

**Pulmonalvaskuläre Effekte
der β Blockade mit Esmolol und der NO Inhalation
bei pulmonalvenöser Hypertonie bei
schwerer Linksherzinsuffizienz**

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Abdul-Hakim Dayeh
aus Hebron
Gießen 2012

Aus der medizinischen Klinik I
Klinik für Kardiologie und Angiologie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Gießen
Direktor: Prof. Dr. med. Christian Hamm

Gutachter: Prof. Dr. Hans Hölschermann
Gutachter: Prof. Dr. Thilo Menges

Tag der Disputation: 01.03.2013

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

1.1. Linksherzinsuffizienz	
1.1.1. Epidemiologie und Ätiologie.....	7
1.1.2. Klinik und Diagnostik.....	8
1.1.3. Therapie.....	10
1.2. Sekundäre pulmonalarterielle Hypertonie bei Linksherzinsuffizienz...	10
1.3. Stickstoffmonoxid (NO).....	15
1.4. Esmolol.....	17
1.5. Ziel der Arbeit.....	18

2. MATERIAL und METHODE

2.1. Patientenkollektiv.....	20
2.2. Untersuchungsablauf	
2.2.1 Vorbereitung der Patienten.....	21
2.2.2. Echokardiographie.....	21
2.2.3. Erfassung der hämodynamischen Parameter und Blutgasanalyse.....	21
2.2.4. Spiroergometrische Untersuchung.....	22
2.2.5. Esmolol-Infusion.....	23
2.2.6. NO-Inhalation.....	23
2.2.7. Testprotokoll.....	24
2.2.8. Statistische Auswertung.....	24

3. ERGEBNISSE

3.1. Hämodynamische Daten in Ruhe und unter Belastung.....	25
3.2. Beeinflussung der hämodynamischen Parameter	
3.2.1. Herzzeitvolumen.....	26
3.2.2. Mittlerer pulmonalarterieller Druck.....	27
3.2.3. Pulmonalkapillärer Verschlussdruck.....	28
3.2.4. Transpulmonaler Gradient.....	29
3.2.5. Pulmonalarterieller Widerstand.....	30
3.2.6. Gemischtvenöse Sättigung.....	31

4.	DISKUSSION.....	33
5.	ZUSAMMENFASSUNG.....	40
6.	SUMMARY.....	42
7.	LITERATUR.....	45
8.	ERKLÄRUNG.....	56
9.	DANKSAGUNG.....	57

Abkürzungen:

ACE-Hemmer	Angiotensin Konverting Enzyme-Hemmer
AHA	American Heart Association
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
BE	Base Excess
BNP	Brain natriuretic Peptide
CGMP	Guanosinmonophosphat
CI	cardiac index
CM	Kardiomyopathie
CNP	C-Typ natriuretic Peptide
CO	cardiac Output
COPD	chronische obstruktive pulmonale Erkrankung
DCM	dilalative Kardiomyopathie
EF	Ejektionsfraktion
EDP	enddiastolischer Druck
ET	Endothelin
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
GTP	Guanosintriphosphat
HF	Herzfrequenz
HIV	humanes immundefizienz-Virus
HOCM	hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
HZW	Herzzeitvolumen
ICM	ischämische Kardiomyopathie
LA	linker Vorhof
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVF	linksventrikuläre Funktion Durchmesser
MPAP	mittlere pulmonalarterielle Druck
MW	Mittelwert
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Assoziation
PA	Pulmonalarterie
PAP	Pulmonalarterielle Druck
PH	pulmonale hypertonie
PCO2	Kohlendioxid partialdruck
PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PO2	Sauerstoffpartialdruck
PPM	parts per Million
PVR	pulmonaler Gefäßwiderstand
PTHrP	parathyroid Hormone related Peptide
RA	rechter Vorhof
RV	rechter Ventrikel
SD	Standardabweichung
SV	Schlagvolumen
SVO2	zentralvenöse Sättigung

SVR
VO2
ZVD

systemischer Gefäßwiderstand
Sauerstoffverbrauch
zentral venöser Druck

1. Einleitung

1.1. Linksherzinsuffizienz

1.1.1. Epidemiologie und Ätiologie

Die Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten internistischen Erkrankungen. Sie hat eine Prävalenz von ca. 2 - 3 %, altersabhängig zeigt sich ein Anstieg der Prävalenz auf 10 - 20 % bei den 70 bis 80 Jährigen (ESC guidelines 2008). Die häufigste Ursache ist die koronare Herzerkrankung (40-75%), oft im Zusammenhang mit arterieller Hypertonie, die in 10 – 50 % Mitursache der Herzinsuffizienz ist. Kardiomyopathien, Erkrankungen der Herzklappen, angeborene Herzfehler und Arrhythmien sind weitere häufige Ursachen einer Herzinsuffizienz. Insgesamt kommt es zu einer Zunahme der Prävalenz und Inzidenz aufgrund des Alterungsprozesses der Bevölkerung und aufgrund der verbesserten medizinischen Möglichkeiten, die zu einem verlängerten Überleben führen. Hierzu zählen z.B. die erweiterten therapeutischen Möglichkeiten bei Myokardinfarkt oder auch die konsequente medikamentöse Sekundärprophylaxe und die standardisierte Therapie bei Herzinsuffizienz. Auch die Implantation von Defibrillatoren sorgt für ein längeres Überleben von Hochrisikopatienten (Milano CA et al. 2012).

Die Prognose ist trotz medizinischer Fortschritte in den vergangenen Jahren, die zu einer Reduktion der Krankenhausletalität und zu einer Verbesserung des Langzeitüberlebens geführt haben, weiterhin schlecht mit einem 1-Jahres-Überleben von 23 % (Macintyre K et al. 2000; Baker DW et al. 2003). Langzeitbeobachtungen der Framingham-Studie zeigen einen 30 %-igen Abfall der Sterblichkeit von den 1950er Jahren bis 1990 (Levy D et al. 2002). Prognosefaktoren, welche die Überlebenschancen beeinflussen, sind die NYHA-Klasse, der Grad der linksventrikulären Funktionseinschränkung, eine begleitende diastolische Funktionsstörung, eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion und eine niedrige maximale periphere Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung sowie ein erhöhter pulmonal arterieller Druck (Ghio et al. 2001, Aaronson KD et al. 1997; Levy WC et al. 2006; Solomon SD et al. 2005, Pardaens K et al. 2000).

1.1.2. Klinik und Diagnostik

Die klinischen Beschwerden beruhen zum einen auf einem Vorwärtsversagen mit unzureichender Gewebepfusion, zum anderen auf einem Rückwärtsversagen mit einem Rückstau des Blutes in Lunge und Leber. Die Hauptbeschwerden sind verminderte Belastbarkeit, Müdigkeit, Schlafstörungen, Inappetenz, Gewichtsverlust, häufiger jedoch Gewichtszunahme, Dyspnoe und Ödeme.

Klinisch wird die Herzinsuffizienz nach der revidierten Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) in vier Stadien eingeteilt (Hoppe et al. 2001) Tabelle 1.1.. Außerdem gibt es seit 2001 eine erweiterte Klassifikation in die Stadien A bis D, die stärker die Ätiologie berücksichtigt und das Risiko einer Progression beurteilt (ACC/AHA 2001) Tabelle 1.2..

Tabelle 1.1. :

Klassifikation der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association in vier Stadien (NYHA I-IV)

Stadium	
NYHA I	Keine körperliche Einschränkung. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina Pectoris.
NYHA II	Leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris bei alltäglicher körperlicher Belastung.
NYHA III	Höhergradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris bei geringer körperlicher Belastung.
NYHA IV	Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

Tabelle 1.2.:

Klassifikation der Herzinsuffizienz nach der American Heart Association in vier Stadien (A-D)

Stadium	
Stadium A	Hohes Herzinsuffizienzrisiko, da Faktoren vorliegen, die stark mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert sind; keine strukturelle Herzerkrankung, noch nie Herzinsuffizienzsymptome
Stadium B	Strukturelle Herzerkrankung, die eng mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist, bisher keine Herzinsuffizienzsymptome
Stadium C	Frühere oder derzeitige Herzinsuffizienzsymptome bei struktureller Herzerkrankung
Stadium D	D Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und schwere Herzinsuffizienzsymptome in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie (spezielle Therapie erforderlich, z. B. Herztransplantation, Katecholamine i. v., Kunstherz)

Die wichtigste apparative Untersuchungsmethode ist die Echokardiographie, mit der systolische und diastolische Funktion zu Beginn und im Verlauf beurteilt werden. Außerdem werden die Morphologie der Kammern, die Klappenfunktionen und eine pulmonale Hypertension erfasst. Das EKG (Elektrokardiogramm) zeigt bei 90% der Patienten Auffälligkeiten wie Rhythmusstörungen, Q-Zacken, Zeichen der Hypertrophie und Erregungsausbreitungs- und Erregungsrückbildungsstörungen. Im Röntgen Thoraxbild können Zeichen der Lungenstauung und Pleuraergüsse sowie die Herzgröße erfasst werden. Laborchemische Untersuchungen geben Aufschluss über mögliche zugrunde liegende Erkrankungen (z.B. Hämochromatose, Hyperthyreose, Phäochromozytom, HIV) oder Begleiterkrankungen (Niereninsuffizienz, Anämie, Leberstauung) und sind während der Therapie unerlässlich (Hyperkaliämie, Hyponatriämie). Zur Verlaufsbeurteilung eignet sich zusätzlich die Spiroergometrie. Neben der Messung der aktuellen Leistungsfähigkeit

(Watt) wird durch das Maß der maximalen peripheren Sauerstoffaufnahme (VO₂max/peak) objektiv der Schweregrad der Herzinsuffizienz erfasst. Bei Kandidaten für eine Herztransplantation wird ein Rechtsherzkatheter durchgeführt, um Herzzeitvolumen (CO) und Cardiac Index (CI) zu bestimmen und die Druckwerte im kleinen Kreislauf zu messen und ggf. eine pharmakologische Testung des pulmonalen Druck- und Widerstandverhaltens durchzuführen.

1.1.3. Therapie

Zur Standardtherapie (ESC guidelines 2008, AHA/ACC guidelines 2005, McMurray et al. 2002) herzinsuffizienter Patienten gehören neben Diuretika, ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmern oder AT (Angiotensin)-II-Rezeptorenblockern auch die Gabe eines langwirksamen Betablockers. Für Bisoprolol, Metoprolol und Carvedilol konnte in großen (1094 - 3991 Patienten), prospektiven, doppelblinden, placebo-kontrollierten, randomisierten Studien bei herzinsuffizienten Patienten (NYHA II-IV; EF mindestens <40%) ein eindeutiger Überlebensvorteil nachgewiesen werden (CIBIS II investigators, 1999; Packer et al. 1996; MERIT-HF study group 2001). Der Vorteil war so eindeutig, dass die CIBIS-II-Studie und die Carvedilol-Studie frühzeitig abgebrochen wurden. Carvedilol ist ein nicht selektiver Betablocker mit zusätzlichen vasodilatierenden Eigenschaften über eine α_1 -antagonisierende Wirkung. Metoprolol und Bisoprolol wirken β_1 -selektiv und haben keinen vasodilatierenden Effekt.

Der Effekt der Betablocker beruht darauf, dass das insuffiziente Herz vor der adrenergen Überstimulation geschützt wird. Durch Betastimulation kommt es z.B. zum Wachstum von Kardiomyozyten, positiver inotroper und chronotroper Antwort, einer gesteigerten Toxizität und Apoptoseinduktion der Kardiomyozyten (Bristow et al. 2000, Communal C et al. 2005). Es wurde gezeigt, dass Betablocker die Mortalität von Patienten mit Herzinsuffizienz um 35 % senken und auch die Häufigkeit der Hospitalisierungen um 36% mindern (Brophy et al. 2001).

1.2. Sekundäre pulmonalarterielle Hypertonie bei Linksherzinsuffizienz

In der pulmonalen Strombahn liegt ein niedriger Perfusionswiderstand vor, der darauf

beruht, dass muskuläre Arterien über teilmuskularisierte Gefäße in nicht muskuläre Arteriolen übergehen (Olschewski et al. 1999). Im Gegensatz zur hypoxischen Vasodilatation der Organe des Systemkreislaufes kommt es zu einer hypoxischen Vasokonstriktion in der pulmonalen Strombahn (Euler-Liljestrand-Mechanismus). Nimmt die Ventilation in einem Teil der Lunge ab, führt das zu lokaler Hypoxie und zur reflektorischen Konstriktion der Blutgefäße der Lunge in diesem Lungenabschnitt. Dadurch wird verhindert, dass Blut die Lunge passieren kann, ohne oxygeniert zu werden (Euler US. und Liljestrand G. 1946). Der pulmonale Druck bleibt auch bei steigendem Blutfluss durch eine aktive Vasodilatation und Recruitment von in Ruhe nicht perfundierten Lungengefäßen konstant.

Aufgrund klinischer Gesichtspunkte wird zwischen verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie unterschieden. Akute und chronische, präkapilläre und postkapilläre pulmonale Hypertonie. Sowie pulmonale Hypertonie mit oder ohne Ventilations-Perfusions-Missverhältnis.

Tabelle 1.3 : Aktuelle klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Dana Point, 2008)

1. Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)

Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH)

Familiäre pulmonalarterielle Hypertonie (FPAH)

Assoziierte Formen bei: Kollagenosen, angebore Herzfehler , Portale Hypertonie, Infektionen, Medikamenten und GiftstoffeN, anderen Erkrankungen

2. Pulmonale Hypertonie bei Erkrankung des linken Herzens

Systolische oder diastolische Dysfunktion,

Linksseitige Klappenerkrankung (Mitral- oder Aortenklappenfehler)

3. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie

COPD

Interstitielle Lungenerkrankung

Inadäquate Ventilation

4. Chronisch thromboembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH)

Thromboembolischer Verschluss der Lungenarterien
nicht-thromboembolische Lungenembolie

5. Pulmonale Hypertonie unklarer multifaktorieller Mechanismen

Entzündlich (Schistosomiasis, Sarkoidose)
Kompression von Pulmonalgefäßen

Eine manifeste pulmonale Hypertonie liegt vor, wenn der systolische pulmonalarterielle Druck auf über 30 mm Hg ansteigt oder der mittlere pulmonalarterielle Druck Werte über 25 mm Hg erreicht. Bei einer chronisch linksventrikulären Dysfunktion ist der Anstieg des linksventrikulären Füllungsdrucks mit einer passiven Erhöhung des pulmonalvenösen Drucks infolge eines Rückstaus des Blutflusses vor dem linken Herzen verbunden. Die pulmonalvenöse Stauung kann zu einer aktiven Vasokonstriktion der präkapillären pulmonalen Widerstandsgefäße mit einem Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstands (PVR) führen, wodurch sich der transpulmonale Druckgradient erhöht. Der pulmonalarterielle Druck hängt im weiteren von der rechtsventrikulären Funktion ab. Obwohl der normale rechte Ventrikel systolische Drucke von maximal 45-50 mm Hg aufbringen kann, sind wesentlich höhere Drucke möglich, wenn eine pulmonale Hypertonie sich langsam entwickelt und der rechte Ventrikel die Möglichkeit hat, sich zu adaptieren. Umgekehrt kann bei einem versagenden rechten Ventrikel der gemessene pulmonalarterielle Druck relativ gering sein, obwohl ein hoher pulmonalvaskulärer Widerstand vorliegt (Moraes et al. 2000).

Zahlreiche Mediatoren endothelialen und thrombozytären Ursprungs sind an der vaskulären Regulation der Lungenstrombahn beteiligt: Serotonin, Angiotensin I und II, Endothelin und Thromboxan sind potente Vasokonstriktoren in der pulmonalen Strombahn. Außerdem besitzen sie weitere nachteilige Eigenschaften, die eine Hypertrophie und Hyperplasie glatter Muskelzellen bewirken, zu Zellproliferation führen, die Synthese extrazellulärer Matrix steigern und die Synthese von Wachstumsfaktoren stimulieren. Die vermehrte und dauerhafte Freisetzung dieser

genannten Mediatoren bei Erhöhung des pulmonalen Blutdruckes, führt zum Gefäßremodelling und Ausbildung einer permanenten pulmonalen Hypertonie. Als vasodilatatorische Mediatoren wirken Prostacyclin und Stickstoffmonoxid (NO). Ersteres bewirkt eine Relaxation der glatten Muskulatur und hemmt die Plättchenaggregation (Braunwald 2008).

Die Prognose herzinsuffizienter Patienten hängt nicht nur von der linksventrikulären Funktion ab, sondern wird zudem entscheidend von der rechtsventrikulären Funktion (Baker et al. 1984) und dem pulmonalarteriellen Druck beeinflusst (Ghio et al. 2001). Pulmonale Hypertonie ist eine häufige Komplikation bei chronischer Herzinsuffizienz (Mancini et al. 1995).

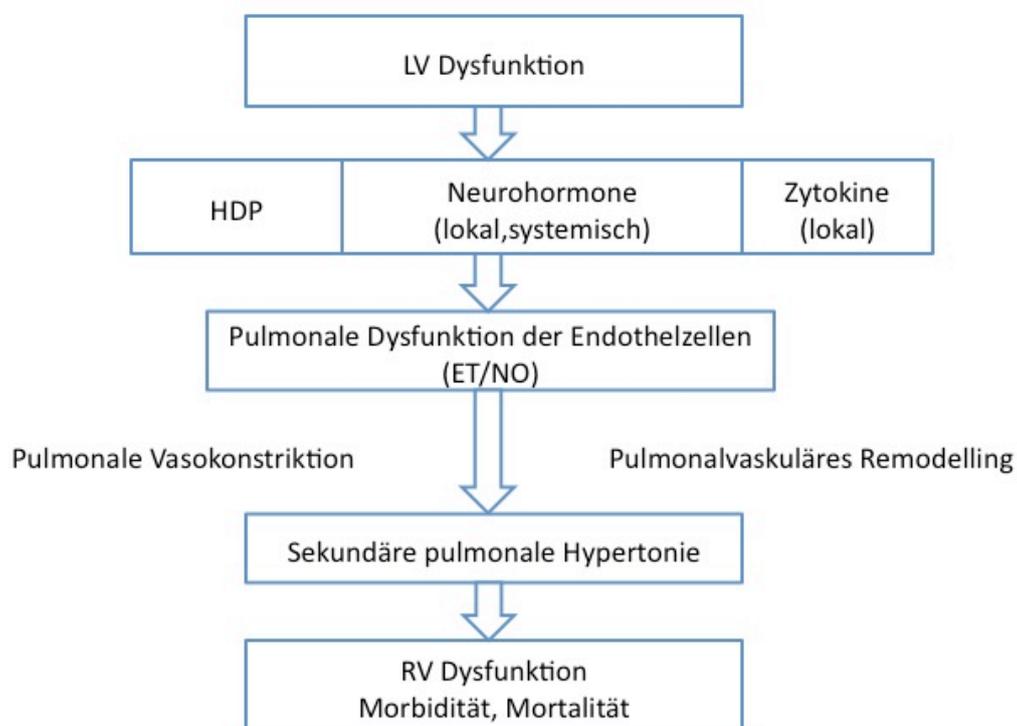


Abbildung 1: Modellvorstellung zur Beziehung zwischen einer linksventrikulären Dysfunktion und sekundären Veränderungen, die zur Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie beitragen können.

Ein Anstieg des Endothelins (ET) und/oder ein Abfall des endothelabhängigen NO im pulmonalen Gefäßsystem können pathophysiologische Veränderungen der

Gefäßstruktur und -funktion auslösen, die die Langzeitmorbidity und -mortality negativ beeinflussen.

(Moraes DL, Colluci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: S.1719).

Butler et al. wiesen nach, dass global herzinsuffiziente Patienten mit erhöhten pulmonalarteriellen Ausgangswerten unter Belastung einen signifikanten Abfall des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCWP) und gleichzeitig einen erhöhten rechtsatrialen Druck hatten. Diese Druckkonstellation wurde als Zeichen für eine verminderte Perfusion der Lungenstrombahn aufgrund des erhöhten Lungengefäßwiderstandes interpretiert, sodass es zu einer vermehrten Trikuspidalinsuffizienz und zu einer verminderten Vorlast des linken Ventrikels kommt. Zudem wurde ein Abfall des Herzzeitvolumens (CO) des linken Ventrikels registriert (Butler et al. 1999). Patienten, die zusätzlich zur Linksherzinsuffizienz eine pulmonale Hypertonie mit sekundärer Rechtsherzinsuffizienz haben, sind also besonders in Belastungssituationen aufgrund der eingeschränkten pulmonalen Hämodynamik stärker beeinträchtigt als Patienten ohne pulmonale Hypertonie.

Zur Testung der Vasoreaktivität der präkapillären Widerstandgefäße der Lungenstrombahn stehen Substanzen wie Adenosin und Epoprostenol intravenös oder NO inhalativ zur Verfügung. Eine positive Antwort auf vasodilatierende Substanzen korreliert mit einem verbesserten Überleben (Badesch et al. 2004, Rich et al. 1992) und deutet auf eine Behandelbarkeit des Lungenhochdruckes.

Die pulmonalarteriellen Druckwerte und insbesondere der transpulmonale Gradient sind außerdem im Hinblick auf eine mögliche Herztransplantation von großer Bedeutung, da nur bei Reversibilität einer pulmonalarteriellen Hypertonie eine Transplantation in Frage kommt (Klotz et al. 2003; Klotz et al. 2005). Bei drohendem Rechtsherzversagen nach orthotoper Herztransplantation wird NO inhalativ zur Senkung des rechtsventrikulären Druckes und des pulmonalen Gefäßwiderstandes eingesetzt (Stobierska-Dzierzek B et al. 2001; Ardehali A et al. 2001). Hierbei hat sich gezeigt, dass Konzentrationen über 20 ppm (parts per million) keine zusätzliche hämodynamische Wirkung erbringen (Ichinose et al. 2004).

In der Lunge liegen sowohl alpha- als auch β_1 - und β_2 - Rezeptoren (im Verhältnis 3:1) vor, jedoch gibt es bisher nur wenige Daten über die Wirkung einer

Betablockade auf die pulmonale Zirkulation (Carstairs et al. 1985). Es konnte bisher gezeigt werden, dass die Applikation von Isoproterenol über eine beta-adrenerge Stimulation zu einer Senkung des pulmonalen Tonus im präkapillären Gefäßbett führt (Olschewski et al. 1999), sodass im Umkehrschluß interessant ist, ob eine Betablockade einen Anstieg bewirkt, welcher in der Herztransplantationsphase als ungünstig einzuschätzen ist.

1.3. Stickstoffmonoxid (NO)

NO ist ein geruchloses, farbloses Gas, das nur in geringem Maße wasserlöslich ist. Initial von Ignarro und Palmer 1987 als (Endothelium derived relaxing Faktor) identifiziert, wird NO überwiegend in Endothelzellen gebildet und ist ein potenter pulmonaler Vasodilatator. Darüber hinaus hemmt NO in vitro die Proliferation glatter Muskelzellen sowie die Thromozytenaggregation (Olschewski et al. 2001).

Nach Inhalation diffundiert NO durch die alveolare Kapillarmembran zu den glatten Muskelzellen der pulmonalen Gefäße. Dort bewirkt es über eine Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase die Konversion von Guanosin triphosphat (GTP) zu zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP), welches wiederum über eine Aktivierung der Proteinkinase und Herabsetzung des zytoplasmatischen Kalziumspiegels zu einer Hemmung der Aktin-Myosininteraktion und damit zu einer Abnahme des Vasotonus führt (Olschewski 2000).

Die physiologischen Voraussetzungen für die pulmonale Selektivität sind die inhalative Verabreichung, die kurze Halbwertszeit von NO im Bereich von Sekunden und die hohe Affinität von NO zu Hämoglobin, wodurch NO deaktiviert wird. NO, das die Alveolen per Inhalation erreicht, diffundiert in die glatte Gefäßmuskulatur der Pulmonalgefäße und wirkt dort vasodilatierend. NO, das in das zirkulierende Blut diffundiert, wird durch Bindung an Hämoglobin deaktiviert, sodass eine systemische Vasodilatation ausbleibt (Forstell et al. 1993).

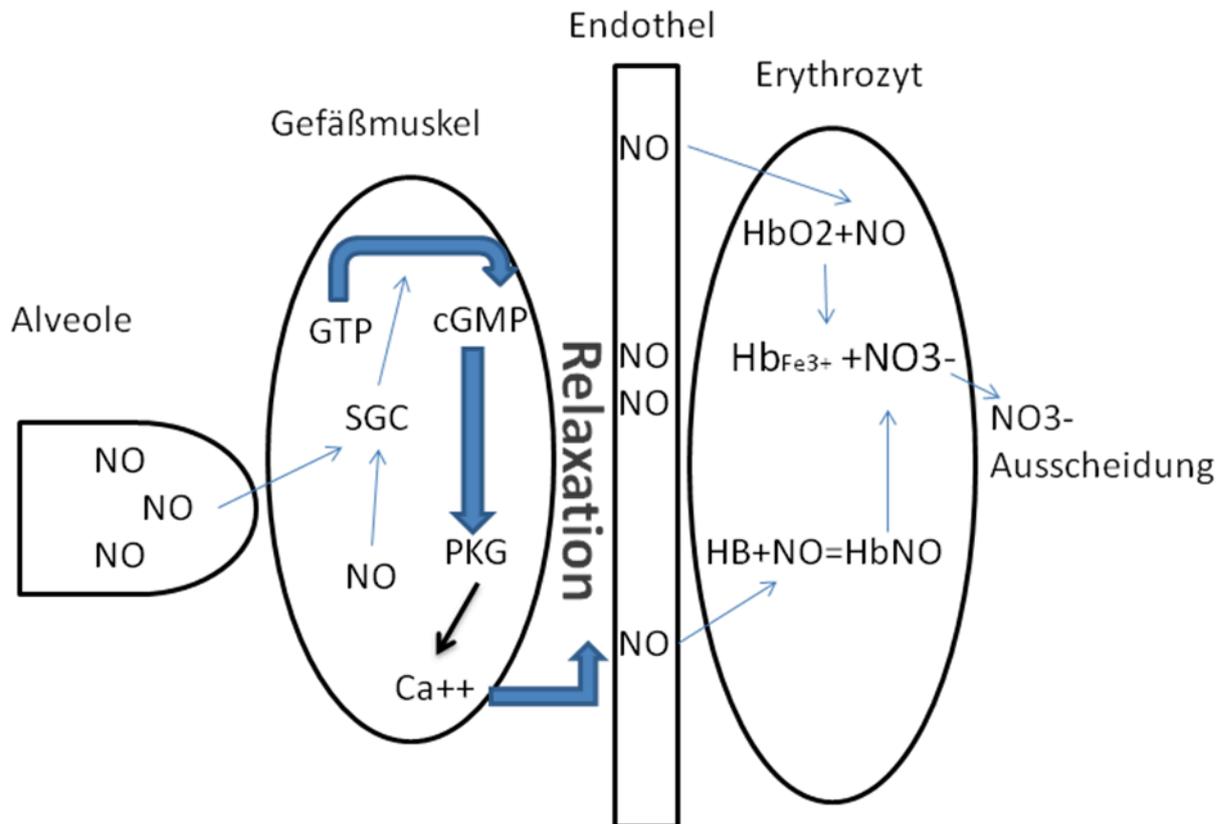


Abbildung 2: Darstellung des intrazellulären Wirkmechanismus von NO auf die glatte Muskelzelle bei der NO-Inhalation:

[NO aktiviert die lösliche Guanylatzyklase (**SGC**), dadurch wird aus (**GTP**) (**cGMP**) hergestellt. **cGMP** aktiviert die Proteinkinase G (**PKG**) und über weitere Reaktionen sinkt der intrazellulären Kalziumspiegels, was zur Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur führt.]

Die Wirksamkeit des cGMP ist lokal begrenzt, da es durch Phosphodiesterasen hydrolysiert oder aus der Zelle entfernt wird. Die lokale Wirkung von NO wird außerdem dadurch verstärkt, dass es bei Übertritt ins Blut durch Hämoglobin schnell aufgenommen und inaktiviert wird (Wannmalm et al. 1993). Inhaliertes NO erreicht nur die ventilierten Areale der Lunge und führt dort zu einer verbesserten Perfusion (pulmonal-selektive Vasodilatation) und somit zu einer besseren Oxygenierung des Blutes. Im Gegensatz dazu haben intravenös applizierte Vasodilatoren den negativen Effekt einer diffusen Vasodilatation auch in Regionen verminderter Ventilation, sodass es über einen Anstieg der intrapulmonalen Shunts zu einer verminderten Oxygenierung kommt (Rossaint R et al. 1993).

Die inhalative Verabreichung von NO kann den pulmonalen Hochdruck bei

Krankheitsbildern unterschiedlicher Ätiologie selektiv senken: bei hypoxischer Vasokonstriktion, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Adult-respiratory-distress-Syndrom (ARDS), persistierender pulmonaler Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN), idiopathischer pulmonaler Fibrose, pulmonaler Hypertonie bei Kollagenerkrankungen, Lungenödem bei Höhenkrankheit (high-altitude pulmonary edema), primärer pulmonaler Hypertonie (PPH), angeborenen Herzerkrankungen, Mitralklappenerkrankungen, und wird zur Evaluierung von Patienten zur Herztransplantation und bei pulmonaler Hypertonie bei linksventrikulärer Dysfunktion genutzt (Olschewski et al. 2006, Murthy et al 1996, Roissant et al. 1993).

Wie oben beschrieben, korreliert eine positive Reaktion auf die Gabe von Vasodilatoren mit einem verbesserten Überleben. Jedoch haben sich intravenös verabreichte Pharmaka wie Prostacyclin und Calciumkanalblocker als nicht sicher erwiesen, da sie in einigen Fällen durch die systemische Gabe zu schwerer Hypotension, einem erhöhtem intrapulmonalem Rechts-Links-Shunt und tödlichem Ausgang führten (Ricciardi et al. 1998; Krasuski et al. 2000).

Neben den oben beschriebenen Effekten von NO als potenter Vasodilatator auf das pulmonale Gefäßsystem ist NO eine wichtige Therapieoption bei der Behandlung der Rechtsherzinsuffizienz nach Herztransplantation. NO reduziert den pulmonalvaskulären Widerstand, den pulmonalen Druck und verbessert die rechtsventrikuläre Funktion (Adrehali et al). Ebenfalls nach kardiochirurgischen Eingriffen bei Patienten mit eingeschränkter Ventrikelfunktion und bei angeborenen Herzfehlern spielt die Therapie mit NO eine wichtige Rolle in der postoperativen Phase.

1.4. Esmolol

Esmolol ist ein kurzwirksamer (mittlere Halbwertszeit 9 Minuten; Bereich 4-16 min), vorwiegend β_1 -selektiver Betarezeptorenblocker, der intravenös appliziert wird (Volz-Zang et al. 1994). Auch bei der Gabe hoher Esmolol-Dosen (500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) blieb die Blockade von β_2 -Rezeptoren unter der Nachweisgrenze. Bei kontinuierlicher intravenöser Gabe beginnt die Wirkung nach 2 Minuten, nach 5 Minuten zeigt sich

eine 90%-ige Rezeptorblockade. Diese endet 18 bis 30 Minuten nach Beendigung der Infusion. Esmolol ist 45 Minuten nach Infusionsende nicht mehr nachweisbar, auch hämodynamische Veränderungen sind vollständig zurückgegangen. Der Abbau erfolgt unabhängig von Nieren- und Leberfunktion über Esterasen der Erythrozyten (Wiest 1995). Normalerweise wird Esmolol in Infusionsraten von 25 bis 300 µg/kg/min in Kombination mit einer initialen Startdosis oder einem Bolus appliziert (Barbier et al. 1995).

Systemisch sorgt Esmolol für einen Abfall von Blutdruck, Herzfrequenz und Herzzeitvolumen. Der pulmonale Widerstand in Ruhe wird durch Esmolol nicht beeinflusst (Tobias et al. 1990). In der Lunge kommt es nicht zu einer erhöhten Bronchoreagibilität; selbst bei Patienten mit COPD konnten Gold et al. nur bei 6% einen minimalen Effekt auf die Lungenfunktion nachweisen (Gold et al. 1991). Auch der Einsatz von Esmolol bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt oder mit Herzinsuffizienz kann als sicher bewertet werden (Mooss et al. 1994; Barbier et al. 1995; Hauptmann et al. 2002).

1.5. Ziel der Arbeit

Die Studie untersucht die akuten hämodynamischen Effekte einer kurzzeitigen β_1 -Blockade mit Esmolol bei Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz (NYHA Stadium II-IV) unterschiedlicher Ätiologie. Die untersuchten Patienten wurden bei schwerer Linksherzinsuffizienz aus rein klinischen Gründen als potentielle Herztransplantationskandidaten einer Rechtsherzkatheteruntersuchung mit pharmakologischer Testung zugeführt. Es wurde routinemäßig untersucht, ob eine fixierte oder reversible pulmonale Widerstandserhöhung vorliegt. Eine fixierte pulmonale Hypertonie mit deutlich erhöhten pulmonalarteriellen Widerständen (> 3 wood-Units) oder ein transpulmonaler Gradient (TPG) von mehr als 15 mmHg, die nicht medikamentös senkbar sind, gelten als Kontraindikation für eine Herztransplantation (Richtlinien der Organtransplantation, Bundesärztekammer 2008).

In randomisierter Reihenfolge wurde eine submaximale spiroergometrische Belastungsuntersuchung mit und ohne Esmolol-Infusion durchgeführt. Danach erfolgte eine Überprüfung der akuten pulmonalen Vasoreaktivität unter inhalativem NO mit und ohne Esmolol-Infusion. Unter Belastung wird vermehrt Adrenalin und

Noradrenalin ausgeschüttet, was unter physiologischen Bedingungen zu einer Steigerung der HZV führt.

Kernfragen waren, ob Esmolol neben den bekannten und gut charakterisierten Effekten auf die kardiale und systemische Hämodynamik auch direkte Effekte auf die pulmonale Zirkulation und den Gasaustausch in Ruhe, unter Belastung und unter der inhalativen Gabe von NO besitzt.

Diese Fragen haben vor allen in Hinsicht auf die mögliche Herztransplantation eine Bedeutung, da der Lungenhochdruck und seine Beeinflussung durch eine β Blockertherapie das perioperative Outcome beeinflussen können und β Blocker bei isolierter schwerer pulmonalerarterieller Hypertonie aus ähnlichen Gründen kontraindiziert sind.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

In dieser Arbeit wurden 11 Patienten untersucht, die in der Klinik für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Gießen aufgrund ihrer Herzinsuffizienz zur Evaluation einer orthotopen Herztransplantation im Zeitraum von April 2004 bis Januar 2005 evaluiert wurden. Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten war 2,67: 1 (8 Männer, 3 Frauen). Der Altersmedian betrug 55 Jahre (mittleres Alter 54,1 Jahre, Altersspanne 46 bis 63 Jahre). Als Ursache der Herzinsuffizienz lag bei 4 Patienten eine dilatative Kardiomyopathie (DCM) vor, 6 waren ischämischer Genese, und ein Patient litt unter einer restriktiven Kardiomyopathie. Die Diagnosen beruhen auf echokardiographischen, koronarangiographischen und histopathologischen Befunden.

Echokardiographisch ließ sich bei allen Patienten eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (LVEF $22,2 \% \pm 2,6$) und eine enddiastolische Dilatation des linken Ventrikels (LVEDD $65,1 \pm 3,9$ mm) nachweisen. Alle Patienten waren klinisch stabil und erhielten eine optimierte medikamentöse Therapie bestehend aus langwirksamen Betablockern, ACE-Hemmern oder AT-II-Rezeptorblockern und Aldosteronantagonisten sowie teilweise Diuretika (9 Patienten), Digitalis (4 Patienten) oder Amiodaron (1 Patient). Die Ein- und Ausschlusskriterien zu dieser Studie sind Tabelle 2.1 aufgelistet.

Tabelle 2.1: Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Linksherzinsuffizienz NYHA Stadium II-IV (ischämisch, DCM, etc.)	schwere COPD/Emphysem ($FEV_1 < 1L$) mit irreversibler Obstruktion
LVEF $< 40 \%$	Asthma bronchiale
normales PQ-Intervall im EKG ($\leq 0,12$ sec)	Arterielle Hypotonie (RR sys < 100 mmHg)
Alter > 18 Jahre	Anämie ($\text{♂ Hb} < 12$ g/L, $\text{♀ Hb} < 10$ g/L)
Schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie	höhergradige Niereninsuffizienz (Krea $> 1,5$ mg/dl)

	Transaminasenerhöhung (> 3 fach des oberen Normalwertes)
	insulinpflichtiger Diabetes mellitus
	HOCM
	hochgradige Aorten- und Mitralstenose (Grad III und IV)

2.2. Untersuchungsablauf

2.2.1. Vorbereitung der Patienten

Nach erfolgreichen Genehmigungsverfahren durch die hiesige Ethikkommission und nach schriftlichem Einverständnis der Patienten wurde die bestehende Betablockertherapie für jeweils 5 Halbwertszeiten im Rahmen eines stationären Aufenthaltes vor der Untersuchung pausiert. Während der Untersuchung erfolgte die kontinuierliche Überwachung mittels 12-Kanal-EKG, die diskontinuierliche (alle 5 min) nicht invasive Blutdruckmessung am Oberarm und die pulsoxymetrische Bestimmung der Sauerstoffkonzentration.

2.2.2. Echokardiographie

Echokardiographisch wurden vor der Untersuchung in Ruhe die rechts- und linksventrikuläre Funktion sowie der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) untersucht.

2.2.3. Erfassung der hämodynamischen Parameter und Blutgasanalyse

Zur Messung der pulmonalen und rechtskardialen Hämodynamik wird ein Rechtsherzkatheter in Seldinger-Technik (Seldinger 1953) über die Vena jugularis interna in die Arteria pulmonalis (Swan Ganz Katheter, 7F, Baxter, USA) platziert. Hämodynamische Parameter (siehe Tabelle 2.2) werden mittels eines Agilent® M4 Monitors erfasst und das Herzzeitvolumen, der Herzindex und die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion basierend auf dem Fick'schen Prinzip errechnet.

Zusätzlich werden Blutproben zur Analyse der Plasmaspiegel von atrialem

natriuretischem Peptid (ANP) and brain natriuretischem Peptid (BNP), parathyroid hormone related Peptid (PTHrP) zu definierten Zeiten des Untersuchungsprotokolls aus dem distalen Schenkel des Pulmonalarterienkatheters abgenommen.

Tabelle 2.2: Hämodynamische Parameter

HF	Herzfrequenz (/min)
RR _{syst}	Blutdruck systolisch (mmHg)
RR _{diast}	Blutdruck diastolisch (mmHg)
HZV	Herzzeitvolumen (l/min)
CI	Herzindex (l/min/m ²)
mPAP	Mittlerer Pulmonalarteriendruck (mmHg)
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (mmHg)
CVD	Zentraler Venendruck (mmHg)
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand (dyn x sec x cm ⁻⁵)
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand (dyn x sec x cm ⁻⁵)
AVD O ₂	Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (%)
SvO ₂	Gemischt venöse Sättigung (%)

2.2.4. Spiroergometrische Untersuchung

Die spiroergometrischen Belastungsuntersuchungen wurden simultan mit der Rechtsherzkatheteruntersuchung in der Zeit von April 2004 bis Januar 2005 mit einem Gerät der Firma Sensormedics (VO₂ max 2130 V 6200; California, USA) durchgeführt. Vor jeder Untersuchung wurde das Gerät zur Messung der Atemgaskonzentrationen und des Tidalvolumens kalibriert. Die Patienten wurden in halbsitzender Position mit 30 Watt belastet und erreichten so submaximale aerobe Werte. Sie atmeten durch ein Mundstück, das kontinuierlich die Sauerstoff (O₂)- und Kohlendioxidkonzentrationen (CO₂) der Ein- und Ausatemluft misst (O₂: Zirkonium-Analyser; CO₂: Infrarot-Analyser; Sensormedics Vmax 2130; Sensormedics USA). Blutproben zur Analyse der Blutgase wurden zu definierten Zeiten des Untersuchungsprotokolls am Ohrläppchen radiometrisch gemessen (Radiometer ABL 520, Copenhagen) (siehe Tabelle 2.3). Folgende Parameter wurden durch das

Spiroergometer von Atemzug zu Atemzug erfasst:

Minutenvolumen (VE), Sauerstoffverbrauch (VO_2), Sauerstoffäquivalent (VE/VO_2) and Kohlendioxidäquivalent (VE/VCO_2).

Tabelle 2.3: Blutgasparameter

PO ₂	Sauerstoffpartialdruck (kPa)
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck (kPa)
BE	Base Excess (mmol/l)
O _{2sat}	Sauerstoffsättigung (%)

2.2.5. Esmolol-Infusion

Die Infusion wurde zur Aufsättigung zunächst mit einer Rate von 500 µg/kg/min über 2-3 Minuten begonnen. Es folgte eine kontinuierliche Infusionsrate von 100 bis 200 µg/kg/min abhängig von hämodynamischen Veränderungen und individueller Verträglichkeit. Zum Erreichen der Zieldosis wurde die Infusionsrate schrittweise um 50 µg/kg/min auf maximal 200 µg/kg/min erhöht. Die durchschnittliche Dosis lag bei $127 \pm 14,8$ µg/kg/min. Die Zieldosis wurde als erreicht betrachtet bei einem Abfall der Herzfrequenz, des systolischen Blutdruckes oder der SvO₂ um ≥ 10 %.

Basierend auf den pharmakodynamischen Eigenschaften von Esmolol erfolgten die hämodynamischen Messungen und die Blutentnahmen nach zehnmütiger Infusion der individuell maximalen Dosis.

2.2.6. NO-Inhalation

Die inhalative Gabe von NO wurde über ein Präzisionsregelventil aus Edelstahl der Fa. Messer Griesheim dosiert und in den Inspirationsschenkel des Y-Mundstückes geleitet. Dabei wurde durch eine Nasenklammer die Möglichkeit der Nasenatmung verhindert. Mit einem im Expirationsschenkel des Inhalationssystems platzierten NO-Sensor (Fa. Mikrogas Deko, Typ Mg 2000) wurde die NO-Konzentration des Exhalats während der NO-Applikation bestimmt.

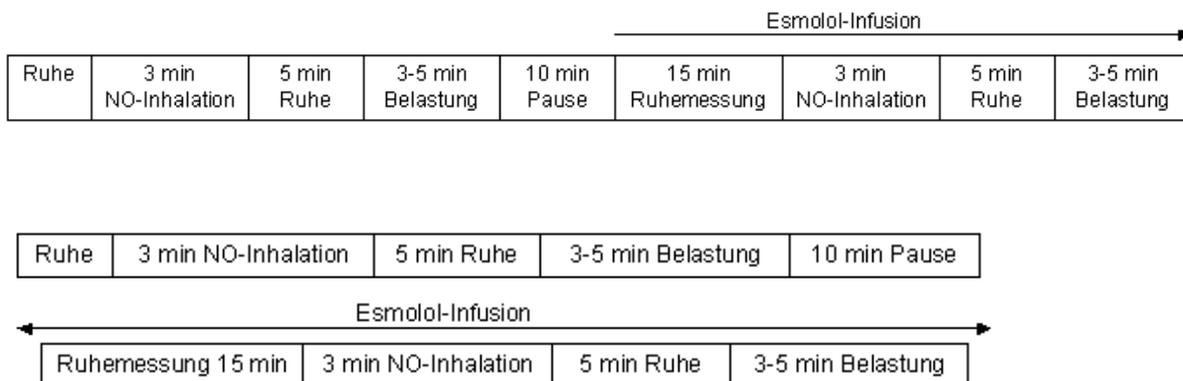
Der Dosis-Zielbereich liegt im Bereich von 20 ppm (parts per million) im

Expirationsschenkel. Die Erfassung der hämodynamischen echokardiographischen und Laborparameter erfolgte, nachdem die NO-Dosis über zehn Minuten konstant gewesen war.

2.2.7. Testprotokoll:

1. hämodynamische Messung und Probenentnahme in **Ruhe**
2. hämodynamische Messung und Probenentnahme mit **NO-Inhalation**
3. hämodynamische Messung und Probenentnahme mit **Belastung mit 30 Watt**
4. hämodynamische Messung und Probenentnahme mit **Esmolol**
5. hämodynamische Messung und Probenentnahme mit **Esmolol und NO-Inhalation**
6. hämodynamische Messung und Probenentnahme mit **Esmolol und Belastung mit 30 Watt**

Flussdiagramm



2.2.8. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit dem Programm Excel für Windows durchgeführt. Die Daten wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt. Die Daten in Ruhe, unter Esmolol-Infusion, unter NO-Inhalation und unter Belastung wurden mit dem gepaarten students t-Test verglichen, $p < 0.05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

3.1. Hämodynamische Daten in Ruhe und unter Belastung

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.1 aufgelistet. In Ruhe und bei Belastung waren die Partialdrucke für Sauerstoff und Kohlendioxid (pO_2 , pCO_2) sowie die Sauerstoffsättigung (O_{2sat}) leicht vermindert im Vergleich zur Norm. Es kam jedoch durch die körperliche Belastung nicht zu einem signifikanten Abfall der Partialdrucke oder der Sättigung. Im Gegensatz dazu fiel jedoch der Base Excess signifikant durch die Belastung ab. Die Werte waren aber sowohl in Ruhe als auch bei Belastung im Normbereich.

In Ruhe war die Herzfrequenz im oberen Normbereich und stieg unter Belastung um 10 Schläge/min an. Der Anstieg ist signifikant. Der Blutdruck ist mit dem systolischen Wert normal und mit dem diastolischen Wert an der Grenze zu hoch-normal. Durch die Belastung kam es zu einem Anstieg des systolischen Wertes und einem Abfall des diastolischen. Das Herzzeitvolumen und somit auch der Herzindex waren pathologisch vermindert. Sie stiegen unter Belastung jedoch signifikant an. Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck, der zentralvenöse Druck und auch der mittlere pulmonalarterielle Druck waren schon in Ruhe pathologisch erhöht und stiegen infolge der Belastung noch weiter an ($p < 0,001$). Pulmonaler und systemischer Widerstand waren ebenfalls in Ruhe erhöht, fielen unter Belastung signifikant ab, blieben jedoch pathologisch.

Tabelle 3.1: Hämodynamische und blutgasanalytische Daten in Ruhe und unter Belastung. Normwerte in Ruhe

	In Ruhe	Unter Belastung	p	Normwerte in Ruhe		
	MW	SD	MW	SD		
PO₂ (mmHg)	69,7	6,5	66,2	12,4	0,088	72-107
pCO₂ (mmHg)	34,3	5,0	33,2	7,5	0,299	35-45
O_{2sat} (%)	93,1	1,5	91,3	2,7	0,084	94-98
Base Excess (mmol/l)	0,88	1,8	-0,71	2,4	<0,001	-2 bis +2

HF (/min)	95,8	17,3	106,1	16,3	< 0,001	60-100
RR_{syst} (mmHg)	120,6	19,8	130,2	37,9	0,085	< 120
RR_{diast} (mmHg)	84,5	13,4	81,1	23,6	0,185	< 80
HZV (l/min)	3,6	1,3	4,6	1,8	0,001	4,5-6
CI (l/min/m²)	1,8	0,5	2,3	0,8	< 0,001	2,5-4
mPAP (mmHg)	29,9	13,2	40,5	11,2	< 0,001	18-20
PCWP (mmHg)	15,5	9,9	23,8	8,0	0,001	4-12
ZVD (mmHg)	4,9	3,9	12,9	5,0	< 0,001	5
PVR (dyn x sec x cm⁻⁵)	336,4	157,1	315,5	236,9	0,019	45-120
SVR (dyn x sec x cm⁻⁵)	2177,1	568,6	1826,6	1732,8	< 0,343	900-1400
SvO₂ (%)	58,9	7,9	29,5	12,5	< 0,001	75

p < 0,005 ist signifikant. MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

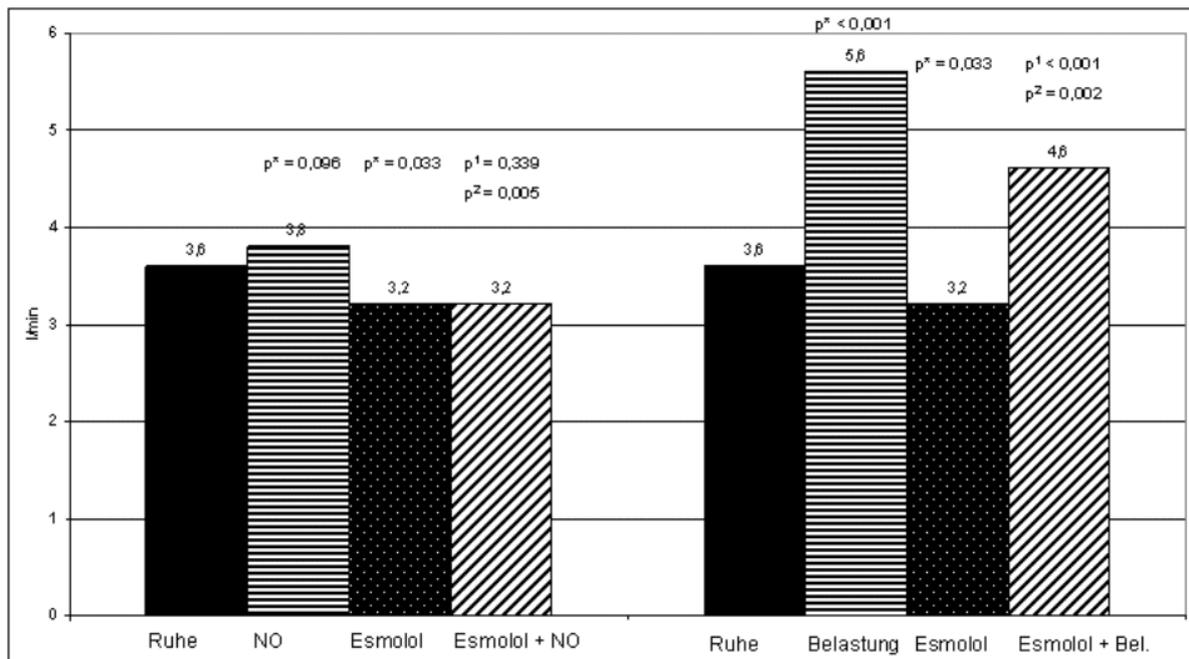
3.2. Beeinflussung hämodynamischer Parameter

3.2.1. Herzzeitvolumen

In Ruhe kommt es durch die Inhalation von NO zu einem nicht signifikanten Anstieg des Herzzeitvolumens (p = 0,096). Esmolol bewirkt einen signifikanten Abfall des Herzzeitvolumens (p = 0,033). Unter laufender Esmolol-Infusion zeigt eine zusätzliche NO-Applikation keinen signifikanten Einfluss auf das Herzzeitvolumen (p = 0,339) (siehe Grafik 3.1).

Durch Belastung steigt das Herzzeitvolumen signifikant an (p < 0,001). Auch während der Esmolol-Infusion kommt es zu einem signifikanten Anstieg durch die Belastung (p < 0,001), allerdings ist dieser Anstieg signifikant reduziert (p = 0,002).

Grafik 3.1: Herzzeitvolumen in l/min

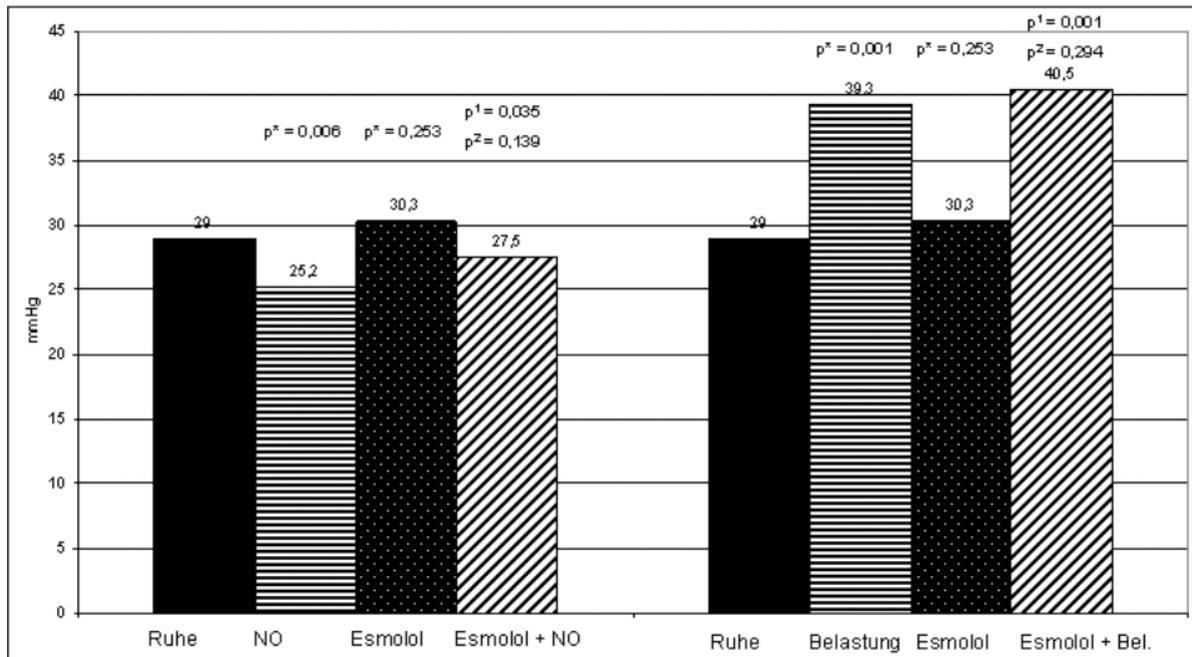


$p < 0,05$ ist signifikant. p^* : Vergleich zum Wert in Ruhe; p^1 : Vergleich zum Wert mit Esmolol-Infusion in Ruhe; p^2 : Vergleich zum entsprechenden Wert ohne Esmolol-Infusion (NO in Ruhe mit Esmolol + NO in Ruhe/Belastung mit Esmolol + Belastung).

3.2.2. Mittlerer pulmonalerarterieller Druck

Der mittlere pulmonalerarterielle Druck ist in Ruhe bereits leicht erhöht und sinkt signifikant durch die Inhalation von Stickstoffmonoxid ($p = 0,006$). Esmolol bewirkt keine signifikante Änderung des pulmonalerarteriellen Druckes ($p = 0,253$). Eine zusätzliche NO-Inhalation zeigt jedoch wieder eine signifikante Drucksenkung während gleichzeitiger Esmolol-Infusion ($p = 0,035$). Der Vergleich des pulmonalerarteriellen Druckabfalles unter NO-Applikation mit und ohne Esmololgabe zeigt eine nicht signifikant abgeschwächte Antwort auf NO unter Esmolol ($p = 0,139$). Die Belastung mit 30 Watt führt zu einem signifikanten Anstieg des pulmonalerarteriellen Druckes ($p = 0,001$). Auch die Belastung während Esmolol-Infusion führt zu einem signifikanten Druckanstieg im Vergleich zur Esmolol-Infusion in Ruhe ($p = 0,001$). Der Druckanstieg während der Belastung wird durch Esmolol nicht signifikant beeinflusst ($p = 0,294$).

Grafik 3.2: Mittlerer pulmonalarterieller Druck in mmHg



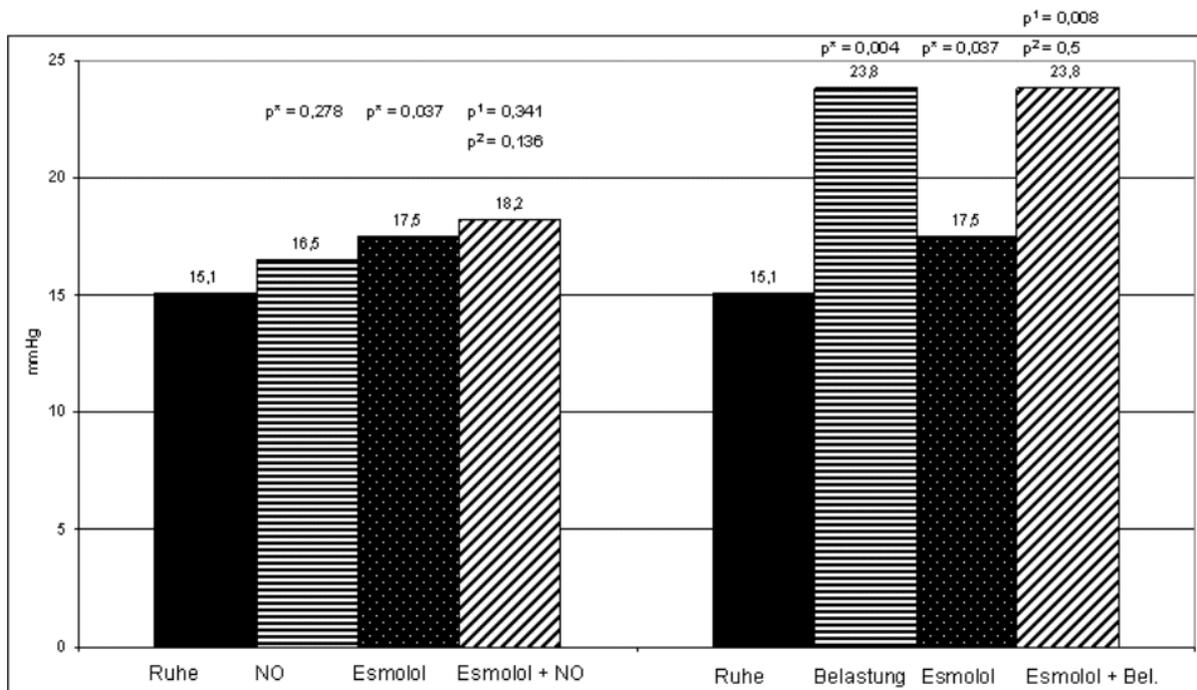
$p < 0,05$ ist signifikant. p^* : Vergleich zum Wert in Ruhe; p^1 : Vergleich zum Wert mit Esmolol-Infusion in Ruhe; p^2 : Vergleich zum entsprechenden Wert ohne Esmolol-Infusion (NO in Ruhe mit Esmolol + NO in Ruhe/Belastung mit Esmolol + Belastung).

3.2.3. Pulmonal kapillärer Verschlussdruck

Die NO-Inhalation bewirkt einen diskreten, nicht signifikanten, Anstieg des pulmonal kapillären Verschlussdruckes ($p = 0,278$). Der Pc-Druck wird durch die Gabe von Esmolol als Folge des akuten HZV Abfalls signifikant erhöht ($p = 0,037$), eine zusätzlich NO-Inhalation zeigt nur eine leichte, nicht signifikante zusätzliche Erhöhung des Pc-Druckes ($p = 0,341$).

Der pulmonal kapilläre Verschlussdruck wird durch Belastung als Ausdruck der unter Belastung zunehmenden Linksherzinsuffizienz signifikant erhöht ($p = 0,004$). Durch den durch die Esmolol-Infusion gebremsten HZV Anstieg, steigt der pulmonal kapillären Verschlussdruck signifikant an ($p = 0,008$). Vergleicht man den Druckanstieg mit und ohne zusätzlicher Esmolol-Infusion, so zeigt sich kein additiver Effekt ($p = 0,5$).

Grafik 3.3: Pulmonal kapillärer Verschlussdruck in mmHg

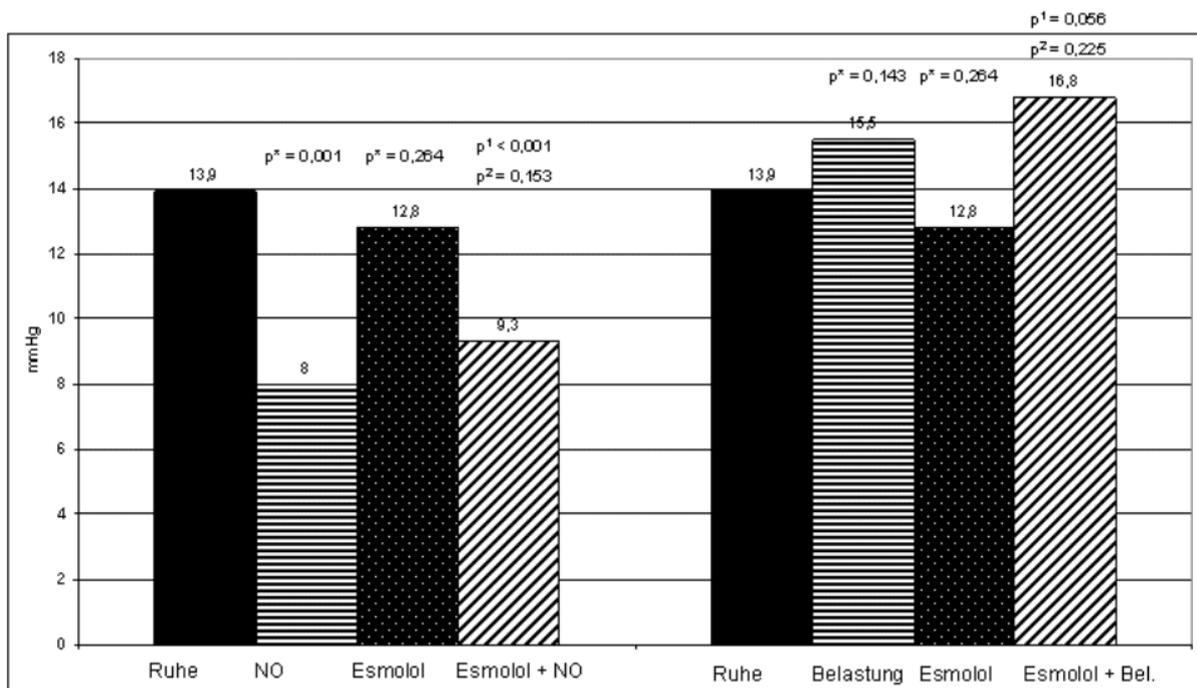


$p < 0,05$ ist signifikant. p^* : Vergleich zum Wert in Ruhe; p^1 : Vergleich zum Wert mit Esmolol-Infusion in Ruhe; p^2 : Vergleich zum entsprechenden Wert ohne Esmolol-Infusion (NO in Ruhe mit Esmolol + NO in Ruhe/Belastung mit Esmolol + Belastung).

3.2.4. Transpulmonaler Gradient

Der transpulmonale Gradient zeigte sich bereits in Ruhe pathologisch erhöht (Normwert < 9), als Hinweis auf eine bestehende präkapilläre pulmonale Vasokonstriktion. Die Inhalation von NO zeigt im Vergleich zur Ausgangssituation einen signifikanten Abfall des transpulmonalen Gradienten ($p = 0,001$) in den Normalbereich. Auch während der Infusion von Esmolol sorgt die zusätzliche NO-Inhalation für einen signifikanten aber abgeschwächten Abfall ($p < 0,001$). Die Esmolol-Infusion allein bewirkt über den Anstieg PAWP eine leichte Reduktion, jedoch keine signifikante Änderung des Gradienten ($p = 0,264$). Die submaximale Belastung erhöht den transpulmonalen Gradienten im Vergleich zum Ruhewert ($p = 0,143$). Unter Esmolol beobachtet man einen zusätzlichen, jedoch nicht signifikanten Anstieg des Gradienten ($p = 0,056$). Die Esmolol-Infusion bewirkt keinen signifikanten Unterschied während der Belastung ($p = 0,225$).

Grafik 3.4: Transpulmonaler Gradient in mmHg



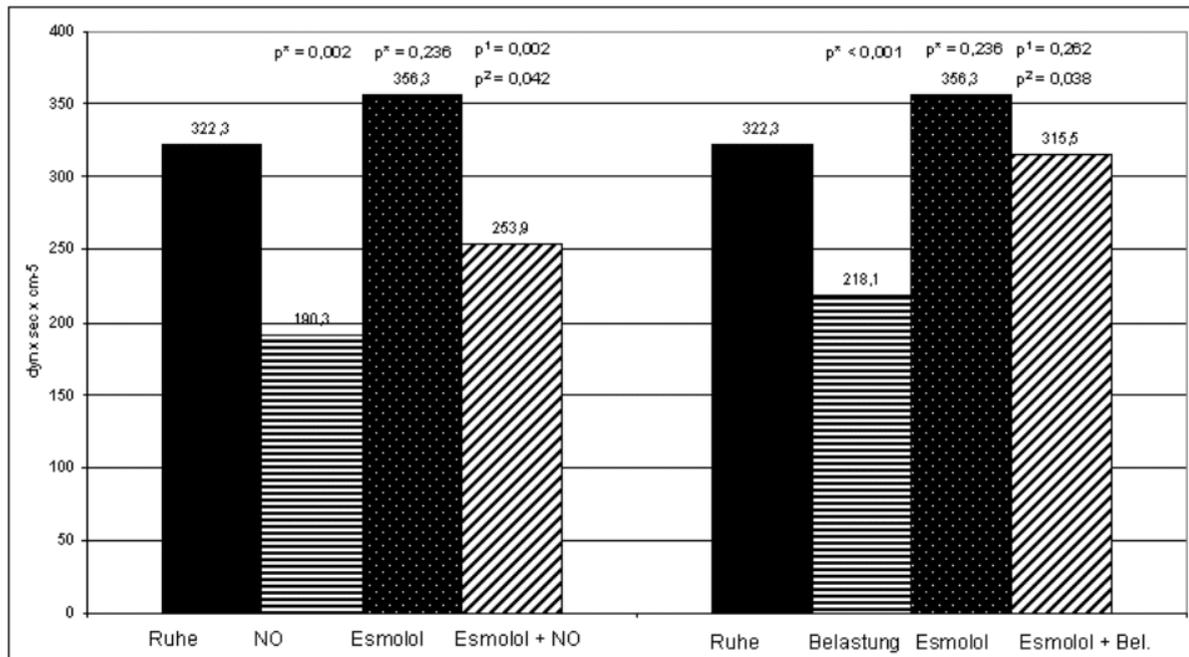
$p < 0,05$ ist signifikant. p^* : Vergleich zum Wert in Ruhe; p^1 : Vergleich zum Wert mit Esmolol-Infusion in Ruhe; p^2 : Vergleich zum entsprechenden Wert ohne Esmolol-Infusion (NO in Ruhe mit Esmolol + NO in Ruhe/Belastung mit Esmolol + Belastung).

3.2.5. Pulmonalerterieller Widerstand

Der pulmonalerterielle Widerstand ist in Ruhe leichtgradig erhöht und wird durch die Inhalation von NO signifikant auf fast normale Werte gesenkt ($p = 0,002$). Durch die Infusion von Esmolol wird der Widerstand leichtgradig, aber nicht signifikant erhöht ($p = 0,236$). Die Gabe von NO während der Esmolol-Infusion sorgt auch für einen signifikanten Abfall des Widerstandes ($p = 0,002$). Der Widerstandsabfall während der NO-Applikation wird durch die Esmolol-Infusion signifikant abgeschwächt ($p = 0,042$).

Die Belastung mit 30 Watt vermindert durch Recruitment und HZV Anstieg den pulmonalerteriellen Widerstand signifikant ($p < 0,001$). Während der Esmolol-Infusion fällt der Widerstand unter Belastung durch reduzierter HZV Anstieg und pulmonale Vasokonstriktion nur abgeschwächt und nicht signifikant ab ($p = 0,262$). Unter Belastung sorgt die Gabe von Esmolol für einen signifikanten Anstieg des pulmonalerteriellen Widerstandes ($p = 0,038$).

Grafik 3.5: Pulmonalarterieller Widerstand in $\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$



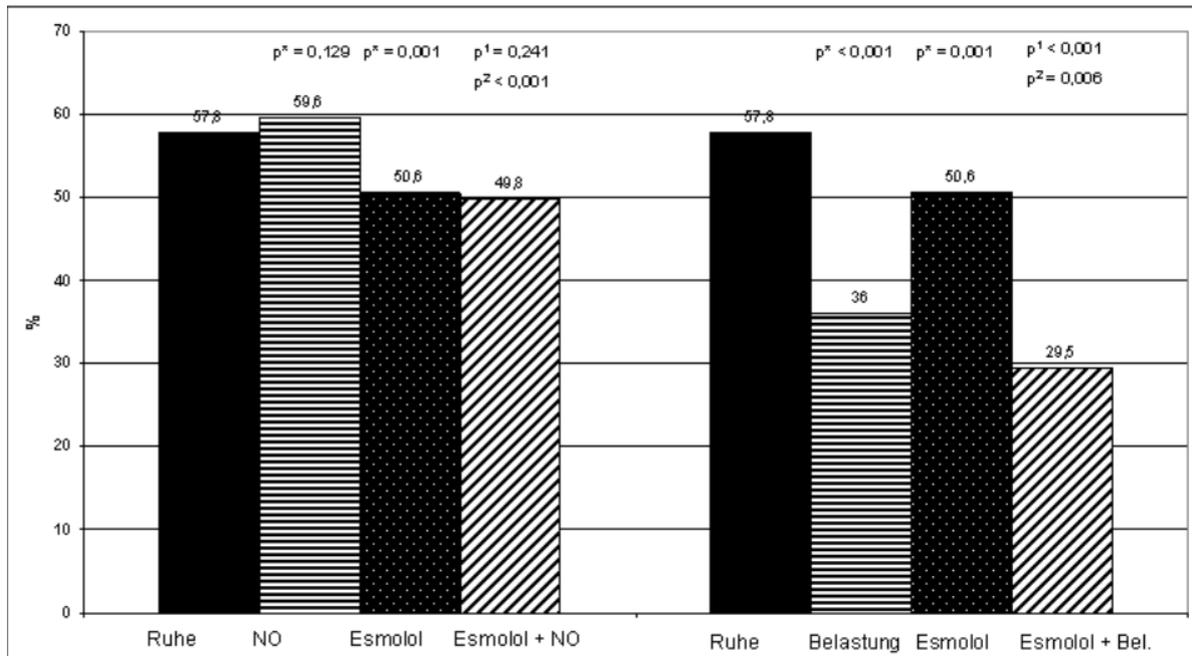
$p < 0,05$ ist signifikant. p^* : Vergleich zum Wert in Ruhe; p^1 : Vergleich zum Wert mit Esmolol-Infusion in Ruhe; p^2 : Vergleich zum entsprechenden Wert ohne Esmolol-Infusion (NO in Ruhe mit Esmolol + NO in Ruhe/Belastung mit Esmolol + Belastung).

3.2.6. Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung

Die Inhalation von NO bewirkt nur einen geringen Anstieg der gemischtvenösen Sättigung im Vergleich zum Ruhewert ($p = 0,129$). Es kommt zu einem signifikanten Abfall der gemischtvenösen Sättigung durch die Infusion von Esmolol ($p = 0,001$), am ehesten bedingt durch den Abfall des HZV. Die gleichzeitige NO-Inhalation zur Esmolol-Infusion bewirkt keine Verbesserung der reduzierten gemischtvenösen Sauerstoffsättigung ($p = 0,241$).

Durch Belastung kommt es zu einer signifikanten Absenkung der gemischtvenösen Sättigung ($p < 0,001$). Diese wird unter Esmololgabe weiter signifikant gemindert ($p = 0,006$).

Grafik 3.6: Gemischtvenöse Sättigung in %



$p < 0,05$ ist signifikant. p^* : Vergleich zum Wert in Ruhe; p^1 : Vergleich zum Wert mit Esmolol-Infusion in Ruhe; p^2 : Vergleich zum entsprechenden Wert ohne Esmolol-Infusion (NO in Ruhe mit Esmolol + NO in Ruhe/Belastung mit Esmolol + Belastung).

4. Diskussion

Patienten mit Herzinsuffizienz werden standardmäßig überwiegend mit β_1 -selektiven Betablockern (Metoprolol, Bisoprolol) therapiert (Rosenberg und Gustafsson, 2008). Häufige hämodynamische Veränderungen bei Herzinsuffizienz sind ein vermindertes Herzzeitvolumen oder pulmonale Hypertonie. Bisher sind die Zusammenhänge zwischen der Betablockade und ihre Auswirkungen auf die Lungenstrombahn beim Patienten mit Linksherzinsuffizienz nur wenig untersucht und beachtet.

In dieser Arbeit wurde prospektiv an 11 schwer herzinsuffizienten Patienten mit vorliegender pulmonaler Hypertonie der Einfluss einer kurzzeitigen β_1 -selektiven Blockade mittels Esmolol auf wichtige hämodynamische Parameter im Lungenkreislauf untersucht. Außerdem wurden die Effekte einer submaximalen Belastung mit 30 Watt und die einer Inhalation von NO auf obige Werte betrachtet. Die Ergebnisse werden im Folgenden diskutiert und mit der vorhandenen Literatur verglichen.

4.1. Welche akuten pulmonalvaskulären Effekte zeigen die submaximale Belastung, das inhalative NO und intravenöses Esmolol?

Die submaximale Belastung führte zu einem signifikanten Abfall des in Ruhe erhöhten Lungengefäßwiderstandes. Diese Reaktion war physiologisch und deutete bereits auf eine in dem untersuchten Patientenkollektiv auf einen nicht-fixierten Lungenhochdruck hin.

Die NO-Inhalation mit 20 ppm sorgt auch für einen signifikanten Abfall des pulmonalarteriellen Druckes und Widerstandes sowohl in Ruhe als auch unter Belastung. Diese pulmonalvaskulären Reaktionen deuteten auf ein noch nicht erschöpftes NO und cGMP System in der Lungenstrombahn bei den untersuchten Patienten. Bisher gibt nur wenige Daten zur NO Ansprache bei Patienten mit pulmonalvenöser Hypertonie.

In unserer Studie zeigte Esmolol die bekannten Effekte auf die systemische Hämodynamik.

Die pulmonale Hämodynamik zeigte unter Esmolol eine unwesentliche Verschlechterung des leichtgradigen Lungenhochdruckes in Ruhe. Auffällig und bislang unbekannt ist, dass die pulmonalvaskuläre NO Reaktion unter laufender

Esmololgabe signifikant abgeschwächt wird. Letztlich deutet dieses Ergebnis auf akute ungünstige Wirkungen des Esmolols auf die pulmonale Strombahn. Ob diese akuten, ungünstigen pulmonalvaskulären Effekte der β Blockade unter einer dauerhaften β Blockertherapie einen pulmonalvenösen Lungenhochdruck weiter unterhalten, bleibt Spekulation. Daten finden sich zu dieser Hypothese nur wenige in der Literatur.

4.2 Warum zeigte Esmolol antagonistische Effekte auf die pulmonale Vasodilatation unter inhalativem NO?

Bei allen unseren Patienten handelt sich um eine pulmonal venöse Hypertonie, die infolge einer terminalen Herzinsuffizienz entstanden ist. Die Pathogenese der pulmonal venösen Hypertonie bei Linksherzinsuffizienz ist komplex. Es ist eine Kombination aus verschiedenen Komponenten. Eine passive (pulmonal venöse) Komponente, die durch linksatrialen Druckerhöhung entsteht, und eine zusätzliche aktive Komponente, die durch pulmonale Vasokonstriktion und Gefäßremodeling entsteht (Hoeper et al).

NO ist potenter Vasodilatator und Mittel der Wahl bei der Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie. In unserer Studie zeigt NO günstige hämodynamische Effekte auf den Lungenhochdruck. NO führt bei allen Patienten zu einem signifikanten Abfall des pulmonalvaskulären Widerstandes (PVR) und des pulmonalarteriellen Drucks (PAP). Die zusätzliche Gabe von Esmolol schwächt diese hämodynamisch günstigen Effekte von NO ab. Esmolol reduziert den Abfall des pulmonalvaskulären Widerstandes und des pulmonalarteriellen Druckes signifikant.

Die Betablockade führt zu einer Erhöhung des pulmonalen Widerstandes. Man weiß, dass sich in der Lungenstrombahn vorwiegend β_2 Rezeptoren befinden. So muß man annehmen, dass der nicht selektive β Rezeptorenblocker Esmolol auch die β_2 Rezeptoren der Lungenstrombahn blockiert, und dass die zirkulierenden Katecholamine nun vorwiegend pulmonale Alpharezeptoren aktivieren, was zu einer Vasokonstriktion der Pulmonalgefäße führt. Kane et al fanden heraus, dass NO neben seinem bekannten pulmonalen vasodilatativen Effekt auch zu einer Hemmung der durch die Alpharezeptoren vermittelten pulmonalen Vasokonstriktion führt. Ebenso fand die Forschungsgruppe heraus, dass es durch die Betablockade zu einer verstärkten Aktivierung der Alpharezeptoren kommt und damit zu einer pulmonalen Vasokonstriktion.

NO hat neben den bekannten vasodilatatorischen Effekten auch eine antagonistische Wirkung auf die Norepinephrine und moduliert die noradrenergische Synapse. Ebenfalls gibt es eine nachgewiesene Wechselwirkung zwischen NO und dem

sympathischen Nervensystem (Sakuma et al, Miller et al, Hyman et al).

Bei herzinsuffizienten Patienten zeigte sich eine erhöhte NO-Konzentration im Gefäßsystem. Die Gabe von Betablocker führt zu einem signifikanten Abfall der NO-Konzentration und damit zu einer Schwächung der vasodilatatorischen Effekte (Shashurin et al).

Es ist zusammenfassend eine Kombination von verschiedenen Komponenten, die die antagonistischen Effekte von der Betablockade und NO erklären können. Das Aktivieren der Alpha-Rezeptoren durch die Betablockade und die damit verursachte Vasokonstriktion schwächt die vasodilatatorischen Effekte von NO ab. Es gibt ebenfalls eine Wechselwirkung auf zellulärer Ebene zwischen NO und dem sympathischen Nervensystem, welche zu einer Hemmung der NO-Effekte führen kann.

4.3 Ist es sinnvoll, die β Blockertherapie kurz vor und während einer Herztransplantation bei Patienten mit Lungenhochdruck zu pausieren ? Sind in diesem Zeitraum günstige Effekte der β Blockertherapie nachgewiesen?

Unsere Studie weist nach, dass die akute Betablockade mit Esmolol ungünstige Effekte auf die Leistung des rechten und linken Ventrikels zur Folge hat. So führt Esmolol zu einem signifikanten Abfall des HZV, sowohl in Ruhe, als auch unter Belastung. Der PCWP als Ausdruck der linksventrikulären Funktion ist unter Esmolol signifikant angestiegen, in Ruhe und unter Belastung. Die gemischtvenöse Sättigung zur Abschätzung der globalen kardiopulmonalen Funktion ist bei unseren herzinsuffizienten Patienten niedrig und wird durch Betablockade mit Esmolol weiter signifikant reduziert. Einen Anstieg der gemischtvenösen Sättigung durch NO-Inhalation wird ebenfalls durch Esmolol gemindert.

Eine Beeinträchtigung der Funktion des rechten Ventrikels und der Lungenstrombahn durch die Betablockade mit Esmolol ist auch bei linksherzinsuffizienten Patienten prognoserelevant. Esmolol führt in unserer Studie zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Widerstandes. In der Literatur wurde auch gezeigt, dass die akute Betablockade zu signifikantem Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstandes und des rechtsatrialen Druckes führt (Gray et al).

NO spielt eine wichtige Rolle bei der Diagnostik und Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie. Die vasodilatatorischen Effekte des NO in der Lungenstrombahn können auch bei linksherzinsuffizienten Patienten eine Rechtsherzdekompensation verhindern. Inhalatives NO ist Mittel der ersten Wahl zur Behandlung des akuten Rechtsherzversagens nach orthotoper Herztransplantation. Wiederum spekulativ ist die Frage, ob die Fortführung einer bestehenden β Blockertherapie während und nach einer Herztransplantation ungünstige Einflüsse auf das Eintreten und den Schweregrad einer akuten Rechtsherzinsuffizienz hat, welches die häufigste postoperative Frühkomplikation darstellt. Offen ist auch, ob der Behandlungserfolg durch die Gabe von NO durch eine β Blockertherapie beeinträchtigt wird. Dazu finden sich der aktuellen Literatur keine Daten. Betablocker werden, wie bereits erwähnt, bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz eingesetzt.

Eine Aussage über Vorteile einer Pausierung der Betablockertherapie während der frühen Herztransplantationsphase ist nach den vorliegenden Daten derzeit nicht zu treffen. Wie oben berichtet, haben viele Studien den günstigen Effekt der Betablockade auf die Hämodynamik des insuffizienten Herzens nachgewiesen. Allerdings ist eine akute Betablockade mit Esmolol während eines akuten Rechtsherzversagens nach HTX aufgrund der oben beschriebenen Effekte nicht empfehlenswert.

4.4 Gibt es neue Aspekte zur Behandlung des Lungenhochdruckes bei chronischer Linksherzinsuffizienz und während des akuten Rechtsherzversagens bei der Herztransplantation?

Mehr als 50% der Patienten, die auf eine Herztransplantation warten, weisen eine pulmonal venöse Hypertonie mit pulmonalvaskulären Widerständen von mehr als 2.2 Wood-Units ($PVR > 176 \text{ dyn/s/cm}^{-5}$) auf (Bourge et al.1988). Da das Spenderorgan an die bereits veränderten Lungenarterien des Empfängers angeschlossen wird, ist es nicht an die erhöhten Lungengefäßwiderstände adaptiert, und die Patienten sind nach erfolgter orthotoper Herztransplantation durch ein Rechtsherzversagen („graft failure“) bedroht. 26% der Todesfälle innerhalb der ersten drei postoperativen Monate sind auf diese Ursache zurückzuführen (Tenderich et al. 1998). Mittels der

vorliegenden Studie können wir aufzeigen, dass die inhalative Therapie mit NO eine Therapieoption zur Behandlung der pulmonal venösen Hypertonie bei Linksherzinsuffizienz darstellen könnte. Eine Reihe von Studien bewiesen bereits günstige Effekte einer NO Applikation auf das pulmonale Gefäßsystem und auf das rechte Herz nach orthotoper Herztransplantation und kardiochirurgischen Eingriffen. In den letzten Jahren sind einige neue Medikamente zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie zugelassen worden. Die Leitlinie über die Therapie der pulmonal venösen Hypertonie durch Linksherzinsuffizienz (PH der Gruppe 2) empfiehlt als wichtigste Maßnahme eine adäquate Therapie der Grunderkrankung. Ob allein diese Maßnahme die pulmonal venöse Hypertonie hinreichend behandelt, sollte im Einzelfall entschieden werden. Falls nicht, da auch bei der pulmonal venösen Hypertonie häufig eine aktive Komponente (pulmonale Vasokonstriktion) besteht, ist eine Therapie durch etablierte vasodilatative Medikamente sinnvoll, die zur Behandlung der pulmonalarterielle Hypertonie zugelassen sind, wie beispielweise PDE-5-Hemmer wie Sildenafil. Diese konnten die Leistungsfähigkeit, die maximale Sauerstoffaufnahme und die Lebensqualität bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie und Linksherzinsuffizienz nachweislich verbessern (Lewis et al). Eine andere Therapieoption ist die Behandlung mit einem Endothelin-1 Rezeptor-Antagonist wie Bosentan. In einer retrospektiven Studie des Herzzentrums Bad Oeynhausen konnte die Therapie mit Bosentan eine Verbesserung der Hämodynamik verbunden mit einer Verbesserung der Prognose bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz und pulmonaler Hypertonie bewirken (Hefke et al). Randomisierte kontrollierte Studien sind notwendig, um die Ergebnisse zu bestätigen und diese Therapieoptionen in den Leitlinien zu etablieren.

Die Therapieoptionen bei akutem Rechtsherzversagen sind stark eingeschränkt und versprechen nur relative Erfolge. Die Ursache für ein postoperatives Rechtsherzversagen ist meist eine vorhandene, unbehandelte chronische pulmonale Hypertonie mit nur geringer Reversibilität der hohen Lungengefäßwiderstände beim Empfänger (Leeman et al. 1996). Die medikamentöse Therapie eines Low-output-Syndroms des rechten Herzens mit hochdosierten Katecholaminen und Vasodilantien erwies sich in vielen Fällen für die Beherrschung einer früh-postoperativen kontraktile Dysfunktion als nicht ausreichend. Als modernes Verfahren könnte beispielsweise der Einsatz von mechanischen Unterstützungssystemen nach orthotoper Herztransplantation einen neuen

Therapieeinsatz bei der Behandlung und Prävention des Rechtsherzversagens darstellen (Yerebakan et al 2005). Mit einer mechanischen Unterstützung ist eine schnellere Erholung bzw. Anpassung des Myokards an die neuen hämodynamischen Verhältnisse zu erwarten. Die Anwendung der heutzutage verfügbaren Systeme in dieser kritischen Situation ist mit schweren Komplikationen belastet. Außerdem sind diese Systeme zumeist für eine effektive rechtsventrikuläre Unterstützung nicht geeignet.

Die Bandbreite der Probleme bei Anwendung dieser Systeme reicht von chirurgisch-technischen Aspekten bis zu Komplikationen wie z.B. Blutungen, Thromboembolien, Infektionen und Hämolyse (Pennington et al., 1998). Die Entwicklung von weniger invasiven, komplikationsarmen und sicheren Herzunterstützungssystemen erscheint daher dringend angezeigt, denn der Einsatz solcher Systeme könnte für eine passagere Rechtsherzunterstützung zur Prophylaxe und Behandlung eines postoperativen Rechtsherzversagens von großer Bedeutung sein.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die in der vorliegenden Untersuchung eingeschlossenen Patienten waren potentielle Herztransplantations- (HTX) Kandidaten, die sich in der HTX Ambulanz des Universitätsklinikums Gießen vorgestellt hatten. Sie wiesen sowohl echokardiographisch als auch bei der invasiven Diagnostik eine schwere, symptomatische, terminale Linksherzinsuffizienz mit einem pulmonalen Hochdruck auf. Alle Patienten hatten eine orale Betablockertherapie. Routinemäßig wurden sie einer Rechtsherzkathetersuchung mit pharmakologischer Testung des Lungenstrombettes zugeführt. Dabei sollte der Schweregrad und die Reversibilität der pulmonalen Hypertonie (bei schwerer Linksherzerkrankung) untersucht werden.

Es ist bei schwerer idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie (iPAH) allgemein anerkannt, dass eine Betablockertherapie kontraindiziert ist, da sie den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflusst (Peacock et al). In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob die bekannt günstigen Effekte der Betablockertherapie bei Linksherzinsuffizienz gleichzeitig negative Effekte - zumindest akut - auf die pulmonale Strombahn und den Gasaustausch bei pharmakologischer vasodilatativer Testung aufweisen. Pulmonal-selektiv wirkendes inhalatives NO wurde hier als vasodilatative Substanz verwendet. Vor der Rechtsherzkatheteruntersuchung mit pharmakologischer Testung wurde die etablierte Betablockertherapie unter Monitorüberwachung ausreichend lange pausiert; es zeigten sich dabei keine klinisch relevanten Komplikationen. So konnten die Patienten sicher der Rechtsherzkatheteruntersuchung zugeführt werden.

Bei der Katheteruntersuchung wurde Esmolol, der derzeit am kürzesten wirksame Betablocker appliziert, um die akuten hämodynamischen Veränderungen in der Lungenstrombahn der β -Rezeptorenblockade und deren Einfluss auf die Wirkungen von inhalativem NO zu untersuchen. Auch wurden die Patienten bei liegendem Rechtsherzkatheter unter Esmololinfusion submaximal belastet, um dabei die Veränderungen der pulmonalen Hämodynamik zu untersuchen.

Die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen mit Esmolol und inhalativem NO zeigten bei den in diese Studie eingeschlossenen Patienten eine ausreichende pulmonale Vasodilatation unter NO; dabei wiesen die Patienten eine beinahe normale pulmonale Hämodynamik auf. Dies deutet auf eine erhaltende Vasoreaktivität der präkapillären pulmonalen Widerstandsgefäße hin.

Unter gleichzeitiger NO und Esmololgabe kam es zu einem signifikant

abgeschwächten pulmonal-dilatativen NO-Effekt. Dieses Ergebnis wurde nach unserer Kenntnis bisher in der Literatur noch nicht beschrieben. Die Ursachen der antagonistischen pulmonalvaskulären Effekte von NO und Esmolol sind bis dato noch nicht hinreichend untersucht.

Sicher scheint, dass bei Patienten, welche einer pulmonal-vasodilatativen Testung unterzogen werden, eine existierende Betablockertherapie negativen Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse haben kann.

Da inhalatives NO derzeit das am häufigsten verwendete Medikament zur Behandlung der wichtigsten Frühkomplikation nach HTX ist, dem akuten Rechtsherzversagen, muss vor dem Hintergrund unserer Untersuchungsergebnisse auch diskutiert werden, ob bei Eintreten dieser sehr schwerwiegenden Komplikation nicht eine bestehende Betablockertherapie pausiert und Esmolol in der frühen postoperativen Phase zur Behandlung von Hypertonie und Tachykardien vermieden werden sollte.

6. SUMMARY

The patients enrolled in the present study were potential candidates for heart transplantation (HTX), who were treated in the HTX outpatient clinic of the University Hospital of Giessen.

Echocardiography and also invasive investigations with cardiac catheterisation showed severe symptomatic, left ventricular failure with pulmonary hypertension.

All patients were under oral beta-blocker therapy. Routinely, they had a right heart catheter examination with pharmacological testing of the pulmonary hypertension (PHT), which was present in all due to the severe left heart failure. The aim of the study was to examine the severity and reversibility of the PHT under β -blocker therapy and under inhalative nitric oxide NO and under both.

In severe idiopathic pulmonary arterial hypertension (iPAH) it is generally known that a beta-blocking therapy is contraindicated, because of its adverse affect on the course of the disease (Peacock et al).

The aim of this study was to investigate whether or not this beneficial effects of beta-blocker therapy in left heart failure therapy causes negative effects – at least acutely - on pulmonary hypertension and gas exchange under vasodilative pharmacological testing.

Inhaled NO was used as a selective pulmonary vasodilating substance in this examination.

Prior to right-heart catheterization with pharmacological testing, the well-established beta-blocker therapy was paused under critical monitoring of hemodynamic parameters; no clinically relevant complications were observed. Afterwards the right heart catheterization in these patients was performed.

In the catheterization Esmolol, the effective beta blocker with the currently shortest half-life (oder half-time), was used to investigate the acute hemodynamic changes in the pulmonary circulation of the beta receptor blockade and its influence on the effects of inhaled NO.

In addition, patients with right heart catheterization underwent stress-testing to submaximal stress under esmolol infusion with continuous assessment of the

changes in pulmonary hemodynamics.

The results of these pharmacological studies showed consistent effective pulmonary vasodilation with NO in this patient entity with nearly normal pulmonary hemodynamics. However, with simultaneous application of inhalative NO and esmolol, there was a significant decrease of the vasodilative effect of inhalative NO on the pulmonary vascular bed.

As far as we know, this has not yet been described in the literature.

The causes of the antagonistic effects of NO and esmolol on the pulmonary vascular bed is still intriguing.

It seems certain that in patients, who are subject of pulmonary vasodilative testing, parallel beta-blocker therapy has a negative impact on the study results.

Inhaled NO is currently the most widely used drug for the treatment of the most important complication after HTX, acute right heart failure. Thus, the results of our study have to be discussed with regard to the question, whether or not existing beta-blocker therapy and esmolol should be paused or avoided in the early postoperative period in the treatment of hypertension and tachycardia to avoid the serious complication of right heart failure after HTX.

Die Ergebnisse dieser Promotion wurden auf dem Kongress der European Society of Cardiology (ESC) 2005 in Stockholm in Form eines Posters präsentiert.

Im Folgenden wird das Abstract zitiert:

Acute beta-adrenergic blockade increases pulmonary vascular resistans and attenuates responsiveness to NO in severe chronic heart failure

Objectives: The use of beta-blockers in patients with severe congestive heart failure (CHF) results in well-characterized hemodynamic effects in the systemic circulation. Few data, however, are available on the hemodynamic behaviour of the pulmonary circulation. This study evaluates the acute effects of β_1 blockade on pulmonary hemodynamics and the interaction to inhaled nitric oxide (NO) and exercise in end-stage CHF.

Methods and results: Eleven CHF patients (mean age $53 \pm 1,5$ years) with a severely impaired left heart function (LVEF $22 \pm 2,6\%$) were investigated after discontinuation of long-term oral β -blocker therapy for 5 half life times. Right heart catheterization showed preferential post-capillary pulmonary hypertension in all patients (mPAP $32 \pm 3,4$ mmHg, PVR 346 ± 50 dyn s cm⁻⁵, PAWP $18 \pm 2,7$ mmHg, CO $3,6 \pm 0,4$ L/min, means \pm SEM). Pulmonary vascular resistance (PVR) significantly decreased during NO (20 ppm) inhalation (195 ± 22 dyn s cm⁻⁵) and submaximal (30 watts) bicycle exercise testing (227 ± 29 dyn s cm⁻⁵), respectively. Intravenous administration of esmolol (individually titrated for each patient to reach a 10% decrease of heart rate, or mean systemic blood pressure, or venous oxygen saturation from baseline, mean dose $137 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) provoked an increase in PVR (372 ± 50 dyn s cm⁻⁵) and a decrease in cardiac output (CO) ($3,2 \pm 0,4$ L/min). Moreover, during esmolol administration PVR and CO showed a significantly reduced responsiveness to NO ($p < 0.05$). During exercise esmolol caused a significant fall in capillary pO₂ ($p < 0.05$) and steady-state oxygen consumption ($p < 0.05$).

Conclusions: Patients with pulmonary hypertension in end-stage CHF show a frequent and significant pulmonary vascular response to NO inhalation in the absence of long-term beta-adrenergic blockade. Acute β_1 blockade increases PVR and decreases CO, but also diminishes the acute responsiveness of the pulmonary vasculature to inhaled NO and impairs gas exchange disturbances in CHF patients.

7. LITERATUR

Authors/Task Force Members, , Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G., McMurray, J. J.V., Ponikowski, P., Poole-Wilson, P. A., Stromberg, A., van Veldhuisen, D. J., Atar, D., Hoes, A. W., Keren, A., Mebazaa, A., Nieminen, M., Priori, S. G., Swedberg, K., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), , Vahanian, A., Camm, J., De Caterina, R., Dean, V., Dickstein, K., Filippatos, G., Funck-Brentano, C., Hellemans, I., Kristensen, S. D., McGregor, K., Sechtem, U., Silber, S., Tendera, M., Widimsky, P., Zamorano, J. L., Document Reviewers, , Tendera, M., Auricchio, A., Bax, J., Bohm, M., Corra, U., della Bella, P., Elliott, P. M., Follath, F., Gheorghiade, M., Hasin, Y., Hernborg, A., Jaarsma, T., Komajda, M., Kornowski, R., Piepoli, M., Prendergast, B., Tavazzi, L., Vachiery, J.-L., Verheugt, F. W. A., Zamorano, J. L., Zannad, F.

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM).
European Heart Journal 29: 2388-2442.

MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, et al.

Evidence of improving prognosis in heart failure. Trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995.
Circulation 2000;102:1126-1131.

Baker DW, Einstadter D, Thomas C, et al.

Mortality trends for 23,505 medicare patients hospitalized with heart failure in Northeast Ohio, 1991 to 1997.
American Heart Journal 2003;146:258-64.

Levy D, Kenchaiah s, Larson MG, et al.

Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure.
New England Journal of Medicine 2002;347:1397-402.

Ghio S, Gavazzi A, Capana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L.

Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure.

Journal of the American College of Cardiology 2001; 37:183-188.

Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, et al.

Development and Prospective Validation of a Clinical Index to Predict Survival in Ambulatory Patients Referred for Cardiac Transplant Evaluation.

Circulation 1997;95:2660-2667.

Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al.

The Seattle heart failure model. Prediction of survival in heart failure.

Circulation 2006;113:1424-1433.

Solomon SD, Anavekar N, Skali H, et al.

for the Candesartan in heart failure reduction in mortality (CHARM) Investigators. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients.

Circulation 2005;112:3738-3744.

Pardaens K, van Cleemput J, Vanhaecke J, et al.

Peak oxygen uptake better predicts outcome than submaximal respiratory data in heart transplant candidates.

Circulation 2000;101:1152-1157.

Hoppe UC, Erdmann E:

Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz
(Deutsche Gesellschaft für Kardiologie).

Zeitschrift der Kardiologie 2001;90:218-237.

Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SCJ.

ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2001;104:2996-3007.

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW.

ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure).

Journal of the American College of Cardiology 2005 46:1116-43)

McMurray J, Pfeffer MA.

New therapeutic options in congestive heart failure: part I. *Circulation* 2002;105:2099-2106.

CIBIS II Investigators and Committees.

The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.

Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al.

The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U S Carvedilol Heart Failure study Group. *New England Journal of Medicine* 1996;334:1349-55.

MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure:

Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF).

Lancet 2001;353:2001-2007.

Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL.

Beta-blockers in congestive heart failure: a Bayesian meta-analysis.

Annals of Internal Medicine 2001;134:550-560.

Bristow MR.

β -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure.

Circulation 2000;101:558-569.

Communal C, Colucci WS.

The control of cardiomyocyte apoptosis via the beta-adrenergic signaling pathways.

Arch Mal Coeur Vaiss Journal 2005 ;98(3) :236-41.

Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ.

Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor subtypes in human lung.

American review of respiratory disease 1985; 132:541-7.

Wiest D.

Esmolol. A review of its therapeutic efficacy and pharmacokinetic characteristics.

Clinical Pharmacokinetics 1995;28(3):190-202.

Gold MR, Dec GW, Cocca-Spofford D et al.

Esmolol and ventilatory function in cardiac patients with COPD.

Chest 1991; 100:1215-8.

Tobias JD, Sauder RA, Hirshman CA.

Pulmonary reactivity to methacholine during beta-adrenergic blockade: propranolol versus esmolol.

Anesthesiology 1990; 73:132-6

Mancini DM.

Pulmonary factors limiting exercise capacity in patients with heart failure.
Progress in Cardiovascular Diseases 1995;38:347-370.

Olschewski H, Seeger W, Grimmiger F.

Physiologie und Pathophysiologie der pulmonalen Zirkulation.
Internist 1999;40:696-709.

Braunwald's Heart Disease.

A textbook of cardiovascular medicine. 2008; 8th edition:p1884.

Butler J, Chomsky DB, Wilson JR.

Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure.
Journal of the American College of Cardiology 1999; 34: 1802-6.

Klotz S, Deng MC, Hanafy D, et al.

Reversible pulmonary hypertension in heart transplant candidates—pretransplant evaluation and outcome after orthotopic heart transplantation.
European Journal of Heart Failure 2003; 5:645-53.

Klotz S, Wenzelburger F, Stypmann J, Welp H, Drees S, Schmid C, Scheld HH.

Reversible pulmonary hypertension in heart transplant candidates: to transplant or not to transplant.
Annals of Thoracic Surgery 2006;82(5):1770-1773.

Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler RE.

The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients.
Journal of the American College of Cardiology 2001;38:923-931.

Ardehali A, Hughes K, sadeghi A et al.

Inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after heart transplantation.
Transplantation 2001;72:638-641.

Ichinose F, Roberts JD jr., Zapol WM.

Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: Current uses and therapeutic potential.

Circulation 2004;109:3106.

Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barts RJ, McCrory DC, Simonneau G, McLaughlin VV.

Medical therapy for pulmonary artery hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines.

Chest 2004;126S:35-62

Rich S, Kaufmann E, Levy PS.

The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension.

New England Journal of Medicine 1992;327:76-81.

Ricciardi MJ, Knight BP, Martinez FJ, Rubenfire M.

Inhaled nitric oxide in primary pulmonary hypertension: a safe and effective agent for predicting response to nifedipine.

Journal of the American College of Cardiology 1998;32:1068-1073.

Krasuski RA, Warner JJ, Wang A, et al.

Inhaled nitric oxide selectively dilates pulmonary vasculature in adult patients with pulmonary hypertension, irrespective of etiology.

Journal of the American College of Cardiology 2000;36:2204-2211.

Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM.

Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome.

New England Journal of Medicine 1993;328:399-405.

Bourge RC, Kirklin JK, Naftel DC, et al.

Analysis and predictors of pulmonary vascular resistance after cardiac transplantation.

Journal of thoracic and cardiovascular surgery 1991 Mar 101:3 432-44: discussion

444-5

Bourge RC, Naftel DC, Kirklin JW, et al.

Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation.

Journal of heart Transplantation 1988 Sep-Oct 7:5 331-6

Schäfer HJ, Seeger W (eds)

Pulmonale Hypertonie

2000 Blackwell, Boston

ISBN: 3-89412-483-0

Tenderich G, Koerner MM, Stuetgen B, et al.

Does preexisting elevated pulmonary vascular resistance (transpulmonary Gradient > 15mmhg) predict early and long-term results after orthotopic heart transplantation?

Transplant Proceedings 1998 jun 30:4 1130-1

Walmrath D, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W

NO and alternative inhalational therapy approaches in pulmonary hypertension

Internist (Berl) 1997 May 38:5 453-60

Zink W, Graf BM

Der Pulmonalarterienkatheter

Anaesthesist 2001 Aug 8:623-646

Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM.

Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management

Circulation 2000; 102: 1718-1723.

Cooper CJ, Landzberg MJ, Anderson TJ et al.

The role of nitric oxide in the local regulation of pulmonary vascular resistance in humans

Circulation 1996; 93: 266-271.

Frostell CG, Blomqvist H, Hedenstierna G, Lundberg J, Zapol WM.

Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation

Anesthesiology 1993; 78: 427-435.

Kirklin JK, Naftel DC, Kirklin JW, et al.

Pulmonary vascular resistance and the risk and the risk of heart transplantation.

Journal of Heart Transplantation 1988 Sep-Oct 7:5 331-6

Olschewski H, Hoepfer M, Borst M, Worth H, et al.

Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen hypertonie

Pneumologie 2006; 60: 749-771

Georg Thieme Verlag KG, stuttgart – New York

ISSN 0934-8387

Euler US, Liljestrand G

Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat.

Acta physiologica Scandinavica 1946; 12:301-320

Yerebakan C, Martin J, Yoshimoto K, Siepe M, Derjung G, Benk C, Krause M, Celik R, Sarai K. Beyersdorf F

Prävention und Behandlung des akuten Rechtsherzversagens nach orthotoper

Herztransplantation durch Einsatz einer intrakardialen Mikroaxialpumpe

Untersuchungen in einem 24-Stunden-Konservierungsmodell am Hausschwein unter

Verwendung einer neuen Technik zur Myokardprotektion

Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie

Volume 19, Number 1, 1-12, DOI: 10.1007/s00398-005-0483-3

Pennington DG, Swartz MT, Lohmann DP, McBride LR

Cardiac assist devices.

cardiothorac and vascular surgery (1998) 78:691-704

Leeman M, Van Cutsem M, Vachiery JL, Antoine M, Leclerc JL (1996)

Determinants of right ventricular failure after heart transplantation.

Acta Cardiologica 51:441-9

Gray R.J., Bateman T.M., Czer L.S.C., Conklin C., Matloff J.M.

Comparison of esmolol and nitroprusside for acute post-cardiac surgical hypertension

American journal of Cardiology 59, 887-891(1987)

Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al.

For the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group (COPERNICUS). Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure.

New England Journal of Medicine 2001;344:1651–8.

Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al.

Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT- HF).

Lancet. 1999;353:2001–7.

Iskandrian AS, Hua TA, Allin D, Kane-Marsch S, et al.

Effects of esmolol on patients with left ventricular dysfunction

Journal of the american college of cardiology. 1986 Jul;8(1):225-31.

Yu SK, Tait G, Karkouti K, Wijeyesundera D, McCluskey S, Beattie WS.

The Safety of Perioperative Esmolol: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.

Anesthesia & Analgesia 2011 Feb;112(2):267-81. Epub 2010 Dec 2.

Hoeper M, Barbera J A, Naeije R, Olschewski H, McGoon M, et al

Diagnosis, Assessment, and Treatment of Non-Pulmonary Arterial Hypertension
Pulmonary Hypertension

Journal of American College of Cardiology (2009)

Vol. 54, No. 1 suppl S, 2009, ISSN 0735-1097

Kane DW, Resauro T, Koizumi T, Gupta R, Newman JH

Exercise-induced pulmonary vasoconstriction during combined blockade of nitric oxide synthase and beta adrenergic receptors

Journal of clinical Investigations 1994 Feb; 93 (2); 677-83

Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, Tawakol A, Gerszten RE, Systrom DM, Bloch KD, Semigran MJ.

Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension.

Circulation. 2007 Oct 2;116(14):1555-62. Epub 2007 Sep 4.

Hefke T, Zittermann A, Fuchs U, Schulte-Eistrup S, Gummert J, Schulz U

Bosentan Effects on Hemodynamics and clinical Outcome in Heart Failure Patients with Pulmonary Hypertension Awaiting Cardiac Transplantation

Thoracic cardiovascular Surgery

DOI:10.1055/s-0030-1250726

Hyman, A. L., H. L. Lipton, C. W. Dempsy, C. J. Fontana, P.L. Kadowitz

Automatic control of the pulmonary circulation, in Pulmonary vascular Physiology and Pathophysiology. Vol. 38: Lung Biology in Health and Disease 1989.

Marcel Dekker Inc. New York. 291-324.

Miller, V. M.

Interaction between neural and endothelial mechanism in control of vascular tone

New Physiology 1991. Sci 6:60-63.

Sakuma I, Togashi H, Yoshioka M, Saito H, Yanagida M, Tamura M, Kobayashi T, Levi R.

Ng-methyl-L-arginine, and inhibitor of L-arginine-derived nitric oxide synthesis, stimulates renal sympathetic nerve activity in vivo.

Circulation Res 1992. 70: 607-611

Ardehali A, Hughes K, Sadeghi A, Esmailian F, Marelli D, Moriguchi J, Hamilton MA, Kobashigawa J, Laks H.

Inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after heart transplantation.
Transplantation. 2001 Aug 27;72(4):638-41.

Shashurin DA, Timoshin AA, Medvedev OS, Vanin AF.

Effects of carvedilol and proxodolol on nitric oxide (NO) metabolism in various organs in a congestive heart failure model
Eksp Klin Farmakol. 2011;74(1):19-23.

Peacock A, Ross K

Pulmonary hypertension: a contraindication to the use of beta-adrenoceptor blocking agents
Thorax. 2010 May; 454-5

Milano CA, Simeone AA

Mechanical circulatory support: devices, outcomes and complications
Haert failure review 2012

8. ERKLÄRUNG

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

(Abdul-Hakim Dayeh)

9. DANKSAGUNG

Herrn Dr. Wiedemann danke ich für die intensive Unterstützung, die hilfreiche Kritik und die engagierte Betreuung, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Professor Hölschermann danke ich für die Bereitstellung des Themas und für die zahlreichen guten Ratschläge.

Herrn Professor Schlüter danke ich für die wissenschaftliche Unterstützung und die guten Ratschläge.

Für das nette Arbeitsklima und die geschätzte Unterstützung danke ich den Mitarbeitern der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie sowie den Mitarbeitern der Stationen Morawitz und Vollhard.

