



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Effekte polyanionischer Makromoleküle auf die pulmonale  
Hämodynamik und das extravaskuläre Lungenwasser beim  
Schwein**

Autor: Christoph Dommke  
Institut / Klinik: Institut für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin  
Doktorvater: Prof. Dr. K. van Ackern

Die Antagonisierung von Heparin mit Protamin, z.B. bei kardiochirurgischen Gefäßeingriffen, steigert häufig den pulmonalarteriellen Druck und die Permeabilität in der pulmonalen Strombahn. Als Ursache hierfür wird eine Ausschüttung vasoaktiver Mediatoren vermutet, die möglicherweise über sogenannte Scavenger-Rezeptoren der Lungenmakrophagen vermittelt wird.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob die Effekte von Heparin-Protamin-Komplexen auf die pulmonale Hämodynamik und das extravaskuläre Lungenwasser durch vorherige Gabe von Fucoïdan oder mal-BSA verhindert werden können. 11 Schweine, randomisiert den Gruppen HP-F-HP (n=4), F-HP-F (n=4), HP-malBSA (n=3) zugeordnet, wurden mit Nembutal, Rohypnol und Fentanyl narkotisiert, orotracheal intubiert und mechanisch beatmet; 6 Schweine dienten als Kontrolltiere, an denen die Wirkung der Einzelsubstanzen gemessen wurde (Heparin, Protamin, Heparin/Protamin, Fucoïdan 50mg, Fucoïdan 100 mg und 0,9%ige NaCl). Um den pulmonalarteriellen Druck (PAP) und das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) messen zu können, wurde ein Swan-Ganz-Katheter in die A. pulmonalis platziert. Das extravaskuläre Lungenwasser wurde mit Doppelindikator-Technik (COLD-System) gemessen. Nach Bestimmung der Basiswerte wurde den Tieren zu drei Zeitpunkten in einem Abstand von 30 min entweder Fucoïdan (F, 50 mg iv.) oder Heparin (H, 500 U/kg iv.) gefolgt von Protamin (P, 500 U/kg iv.) alternierend appliziert, in der Gruppe mit mal-BSA wurde 30 min nach Heparin/Protamin mal-BSA gegeben. Ein Anstieg des pulmonalarteriellen Mitteldruckes bis auf 40 mmHg wurde sowohl durch die Verabreichung der Einzelsubstanz Fucoïdan als auch durch die konsekutive Gabe von Heparin und Protamin bei jedem Tier ausgelöst; es spielte dabei keine Rolle, ob als erstes Fucoïdan verabreicht wurde und anschließend Heparin gefolgt von Protamin oder umgekehrt. Auch bei der zweiten Gabe von Fucoïdan bzw. Heparin/Protamin kam es jeweils zu signifikanten Anstiegen des pulmonalarteriellen Mitteldruckes.

Das Schwein hat sich als sehr zuverlässiges Modell für die akute pulmonale Hypertonie, ausgelöst durch den Heparin-Protamin-Komplex, erwiesen. Nach jeder Gabe von Fucoïdan kam es zu einer spontanen Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes, des pulmonalvaskulären Widerstandes, sowie des extravaskulären Lungenwassers. Die Serumspiegel von TxA<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub> stiegen ebenfalls an, zeigten jedoch keine so spontane Änderungen. In den Versuchsgruppen mit alternierender Gabe von Heparin/Protamin und Fucoïdan konnten diese hämodynamischen und blutchemischen Effekte von Fucoïdan auch vor oder nach Gabe von Heparin/Protamin sowie nach erneuter Verabreichung von Fucoïdan gemessen werden. Wurde der Scavenger-Rezeptor durch mal-BSA nach der Heparin-Protamin-Gabe blockiert, kam es zu keinem erneuten pulmonalen Hochdruck, der pulmonalkapilläre Verschlussdruck fiel nach der mal-BSA Gabe rasch auf sein Ausgangsniveau ab. Der Serumspiegel von TxA<sub>2</sub> fiel während der Beobachtungsphase nach mal-BSA Gabe ab. Dies legt den Schluss nahe, dass die Verdrängung des Heparin-Protamin-Komplexes durch mal-BSA zu einer verminderten intrazellulären Verstoffwechslung des Heparin/Protamin-Komplexes und reduzierten Freisetzung von vasoaktiven und bronchokonstriktorisch wirkenden Substanzen führt. Der extravaskuläre Lungenwasser-Index nahm nicht weiter zu.

Die Ergebnisse dieser Arbeit haben bestätigt, dass mal-BSA ein effektiver Blocker des Arachidonsäure-Stoffwechsels und der daraus resultierenden hämodynamischen Effekte ist; die Hypothese, dass Fucoïdan ebenfalls diese Effekte blockieren kann, konnte nicht gestützt werden.