

Wolfgang Zink
Dr. med.

Wirkung von inhaliertem Stickstoffmonoxid (NO) bei experimentell induzierter chronischer pulmonaler Hypertonie am Schwein

Geboren am 24.03.1972 in Schwäbisch Hall
Reifeprüfung am 20.06.1991 in Öhringen
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992/93 bis SS 1998
Physikum am 29.08.1994 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr am Medical College of Wisconsin, Milwaukee, USA, und an den
Universitätskliniken Heidelberg
Staatsexamen am 28.10.1998 an der Ruprecht-Karls Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Johann Motsch

Die vorliegende Studie sollte untersuchen, ob es durch rezidivierende Mikroembolisationen der Lungenstrombahn bei Schweinen möglich ist, eine chronische pulmonale Hypertonie zu induzieren. Daran anschließend sollte beobachtet werden, inwieweit diese vasoobstruktive Form einer chronischen pulmonalen Hypertonie durch die Beatmung mit reinem Sauerstoff und die inhalative Applikation von Stickstoffmonoxid (NO) zu beeinflussen ist.

Nach Genehmigung durch die Tierschutzkommission wurde bei 15 narkotisierten Deutschen Hausschweinen (3-4 Monate alt; $12,5 \pm 1,1$ kg schwer) nach perkutaner Kanülierung der V. anonyma an den Tagen 0 (E1), 7 (E2) und 49 (E3) eine pulmonale Mikroembolisation mittels Polydextran-Microspheres (15mg/kg; mittlerer Durchmesser 300 μ m) durchgeführt.

Die pulmonalarteriellen Drücke wurden währenddessen über einen Swan-Ganz[®]-Katheter (7,5F) gemessen, der unter Monitorkontrolle in der A. pulmonalis plaziert war. Um die zeitlichen Veränderungen der Pulmonalisdücke nach Abschluß der Embolisationen zu beobachten, wurden die Tiere an den Tagen 50 (K1), 53 (K2), 56 (K3) sowie 70 (K4) erneut narkotisiert und mit einem Pulmonaliskatheter ausgestattet. Während sämtlicher Messungen wurden die Schweine mit einem FiO₂ von 0,21 normoventiliert (modifizierter Siemens Servoventilator 900C, Siemens Elema AG, Solna, Schweden).

An K1 beziehungsweise K3 wurden neben der invasiven Messung des system- und des pulmonalarteriellen Blutdrucks noch arterielle und gemischtvenöse Blutgasanalysen (paO₂; pvO₂) unter folgenden Versuchsbedingungen durchgeführt:

1. Raumluftbeatmung; 2. Beatmung mit reinem Sauerstoff; 3. Raumluftbeatmung bei gleichzeitiger Inhalation von 0, 5, 40 sowie nochmals 0 ppm NO.

Die Messung der NO-Konzentration erfolgte kontinuierlich im Inspirationsschenkel (NO/NO_x-Analysator Modell CLD 700 AL, Fa. Zellweger-Ecco-System GmbH, Dürnten, Schweiz).

Nach Durchführung eines Kolmogoroff-Smirnoff-Anpassungstests erfolgte die statistische Analyse unter Anwendung eines Student-t-Tests für verbundene Stichproben, wobei ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ gewählt wurde.

Die Embolisationen wurden insgesamt von 10 Tiere überlebt, was einer Überlebensrate von 67% entsprach.

Vor E1 lag der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) bei $12 \pm 0,4$ mmHg und steigerte sich auf $31 \pm 1,4$ mmHg ($p < 0,05$).

Bis zu Beginn von E2 waren diese Drücke wieder auf $14 \pm 0,9$ mmHg abgefallen; sie steigerten sich erneut nach Abschluß der Embolisation auf $33 \pm 2,2$ mmHg ($p < 0,05$).

Vor Beginn von E3 waren die mittleren Pulmonalisdruöcke mit $16 \pm 0,7$ mmHg signifikant erhöht gegenüber den Ausgangswerten vor E1. Danach stiegen sie auf $34 \pm 1,3$ mmHg an ($p < 0,05$) und blieben während der gesamten Nachuntersuchungsperiode (K1 - K4) signifikant erhöht.

Während der Beatmung mit reinem Sauerstoff sank der mPAP von $26 \pm 1,9$ mmHg auf $20 \pm 1,0$ mmHg (K1) beziehungsweise von $18 \pm 0,7$ mmHg auf $15 \pm 0,9$ mmHg (K3) signifikant ab, während der mittlere systemarterielle Druck (MAP) beide Male unverändert blieb. Der paO_2 stieg hochsignifikant an, während sich die Shuntfraktion Q_s/Q_t deutlich verringerte ($p < 0,05$).

Unter NO-Inhalation sank der mPAP zum Zeitpunkt K1 von $26 \pm 1,6$ mmHg auf 22 ± 2 mmHg (5 ppm NO) beziehungsweise auf $21 \pm 1,3$ mmHg (40 ppm NO) ab. An K3 verminderte sich der mPAP von $19 \pm 0,8$ mmHg auf $15 \pm 0,8$ mmHg (5 ppm NO) beziehungsweise auf $15 \pm 0,5$ mmHg (40 ppm NO). Auch unter diesen Bedingungen blieb der MAP weitgehend konstant; der paO_2 sowie Q_s/Q_t zeigten hier allerdings keine signifikanten Veränderungen.

Folglich konnte die vorliegende Arbeit zeigen, daß es möglich ist, durch dreimalige Mikroembolisation der Lungenstrombahn mit Polydextran-Microspheres bei Schweinen eine chronische pulmonale Hypertonie zu induzieren. Es ist zu vermuten, daß der Druckanstieg im Lungenkreislauf direkt nach den einzelnen Embolisationen vor allem auf einer thromboxan- und hypoxiebedingten, akuten pulmonalen Vasokonstriktion beruhte. Die Phase der chronischen Erhöhung des mPAP auf niedrigerem Niveau war dagegen wohl eher die Folge der mechanischen Obstruktion pulmonaler Arteriolen durch Microspheres sowie vaskulärer Sklerosierungsvorgänge, die histopathologisch an den Schweinelungen nach Beendigung der Versuchsreihe nachgewiesen werden konnten.

NO wirkte ebenso wie Sauerstoff am Modell einer vasoobstruktiven pulmonalen Hypertonie als selektiver pulmonaler Vasodilatator. Das Ausmaß der pulmonalarteriellen Drucksenkung erwies sich als weitgehend unabhängig von der applizierten NO-Dosis und war mit demjenigen von Sauerstoff vergleichbar. Darüberhinaus war es umso größer, je höher der Ausgangsdruck vor Anwendung der beiden Substanzen war. Allerdings blieben die unter Sauerstoff beziehungsweise NO abgesunkenen pulmonalarteriellen Drücke immer deutlich erhöht ($p < 0,05$) im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangswerten vor E1.

Im Gegensatz zu Sauerstoff führte NO jedoch zu keiner Verbesserung der arteriellen Oxygenierung am vorliegenden Modell. Dieser Effekt wurde jedoch bei Patienten beobachtet, die im Rahmen eines ARDS Stickstoffmonoxid inhalierten. Somit läßt sich folgern, daß der Einfluß von NO auf die arterielle Oxygenierung stark von der Pathogenese der chronischen pulmonalen Hypertonie abhängt.