

Katharina, Susanne Eitel

Dr. med.

**Der Einfluss einer pulmonalen Mehrdurchblutung auf den
L-Arginin-Stickstoffmonoxid-Stoffwechselweg bei Kindern mit Links-Rechts-Shunt und
angeborenen Herzfehlern**

Geboren am 09.05.76 in Heidelberg

Staatsexamen am 15.11.04 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. M. Gorenflo

Die postoperative pulmonale Hypertonie stellt eine schwerwiegende und potentiell letale Komplikation nach kardiochirurgischen Operationen zur Korrektur angeborener Herzfehler mit Links-Rechts-Shunt dar. Die Ursache hierfür ist letztlich nicht geklärt.

Ein wesentliches Moment in der Pathophysiologie der postoperativen pulmonalen Hypertonie stellt die Imbalanz zwischen vasodilatatorisch und vasokonstriktorisch wirksamen Mechanismen in der pulmonalarteriellen Strombahn dar, die letztlich zu einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes- und Perfusionswiderstands führen. Die durch das Endothel über den L-Arginin-NO-Stoffwechselweg vermittelte pulmonale Vasorelaxation ist hierbei gestört. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es daher zu untersuchen, ob ein Mangel an L-Arginin, dem Substrat der NO-Synthase, für die Entwicklung der postoperativen pulmonalen Hypertonie von Bedeutung sein könnte. Ferner sollte die Rolle des cGMP als dem intrazellulären "second messenger" des NO im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation untersucht werden.

Zur Untersuchung kamen 38 Kinder und junge Erwachsene der Abteilung Pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik Heidelberg, die mit Links-Rechts-Shunt im Zeitraum November 2000 - März 2002 in der Abteilung Kardiochirurgie der Universitätsklinik Heidelberg operativ korrigiert wurden. Die Plasmakonzentrationen von L-Arginin und cGMP wurden vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation sowie unmittelbar nach dem Abgehen von der extrakorporalen Zirkulation und dann 3 h, 6h, 12 h und 24 h danach bestimmt. Die cGMP-Plasmaspiegel wurden hierbei mithilfe eines Radioimmunoassay bestimmt. Die Auswertung

der L-Arginin-Plasmaspiegel erfolgte über die “High Performance Liquid Chromatography“ mit Fluoreszenz-Detektion. Mittels einer multivariaten Analyse (Diskriminanzanalyse) wurde die Beziehung zwischen den im Plasma bestimmten Konzentrationen von L-Arginin und cGMP und dem Auftreten oder Fehlen einer postoperativen pulmonalen Hypertonie in Bezug gesetzt.

Die Plasma-L-Arginin-Konzentration war postoperativ mit fallender Tendenz bis 24 h nach extrakorporaler Zirkulation erniedrigt. Das Plasma-cGMP zeigte unmittelbar nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation die höchsten Werte.

Die multivariate Analyse erbrachte keinen erkennbaren Zusammenhang zwischen Plasma-L-Arginin, dem Substrat der NO-Synthase und dem Auftreten einer postoperativen pulmonalen Hypertonie unter den gegebenen Untersuchungsbedingungen. Das Plasma-cGMP wies die höchsten Werte unmittelbar nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation auf. Ein statistisch signifikanter Bezug zum Auftreten einer postoperativen pulmonalen Hypertonie konnte nicht erhoben werden.

Ein Mangel an Plasma-L-Arginin als führender Mechanismus einer postoperativen pulmonalen Hypertonie erscheint daher eher unwahrscheinlich. Ob jedoch niedrigere Plasma-L-Arginin-Konzentrationen als Ko-Faktor in Kombination mit anderen vasokonstriktorisch wirksamen Faktoren (wie etwa Endothelin-1 etc.) für das Auftreten einer postoperativen pulmonalen Hypertonie Bedeutung erlangen könnten, kann aus den Daten dieser Pilot-Studie nicht abschließend beurteilt werden. Dies stellt eine Limitation der vorliegenden Arbeit dar. Übereinstimmend mit anderen Arbeitsgruppen ist für die Erhöhung der cGMP-Plasmaspiegel am ehesten das endotheliale Trauma im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation verantwortlich.

Die Interaktion von Plasma-L-Arginin mit Inhibitoren der endogenen NO-Synthase, beispielsweise dem asymmetrischen Dimethylarginin in der Genese der postoperativen endothelialen Dysfunktion stellt einen viel versprechenden Ansatz zur therapeutischen Beeinflussung der postoperativen pulmonalen Hypertonie dar, der durch weitere klinische Studien analysiert werden sollte.