

Jasmin Agnes Groß

Dr. med.

Die Auswirkungen einer pulmonalen Mehrdurchblutung auf den Plasma-Nitrat- und den Plasma-cAMP-Spiegel bei Kindern mit Links-Rechts-Shunt - Eine klinisch-experimentelle Studie -

Geboren am 26.10.1977 in Birkenfeld

Staatsexamen am 12.11.2004 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

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

Kinder mit Links-Rechts-Shunt tragen ein erhöhtes Risiko, nach Korrektur der kongenitalen Herzerkrankung eine postoperative pulmonale Hypertension zu entwickeln. Diese potentiell letale Komplikation trägt wesentlich zur postoperativen Morbidität und Mortalität bei.

Eine chirurgische Korrektur sollte möglichst frühzeitig erfolgen, um der Gefahr einer fortgeschrittenen pathologischen Veränderung der Pulmonalgefäße und damit einer endothelialen Dysfunktion vorzubeugen. Durch den Einsatz der extrakorporalen Zirkulation während des Eingriffs kann sich die endotheliale Dysfunktion noch weiter verschlimmern und so für das Auftreten einer postoperativen pulmonalen Hypertension prädisponieren. Die genauen Mechanismen, die zur Entstehung einer postoperativen pulmonalen Hypertension führen, sind letztlich jedoch nicht geklärt.

Ziel der vorliegenden Studie war es, anhand von Blutplasmaproben die Bedeutung des Vasodilators Stickstoffmonoxid (NO) und des second messengers zyklisches 3'5'-Adenosinmonophosphat (cAMP) bezüglich der Entwicklung einer pulmonalen Hypertension zu untersuchen. Ferner sollte geklärt werden, ob zwischen den gewählten Parametern und den hämodynamischen Daten pulmonaler Fluss, Druck oder Perfusionswiderstand eine Beziehung zu erkennen ist. Für cAMP wurde darüber hinaus eine Unterteilung in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Herzinsuffizienz vorgenommen, um eventuelle Zusammenhänge aufzudecken. Zusätzlich sollte ein Referenzbereich für cAMP für gesunde Kinder etabliert werden.

Dazu wurden insgesamt 238 Patienten, die im Zeitraum von April 1996 bis Juni 2004 in der Ambulanz der Universitäts-Kinderklinik vorstellig wurden, in die vorliegende Studie aufgenommen und gemäß ihrer klinischen und demographischen Daten in folgende Gruppen eingeteilt:

- *Gruppe 1* – Kontrollen (61 Patienten) ohne erkennbare kardiale Erkrankung, die zur Untersuchung der Narkosefähigkeit für elektive Eingriffe vorgestellt wurden,
- *Gruppe 2* – Patienten mit Links-Rechts-Shunt (135 Patienten), um die Korrelation zwischen Hämodynamik und biochemischen Faktoren zu untersuchen, und
- *Gruppe 3* – Patienten mit Links-Rechts-Shunt nach kardiochirurgischer Korrektur des Vitiums mit extrakorporaler Zirkulation (42 Patienten), um den Einfluss der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) auf die hämodynamischen und biochemischen Parameter zu ermitteln.

Für Patienten der Gruppe 2 ergab sich entsprechend der Kriterien für eine Herzinsuffizienz nach ROSS bzw. NYHA eine weitere Unterteilung in eine Gruppe der Patienten mit Vorliegen einer Herzinsuffizienz und einer Gruppe ohne Herzinsuffizienz.

Die Blutproben wurden jeweils während der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung für die Gruppe 2 und zusätzlich zu den Zeitpunkten direkt vor EKZ, direkt nach Abgehen von der EKZ und 3, 6, 12 und 24 Stunden nach Ende der EKZ für die Gruppe 3 gewonnen. Die Proben der Kontrollpatienten wurden im Rahmen der Untersuchung zur Narkosefähigkeit entnommen. Nach Ultrazentrifugation und Kühlung wurde das Blutplasma mittels entsprechenden Radio- bzw. Enzymimmunoassays analysiert.

Die Auswertung der gewonnenen Daten zeigte ein signifikantes Absinken des NO-Metaboliten Nitrat im Plasma direkt nach Abgehen von der EKZ. Bis 24 Stunden nach EKZ wiesen die Plasma-Nitrat-Spiegel keine signifikanten Unterschiede auf. Ausgehend von perioperativen Werten des Plasma-Nitrats ließ sich allerdings keine Beziehung zum Auftreten einer postoperativen pulmonalen Hypertension innerhalb der ersten 24 Stunden nach EKZ erkennen.

Plasma-cAMP-Spiegel dagegen zeigten im Zusammenhang mit dem Vorliegen eines Links-Rechts-Shunts und/oder einer präoperativen pulmonalen Hypertension, sowie einer Herzinsuffizienz eine signifikante Erhöhung. Da diese Erhöhung allerdings keine Korrelation zu hämodynamischen Parametern zeigte, sind dafür in Übereinstimmung mit anderen Forschungsgruppen am ehesten die durch eine chronische Herzinsuffizienz ausgelösten, veränderten Mechanismen, wie auch das Operationstrauma während des chirurgischen Korrekturingriffs verantwortlich.

Zudem konnte ein altersabhängiger Referenzbereich für kardial gesunde Kinder bestimmt werden. Ein Bezug perioperativer Plasmakonzentrationen von cAMP zur Entwicklung einer postoperativen pulmonalen Hypertension innerhalb der ersten 24 Stunden nach EKZ ließ sich jedoch auch hier nicht feststellen.

Mittels einer einfachen Regressionsanalyse ergab lediglich das Bestehen einer präoperativen pulmonalen Hypertension eine enge Beziehung zum Auftreten einer pulmonalen Hypertension im postoperativen Verlauf.

Eine mögliche Interaktion zwischen NO-abhängigen und cAMP-abhängigen Vasodilatationsmechanismen scheint wahrscheinlich. Welche Beziehung allerdings zu der Entwicklung einer postoperativen pulmonalen Hypertension besteht und welche therapeutischen Ansatzpunkte sich dadurch möglicherweise bieten, muss in weiteren Studien erst noch geklärt werden.