

Robert Eehalt
Dr. med.

Effekte von inhalativem Stickstoffmonoxid (NO) auf die Hämodynamik und die Thrombozytenaggregation -- Dargestellt an einem Tierstamm mit angeborenem Ventrikelseptumdefekt

Geboren am 01.01.1971 in Wetzlar
Reifeprüfung am 11.06.1990 in Grünberg
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991/1992 bis WS 1997/1998
Physikum am 30.08.1993 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg und Houston/Texas/USA
Staatsexamen am 27.05.98 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anästhesiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. J. Motsch

Ein erhöhter pulmonalarterieller Druck ist eine häufige Komplikation kongenitaler Herzfehler, insbesondere wenn sie mit einem erhöhten pulmonalen Blutfluß einhergehen. Trotz chirurgischer Intervention sterben viele Kinder an postoperativen pulmonalen Hochdruckkrisen.

Vor der Entdeckung des Endothelium-Derived Relaxing Factor (EDRF) und dessen Identifikation als Stickstoffmonoxid (NO), war außer elementarem Sauerstoff kein Wirkstoff bekannt, der selektiv vasodilatatorisch auf die pulmonalarterielle Gefäß-strombahn wirkt. Alle bisher verwendeten Medikamente (ACE-Hemmer, Ca-Antagonisten oder Prostaglandinoide) zeigten Nebenwirkungen im Systemkreislauf.

Ziel dieser Dissertation war es, ein Tiermodell zu finden, an dem die Anwendung von NO als Therapeutikum einer pulmonalen Hypertonie weiter erforscht werden kann. Dazu verwendeten wir kommerziell erhältliche Yucatan-Miniaturschweine. Diese weisen einen angeboren Ventrikelseptumdefekt (VSD) auf (Inzidenz > 70 %) und entwickeln, ähnlich wie Kinder mit angeborenen Herzfehlern, einen erhöhten pulmonalarteriellen Druck. Ihnen wurde inhalativ NO verabreicht und dessen Wirkungen auf die pulmonale und systemische Hämodynamik sowie die Thrombozytenaggregation untersucht.

Die Versuchstiere erhielten eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA), wozu Piritramid, Midazolam und Vecuroniumbromid über Spritzenperfusoren appliziert wurden. Mittels transösophagealer Echokardiographie wurden das Vorhandensein und die Größe des Ventrikelseptumdefektes überprüft und die Ergebnisse autoptisch bestätigt. Zur Anwendung von inhalativem NO verwendeten wir einen modifizierten Servoventilator 900 C der Siemens-Elma AG, dem ein variables Gasgemisch aus NO/N₂, Sauerstoff und Druckluft über klinikübliche Flowmeter zugeführt wurde. Die inspiratorische NO-Konzentration wird dabei unmittelbar vor dem Trachealtubus nach dem Chemolumineszenzprinzip gemessen und danach wurden die inhalativen NO-Dosen eingestellt. Auf Grund toxikologischer Überlegungen erfolgte an gleicher Stelle die Bestimmung der NO₂-Inhalationskonzentration.

NO wurde schrittweise in 10minütigen Perioden mit einer inspiratorischen Konzentration von 0, 5, 10, 20, 40, 80 und nochmals 0 ppm verabreicht. Gegen Ende jeder Periode registrierten wir über klinikübliche Katheter den pulmonalarteriellen Druck (PAP), den zentralvenösen Druck (CVP), das rechtsventrikuläre Herzminutenvolumen (CO), den pulmonalkapillären Okklusionsdruck (PCWP) und den systemarteriellen Druck (AP). Ferner wurden jeweils die Herzfrequenz (HR) und die Laborparameter pH, PO₂, PCO₂, SO₂, [HCO₃]⁻, BE, Na⁺, K⁺, Ca⁺ bestimmt.

Aus diesen Daten errechneten wir jeweils den pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) und die intrapulmonale Shuntfraktion (QS/QT).

Die Thrombozytenaggregation wurde in den Perioden mit 0, 5, 20, 80 und 0 ppm NO nach der Methode von Breddin und Born gemessen.

Es zeigten sich folgende Ergebnisse:

Ein VSD konnte nur bei 4 von 8 hämodynamisch untersuchten Tieren echokardio-graphisch und autoptisch diagnostiziert werden. Bei den Tieren ohne VSD zeigte sich makromorphologisch eine Hypertrophie des Septummyokards. Das Alter der Yucatan-Miniaturschweine mit VSD lag bei 5-6 Monaten, wohingegen die Tiere mit Septumhypertrophie und ohne VSD durchschnittlich 11 Monate alt waren. Offenbar verschließt sich bei Yucatan-Miniaturschweinen der VSD mit zunehmender körperlicher Reife, was vermutlich durch eine kompensatorische myokardiale Hypertrophie verursacht wird.

Unter Inhalation von 5 ppm NO fielen bei den Versuchstieren mit diagnostiziertem Ventrikelseptumdefekt PAP und PVR um ca. 30 % ab. Dieser Effekt trat innerhalb von 30 Sekunden auf. Bei Erhöhung der inspiratorischen NO-Konzentration bis 80 ppm NO konnte eine weitere Erniedrigung der Meßparameter registriert werden. Dieser Abfall war aber nicht signifikant verschieden von dem unter Inhalation von 5 ppm NO. Nach Beendigung der NO-Inhalation erreichten PAP und PVR wieder ihre Ausgangsniveaus. Dies erfolgte ebenfalls innerhalb von 30 Sekunden.

Bei den Yucatanschweinen ohne VSD lagen die Ausgangswerte des PAP und PVR mit $20,0 \pm 0,9$ mmHg bzw. 232 ± 26 dynes.cm/s⁵ (MW \pm SEM) signifikant niedriger als bei den Tieren mit VSD. Bei diesen Schweinen konnte keine signifikante Veränderung des PAP oder PVR unter inhalativem NO registriert werden.

Ebenso zeigten AP, CO, PCWP, CVP und HR keine signifikanten Abweichungen während der NO-Exposition.

Bei Betrachtung aller 8 Tiere gemeinsam zeigte sich, daß unter Inhalation von 5 ppm NO die Erniedrigungen des PAP und PVR von der Höhe ihrer Ausgangswerte ohne NO-Inhalation abhängig waren. So ließen sich Korrelationskoeffizienten nach Pearson von -0,91 (PAP) und -0,96 (PVR) errechnen.

Die erhöhten PAP und PVR der Yucatan-Miniaturschweine mit VSD sind offenbar auf eine Veränderung des durch NO regulierten Anteils des Gefäßtonus zurückzuführen. Diese Annahme weist darauf hin, daß eine Fehlfunktion des Gefäßendothels als Ursache einer Lungengefäßerkrankung bei kongenitalen Herzfehlern anzunehmen ist.

Die intrapulmonale Shuntfraktion fiel während der NO-Inhalation bei allen Tieren um durchschnittlich $22 + 4$ % (MW + SEM) ab. Aufgrund der geringen Zahl von Versuchstieren ließ sich jedoch keine statistisch signifikante Aussage treffen. Weitgehend ist aber von einer

Abnahme des intrapulmonalen Shuntens unter NO-Inhalation auszugehen, was wahrscheinlich auf eine selektive Gefäßdilatation der ventilierten Lungenareale zurückzuführen ist.

Eine signifikante Verringerung der Thrombozytenaggregation konnte nur nach 10minütiger Inhalation von 5 ppm NO im ZV-Blut nachgewiesen werden. Die Veränderungen im LA-Blut entsprachen weitgehend denen des ZV-Blutes. Es ließ sich hier jedoch keine statistisch signifikante Veränderung berechnen.

Unter anhaltender NO-Exposition mit Konzentrationen bis maximal 80 ppm NO stieg die Thrombozytenaggregation wieder auf ihr Ausgangsniveau an. Dies weist auf einen initialen, jedoch keinen protrahierten inhibitorischen Effekt von inhalativem NO auf die Thrombozytenfunktion in vivo hin. Offenbar paßt sich die Aggregation der Thrombozyten an unterschiedliche NO-Konzentrationen an. Weitere Studien müssen klären, ob diese Ergebnisse klinische Bedeutung haben.

Die Blutgase und die Hämoglobinkonzentration blieben unter inhalativem NO unbeeinflusst. Die inspiratorischen NO₂-Konzentrationen hielten sich während des Versuches bei < 0,5 ppm NO₂.

Diese gesamten Ergebnisse zeigen, daß Yucatan-Miniaturschweine als Tiermodell verwendet werden können in vivo Effekte von inhalativem NO zu untersuchen. Insbesondere Tiere, die jünger als 6 Monate sind, zeigen signifikante Effekte unter Exposition mit NO. Dieser Tierstamm bietet somit die Möglichkeit, die pathophysiologischen Grundzüge einer pulmonalen Lungengefäßerkrankung sowie chirurgische oder pharmakologische Behandlungskonzepte einer pulmonalen Hypertonie weiter zu erforschen.