

Karoline Bäuerle  
Dr.med.

## **„Morphometrische Analyse von Lungengefäßveränderungen bei experimenteller fluss- und druckinduzierter pulmonaler Vaskulopathie“**

Geboren am 14.06.1981 in Karlsruhe  
Staatsexamen am 09.05.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde  
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. M. Gorenflo

Angeborene Herzfehler, die mit einem erhöhten pulmonalen Blutfluss bzw. -druck einhergehen, führen bei Kindern zu einer pulmonalen Hypertonie und Vaskulopathie. Liegt eine pulmonal-arterielle Hypertonie vor, stellt dies einen Faktor für eine erhöhte Mortalität und Morbidität während oder sofort nach einer operativen Korrektur des Shuntvitiums dar.

Die PH ist definiert als eine fortwährende Erhöhung des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks über 25 mmHg in Ruhe oder über 30 mmHg unter Belastung. Sind die Lungengefäße, die normalerweise ein Niederdrucksystem darstellen, einem fortwährend erhöhten Fluss und/oder Druck ausgesetzt, finden progressive Umbauvorgänge der pulmonalen Arterien statt, die zu einer funktionellen und strukturellen Beeinträchtigung der pulmonalen Strombahn führen.

Über die Pathogenese der PAH im Rahmen angeborener Herzvitien ist man sich heute weitgehend im Klaren: Die veränderten mechanischen Größen, *Fluss* und *Druck* erhöhen die Scheerkräfte, welche mechanischen Stress auf die Gefäßwand ausüben. Es kommt zur Gefäßwandverletzung mit resultierender Dysfunktion des Endothels. Eine Imbalance vasoaktiver Substanzen, ein Verlust der endothelialen Barrierefunktion, die Degradation der extrazellulären Matrix und die Aktivierung von Blutbestandteilen gehen aus der endothelialen Dysfunktion hervor und initiieren ein progressives Remodeling der pulmonalen Gefäße mit Vasokonstriktion, Proliferation, Inflammation und *in situ* Thrombose.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand von hämodynamischen und morphologischen Parametern die Auswirkungen einer - durch einen aorto-pulmonalen Shunt am Schwein hervorgerufenen - chronischen pulmonalen Mehrdurchblutung zu untersuchen. Daneben sollte durch zusätzliche Ligatur der linken Lungenarterie bei der Hälfte der shunt-operierten Tiere zwischen den Folgen einer *fluss-* bzw. einer kombinierten *fluss-* und *druckinduzierten* PH unterschieden werden.

19 Schweine wurden nach Anastomose der linken A. subclavia mit dem Truncus pulmonalis (Blalock-Taussig-Shunt) in 3 Gruppen randomisiert: Die BTS-Gruppe mit alleinigem BT-Shunt (n=6), die LPAL-Gruppe mit zusätzlicher Ligatur der LPA (n=6) und die SHAM-Gruppe mit sofortigem intraoperativen Verschluss des Shunts (n=7).

Eine Herzkatheteruntersuchung nach 3 Monaten zeigte signifikante Veränderungen

der hämodynamischen Parameter verglichen mit den Ausgangswerten und im Vergleich der Gruppen untereinander: In der BTS-Gruppe hatte bei einem pulmonalen zu systemischen Flussverhältnis von 1,9 der mittlere PAP leicht zugenommen. In der LPAL-Gruppe dagegen war bei ähnlichem Qp/Qs sowohl der mittlere PAP als auch der PVR stark angestiegen.

Histomorphologische Untersuchungen des Lungengewebes ließen in verschiedenen morphometrischen Auswertungen stattgehabte Veränderungen der pulmonalen Arterien erkennen, welche dieselbe Richtung wiesen wie die hämodynamische Untersuchung: In beiden Gruppen der shunt-operierten Tiere konnten im Vergleich zu der Kontrollgruppe die frühen Stadien einer pulmonalen Vaskulopathie, wie mediale Hypertrophie und Zunahme der Muskularisierung peripherer Gefäße, beobachtet werden. Die LPAL-Gruppe zeigte jedoch gegenüber der BTS-Gruppe eine noch deutlichere Zunahme der strukturellen Umbauprozesse.

Überträgt man die Ergebnisse des Tiermodells auf den Menschen, so ist die Situation in Tieren mit BT-Shunt mit dem Vorliegen eines posttrikuspidalen Shuntvitiums mit *hohem Fluss* vergleichbar, die Situation in den Tieren mit zusätzlicher Ligatur der LPA jedoch mit dem Vorliegen eines posttrikuspidalen Defekts mit *hoher Fluss- und Druckbelastung*.

Mit der vorliegenden Arbeit gelang es demnach, die funktionellen und strukturellen Veränderungen einer alleinigen *flussinduzierten* bzw. einer kombinierten *fluss- und druckinduzierten* pulmonalen Vaskulopathie am Tiermodell darzustellen, zwischen den Auswirkungen der mechanischen Größen Fluss und Druck zu differenzieren und damit einen Ansatz für die Durchführung weiterer präklinischer Studien zu schaffen.