

Bogdana Terézia Andrási

Dr. med.

Schutz der mesenterialen Gefäßzirkulation vor durch extrakorporale Zirkulation verursachte Gefäßfunktionsstörung

Geboren am 15.09.1974 in Sarmasu/Rumänien

Reifeprüfung am 21.07.1993

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993 bis SS 1999

Physikum im SS 1996 an der Universität für Medizin und Pharmazie in Targu-Mures (Neumarkt) / Siebenbürgen

Klinisches Studium Targu-Mures / Siebenbürgen

Praktisches Jahr in der Chirurgischen Klinik, Semmelweis Universität, Budapest / Ungarn

Staatsexamen im September 1999 an der Universität für Medizin und Pharmazie in Targu-Mures, Diplomäquivalent an der Semmelweis Universität, Budapest im Jahr 2000

Promotionsfach: Herzchirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Christian-Friedrich Vahl

Trotz der Fortschritte im Management der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) sind herkömmliche Herzoperationen mit kardioplegischem Stillstand und extrakorporaler Zirkulation mit geänderter Gefäßreaktivität verbunden, die eine Hauptursache der postoperativen Komplikationen einschließlich gastrointestinaler Funktionsstörung darstellen.

Im Rahmen einer suffizienten peripheren Perfusion während EKZ sind Änderungen in der mesenterialen vasomotorischen Regelung, in der endothelialen Integrität und in der Gefäßpermeabilität Konsequenz der zahlreichen simultanen Stimuli einschließlich der Freisetzung von endogenen splanchnischen Vasokonstriktoren wie Endothelin und Angiotensin II, Aktivierung der Thrombozyten und verringerter Stickstoffmonoxid- (NO) Freisetzung durch die konstitutive Isoform der endothelialen NO-Synthase (eNOS).

Unter den Bedingungen der intrazellulären L-Arginin Entleerung produziert die Stickstoffmonoxid-Synthase sowohl Superoxide als auch NO, wobei das resultierende Peroxinitrit für die paradoxe NO-abhängige, endotheliale Gefäßfunktionsstörung

verantwortlich ist. Außerdem stellt die frühe Produktion von Sauerstoff- und Stickstoff-basierten Radikalen im reperfundierten Darm ein ideales Milieu für die Aktivierung der Poly-ADP-Ribose-Polymeraseenzyme dar, verlangsamt die Rate der ATP-Synthese und resultiert in der Funktionsstörung der endothelialen Zelle und dem Zelltod.

Auf Grundlage dieser Mechanismen untersuchte ich, ob EKZ-induzierte, mesenteriale Schädigung durch exogene Ergänzung von L-Arginin oder durch Hemmung der PARP-Enzyme mit dem neuen Phenanthridinon-Derivat PJ34 bei Reperfusion in einem klinisch relevanten, experimentellen Hunde-Modell verhindert werden könnte.

Zuerst zeigt die vorliegende Untersuchung, dass die EKZ einige der regelnden Funktionen der endothelialen Zellen in der mesenterialen Gefäßzirkulation stört, die mit dem L-Arginin /NO Signaltransduktionsweg zusammenhängen. Systemische Gabe von L-Arginin während der Reperfusion schützt die mesenteriale Gefäßzirkulation, indem sie den basalen Gefäßtonus und die endothelabhängige Vasodilatation in den mesenterialen Gefäßen wieder ermöglicht. Durch die Erhöhung der extrazellulären L-Arginin Konzentration wird die physiologische Freisetzung von NO, welches durch die eNOS aus L-Arginin synthetisiert wird, wieder hergestellt. Extrazelluläres L-Arginin hat außerdem einen direkten, gefäßerweiternden Effekt auf die mesenteriale Gefäßzirkulation. Zusätzlich verringert L-Arginin erheblich die Aktivierung der neutrophilen Granulozyten und scheint zytotoxische, freie Radikale im Mesenterium direkt zu neutralisieren.

Zweitens spielt die PARP Aktivierung eine wichtige Rolle in der Peroxynitrit-verursachten Zytotoxizität. Während es prinzipiell einige Ansätze gibt, die NO- oder Peroxynitrit-induzierte Zytotoxizität zu verringern, (NO-Inhibitoren, Peroxynitrit-Fänger, Radikal-Fänger, usw.) kann die Hemmung von PARP eine vielversprechende Strategie aus mehreren Gründen sein: (a) die Hemmung von PARP wird wahrscheinlich nicht mit den physiologischen Effekten des NO interferieren; (b) die Hemmung von PARP beeinflusst mehrere Teilaspekte der entzündlichen Antwort nach EKZ; und (c) es ist unwahrscheinlich, dass die pharmakologische Hemmung von PARP die NO- und Peroxynitrit-vermittelte Abwehrsysteme schwächt.

Trotzdem muss man sich klar darüber sein, dass PARP Aktivierung nur einen, obwohl wichtigen, Weg der Peroxynitrit-verursachten Zytotoxizität darstellt. So kann von der Hemmung von PARP nicht erwartet werden, dass gänzlich die Peroxynitrit-vermittelte Oxydationsschädigung verringert wird (so wie bei der direkten Hemmung der mitochondrialen Atmung, der Lipidperoxydierung, der Proteinoxidation und der Effekte der Signaltransduktion). Diese könnten die durch PJ34 induzierte Verringerung der endothelialen

Schädigung erklären, jedoch ohne dass eine komplette Wiederherstellung der normalen Gefäßzirkulation im mesenterialen Gebiet erreicht wird.

Jedoch stellt die pharmakologische PARP-Hemmung während der Reperfusion eine zusätzliche Möglichkeit zum Schutz des Intestinums nach EKZ zur Verfügung. Die beteiligten Mechanismen haben eine Verminderung der EKZ-verursachten endothelialen Funktionsstörung und verringerten oxydativen Stress zur Folge.

Die verbesserte Herzfunktion scheint ein indirekter Mechanismus zu sein, über den sowohl L-Arginin als auch PJ34 eine Zunahme und Beibehaltung des mesenterialen Blutflusses bewirken. Die vorteilhaften Effekte der intravenösen Gabe von L-Arginin und PJ34 auf die intestinale Perfusion betonen den Vorteil der systemischen Gabe gegenüber der reinen intrakoronaren oder in Kardioplegielösung angereicherten Gabe, die vorwiegend der kardialen Protektion dient, die periphere Zirkulation aber vernachlässigt.

Der Beweis des praktischen Nutzens von exogen zugeführtem L-Arginin und PARP-Inhibitoren, allein oder in Kombination mit anderen therapeutischen Ansätzen, benötigt weitere experimentelle Studien zur Therapie der EKZ-assozierten intestinalen Gefäßdysfunktion.