

Markus Albertsmeier  
Dr. med.

## **Effekte von rekombinantem humanem Aktiviertem Protein C auf das neurologische Ergebnis sowie die inflammatorische Antwort nach kardiopulmonaler Reanimation im Rattenmodell**

Geboren am 03.04.1979 in Herford  
Staatsexamen am 04.12.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Bernd W. Böttiger

Die intrahospitale Mortalität von Patienten, die im Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation eingeliefert werden, ist mit deutlich über 50 % weiterhin sehr hoch. Die therapeutische Hypothermie kann das Überleben und das neurologische Ergebnis dieser Patienten zwar verbessern, doch fehlt es weiterhin an einer Möglichkeit zur pharmakologischen Beeinflussung des sich ausbildenden systemischen Inflammationssyndroms.

Die Pathophysiologie dieses Inflammationssyndroms weist zahlreiche Parallelen zur Sepsis auf, eingeschlossen eine Erhöhung von proinflammatorischen Mediatoren und ein Ungleichgewicht von Gerinnung und Fibrinolyse. Das im Jahr 2001 zur Therapie der schweren Sepsis zugelassene rekombinante humane Aktivierte Protein C kann nicht nur die Mortalität dieses Krankheitsbildes senken, in verschiedenen Experimenten hat es auch neuroprotektive Eigenschaften gezeigt.

Ziel der vorgelegten Untersuchung war es, in einem Rattenmodell das Inflammationssyndrom nach kardiopulmonaler Reanimation zu charakterisieren und die Effekte von rhAPC auf das neurologische Ergebnis zu beschreiben. Zu diesem Zweck wurde ein sensitiver neurologischer Test entwickelt und in dem verwendeten Tiermodell evaluiert. Hiermit gelang erstmalig unter experimentellen Bedingungen die Quantifizierung eines sensomotorischen Defizits nach kardiopulmonaler Reanimation.

Sekundär wurden das Gesamtüberleben, das neuronale Überleben sowie inflammatorische Marker bestimmt. Das am Menschen beschriebene Inflammationssyndrom nach Herz-Kreislaufstillstand konnte hier erstmalig im Tiermodell nachvollzogen werden. Es zeigten sich Erhöhungen zahlreicher inflammatorischer Marker ebenso wie eine überschießende Gerinnung. Ferner gelang erstmals der Nachweis einer sehr frühen zerebralen Inflammationsreaktion schon innerhalb von 6 h nach ROSC.

Die Applikation von niedrigen rhAPC-Dosen zeigte bei reanimierten Tieren einen vorübergehenden positiven Effekt während hohe rhAPC-Dosen das neurologische Ergebnis nicht positiv beeinflussten. Ein signifikanter Einfluss auf das neuronale Überleben, inflammatorischer Marker oder die Überlebensrate wurden nicht festgestellt. Das Fehlen positiver Effekte nach Applikation einer höheren Dosis wirft die Frage nach der Toxizität dieser Behandlung auf.

Die hier vorgenommene Charakterisierung des systemischen Inflammationssyndroms im Tiermodell ermöglicht die weitere Untersuchung antiinflammatorischer Interventionen unter kontrollierten Versuchsbedingungen. Die genauen Mechanismen der rhAPC-Wirkung nach kardiopulmonaler Reanimation sollten ebenso Gegenstand weiterer Versuche sein wie die Erprobung anderer antiinflammatorischer Strategien.