

Daniela del Rocio del Valle y Fuentes
Dr. med.

Effekte von rekombinantem humanem Aktiviertem Protein C auf die inflammatorische Antwort der intestinalen Mikrozirkulation nach kardiopulmonaler Reanimation - Eine intravitalmikroskopische Arbeit

Geboren am 21.08.2010 in México City
Staatsexamen am 04.06.2008 an der Universität Heidelberg
Promotionsfach: Anästhesie
Doktorvater: Univ.-Prof. Dr. med. Bernd W. Böttiger

Die Forschungsaktivität bezüglich des HKS fokussierte in den letzten 50 Jahren überwiegend darauf, die primäre Reanimation zu untersuchen und zu verbessern. Viele Interventionen, welche die Erfolge der Wiederherstellung des Spontankreislaufs (ROSC)-steigerten, verbesserten jedoch nicht das Langzeitüberleben der Patienten. Die Entlassungsrate reanimierter Patienten bleibt trotz eines hohen Anteils primär erfolgreicher Reanimationen zu gering. Ein unzureichender und stark optimierbarer Therapieerfolg, ist besonders während der Reperfusionphase nach der Reanimation zu erkennen. Diese Phase ist durch einen Symptomenkomplex charakterisiert, der sich auch als Post Cardiac Arrest Syndrome (PCAS) zusammenfassen lässt. Das systemische Inflammationssyndrom ähnelt mit seinen proinflammatorischen Zellen und Mediatoren sowie seiner Gerinnungs- bzw. Fibrinolysepathologie der Sepsis so sehr, dass erfolgreich in der Sepsis eingesetzte Medikamente auch großes Potential zur Therapie dieses Krankheitsbildes versprechen. Die Therapieerfolge des im Jahre 2001 zur Therapie der schweren Sepsis zugelassenen rekombinanten humanen Aktivierten Protein C (rhAPC) sprechen, neben seinen antikoagulatorischen, auch für seine zytoprotektiven antiinflammatorischen Wirkmechanismen. Ziel war es daher, in einem Rattenmodell das PCAS nach HKS, kardiopulmonaler Reanimation und Reperfusion im Sinne einer Plasmaextravasation – erhöhung an Dünndarmvenolen nachzuweisen und seine Therapierbarkeit durch rhAPC zu überprüfen. Dazu wurden männliche Wistar Ratten einem 6minütigen HKS ausgesetzt und 6 (T1), 7 (T2) sowie 8 (T3) Stunden nach ROSC intravitalmikroskopisch untersucht. Die Tiere der Reanimationsgruppen wurden in eine Placebo- und eine APC-Gruppe randomisiert. Während des ersten Telexperiments erfolgte nach Narkoseeinleitung mit Halothan eine Intubation und Katheterisierung der A. und V. femoralis sowie die Platzierung einer Flimmerelektrode zur Induktion des HKS. Nach sechsminütigem HKS wurde mit der kardiopulmonalen Reanimation begonnen. Alle Tiere die unter standardisierten Bedingungen einen ROSC Status erreicht hatten, erhielten verblindet eine volumenäquivalente Menge 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung oder 0,5 mg/kg/h rhAPC. Die Tiere wurden im zweiten Telexperiment laparotomiert und auf einer speziellen Plexiglasbühne platziert. 45 Minuten vor der ersten Messung (6 Stunden post ROSC) wurde eine Dünndarmschlinge ausgelagert und ein geeigneter Venolenabschnitt aufgesucht. Die Messungen der Erythrozytengeschwindigkeit, der Wandscherrate, der Anzahl der adhärenenten Leukozyten sowie der Plasmaextravasation erfolgte zu den Messzeitpunkten T1, T2 und T3. Intravitalmikroskopische Messungen an nicht reanimierten Tieren dienten als Kontrolle. Die physiologischen Daten der Reanimationsgruppen wurden als Mittelwert +/- Standardfehler (SEM) dargestellt und anschließend mit einem independent Sample- t -Test auf signifikante Unterschiede überprüft. Bezüglich der intravitalmikroskopisch erfassten Daten wurde mit dem T-Test für verbundene Stichproben auf Unterschiede innerhalb der einzelnen Gruppen

zwischen den Messzeitpunkten T1 und T3 geprüft. Des Weiteren wurden mit einer Varianzanalyse, gefolgt von einem nach Bonferoni adaptierten Posthoc-Test, die Unterschiede zwischen den Gruppen überprüft. Die Ergebnisse der Mikrohämodynamik zeigten, dass das angewandte Tiermodell eine standardisierte und vergleichbare Detektion eines PCAS in Form einer Plasmaextravasationsveränderung ermöglicht. Die Plasmaextravasation stieg sowohl in der Placebo-, als auch in der APC-Gruppe im Vergleich T3 gegenüber der Baseline signifikant an und zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe den durch Ischämie und Reperfusion getriggerten Schaden. Eine protektive Wirkung unter rhAPC-Therapie konnte unter den gewählten Bedingungen nicht bestätigt werden. Für die signifikant höhere Leukozytenadhärenz der APC-Gruppe gegenüber der Placebo- und Kontrollgruppe gibt es zwei Erklärungsansätze: Sie könnte einerseits möglicherweise auf einer proinflammatorischen bzw. toxischen Aktivität von rhAPC beruhen. Andererseits wäre es denkbar, dass APC die frühe Leukozyten- und Endothelaktivierung zu verzögern vermag. Da es nur im Bolus und ohne folgende Infusionstherapie appliziert wurde, könnte es in der APC-Gruppe erst nach Nachlassen der Wirkung zu einer Leukozytenadhärenz gekommen sein, die in der Placebogruppe schon im Intervall stattgefunden hatte und daher nach sechsständiger Verzögerung nicht mehr erfasst wurde. Die im Rahmen dieser Arbeit etablierte Methode bietet mit ihrer großen Nähe zur klinischen Realität und hohen Standardisierung gute Grundlagen, um das weite Feld der antiinflammatorischen Therapie des PCAS weiter zu untersuchen.