

André Fuchs  
Dr. med.

## **Auswirkungen von Abciximab auf die Mikrozirkulation nach experimentellem Herzkreislaufstillstand**

Promotionsfach: Anaesthesiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. B. Böttiger

Trotz Fortschritten in der präklinischen und klinischen Therapie des Herzkreislaufstillstands in den letzten Jahren bleiben die Resultate von Reanimationen mit einem Langzeitüberleben von 5-10% weiterhin unbefriedigend. Dies ist u.a. auf mangelnde therapeutische Möglichkeiten der nach generalisierter Ischämie im Körper auftretende Postreanimationskrankheit zurückzuführen. Verschiedene Studien der letzten Jahre zeigten Parallelen zwischen dem Zustand nach Reanimation und generalisierten inflammatorischen Reaktionen während „Systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) und Sepsis auf. Eine generalisierte Inflammation mit Störung des Gleichgewichts zwischen pro- und antiinflammatorischen Mechanismen im Körper resultiert in zirkulatorischen Komplikationen und Endorganschädigungen. Auch nach Herzkreislaufstillstand und kardiopulmonaler Reanimation beeinflusst ein solcher Zustand das Überleben negativ. Gleichzeitig wurden durch die Entdeckung einer Sepsis-ähnlichen Reaktion im Sinne eines SIRS nach generalisierter Ischämie im Herzkreislaufstillstand neue therapeutische Möglichkeiten für den Zustand nach Reanimation aufgezeigt.

Thrombozyten sind durch Unterstützung von Leukozytenadhäsion, Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und pro-koagulatorische Eigenschaften wesentlich an der Genese eines SIRS beteiligt. Der Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonist Abciximab (ReoPro<sup>®</sup>) ist der potenteste derzeit bekannte Inhibitor der Thrombozytenfunktion. Eine Studie von Walther et al. von 2004 wies potenzielle zytoprotektive Eigenschaften des Arzneistoffs bei experimenteller Sepsis nach.

Ziel dieser Arbeit war es, ein nach Herzkreislaufstillstand auftretendes SIRS auf der Ebene der Mikrozirkulation nachzuweisen und mit gleichen Methoden Abciximab auf etwaige antiinflammatorische und zytoprotektive Eigenschaften zu überprüfen.

Um diese Fragestellung zu evaluieren, wurden bei männlichen Wistar Ratten nach Genehmigung durch die zuständige Tierschutzkommission intravitalfluoreszenzmikroskopische Untersuchungen der Mikrozirkulation 6, 7 und 8 Stunden nach 6-minütigem experimentellem Herzkreislaufstillstand und kardiopulmonaler Reanimation durchgeführt. 30 Ratten erhielten verblindet 20 min nach „return of spontaneous circulation“ (ROSC) entweder Abciximab oder NaCl als Plazebo. 15 nicht reanimierte Tiere dienten als nicht-ischämische Kontrollen. Während der IVFM wurden die Leukozytenadhärenz und die Plasmaextravasation von FITC-markiertem Albumin als Inflammationsparameter untersucht. Physiologische und zirkulatorische Parameter wurden erhoben um ungewollte Einflüsse auf die Mikrozirkulation ausschließen zu können. Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels Varianzanalyse (ANOVA) und anschließender Bonferroni-Korrektur. Als signifikant wurden ein Niveau von  $p < 0,05$  definiert.

Alle während der Reanimation, nach ROSC und im Verlauf der Intravitalfluoreszenzmikroskopie erhobenen physiologischen und zirkulatorischen Parameter zeigten keine Veränderungen zwischen den Gruppen, aufgrund derer eine Beeinflussung der Plasmaextravasation und Leukozytenadhärenz erwartet werden musste. Bei den Tieren nach Reanimation fiel im

Vergleich zu den Negativkontrollen eine tendenzielle Erhöhung von Herzfrequenz und Atemfrequenz im Sinne SIRS-typischer Veränderungen auf.

In beiden Reanimationsgruppen resultierte für jeden Messzeitpunkt eine signifikant höhere Plasmaextravasation als bei den Negativkontrollen. Zwischen den beiden Gruppen bestanden keine signifikanten Differenzen. Die Daten der Leukozytenadhärenz zeigten ein ähnliches Bild. Zu jedem Messzeitpunkt wurden bei den reanimierten Tieren tendenziell und teils signifikant höhere Roller- und Stickerzahlen als bei den Negativkontrollen beobachtet. Zwischen der Abciximab- und der Positivkontrollgruppe variierten die Ergebnisse. Das Rolling war in der Abciximab-Gruppe teils signifikant reduziert, das Sticking jedoch auf gleichem oder tendenziell erhöhtem Niveau.

Die Daten aus diesem Versuch belegen eindeutig das Auftreten SIRS-typischer Veränderungen der Mikrozirkulation mit Anstieg der Gefäßpermeabilität und Leukozytenadhärenz nach generalisierter Ischämie und HKS. Die Inhibition der Thrombozytenfunktion mit Abciximab hatte keine protektiven Effekte.

Weitere Untersuchungen werden benötigt, um das SIRS nach Reanimation besser zu charakterisieren und so gezielt Therapien für die Postreanimationskrankheit entwickeln zu können. Auch ist die Rolle der Thrombozyten bei der Genese des SIRS nicht endgültig verstanden und bedarf weiterer Aufklärung. Eine mögliche Therapie des SIRS nach Herzkreislaufstillstand ist viel versprechend, da sie theoretisch die ursächliche Behandlung der aus einer generalisierten Inflammation resultierenden Komplikationen wie Multiorgansversagen und disseminierte intravasale Gerinnung ermöglicht und somit geeignet scheint, die aus der Postreanimationskrankheit resultierenden Organmanifestationen einzudämmen.