

Raffaella Cornelia Isabell Schönfeld  
Dr. med.

## **Einfluss des Glycoprotein IIb/IIIa-Inhibitors Tirofiban auf die myokardiale Funktion nach Herz-Kreislaufstillstand**

Promotionsfach: Anaesthesiologie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Erik Popp

Die mit über 70% weiterhin sehr hohe intrahospitale Mortalität der Patienten, die nach Herz-Kreislaufstillstand und erfolgreicher Reanimation eingeliefert werden, wird hauptsächlich auf das Postreanimationssyndrom zurück geführt. Im Rahmen des Postreanimationssyndrom kommt es zu Mikrozirkulationsstörungen, die unter anderem durch das No-Reflow-Phänomen charakterisiert werden. Als Ursache dieses Phänomens werden zum einen die mikrovaskuläre Obstruktion durch Mikroembolien und Thrombosen diskutiert, zum anderen der Reperfusionsschaden.

Ziel der vorgelegten Untersuchung war es, in einem Rattenmodell die durch Mikrozirkulationsstörungen ausgelöste Kardiodepression nach HKS zu charakterisieren und durch die prompte Gabe von GP IIb/IIIa-Antagonisten die bestehende myokardiale Dysfunktion zu verbessern.

GP IIb/IIIa-Antagonisten blockieren selektiv den GP IIb/IIIa-Rezeptor an der Oberfläche der Thrombozyten und verhindern so, dass Fibrinogen an den Rezeptor bindet und sich Thrombozytenaggregate formen. Tirofiban wurde aufgrund guter Ergebnisse bei der Aufrechterhaltung der Mikrozirkulation bei PCI und der Möglichkeit der Anwendung an der Ratte gewählt.

Sekundär wurde die gewählte Methodik diskutiert, da sämtliche über den Versuchsverlauf von 180 min aufgetretenen myokardialen Veränderungen anhand eines in die linke Kammer des Rattenherzes eingeführten Herzkatheters durch kardiale Parameter wie HF, EDV, SV, EF und die Kontraktilitätsparameter  $dp/dt_{max}$ ,  $dp/dt_{min}$  und PAMP beschrieben wurden.

Es wurden männliche Wistaratten streng randomisiert und geblindet in 9 Gruppen aufgeteilt, wobei 3 Gruppen -jeweils reanimiert und als Kontrolle- verschiedene Dosierungen an Tirofiban und Heparin erhielten, eine weitere Gruppe -jeweils reanimiert und als Kontrolle- ausschließlich Heparin erhielt und eine letzte reanimierte Gruppe, die kein Medikament erhielt, der Kontrolle diente.

In Narkose wurden die den Reanimationsgruppen zugeteilten Ratten mittels elektrischer Fibrillation in einen normothermen Herz-Kreislaufstillstand versetzt und nach 6 min medikamentös und mechanisch kardiopulmonal reanimiert. Tirofiban und Heparin wurden als Einzeldosis und im Anschluss Tirofiban als Erhaltungsdosis mittels Perfusor über 150 min appliziert. Es wurden sowohl die reanimierten Tiere mit ihren Sham-Gruppen verglichen, als auch die Gruppen untereinander. Der HKS und die darauffolgende Reanimation zeigten deutliche Auswirkungen auf die reanimierten Experimentalgruppen, ersichtlich an signifikanten Unterschieden im Vergleich zu den Sham-Gruppen bei fast allen Parametern zu den Zeitpunkten nach der Reanimation.

Keine signifikanten Ergebnisse ergaben sich im Vergleich der reanimierten Gruppen untereinander. Der Vergleich von Tirofiban zu Tirofiban + Heparin zeigte ebenfalls kein signifikantes Ergebnis.

Jedoch demonstrierten alle reanimierten Gruppen während des Versuchsverlaufs eine deutliche Verbesserung der Herzfunktion und die anschließende Autopsie bestätigte, dass es bei keinem Tier zu einer Hämorrhagie gekommen war.

Tirofiban führte dementsprechend sicherlich nicht zu einer Verschlechterung des Befindens der Tiere, jedoch ließ sich die These, dass es zu einer deutlichen und schnellen Verbesserung der myokardialen Dysfunktion nach HKS führt, nicht bestätigen.

Da rheologische Faktoren eine bedeutende Rolle bei der Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern spielen, sollten weitere Untersuchungen im Besonderen auf die Visualisierung und Zusammensetzung der sich nach HKS und Reanimation gebildeten Thromben eingehen. Untersuchungen mit Substanzen, die die Mikrozirkulation nach HKS schnellstmöglich verbessern und somit die Überlebensrate erhöhen, erscheinen weiterhin als sinnvolle Zukunftsperspektive.