

Anna Heinzmann

Dr. med.

## **Einfluss von Natriumsulfid auf die Thermoregulation und das Überleben nach globaler zerebraler Ischämie durch Herz-Kreislaufstillstand und kardiopulmonaler Reanimation im Rattenmodell**

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. E. Popp

In Deutschland müssen jährlich ca. 100.000 Menschen außerhalb eines Krankenhauses kardiopulmonal reanimiert werden. Trotz verbesserter Wiederbelebungsmaßnahmen sind die Mortalität und die Wahrscheinlichkeit von irreversiblen Hirnschäden und kognitiven Beeinträchtigungen sehr hoch. Die therapeutische Hypothermie kann das Überleben und das neurologische Ergebnis dieser Patienten zwar verbessern, noch besteht aber keine Möglichkeit zur pharmakologischen Induktion einer Hypothermie und medikamentösen Beeinflussung des neurologischen Schadens.

Es konnte gezeigt werden, dass Sulfide nach globaler zerebraler Ischämie neuroprotektiv wirken und eine kürzlich publizierte Studie wies nach, dass die Applikation von Sulfid eine Minute vor kardiopulmonaler Reanimation nach Herz-Kreislaufstillstand 24 Stunden nach Herz-Kreislaufstillstand eine signifikante Verbesserung auf zellulärem und funktionellem Niveau zeigte. Diese sowie weitere Erkenntnisse über die Anwendung von H<sub>2</sub>S bei Ischämie/Reperfusion- bzw. Hypoxie-Versuchen, die Fähigkeit einen *suspended animation like state* zu induzieren, seine Rolle als Antioxidans und Neuromodulator sowie die antiinflammatorische, antiapoptotische und kreislaufstabilisierende Wirkung ließen einen positiven Effekt nach Herz-Kreislaufstillstand vermuten.

In dieser Studie wurden erstmals die Effekte auf das neurologische Outcome einer Sulfidapplikation eine Minute vor Reanimation nach sechsminütigem Herz-Kreislaufstillstand und einer anschließenden Reperfusionphase von 7 Tagen untersucht. Sekundär wurde das 7-Tage-Überleben, der Verlauf der Körperkerntemperatur und der Blutdruck- und Herzfrequenzwerte analysiert.

Dazu wurden männliche Wistarratten mittels elektrischer Fibrillation in einen normothermen Herz-Kreislaufstillstand versetzt und nach 6 Minuten kardiopulmonal reanimiert. Nach einer Reperfusionzeit von 7 Tagen erfolgte eine Analyse des neuronalen Zellschadens im selektiv vulnerablen CA-1 Sektor des Hippocampus mittels TUNEL- und Nissl-Färbung sowie ein Caspasenaktivitätstest. Zur Beurteilung des funktionellen neurologischen Outcomes wurden die Tiere zudem nach 1,3 und 7 Tagen mit einem Verhaltenstest (Tape removal test) evaluiert.

Die Applikation von Sulfid führte zu einem signifikant verbesserten neurologischen Ergebnis 3 Tage nach ROSC. Nach 7 Tagen konnte dieses Ergebnis jedoch weder funktionell noch histologisch oder biochemisch durch Nissl- und TUNEL-Färbung oder Messung der Caspasenaktivität bestätigt werden: In beiden Gruppen fand sich ein aufgeprägter neuronaler Zellschaden im CA-1 Sektor des Hippocampus. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht feststellbar. Auch bei der Auswertung der 7 Tage Überlebensrate, des Temperaturverlaufs und der Herzfrequenzen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bis auf die Blutdruckwerte 5 min post ROSC, die in der Sulfidgruppe signifikant höher waren, ergaben sich zu den anderen Messzeitpunkten keine signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse der vorgelegten Studie zeigen erstmals, dass die neuroprotektive Wirkung von Sulfid nach Herz-Kreislaufstillstand und Reanimation nur 3 Tage anhält und somit nur von kurzer Dauer ist. Da eine Abhängigkeit zwischen Umgebungstemperatur und Dosis und der resultierenden Körpertemperatur unter Sulfideinfluss besteht, die Wärmeabgabe von Ratten langsamer und weitaus weniger effektiv ist als die von Mäusen und das Temperaturminimum in der vorgelegten Studie nicht in den Expositionszeitraum fiel, ist es möglich, dass das Ausbleiben eines vom Herz-Kreislaufstillstand unabhängigen zusätzlichen hypothermen Effekts durch Sulfid durch eine zu kurze Expositionsdauer, zu niedrige Dosis und zu hohe Raumtemperatur bedingt war. An dieser Stelle sind weitere Untersuchungen mit Modifikationen des Versuchsprotokolls nötig.

Es bleibt weiterhin das Ziel, eine Substanz zu finden, die medikamentös eine Hypothermie auslösen, deren Verlauf beeinflussen und gleichzeitig die hypothermiebedingten gegenregulatorischen Nebenwirkungen minimieren kann. Aufgrund der zahlreichen und komplexen in den Zelltod führenden Mechanismen, erscheinen Substanzen, die nach dem Prinzip von Sulfid neben der

Hypothermieinduktion zusätzlich andere Angriffspunkte der Apoptoseinhibition bewirken, um der Redundanz des Zelltodes entgegenzuwirken, als Perspektive der Zukunft.