

Corinna Eva-Maria Nees

Dr. med.

Einfluss von intraperitoneal appliziertem 5'-Adenosinmonophosphat auf die Thermoregulation, das neurologische Outcome und das Überleben nach Herz-Kreislauf-Stillstand im Rattenmodell

Fachgebiet/Einrichtung: Anaesthesiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Erik Popp

Der präklinische Herzkreislaufstillstand ist trotz verbesserter Wiederbelebensmaßnahmen und kurzer Hilfsfrist nach wie vor mit einer schlechten Prognose hinsichtlich Outcome und Langzeitüberleben des reanimierten Patienten assoziiert. Neurologische Defizite und Ausfallserscheinungen nach überlebtem HKS stellen die Hauptproblematik dieser Patienten da, was sich direkt in verminderter Lebensqualität und oftmals komplettem Ausfall der Selbstständigkeit widerspiegelt. Trotz forcierter Forschung an protektiven Methoden und Substanzen stellt die milde therapeutische Hypothermie derzeit die einzige Therapieform dar, die erfolgreich klinisch eingesetzt wird. Ein schnellstmögliches Einleiten der Hypothermie wird daher in den Internationalen Leitlinien seit 2005 empfohlen. Zur Induktion und Aufrechterhaltung der Hypothermie stehen zahlreiche Verfahren zu Verfügung. Leider sind die Vor- und Nachteile dieser Verfahren vielfältig. Ein „optimales Kühlsystem“ sollte folgende Eigenschaften aufweisen: geringer personeller und materieller Aufwand, kosteneffizient, sowohl präklinisch als auch klinisch einsetzbar, schnelles, effizientes, kontrollierbares Absenken der Körperkerntemperatur unter Vermeidung von autonomen Gegenregulationsmechanismen und Hypothermie-bedingten Nebenwirkungen, sowie Neuroprotektion nach ischämischen Ereignissen und verbessertes Outcome des Patienten nach HKS.

In vorliegender Studie wurde daher die Strategie verfolgt, die bereits durch tierexperimentelle und klinische Studien belegten Vorteile der Hypothermie-Therapie durch eine zusätzliche pharmakologische Therapie mittels AMP-Applikation weiter zu optimieren bzw. zu beschleunigen. Ziel war es den präklinischen HKS möglichst realitätsnah am etablierten Ratten-Modell nachzustellen. Hierzu wurde bei 28 männlichen Wistar-Ratten ein HKS induziert (AMP- und Placebogruppe). Nach 6-minütiger Arrest-Zeit wurde mit der kardiopulmonalen Reanimation begonnen. Vor, während und unmittelbar nach Reanimation wurden Blutdruck, Herzfrequenz, Beatmungparameter und Verlauf der Körpertemperatur dokumentiert. Bei 14 Tieren wurde 15 Minuten nach ROSC die Studiensubstanz AMP

intraperitoneal appliziert. Weitere 14 Tiere bekamen nach ROSC einen intraperitonealen NaCl-Bolus als Placebo gespritzt.

Basierend auf anderen Studien vermutet man bei AMP neuroprotektives und Hypothermie-induzierendes Potential. Um den Einfluss der Umgebungstemperatur auf das Absinken der Körperkerntemperatur zu untersuchen wurden die Tiere der AMP- und der Placebogruppe nach ROSC für 12 Stunden in einer Umgebungstemperatur von 14-18°C gehalten während die Tiere der Nativgruppe in normaler Umgebungstemperatur von 21°C verblieben. Nach einer 7-tägigen Reperfusionphase wurde den Tieren am definierten Endpunkt des Experimentes am 7. Tag das Gehirn entnommen und histologisch mittels Nissl- und TUNEL-Färbung aufgearbeitet und ausgewertet. Der Fokus der histologischen Auswertung lag in der Evaluation des neuronalen Zellschadens in den selektiv vulnerablen Arealen des Hippocampus, besonders im CA-1-Areal. Da das Ausmaß des histomorphologischen Schadens keine direkte Aussage über die Funktionalität der Neuronen zulässt, wurde bei den Tieren zur Erfassung ihrer kognitiven Leistungen bzw. ihrer kognitiven Defizite zu definierten Zeitpunkten vor und nach HKS und zerebraler Ischämie der Tape-Removal-Test, als Verhaltenstest durchgeführt. Hinsichtlich Neuroprotektion und Reduktion des neuronalen Schadens konnte die Anwendung von AMP keine Vorteile zeigen. Weder die histomorphologische Auswertung, noch das Abschneiden der AMP-Tiere im Tape-Removal-Test zeigte verbesserte Ergebnisse.

Positive Ergebnisse lieferte die Auswertung des Temperaturverlaufes der Tiere: in der bei normaler Raumtemperatur (21°C) gehaltenen Tieren der Nativgruppe konnte nach einmaliger Applikation von AMP ein kurzzeitiger, spontaner Abfall der Körperkerntemperatur verzeichnet werden. Diese erniedrigte Körpertemperatur konnte jedoch nicht dauerhaft aufrechterhalten werden. Eine konstante Applikationsform, z.B. AMP als Infusion und nicht als einmalige Bolusgabe, wie hier verwendet, könnte dies möglicherweise leisten. Bei den Tieren in reduzierter Umgebungstemperatur von 14-18°C konnte diejenigen 14 Tiere, denen AMP nach ROSC verabreicht worden war, ihr Temperaturminimum signifikant schneller erreichen als diejenigen 14 Tiere, denen Placebo verabreicht wurde. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass AMP unter dem Aspekt der Neuroprotektion und Reduktion des zerebralen Schadens nach Ischämie keine Wirkung zeigt und eine klinische Verwendung in dieser Hinsicht nicht sinnvoll ist. Unter dem Aspekt der Hypothermie-Induktion jedoch konnten in dieser Arbeit erfolgsversprechende Ergebnisse erzielt werden. Diese Arbeit zeigt, dass es möglich ist nach Herzkreislaufstillstand eine Hypothermie pharmakologisch zu induzieren. In diesem tierexperimentellen Modell konnte AMP nicht nur unter alleiniger Anwendung eine spontane Thermomodulation induzieren, sondern konnte die Effekte einer

abgesenkten Raumtemperatur optimieren und ein somit schnelleres Absenken der Körperkerntemperatur ermöglichen.