

David Gregor Wolf
Dr. med.

Kardioprotektive Wirkung des P-Selektin-Inhibitors rPSGL1-Ig am Ischämie-/Reperfusionmodell des Schweines

Geboren am 01.10.1977 in Darmstadt
Staatsexamen am 07.06.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. A. Hansen

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirksamkeit der Blockade von P-Selektin durch den P-Selektin-Antagonisten rPSGL1-Ig auf die Entstehung des Ischämie-/Reperfusionsschadens im Infarktmodell des Schweines zu untersuchen. Die exzessive Expression von P-Selektin, einem membranständigen Adhäsionsprotein auf der luminalen Oberfläche von Gefäßendothelzellen, ist ein bedeutender initialer Faktor für die Entstehung der typischen inflammatorischen Reaktion nach Reperfusion im Myokard. Des Weiteren sollte die Myokardkontrastechokardiographie als Verfahren zur Beurteilung und Messung der myokardialen Integrität validiert werden sowie ein parametrisches Bilgebungsverfahren zur objektiven Auswertung myokardkontrastechokardiographischer Bilder etabliert werden. Mittels Echtzeitkontrastechokardiographie wurden die Ausdehnung der No-reflow-Zone und der myokardiale Blutfluss innerhalb der ersten zwei Stunden nach Revaskularisierung untersucht und jeweils mit einer Standardmethode verglichen.

Die Ergebnisse zeigen, dass die intravenöse Applikation von rPSGL1-Ig im Vergleich zur Kontrolle zu einer signifikanten Reduktion der Infarktgröße zwei Stunden nach Reperfusion führt, die mit der Kontrastechokardiographie richtig gemessen wurde. Die mikrovaskuläre Integrität ließ sich mit der Kontrastechokardiographie anhand der maximalen Signalintensität (A_{max}) und des Anstieges der Signalintensität (β) ebenfalls richtig beurteilen und es zeigte sich zu jedem Zeitpunkt nach Reperfusion eine signifikante Verbesserung des myokardialen Flusses bei Tieren, die mit rPSGL1-Ig behandelt wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die kontrastechokardiographischen Parameter zeigten eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Standardmethoden. Der myokardiale Blutfluss, gemessen mit fluoreszierenden Mikrosphären korrelierte gut mit dem Produkt aus A_{max} und β und die mittels Kontrastechokardiographie bestimmte Infarktgröße konnte in der histologischen TTC-Färbung bestätigt werden.

Diese Ergebnisse zeigen, dass eine P-Selektin vermittelte inflammatorische Reaktion maßgeblich zum Ischämie-Reperfusionsschaden beiträgt und eine P-Selektin-Inhibition mit rPSGL1-Ig im hier angewandten Schweinmodell ein potenter Therapieansatz zur Verminderung des Reperfusionsschadens ist.

Die Echtzeitkontrastechokardiographie erlaubt eine Erfassung von Myokardperfusionsstörungen nach Rekanalisation verschlossener Herzkranzgefäße und ermöglicht eine nichtinvasive Beurteilung kardioprotektiver Therapieansätze im akuten Herzinfarkt. Noch ist jedoch die Auswertung kontrastechokardiographischer Bilder meist an eine zeitaufwändige Offline-Analyse gebunden. Das hier angewandte

parametrische Bildgebungsverfahren zeigte eine deutlich höhere Reproduzierbarkeit in Bezug auf die Beurteilung von myokardialen Perfusionsdefekten im Vergleich zu den bisherigen, im Wesentlichen auf visueller Analyse basierenden Standardverfahren. Die myokardiale parametrische Bildgebung zeigte eine hohe Korrelation zu den histologischen Untersuchungsmethoden und konnte im Vergleich zu den Standardverfahren zeitsparend eingesetzt werden. Die Spezifität zur Beurteilung der Myokardvitalität beim Menschen ist höher als die der visuellen Analyse.

Der Myokardialen Kontrastechokardiographie als vielversprechende Methode zur Beurteilung myokardialer Vitalität steht mit der myokardialen parametrischen Bildgebung ein weiteres vielversprechendes Verfahren zur Objektivierung und Quantifizierung zur Seite, das aufgrund des geringen Zeitaufwandes in die Routine eines modernen Echokardiographie-Labors eingebunden werden kann.