

Joachim Werner Roewer

Dr. med.

Einfluss von intravenös appliziertem Ciclosporin A auf die myokardiale Pumpfunktion, das neurologische Outcome und das Überleben von Ratten nach elektrisch induziertem Herz-Kreislaufstillstand.

Fach: Anaesthesiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Erik Popp

Der außerklinische Herzstillstand ist in Deutschland und Europa eine der häufigsten Todesursachen. Obwohl durch stetige Weiterentwicklung der Reanimationsschemata eine Erhöhung der Rate erfolgreicher Wiederbelebungen erzielt werden konnte, bleibt die Mortalität nach wie vor hoch und das Langzeitüberleben schlecht. Als einen der Gründe hierfür konnte die neuere Forschung einen Symptomenkomplex identifizieren, der den gesamten Organismus betrifft. Ursächlich sind danach multiple Mechanismen, die nach der Ischämie während der Reperfusionphase einsetzen und eine zusätzliche Schädigung bewirken.

Die zentrale Rolle bei der Entstehung des Ischämie-Reperfusionsschadens (I/R-Schaden) nach Herz-Kreislaufstillstand (HKS) nimmt der mitochondriale Energiestoffwechsel ein. Vermittelt durch Metaboliten und Signalproteine, kommt es am Mitochondrium zur Bildung einer äußerst durchlässigen Permeabilitätstransitions-Pore (mPTP). Dadurch kommt es zu einer Depolarisation mit konsekutiver mitochondrialer Dysfunktion in Form einer ATP-Depletion, ROS-Überproduktion, osmotisch getriebener Schwellung und Ruptur der äußeren mitochondrialen Membran. Geschieht dies bei einem Großteil der Mitochondrien einer Zelle kommt es über verschiedene Wege zu einer Apoptose- und Nekroseinduktion. Durch eine Verringerung der Offenwahrscheinlichkeit der mPTP mittels Ciclosporin A (CsA) kann nach den Ergebnissen erster tierexperimenteller Studien der Einfluss dieses Pathomechanismus auf einen I/R-Schaden vermindert werden. Dies konnte sowohl für die globale und fokale zerebrale Ischämie als auch für die myokardiale Ischämie nach Kardioplegie nachgewiesen werden. Daher liegt der Schluss nahe, dass durch CsA auch für die Reperfusion nach globaler HKS-induzierter Ischämie ein protektiver Effekt erzielt werden kann.

Ziel war es, in einem Modell des HKS an der Ratte anhand von zwei Gruppen mit je 15 Tieren die Effekte auf die myokardiale Pumpfunktion und das neurologische Outcome nach HKS zu untersuchen. Die Tiere wurden einem normothermen HKS durch Kammerflimmern ausgesetzt. Nach 6 Minuten HKS wurde mit der kardiopulmonalen Reanimation begonnen; bei erfolgreicher Wiederherstellung spontaner Kreislaufverhältnisse („return of spontaneous circulation“ [ROSC]) erfolgte dann 5 Minuten später die Randomisierung und verblindete Applikation von 10 mg Ciclosporin A pro kg KG i.v. oder Placebo.

Die myokardiale Pumpfunktion wurde mittels Konduktanz-Katheter-Messungen zu drei Zeitpunkten (vor HKS, 1 h und 3 h nach ROSC) untersucht. Zur Evaluierung des neurologischen Outcomes wurden ein Tape-Removal Test und eine histologische Untersuchung der CA-1-Region des Hippocampus 7 Tage nach Reanimation durchgeführt.

Die CsA-Gruppe zeigte gegenüber der Placebogruppe signifikant bessere Parameter der myokardialen Pumpfunktion 3 Stunden nach Reanimation. Die Vorlast-korrigierte maximale Leistung als Vorlast-unabhängiger Parameter der myokardialen Pumpfunktion war mit 4,8 [3,9; 6,1] mW/ μl^2 vs. 2,3 [2,0; 2,6] mW/ μl^2 ($p \leq 0,001$) besser. Das Schlagvolumen nach 3 Stunden ROSC war mit 96 [91; 107] μl in der CsA-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe 78 [73; 94] μl signifikant höher ($p = 0,02$) und die Ejektionsfraktion mit 58 [51; 63] % in der CsA-Gruppe signifikant höher als in der Placebogruppe 42 [35; 51] % ($p = 0,002$).

Die histologische Evaluation des neurologischen Schadens ergab bei der CsA-Gruppe signifikant mehr überlebende Neuronen pro 100 Pixel als in der Placebogruppe (CsA: 2,5 [1,6; 4,9] vs. Placebo: 0,7 [0,4; 1,4]; $p = 0,005$). Die Ergebnisse der TUNEL-Methode ergaben keine signifikanten Unterschiede (CsA: 62,8 [56,6; 74,5] vs. Kontrolle: 71,9 [59,1; 84,7]; $p = 0,26$). Im Tape-Removal Test als funktionellem Test für das neurologische Outcome schnitten die CsA-Tiere zwar tendenziell besser ab, jedoch ohne, dass die Ergebnisse das Signifikanzniveau erreichten (CsA: 26 [22; 51] s vs. Kontrolle: 53 [38; 56] s; $p = 0,13$).

Diese Resultate zeigen, dass eine direkte Modulation der mitochondrialen Permeabilitätspore durch CsA in unserem Modell des HKS an der Ratte einen protektiven Effekt auf die myokardiale Pumpfunktion und möglicherweise auch auf das neurologische Outcome hat. Das Prinzip einer Organprotektion durch eine Modulation der I/R-Reaktion am Mitochondrium hat im wissenschaftlichen Kontext vielversprechende Ergebnisse ergeben. Bisher konnte dies allerdings noch nicht in klinischen Studien ausreichend validiert werden. Möglicherweise werden multimodale Strategien benötigt, um den vielfältigen Mechanismen im Rahmen einer I/R-Reaktion gerecht zu werden. Ob CsA auf pharmakologischer Seite weiterhin einen

alleinigen Stellenwert haben wird oder ob eine Kombination spezifischer wirkender Substanzen zielführender ist, müssen weitere Untersuchungen erbringen.