

Sarah Marie Mertens  
Dr. med. dent.

## **Der Einfluss des NO-cGMP-PKG Pathways auf die Hämodynamik während der Reanimation**

Einrichtung: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Gábor Szabó

### Zielsetzung

Der Ischämie-/Reperfusionsschaden spielt eine entscheidende Rolle während des Herz-Kreislauf-Stillstandes. Bereits in vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass der NO-cGMP-PKG Pathway den Ischämie-/Reperfusionsschaden verringern kann und daher einen entscheidenden medikamentösen Angriffspunkt darstellt. In dieser Studie wurde auf die Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase als Therapieansatz zurückgegriffen. Die lösliche Guanylatzyklase liegt durch den oxidativen Stress während des Herz-Kreislauf-Stillstandes im oxidierten Zustand vor. Cinaciguat greift vor allem an der oxidierten Form der löslichen Guanylatzyklase an und kann somit während des Ischämie-/Reperfusionsschadens erhebliche Vorteile bringen.

### Material und Methoden

Für diese Studie wurden in drei Gruppen verwendet: Die erste Gruppe bekam 0 µg/kg KG Cinaciguat (Cina00) verabreicht, die zweite Gruppe 10 µg/kg KG Cinaciguat (Cina10) und die dritte Gruppe 20 µg/kg KG Cinaciguat (Cina20). Jede Gruppe bestand aus jeweils sieben circa 300 g schweren Lewis-Ratten. Die Ratten wurden mit Pentobarbital mit einer Dosierung von 50 mg/kg KG betäubt. Anschließend folgte eine Tracheotomie sowie das Legen zweier Zugänge in Arteria und Vena femoralis. Die Ratten wurden daraufhin mit Hilfe einer maschinellen Reanimationsmaschine und einem standardisierten Reanimationsprotokoll reanimiert. Eine halbe Stunde nachdem ein wiederkehrender Spontankreislauf eintrat wurde die Herzfunktion mittels eines Herzkatheters gemessen. Daraufhin wurden die Organe für histologische und molekularbiologische Untersuchungen entnommen. Die Zielparameter dieser Studie waren die linksventrikuläre Funktion, die Apoptoserate und die molekularbiologische Auswertung mit Hilfe von RT-PCR.

### Ergebnisse

Beide mit Cinaciguat behandelten Gruppen konnten gegenüber der 0 µg/kg KG Cinaciguat Gruppe eine signifikante Steigerung der Kontraktilität ( $dP/dt_{max}$ :  $3420,57 \pm 101,11$  mmHg vs.  $4337,29 \pm 148,00$  mmHg\* vs.  $4338,57 \pm 317,12$  mmHg\*; Cina00 vs. Cina10 vs. Cina20; \* $p < 0,05$  vs Cina00) beobachtet werden, sowie eine signifikante Reduktion der Apoptose ( $37,63 \pm 2,01$  % vs.  $27,48 \pm 1,21$  % vs.  $21,47 \pm 2,12$  %; Cina00 vs. Cina10 vs. Cina20;  $p < 0,05$ ). Die Gruppe, der 10 µg/kg KG Cinaciguat verabreicht wurde, wies außerdem eine signifikant bessere Relaxationsfähigkeit ( $dP/dt_{min}$ :  $-4140,86 \pm 256,14$  mmHg vs.  $-5225,86 \pm$

308,42 mmHg; Cina00 vs. Cina10;  $p < 0,05$ ) auf, als die Gruppe, der kein Cinaciguat gegeben wurde. In der RT-PCR stellte sich heraus, dass die mRNA Expression von VCAM ( $0,012 \pm 0,004$  vs.  $0,004 \pm 0,001$ ; Cina00 vs. Cina20;  $p < 0,05$ ) und ICAM ( $0,061 \pm 0,008$  vs.  $0,033 \pm 0,006$ ; Cina00 vs. Cina20;  $p < 0,05$ ) bei der 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  KG Cinaciguat Gruppe signifikant geringer war als bei der Gruppe ohne Cinaciguatgabe. Darüber hinaus war die ICAM mRNA Expression ( $0,061 \pm 0,008$  vs.  $0,033 \pm 0,003$ ; Cina00 vs. Cina10;  $p < 0,05$ ) auch bei der 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  KG Cinaciguat Gruppe signifikant geringer als bei der Gruppe, die kein Cinaciguat verabreicht bekam.

### Fazit

Die Aktivierung des NO-cGMP-PKG Pathways verbessert über die Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase die linksventrikuläre Funktion des Herzens nach Reanimation signifikant. Dieses Ergebnis bietet nach Validierung in Großtierversuchen einen neuen Ansatz um die Überlebenschancen nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand zu verbessern.