

Tobias Rabsahl

Dr. med.

Effekte der intrazerebroventrikulären Applikation von Granulozytenkoloniestimulierendem Faktor nach globaler zerebraler Ischämie

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktorvater: Univ.-Prof. Dr. med. Bernd W. Böttiger

In Deutschland kommt es pro Jahr bei etwa 100.000 Menschen zu einer kardiopulmonalen Reanimation im Rahmen eines HKS. Die hohe Morbidität und Mortalität dieses Krankheitsbildes ist unter anderem auf eine neuronale Schädigung nach globaler zerebraler Ischämie zurückzuführen, für die bis heute keine kausale pharmakologische Therapieoption zur Verfügung steht.

Neben der akuten Schädigung und dem nachfolgenden nekrotischen neuronalen Zelluntergang kommt der neuronalen Apoptose im Rahmen der verzögerten Neurodegeneration eine entscheidende Rolle zu. Aufgrund der Komplexität der apoptotischen Vorgänge erscheinen vor allem neuroprotektive Substanzen, die auf verschiedenen Ebenen der Apoptose ansetzen, aussichtsreich. Durch Modulation von der Apoptose zugrundeliegenden Mechanismen bieten sich auf dieser Ebene Möglichkeiten zur Intervention. Ausschlaggebend beteiligt an der Signalverarbeitung und an der Ausführung apoptotischer Prozesse im Rahmen der Kaskade neurodegenerativer Prozesse sind die sogenannten Caspasen.

Für den Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF), ein zur Familie der multimodal angreifenden Wachstumsfaktoren gehörendes Glykoprotein, wurde eine Apoptose modulierende Wirkung auf verschiedenen Ebenen in vitro und in vivo gezeigt.

Die vorliegende Studie testete zum ersten Mal anhand eines Tape-Removal Testes und der Anzahl überlebender und TUNEL-positiver Neurone eine mögliche neuroprotektive Potenz einer intrazerebroventrikulären Single-shot Applikation von G-CSF nach globaler zerebraler Ischämie in einem Tiermodell an der Ratte. Hierzu wurden männliche Wistar-Ratten nach Zustimmung der Tierschutzkommission streng randomisiert und geblindet per elektrischer Fibrillation in einen normothermen HKS versetzt und nach 6 Minuten mechanisch und medikamentös reanimiert. Nach Wiederherstellung eines Spontankreislaufes wurde eine intrazerebroventrikuläre Injektion von G-CSF oder Placebo vorgenommen und die Tiere wurden für die Post-Reanimationphase normotherm gehalten. Nach einer Reperfusionzeit von

7 bzw. 14 Tagen erfolgte zur Beurteilung der neurologischen Funktion ein spezifischer neurologischer Test (Tape-Removal Test) und eine Analyse des neuronalen Zellschadens im selektiv vulnerablen CA1-Sektor des Hippokampus mittels Kresylviolett (Nissl-) - und TUNEL-Färbung.

Die neurologische Testung und die histologischen Färbemethoden enthüllten einen schweren neurologischen Schaden nach 6-minütiger globaler zerebraler Ischämie und folgender Reperfusion in einem normothermen Setting. In der verhaltensneurologischen Untersuchung gab es weder in der G-CSF- noch in der Placebo-Gruppe einen Hinweis auf eine verbesserte neurologische Erholung. Auf zellulärer Ebene fand sich in beiden Gruppen in der Kresylviolett- und TUNEL-Färbung ein ausgeprägter neuronaler Zellschaden in dem selektiv vulnerablen CA1-Sektor des Hippokampus. Hierbei fand sich zwar in der mit G-CSF behandelten Tiergruppe 14 Tage nach HKS ein statistisch signifikant größerer Schaden, da aber in beiden Tiergruppen der neuronale Schaden nahezu maximal war, erscheint dieser Unterschied ohne Bedeutung. Eine intrazerebroventrikuläre Gabe von G-CSF konnte keine vorteilhaften Effekte in diesem Tiermodell aufzeigen.

Eine Einflussnahme auf apoptotische Vorgänge nach globaler zerebraler Ischämie durch eine intrazerebroventrikuläre Applikation von G-CSF scheint nicht ausreichend, um den in diesem Modell detektierbaren Neuronenschaden auf hippokampaler Ebene zu verringern. Weiterführende Studien zu den molekularen relevanten Mechanismen der Neurodegeneration und das Zusammenspiel der Signalwege beim apoptotischen Zelltod sind in der Zukunft notwendig und multimodale Lösungsvorschläge erscheinen als mögliche Perspektive.