

Johanna Adamek  
Dr. med.

## **Auswirkungen des Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulators FTY720 auf die Infarktentwicklung im experimentellen Schlaganfallmodell**

Promotionsfach: Neurologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Roland Veltkamp

Die Entwicklung neuer Therapien des Schlaganfalls ist von großer Bedeutung. Experimentelle Studien konnten inflammatorischen Prozessen mit Invasion von Leukozyten in das ischämische Areal nachteilige Effekte auf die Infarktentwicklung nachweisen. Durch verschiedene immunmodulierende Verfahren ließen sich im Tierexperiment die Infarktausdehnungen und das funktionelle Defizit nach fokaler Ischämie reduzieren. In den letzten Jahren wurde eine zentrale Rolle insbesondere von Lymphozyten bei der Hirnschädigung aufgedeckt. Der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator FTY720 führt über die Sequestration der Lymphozyten in peripher lymphatischen Organen zur reversiblen Lymphozytopenie in der Blut- und Lymphbahn. Durch diesen Wirkmechanismus erzielte die Substanz therapeutische Erfolge vor allem in klinischen Studien von primär neuroinflammatorischen Erkrankungen und in der Transplantationsmedizin. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwiefern der Immunmodulator FTY720 mittels Arretierung der Lymphozyten die postischämisch auftretenden inflammatorischen Prozesse und die Infarktentwicklung beeinflussen kann. Um die Auswirkungen sowohl auf die permanente, als auch auf die transiente zerebrale Ischämie zu analysieren wurden die Untersuchungen an zwei verschiedenen fokalen zerebralen Ischämie-Modellen der Maus durchgeführt. Anhand von Differentialblutbildern und immunhistochemischen Analysen der ischämischen Hemisphären - welche in weiterführenden Untersuchungen der Arbeitsgruppe durchgeführt wurden - bestätigte sich die lymphozytensequestrierende Eigenschaft von FTY720. Neben dem signifikanten Abfall von zirkulierenden T-Lymphozyten konnte auch eine signifikante Verminderung der Lymphozyteninvasion in die ischämische Hemisphäre nachgewiesen werden. Dennoch ergab sich hinsichtlich der Infarkt volumina und des neurologischen Outcomes kein Nutzen von FTY720. Aufgrund der Komplexität der postischämischen systemischen und lokalen Immunantworten kann angenommen werden, dass die Immunmodulation durch FTY720 vielschichtige Effekte auf diese Immunreaktionen ausübt. Durch die Lymphozytensequestration unter FTY720-Behandlung ergeben sich möglicherweise vorteilhafte Auswirkungen auf die Infarktentwicklung. In weiterführenden Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe ließ sich jedoch eine heterogene Wirkung der Substanz unter anderem auf die postischämische zerebrale Zytokinexpression feststellen. So wurde unter der Behandlung mit FTY720 sowohl eine verminderte Expression des pro-inflammatorischen IFN- $\gamma$  als auch eine Erhöhung der pro-inflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$  und IL-6 beobachtet. Es ist zu berücksichtigen, dass potentiell regenerative und neuroprotektive Wirkmechanismen des ohnehin durch das postischämische zerebrale Ischämieereignis veränderten peripheren Immunsystems durch die vielschichtige S1P-Rezeptormodulation mittels FTY720 verhindert oder ungünstig beeinträchtigt werden. Insgesamt weisen unsere umfangreichen Untersuchungen der Substanz - im Gegensatz zu anderen publizierten Arbeiten - auf eine fehlende Wirksamkeit der Substanz hin.