

Gertrud Alice von Wilpert
Dr. med.

Untersuchung des neurologischen Defizits und der Wirkung selektiver Inhibitoren der IKK (Inhibitor of kappa B-Kinase) auf Infarkt- und Ödemgröße in einem Mausmodell der zerebralen Ischämie

Promotionsfach: Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Markus Schwaninger

Der ischämische Schlaganfall ist eine der häufigsten Ursachen für Tod und dauerhafte Behinderung weltweit und stellt damit unter anderem auch einen wesentlichen wirtschaftlichen Faktor dar.

Daher wird weiterhin mithilfe von Tiermodellen nach Substanzen gesucht, die zur Reduktion der Infarktgröße bzw. zu einer Verbesserung des klinischen Ergebnisses führen können. Eine weitere wichtige Größe ist das Ödem, welches einen erheblichen Einfluss auf die Ausprägung eines Schlaganfalls hat. Zur Vervollständigung des Tiermodells schließlich werden Verhaltenstests benötigt, die zur Beurteilung des neurologischen Defizits dienen.

Unser Ansatzpunkt war die Hemmung der IKK, eine dem Transkriptionsfaktor NF- κ B vorgeschaltete Kinase, um dadurch die Aktivierung von NF- κ B und die konsekutive Transkription der von NF- κ B abhängigen Genprodukte zu verhindern. Diese Genprodukte führen zu Apoptose der beim ischämischen Schlaganfall unterversorgten Neurone in der Penumbra.

Wir testeten am Mausmodell der permanenten distalen Okklusion der A. cerebri media vier selektive Inhibitoren der IKK- β und - γ . Diese wurden i. p. verabreicht. Dabei zeigte sich für NBDP ein Trend bezüglich der Reduktion des Infarkt Volumens. Bei den anderen IKK-Inhibitoren war keine signifikante Änderung des Infarkt Volumens, bzw. bei BCA eine Vergrößerung des Infarkt Volumens, zu verzeichnen.

Die Ursache könnte eine nicht ausreichende Penetration durch die Blut-Hirn-Schranke sein.

Es zeigte sich für NBDP in der Dosierung von 3 mg/kg KG ein Trend zur Verringerung des Ödem Volumens. Daher wandten wir eine immunhistochemische Färbemethode an, um eine direkte Bestimmung des von Ödem betroffenen Gewebes bei unserem Modell zu etablieren.

Das Koagulationsmodell (dMCAO) führt zu einer Änderung des Verhaltens bei Mäusen, welche wir anhand verschiedener Verhaltenstests feststellen konnten. Dabei wandten wir Tests an, welche die sensorische, motorische, koordinative und autonome Funktion erfassten. Im Vordergrund stand dabei die Ganganalyse. Im EKG fand sich nach zerebraler Ischämie eine Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems, welche sich in einer erniedrigten Herzfrequenz und einer erhöhten Herzfrequenzvariabilität äußerte.

Die von uns etablierten Verhaltenstests stellen als Testbatterie ein Instrument zur umfassenden Beurteilung des funktionellen Defizits nach ischämischem Schlaganfall bei Mäusen dar.