



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Generierung von Stickstoffmonooxid (NO) in der Akut- und Subakutphase der cerebralen Ischämie

Autor: Marc Fatar
Einrichtung: Neurologische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. K. Faßbender

Stickstoffmonooxid (NO), ein physiologischer Mediator in geringen Konzentrationen, kann in hohen Konzentrationen deleteriäre Wirkungen auf Zellintegrität, Stoffwechsel und das Überleben von Neuronen und anderen Zellen haben. Es wird über NO-Synthasen (NOS) generiert – deren Isoenzyme nNOS, eNOS und iNOS sowohl unterschiedliche Initiationsfaktoren, als auch unterschiedliche Wirkungen haben. Auch beim cerebralen ischämischen Insult konnte eine akute Freisetzung von NO in den ersten Stunden nach Ischämie nachgewiesen werden – und durch Suppression dieser Freisetzung eine Infarktreduktion erreicht werden. Untersuchungen zur Rolle von NO in der Subakutphase der Ischämie fehlten bislang jedoch.

Mit Hilfe des sogenannten Fadenmodells der Ratte, bei welchem über ein in die Arteria cerebri media intraluminal eingebrachter Nylonfaden und durch Ziehen desselben 2h später eine Ischämie für 2h mit folgender Reperfusion erreicht. Dabei wurde mit einer stereotaktisch in das infarzierte Striatum implantierte Mikrodialysesonde cerebrales Dialysat zu verschiedenen Zeitpunkten (akut <6h und subakut bis 50h post Infarkt) gewonnen. Dieses Dialysat wurde auf die stabilen Metabolite des NO – Nitrit/Nitrat mit Hilfe eines photometrischen Assays, welche sich die Griess - Reaktion zu nutze macht, bestimmt.

Die gewonnenen Daten dieser Arbeit zeigen, daß es eine subakute NO – Freisetzung 48h nach cerebralem Insult gibt, welche die Generierung von NO in der Akutphase einer Ischämie (<6h) um ein Vielfaches übersteigt. Da diese subakute NO Freisetzung durch den selektiven iNOS Inhibitor Aminoguanidin (2x tgl. nach Infarktinduktion i.p. appliziert) unterdrückbar war, wird diese subakute Freisetzung durch die induzierbare NO-Synthase generiert.

Hieraus ergeben sich Hinweise, daß die akute Freisetzung von NO bei cerebraler Ischämie bislang eventuell überbewertet wurde und daß die hier gezeigte subakute NO- Freisetzung einen neuroprotektiven Ansatz ermöglicht um sekundär untergehendes Gewebe (Penumbra) zu retten. Aminoguanidin zeigte sich zumindest im Ischämiemodell der Ratte als potentieller Kandidat einer solchen Therapie.