

Nicolas Attigah

Der Einfluß von Interleukin-6 bei fokaler zerebraler Ischämie am Modell der Maus

geboren am 21.10.1968 in Heidelberg

Reifeprüfung am 19.05.1988 in Heidelberg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1990 bis SS 1997

Physikum am 01.09.1992 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 28.05.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach Neurologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Markus Schwaninger

Nach fokaler Ischämie im Gehirn sterben Neurone durch Nekrose und Apoptose ab. Das Schicksal der Zellen wird durch lokal gebildete Zytokine und Neutrophine mitbestimmt. Für IL-6 wurden sowohl neuroprotektive als auch neurotoxische Eigenschaften beschrieben. So ist bekannt daß, in Zellkultur, IL-6 bei Neuronen zu einer Herabsetzung der Glutamatoxizität führt und zu einer vergrößerten Hypoxietoleranz. Exogen zugeführtes IL-6 führte in vivo zu einer Reduktion des Infarktareals nach zerebraler Ischämie. Chronische Exposition von IL-6 hingegen führt bei Neuronen zu einem NMDA bedingtem verstärktem Einstrom von Ca^{2+} Ionen was zu neurodegenerativen Veränderungen führt. Desweiteren kommt IL-6 eine maßgeblich Bedeutung in der akut Phase Reaktion in peripherem Gewebe zu, vermittelt aber auch gleichzeitig zentrale Effekte wie eine Erhöhung der Körpertemperatur und eine Herabsetzung der lokomotorischen Aktivität. Die Vielzahl von direkten und indirekten Wirkungen von IL-6 lassen einen Einfluß von IL-6 auf Größe und Ausmaß eines zerebralen Infarktgeschehens vermuten. Aus diesem Grunde untersuchten wir die Rolle von endogenem IL-6 an einem Modell von fokaler zerebraler Ischämie bei IL-6 defizienten Mäusen. Durch ein

Fadenokklusionsmodell, welches eine reversible Ischämie der Arteria cerebri media erlaubte wurde bei IL-6 defizienten Mäusen und einem entsprechenden Kollektiv an Kontrolltieren ein Mediainfarkt induziert. Es zeigte sich, daß es unter den gewählten Versuchsbedingungen es keinen Unterschied bezüglich der Infarktgröße zwischen IL-6 defizienten Tieren und den Kontrolltieren gibt. Zusätzlich wurden mit Iodo [¹⁴C] Antipyrin autoradiographisch Hirnareale mit herabgesetzter Parenchymperfusion ermittelt, auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen IL-6 defizienten Tieren und den Kontrollen. Durch nachfolgende Versuche in der eigenen Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, daß es während zerebraler Ischämie zu einem signifikanten Temperaturabfall bei den IL-6 defizienten Mäusen kommt (Herrmann et al., 2000). Die Tatsache, daß IL-6 defiziente Mäuse trotz postischämisch deutlich reduzierter Körpertemperatur gegenüber den Kontrolltieren praktisch gleich große Infarktvolumina aufweisen, spricht für das Vorliegen eines weiteren, nämlich neuroprotektiven Effekte. Aufbauend auf diese Versuche wählten wir in weiteren Experimenten den Versuchsaufbau so, daß durch eine externe Wärmequelle sowohl die IL-6 defizienten Tiere als auch die Kontrolltiere nach zerebraler Ischämie auf einer konstant gleich hohen Körpertemperatur gehalten wurden (Herrmann et al, 2001). Es zeigte sich, daß die IL-6 defizienten Tiere signifikant größere Infarktvolumina aufwiesen. Zusammengefaßt scheint IL-6 sowohl neuroprotektive als auch pyrogene Eigenschaften zu besitzen. In weiteren Untersuchungen muß geklärt werden inwieweit diese Wirkungen voneinander getrennt werden können. Dies wäre mit Sicherheit von großer Bedeutung in Hinblick auf eine eventuelle therapeutische Nutzbarmachung z.B. durch hochmolekulare IL-6 Antagonisten (Savino et al., 1994; Muller-Newen et al., 1998).