

Erik Popp  
Dr. med.

## **Effekte der transgenen Expression des Caspasen Inhibitors p35 nach globaler zerebraler Ischämie**

Geboren am 14.07.1973 in Mainz

Reifeprüfung am 15.06.1993

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom Ws 94/95 bis SS 2001

Physikum am 09.09.1996 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen 08.05.2001 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Bernd W. Böttiger

Allein in Deutschland müssen pro Jahr ca. 100.000 Menschen nach einem Herz-Kreislaufstillstand kardiopulmonal reanimiert werden. Verantwortlich für die hohe Letalität und Mortalität des Herz-Kreislaufstillstandes ist unter anderem die neuronale Schädigung aufgrund der globalen zerebralen Ischämie. Bis dato steht keine kausale pharmakologische Therapieoption zur Reduktion des Neuronentodes und damit zur Verbesserung der Prognose zu Verfügung.

Wie in der Vergangenheit gezeigt werden konnte, spielt neben der akuten Schädigung die verzögerte neuronale Degeneration, die Charakteristika der Apoptose zeigt, hier eine entscheidende Rolle. Hier bieten sich durch Blockade der zugrunde liegenden Mechanismen Möglichkeiten zur Intervention. Caspasen sind in der Kaskade degenerativer neuronaler Prozesse sowohl auf der Ebene der Signalverarbeitung als auch bei der Ausführung apoptotischer Prozesse maßgeblich beteiligt.

In dieser Studie wurde erstmals der vom Baculovirus stammende Breitspektrum Caspasen Inhibitor p35 auf seine neuroprotektive Potenz nach Herz-Kreislaufstillstand und globaler zerebraler Ischämie getestet. Männliche transgene Wistar-Ratten und ihre nicht transgenen Geschwister wurden streng randomisiert und geblendet in Narkose mittels elektrischer Fibrillation in einen normothermen Herz-Kreislaufstillstand versetzt und nach 6 Minuten medikamentös und mechanisch kardiopulmonal reanimiert. Nach einer Reperfusionzeit von 7 Tagen erfolgte eine Analyse des neuronalen Zellschadens im selektiv vulnerablen CA1 Sektor des Hippokampus mittels Nissl und TUNEL Färbung. Zur Beurteilung der neurologischen Funktion kam zudem nach 24 Stunden, 3 und 7 Tagen ein spezifischer Neuroscore zum Einsatz und die Überlebensraten wurden dokumentiert.

Die Auswertung der 7 Tage Überlebensraten zeigte ein signifikant besseres Überleben der transgenen Tiere (p35 85% vs. Wildtyp 52%). Ebenso bestand ein Trend zum besseren neurologischen Erholen bei den transgenen Tieren. Diese positiven Effekte ließen sich auf zellulärer Ebene in der Nissl und TUNEL Färbung jedoch nicht nachvollziehen. In beiden Gruppen fand sich ein ausgeprägter neuronaler Zellschaden in den selektiv vulnerablen Hirnarealen (CA1 Sektor des Hippokampus). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht feststellbar.

Neben den nachgewiesenen positiven Effekten, wie eine höhere Überlebensrate über sieben Tage und den Trend zu einem besseren neurologischen Erholen, erscheint eine reine Blockade der Caspasen nach Herz-Kreislaufstillstand nicht ausreichend, um den detektierbaren Neuronenschaden auf hippokampaler Ebene zu verringern. Hier sind weitere Untersuchungen zu den nach Herz-Kreislaufstillstand relevanten Mechanismen nötig. Untersuchungen mit

Substanzen, die neben der reinen Caspasen-Blockade in weitere Mechanismen der neuronalen Apoptose eingreifen, erscheinen als Perspektive für die Zukunft.