

Kiran Mark Hanumanthiah

Dr. med.

Medikamentöse und physiotherapeutische Strategien zur Verbesserung der postischämischen
Regeneration

Geboren am 11. Januar 1977 in Mannheim.

Staatsexamen am 25. November 2004 an der Universität Heidelberg.

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Wolf-Rüdiger Schäbitz

Erwachsene männliche Wistar-Ratten erhielten eine photothrombotische kortikale Läsion und wurden dann verschiedenen Behandlungsgruppen zugeordnet mit Endpunkten nach drei und sechs Wochen (n=5 Ratten pro Gruppe): ischämische Kontrollgruppe (Ischämie und Kochsalzlösung), BDNF (Ischämie und 20 µg BDNF), FAU-Gruppe (Ischämie, Kochsalzlösung, Gipsverband der ipsilateralen Vorderpfote für fünf Tage bei der drei Wochen Gruppe und 14 Tage bei der 6-Wochen-Gruppe), Kombinationsgruppe (Ischämie, 20 µg BDNF, Gipsverband der ipsilateralen Vorderpfote). Eine Gruppe von SHAM-Ratten (n=2) diente als Kontrolle. Verschiedene sensomotorische Verhaltenstestungen wurden vor und bis zu sechs Wochen nach Ischämie durchgeführt. Eine quantitative in vitro Rezeptorautoradiographie mit [³H]MK-801, [³H]AMPA und [³H]muscimol zur Markierung von NMDA, AMPA und GABA_A Rezeptoren wurde durchgeführt. Da der Verdacht bestand, dass eine zeitlich begrenzte Verschiebung des Gleichgewichts zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Rezeptoren hin zur Hochregulation von exzitatorischen Neurorezeptoren zu einer verbesserten postischämischen kortikalen Reorganisation führt, wurde eine

Rezeptorautoradiographie durchgeführt zur Markierung der Veränderungen der exzitatorischen und inhibitorischen Neurorezeptoren. Das beste funktionelle Ergebnis zeigte sich in der BDNF-Gruppe. Im Gegensatz dazu zeigte die FAU-Gruppe das schlechteste funktionelle Ergebnis. Das beste funktionelle Ergebnis korrelierte mit einer erhöhten periläsionalen Dichte von AMPA und NMDA-Rezeptoren drei Wochen nach Ischämie. Dieses zeigte, dass eine vorübergehende Steigerung der Neurotransmission von AMPA und NMDA-Rezeptoren die Grundlage für eine postischämische kortikale Reorganisation darstellt.

Sowohl die Applikation von neurotrophen Wachstumsfaktoren wie BDNF als auch die „constrained induced movement therapy (CIMT)“ wie „forced arm use (FAU)“ sind bekannt, dass sie das funktionelle Ergebnis nach einem Schlaganfall verbessern.

Das Ergebnis dieser Arbeit bestätigt die Hypothese, dass eine Therapie mit BDNF das funktionelle Ergebnis nach einer photothrombotischen Läsion über Zeit verbessert, während die Therapie mit FAU zu keiner Verbesserung führt. Zudem zeigt das verbesserte funktionelle Ergebnis der Kombinationsgruppe die Wirkung von BDNF auf regenerative Prozesse. Durch die Rezeptorautoradiografie konnte die Struktur des verbesserten funktionellen Ergebnisses beschrieben werden: die periläsionale Hochregulation von [³H]MK-801 und AMPA-Rezeptoren. Diese zeigt einen positiven Effekt einer Stimulation durch exzitatorische Rezeptoren während eines bestimmten Zeitintervalls.