



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

Funktionelle und strukturelle Effekte einer Langzeittherapie mit Granulocyte Macrophage-Colony stimulating Factor (GM-CSF) in einem Rattenmodell für milde zerebrale Minderperfusion

Autor: Ulf Christoph Schneider
Institut / Klinik: Neurochirurgische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. L. Schilling

Die zerebrovaskuläre Insuffizienz auf dem Boden arterieller Stenosen oder Verschlüsse ist eine weit verbreitete Erkrankung, die operativ und interventionell behandelt wird. Trotz zunehmender Spezialisierung und niedriger perioperativer Mortalität sind alle Verfahren risikobehaftet. Zudem können nicht alle Patienten einem der Verfahren zugeführt werden und sind somit gefährdet in eine Situation der zerebralen Perfusionseinschränkung zu geraten.

In dieser Studie wurde ein Modell entwickelt, welches es erlaubt eine milde Beeinträchtigung des zerebralen Blutflusses an der Ratte zu simulieren. Dies brachte Erkenntnisse über hämodynamische Auswirkungen auf Blutfluss und Reservekapazität, sowie über therapeutische Optionen durch Langzeitbehandlung mit Granulozyten-Makrophagen Wachstumsfaktor (GM-CSF).

Nach Verschluss beider Aa. carotides zeigte sich eine aufgehobene zerebrale Reservekapazität bei erhaltenem, beziehungsweise marginal erniedrigtem zerebralen Blutfluss, was auf eine Ausschöpfung der Reservekapazität zur Aufrechterhaltung der basalen Perfusion schließen lässt. Unter Belastungsbedingungen besteht so keine weitere Möglichkeit den Blutfluss anzupassen und damit die Gefahr einer zerebralen Hypoperfusion.

Durch die Behandlung mit GM-CSF war nach sechs Wochen die vaskuläre Reservekapazität wiederhergestellt.

Als ein mögliches Substrat der wiederhergestellten Reservekapazität wurden Veränderungen im vaskulären Gefäßsystem immunhistochemisch und (fluoreszenz-)mikroskopisch nachgewiesen. Im kapillären Bereich, jedoch vor allem im Bereich der präkapillären intraparenchymalen Arteriolen sowie im Bereich der leptomeningealen Anastomosen an der Gehirnoberfläche wurden eine vermehrte Gefäßdichte und -größe festgestellt. Gefäßveränderungen unter GM-CSF-Behandlung wurden bereits früher beschrieben, jedoch ausschließlich für die großen Hirnbasisarterien, so dass durch diese Studie ein wesentlicher neuer Aspekt der Arteriogenese distal des Zirkulus arteriosus Willisii und somit distal der Verschlussstelle gefunden wurde. Durch durchflusszytometrische und immunhistochemische Untersuchungen wurde Aufschluss über die mutmaßliche Rolle der Monozyten-Makrophagen Zellreihe gewonnen.

Durch die beschriebenen Mechanismen könnte die frühzeitige Applikation von GM-CSF die Therapie zerebrovaskulärer Insuffizienzen unterstützen und riskante vaskuläre Eingriffe verzögern, beziehungsweise deren Risiko durch eine arteriogene Präkonditionierung vermindern.