



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

Änderungen der zerebralen Gefäßreaktivität nach Ischämie-Reperfusionsschaden: Untersuchungen am Tiermodell mit besonderer Berücksichtigung des Endothelinsystems

Autor: Gerold Koch
Institut / Klinik: Neurochirurgische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. L. Schilling

Nach einer fokalen zerebralen Ischämie, wie sie klinisch am häufigsten im Rahmen eines thrombembolisch bedingten Apoplex auftritt, kommt es häufig zu Störungen in der Regulation der Perfusion im postischämischen Verlauf. Diese Veränderungen könnten bei der Entwicklung eines verzögerten Hirnschadens eine zentrale Rolle spielen. Deshalb war es Ziel der vorliegenden Arbeit, am Tiermodell die zerebrale Gefäßreaktivität nach fokaler transientser zerebraler Ischämie zu charakterisieren.

Dazu wurde bei Ratten durch intraluminale Positionierung eines Fadens der Abgang der rechten A. cerebri media okkludiert und damit eine fokale Ischämie ausgelöst. Nach zwei Stunden wurde der Faden wieder entfernt, und nach 22 bzw. 46 Stunden Reperusionszeit wurden Gefäßsegmente der rechten und linken A. cerebri media sowie der A. basilaris auf Veränderungen der Gefäßreaktivität durch isometrische Messung in Organbädern untersucht.

Alle Tiere, welche eine zerebrale Ischämie erlitten hatten, zeigten einen ausgeprägten ischämischen Hirnschaden in seriellen Schnitten. In diesen Tieren waren auch deutliche Veränderungen der Gefäßreaktivität in der direkt betroffenen rechten A. cerebri media nachweisbar. Hierbei waren sowohl relaxierende als auch kontrahierende Mediatoren und Mechanismen betroffen.

Die Rezeptor-unabhängige Kraftentwicklung auf 124mM Kalium-Lösung war in den Segmenten der ipsilateralen A. cerebri-media postischämisch reduziert, was als Ausdruck einer gestörten elektromechanischen Kopplung interpretiert wird.

Die Endothel-abhängige Relaxation durch Applikation von Bradykinin war nach Ischämie signifikant verstärkt, während die Endothel-unabhängige Relaxation durch Gabe eines NO-Donors weitgehend unverändert war. Weiterhin konnte die durch Bradykinin induzierte Relaxation durch einen Inhibitor der NO-Synthetase alleine nur teilweise, in Kombination mit einem Kaliumkanal-Blocker aber vollständig gehemmt werden. Nach diesen Befunden kommen als Erklärung für die verstärkte Relaxation durch Bradykinin eine Aufregulation der Rezeptorexpression, eine verstärkte Aktivierung der endothelialen NO-Synthese und die Beteiligung eines „Endothelium derived hyperpolarizing factor“ in Frage.

Der Schwerpunkt der Untersuchungen lag auf dem Endothelinsystem mit seinen Rezeptorsubtypen. Hierbei konnte durch selektive Stimulation herausgearbeitet werden, dass nach transientser Ischämie die durch Endothelin-1 induzierte Kontraktion sowohl durch eine verstärkte Expression und / oder Aktivität glattmuskulärer ET_A-Rezeptoren als auch durch de novo exprimierte ET_{B2}-Rezeptoren (die ebenfalls auf den glatten Muskelzellen lokalisiert sind) vermittelt wird, wobei der Anteil der konstitutiv exprimierten ET_A-Rezeptoren überwiegt. Gleichzeitig ist eine postischämisch verstärkte, durch endotheliale ET_{B1}-Rezeptoren vermittelte, Relaxation zu beobachten, welche den Anteil der ET_{B2}-Rezeptoren vermittelten Kontraktion funktionell vollständig antagonisiert.

Die hier dargestellten Ergebnisse zeigen, dass die zerebroarterielle Reaktivität nach Ischämie-Reperfusionsschaden deutlich verändert ist und dass die Korrelate dieser Veränderungen sowohl in den Endothelzellen als auch in den glatten Muskelzellen liegen. Nach den Befunden zum Endothelinsystem könnte ein selektiver ET_A-Rezeptorantagonist, wie er derzeit in der klinischen Prüfung zur Prophylaxe und Therapie des zerebralen Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung ist, auch nach einem Schlaganfall indiziert sein. Mit einer solchen Substanz würde die verstärkte relaxierende Komponente in der komplexen vasomotorischen Antwort auf Endothelin-1 geschont, während die erhöhte konstriktorische Komponente vermindert würde.