

Christopher Philipp Schardt
Dr. med.

Untersuchung der neuroprotektiven Wirkung eines hämatopoetischen Wachstumsfaktors auf die fokale Hirnkontusion: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (G-CSF) im “Controlled cortical impact injury“ (CCII) Modell der Ratte

Geboren am 28.12.1979 in Hadamar
Staatsexamen am 04.05.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurochirurgie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. K. Kiening

Das schwere Schädel-Hirn-Trauma (SHT) ist ein sehr häufiges Krankheitsbild, das in den industrialisierten Ländern in der Gruppe der unter 45jährigen die wichtigste Ursache für schwere Behinderung und Tod darstellt.

Beim Schädel-Hirn-Trauma lassen sich primäre und sekundäre Schädigungen des Gehirns differenzieren. Der Primärschaden entsteht durch den eigentlichen Unfallmechanismus, wohingegen der Sekundärschaden, d.h. der potentiell vermeidbare oder reversible Schaden, durch das Primärtrauma initiiert wird und sich über einen Zeitraum von Stunden bis Tagen durch komplexe biochemische und pathophysiologische Prozesse manifestiert. Eine Beeinflussung der Ausprägung des Sekundärschadens stellt einen wichtigen Ansatz in der Therapie des SHT dar. Momentan richtet sich großes Interesse auf die Untersuchung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren hinsichtlich einer eventuellen Neuroprotektion.

Granulozyten-kolonie stimulierender Faktor (G-CSF) ist ein körpereigener Wachstumsfaktor, der Proliferation, Differenzierung und Überleben von hämatopoetischen Vorläuferzellen reguliert und der sich zur Behandlung der Neutropenie bereits seit einiger Zeit im klinischen Einsatz befindet. Im Modell der zerebralen Ischämie konnte ein hochsignifikanter neuroprotektiver Effekt von G-CSF nachgewiesen werden. Eine mögliche positive Beeinflussung traumatischer Hirnschädigung durch G-CSF war bisher nur unzureichend untersucht worden. Aufgrund dessen befasst sich die vorliegende Arbeit mit folgenden Fragestellungen:

1. Kann G-CSF im verletzten Gehirn die Blut-Hirn-Schranke penetrieren?
2. Hat G-CSF Einfluss auf die Konzentrationen exzitativer Mediatorstoffe im zerebrospinalen Liquor sowie im Serum der behandelten Tiere?
3. Welchen Effekt hat G-CSF auf das Ausmaß des Hirnödems nach CCII?
4. Hat G-CSF Einfluss auf den zeitlichen Verlauf der Kontusionsgröße?
5. Beeinflusst G-CSF die motorische und funktionelle Einschränkung traumatisierter Tiere?

Die Testsubstanz wurde einmalig nach Trauma in zwei Dosisbereichen intravenös appliziert. An dem Modell des Controlled Cortical Impact Traumas konnten wir erstmals zeigen, dass G-CSF die Blut-Hirn-Schranke zwar penetriert, jedoch konnte keine signifikante Beeinflussung der Blut- und Liquorkonzentration von Glukose, Laktat, Pyruvat oder Glutamat nachgewiesen werden. Weiterhin konnte demonstriert werden, dass weder normal- noch hochdosiert appliziertes G-CSF das Ausmaß des gravimetrisch bestimmten Hirnödems beeinflussen kann.

Die Ausbreitung der traumatischen Läsion wurde sowohl durch TTC-Färbung als auch durch kernspitomografische Aufnahmen bestimmt. Hier konnte kein Effekt der Substanz auf die Größe der Kontusion zu keinem Zeitpunkt im Verlauf über 7 Tage gezeigt werden. Außerdem war die motorische und funktionelle Einschränkung der traumatisierten Tiere im 7 Tage – Verlauf in beiden Dosisbereichen gegenüber Placebo unverändert.

Die einmalige Injektion von 10µg/kg oder 100µg/kg G-CSF im Tiermodell der fokalen Kontusion hat keinen Einfluss auf Kontusionsgröße, Hirnödem, funktionelle und motorische Einschränkung der Versuchstiere, sowie Liquor- oder Serumkonzentration relevanter Metabolite. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass G-CSF, 30 Minuten nach Trauma appliziert, im CCII-Modell keine wesentlichen neuroprotektiven Effekte ausübt.