



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Der Effekt von Corticotropin-releasing factor und Urocortin, einem Corticotropin-releasing factor verwandten Peptid, auf den cerebralen Blutfluss

Autor: Stefanie Schöneberg-Opalka
Institut / Klinik: Abteilung für neurochirurgische Forschung
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. L. Schilling

Ziel der Arbeit war es, die Wirkung der beiden strukturell verwandten Peptide *corticotropin releasing factor* (CRF) und Urocortin auf die cerebrale Perfusion im Rattenmodell zu charakterisieren. Die Experimente basierten auf früheren Untersuchungen an isolierten cerebralen Arterien (A. basilaris, A. cerebri media) der Ratte, in denen mit beiden Peptiden eine ausgeprägte Relaxation beobachtet wurde, die durch Aktivierung von CRF₂ Rezeptoren auf den Gefäßmuskelzellen induziert und unabhängig vom Endothel war.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden an mit Inactin narkotisierten Ratten durchgeführt. Die Messparameter wurden mit Hilfe eines multimodalen Monitoringsystems aufgezeichnet. Als physiologisch relevante Parameter wurden die Körpertemperatur, der arterielle Blutdruck und der endexpiratorische CO₂ Gehalt kontinuierlich registriert, und Säure-Basen-Analysen wurden in regelmäßigen Abständen durchgeführt. Die Beatmung der Tiere wurde stets so angepasst, dass die genannten Parameter während der Versuche innerhalb ihrer Normbereiche konstant blieben. Die Messung der cerebralen Perfusion erfolgte mittels zweier Laser Doppler-Flowmetrie (LDF) Sonden, die über der rechten und linken Hemisphäre positioniert waren. Die Peptide wurden stereotaktisch in den rechten Seitenventrikel appliziert, da sie nach systemischer Gabe die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können. Pro Applikation wurden 300 pmol CRF oder Urocortin in 10 µl künstlicher Liquorlösung über einen Zeitraum von 2 Minuten injiziert. Jedes Peptid wurde zwei Mal im Abstand von 20 Minuten appliziert. In jeder Versuchsserie wurden zunächst 10 µl der künstlichen Liquorlösung alleine gegeben, um signifikante Eigeneffekte der Applikation auszuschließen. Zusätzlich wurde in einer eigenen Kontrollgruppe an Stelle der zweimaligen Peptidgabe nur Liquorlösung injiziert, um die Konstanz der Messparameter über den gesamten Versuchszeitraum zu belegen. Am Ende jedes Versuchs wurde Endothelin-1 injiziert, das eine starke Abnahme des LDF-Signals induziert. Zur Kontrolle der Injektion wurde unmittelbar vor Versuchsende Evans blue appliziert und die Verteilung des Farbstoffs *ex vivo* in seriellen Schnitten überprüft.

Die wiederholte intraventrikuläre Applikation von künstlicher Liquorlösung alleine führte über den gesamten Versuchszeitraum nicht zu nennenswerten Veränderungen des LDF-Signals über den beiden Hemisphären. Dagegen induzierten Urocortin und CRF ausgeprägte beidseitige Anstiege des LDF Signals als Zeichen einer Hyperperfusion. Diese war mit Urocortin größer als mit CRF. Die zweite Applikation resultierte für beide Peptide in einer Steigerung der durch die erste Gabe ausgelösten Zunahme der Hyperperfusion. Diese Zunahme zeigt, dass mit der gewählten Dosierung mit einer einmaligen Gabe der Maximaleffekt noch nicht erreicht wurde. Der Anstieg des LDF-Signals begann noch während der Injektionsphase und erreichte sein Plateau nach spätestens 15 Minuten. Dieser rasche Anstieg der cerebralen Perfusion spricht für eine direkte vaskuläre Wirkung, i.e. eine Aktivierung von Rezeptoren auf der Wand cerebraler Arterien und Arteriolen. Systemische Nebenwirkungen, insbesondere Änderungen des Blutdrucks wurden nicht beobachtet.

Die Versuchsergebnisse zeigen, dass der an isolierten cerebralen Arterien beobachtete relaxierende Effekt von CRF und Urocortin nach intraventrikulärer Applikation auch *in vivo* wirksam ist. Die kurze Latenz der Blutflussantwort zusammen mit dem Fehlen systemischer Reaktionen ist am ehesten durch direkte Aktivierung vaskulärer CRF-Rezeptoren erklärbar. Das Ausmaß der Hyperperfusion deutet darauf hin, dass alle Anteile des zerebrovaskulären Widerstandssystems, d.h. sowohl die pialen als auch die intraparenchymalen Arterien und Arteriolen an dieser Reaktion beteiligt waren. Diese unter physiologischen Bedingungen erhobenen Daten sprechen dafür, dass die potente und stark ausgeprägte perfusionssteigernde Wirkung von CRF und Urocortin auch in Situationen mit

regionaler Minderdurchblutung, etwa im Bereich der Penumbra bei fokaler Ischämie oder bei Vorliegen von Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung von therapeutischem Interesse sein könnte.