

Tom Schneider
Dr. med.

Wirksamkeit von Propentofyllin (HWA 285) bei fokaler Ischämie im Rattenmodell - Einfluß der Therapiedauer und des Zeitintervalls nach Therapieende auf Ödemgröße, Infarktgröße und neurologische Symptomatik

Geboren am 19.06.1971 in Ruit auf den Fildern
Reifeprüfung am 15.05.1990 in Esslingen
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992/93 bis WS 1998/99
Physikum am 04.10.1994 an der Universität des Saarlandes, Homburg
Klinisches Studium an der Universität Heidelberg
Praktisches Jahr am Klinikum Ludwigsburg, Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg
Staatsexamen am 20.05.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. W. Hacke

Das Xanthinderivat Propentofyllin (HWA 285, Höchst AG) ist eine Substanz, die über eine Erhöhung des extrazellulären Adenosins verschiedene neuroprotektive Eigenschaften aufweist. In bisherigen tierexperimentellen Studien konnte durch die Therapie mit Propentofyllin eine Infarktreduktion nachgewiesen werden, wobei der Therapiebeginn vor oder kurz nach Infarktinduktion einsetzte und die Infarktgrößen direkt nach Therapieende bestimmt wurden. Aufgrund der geringen Halbwertszeit von Propentofyllin sollte in der vorliegenden Studie der Einfluß länger dauernder Therapie und unterschiedlich langer Zeitintervalle nach Therapieende untersucht werden.

Bei 52 männlichen Wistarratten wurde unter Chloralhydratanästhesie eine fokale Ischämie durch intraluminales Verschieben eines speziell präparierten 4-0 Nylon-Fadens von extrakraniell in die rechte Arteria cerebri media induziert. 16 Tiere wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Es wurden 4 Therapiegruppen gebildet, die wie folgt definiert waren: Placebogruppe: NaCl-Gabe über 12 Stunden, Infarktgrößenbestimmung nach 48 Stunden (n=9); Gruppe A: Therapie über 12 Stunden, Infarktgrößenbestimmung nach 24 Stunden (n=8); Gruppe B: Therapie über 12 Stunden, Infarktgrößenbestimmung nach 48 Stunden (n=10); Gruppe C: Therapie über 48 Stunden, Infarktgrößenbestimmung nach 48 Stunden (n=9).

Therapiebeginn war in allen Gruppen eine halbe Stunde nach Infarktinduktion. In den Gruppen A, B und C erfolgte zunächst eine zweistündige i.v.-Infusion (0,01 mg/kg*min) mit nachfolgenden vierstündlichen Intraperitonealinjektionen (10mg/kg). Der mittlere arterielle Blutdruck wurde über einen Arteria-femoralis-Katheter online gemessen und zu fünf definierten Zeitpunkten notiert. Körpergewicht und ein neurologischer Score (0-4) wurden vor Infarktinduktion und direkt vor Entnahme der Gehirne ermittelt.

Die Infarktgrößen wurden durch TTC-Färbung und einem computergestützten System ausgewertet. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte durch Varianzanalyse (Oneway-ANOVA, Kruskal-Wallis Test), wobei $p < 0,05$ als signifikant definiert wurde.

Innerhalb des Versuchsablaufs und zwischen den Gruppen traten keine signifikanten Unterschiede des arteriellen Mitteldrucks auf. In allen Gruppen kam es innerhalb der Versuchszeit zu einer signifikanten Gewichtsreduktion ($p < 0,05$), wobei das Ausmaß der Gewichtsabnahme zwischen den Gruppen nicht signifikant war.

Ebenso waren die Unterschiede des neurologischen Scores und die Letalität zwischen den einzelnen Gruppen nicht signifikant. Es zeigte sich jedoch ein Trend zum besseren neurologischen Outcome bei längerer Therapie und kürzerem Zeitintervall zum Versuchsende (Neuroscore-Mittelwerte: Placebo 3,3; Gruppe A 2,9; Gruppe B 2,8; Gruppe C 2,7).

Die Ödemgrößen zwischen den Versuchsgruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede (Mittelwerte in mm³: Placebo 31,0; Gruppe A 39,3; Gruppe B 45,3; Gruppe C 28,6).

Die Infarktgrößen waren verglichen mit der Placebogruppe (297,4 +/-53 mm³; Mittelwert +/- Standardabweichung), in Gruppe A (196,5 +/-119,7 mm³) und Gruppe B (236 +/-140,7 mm³) nicht signifikant vermindert, während in Gruppe C eine signifikante Infarktreduktion (p<0,05) nachgewiesen werden konnte (164,7 +/-92,4 mm³), entsprechend einer Reduktion der Infarktgröße um ca. 45 %.

Propentofyllin zeigt bei Gabe nach Okklusion der Arteria cerebri media ohne Reperfusion neuroprotektive Wirkung. Dies zeigt sich in dieser Studie in einem Trend zum besseren neurologischen Outcome und einer Verringerung der Infarktgrößen. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit kann jedoch nur durch kontinuierliche Gabe von Propentofyllin eine signifikante Infarktreduktion erreicht werden. Dies sollte bei klinischen Erprobungen berücksichtigt werden. Wie lange die kontinuierliche Gabe fortgeführt werden muß, sollte Ziel weiterer Studien sein.