

Alexandra Paula Kahn-Ziech  
Dr. med.

Lokalisation und Kinetik der Invasion inflammatorischer Zellen nach experimenteller intrazerebraler Blutung in der Maus

Fach/Einrichtung: Neurologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Roland Veltkamp

Intrazerebrale Blutungen stellen 15–20 % der akuten Schlaganfälle dar und führen zu erheblicher Morbidität und Mortalität. Dabei spielen lokale inflammatorische Mechanismen sowie einwandernde Immunzellen eine herausragende Rolle.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Lokalisation und Kinetik der zellulären inflammatorischen Prozesse des Gehirns bei intrazerebralen Blutungen in der Maus, um Rückschlüsse auf Einwanderung, Verteilung und Reaktionsgeschwindigkeit dieser Immunzellen zu ziehen.

Zur Darstellung der inflammatorischen Reaktion des Gehirns wurde zunächst eine intrazerebrale Blutung induziert. Hierfür wurden das autologe Blutinjektionsmodell sowie das Kollagenasemodell verwendet. Als Kontrollexperiment wurden bei 24 Tieren Sham-Operationen durchgeführt. Die Hämatomgröße wurde mittels Volumetrie bestimmt. Zur Darstellung der Kinetik von neutrophilen Granulozyten (MPO), T-Zellen (CD3) und Mikroglia (Iba1) wurden die Zellen eines Hirnschnittes zu verschiedenen Zeitpunkten, nämlich sechs Stunden, ein Tag, drei Tage, fünf Tage und zehn Tage nach Induktion der Hirnblutung ausgezählt. Die Zellen im Stichkanal wurde in den anschließenden Berechnungen der Kinetik nicht mit einbezogen. Die Lokalisation der Zellen wurde anhand mikroskopischer Bilder sowie schematischer Zeichnungen der Zellen im Gehirn dargestellt.

In Bezug auf die Lokalisation der drei untersuchten Zellarten konnte gezeigt werden, dass es zu einer deutlichen Zellakkumulation in und unmittelbar um die Blutung herum kam. Es kam im Blutinjektionsmodell zusätzlich zu einer flächigeren Verteilung der Zellen in der gesamten betroffenen Hemisphäre. Bei den Iba1-positiven Zellen war in beiden Modellen zusätzlich eine ringförmige Anlagerung der aktivierten Mikrogliazellen um die Blutung zu beobachten. Durch den Nachweis der Immunzellen in von der Blutung weiter entfernten Regionen, z. B. kaudaler ipsilateraler Kortex oder kontralateral wurde nahegelegt, dass die Zellen sekundär eingewandert sind und nicht Teil der Extravasation im Rahmen der ursprünglichen Blutung sind.

Bezüglich der anhand von MPO angefärbten Neutrophilen fanden wir ein frühes Maximum bereits 24 Stunden nach Infiltration. Bei den CD3-positiven Zellen beobachtet man ebenfalls

an Tag 1 nach Blutung eine signifikante Erhöhung der Zellzahl mit anschließendem Rückgang. Dabei wurde im Blutinjektionsmodell ein weiterer Anstieg an Tag 10 festgestellt, der so nicht im Kollagenasemodell dargestellt werden konnte. Bei den Iba1-positiven Zellen hingegen kam es erst am fünften Tag nach Blutung zu einem statistisch signifikanten Zellanstieg, der sich im Blutinjektionsmodell bis zum zehnten Tag fortsetzte. In beiden Modellen zeigte die Blutung auch kontralateral einen statistisch signifikanten Zellanstieg, wenn auch bei deutlich geringerer Gesamtzellzahl. Dies war im Blutinjektionsmodell deutlich ausgeprägter. Diese Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass sich eine Blutung immunologisch auf beide Hemisphären auswirkt. Durch die Ergebnisse bei den Sham-Operationen konnte gezeigt werden, dass aufgrund des Stiches allein keine massive Zellinfiltration entsteht. Wie vermutet sind die beiden verwendeten Modelle in vielen Aspekten gut vergleichbar. Sowohl bei der Kinetik als auch bei der Lokalisation waren die einzelnen Ergebnisse für die MPO-, CD3- und Iba1-positiven Zellen nur punktuell voneinander zu unterscheiden. Darüber hinaus gibt es deutliche Parallelen zu Arbeiten, bei denen die Immunantwort bei ischämischen Schlaganfällen untersucht wurde.

Zusammenfassend konnte das Bild der hirneigenen, angeborenen und erworbenen Immunantwort bei intrazerebralen Blutungen erweitert, die Vergleichbarkeit der verwendeten Modelle bestätigt und Parallelen zur Immunantwort bei ischämischen Schlaganfällen festgestellt werden. Trotz erheblicher Unterschiede zwischen den beiden experimentellen Blutungsmodellen bei der Maus und der Hirnblutung beim Patienten legt dies nahe, dass wichtige Aspekte der Pathophysiologie und potentielle antiinflammatorische Therapieansätze in den Mausmodellen untersucht werden können.