

Philip J. Hoepffner  
Dr. med.

## **Untersuchung der neuroprotektiven Wirkung eines $\beta$ -Lactam Antibiotikums auf die fokale Hirnkontusion: Ceftriaxon im "Controlled Cortical Impact Injury" (CCII) Modell der Ratte**

Fach/Einrichtung: Neurochirurgie  
Doktorvater: Professor Dr. med. Oliver W. Sakowitz

Das schwere Schädel-Hirn-Trauma ist ein häufiges Krankheitsbild, das in den industrialisierten Ländern in der Gruppe der unter 45-jährigen 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.

Ceftriaxon ist ein Betalaktam Antibiotikum, das eine Expression des Glutamattransporters GLUT1 induziert. Ein neuroprotektiver Effekt durch Modulierung des intrazerebralen, extrazellulären Glutamathaushalts konnte mit Hilfe mehrerer Modelle nachgewiesen werden. Eine mögliche positive Beeinflussung traumatischer Hirnschädigung durch Ceftriaxon war bisher nur unzureichend untersucht worden.

In dieser Arbeit wurde die mutmaßliche neuroprotektive Aktivität des Ceftriaxons auf eine fokale Hirnkontusion im „Controlled Cortical Impact Injury“ - Modell untersucht.

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit folgenden Fragen:

1. Welchen Effekt hat Ceftriaxon auf das Ausmaß des Hirnödems nach CCII?
2. Hat Ceftriaxon Einfluss auf den zeitlichen Verlauf der Kontusionsgröße?
3. Beeinflusst Ceftriaxon die motorische und funktionelle Einschränkung traumatisierter Tiere?

Die Testsubstanz wurde fünfmalig, täglich vor dem Trauma intraperitoneal in einer Konzentration von 50 mg/kg KG appliziert.

Es konnte nachgewiesen werden, dass eine fünftägige intraperitoneale Applikation von Ceftriaxon in der Konzentration 50 mg/kg KG die zerebrale Expression des Glutamattransporters GLUT1 erhöht. Es konnte jedoch kein signifikanter Einfluss dieser Hochregulation auf die extrazelluläre Glutamatkonzentration im Hirn nachgewiesen werden.

Weiterhin konnte demonstriert werden, dass eine solche Vorbehandlung mit Ceftriaxon im weiteren Verlauf einen Einfluss auf die Ausprägung des Kontusionsvolumens nimmt. Allein an den Tagen drei und sieben ist das Kontusionsvolumen der vorbehandelten Tiere statistisch signifikant kleiner als das der mit Placebo vorbehandelten Tiere.

Die motorischen und funktionellen Einschränkungen der traumatisierten Tiere zeigten zunächst keine signifikanten Unterschiede. Am siebten posttraumatischen Tag schnitten die mit Ceftriaxon behandelten Tiere signifikant besser ab als die Kontrolltiere.

Die fünftägige, prätraumatische intraperitoneale Injektion von Ceftriaxon (50 mg/kg KG) im Tiermodell der fokalen Kontusion hat einen positiven Einfluss auf die Kontusionsgröße, die funktionelle und motorische Einschränkung der Versuchstiere. Es konnte somit eine neuroprotektive Wirkung von Ceftriaxon in diesem Dosisbereich im Traumamodell nachgewiesen werden.

Weitere Untersuchungen zu den Wirkmechanismen und der Anwendbarkeit in der posttraumatischen Phase sind gerechtfertigt.