

## 6 Zusammenfassung

### **Arteriogenese im Gehirn der Ratte: Entwicklung und Charakterisierung eines Infarktmodells sowie Untersuchung der durch den Granulozyten-Makrophagen Kolonie-Stimulierenden-Faktor akzelerierten Arteriogenese**

Der Schlaganfall zählt in Deutschland zur der dritthäufigsten Todesursache. Die Therapie stützt sich vor allem auf eine symptomatische Behandlung, da die Behandlung mit Thromben auflösenden Medikamenten das Risiko von Blutungen in sich birgt. Die operativen Maßnahmen wie Endarterieektomie der A. carotis oder eine Bypassoperation sind sehr aufwendig und teils mit einem deutlichen Risiko behaftet.

Als prophylaktische Maßnahme bietet sich die therapeutisch akzelerierte Arteriogenese an. Im Modell der Drei-Gefäß-Okklusion (3-VO) wurde die Arteriogenese, das rasche adaptive Wachstum prä-existent angelegter Kollateralarterien, im Gehirn untersucht. Durch einseitige Karotis- und beidseitige Vertebralisokklusion kommt es zur Umleitung des Blutstroms über die ipsilaterale A. cerebri posterior, die innerhalb einer Woche um 39 % im Durchmesser wächst. Durch die stimulierende Gabe des Granulozyten-Makrophagen Kolonie-Stimulierenden-Faktors (GM-CSF) wird das einwöchige Wachstum des Gefäßes auf 72 % gesteigert. Zudem wird die zerebrovaskuläre Reaktivität, die unmittelbar nach 3-VO nahezu komplett unterdrückt ist, zu 97 % rekonstituiert.

Die vorliegende Arbeit zeigt die Entwicklung eines Tiermodells zur Auslösung eines hämodynamischen Schlaganfalls auf Basis einer bestehenden 3-VO. In diesem Modell wurde dann der arteriogene Einfluss von GM-CSF auf einen hämodynamischen Schlaganfall untersucht.

Zur Entwicklung eines Tiermodells zur Auslösung eines hämodynamischen Schlaganfalls wurde eine Woche nach 3-VO der Blutdruck mittels Blutentzug auf 50 - 20 mmHg für 15 oder 30 Minuten gesenkt. Der Schwellenwert zur Auslösung eines ipsilateralen ATP-Defizits, dargestellt mittels ATP-spezifischer Biolumineszenz, lag bei fünfzehnminütiger Hypotension von 20 mmHg. In diesem Modell wurden mit GM-CSF behandelte Ratten ( $40\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ) im Vergleich zu mit Ringerlösung behandelten Ratten untersucht. Durch die einwöchige Behandlung mit GM-CSF sank das gemessene Infarktvolumen, definiert durch einen zerebralen ATP-Gehalt  $< 0,5\mu\text{Mol}\cdot\text{g}^{-1}$ , von  $48,8 \pm 44,2 \%$  auf  $15,8 \pm 17,4 \%$  signifikant ab ( $p < 0,05$ ). Der autoradiographisch gemessene ipsilaterale zerebrale Blutfluss (CBF) während der Hypotension lag bei den mit Ringerlösung behandelten Tiere im Bereich des von der A. cerebri media und posterior versorgten Kortex, des N. caudatus putamen und des Hippocampus signifikant unter den Flusswerten von gleich behandelten Tieren ohne Hypotension. Durch die Behandlung mit GM-CSF wurde ein starkes Absinken des CBF während der Hypotension gegenüber behandelten Tieren ohne Hypotension verhindert. Der positive Effekt der GM-CSF Behandlung auf die metabolische Situation sowie den CBF während Hypotension ist auf die gesteigerte zerebrale Arteriogenese mit rascher Erholung der zerebrovaskulären Reaktivität zurückzuführen.

Das hier aufgezeigte Modell spiegelt die Situation beim Patienten mit bestehender Gefäßstenose unter plötzlichem Blutdruckabfall, wie er in den frühen Morgenstunden auftritt, wider. Übertragen in die Klinik ist die hier dargestellte Arteriogenese fördernde Behandlung mit GM-CSF bei hämodynamischen Schlaganfall ein neuer Behandlungsansatz zur Schlaganfallprophylaxe bei Risikopatienten.