

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie der Medizinischen Fakultät der
Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Potenzierung der Neurotoxizität des Status epilepticus durch
Antikonvulsiva im Pilocarpin-Modell der neugeborenen
Ratte**

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –

Universitätsmedizin Berlin

von

Mirka Rumi

aus Berlin

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. H. Ikonomidou
2. Prof. Dr. med. I. Bechmann
3. Prof. Dr. med. B. Schmitt

Datum der Promotion: 03.08.2006

Meinen Eltern

INHALT

KURZFASSUNG	6
ABSTRACT	8
1 EINLEITUNG	9
1.1 Formen epileptischer Anfälle im Kindesalter.....	9
1.2 Der epileptische Anfall im Experiment.....	10
1.2.1 Das Pilocarpin-Modell.....	10
1.2.2 Erkenntnisse zu den zellulären Mechanismen epileptischer Anfälle.....	10
1.3 Therapie zerebraler Krampfanfälle.....	16
1.3.1 Allgemeine Prinzipien.....	16
1.3.2 Wirkung und Nebenwirkungen der antikonvulsiven Therapie.....	16
1.4 Apoptose als Form des Zelluntergangs im unreifen Gehirn.....	19
1.4.1 Definition, Bedeutung.....	19
1.4.2 Regulation.....	20
1.5 Zielstellung.....	25
2 MATERIAL UND METHODEN	26
2.1 Material.....	26
2.1.1 Versuchstiere.....	26
2.1.2 Chemikalien.....	26
2.1.3 Puffer und Lösungen.....	28
2.1.4 Geräte.....	30
2.2 Methoden.....	31
2.2.1 Tierversuch.....	31
2.2.2 Histologie: Kupfer-Silber-Färbung.....	32
2.2.3 Morphologie: Elektronenmikroskopie.....	34
2.2.4 Molekularbiologie: Western Blot.....	34

3 ERGEBNISSE	39
3.1 Neurodegeneration.....	39
3.2 Morphologische Analyse.....	41
3.3 Regulation von PI3K- und ERK1/2- Kaskade.....	41
3.3.1 PI3K-Kaskade.....	42
3.3.2 ERK1/2-Kaskade.....	45
4 DISKUSSION	52
4.1 Auswirkung des Status epilepticus auf das unreife Rattenhirn.....	52
4.1.1 Apoptotische Neurodegeneration nach Status epilepticus.....	52
4.1.2 Aktivierung antiapoptotischer Signalkaskaden im Status epilepticus.....	53
4.1.3 Neurodegeneration trotz Aktivierung antiapoptotischer Kaskaden?.....	56
4.2 Wirkung von Diazepam auf das unreife Rattenhirn.....	58
4.2.1 Keine apoptotische Neurodegeneration durch Diazepam.....	58
4.2.2 Diazepam reduziert die Aktivierung von PI3K- und ERK1/2-Kaskade.....	58
4.3 Kombinierte Wirkung von Status epilepticus und Antiepileptikum.....	59
4.3.1 Diazepam potenziert die Neurotoxizität des Status epilepticus.....	59
4.3.2 Diazepam hemmt die antiapoptotische Gegenregulation.....	59
4.4 Bedeutung des zeitlichen Verlaufs der Apoptoseregulation.....	60
4.5 Übertragbarkeit der Ergebnisse.....	61
4.5.1 Akut- und Langzeitschäden.....	61
4.5.2 Krampfinduktion.....	62
4.6 Schlussfolgerungen.....	63
5 ZUSAMMENFASSUNG	66
6 LITERATURVERZEICHNIS	68
ANHANG	77