

5. Zusammenfassung und Ausblick

Das sich entwickelnde Gehirn der Säugetiere ist gegenüber verschiedenen Noxen besonders vulnerabel und reagiert auf sie mit einem verstärkten apoptotischen Zelltod. In verschiedenen Schädigungsmodellen der neonatalen Ratte konnte diese besondere Empfindlichkeit des unreifen Gehirns nachgewiesen werden. Insbesondere nach einem Hirntrauma oder einer pharmakologischen Verminderung der neuronalen Aktivität durch Hemmung der Exzitation, Verstärkung der Inhibition oder die Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle ist eine apoptotische Neurodegeneration nachweisbar.

Hirntraumen stellen bei Kindern bis zum 6. Lebensjahr eine der führenden Ursachen der Morbidität und Mortalität dar. Der Nachweis des in diesem Lebensalter bei Nagetieren besonders ausgeprägten apoptotischen Zelltodes vermag möglicherweise den schlechteren neurologischen Ausgang bei kleinen Kindern erklären. Die Aufklärung der zugrunde liegenden Pathomechanismen einer Schädigung des unreifen Gehirns kann zur Entwicklung neuroprotektiver Strategien führen. So konnte im Hirntrauma-Modell die Wirksamkeit des Pancaspase-Hemmers z-VAD-FMK bis zu 8 Stunden posttraumatisch belegt werden. Vor einer medizinischen Anwendung dieser neuroprotektiven Substanz sind jedoch weiterführende Untersuchungen zu Langzeiteffekten einer Hemmung der in diesem Lebensalter physiologischen Zelltodform notwendig.

Die Anwendung der Pharmaka zur Hemmung der neuronalen Aktivität ist beim Einsatz als Sedativum oder Antiepileptikum auch bei Schwangeren, Früh- und Neugeborenen und Kindern bis zum 2. Lebensjahr mitunter unverzichtbar. Die Erkenntnisse aus dem Tierversuch sollten zu einer strengeren Indikationsstellung des Einsatzes dieser Pharmaka in der vulnerablen Phase der Hirnentwicklung führen, ein Prozess, der bereits in einigen Neonatologischen Abteilungen und

Kinderkliniken begonnen hat. Andere Maßnahmen zum Schutz des wachsenden Gehirns sind die Anwendung der proapoptotisch wirkenden Substanzen als Monopräparat und in möglichst niedrigen therapeutischen Blutkonzentrationen, wenn ihre Anwendung unbedingt notwendig erscheint. Die Entwicklung neuerer, weniger toxischer Medikamente oder die breitere Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit bereits bei älteren Kindern und Jugendlichen zugelassener Pharmaka, wie zum Beispiel des Topiramats oder Levetiracetams, bei Früh- und Neugeborenen und im Säuglingsalter könnten die Gabe schädlicher Substanzen vermeiden helfen. Eine adjuvante Anwendung neuroprotektiv wirksamer Hormone wie zum Beispiel des Östrogens oder des Erythropoietins bei Früh- und Neugeborenen stellt eine weitere Option zum Schutz des unreifen Gehirns dar, wenn die Gabe bestimmter Sedativa oder Antiepileptika dringend indiziert ist. Hierzu sind jedoch weiterführende Untersuchungen zu Langzeitwirkungen einer Therapie mit Östrogenen oder Erythropoietin sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen notwendig.

Die Ergebnisse aus den in dieser Arbeit vorgestellten Tierversuchen haben zur Aufklärung einiger Pathomechanismen der Schädigung des wachsenden Gehirns geführt. Sehr wahrscheinlich spielen weitere Veränderungen, Ereigniskaskaden und Prozesse eine Rolle bei der Verletzung des Gehirns: Die Hemmung der Synaptogenese, eine Änderung der Reizschwelle für synaptische Prozesse oder eine negative Beeinflussung der Neurogenese in der Folge eines Insultes sind von mir nicht untersucht worden, sind aber an der Pathogenese einer Hirnschädigung mitbeteiligt. Auch hierzu sind Untersuchungen speziell für das unreife Gehirn zu fordern, denn nach den Erkenntnissen aus den vorgestellten Tierexperimenten unterscheiden sich die Mechanismen der Schädigung ganz erheblich in Bezug auf ihre quantitative Bedeutung. Es konnte gezeigt werden, dass anders als im reifen Gehirn die Apoptose im unreifen Gehirn ganz wesentlich den neuropathologischen Ausgang einer Schädigung mitbestimmt.