

5. Zusammenfassung

Ehemalige frühgeborene Kinder weisen häufig motorische und kognitive Defizite auf, wobei die genauen Ursachen hierfür oft nur unzureichend bekannt sind. Nicht immer können ischämische, infektiöse oder traumatische Ereignisse hierfür verantwortlich gemacht werden. In der Behandlung von kranken Früh- und Neugeborenen ist der Sauerstoff ein bedeutendes therapeutisches Mittel. Es zeigt sich jedoch, dass der Einsatz des Sauerstoffs besonders auf dem Gebiet der Neonatologie Gefahren birgt. Aufgrund des bei frühgeborenen Kindern oft noch unzureichend entwickelten antioxidativen Enzymsystems, ist deren Organismus besonders vulnerabel gegenüber reaktiven Sauerstoffradikalen. Dies wird als Ursache verantwortlich gemacht für die Entwicklung der Retinopathie (*retinopathy of prematurity*, ROP) und der Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD). Neueste Arbeiten belegen, dass hyperoxische Zustände bei Frühgeborenen apoptotische Prozesse im sich entwickelnden Gehirn hervorrufen.

In dieser Arbeit wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dieser hyperoxie-induzierten Neurodegeneration und den Caspase-1 abhängigen proinflammatorischen Zytokinen Interleukin-1 β und Interleukin-18 untersucht. In histologischen Arbeiten wurde mit Hilfe von Kupfer-Silber- und Fluoro-Jade-B Färbung nachgewiesen, dass eine Behandlung von Han Wistar Ratten und C57/BL6 Mäusen mit einer Hyperoxie von 80% Sauerstoff, insbesondere nach 12-24 Stunden, zu einer verstärkten Neurodegeneration führt. Immunhistochemische Arbeiten weisen neben dem Vorkommen von Interleukin-18 und seinem Rezeptor IL-18R α im Gehirn eine verstärkte Aktivität der Caspase-3 nach und belegen, dass es sich hierbei um apoptotische Prozesse handelt. Die Hyperoxieexperimente wurden über verschieden lange Zeiträume durchgeführt, so dass in molekularbiologischen Studien das Expressionsverhalten von Caspase-1, Interleukin-1 β , Interleukin-18 und Interleukin-18 Rezeptor α kontrolliert werden konnte. Hierbei wurde auf RNA- und Proteinebene deutlich, dass unter hyperoxischen Bedingungen die Genexpression dieser Faktoren verstärkt ist. Ein kausaler Zusammenhang wurde mit Hilfe des rekombinanten Interleukin-18 bindenden Proteins (IL-18BP) untersucht, welches intraperitoneal appliziert zu einer signifikanten Reduktion des durch Hyperoxie bedingten neuronalen Zellschadens führte. In Versuchen mit IRAK-4 (-/-) Mäusen, welchen die Interleukin-1 Rezeptor assoziierte Kinase 4 fehlt, wurde diese Beziehung zwischen den inflammatorischen Zytokinen und dem hyperoxischen Hirnschaden bestätigt. Bei diesen Tieren ist die intrazelluläre Signalübermittlung der Botenstoffe IL-1 β und IL-18 unterbrochen. Dies führte im Hyperoxiemodell zu einer sehr deutlichen Abschwächung des sauerstoff-induzierten neuronalen Zellschadens.

Die Ergebnisse belegen die Beteiligung der beiden proinflammatorischen Zytokine IL-1 β und IL-18 am hyperoxie-induzierten Zellschaden des sich entwickelnden Gehirns. Um iatrogen verursachte Schäden zu reduzieren, ist auch der therapeutische Gebrauch des Sauerstoffs auf neonatologischen Stationen individuell kritisch einzuschätzen. Für die Entwicklung neuer therapeutischer Methoden, stellen die beiden untersuchten Zielproteine, aber auch das IL-18BP und die IRAK-4 viel versprechende neuroprotektive Angriffspunkte dar.