

Interdisziplinäre Schlaganfallforschung

Schlaganfall ist die häufigste Ursache für Pflegebedürftigkeit in Deutschland. Die derzeit verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten sind jedoch unbefriedigend und reduzieren die beträchtliche Morbidität und Mortalität der Erkrankung nur unwesentlich. Unsere Arbeitsgruppe »Interdisziplinäre Schlaganfallforschung«, die seit diesem Jahr von der VolkswagenStiftung durch eine Lichtenberg-Professur gefördert wird, beschäftigt sich vor allem mit zwei wissenschaftlichen Konzepten. Zum einen verfolgen wir in einem interdisziplinären Ansatz präventive, vor allem vaskuläre Mechanismen und Interventionsmöglichkeiten des Schlaganfalls. So bietet die Hochregulierung der körpereigenen Stickstoffmonoxid-Produktion über eine Verbesserung der zerebralen Durchblutung Schutz in der akuten Schlaganfallsituation (so z.B. durch regelmäßige körperliche Aktivität). Zum anderen wollen wir jedoch im Experiment auch Ansätze einer regenerativen Therapie gerade zu späten Zeitpunkten verfolgen. Unsere Arbeitsgruppe ist an der Neurologischen Klinik der Charité angesiedelt und verfolgt in enger Verknüpfung mit der Abteilung für Experimentelle Neurologie, dem Berlin Neurolmaging Centre, dem Neurowissenschaftlichen Forschungszentrum als Teil des neugegründeten Centrums für Schlaganfallforschung Berlin einen translationalen, integrativen Ansatz zur Verbesserung der Schlaganfallbehandlung.

Regelmäßige körperliche Aktivität und Schlaganfall – von der Prävention zur Protektion

Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache und die Hauptursache für Behinderung und Pflegebedürftigkeit in Deutschland. Ungefähr 5% aller Schlaganfallpatienten sind dabei jünger als 40 Jahre. Epidemiologische Studien zeigen, dass regelmäßige körperliche Aktivität mit einem verminderten Risiko kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse assoziiert ist. Hierbei zeigte eine jüngst veröffentlichte Metaanalyse, dass sowohl ein hohes als auch ein mittleres Aktivitätsniveau das Schlaganfallrisiko um etwa ein Viertel reduzieren können. Körperliches Training verbessert die koronare und periphere Endothelfunktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, reduziert die Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz und verbessert die Endothel-abhängige Vasodilatation und Kollateralisierung bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Darüber hinaus ist regelmäßige körperliche Aktivität mit zahlreichen positiven gesundheitlichen Effekten assoziiert. Hierzu zählen die Normalisierung von Körpergewicht, Blutdruck, Insulinsensitivität, Lipidprofil und inflammatorischen Parametern. Angesichts dieser überzeugenden Befunde und im Hinblick auf die potentielle Bedeutung für die Prävention und Therapie der mit Abstand häufigsten Todesursachen in Deutschland – Herzinfarkt und Schlaganfall – ist es erstaunlich, dass über die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen der Gefäßprotektion durch körperliche Aktivität erst relativ wenig bekannt ist. Prospektive Untersuchungen zur Schlaganfallprävention durch Training liegen nicht vor, und es ist bislang nicht untersucht, ob körperliche Aktivität zu einer Verbesserung des klinischen Verlaufes eines Schlaganfalles führt.

Zur Beantwortung dieser Frage führte Karen Gertz aus unserer Gruppe Experimente an drei Gruppen von

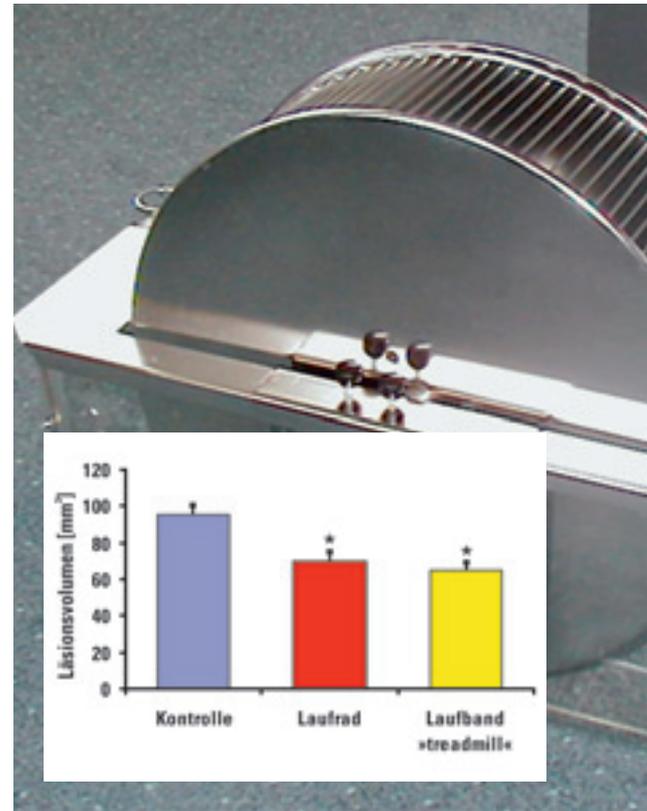


Abb. 1

Körperliche Aktivität verkleinert das Läsionsvolumen nach experimentellem Schlaganfall. Drei Gruppen von Labormäusen wurden für 3 Wochen entweder in Käfigen mit Laufrädern gehalten, täglich auf einem Laufband (»treadmill«) trainiert oder in normalen Käfigen gehalten (Kontrolle). Dann erfolgte ein Fadenverschluss der linken A. cerebri media mit nachfolgender Reperfusion. Das ödemkorrigierte Schlaganfallvolumen wurde computergestützt an Hirnschnitten ermittelt.

Labormäusen durch. Eine Gruppe musste täglich auf einem motorisierten Laufband (»treadmill«) eine definierte Strecke zurücklegen. Die Mäuse der zweiten Gruppe wurden einzeln in Käfigen gehalten, die mit einem Laufrad ausgestattet waren. Die Tiere begannen ohne weitere Stimulation vor allem nachts zu laufen. Die Laufräder waren mit einem Zähler ausgestattet; die Tiere liefen spontan eine Strecke von etwa 5 km pro 24 Stunden. Die dritte Gruppe wurde unter den üblichen Bedingungen in normalen Käfigen gehalten. Die physiologischen Parameter Blutdruck, Herzfrequenz, Blutgase, Gewicht und Körpertemperatur unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Nach drei Wochen wurde in allen Tieren nach einem gut etablierten Protokoll durch transientem Verschluss der Arteria cerebri media (mittlere Hirnarterie) für 1 Stunde und 23 Stunden Reperfusion ein Schlaganfall induziert. Die Auswertung zeigte eine signifikante Reduktion des Schlaganfallvolumens in den beiden Trainingsgruppe um etwa ein Drittel (Abb. 1). Die Verkleinerung des Schlaganfallvolumens korrelierte direkt mit einer signifikanten Verbesserung des resultierenden senso-motorischen Defizites.

Aktuelle Arbeiten zeigen, dass körperliches Training die Expression und Aktivität der endothelialen Stickstoffmonoxid(NO)-Synthase (eNOS) steigert. Vom Endothel freigesetztes Stickstoffmonoxid vermittelt



eine Gefäßerweiterung und hat auch schützende Effekte auf die Funktion von Blutplättchen sowie Entzündungszellen. Sowohl in der freiwilligen Laufgruppe als auch in den Laufband-Mäusen zeigte sich eine signifikante und zeitabhängige Hochregulation der eNOS-Expression und Aktivität. Die eNOS wurde in der Aorta (Bauchschlagader) und der Arteria carotis (Halsschlagader) gleichermaßen

hochreguliert. Im nächsten Schritt wurde ermittelt, ob die Hochregulation der eNOS durch das Laufen tatsächlich mit einer Verbesserung der systemischen Gefäßfunktion einhergeht. Die Untersuchung der Endothelfunktion an isolierten Gefäßen der Mäuse zeigte eine Konzentrations-abhängige Vasodilatation der vorkontrahierten Gefäße durch Acetylcholin, welche in den trainierten Mäusen signifikant stärker ausgeprägt war. Dieser Effekt war in Gegenwart des NOS-Inhibitors L-NAME vollständig aufgehoben. Auf dem Hintergrund der Hochregulation der eNOS und der Verbesserung der Endothelfunktion durch Lauftraining wurde untersucht, ob eine verbesserte zerebrale Durchblutung zu der Verkleinerung der Schlaganfallgröße beiträgt. Die Abb. 2 zeigt ein exemplarisches Beispiel der Messung des absoluten zerebralen Blutflusses nach Infusion von ¹⁴C-Iodoantipyrine. Lauftraining verbesserte den Blutfluss sowohl in den ischämischen Regionen des Cortex und des Hippocampus als auch der nicht-ischämischen Areale.

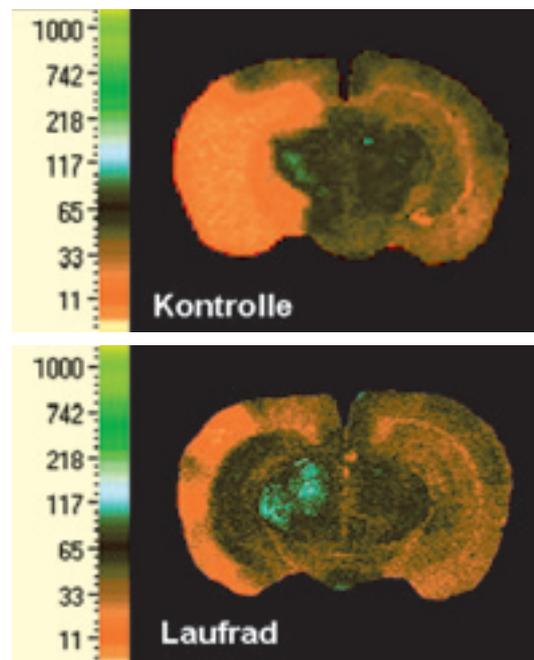
Es stellte sich daher die Frage, ob die Hochregulation der eNOS der entscheidende Mechanismus für die Verkleinerung der Schlaganfallgröße durch Training darstellt. Daher wurden die Experimente in gentechnisch veränderten Mäusen wiederholt, die keine eNOS besitzen (sog. eNOS »knockout« Mäuse). In den eNOS

Abb. 2
Körperliche Aktivität verbessert den zerebralen Blutfluss (CBF). Mäuse wurden für drei Wochen in normalen Käfigen (Kontrolle) oder in Käfigen mit Laufrädern gehalten und dann einem Fadenverschluss der linken A. cerebri media unterzogen. Der absolute CBF wurde mittels der autoradiographischen [¹⁴C]-Iodoantipyrin-Methode gemessen. Die Abbildung zeigt exemplarisch posteriore coronare Hirnschnitte von je einer Maus (Laufrad vs. Kontrolle), wobei die Blutflusswerte falschfarbencodiert wiedergegeben sind.

knockout Tieren war die neuroprotektive Wirkung des Laufens vollständig aufgehoben. Diese Experimente identifizieren daher die Hochregulation der eNOS als einen notwendigen Schritt der Neuroprotektion durch Training. Laufende Studien untersuchen jetzt die weiteren NO-abhängigen gefäßprotektiven Mechanismen. Interessanterweise wurde kein Unterschied zwischen den verschiedenen Trainingsformen beobachtet. Angesichts der großen freiwilligen Laufstrecke der Tiere könnte man spekulieren, dass die Käfige mit Laufrad dem natürlichen Habitat der Mäuse näher kommen, als die übliche Laborhaltung, d.h. die eigentliche experimentelle Intervention ist möglicherweise die unnatürliche bewegungsarme Lebensweise der Kontrollgruppe.

Zusammengefasst zeigen diese Experimente, dass körperliches Training als wirkungsvolle neuroprotektive Maßnahme beim Schlaganfall eingesetzt werden kann. Im Unterschied zu den epidemiologischen Studien, welche eine negative Assoziation von Aktivität mit der Schlaganfallinzidenz beschreiben, zeigen die Tierexperimente eine direkte Verkleinerung des neurologischen Defizits nach zerebraler Ischämie. Die neuroprotektiven Effekte des Trainings werden durch Hochregulation der endothelialen NO-Freisetzung vermittelt.

Trotz der herausragenden Bedeutung der zerebralen Ischämie für die Sterblichkeit und Morbidität in Deutschland ist das Arsenal der wirkungsvollen primär- und sekundärpräventiven Interventionen limi-





Prof. Dr. Matthias Endres

Jg. 1969, studierte von 1988–94 Medizin in Bochum und Hamburg. Nach klinischer Ausbildung an der Universität Lübeck und einem Postdoktorat an der Harvard Medical School, Boston/USA, wechselte er 1998 an die Charité, an der er sich 2001 habilitierte. Von 2003–05 dort Heisenberg-Stipendiat der DFG, seit 2004 Oberarzt an der Neurologischen Klinik.

Kontakt

Humboldt-Universität zu Berlin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Schumannstr. 20/21
D-10117 Berlin
Tel.: +49 30 450560-257
Fax: +49 30 450560-932
E-Mail: matthias.endres@charite.de



Arbeitsgruppe »Interdisziplinäre Schlaganfallforschung«

An der Neurologischen Klinik ist die Lichtenberg-Arbeitsgruppe »Interdisziplinäre Schlaganfallforschung« von Matthias Endres (zweiter von links) angesiedelt. Gemeinsam mit ihm widmen sich Studentin Ferah Yildirim, die Ärztinnen Dr. Karen Gertz und Ulrike Harms, Dr. Juri Katchanov, Dr. Julian Bösel, Studentin Shengbo Ji und Dr. Golo Kronenberg (von rechts) der Erforschung des Schlaganfalls.

tiert. Interessanterweise sind die hier dokumentierten Effekte des freiwilligen Laufens im Tiermodell in ihrer Potenz pharmakologischen Maßnahmen wie z.B. Angiotensin-Rezeptorblockern oder Statinen ebenbürtig. Die Befunde identifizieren daher einen wichtigen neuen Ansatz zur Schlaganfallprävention durch gezieltes körperliches Training.

Ansätze einer regenerativen Therapie

In einem weiteren Konzept bemühen wir uns, regenerative Prozesse auch zu späten Zeitpunkten nach Eintritt der zerebralen Ischämie therapeutisch zu modulieren. Eine der größten Herausforderungen zur Behandlung von akuten wie chronischen degenerativen Erkrankungen des zentralen Nervensystems besteht darin, dass sich differenzierte Nervenzellen (ähnlich wie z.B. auch Herzmuskelzellen) nicht mehr teilen können. Sie sind nicht mehr in der Lage, eine Zellteilung (Mitose) zu durchlaufen und werden daher als »post-mitotisch« bezeichnet. Das ist der Grund, weshalb einmal zerstörtes Nervengewebe vom Körper nicht regeneriert werden kann, wie der berühmte Neuroanatom und Nobelpreisträger Ramon y Cajal bereits vor etwa einem Jahrhundert festgestellt hat (»Alles muss sterben, nichts kann regenerieren«). Warum das so ist, ist immer noch unvollständig verstanden. Vieles spricht jedoch dafür, dass die Unfähigkeit zur Zellteilung kein passiver sondern ein aktiver Prozess ist. Das bedeutet, dass eine Reihe von Zellzyklusfaktoren den Vorgang einer möglichen neuronalen Zellteilung aktiv hemmen. Während unserer Untersuchungen im Schlaganfallmodell haben wir eine überraschende

Beobachtung gemacht. Geschädigte Neuronen treten, kurz bevor sie sterben, noch einmal für kurze Zeit in den Zellzyklus ein, um dann zu Grunde zu gehen. Juri Katchanov und Christoph Harms aus der Gruppe konnten zeigen, dass einige der hemmenden Zellzyklusfaktoren nach einer Schädigung der Nervenzellen verloren gehen, und so eine konzentrierte »Zellzyklusmaschinerie« in Gang gesetzt wird. Mit der pharmakologischen Unterdrückung dieser einsetzenden Zellzyklusaktivierung konnten wir Neuronen hingegen vor ischämischem Zelltod schützen. Ist die Unterdrückung der Teilungsfähigkeit der Nervenzellen eine lebenserhaltende Maßnahme? Oder anders gefragt, können sich Neuronen theoretisch doch teilen? Dieser Frage, im Sinne einer regenerativen Schlaganfalltherapie, sind wir nun auf der Spur. Christoph Harms hat Konstrukte entwickelt, die auf molekularbiologischer Ebene Einfluss auf die Regulation des Zellzyklus nehmen, um so den aktiven Zellzyklusblock der Neuronen aufzuheben. Doch werden die geteilten Neuronen auch zu adulten funktionsfähigen Nervenzellen reifen? Bis diese Fragen alle geklärt sind, wird noch einige Zeit vergehen.