

Freisetzungsmuster von Gliaproteinen beim Schlaganfall unter besonderer Berücksichtigung der neuroprotektiven Therapie mit Erythropoietin

(Betreuer: Herrmann / Ehrenreich)

Akute Erkrankungen des Gehirns wie Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma und hypoxisches Koma stellen eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Der Schlaganfall ist z.B. die häufigste Ursache für Pflegebedürftigkeit und die dritthäufigste Todesursache in Deutschland. Effektive Therapiestrategien sind für die Mehrheit der Betroffenen bisher nicht vorhanden, eine präzise Prognoseabschätzung ist meist nicht möglich. Seit vielen Jahren wird nach im Blut bestimmbaren zerebralen Schadensmarkern gesucht, die Rückschlüsse auf Art und Schwere des zerebralen Schadens zulassen. GFAP gilt derzeit als der vielversprechendste Schadensmarker, da es entgegen den Erkenntnissen über NSE und Protein S100B bisher noch keine Hinweise auf eine klinisch oder diagnostisch relevante Genese von GFAP gibt. GFAP kann seit 1999 im Blut bestimmt werden, die bisher vorliegenden Studienergebnisse reichen jedoch nicht aus, um die Freisetzungskinetik des Proteins im Detail zu verstehen. Im ersten Teil der Arbeit evaluierten wir einen neuen Assay zur GFAP-Bestimmung (STAT-GFAP-System) im Serum, in dem wir GFAP-Werte aus Serumproben einer bereits publizierten Schlaganfallstudie bestimmten und diese sowohl mit bereits vorliegenden Werten zerebraler Schadensmarker (GFAP-ELISA, Protein S100B) als auch mit den klinischen (NIHSS, Barthel-Index, mRS) und radiologischen (cCT) Daten der 22 Patienten verglichen. Wir konnten zeigen, daß die von uns ermittelten GFAP-Werte ab Tag 2 nach dem zerebralen Insult hoch-signifikant mit den vorhandenen GFAP-Werten, der Insultgröße und den klinischen Parametern korrelierten. Im niedrigeren Meßbereich ist die Sensitivität des Assays nicht ausreichend, so daß genaue Aussagen über die frühe GFAP-Freisetzung in den ersten 24 bis 48 Stunden nach dem Insult nicht möglich waren. Abgesehen von dieser Einschränkung ist das STAT-GFAP-System sehr gut geeignet, um in weiteren Studien die Freisetzung zerebraler Schadensmarker zu untersuchen. Im zweiten Teil der Arbeit bestimmten wir mit dem STAT-GFAP-System GFAP-Werte von 40 Schlaganfall-Patienten, die im Rahmen des prospektiven, placebokontrollierten, doppelblinden „Göttinger EPO-Stroke-Trials“ mit Erythropoietin oder Placebo behandelt wurden. Die GFAP-Werte wurden mit den radiologischen (CMRT), klinischen (NIHSS, Barthel-Index, mRS) und serologischen (Protein S100B) Parametern verglichen. Wir konnten zeigen, daß die GFAP-Werte hoch-signifikant mit der Insultgröße, neurologischen Outcome-Parametern und Protein S100B korrelieren und GFAP darüber hinaus geeignet ist, den neuroprotektiven Therapieeffekt von Erythropoietin abzubilden, wengleich die Daten hierfür aufgrund der geringen Fallzahl keine statistische Signifikanz erreichen. Die Daten belegen einerseits, daß der STAT-GFAP-Assay geeignet ist, um GFAP-Werte im Serum präzise zu bestimmen, andererseits daß GFAP ein geeigneter zerebraler Schadensmarker ist, um Rückschlüsse auf die Größe des zerebralen Schadens und das klinische Outcome der Schlaganfall-Patienten zuzulassen. Darüber hinaus kann GFAP den Therapieeffekt in neuroprotektiven Therapie-Studien abbilden. Um die Pathophysiologie und Kinetik der frühen GFAP-Freisetzung besser verstehen zu können, sind weitere Studien unter Verwendung eines GFAP-Assays mit verbesserter Sensitivität notwendig.