

Verstärkt rtPA den Neuronenzelltod nach Hirnschlag?

Seit 1995 hat sich die intravenöse Thrombolyse zur Behandlung des akuten, ischämischen zerebrovaskulären Insultes zunehmend durchgesetzt. Wenn sie innert 3 Stunden nach Auftreten neurologischer Ausfälle bei ausgewählten Patienten eingesetzt wird, reduziert sie Invalidität und Mortalität signifikant. Eine französische Forschergruppe wirft jetzt die Frage auf, ob Gewebepasminogen-Aktivator (rtPA) die exzitatorisch-toxische Schädigung nach ischämischem Insult verstärkt. Sie konnte an murinen, kortikalen Zellkulturen *in vitro* zeigen, dass rtPA den NMDA-vermittelten Zelltod dosisabhängig potentiert. N-Methyl-D-Aspartat aktiviert den NMDA-Rezeptor, einen glutamatergen Kalzium-Kanal des Gehirns. Plasminogen-Aktivator-Inhibitor, PAI-1, hebt die Wirkung von rtPA auf den NMDA-vermittelten Zelltod auf. rtPA wirkt nicht über Plasminogen-Aktivierung, sondern spaltet die NR1-Untereinheit des NMDA-Rezeptors. So wird die NMDA-vermittelte Signaltransduktion, gemessen an der in-

trazellulären Kalzium-Freisetzung, verstärkt. Schliesslich vergrösserte rtPA die Hirnläsionen von Ratten, denen NMDA intrazerebral injiziert wurde, um etwa das Doppelte. Obwohl rtPA *in vivo* eine ganze Vielzahl an weiteren Wirkungen entfaltet, und obwohl diese Experimente an Nagetieren durchgeführt wurden, beschreibt diese Arbeit einen potentiell ungünstigen Effekt dieser Serin-Esterase bei der Behandlung des zerebrovaskulären Insultes. Die gleichzeitige Gabe von selektiven Inhibitoren des NMDA-Rezeptors könnte bei der thrombolytischen Behandlung des Schlaganfalls die neurotoxische Wirkung von rtPA aufheben und den Nutzen der Behandlung beim Menschen verstärken.

Nat Med 2001;7(1):17–8.

Nat Med 2001;7(1):59–64.

www.nature.com

Barbara Biedermann, Bruderholz