



Alastair M. Buchan, D.Sc.

Professor of Medicine

Universität Oxford

Universität Oxford

Born in 1955 in Rinteln, Germany

Studied Natural Sciences at the University of Cambridge, Clinical Medicine at the University of Oxford, Neurology at Harvard University and at the University of Western Ontario, and Cerebral Metabolism at Cornell University Medical Centre, New York

© privat

Understanding the Vulnerability of Brain Cells to Ischaemia and Aging

As we live longer lives, it is critically important that we find explanations for the susceptibility of brain cells to injury. We have known for almost 100 years that some cells are much more sensitive to injury than others; it has always been the hope that understanding this selective vulnerability would lead to an understanding of mechanisms of cell death that might be tractable and become targets that would, if the right interventions were deployed, increase the tolerance of brain cells to the aging process.

Critically important to memory and personality is a well-functioning hippocampus. Within the hippocampus, highly connected groups of cells, so-called CA-1 to CA-4, express different vulnerabilities. These cells have been discovered to be the most sensitive cells in the brain; and in particular, those in the CA-1 sector, while being the most highly connected to CA-3, the dentate gyrus and the cortex, are extremely susceptible, whereas CA-3 are the most resistant. Following ischaemia, as a result of aging as a result of epilepsy, the interconnections are easily lost, and my thinking relates to the selective deafferentation and loss of interconnections that might influence cellular vulnerability.

The only thing we can currently do for patients to stop brain cells dying in the face of adversity is by changing temperature (such as cooling); this changes the susceptibility of brain cells, prevents them from dying and allows them to recover following a toxic insult. By changing metabolism and up-regulating mechanisms that utilize high cerebral metabolic rates, we can change the susceptibility of brain cells to ischaemia, and this has implications for the acute treatment of stroke and the prevention of dementia. Techniques that will be engineered to reduce energy demands will, if deployed in acute situations, allow us to protect the brain during stroke injury and help the brain cells to recover during stroke intervention with endogenous neuroprotection. It is hoped that, if we can extrapolate from these observations, we can find ways to sustain cells in more chronic neurodegenerative situations such as in Alzheimer's disease, dementia and neurodegenerative conditions. There is now a need to define specific criteria that will be much more predictive of true reproducibility to avoid unconscious bias, in order to predict what should go forward for effective clinical trials.

Recommended Reading

Attwell, D., A. M. Buchan, S. Chrapak, M. Lauritzen, B. MacVicar, and E. Neuman (2010). "Glial and neuronal control of brain blood flow." *Nature* 468: 233-244.

Papadakis, M., G. Hadley, M. Xilouri, L. C. Hoyte, S. Nagel, G. Tsaknakis, S. M. Watt, C. W. Drakesmith, R. Chen, Z. Zhao, B. Kessler, K. Vekrellis, and A. M. Buchan (2013). "Tsc1 (hamartin) confers neuroprotection against ischemia by inducing autophagy." *Nature Medicine* 19, 3: 351-357.

Neuhaus, A. A., Y. Couch, G. Hadley, and A. M. Buchan (2017). "Neuroprotection in stroke: the importance of collaboration and reproducibility." *Brain* 140, 8: 2079-2092.

Schlaganfall: Lektionen zur wissenschaftlichen Reproduzierbarkeit und Übersetzung in klinische Anwendungen

Als ich 1980 begann, als Arzt im Krankenhaus zu arbeiten, gab es keine Behandlungsmöglichkeiten für Schlaganfälle - eine Erkrankung, die mehr als einen von vier Menschen im Laufe seines Lebens trifft.

In den frühen 1980er Jahren begannen wir, bildgebende Verfahren zur Untersuchung des Gehirns einzusetzen. So konnten wir zum ersten Mal in Echtzeit sehen, was während eines akuten Schlaganfalls im Hirn tatsächlich geschieht. Die Kombination von bildgebenden Verfahren zur Untersuchung der Arterien und des Gehirns ermöglichte uns, die verschiedenen Ursachen für Schlaganfälle zu differenzieren: Hirnblutungen (Apoplexie), Verstopfungen der kleinen tiefliegenden Blutgefäße und Verschlüsse der großen Gefäße aufgrund einer Embolie, was man seitdem als Hirninfarkt bezeichnet, da es einem Herzinfarkt ähnelt.

In Anlehnung an die kardiologischen Behandlungsmethoden von Herzinfarkten entwickelten wir Ende der 1980er Jahre Behandlungsmethoden, mit denen diese verschlossenen großen Arterien geöffnet und die Durchblutung des Gehirns wiederhergestellt werden kann. Die bildgebenden Verfahren ermöglichten uns, Patienten zu quantifizieren, in Gruppen einzuteilen und die geeignete Maßnahme für sie auszuwählen. Durch die daran anschließende Methodik der klinischen Studien konnte die evidenzbasierte Medizin auf reproduzierbare und akkurate Weise nicht nur Sicherheit, sondern auch hoch signifikante Wirksamkeit beweisen.

Während wir bei der Wiederherstellung der Hirndurchblutung erfolgreich waren, habe ich einen Großteil meiner jüngsten experimentellen Forschung der Entwicklung von Wirkstoffen gewidmet, die Hirnzellen schützen, um Hirnschäden zu reduzieren und mehr Zeit für eine erfolgreiche Behandlung nach einem akuten Schlaganfall zu gewinnen. Unsere Probleme liegen im ungebremsten Enthusiasmus der Befürworter verschiedener Hypothesen, im Mangel von Wirksamkeitsnachweisen und im Unvermögen, theoretische Ansätze in die Entwicklung klinisch wirksamer Therapien zu übersetzen.

In meinem Vortrag konzentriere ich mich auf den Mangel an physiologischer Kontrolle im Zuge der Experimente, an kritischen Analysen und an Reproduzierbarkeit der gesammelten Daten, die zunächst von Modellen abgeleitet werden, und zeige dann, wie und warum diese Wirkstoffprototypen in klinischen Studien gescheitert sind. Dann möchte ich zu einem optimistischeren Thema übergehen und zeigen, dass effektive Methoden zum Schutz der Hirnzellenfunktion unsere Gehirne weniger anfällig für Schlaganfälle machen können. Wir ziehen Beobachtungen zu Hirnzellen im Hippocampus heran - einige wurden ursprünglich von Santiago Ramón y Cajal im späten 19. Jahrhundert beschrieben -, um zu verstehen, wie bestimmte Arten von Nervenzellen überleben, während andere absterben. Dieser Ansatz, den ich endogenen Nervenschutz nenne, könnte weiterentwickelt werden und würde beinahe der Entwicklung eines Impfstoffs gleichkommen, mit dem man ein gefährdetes menschliches Gehirn vor mangelnder Blutversorgung im Zuge des Alterungsprozesses schützen könnte.

Ich hoffe, dass wir in den Fragen und Diskussionen das, was erfolgreich, reproduzierbar und übersetzbar war, beiseitelassen und anstatt dessen analysieren können, wie Versuchsdaten, überzogene Ansprüche und mangelnde Verantwortung seitens der Forscherinnen und Forscher, Geldgeber, Verlage, Institutionen und der Industrie zu schlechter Wissenschaft, schlechter Medizin und schlechter Politik geführt haben. Einige der Schwierigkeiten, denen wir in der Schlaganfallforschung im Laufe der letzten vierzig Jahre begegnet sind, sind sicherlich mit einigen der reflexartigen Reaktionen während der ersten vier Monate der COVID-19 Pandemie 2019/2020 vergleichbar.

Zusätzlich zu einer Diskussion zum Thema Schlaganfall und Altern möchte ich im Kolloquium der Frage nachgehen, wie wir Verantwortlichkeit, Genauigkeit und Reproduzierbarkeit bei der Aufstellung wissenschaftlicher Behauptungen erreichen können. Wie sollen wir sicherstellen, dass eine angemessene Kontrolle der Daten und vorläufiger Schlussfolgerungen stattfindet, um die Verbreitung fehlerhafter Behauptungen und Empfehlungen auszuschließen, die sich negativ auf die Gesundheitspolitik auswirken und die Risiken für die Gesellschaften eher erhöhen als verringern - und für die Freiheiten, die uns so kostbar sind?

Buchan, Alastair M. (New York, NY,2020)

Functional neurological disorder

<https://kxp.k10plus.de/DB=9.663/PPNSET?PPN=1725498634>

Buchan, Alastair M. (Oxford,2017)

Neuroprotection in stroke : the importance of collaboration and reproducibility

<https://kxp.k10plus.de/DB=9.663/PPNSET?PPN=1668698706>

Buchan, Alastair M. (London,2015)

Robust research : institutions must do their part for reproducibility

<https://kxp.k10plus.de/DB=9.663/PPNSET?PPN=1668698072>

Buchan, Alastair M. (London,2014)

Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease

<https://kxp.k10plus.de/DB=9.663/PPNSET?PPN=1668700077>

Buchan, Alastair M. (Seoul,2013)

Endogenous neuroprotection : Hamartin modulates an austere approach to staying alive in a recession

<https://kxp.k10plus.de/DB=9.663/PPNSET?PPN=1668699273>

Buchan, Alastair M. (New York, NY,2012)

Tsc1 (hamartin) confers neuroprotection against ischemia by inducing autophagy

<https://kxp.k10plus.de/DB=9.663/PPNSET?PPN=1668701197>

Buchan, Alastair M. (London,2010)

Glial and neuronal control of brain blood flow

<https://kxp.k10plus.de/DB=9.663/PPNSET?PPN=166877187X>