

Leila Budig
Dr. med.

Matrix-Metalloproteinasen bei neurologischen Erkrankungen – Ihre Rolle in der Sekundärprophylaxe nach zerebraler Ischämie und bei Morbus Alzheimer

Promotionsfach: Neurologie
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. med. S. Wagner

Matrix-Metalloproteinasen spielen sowohl bei vaskulären als auch bei neurodegenerativen Erkrankungen des zentralen Nervensystems eine wichtige Rolle. In dieser Arbeit wurde ihre Beteiligung in der Sekundärprophylaxe nach ischämischem Schlaganfall und bei Morbus Alzheimer untersucht.

In der Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfälle ist der Wirkstoff Dipyridamol neben seinen protektiven Effekten als wirksamer Inhibitor der Thrombozytenaggregation auch immer mehr wegen seiner antiinflammatorischen Wirkungen von Interesse. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen allerdings keine Unterschiede zwischen den Plasmaspiegeln der Metalloproteinasen MMP-3 und MMP-10 unter dem Einfluss verschiedener Sekundärprophylaktika nach zerebraler Ischämie. So wurden auch unter der Kombinationstherapie aus ASS und Dipyridamol keine signifikant veränderten Aktivitäten gemessen. Lediglich im Vergleich zu neurologisch gesunden Kontrollen wiesen alle Patienten mit zurückliegendem ischämischem Schlaganfall unabhängig von der eingenommenen Medikation eine deutlich erhöhte Aktivität von MMP-10 auf. Deren Funktion in zerebrovaskulären Prozessen ist bisher kaum untersucht, so dass diese Ergebnisse in weiteren Studien geprüft werden müssen, um in den richtigen Kontext gesetzt werden zu können. Der Effekt therapeutisch wirksamer Dipyridamol-Spiegel in der Akutphase einer zerebralen Ischämie, die den Schaden durch den Insult begrenzen und das klinische Outcome der Patienten verbessern könnten, wurde in dieser Arbeit nur exemplarisch angerissen. Zur Wirkung des Medikaments auf inflammatorische Systeme wie das der Matrix-Metalloproteinasen gibt es bisher erst wenige Untersuchungen. Das Thema bietet damit Ansatzpunkte für weitergehende, größer angelegte Studien, genauso wie auch die Beteiligung des MMP-Systems selbst im pathogenetischen Geschehen der zerebralen Ischämie.

Die Rolle der Matrix-Metalloproteinasen in der Pathophysiologie von Morbus Alzheimer ist bisher noch nicht ausreichend geklärt, besonders zur Funktion von MMP-3 und MMP-10 gibt es bisher kaum Daten. Bekannt ist aber, dass die Metalloproteinasen die Aggregation und Ablagerung von Amyloid β in senilen Plaques im Gehirn und damit den Kernpunkt in der Entstehung der Erkrankung beeinflussen.

Bei Patienten mit Morbus Alzheimer konnte in dieser Arbeit eine signifikant erhöhte Aktivität von MMP-3 im Plasma gezeigt werden, auch die Werte der Proteinase im Liquor der Patienten waren gegenüber der Kontrollgruppe erhöht.

Zudem wurden signifikant erniedrigte Spiegel von MMP-2 im Liquor und von MMP-9 im Plasma von Alzheimer-Patienten gemessen, während die Plasmaspiegel von MMP-2 und MMP-10 keine Unterschiede zur Kontrollgruppe zeigten. Die Proteinase MMP-9 und MMP-10 konnten im Liquor nicht nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse schreiben MMP-3 einen negativen Einfluss auf die Pathogenese von Morbus Alzheimer zu, während MMP-2 und MMP-9 eher protektiv wirken könnten. MMP-10 scheint dagegen keine vorrangige Rolle in der Pathophysiologie der Erkrankung zu spielen.

Zudem unterstreichen Korrelationen der MMP-Aktivität mit klinischen Ergebnissen die potentielle Rolle von Matrix-Metalloproteinasen in der Pathogenese von Morbus Alzheimer, auch wenn deren genaue Funktion in diesem Prozess noch viele unbeantwortete Fragen aufwirft. Weiterführende Studien könnten klären, an welcher Stelle im Amyloid- β -Stoffwechsel die einzelnen Metalloproteinasen ansetzen, welche Faktoren ihre Aktivität vorrangig bestimmen und wie sich daraus mögliche therapeutische Konsequenzen ergeben. Obwohl die Ergebnisse dieser Arbeit durch eine kleine Fallzahl beschränkt sind, ist der Nachweis erhöhter MMP-3-Spiegel bei Morbus Alzheimer neu und von potentieller therapeutischer Relevanz.