

Pamela Kalb

Dr. med.

## **Nachweis von Matrix-Metalloproteinasen durch ELISAs und Nachweis des Kallikrein- Kinin-Systems im Serum von Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall**

Geboren am 12. 04. 1975 in Nürnberg

Staatsexamen am 20. 11. 2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Frau Priv.-Doz. Dr. med. S. Wagner

Das Ziel der vorliegende Studie war einen Zusammenhang zwischen den Aktivitäten der Matrixmetalloproteinasen, den TIMPs und des Kallikrein- Kallidin- Systems und der Pathogenese des akuten Hirninfarktes zu finden. Ein besonderes Interesse galt der Beurteilung eines zeitlichen Profils in der Expression der genannten Mediatoren im Verlauf von 8 Tagen nach dem akuten Ereignis.

Die Konzentrationen von MMP-2 sinken innerhalb der ersten 48h nach Infarkt signifikant ab und steigen im weiteren Verlauf wieder an. Ebenfalls sinkt MMP-3 am ersten Tag signifikant ab und zeigt im weiteren Verlauf signifikant erniedrigte Konzentrationen.

Für die Konzentrationen von TIMP-1 kann innerhalb der ersten 24h eine absinkende Tendenz gezeigt werden, im Verlauf steigt TIMP-1 jedoch signifikant bis zum achten Tag nach Infarkt an. Auch TIMP-2 sinkt in von Tag 1 bis Tag 4 nach Infarkt signifikant ab. Für MMP-3 konnten keine signifikanten Verläufe gezeigt werden.

Bei der Frage nach der Aktivierung des Kallidin- Kallikrein- Systems nach akutem Infarkt konnten wir deutlich erhöhte Konzentrationen des Gewebs- Kinins Kallidin nachweisen. Die Werte steigen signifikant bis zum vierten Tag an und sinken bis zum achten Tag auf ein dreifaches der Konzentrationen bei den Kontrollen ab.

Die genauen Mechanismen und Funktionen der Metalloproteinasen und ihrer Inhibitoren beim Hirninfarkt sind noch unklar. Sicher ist jedoch, dass sie eine wichtige Rolle bei der Zerstörung der extrazellulären Matrix und bei der Entstehung des Hirnödems spielen. Der Zusammenhang zwischen der Klinik der Patienten und der Aktivität der Proteinasen lässt noch viele Fragen offen. Auch die Möglichkeit der Verwendung der Proteinasen als

Marker oder die Möglichkeit von therapeutischen Massnahmen durch eine spezifische Hemmung der Proteinase gibt Anlass zu weiteren Untersuchungen. Ebenfalls ist noch unklar, ob durch die Matrix- Metalloproteinase reparative Prozesse im Sinne von Neoangiogenese im zerstörten Hirngewebe initiiert werden.

Die Aktivierung des Kallikrein- Kinin- Systems führt durch eine Zerstörung der Blut- Hirn- Schranke zu der Entstehung des Hirnödems. Wir konnten signifikant erhöhte Gewebs- Kallidin- Konzentrationen im Serum von Patienten mit akutem Hirninfarkt nachweisen. Auch hier stehen noch zahlreiche Ungewissheiten bezüglich des Zusammenhangs mit der Klinik der Patienten und der Verhinderung der Entstehung eines Hirnödems durch die Hemmung des Kallidin- Kallikrein- Systems. Auch hier bestehen Ansätze zu weiteren Studien.