

Philipp von Heinemann  
Dr. med.

## **Neuer MMP-Inhibitor reduziert die Infarktgröße in den ersten drei Tagen nach Induktion einer fokalen zerebralen Ischämie bei der Ratte**

Geboren am 08.11.1975 in Tokyo  
Staatsexamen am 02.12.2004 an der Universität Heidelberg

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

Die vorliegende Studie untersucht die Wirkung eines neuen oral applizierten MMP-Inhibitors auf die Infarktgröße in der Reperfusionphase nach fokaler zerebraler Ischämie an der Ratte. Schwerpunkt dieser Arbeit ist dabei die Untersuchung der Infarktgröße anhand von neuroradiologischen Methoden.

Zur Induktion der fokalen zerebralen Ischämie wurde das intraluminale Fadenmodell der Ratte verwendet. Insgesamt wurden 38 Tiere in die Studie eingeschlossen, wovon drei Tiere als Shamtiere dienten. Bei den anderen 35 Tieren wurde ein Verschluss der A. media cerebri über 90 Minuten herbeigeführt und das ischämische Hirngewebe anschließend wieder reperfundiert, so dass eine transiente Ischämie im Mediastromgebiet induziert wurde. Für die Dauer der Reperfusion wurden zwei unterschiedliche Zeiträume verwendet. Eine Gruppe von 17 Tieren wurde über einen Zeitraum von 3 Tagen, die andere Gruppe mit 18 Tieren über einen Zeitraum von 7 Tagen beobachtet. Jede dieser beiden Gruppen wurde dabei in folgende drei Untergruppen unterteilt: in eine unbehandelte Gruppe, in eine Therapiegruppe, die täglich einen MMP-Inhibitor zusammen mit einer Vehikellösung verabreicht bekam und schließlich eine dritte Untergruppe, die lediglich mit der Vehikellösung behandelt wurde. Bei allen Tieren wurden zum Zeitpunkt der Okklusion MRT-Aufnahmen angefertigt. In Perfusionssequenzen wurden der eingeschränkte zerebrale Blutfluß demonstriert und das Perfusionsdefizit errechnet. Zudem wurden aus den diffusionsgewichteten Aufnahmen anhand der ADC-Werte ischämische Veränderungen 15 Minuten nach Okklusion ermittelt. Bis zum jeweiligen Versuchsendzeitpunkt nach 3 bzw. 7 Tagen wurde bei allen Tieren jeden Tag der neurologische Score erhoben. An dem jeweiligen Versuchsendzeitpunkt wurden dann erneut MRT-Aufnahmen angefertigt, die in T2-gewichteten und nach Kontrastmittelgabe T1-gewichteten Bildern die Größe des Infarktes und der Bluthirnschrankenstörung demonstrieren sollten. Dabei konnten vor allem in der mit dem MMP-Inhibitor behandelten Gruppe nach 3 Tagen Reperfusion signifikant kleinere Infarkte in den T2-Maps sowie eine signifikant geringere Bluthirnschrankenstörung in den T1-gewichteten Bildern im Vergleich mit der Kontroll- und Vehikellösungsgruppe nachgewiesen werden. Nach 7 Tagen Reperfusion zeigten sich zwar kleinere Infarkte in der Therapiegruppe, jedoch ohne signifikante Unterschiede zur Kontroll- und Vehikellösungsgruppe. Der neurologische Score war ebenfalls in der therapierten Gruppe nach 3 Tagen Reperfusion signifikant besser als der Score in der Kontroll- und Vehikellösungsgruppe. Nach 7 Tagen Reperfusion konnte kein signifikant besserer neurologischer Score in der Therapiegruppe verglichen mit Kontroll- und Vehikellösungsgruppe nachgewiesen werden.

Im Anschluss wurden bei einzelnen Tieren immunhistochemische Untersuchungen der kryofixierten Hirnschnitte durchgeführt, in denen gezeigt werden konnte, dass sich im ischämischen Gewebe möglicherweise neue Endothelzellen befinden könnten, die MMP produzieren.

Die Studie ergab eine signifikante Infarktreaktion bei den mit MMP-Inhibitor behandelten Tieren nach 3 Tagen Reperfusion, die sich auch in einem signifikant besseren neurologischen Score darstellte. Nach 7 Tagen Reperfusion konnte die MMP-Inhibition keine signifikante Verbesserung mehr auf die Infarktentwicklung nehmen. Somit ist möglicherweise der richtige Zeitpunkt der MMP-Inhibition wichtig für eine erfolgreiche Infarktreaktion.