

Moritz Alexander Thomas Middelhoff

Dr. med.

## **Kinetik der Genexpression inflammatorisch bedeutsamer Zytokine und Adhäsionsmoleküle nach experimenteller intrazerebraler Blutung**

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Prof. Dr. Roland Veltkamp

Nach Auftreten einer ICB kommt es zur primären und sekundären Schädigung des Hirngewebes. Da sich der Zustand der Patienten nach Stabilisierung der Blutung deutlich verschlechtert, kommt der Erforschung der molekularen Mechanismen im Rahmen der beschriebenen Neurohämoinflammation eine bedeutende Rolle zu.

Die vorliegende Arbeit vergleicht die beiden meist angewendeten, murinen Tiermodelle der intrazerebralen Blutung hinsichtlich der inflammatorischen Reaktion in der Maus. Zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb einer Woche nach ICB wurden mittels Real-time-PCR die Expressionen pro- und antiinflammatorischer Schlüsselzytokine sowie von Adhäsionsmolekülen gemessen. In Kollagenase- und Blutinjektionsmodell kam es zu einer ausgeprägten, intrazerebralen Blutung sowie einer dynamischen Gewebereaktion bereits drei Stunden nach Blutung. Die Blutungsmodelle verursachten im Vergleich zu Kontrolloperationen deutliche Veränderungen der physiologischen Parameter der Versuchstiere, auch im Verhalten kam es zu schwerwiegenden Einschränkungen. Die zerebralen Konzentrationen inflammatorisch bedeutsamer Zytokine und Adhäsionsmoleküle zeigten sich deutlich erhöht in beiden Blutungsmodellen. Damit können beide Modelle die Erforschung von Grundzügen der humanen Pathologie ermöglichen, auch scheinen ähnliche Pathomechanismen nach ICB und Ischämie in Tier und Mensch einzusetzen. Das Blutinjektionsmodell zeigte jedoch deutlich variabelere Ergebnisse als das Kollagenasemodell. Dieses ermöglicht leichter reproduzierbare Hämatomgrößen sowie konsistentere Ergebnisse, auch bezüglich des Outcomes sind die Tiere bei gleichen Blutungsgrößen in stabilerem Zustand bei der Kollagenaseinjektion. Ein wichtiger Unterschied beider Modelle ist zudem, dass die autologe Blutinjektion auch in der kontralateralen Hemisphäre zu statistisch signifikanten Steigerungen der Expression verschiedener Zytokine führt, wobei kontralaterale Einblutungen

ausgeschlossen wurden. Damit erscheint das Kollagenasemodell besser geeignet für die Erforschung der ICB in murinen Spezies.

Die in dieser Arbeit aufgezeigten wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden am häufigsten verwendeten Mausmodellen der Hirnblutung müssen bei der Translation von präklinischen Befunden in die klinische Situation unbedingt berücksichtigt werden.