

Andreas Buttgerit
Dr. sc. hum.

Quantitative Messungen der zellulären Mikroarchitektur in Muskelfasern im Altersverlauf zunehmender Progression am mdx-Mausmodell der Duchenne Muskeldystrophie

Promotionsfach: Physiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. habil. Dr. rer. nat. O. Friedrich

Die Duchenne Muskeldystrophie (DMD) ist die häufigste vererbte Muskelerkrankung im Kindesalter, die mit einer fortschreitenden Muskelschwäche und Muskelschwund einhergeht. Dabei führt das vollständige Fehlen von Dystrophin, einem Strukturprotein am Sarkolemm, zu einer erhöhten Kalziumdurchlässigkeit der Zellmembran sowie einer gestörten Signalübertragung und chronischen Entzündungsprozessen. Die daraus resultierenden anhaltenden Degenerations/Regenerations-Zyklen können dann Veränderungen in der Zytoarchitektur verursachen. Mit Einführung der quantitativen Morphometrie durch bildverarbeitende Algorithmen in Verbindung mit der SHG-Mikroskopie am Myosin ist es nun möglich, den bisher unbekanntem zeitlichen Verlauf der strukturellen Veränderungen auch an lebenden Muskelfasern zu messen. Untersucht wurden dazu Muskelfasern von mdx-Mäusen, einem Tiermodell für die DMD, im Vergleich zu Wildtyp (wt) und transgenen, Minidystrophin exprimierenden, mdx-Mäusen (MinD). Der hier neu eingeführte Kern-Myosin-Quotient (KMQ) bzw. Funktionalitätsgrad, sowie die Kosinuswinkelsumme (CAS) und Vernierdichte (VD) erlauben dabei einen detaillierten Einblick in den dystrophen Prozess über einen weiten Altersbereich auf subzellulärer Ebene. Ein fallender KMQ beschreibt innerhalb der Wachstumsphase von wt- und MinD-Mäusen die zunehmende Funktionalität der Muskelfasern, die im Erwachsenenalter nahezu stabil bleibt. Bei mdx-Mäusen hingegen nimmt der KMQ mit dem Alter jedoch deutlich zu und die Funktionalität der Muskulatur nimmt ab. Die CAS ist ein Maß für die effektive Kraft einer Muskelfaser und liegt bei erwachsenen wt- und MinD-Fasern nahe bei eins, bei mdx-Fasern verringert sie sich mit dem Alter aber deutlich und kann damit etwa die Hälfte des fortschreitenden Kraftverlustes dystropher Muskelfasern erklären. Während die Abweichungen von der idealen Querstreifung in Muskelfasern (VD) in der Wachstumsphase bei wt- und MinD-Fasern abnehmen und ab einem Alter von 5 Monaten auf einem niedrigen Niveau bleiben, ist die VD bei mdx-Fasern über alle untersuchten Altersgruppen auf einem gleichmäßig hohem Niveau. Durch die quantitativen Unterschiede in der CAS und VD ist es möglich, strukturelle Schäden dystropher Muskelfasern zu klassifizieren und zusätzlich zu den bekannten "verzweigten" einen "chaotischen" Phänotyp dystropher Muskelfasern zu identifizieren. Auf Basis dieser morphometrischen Daten wird ein neues Modell für die Entwicklung dystropher Muskelfasern von der normalen über die chaotische zur verzweigten Muskelfaser vorgestellt. Die parallel zur Bildverarbeitung durchgeführten Untersuchungen des NF- κ B-Signalweges zeigten hingegen keine wesentlichen altersabhängigen Veränderungen.