

Esther Herpel
Dr. med.

Extrazelluläre Matrixproteine, Metalloproteinasen und deren Inhibitoren bei dilatativer, ischämischer und valvulärer Kardiomyopathie - Morphologische Vergleiche zwischen unterschiedlichen links- und rechtsventrikulären Lokalisationen und differenten Grunderkrankungen

Geboren am 03.11.1973 in Bensheim / Bergstraße
Reifeprüfung am 17.06.1994 in Bensheim / Bergstraße
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1998 bis SS 2004
Physikum am 23.03.2000
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 02.11.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Philipp A. Schnabel

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob sich innerhalb eines Herzens, links- und rechtsventrikuläre Lokalisationen in bezug auf Gesamtbindegewebe, Matrixproteine, Matrix Metalloproteinasen (MMPs) und deren Inhibitoren (TIMPs) unterscheiden. Ob und inwiefern sich Unterschiede im „Remodeling“ der extrazellulären Matrix zwischen dilatativer, ischämischer und valvulärer Kardiomyopathie nachweisen lassen, war ein weiteres Ziel dieser Arbeit.

Folgende Fragestellungen wurden anhand von links- und rechtsventrikulären Myokardproben bearbeitet:

1. Unterscheiden sich der rechte Ventrikel, der linke Ventrikel sowohl basis- und spitzennah und das Septum interventriculare in der Expression der Matrixproteine Laminin, Fibronectin, Kollagen Typ I, III und IV?
2. Gibt es Unterschiede zwischen den oben aufgezählten Lokalisationen in der Menge von MMP-1, -2, -3, -8, -9, -13 und TIMP-1 und -2 exprimierender Zellen?
3. Lassen sich Unterschiede im Gehalt von Laminin, Fibronectin, Kollagen Typ I, III und IV zwischen dilatativer, ischämischer und valvuläre Kardiomyopathie erkennen?
4. Wie verhalten sich MMPs und TIMPs im Vergleich der Kardiomyopathien?

Explantierte Herzen von 41 Patienten (33 männlich, 8 weiblich, mit einem Alter bei Transplantation von $53,7 \pm 11,5$ Jahren) wurden nach klinischen und qualitativ-morphologischen Kriterien drei Gruppen zugeordnet: dilatative Kardiomyopathie (**DCM**, n=15), ischämische Kardiomyopathie (**ICM**, n =18) und valvuläre Kardiomyopathie (**VCM**, n = 8). Pro Herz wurden immunhistochemisch mit der Streptavidin-Biotin-Alkalische-Phosphatase-Methode an Kryostatschnitten transmuraler Myokardproben folgende ventrikuläre Lokalisationen untersucht: a) rechter Ventrikel, b) linker Ventrikel basisnah, c) linker Ventrikel spitzennah und d) Septum interventriculare.

Lichtmikroskopisch wurden bei 200facher Vergrößerung mittels Punktzählverfahren die Volumendichten von perimysialem Bindegewebe (BG), Myozytenbündeln, Gewebespalten, Gefäßen und Matrixproteinen bestimmt. Bei 1000facher Vergrößerung wurden die Volumendichten von endomysialem Bindegewebe, BG-Zellkernen, Kardiomyozyten, freiem Interstitium, Kapillaren und Matrixproteinen in gleicher Art und Weise ermittelt. In beiden

Vergrößerungen wurden Narbenareale nicht in die Auswertung einbezogen. Zur Quantifizierung der Matrix Metalloproteinasen und deren Inhibitoren wurden alle positiv gefärbten Zellen im Schnitt gezählt und auf die Fläche bezogen. Der Lokalisationsvergleich wurde nur an den Kollektiven mit dilatativer und ischämischer Kardiomyopathie vorgenommen.

Um die Parameter zwischen den Kollektiven insgesamt vergleichen zu können, wurden innerhalb der zu testenden Kollektive pro Herz die Werte der vier Lokalisationen addiert, gemittelt und als neue Messwerte betrachtet.

Quantitativ bzw. morphometrisch wurden folgende Ergebnisse erzielt:

1. Zwischen den untersuchten Lokalisationen ließen sich überwiegend tendenzielle Unterschiede in der Expression der Matrixproteine erkennen. Es fanden sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen rechtem und linkem Ventrikel. Dagegen zeigten sich im Vergleich der linksventrikulären Positionen keine signifikanten Unterschiede trotz unterschiedlicher Werte.

2. Im Vergleich der untersuchten Lokalisationen fanden sich bei einigen Matrix Metalloproteinasen Unterschiede in der Quantität. Statistisch signifikante Differenzen waren zwischen rechtem und linkem Ventrikel, jedoch nicht zwischen den linksventrikulären Positionen nachweisbar.

Bei den Inhibitoren der Matrix Metalloproteinasen (TIMPs) zeigten sich weder im Vergleich des rechten Ventrikels mit dem linken, noch innerhalb des linken Ventrikels signifikante Unterschiede trotz unterschiedlicher Werte.

3. Zwischen DCM und ICM waren statistisch signifikante Unterschiede zu erfassen. Bei den statistisch analysierten Parametern zeigten die Matrixproteine bei der ICM signifikant kleinere Volumendichten als bei der DCM. Signifikant größere Volumendichten für die ICM zeigten sich im Vergleich mit der VCM. Im Vergleich der DCM mit der VCM konnten bei den Matrixproteine tendenzielle Unterschiede gefunden werden, wobei die DCM höhere Volumendichten als die VCM aufwies.

4. Zwischen den drei Kardiomyopathien zeigten sich weder bei den untersuchten Matrix Metalloproteinasen noch bei TIMP-1 statistisch signifikante Unterschiede.

Folgende Schlußfolgerungen lassen sich daraus ziehen:

Sowohl im Endstadium einer DCM als auch einer ICM lassen sich deutliche Unterschiede in der Quantität der Matrixproteine zwischen dem rechten und linken Ventrikel erfassen. Auch zwischen den linksventrikulären Lokalisationen wurden Unterschiede in einzelnen Parametern gefunden, was darauf hindeutet, dass das „Remodeling“ innerhalb des linken Ventrikels nicht einheitlich ausgeprägt ist.

Morphometrisch lassen sich die dilatative, die ischämische und offenbar auch die valvuläre Kardiomyopathie anhand der Expression von Kollagen Typ I, III, IV, Laminin und Fibronectin voneinander unterscheiden. Dieses legt nahe, dass die Zusammensetzung der extra- zellulären Matrix und das „Remodeling“ im Endstadium verschiedener Kardiomyopathien unterschiedlichen Einflüssen und Regulationsprozessen unterliegen.