

Stephan Singer

Dr. med.

Veränderungen der myokardialen extrazellulären Matrix bei dilatativer Kardiomyopathie

Geboren am 20.06.1974 in Heidelberg
(Staats-)Examen am 24.11.2004 an der Universität Heidelberg

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

Der Umbau (Remodeling) der myokardialen extrazellulären Matrix (ECM) gilt als wichtiger pathologischer Prozess bei der dilatativen Kardiomyopathie (DCM). Kollagene (Koll), Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) und Inhibitoren von Metalloproteinasen (TIMPs) sind Proteine, die entscheidend an diesen Strukturveränderungen des kardialen Bindegewebes beteiligt sind.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht: (1.) ob sich die myokardiale Expression von Koll I, Koll III sowie von (2.) MMP-1, MMP-2 und MMP-9 bei „Kontrollpatienten“, DCM-Patienten im frühen (NYHA I-II) und im späten Erkrankungsstadium (NYHA III-IV) signifikant unterscheidet, (3.) ob es zwischen den drei genannten Patientenkollektiven auch Hinweise auf eine unterschiedliche Koll IV- und TIMP-1-Expression gibt und (4.) ob sich Korrelationen hinsichtlich der Expression der genannten Proteine untereinander sowie in Bezug auf klinische Parameter ergeben. Zu letzteren gehörten die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}), die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), der Herzindex (CI), die Plasmakonzentration des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) sowie die allgemeine funktionelle Belastungskapazität (NYHA-Stadium). (5.) Schließlich sollte der Vergleich von Patienten mit leichter (nicht-restriktiver) und schwerer (restriktiver) diastolischer Funktionsstörung Aufschluss darüber geben, inwieweit unterschiedliche echokardiographische Befunde mit entsprechenden Veränderungen der extrazellulären Matrix einhergehen.

Linksventrikuläre Endomyokardbiopsien (LVEMB) von 44 Patienten und linksventrikuläre septale Proben aus 10 Explantatherzen sowie LVEMB von 10 Patienten ohne nachweisbare strukturelle Herzerkrankung („Kontrollpatienten“) wurden immunhistochemisch untersucht. Mit Hilfe eines digitalen Bildanalyseverfahrens wurde die Expression der Proteine quantifiziert, wobei dies bei Koll I, Koll III und MMP-2 eine Prozentangabe der Flächendichte (positiv gefärbte Fläche/Gesamtfläche) und bei MMP-1, MMP-9 und TIMP-1

die Anzahl positiv gefärbter Zellen/mm² ergab. Um eine Unterscheidung zwischen frühem und spätem Krankheitsstadium der DCM zu erreichen, wurden die Patienten unter Berücksichtigung ihres NYHA-Stadiums zwei Subkollektiven zugewiesen (NYHA I-II: n = 33; NYHA III-IV: n = 21). Für die Korrelationsberechnungen zwischen den morphometrisch ermittelten Werten und den klinischen Parametern wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen innerhalb von 8 Tagen sowohl die Biopsieentnahme als auch die Messung des jeweiligen Parameters erfolgt war. Somit konnten nicht alle erfassten hämodynamischen und neurohumoralen Patientendaten in die Auswertung miteinbezogen werden (LVEF: n = 35; peakVO₂: n = 35; CI: n = 27; ANP: n = 30). Die echokardiographische Bestimmung von transmitralen Flusskurven war Grundlage für den deskriptiven Vergleich zwischen Patienten mit restriktiver (n = 8) und nicht-restriktiver (n = 23) diastolischer Funktionsstörung.

(1.) Die Flächendichte von Koll I und Koll III zeigte in der NYHA III-IV-Gruppe etwa 3,5- bzw. 3,4-fach erhöhte Werte gegenüber der NYHA I-II-Gruppe ($p < 0,01$) und etwa 7- bzw. 10-mal höhere Werte als im Kontrollkollektiv ($p < 0,01$).

(2.) MMP-1 zeigte keinen signifikanten Unterschied beim Vergleich der drei Kollektive. Ein signifikanter Anstieg der Flächendichte von MMP-2 wurde in dem NYHA III-IV-Kollektiv deutlich, während das Enzym in der Kontroll- und der NYHA I-II-Gruppe kaum nachgewiesen werden konnte. Die Anzahl der MMP-9-pos. Zellen/mm² war im Endstadium der Erkrankung (NYHA III-IV) etwa 3-mal höher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,01$).

(3.) Bei etwa gleichen Mittelwerten der Koll IV-Flächendichte in der Kontroll- und NYHA I-II-Gruppe, ließ sich eine höhere mittlere Flächendichte in dem NYHA III-IV-Kollektiv feststellen. TIMP-1-positive Zellen/mm² waren nur in den Proben der explantierten Herzen nachweisbar.

(4.) Koll I und III zeigten mit $r = 0,8$ eine positive Korrelation. Beide Kollagene sowie MMP-9 standen in Korrelation zum NYHA-Stadium der Patienten (jeweils $r = 0,5$). Außerdem konnte zwischen dem CI und Koll I bzw. Koll III jeweils ein negativer Korrelationskoeffizient ($r = -0,6$) errechnet werden. Weder VO_{2max} noch die LVEF zeigten eine Korrelation mit der Expression der untersuchten Matrixproteine. Die Anzahl der MMP-9-positiven Zellen/mm² war schwach mit dem Plasma-ANP-Spiegel korreliert ($r = 0,4$).

(5.) Die vergleichende Betrachtung der Mittelwerte von Patienten mit leichter und schwerer diastolischer Dysfunktion ergab keinen deutlichen Hinweis auf eine unterschiedliche Bindegewebszusammensetzung beider Kollektive hinsichtlich der untersuchten Strukturproteine und Enzyme.

Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass Veränderungen der myokardialen Kollagenzusammensetzung schon mit Beginn der Erkrankung auftreten und mit einer Verschlechterung der kardialen Funktion assoziiert sind. Die nachgewiesenen MMPs und Kollagene zeigten einen hinsichtlich des Proteinsubtyps und des Krankheitsstadiums selektiven Anstieg der Expression. Eine gezielte pharmakologische Inhibition von bestimmten MMPs könnte somit bei der Therapie der dilatativen Kardiomyopathie zukünftig eine Option darstellen.