



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Regulation der Matrix-Metalloproteinase-1 bei kalzifizierender Aortenklappenstenose

Autor: Carolin Fischer
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. M. Borggrefe

Hintergrund: Die kalzifizierende Aortenklappenstenose ist die häufigste Herzklappenerkrankung und Hauptursache eines Herzklappenersatzes bei Menschen über 65 Jahren. Die Erkrankung basiert auf einem chronisch entzündlichen Prozeß, der zu fokalen Verkalkungsherden und extensivem Umbau der extrazellulären Matrix führt. Dies zeigt sich zunächst in einer subendothelialen Verdickung (Frühläsion), später in Veränderungen tieferer Gewebeschichten mit Disruption der Basalmembran sowie einem Matrixumbau mit Abbau von fibrillärem Kollagen. Es wird vermutet, daß Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), eine Familie von Enzymen, die alle Komponenten der extrazellulären Matrix abbauen können, eine pathogenetische Rolle in der kalzifizierenden Aortenklappenstenose spielen. Regulationsmechanismen für die Expression und Aktivierung von MMPs wurden bisher noch nicht untersucht. Auch inwiefern proinflammatorische Zytokine an der Regulation der MMP-Expression beteiligt sind, ist weiterhin nicht geklärt.

Methoden und Ergebnisse: In umfangreichen Voruntersuchungen wurde die immunhistochemische Darstellung von MMP-1 und TIMP-1 für das Klappengewebe optimiert. In der Folge wurden 24 stenotische und 8 normale Aortenklappen aus Aortenklappenersatzoperationen bzw. Autopsien untersucht. In der immunhistochemischen Färbung an Gefrierschnitten zeigten die stenotischen Klappen auffällige fibrokalzifizierende Verdickungen sowie Infiltration von Makrophagen und T-Lymphozyten. Die Färbeintensität für MMP-1 war in verkalkten Aortenklappen signifikant erhöht. Bei der Färbung von TIMP-1 wurde im Vergleich zu Kontrollklappen keine signifikant erhöhte Expression in verkalkten Aortenklappen nachgewiesen. Die immunhistochemische Färbung des proinflammatorischen Zytokins Tumornekrosefaktor alpha ($TNF\alpha$) zeigte in Kontrollklappen keine oder allenfalls eine geringe Expression im subendothelialen Bindegewebe. Hingegen fand sich in allen stenotischen Aortenklappen eine deutliche Expression für $TNF\alpha$. Eine intensive Expression fand sich insbesondere in Klappenarealen mit hoher Zelldichte und fokalen Verkalkungen. Anhand serieller Schnitte wurde eine deutliche Kolo-kalisation der Zellen aufgezeigt. Zur Untersuchung des zellulären Ursprungs von $TNF\alpha$ wurde eine doppelimmunhistochemische Färbung durchgeführt. Diese zeigte eine Expression von $TNF\alpha$ vorwiegend im Raum der extrazellulären Matrix sowie in CD68-positiven Zellen (Makrophagen). Vereinzelt fanden sich auch $TNF\alpha$ -positive Zellen ohne Nachweis von CD68, die morphologisch am ehesten einer $TNF\alpha$ -Expression in Fibroblasten entsprechen. Auch waren nicht alle Makrophagen positiv für $TNF\alpha$, was für einen unterschiedlichen Aktivierungszustand dieser Zellen spricht.

Schlußfolgerung: Die vorliegende Studie zeigt eine vermehrte Expression und enge Kolo-kalisation von MMP-1 und $TNF\alpha$ bei kalzifizierender Aortenklappenstenose. Die Expression von TIMP-1 war nicht hochreguliert. In der Doppelimmunhistochemie war eine Sekretion von $TNF\alpha$ aus aktivierten Makrophagen zu erkennen. Die Ergebnisse sprechen für eine durch $TNF\alpha$ vermittelte Hochregulation von MMP-1 im Rahmen einer chronisch entzündlichen Reaktion bei kalzifizierender Aortenklappenstenose. Zur Bestätigung dieses Zusammenhangs sind jedoch weitere funktionelle Untersuchungen nötig.