

Daniela J. Schupp
Dr. med.

Extrazelluläre Matrix transplanterter Herzen bei einem Patientenkollektiv im Langzeitverlauf immunhistochemischer Untersuchungen von Matrixproteinen, Matrix-Metalloproteinasen und deren Inhibitoren an rechtsventrikulären Endokardbiopsien

Geboren am 31.10.1977 in Schwetzingen
3. Staatsexamen am 29.10.2003 an der Universität Heidelberg

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

Die Herztransplantation (HTx) ist mittlerweile ein etabliertes Verfahren um Patienten, die an dilatativer oder ischämischer Kardiomyopathie oder anderen schwerwiegenden Erkrankungen des Herzens leiden, das Leben zu verlängern.

Fibrilläres Kollagen I und III, nichtfibrilläres Kollagen IV und die Glykoproteine Fibronectin und Laminin sind Elemente der myokardialen extrazellulären Matrix (EZM). Eine veränderte Zusammensetzung der EZM nach HTx kann die myokardialen Funktionen beeinträchtigen und eventuell zur Abstoßung des Herzens führen. Um die Umbauvorgänge der EZM im Herzen nach einer Transplantation zu untersuchen, wurden Endomyokardbiopsien des rechten Ventrikels von 29 Patienten vor Implantation, in den ersten beiden postoperativen Wochen und in den ersten drei postoperativen Jahren verglichen. Es wurden Kryostatschnitte angefertigt und mit Bindegewebefärbung und immunhistochemisch behandelt. Die Intensität und Häufigkeit der Gewebefärbung der oben erwähnten EZM-Proteine, von sieben Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), zwei Gewebeinhibitoren der MMPs (TIMPs), die Volumendichte des Bindegewebes und als Vierer-Gruppenarbeit interstitielle Zellen („Cluster of Differentiation“ = CD) wurden gemessen und bewertet („gescored“). Qualitative/semiquantitative und morphometrische Daten wurden von zwei unabhängigen Untersuchern ermittelt. Wegen der angewandten multiplen Testmethoden wurden p-Werte von $p \leq 0.05$ nur als Tendenzen gewertet.

Von Implantation bis zwei Wochen nach HTx nahm die Volumendichte des Bindegewebes zu. Alle drei Kollagene und Laminin blieben weitgehend unverändert. Der perimysiale Anteil von Fibronectin nahm tendenziell zu und der endomysiale Anteil von Fibronectin ab. Über die folgenden Jahre nahm sowohl die Volumendichte des Bindegewebes als auch alle fünf EZM-

Proteine ab. Von Implantation bis zwei Wochen nach HTx nahmen MMP-8, -9 und TIMP-1 tendenziell zu, MMP-1, -2, -3 und TIMP-2 blieben tendenziell unverändert, MMP-13 und -14 nahmen ab. In den folgenden Jahren fielen MMP-8 und -9 wieder zurück, blieben aber tendenziell über dem Ausgangswert, während TIMP-1 tendenziell weiter anstieg. MMP-2, -3 und TIMP-1 blieben weiterhin im Wesentlichen unverändert, MMP-1 stieg an. Die Abnahme in der unmittelbaren postoperativen Phase bei MMP-13 und -14 setzte sich nicht fort. Beide stiegen in den Folgejahren über den Ausgangswert an.

Diese Befunde könnten ein Muster darstellen, das spezifisch für die Umbauvorgänge transplanteder menschlicher Herzen ist und für eine gute Prognose sprechen. Der initiale Zuwachs von Bindegewebe wurde auch von anderen Studiengruppen gefunden und als Folge der perioperativen Ischämie und der Reperfusion angesehen. Über die gesamten ersten drei postoperativen Jahren gesehen, nahmen MMP-1, -8, -9, -13 und -14 (MT-1 MMP) und TIMP-1 tendenziell zu, was auf chronische kardiale Umbauvorgänge nach HTx zurückzuführen sein könnte.

Die CD-Reihen der interstitiellen Zellen, welche als Gruppenarbeit der Arbeitsgemeinschaft durchgeführt wurden, zeigten bei CD20 und CD68 eine tendenzielle Zunahme der Zellen/Fläche von vor Implantation bis zur zweiten postoperativen Woche. Bei CD4 nahmen die Zellen/Fläche tendenziell zur ersten Woche ab. CD8 nahm tendenziell bis zum zweiten Jahr ab. Bei CD15 und CD68 waren tendenziell zuerst eine Zunahme in den ersten Wochen zu sehen und dann eine Abnahme während des weiteren Verlaufs. Die bei den interstitiellen Zellen gefundene Tendenz zur Abnahme könnte als eine generelle Reduktion der akuten Rejektion der Herztransplantate gewertet werden. Die interstitiellen Leukozyten nehmen für gewöhnlich bei Infektion und Inflammation zu.