



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Pathogenese der kalzifizierenden Aortenklappenstenose : die Rolle von C-reaktivem Protein, Fetuin und TRAIL

Autor: Birgit Blesch
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. J. Kaden

Die kalzifizierende Aortenklappenstenose ist die häufigste Herzerkrankung bei älteren Menschen und die Hauptursache eines Herzklappenersatzes in der westlichen Welt. Die Erkrankung basiert auf einem chronisch entzündlichen Prozess des Klappengewebes, der begleitet wird von umfangreichen Umbauprozessen der extrazellulären Matrix. Die Pathomechanismen zeigen deutliche Ähnlichkeiten zur Atherosklerose, sind aber noch nicht abschließend geklärt. Zu den Gewebeveränderungen bei kalzifizierender Aortenklappenstenose zählen fokale Verkalkungsherde mit einem begleitenden Infiltrat von Makrophagen und T-Lymphozyten. Verschiedene entzündliche und pro-apoptotische Mediatoren wurden in stenotischen Klappen nachgewiesen. Systemische Entzündungsmarker wie das C-reaktive Protein (CRP) sind erhöht, während Inhibitoren der Verkalkung wie Fetuin-A erniedrigt sind. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Gewebelokalisation der Faktoren CRP, Fetuin sowie des pro-apoptotischen Zytokins TRAIL in sklerotischen, stenotischen und normalen Aortenklappen mittels Immunhistochemie darzustellen. Hierfür wurden 114 aus Autopsien stammenden Aortenklappen mit einem Kontinuum sklerotischen Veränderungen sowie 14 hochgradig stenotische Klappen nach Klapperersatz untersucht. Die Klappenmorphologie wurde mittels Hämatoxylin-Eosin-Färbung dargestellt, Verkalkungen im Gewebe mittels von Kossa Färbung. Es zeigte sich, dass ausgeprägte Verkalkungen fast ausschließlich im Bereich des Übergangs zwischen Klappensegel und Aorta zu finden sind, wo die Klappe der größten mechanischen Belastung standhalten muss. Liegt in diesem Klappenwinkel eine ausgeprägte Verkalkung vor, lassen sich auch in weiteren Arealen der Aortenklappe fokale Verkalkungsherde finden. Stenotische Klappen weisen eine spezifische Färbung von CRP auf, wobei Verkalkungsgrad und Färbeintensität korrelieren. Fetuin-A war ausschließlich in stenotischen Klappen nachweisbar, insbesondere im Bereich fokaler Verkalkungen. Normale Klappen wiesen keine Färbung von Fetuin-A auf. TRAIL wurde ebenfalls in stenotischen Klappen nachgewiesen, nicht jedoch in normalen Klappen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen somit das Konzept, dass die kalzifizierende Aortenklappenstenose nicht auf einer mechanischen Degeneration, sondern auf einem aktiv geregelten Prozess der Biomineralisierung beruht. Die Daten legen eine pathogenetische Rolle der untersuchten entzündlichen und pro-apoptotischen Mediatoren CRP, Fetuin-A und TRAIL nahe. Weitere funktionelle Untersuchungen sind nötig, um die zellulären Wirkmechanismen dieser Faktoren aufzuklären und mögliche Ziele einer medikamentösen Intervention zu identifizieren.