

Anne Kathrin Spieß  
Dr. med.

## **Matrix Metalloproteinase 2 und Matrix Metalloproteinase 9 im Urin von gesunden Kindern und Hämangiopatien vor und während einer Propranololtherapie**

Fach: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Holland-Cunz

Einleitung und Hypothese: Infantile Hämangiome sind gutartige Tumore im Säuglings- und Kleinkindesalter. An ungünstigen Lokalisationen können Sie Organfunktionen bedrohen oder optisch entstellend wirken. In solchen Fällen ist die Standardtherapie eine systemische Gabe von Propranolol. Über welche Mechanismen Propranolol bei Hämangiopatien wirkt ist bisher noch nicht bekannt. Möglicherweise unterdrückt Propranolol proangiogene Signale über den VEGF-Signalweg. Zu den proangiogenen Signalen werden die Matrix Metalloproteinasen 2 und 9 gezählt: Durch ihre Fähigkeit, die Basalmembran abzubauen, übernehmen sie eine wichtige Funktion in der Angiogenese. Da eine Studie erhöhte Konzentrationen von Matrix Metalloproteinasen im Urin von Hämangiopatien aufzeigte und es Hinweise gibt, dass Propranolol die Konzentration von MMP-2 und MMP-9 im Gewebe senkt, stellten wir folgende Hypothesen auf: Die Konzentration der MMP-2 und MMP-9 ist im Urin der Hämangiopatien im Vergleich zu gesunden Kindern erhöht. Außerdem sinkt die Konzentration der Matrix Metalloproteinasen im Verlauf der Propranololtherapie.

Ziel dieser Studie war ein besseres Verständnis der Art und Weise, wie Propranolol bei Hämangiopatien wirkt. Des Weiteren wollten wir einen Wachstumsmarker für Hämangiome identifizieren, der bei der Therapieindikation sowie -kontrolle helfen sollte.

Methode: Die vorliegende Arbeit ist eine klinische, monozentrische Studie mit prospektivem und kontrolliertem Design, die an der Universitätsklinik Heidelberg und in zwei Kinderarztpraxen in Heidelberg durchgeführt wurde. Die Konzentrationen der Matrix Metalloproteinasen 2 und 9 wurden mit einem Aktivitätsassay im Urin von 22 Kindern mit Infantilem Hämangiom und 21 gesunden Kindern gemessen. Des Weiteren wurden die Konzentrationen der Matrix Metalloproteinasen bei den Hämangiopatien zwei Wochen und zwei Monate nach Beginn der Propranololtherapie bestimmt.

Ergebnisse: Bei allen Patienten entwickelte sich das Hämangiom unter einer Propranololtherapie zurück. Die MMP-2 Konzentration korrelierte in dieser Studie negativ mit dem Alter der Kinder. Die MMP-2 Konzentration im Urin von Hämangiopatien waren niedriger als im Urin in der Kontrollgruppe. Unter einer Propranololtherapie stieg die MMP-2 Konzentration im Urin der Hämangiopatien nach zwei Wochen Therapie im Durchschnitt an und sank nach zwei Monaten wieder ab. Bei MMP-9 konnte kein Unterschied zwischen der Hämangiomgruppe und Kontrollgruppe gemessen werden. Ebenso konnte im Verlauf der Propranololtherapie keine Veränderung der MMP-9 Konzentration gemessen werden.

Diskussion: Eine höhere Konzentration von MMP-2 bei jüngeren Kindern könnte durch einen erhöhten physiologischen Gewebeumbau erklärt werden. Entgegen der Annahme war die Konzentration von MMP-2 im Urin der Hämangiopatien geringer als im Kontrollurin. Ebenso unerwartet stieg die Konzentration der MMP-2 nach zwei Wochen Therapie an. Eine mögliche Ursache ist, dass Matrix Metalloproteinasen im Hämangiomgewebe nicht rein dem Hämangiomwachstum zugeordnet werden können, sondern möglicherweise auch der Hämangiomrückbildung, da sie indirekt inhibitorisch auf die endotheliale Zellproliferation und proapoptisch auf die Endothelzellen wirken. Abschließend kommen wir zu dem Ergebnis, dass die

Matrix Metalloproteinasen 2 und 9 als Wachstumsmarker im Urin bisher nicht geeignet sind.  
Weitere Forschung ist notwendig, um die Rolle der Matrix Metalloproteinasen während Wachstum und Regression des Hämangioms zu untersuchen.