



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

**Expression und Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen bei  
kalzifizierender Aortenstenose**

Autorin: Daniela Vocke  
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. C.-E. Dempfle

Hintergrund: Die kalzifizierende Aortenstenose 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 der tieferen 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 Aortenstenose spielen. Die lytische Aktivität der MMPs wurde jedoch bisher nicht untersucht. Auch sind die möglichen Regulationsmechanismen für die Expression und Aktivierung von MMPs weiterhin nicht geklärt.

Methoden und Ergebnisse: Es 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. Ausserdem wurde eine signifikant höhere Färbeintensität für MMP-2 und TIMP-2 im Vergleich zu den Kontrollklappen nachgewiesen. Die MMP-2-positiven Zellen waren überwiegend subendothelial lokalisiert und mit TIMP-2 sowie dem Leukozyteninfiltrat kolokalisiert. MMP-3 wurde in stenotischen und normalen Klappen vorwiegend in den tieferen Gewebeschichten nachgewiesen und trat insgesamt seltener auf als MMP-2-positive Zellen. Die Färbeintensität für MMP-3 war in stenotischen Klappen zwar tendentiell höher als in Kontrollklappen, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. MMP-9 wurde ausschliesslich in stenotischen Klappen nachgewiesen. Es bestand kein räumlicher Bezug zu fokalen Verkalkungsherden. In der *in situ*-Zymographie wurde die Aktivität der Gelatinasen MMP-2 und MMP-9 in nativen Gefrierschnitten von stenotischen und normalen Aortenklappen bestimmt. Normale Klappen zeigten eine minimale basale gelatinolytische Aktivität, die durch Zugabe des MMP-Aktivators APMA signifikant gesteigert werden konnte. In stenotische Klappen war eine deutlich vermehrte Enzymaktivität nachweisbar, die durch Zugabe von APMA nicht mehr signifikant gesteigert werden konnte. Die gelatinolytische Aktivität stimmt in Ausmaß und Lokalisation mit dem immunhistochemischen Expressionsmuster von MMP-2 überein, nicht jedoch mit demjenigen von MMP-9.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Studie zeigt eine differentielle Expression von MMP-2, MMP-3, MMP-9 und TIMP-2 sowie eine erhöhte gelatinolytische Aktivität bei kalzifizierender Aortenstenose. Die gelatinolytische Aktivität ist am ehesten durch MMP-2 bedingt, das in normalen Klappen vorwiegend als inaktives Proenzym vorliegt, in stenotischen Klappen hingegen in der aktivierten Form. Diese Ergebnisse sprechen für einen durch MMP-2, MMP-3, MMP-9 und TIMP-2 vermittelten Umbau der extrazellulären Matrix im Rahmen einer chronischen Entzündungsreaktion bei kalzifizierender Aortenstenose.