

## 5. Zusammenfassung

Obwohl die Degradation der extrazellulären Matrix durch das proteolytische System an Matrixmetalloproteinasen (MMP) eine entscheidende Rolle für das myokardiale Remodeling der Herzinsuffizienz spielt, ist bis heute die Regulation der myokardialen MMP-Expression nicht eindeutig geklärt. In der vorliegenden Studie wurde die Relevanz der chronischen Entzündung des Myokards für die Induktion der MMP-Expression bei Patienten mit inflammatorischer dilatativer Kardiomyopathie (infDCM) analysiert. 15 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (EF  $33\pm 12\%$ ) wurden in die Studie eingeschlossen und mit einer Kontrollgruppe (KG) von 9 Patienten mit lokoregionalen linksventrikulären Dysfunktion verglichen (EF  $69\pm 5\%$ ). Rechtsventrikuläre Myokardbiopsien aller 24 Patienten wurden durch histologische (Dallas-Kriterien) und immunhistologische (Infiltration an CD3 T-Lymphozyten) Techniken hinsichtlich der myokardialen Entzündung analysiert. Bei keinem der Patienten konnte histologisch eine aktive Myokarditis oder eine Borderline-Myokarditis diagnostiziert werden. 7/15 Patienten (47%) wurden aufgrund des immunhistologischen Befundes einer signifikant erhöhten Infiltration von CD3 T-Lymphozyten/High Power Field ( $3,40\pm 2,92$  versus  $0,53\pm 0,28$ ) als infDCM klassifiziert.

Mittels semiquantitativer RT-PCR wurde die Menge an mRNA von MMP-3 und seinem Inhibitor, Tissue Inhibitor of Metalloproteinases, TIMP-4, quantifiziert. Eine signifikante Erhöhung der mRNA Menge von MMP-3 ( $0,907\pm 0,835$  vs.  $0,269\pm 0,165$ ) war mit einer signifikanten Erniedrigung von TIMP-4 ( $0,634\pm 0,328$  vs.  $0,890\pm 0,102$ ) bei Patienten mit infDCM im Vergleich zur Kontrollgruppe assoziiert (MANOVA, ANOVA, LSD-Test,  $p < 0,05$ ). Dabei korrelierte der Grad der inflammatorischen Reaktion des Myokards positiv mit der mRNA von MMP-3 ( $r=0,463$ ,  $p=0,013$ ) und negativ mit der mRNA Menge an TIMP-4 ( $r= -0,337$ ,  $p=0,057$ ). Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied der mRNA Menge von MMP-3 und TIMP-4 bei DCM ohne signifikante Infiltration mit T-Lymphozyten im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden.

Die chronische myokardiale Entzündung (infDCM) ist mit einer Erhöhung von MMP-3 ohne Gegenregulation der TIMP-4 Expression verbunden. Diese Imbalance der MMP-3 und TIMP-4 Expression kann eine zentrale Rolle für die Progression der linksventrikulären Funktion und somit große therapeutische Implikationen haben.