

2. EINLEITUNG

2.1. Epidemiologie, Pathophysiologie und Klinik der chronischen Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz gehört weltweit zu den Hauptursachen für Morbidität, Sterblichkeit und steigende Gesundheitskosten. In den westlichen Industrienationen stellt sie die häufigste internistische Diagnose dar (Kannel WB et al., 1991). In den USA leiden etwa 5 Millionen Menschen an Herzinsuffizienz, dies entspricht etwa 2,3% der Bevölkerung. Jährlich werden in den Vereinigten Staaten mehr als 550000 Neuerkrankungen diagnostiziert. Etwa 53000 Patienten starben allein in den USA im Jahr 2001 infolge der Komplikationen der chronischen Herzinsuffizienz (AHA, 2005). Die Prävalenz der Herzinsuffizienz ist altersabhängig und nimmt mit steigendem Lebensalter überproportional zu (Kannel WB et al., 1991).

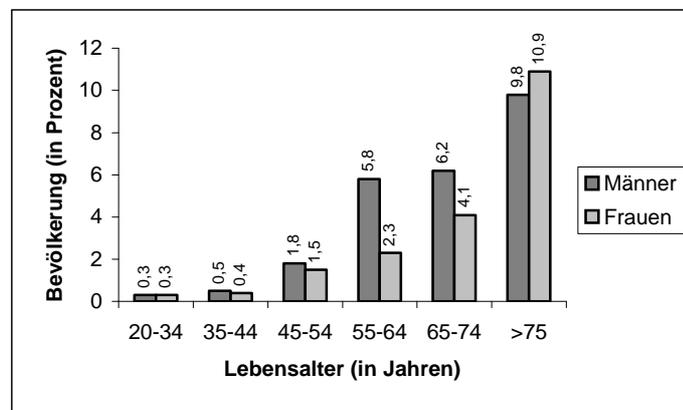


Abb. 1:
Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz nach Geschlecht und Alter (nach National Health and Nutrition Examination Survey NHANES 1999-2002, CDC/NCHS)

Etwa 80% aller stationären Patienten mit Herzinsuffizienz als Haupteinweisungsdiagnose sind älter als 65 Jahre (Masoudi FA et al., 2002). Die zunehmende Lebenserwartung und das damit verbundene „Altern“ der Bevölkerung sowie die ständige Verbesserung von diagnostischen und therapeutischen Prinzipien werden in den kommenden Jahren einen weiteren Anstieg herzinsuffizienter Patienten bedingen (Kannel WB et al. 1991).

Die wirtschaftlichen Gesamtkosten der chronischen Herzinsuffizienz in den USA einschließlich indirekter Ausgaben durch Produktivitäts- und Lebenszeitverlust wurden für das Jahr 2005 auf etwa 28 Milliarden US-Dollar geschätzt (AHA, 2005).

Die chronische Herzinsuffizienz ist keine Krankheitsentität an sich, sondern repräsentiert ein komplexes klinisches Syndrom gekennzeichnet durch die Unfähigkeit des Herzens, das vom Organismus benötigte Herzzeitvolumen zu fördern. Nach der Höhe des Herzzeitvolumens unterscheidet man „Low Output Failure“ mit erniedrigtem HZV bei normaler oder verminderter arteriovenöser Sauerstoffdifferenz infolge eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfleistung unter Belastung und „High Output Failure“ mit erhöhtem HZV bei vermehrter arteriovenöser Sauerstoffdifferenz aufgrund mangelhafter peripherer

Gewebeperfusion. Entsprechend der bevorzugt betroffenen Herzkammer wird differenziert in Linksherz-, Rechtsherz- oder Globalherzinsuffizienz. Nach dem zeitlichen Verlauf wird der chronischen Herzinsuffizienz mit Entwicklung über Wochen bis Monate die akute bzw. die akut dekompensierte Herzinsuffizienz mit Manifestation innerhalb von Stunden bis Tagen gegenübergestellt.

Die Ätiologie der Herzinsuffizienz ist vielgestaltig. Prinzipiell kann nahezu jede strukturelle oder funktionelle kardiovaskuläre Erkrankung sowohl primär als auch sekundär als Konsequenz einer extrakardialen Erkrankung über eine Kompromittierung der Ventrikelleistung zu einer Herzinsuffizienz führen oder eine bestehende Dysfunktion verstärken. Zu den häufigsten Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz in den westlichen Ländern zählen die Koronare Herzkrankheit, die arterielle Hypertonie sowie Kardiomyopathien (Hunt SA et al., 2005).

Einem „Low Output Failure“ liegen pathophysiologisch systolische, diastolische oder kombinierte linksventrikuläre Funktionsstörungen zugrunde. Systolische Dysfunktionen führen zu einer Beeinträchtigung der ventrikulären Entleerung. Die Auswurfraction sinkt infolge einer Verminderung des Schlagvolumens bei entsprechender Zunahme des enddiastolischen Ventrikelvolumens. Dies resultiert entweder aus einer myokardialen Kontraktionsschwäche oder als Folge einer Erhöhung der Wandspannung bei unphysiologischer ventrikulärer Belastung. Hierbei führen Volumenbelastungen über eine Vorlasterrhöhung zu einer Zunahme des enddiastolischen Ventrikeldrucks, während Druckbelastungen über eine Nachlasterrhöhung zu einer Zunahme des endsystolischen Ventrikeldrucks führen (Frank-Starling-Mechanismus). Eingeschränkte Compliance sowie Relaxationsschwäche sind Ausdruck einer diastolischen Funktionsstörung. Durch Behinderung der ventrikulären Füllung sinken enddiastolisches Volumen und folglich Schlagvolumen, während die Ejektionsfraction sich nicht oder nur geringfügig verändert. Kombinierte Störungen sind gekennzeichnet durch das gleichzeitige Vorliegen von systolischer und diastolischer Dysfunktion. Sie können funktionell durch kardiale Rhythmusstörungen unterschiedlicher Ätiologie (mit)bedingt sein. Die Drücke und Volumina sowie die linksventrikuläre Auswurfraction sind Ausdruck kardialer Kompensationsmechanismen und stellen wichtige und zuverlässige Prognosefaktoren einer chronischen Herzinsuffizienz dar (Parameshwar J et al., 1992; White HD et al., 1987).

Die Leistungsschwäche des insuffizienten Herzens führt zur Manifestation klinischer Symptome, die nach der Art des Pumpversagens (Vorwärts- oder Rückwärtsversagen) differenziert werden können. Beim „Forward Failure“ entwickeln sich durch Abnahme des HZV (initial nur unter Belastung, im weiteren Verlauf auch in Ruhe) mit inadäquatem Blutdruck Symptome der Leistungsinsuffizienz wie rasche Ermüdbarkeit, Abgeschlagenheit und muskuläre Schwäche. Das „Backward Failure“ resultiert durch Stauung des Blutes vor dem linken und/oder rechten Herzen mit Erhöhung des hydrostatischen Druckes sowie durch Natrium- und Wasserretention in pulmonaler Kongestion bis zum Lungenödem mit Dyspnoe, Orthopnoe und Asthma cardiale, in Gewichtszunahme, stauungsbedingten Schäden der vorgeschalteten Organe und Ödemen der abhängigen Körperpartien.

2.2. Neuroendokrine Aktivierung bei chronischer Herzinsuffizienz

2.2.1. Aktivierung neurohormonaler Systeme

Um angesichts eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfleistung und damit vermindertem HZV eine weitgehend stabile Hämodynamik mit adäquatem Blutdruck und suffizienter peripherer Gewebepfusion zu gewährleisten, aktiviert der Organismus eine Reihe lokaler und systemischer endogener neurohormonaler Systeme.

Die hierbei bedeutendsten Veränderungen werden durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und des sympathischen Nervensystems induziert. Daneben spielen weitere Mediatorsysteme wie das Endothelin-System, Vasopressin (ADH), die kardialen Gewebshormone ANP und BNP sowie verschiedene Zytokine und Wachstumsfaktoren eine Rolle.

Die Sympathikusaktivierung mit konsekutiv gesteigerter Katecholaminausschüttung bewirkt initial über eine vermehrte kardiale β -Rezeptoren-Stimulation eine Zunahme von Herzfrequenz und Kontraktionskraft. Bei chronisch erhöhten Katecholaminspiegeln resultiert im weiteren Verlauf der Herzinsuffizienz eine progressive sympathische Desensibilisierung mit Herabregulation der kardialen β -Rezeptoren (Böhm et al., 1999). Die Katecholamine wirken dadurch am Herzen immer weniger chrono- und inotrop. In der Peripherie führen sie über kompensatorische Wirkungen an α -Rezeptoren zu einer Vasotonuserhöhung sowohl der arteriellen Widerstandsgefäße als auch der venösen Kapazitätsgefäße und damit zu einer Zunahme von Nachlast und Vorlast. Abb. 2 zeigt schematisch eine Darstellung der kardialen sympathischen Signaltransduktion via adrenerge β_1 -Rezeptoren:

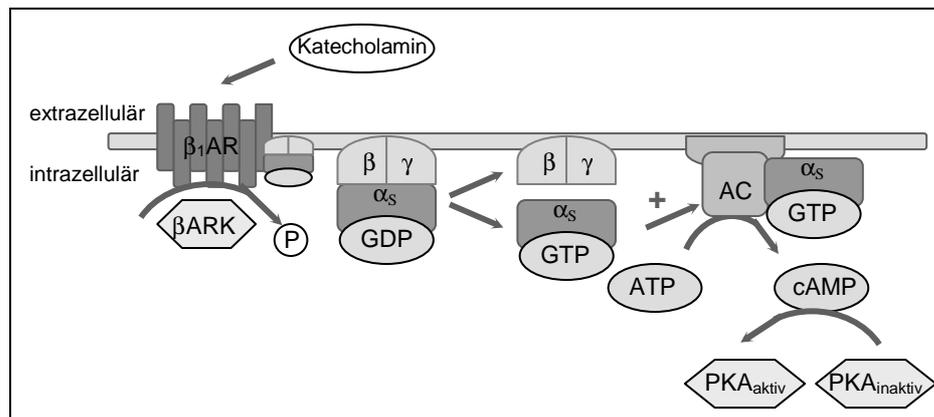


Abb. 2:
Sympathische Signaltransduktion via β_1 -Rezeptoren. β_1 AR: β_1 -Adrenozeptor, β ARK: β -Adrenozeptor-Kinase, -P: Phosphatrest, GDP/ GTP: Guanosindiphosphat/ Guanosintriphosphat, α_s -, β -, γ -: Untereinheiten des stimulierenden G-Proteins (G_s), ATP: Adenosintriphosphat, cAMP: cyclisches Adenosinmonophosphat, AC: Adenylatcyclase, PKA: Proteinkinase A

β_1 -Adrenozeptoren (β_1 ARs) sind G_s -Protein-gekoppelte Rezeptoren mit sieben Transmembrandomänen. Nach agonistischer Bindung des Katecholamins erfolgt die Aktivierung des stimulierenden G-Proteins mit Phosphorylierung von GDP zu GTP und Dissoziation der GTP-tragenden α_s -Untereinheit. Diese koppelt aktivierend an die

Adenylatcyclase, welche die Bildung von cAMP aus ATP katalysiert. Der Second Messenger cAMP stimuliert Proteinkinasen, die ihrerseits über Aktivierungskaskaden zu biologischen Effekten führen. Die β -Adrenozeptor-Kinase moduliert die Rezeptoraktivität über intrazelluläre Phosphorylierungsprozesse und erhöht die Ca^{2+} -Verfügbarkeit für die Initiierung der Kontraktion.

Die systemische Aktivierung des RAAS wird durch die renale Reninsekretion reguliert, welche durch verschiedene Mechanismen initiiert werden kann. Ein verminderter Perfusionsdruck im glomerulären Vas afferens führt über Stimulation von Barorezeptoren, ein erhöhter Sympathikotonus durch Aktivierung von juxtaglomerulären β_1 -Adrenozeptoren und eine erniedrigte NaCl-Konzentration im distalen Tubulus über Stimulation von Chemorezeptoren der Macula densa zu einer Steigerung der Reninausschüttung. Renin spaltet als Protease das hepatisch synthetisierte α_2 -Globulin Angiotensinogen unter Bildung des Dekapeptids Angiotensin I. Aus diesem wird durch die zinkhaltige Peptidase Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) das Oktapeptid Angiotensin II freigesetzt. Durch Einwirkung von Peptidasen wird Angiotensin II zunächst zu Angiotensin III und weiter zu inaktiven Peptiden abgebaut. Angiotensin II besitzt zahlreiche biologische Funktionen in verschiedenen Geweben und Organen, u.a. wirkt es vasokonstriktorisch auf glatte Gefäßmuskelzellen (\Rightarrow Nachlasterhöhung) und stimuliert die Aldosteronsekretion aus den Glomerulosazellen der Nebennierenrinde (\Rightarrow Vorlasterhöhung durch Na^+ - und Wasserretention).

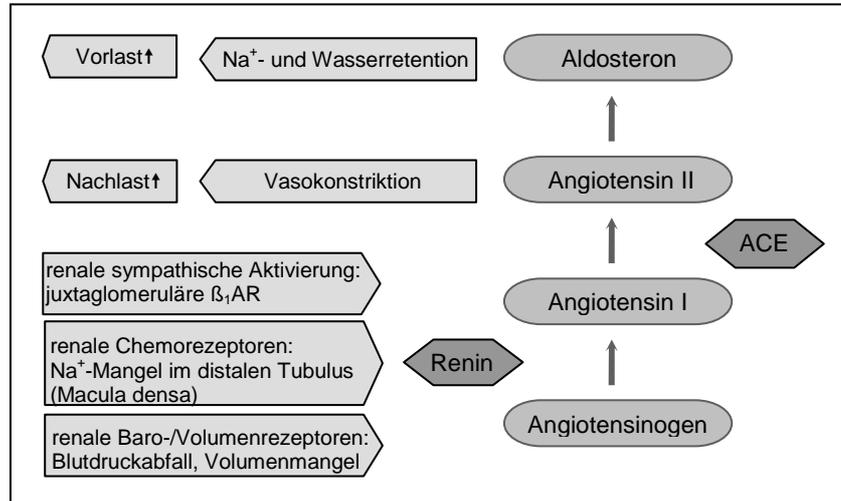


Abb. 3:
Systemische Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). ACE:
Angiotensin-Converting-Enzyme

Neben dem systemischen RAAS gibt es lokale Renin-Angiotensin-Systeme (RAS) (z.B. im Myokard, in den Gefäßwänden oder im Gehirn), die autokrin oder parakrin kleine Angiotensin II-Mengen produzieren und somit für lokale Wirkungen verantwortlich sind.

Angiotensin II vermittelt seine Effekte über zwei grundlegende Rezeptortypen: AT_1 - und AT_2 -Rezeptoren. AT_1 -Rezeptoren (AT_1Rs) sind im Organismus weit verbreitet und wesentlich an der Vermittlung von Angiotensin II-Wirkungen beteiligt. Abb. 4 zeigt schematisch eine Darstellung der Angiotensin II-Signaltransduktion via AT_1 -Rezeptoren:

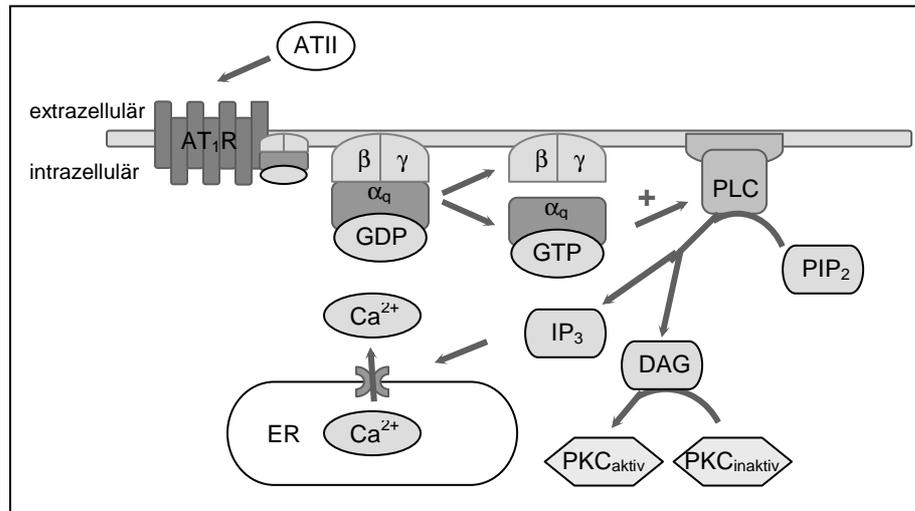


Abb. 4:
 Angiotensin II-Signaltransduktion via AT₁-Rezeptoren. AT₁R: AT₁-Rezeptor, GDP/GTP: Guanosindiphosphat/ Guanosintriphosphat, α_q-, β-, γ-: Untereinheiten des stimulierenden G-Proteins (G_q), PLC: Phospholipase C, PIP₂: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat, DAG: 1,2-Diacylglycerin, IP₃: Inositol-1,4,5-trisphosphat, PKC: Proteinkinase C, ER: Endoplasmatisches Retikulum

AT₁-Rezeptoren (AT₁Rs) repräsentieren G_q-Protein-gekoppelte Rezeptoren mit sieben Transmembrandomänen. Nach agonistischer Bindung von Angiotensin II erfolgt die Aktivierung des G-Proteins mit Phosphorylierung von GDP zu GTP und Dissoziation der GTP-tragenden α_q-Untereinheit. Diese koppelt aktivierend an die Phospholipase C, welche das Membranphospholipid PIP₂ in DAG und IP₃ spaltet. DAG stimuliert die Proteinkinase C, die ihrerseits spezifische Zielproteine phosphoryliert. IP₃ reagiert mit dem IP₃-Rezeptor des endoplasmatischen Retikulums und führt dadurch zur Erhöhung der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration.

Die beschriebenen neurohormonalen Mechanismen erweisen sich in frühen Stadien als hilfreich zur Aufrechterhaltung der Ventrikelfunktion. Sekundär fördern sie jedoch die Progression der Herzinsuffizienz durch direkte oder indirekte pathophysiologische Konsequenzen, die ihr morphologisches Korrelat in progredienten Umbau- und Anpassungsvorgängen finden – ein Prozess, der als „kardiales Remodeling“ bezeichnet wird. Diese Entwicklung führt letztlich zu Veränderungen von Ventrikelgröße, -geometrie und -struktur, welche ihrerseits die hämodynamische Belastung und mechanische Beanspruchung verstärken und damit den Remodelingprozess in Sinne eines „Circulus vitiosus“ unterhalten und komplizieren. Das kardiale Remodeling geht der klinischen Manifestation meist um Monate oder sogar Jahre voraus und trägt wesentlich zur symptomatischen Verschlechterung trotz therapeutischer Maßnahmen bei (Hunt SA et al., 2005).

2.2.2. Morphologische Umbau- und Anpassungsprozesse (kardiales Remodeling)

Die strukturellen Veränderungen bei chronischer Herzinsuffizienz betreffen sowohl das Herzmuskelgewebe als auch Komponenten der interstitiellen Substanz und sind in ihrer Ausprägung abhängig von der Art der Belastung.

Auf myozytärer Ebene bewirken mechanische Faktoren eine reaktive Zunahme der kontraktilen Proteine, wobei prinzipiell zwei Formen der Myokardhypertrophie unterschieden werden. Volumenbelastungen führen über Dehnungsbeanspruchung zu exzentrischer Hypertrophie mit konsekutiver ventrikulärer Dilatation und früher Reduktion der systolischen Funktion. Aus Druckbelastungen hingegen resultiert primär eine konzentrische Hypertrophie mit erhaltener bzw. kompensatorisch gesteigerter ventrikulärer Funktion. Die druckinduzierte linksventrikuläre Hypertrophie stellt einen bedeutenden Risikofaktor und Indikator für kardiale Morbidität und Sterblichkeit dar (Kannel WB, 2000). Überschreitet die Myokardhypertrophie eine kritische Grenze (kritisches Herzgewicht bei ca. 500g), kommt es nach einer variablen Latenzzeit zur Dekompensation der Herzinsuffizienz mit progressiver kontraktile Dysfunktion und erheblicher Verschlechterung der Prognose.

Neben den Veränderungen des kontraktilen Apparates spielen Umstrukturierungen innerhalb der extrazellulären Matrix (ECM) eine große Rolle. In den letzten Jahren standen die nicht-myozytären Zellpopulationen, insbesondere die kardialen Fibroblasten, und ihre Synthese-, Abbau- und Sekretionsprodukte im Hinblick auf Gefügedilatation und Fibroseinduktion im Rahmen des kardialen Remodelings zunehmend im Mittelpunkt des Interesses (Brown RD et al., 2005).

Die kardiale ECM besitzt eine hochdifferenzierte strukturelle Organisation. Die Myozyten werden von einer Basalmembran umgeben, deren Hauptkomponente nichtfilamentöses Typ IV-Kollagen darstellt. Sie sind eingebettet in endomysiales Bindegewebe, ein lockeres Netzwerk aus den fibrillären Kollagenen Typ I und Typ III sowie kleineren Mengen an Kollagenen der Typen IV, V und VI, Elastin, Laminin, Proteoglykanen und Glykosaminoglykanen (Bosman FT et al., 2003; Jugdutt BI, 2003). Benachbarte Myozyten werden zusätzlich durch Kollagenquerverstrebungen miteinander verbunden und durch eine Kollagenscheide (Perimysium) zu größeren Gruppen zusammengefasst. Mehrere perimysiale Bündel bilden eine strukturelle Einheit innerhalb der gemeinsamen kollagenen Faszie des Epimysiums. Kapillaren und kleine Koronargefäße werden über Kollagenfasern in die ECM integriert (Eghbali M et al., 1990; Rossi MA, 1998).

Kollagen Typ I besitzt eine heterotrimere Substruktur aus $\alpha 1(I)$ - und $\alpha 2(I)$ -Untereinheiten und repräsentiert das Hauptsyntheseprodukt der kardialen Fibroblasten (etwa 80% des kardialen Kollagengehaltes) (Bashey RI et al. 1992; Pelouch V et al., 1994). Typ I-Fasern sind im allgemeinen kaliberstärker und weniger flexibel, weshalb der Gehalt an Typ I-Kollagen wesentlich die myokardiale Compliance mitbedingt (Weber KT et al., 1988). Kollagen Typ III besteht aus drei identischen $\alpha 1(III)$ -Untereinheiten und macht ungefähr 10% des kardialen Kollagengehaltes aus (Bashey RI et al., 1992; Pelouch V et al., 1994). Typ III-Polymere bilden als relativ dünnkalibrige Fasern feine retikuläre Netzwerke geringerer

Spannkraft, jedoch höherer Elastizität. Obwohl der Gesamtkollagengehalt nur etwa 5% der Herzgewichtes beträgt, besitzt Kollagen eine 10000-50000fach größere intrinsische Steifheit als relaxiertes Myokard (Lijnen PJ et al., 2000).

Die Kollagen-Matrix garantiert einerseits die strukturelle Integrität der Myozyten, vermittelt andererseits jedoch auch funktionelle Leistungen wie die Summation der myozytären Einzelverkürzungen zur Ventrikelkontraktion und die myofibrilläre Synchronisation über Kollagen-Integrin-Zytoskelett-Verbindungen. Unregelmäßigkeiten oder Schwachstellen innerhalb dieses Netzwerkes resultieren in einem Verlust des normalen Gefügezusammenhaltes mit nachfolgender Verstärkung bestehender pathologischer Beanspruchungsmuster (Spinale FG, 2002).

Synthese und Degradation der Komponenten der extrazellulären Matrix unterliegen strengen Regulationsmechanismen. Die Kollagenbiosynthese wird auf Transkriptionsebene über fibrogene Wachstumsfaktoren sowie posttranskriptionell über die Expression des Schlüsselenzyms Prolin-4-Hydroxylase modifiziert (Jugdutt BI, 2003; Lijnen PJ et al., 2003). Fibrilläres Kollagen wird in den kardialen Fibroblasten als Pro-Kollagen synthetisiert. Nach Sekretion in den Extrazellulärraum und proteolytischer Abspaltung der amino- und carboxyterminalen Propeptide werden die Kollagenmonomere zu unreifen Fibrillenformationen assoziiert. Durch Quervernetzung über hydroxylierte Lysin- und Prolinreste entstehen reife Kollagenfibrillen hoher mechanischer Stabilität mit einer Halbwertszeit von bis zu 100 Tagen (Brown RD et al., 2005).

Der Kollagenabbau erfolgt schrittweise durch zink-abhängige proteolytische Enzyme aus der Familie der Matrix Metalloproteinasen (MMP). Die MMPs sind wesentlich am physiologischen Gewebeumbau beteiligt und werden von diversen Zelltypen konstitutiv exprimiert (Spinale FG, 2002). Eine Dysregulation der MMP-Expression findet sich bei zahlreichen pathologischen Prozessen (Nelson AR et al., 2000; McDonnell S et al., 1999). Die MMP-Familie umfasst derzeit mehr als 20 Subtypen (Woessner JF Jr., 1998; Woessner JF Jr. et al., 2000 [1]), welche jeweils einem der beiden Phänotypen (membrangebunden oder löslich) zugeordnet werden können. Die membranständigen MMPs (MT-MMPs) werden intrazellulär über einen Pro-Protein-Konvertase-Pathway modifiziert und sind nach Integration in die Zellmembran ohne weitere Strukturänderung proteolytisch aktiv. Sie spielen eine wesentliche Rolle im Rahmen der fokalen ECM-Degradation sowie der extrazellulären Aktivierung löslicher MMP-Subtypen. Im Gegensatz zu diesen unterliegen sie jedoch keiner strengen endogen-inhibitorischen Kontrolle, da die TIMPs nicht effektiv an sie binden können (Spinale GS, 2002). Die löslichen MMPs bilden den Hauptanteil der bisher bekannten MMP-Isoformen. Sie werden als latente Zymogene (Pro-MMPs) in den Extrazellulärraum sezerniert und durch enzymatische Spaltung der Propeptidregion in ihre aktiven Formen überführt. Die Aktivierung kann sowohl durch Serin-Proteasen als auch durch andere MMP-Subtypen erfolgen (Nagase H, 1997; Woessner JF Jr. et al., 2000 [2]). Durch Konformationsänderung wird das katalytische Zentrum exponiert und für die Substratanlagerung freigegeben. Bindungsspezifität wird hierbei über zusätzliche Interaktionen zwischen komplementären Sequenzen des jeweiligen Substrates und der

carboxyterminalen Region der spaltenden MMP erreicht. Die katalytische Domäne eignet sich infolge signifikanter Sequenzhomologien bei verschiedenen MMP-Subtypen nicht zur Substratdifferenzierung (Woessner JF Jr. et al., 2000 [1]); Knauper V, 1998). Die Kollagenasen spalten Peptidbindungen von fibrillären Kollagenen in ¼- und ¾-Segmente. Die Gelatinasen unterscheiden sich von den anderen Isoformen (Kollagenasen, Stromelysinen, MT-MMPs) durch eine „fibronectin-like region“, an der u.a. RGD-(Arg-Gly-Asp-)Sequenzen proteolytisch gespalten werden können. RGD-Domänen beteiligen sich als extrazelluläre Kontaktsequenzen an der Vermittlung von Zell-ECM-Interaktionen über transmembranöse Integrine (Birkedal-Hansen H, 1993).

Von den bisher bekannten MMPs sind im humanen Myokard insbesondere die folgenden wesentlich für Umstrukturierungsprozesse verantwortlich:

Bezeichnung	systematisch	traditionell	Substrat/ Funktion
Kollagenasen	MMP-1	Interstitielle Kollagenase	Kollagen Typen I, II, III, VII, BM
	MMP-13	Kollagenase 3	Kollagen Typen I, II, III
Gelatinasen	MMP-2	Gelatinase A	Gelatine, Kollagen Typen I, IV, V, VII, BM
	MMP-9	Gelatinase B	Gelatine, Kollagen Typen IV, V, XIV, BM
Stromelysine	MMP-3	Stromelysin 1	Fibronektin, Laminin, Kollagen Typen III, IV, IX, MMP-Aktivierung
MT-MMPs	MMP-14	MT-MMP1	Fibronektin, Laminin, Kollagen Typen I, II, III, MMP-Aktivierung

Tab. 1:
MMPs im humanen Myokard (nach Spinale FG, 2002). BM: Basalmembranbestandteile

Die MMP-Aktivität wird auf mehreren Ebenen (transkriptionell, posttranskriptionell, posttranslationell) kontrolliert und modifiziert (Brown RD et al., 2005). Unter den verschiedenen Mechanismen nimmt die endogen-inhibitorische Regulation durch sogenannte TIMPs (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases) eine zentrale Position ein. TIMPs binden aktive MMPs im Verhältnis 1:1, wodurch diese in ihrer proteolytischen Funktion gehemmt werden. TIMP-1, -2 und -4 werden regelmäßig im humanen Myokard exprimiert (Spinale FG, 2002). TIMP-4 scheint dabei quantitativ zu überwiegen (Li YY et al., 1999). Über die MMP-Inhibition hinaus weisen TIMPs in vitro zahlreiche weitere biologische Funktionen wie Beeinflussung von Zellproliferation und -metabolismus auf (Baker AH et al., 1998; Greene J et al., 1996).

Das Zusammenspiel von MMPs und TIMPs bestimmt Ausmaß und Dynamik des ECM-Remodelings und damit die Progression der Herzinsuffizienz. Korrelationen zwischen Gefügedilatation und erhöhter MMP- bzw. verminderter TIMP-Aktivität einerseits sowie Fibrose und erniedrigter MMP- bzw. vermehrter TIMP-Aktivität andererseits konnten sowohl im Tiermodell als auch bei Untersuchungen am Menschen nachgewiesen werden (Thomas CV et al., 1998; Li YY et al., 1998; Tyagi SC et al., 1996).

Das Gesamtbild der morphologischen Veränderungen wird maßgeblich durch die komplexen Wechselwirkungen der beschriebenen neurohormonalen Systeme beeinflusst (Böhm M et al., 1999; Sadoshima J et al., 1993). An der Vermittlung und Modulation dieser adaptiven Prozesse sind vielfach weitere Mediatorsysteme beteiligt, insbesondere die Wachstumsfaktoren der TGF β (Transforming Growth Factor β)-Familie.

2.2.3. Wirkungen von TGF β und seinen Rezeptoren

Die TGF β -Superfamilie reguliert zahlreiche Zellfunktionen wie Proliferation, Differenzierung, Migration, Adhäsion und Apoptose und spielt somit eine bedeutende Rolle in physiologischen und pathologischen Prozessen. Bei Säugetieren wurden bisher drei verschiedene TGF β -Isoformen (TGF β_{1-3}) identifiziert (Schiller M et al., 2003).

Die reifen Faktoren liegen als Homodimere vor, deren Untereinheiten über eine Disulfidbrückenbindung assoziiert sind. Jede Untereinheit enthält als gemeinsames Strukturmerkmal in der C-terminalen Region ein „Cystin-Knoten-Motiv“ aus sechs über Disulfidbrücken zu einer Ringformation verbundenen Cysteinresten (Schlunegger MP et al., 1992). Die Faktoren werden als inaktive Formen in Komplexen mit einem sogenannten „latenten TGF β -Bindungsprotein“ (LTGF-BP) sezerniert und durch proteolytische Spaltung aktiviert (Sporn MB et al., 1990; Kanzaki T et al., 1990).

Die Signaltransduktion erfolgt über transmembranöse Serin-Threonin-Rezeptor-Komplexe (TGF β -Typ I-Rezeptoren (T β RI, 53kDa) und TGF β -Typ II-Rezeptoren (T β RII, 70-80kDa)) sowie Smad-Proteine als deren Downstream-Effektoren (Massague J et al., 2000; Piek E et al., 1999). Die TGF β -Rezeptoren sind Glykoproteine aus einer N-terminalen Cystein-reichen extrazellulären Domäne, einer hydrophoben Transmembranregion und einer C-terminalen zytoplasmatischen Serin-Threonin-Kinase-Domäne. Die T β RI besitzen zusätzlich ein Glycin- und Serin-reiches Regulationselement (GS-Region) im proximalen intrazellulären Anteil. Die extrazelluläre Bindung von TGF β an T β RII induziert die Bildung einer aktivierten heterotetrameren Rezeptor-Formation aus T β RI und T β RII. T β RII phosphoryliert über seine intrinsische Kinase-Funktion die regulatorische GS-Region von T β RI, wodurch dessen Serin-Threonin-Kinase-Domäne aktiviert wird und konsekutiv R-Smads phosphoryliert. T β RI wird in unphosphorylierter Form durch Assoziation mit FKBP12 im inaktiven Zustand stabilisiert (Massague J, 1998; Huse M et al., 1999). Smad-Proteine vermitteln und modifizieren die Übertragung der Rezeptorsignale zwischen Zellmembran und Zellkern. Die Smads werden aufgrund struktureller und funktioneller Unterschiede eingeteilt in R-Smads (Rezeptor-assoziierte Smads: Smad2 und Smad3), co-Smads (assoziiieren im Rahmen der Signaltransduktion mit R-Smads: Smad4) und I-Smads (inhibieren die Funktion von T β RI, R-Smads und co-Smads: Smad6 und Smad7) (Schiller M et al., 2003). SARA kontrolliert die zelluläre Lokalisation von R-Smads und erleichtert dadurch ihre Rekrutierung nach Rezeptoraktivierung (Tsukazaki T et al., 1998). Phosphorylierte R-Smads bilden mit co-Smads heterodimere Komplexe, welche im Zellkern alleine oder in Interaktion mit anderen Transkriptionsfaktoren die Expression spezifischer Gensequenzen modulieren (Massague J

et al., 2000). Abb. 5 zeigt schematisch eine Darstellung der TGF β -Signaltransduktion via TGF β -Rezeptor/ Smad-Aktivierung:

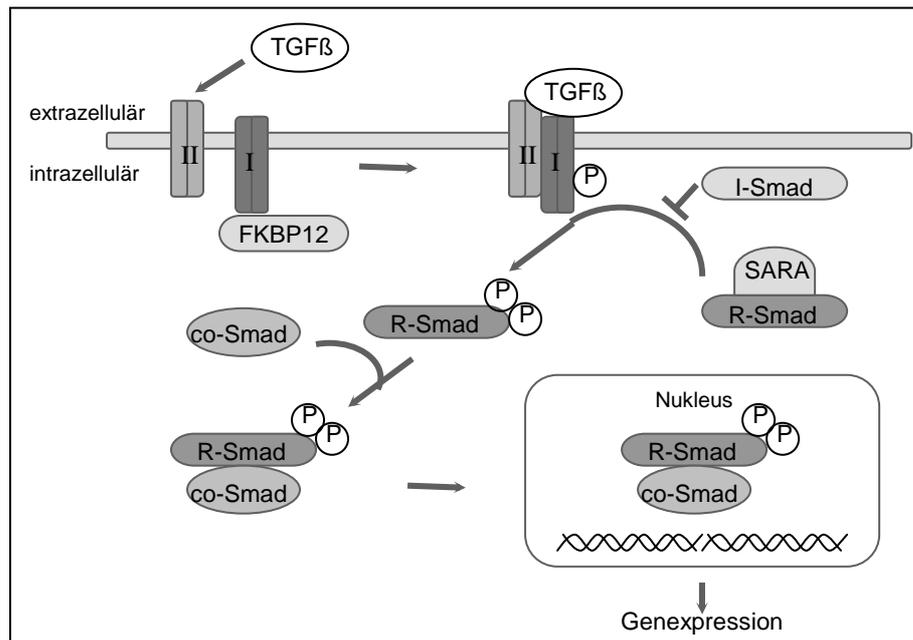


Abb.5: TGF β -Signaltransduktion via TGF β -Rezeptor/ SMAD-Aktivierung (nach Schiller M et al., 2003). TGF β : Transforming Growth Factor β , I: TGF β -Typ I-Rezeptor, II: TGF β -Typ II-Rezeptor, -P: Phosphatrest, Smad: SMA-/ MAD-related, FKBP12: FK506-Binding Protein, SARA: Smad Anchor for Receptor Activation

TGF β_1 ist wesentlich an der Pathogenese von Fibrosierungsprozessen in zahlreichen Organsystemen beteiligt (Border WA et al., 1994; Roberts AB et al., 1993). In vitro-Untersuchungen zeigen, dass TGF β_1 die Produktion von ECM-Komponenten durch kardiale Fibroblasten induziert (Villareal FK et al., 1996; Heimer R et al., 1995; Chua CC et al., 1991; Eghbali et al., 1991), die Fibroblasten-Proliferation stimuliert und deren phänotypische Konversion zu Myofibroblasten moduliert (Tomasek JJ et al., 2002; Sappino AP et al., 1990). In kultivierten neonatalen Myozyten bewirkt TGF β_1 eine Re-Expression von fetalen kardialen Genmustern (Brand T et al., 1995; Parker TG et al., 1990).

TGF β_1 -Überexpression in vivo bei transgenen Mäusen führt sowohl zu interstitieller Fibrose als auch zu myozytärer Hypertrophie (Nakajima H et al., 2000; Rosenkranz S et al. 2002). Dagegen entwickeln heterozygote TGF β_1 (+/-)-defiziente Mäuse mit Verlust eines TGF β_1 -Allels signifikant weniger Fibrose des alternden Herzens als entsprechende Kontrollmäuse (Brooks WW et al., 2000). Funktionelle Blockade der TGF β_1 -Signaltransduktion durch neutralisierende Antikörper verhindert eine Fibrose-Entwicklung bei Ratten mit ventrikulärer Druckbelastung (Kuwahara F et al., 2002).

Erhöhte TGF β_1 -mRNA-Konzentrationen werden sowohl bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (Pauschinger M et al., 1999; Li RK et al., 1997) als auch in experimentellen Modellen bei Myokardischämie (Casscells W et al., 1990; Thompson NL et al., 1988), Koronarer Herzerkrankung (Wünsch M et al., 1991) oder druckinduzierter Hypertrophie gefunden (Villareal FK et al., 1992; Komuro IYK et al., 1991). Insbesondere der Übergang der stabilen Myokardhypertrophie zur Herzinsuffizienz ist mit einer signifikanten

myokardialen TGF β_1 -mRNA-Heraufregulation assoziiert (Boluyt MO et al., 1994; Song H et al., 1997).

Unabhängig von den direkten Wirkungen von TGF β_1 auf myokardiales Gewebe gibt es Hinweise auf Interaktionen mit den Systemen der neurohormonalen Aktivierung wie dem sympathischen Nervensystem und dem RAAS. So stimulieren Noradrenalin und Angiotensin II die TGF β_1 -Expression in kardialen Myozyten und nicht-myozytären Zellpopulationen (Bambi B et al., 1991; Fisher SA et al., 1995; Chua CC et al., 1994). TGF β_1 beeinflusst in vitro die sympathische Signaltransduktion durch Modulation der β -Adrenozeptordichte und -aktivität (Iizuka K et al., 1994; Nogami M et al., 1994). Desweiteren induziert und reguliert TGF β_1 in Kardiomyozyten die Hypertrophieantwort auf β -adrenerge Aktivierung (Schlüter KD et al., 1995). Die Vermittlung von Angiotensin II-Effekten im Rahmen des kardialen Remodelings scheint maßgeblich durch autokrine oder parakrine TGF β_1 -Wirkungen mitbedingt zu werden (Schultz JE et al., 2002; Moriguchi Y et al., 1999).

Durch seine pleiotropen Wirkungen und seine Intermediärfunktion innerhalb diverser biologischer Systeme nimmt TGF β_1 im pathophysiologischen Netzwerk des kardialen Remodelings eine Schlüsselposition ein und stellt damit einen wichtigen Ansatzpunkt der Herzinsuffizienzforschung dar.