

## 6. DISKUSSION

Der Stellenwert von TGF $\beta$ <sub>1</sub> bei Remodelingprozessen in verschiedenen Geweben ist hinlänglich bekannt und wurde durch zahlreiche Studien belegt. Im Myokard wird eine vermehrte TGF $\beta$ <sub>1</sub>-Expression insbesondere bei pathologischen Adaptationsvorgängen und beim Übergang zur manifesten Herzinsuffizienz beobachtet. Hierbei finden sich als morphologisches Korrelat Veränderungen sowohl auf ECM- als auch auf Myozytenebene. Prävention bzw. Regression von Fibrose und Hypertrophie repräsentieren bedeutende Ziele der Herzinsuffizienzforschung. Antihypertrophe Effekte wurden bereits für mehrere Substanzklassen beschrieben, antifibrotische Effekte dagegen -insbesondere in vivo- bisher nur unzureichend untersucht. Regulatorisch scheinen im pathophysiologischen Netzwerk des kardialen Remodelings insbesondere die beiden Hauptsysteme der neurohormonalen Aktivierung, RAAS und sympathisches Nervensystem, eine zentrale Rolle zu spielen (Sun Y et al., 1998; Takahashi N et al., 1994, Kupfahl C et al., 2000). Die vorliegende Arbeit fokussiert anhand des TGF $\beta$ <sub>1</sub>-transgenen Mausmodells in vivo mögliche Cross-Talk-Mechanismen zwischen TGF $\beta$ -System, RAAS und sympathischem Nervensystem sowie daraus resultierende Ansätze zur spezifischeren und differentielleren therapeutischen Beeinflussung von Fibrose und Hypertrophie.

### 6.1. Konsequenzen der TGF $\beta$ <sub>1</sub>-Überexpression in Alb/TGF $\beta$ <sub>1</sub>(Cys<sup>223,225</sup>Ser)-transgenen Mäusen

Wie bereits in entsprechenden Voruntersuchungen an Alb/TGF $\beta$ <sub>1</sub>(Cys<sup>223,225</sup>Ser)-transgenen Mäusen dargelegt werden konnte (Seeland U et al., 2002; Rosenkranz S et al., 2002), führt die TGF $\beta$ <sub>1</sub>-Überexpression zu einer relevanten Myokardhypertrophie, welche sich sowohl in strukturellen als auch in funktionellen Veränderungen manifestiert und in einer Übersterblichkeit resultiert.

Die transgenen Tiere zeigten gegenüber den nicht-transgenen Wildtypen eine signifikante Zunahme des absoluten Herzgewichtes bei vergleichbarem Körpergewicht und damit auch eine signifikante Zunahme des relativen Herzgewichtes. Echokardiographisch konnte ergänzend durch Untersuchungen der Arbeitsgruppe von PD Dr. S. Rosenkranz (Universität zu Köln) eine den Daten des Herzgewichtes vergleichbare Beeinflussung der LV-Masse mit signifikant erhöhter LV-Masse der transgenen Tiere gegenüber den nicht-transgenen Wildtypen nachgewiesen werden (Rosenkranz S et al., 2003). Auf mikromorphologischer Ebene war diese Hypertrophie sowohl durch eine myozytäre Hypertrophiereaktion als auch durch eine interstitielle Fibroseinduktion gekennzeichnet.

Hinsichtlich des myozytären Phänotyps zeichneten sich die transgenen Tiere durch eine deutliche Zunahme von Durchmesser, Umfang und Fläche aus. Darüber hinaus kam es zu einer Heraufregulation der ANF-mRNA-Expression als Ausdruck eines gesteigerten hypertrophen Phänotyps. Ältere Studien in vitro (Schlüter KD et al., 1995; Iizuka K et al., 1994; Nogami M et al., 1995; Kimura M et al., 1999) und in vivo (Rosenkranz S et al., 2000; Haeuseler C et al., 2000) implizieren hinsichtlich der Genese dieser Hypertrophieantwort

eine TGF $\beta_1$ -induzierte vermehrte Ansprechbarkeit auf  $\beta$ -adrenerge Stimulation durch direkte oder indirekte Modulationen der  $\beta$ -adrenergen Signaltransduktion. Die sich ergebenden funktionellen Konsequenzen bezüglich Inotropie und kontraktile Reserve hängen im wesentlichen von Qualität und Quantität der  $\beta$ -Adrenozeptor-Modulation und Dauer der sympathischen Stimulation ab (Engelhardt S et al. 1999; Milano CA et al. 1994; Iwase M et al., 1997). Insbesondere bei exzessiver und chronischer  $\beta$ -adrenerger Stimulation ergaben sich in zahlreichen Studien pathophysiologisch schädigende Effekte (Böhm M et al., 1999; Ligett SB et al., 2000; Gao MH et al., 1999). Echokardiographisch konnte unter diesem Aspekt ebenfalls durch Untersuchungen von PD Dr. S. Rosenkranz in den transgenen Tieren und in den nicht-transgenen Wildtypen eine vergleichbare basale Ejektionsfraktion als Ausdruck einer erhaltenen systolischen LV-Funktion in Ruhe nachgewiesen werden. Dagegen zeigten funktionelle Untersuchungen der kontraktile Reserve unter sympathischer Stimulation (Dobutamin-Stress-Echokardiographie in vivo und Messung der Einzelzell-Verkürzung isolierter linksventrikulärer Myozyten in vitro) übereinstimmend, dass bei vergleichbarer basaler Kontraktilität die Ansprechbarkeit auf  $\beta$ -adrenerge Stimulation in den transgenen Tieren signifikant vermindert war. Unter maximaler Belastung im Rahmen der Dobutamin-Stress-Echokardiographie nahm die LV-EF in TG im Vergleich zu WT signifikant geringer zu. Korrespondierende Befunde konnten anhand der Einzelzell-Verkürzung isolierter linksventrikulärer Myozyten unter Isoprenalin-Stimulation erhoben werden (Rosenkranz S et al., 2003). Somit ergaben sich bei den transgenen Tieren neben der morphologischen Hypertrophie der Myozyten Hinweise für eine systolische Dysfunktion.

Die Untersuchungen des Remodelings der extrazellulären Matrix zeigten in den transgenen Tieren gegenüber den nicht-transgenen Wildtypen eine vierfach erhöhte Kollagenexpression. Polarisationsoptisch konnte hierbei ein Überwiegen der Kollagen I-Fraktion gegenüber der Kollagen III-Fraktion nachgewiesen werden. Typ I-Fasern weisen als relativ dickkalibrige Fasern eine hohe Spannkraft und Stabilität bei geringerer Flexibilität und Elastizität auf und tragen somit wesentlich zur myokardialen Steifheit bei (Weber KT et al., 1988). Die vermehrte Kollagenexpression auf Proteinebene ließ erhöhte Pro-Kollagen-mRNA-Konzentrationen auf Nukleinsäureebene erwarten. Tatsächlich ergaben sich jedoch in den transgenen Tieren gegenüber den nicht-transgenen Wildtypen keine relevanten Änderungen der Pro-Kollagen-mRNA-Expression. Möglicherweise führt die vermehrte extrazelluläre Kollagendeposition zu einer Suppression der entsprechenden nukleären Transkription der Pro-Kollagen-Gene und folglich verminderter Pro-Kollagen-mRNA-Synthese in Form eines negativen Feedback-Mechanismus. Darüber hinaus scheinen posttranskriptionale und insbesondere posttranslationale intra- und extrazelluläre Regulationen wesentlichen Einfluss auf die Kollagenexpression auszuüben. Ausmaß und Dynamik des Remodelings sind abhängig von komplexen Interaktionen zwischen extrazellulärer Matrix, degradierenden Matrix Metalloproteinasen (MMPs) und deren endogenen Inhibitoren, den Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (TIMPs). Ein Gleichgewicht zwischen den genannten Faktoren stellt eine unabdingbare Voraussetzung zum Erhalt der strukturellen Integrität des Myokards dar (Tyagi SC et al., 1995). Die

transgenen Tiere wiesen gegenüber den nicht-transgenen Wildtypen eine signifikant verminderte Expression von MMP-13 sowie der aktiven Form von MMP-1 auf, wohingegen die Expression der latenten Form von MMP-1 keine wesentlichen Unterschiede zeigte. Im Gegensatz zu den Kollagenasen kam es zur keiner Regulation der Gelatinasen (MMP-2 und MMP-9), so dass diese im Alb/TGF $\beta_1$ (Cys<sup>223,225</sup>Ser)-transgenen Mausmodell offensichtlich eine untergeordnete Rolle spielen. Alle untersuchten Inhibitoren (TIMP-1, TIMP-2 und TIMP-4) waren in den transgenen Tieren im Vergleich zu den nicht-transgenen Wildtypen signifikant hochreguliert. Als Konsequenz der verminderten Kollagenasen- und vermehrten Inhibitoraktivität resultiert eine Turnoverdysbalance mit Verschiebung des Gleichgewichtes zugunsten der ECM-Deposition. Quantität und Qualität dieser interstitiellen Fibrosierung haben entscheidenden Einfluss auf Relaxationsfähigkeit und Compliance und damit auf Determinanten der diastolischen Funktion (Yamamoto K et al., 2002; Wu Y et al., 2000; Mac Kenna DA et al. 1994). Somit könnte bei den transgenen Tieren der vermehrte Kollagengehalt zu einer diastolischen Dysfunktion beitragen.

## **6.2. Effekte der pharmakologischen Therapie auf das kardiale Remodeling in Alb/TGF $\beta_1$ (Cys<sup>223,225</sup>Ser)-transgenen Mäusen**

Die Myokardhypertrophie und das kardiale Remodeling der Alb/TGF $\beta_1$ (Cys<sup>223,225</sup>Ser)-transgenen Mäuse erwiesen sich unter pharmakologischer Therapie in Abhängigkeit der jeweils eingesetzten Substanz als differentiell modulierbar hinsichtlich antihypertropher, antifibrotischer und funktioneller Aspekte.

$\beta$ -Adrenozeptor- und spezifische TGF $\beta_1$ -Rezeptor-Antagonisten zeigten vor allem einen antihypertrophen Effekt mit Normalisierung des myozytären Phänotyps. So kam es sowohl unter Metoprolol als auch unter sTGF $\beta_1$ -RA zu einer signifikanten Abnahme von absolutem und relativem Herzgewicht sowie der mikromorphologischen Parameter Durchmesser, Umfang und Fläche. Echokardiographisch ergab sich korrespondierend eine signifikante Reduktion der LV-Masse (Rosenkranz S et al., 2003). Darüber hinaus konnte auf Nukleinsäureebene eine Herabregulation der ANF-mRNA-Expression nachgewiesen werden. Die echokardiographisch gemessene basale systolische LV-Funktion in Ruhe zeigte unter Metoprolol und sTGF $\beta_1$ -RA keine wesentlichen Veränderungen. Die funktionellen Untersuchungen der kontraktiven Reserve ergaben unter beiden Substanzen eine Normalisierung der systolischen LV-Funktion unter sympathischer Stimulation (Rosenkranz S et al., 2003).

Die fibroseinduzierenden Wirkungen von TGF $\beta_1$  wurden durch Blockade des  $\beta$ -Adrenozeptors und durch TGF $\beta_1$ -Antagonismus zwar beeinflusst, jedoch insgesamt nur geringfügig verändert. So kam es weder unter Metoprolol noch unter sTGF $\beta_1$ -RA zu einer signifikanten Reduktion der interstitiellen Kollagenexpression. Die MMP/TIMP-Balance wurde durch Metoprolol stärker beeinflusst als durch sTGF $\beta_1$ -RA (signifikante Heraufregulation der aktiven Form von MMP-1 und signifikante Herabregulation von TIMP-1 unter Metoprolol, dagegen lediglich signifikante Herabregulation von TIMP-4 unter sTGF $\beta_1$ -

RA), im Vergleich zu Telmisartan bei beiden Substanzen allerdings ohne signifikanten Effekt auf die interstitielle Fibrosierung.

Der  $AT_1$ -Rezeptor-Antagonismus zeichnete sich vor allem durch seinen antifibrotischen bzw. fibrosemodulierenden Einfluss aus. So kam es unter Telmisartan zu einer bedeutenden Reduktion der interstitiellen Kollagenexpression. Auf Nukleinsäureebene konnte dagegen unter Telmisartan kein signifikanter Unterschied in der Expression der Pro-Kollagen-Gene nachgewiesen werden. Auf Proteinebene induzierte Telmisartan darüber hinaus eine signifikante Regulation von MMPs und TIMPs mit Heraufregulation von MMP-13 und der aktiven Form von MMP-1 sowie Herabregulation von TIMP-1 und TIMP-4. Im Gegensatz zu den Kollagenasen wurden die Gelatinasen nicht reguliert (weder im Vergleich zwischen TG und WT noch unter pharmakologischer Therapie).

Der myozytäre Phänotyp wurde durch Blockade des  $AT_1$ -Rezeptors in deutlich geringerem Ausmaß als durch Blockade des  $\beta$ -Adrenozeptors bzw. durch  $sTGF\beta_1$ -Antagonismus beeinflusst. So zeigte zwar die gemessene Herzmasse eine signifikante, die echokardiographisch bestimmte LV-Masse jedoch lediglich eine nicht signifikante Reduktion. Hinsichtlich der Mikromorphologie und der ANF-mRNA-Expression konnte auch unter Telmisartan ein antihypertropher Effekt nachgewiesen werden. Die unter Telmisartan echokardiographisch gemessene basale systolische LV-Funktion in Ruhe korrespondierte mit den Werten der übrigen Behandlungsgruppen. Dagegen konnte durch  $AT_1$ -Rezeptor-Antagonismus nur eine geringe Verbesserung der kontraktilen Reserve unter sympathischer Stimulation erreicht werden (Rosenkranz S et al., 2003).

### **6.3. Angiotensin II/ $TGF\beta_1$ -Cross-Talk im pathophysiologischen Netzwerk des kardialen Remodelings**

Angiotensin II (ATII) induziert im Myokard direkte und indirekte zelluläre Effekte, wobei die jeweiligen Signaltransduktionswege zellspezifisch variieren können (Zou Y et al., 1998). In kardialen Fibroblasten stimuliert ATII überwiegend direkt via  $AT_1$ -Rezeptor Proliferation und ECM-Protein-Synthese (Bouzeqrhane F et al., 2002; Schrob W et al., 1993). In kardialen Myozyten bewirkt ATII nur in neonatalen Zellen direkte Wachstumseffekte, wohingegen in adulten Zellen indirekte Wirkungen über induzierte Wachstumsfaktoren und entsprechende autokrine und parakrine Mechanismen im Vordergrund zu stehen scheinen (Wada H et al., 1996; Sadoshima J et al., 1993; Dostal DE et al., 2001). Mehrere in vitro-Studien konnten zeigen, dass ATII in kardialen Fibroblasten, Myofibroblasten und Myozyten eine Heraufregulation von  $TGF\beta_1$  bewirkt (Moriguchi Y et al., 1999; van Wamel et al., 2002; Gray MO et al. 1998). Darüber hinaus ergaben sich auch in vivo Hinweise für eine  $TGF\beta_1$ -Induktion durch ATII-Stimulation, welche jeweils unabhängig von ATII-bedingten Blutdruckveränderungen waren (Kim S et al., 1995; Crawford D et al., 1994). Die ATII-induzierte Heraufregulation von  $TGF\beta_1$  korreliert mit dem Ausmaß von Fibrose, Hypertrophie und der Re-Expression von fetalen kardialen Genmustern und konnte mehrfach bereits vor Ausbildung der entsprechenden morphologischen Veränderungen

nachgewiesen werden (Rosenkranz S, 2004). Die Signaltransduktion erfolgt hierbei ebenfalls prädominant via  $AT_1$ -Rezeptor (Everett AD et al., 1994). Entsprechend führte die Applikation eines  $AT_1$ -Rezeptor-Antagonisten bei in vivo-Modellen an Ratten zur Inhibition sowohl der  $TGF\beta_1$ -Induktion als auch der konsekutiven Umbauvorgänge (Tomita H et al., 1998; Tokuda K et al., 2004). Den definitiven Nachweis einer kausalen Interaktion zwischen ATII und  $TGF\beta_1$  erbrachten Untersuchungen an Knock-Out-Mäusen mit vollständiger Defizienz der  $TGF\beta_1$ -Expression. In Abwesenheit von  $TGF\beta_1$  blieben selbst unter hohen Stimulationsdosen von ATII die in den Wildtypen beobachtete Fibroseinduktion und Hypertrophiereaktion aus (Schultz JE et al., 2002). Die genannten Studien implizieren eine Funktion von  $TGF\beta_1$  distal des  $AT_1$ -Rezeptors als Mediator von RAAS- bzw. ATII-Effekten.

An der Signaltransduktion via  $AT_1$ -Rezeptor sind zellspezifisch verschiedene Signalkaskaden sowie Interaktionen mit Transkriptionsfaktoren bzw. Regulator/Promotor-Sequenzen beteiligt. Die ATII-induzierte Heraufregulation von  $TGF\beta_1$  in adulten kardialen Myozyten wird über die NAD(P)H-Oxidase sowie nachfolgende Aktivierung von Proteinkinase C (PKC), p38-MAP-Kinase und des Transkriptionsfaktors Activating Protein 1 (AP-1) vermittelt (Wenzel S et al., 2001). In kardialen Fibroblasten erfolgt die ATII-induzierte Heraufregulation von  $TGF\beta_1$  durch Transaktivierung des EGF(epidermal growth factor)-Rezeptors und nachfolgende Stimulation des Erk (extracellular receptor-linked kinase)-Pathways (Moriguchi Y et al., 1999). Abb. 21 zeigt schematisch mögliche intrazelluläre Wege der ATII-induzierten Heraufregulation von  $TGF\beta_1$ :

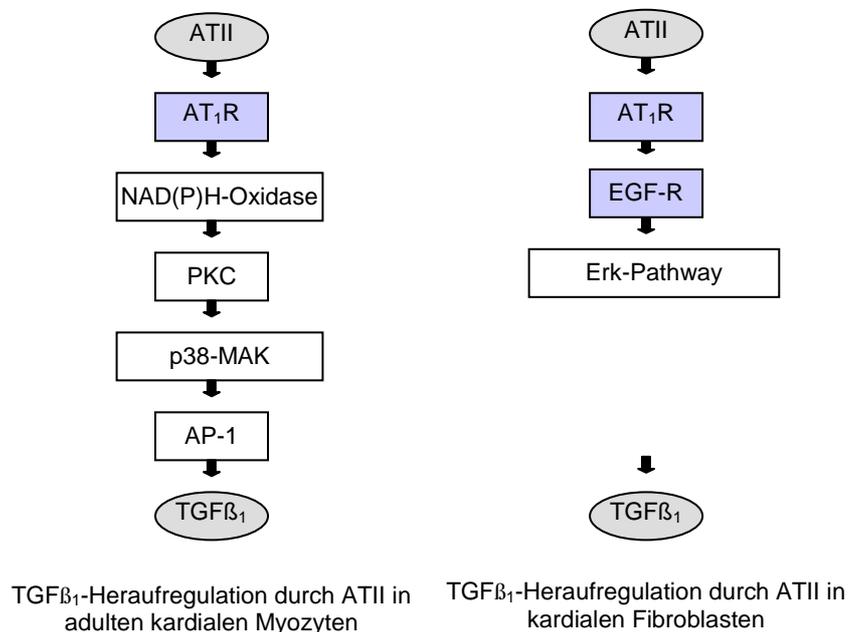


Abb.21:  
 TGF $\beta_1$ -Heraufregulation durch ATII in adulten kardialen Myozyten und kardialen Fibroblasten (modifiziert nach Lim H et al., 2006). ATII: Angiotensin II, AT<sub>1</sub>R: AT<sub>1</sub>-Rezeptor, PCK: Proteinkinase C, p38-MAPK: p38-MAP-Kinase, AP-1: Activating Protein 1, TGF $\beta_1$ : Transforming Growth Factor  $\beta_1$ , EGF-R: Epidermal Growth Factor-Rezeptor, Erk-Pathway: Extracellular Receptor-Linked Kinase)-Pathway

Auch die Regulation der ECM-Protein-Synthese sowie der MMP- und TIMP-Expression in kardialen Fibroblasten obliegt Modalitäten der Signaltransduktion. So

enthalten einige MMPs und TIMPs in ihren Promoter-Regionen Bindungsstellen für AP-1 und sind damit einer direkten Regulation via AT<sub>1</sub>-Rezeptor zugänglich. Sowohl Kollagen- als auch MMP-Synthese können auch indirekt via Mediatoren und deren Signaltransduktionswege oder Transaktivierung anderer Rezeptoren reguliert werden (Runyan CE et al., 2003; Asakura M et al., 2002).

Neben der beschriebenen linearen Abhängigkeit zwischen ATII und TGFβ<sub>1</sub> gibt es Hinweise für Cross-Talk-Mechanismen auf (sub)zellulärer Ebene. TGFβ<sub>1</sub> vermittelt seine zellulären Effekte über zwei verschiedene, dem transmembranösen Rezeptor-Komplex nachgeschaltete Signaltransduktionswege: klassischer Weg via Smad-Aktivierung und alternativer Weg via TAK1-Aktivierung. Der klassische Weg der TGFβ<sub>1</sub>-Signaltransduktion via Smad-Aktivierung wurde bereits ausführlich in den einleitenden Ausführungen beschrieben und wird in Abb. 22 nochmals schematisch zusammengefasst:

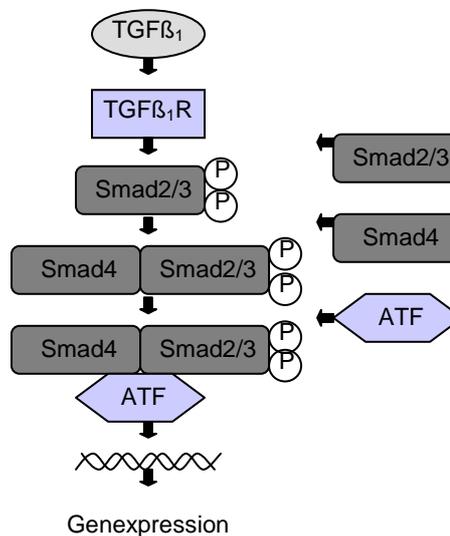


Abb.22:  
Klassischer Weg der TGFβ<sub>1</sub>-Signaltransduktion via Smad-Aktivierung. TGFβ<sub>1</sub>: Transforming Growth Factor β<sub>1</sub>, TGFβ<sub>1</sub>R: Transforming Growth Factor β<sub>1</sub>-Rezeptor, Smad: SMA-/ MAD-related, ATF: Activating Transcription Factor.

Nach Translokation in den Nucleus induziert der R-Smad/Co-Smad-Komplex durch Wechselwirkung mit Transkriptionsfaktoren bzw. Regulator/Promotor-Sequenzen die Expression spezifischer responsiver Gensequenzen. So führt die Aktivierung von AP-1 via Smad-Pathway zur Induktion von Kollagenen, c-Jun und Endothelin und damit wichtiger Faktoren des kardiovaskulären Remodelings (Zhang Y et al., 1998; Wong C et al, 1999; Rodriguez-Pena A et al., 2003). Darüber hinaus scheint die AP-1/Smad-Interaktion als Trigger bei Fibrose- und Apoptoseprozessen nach Myokardinfarkt beteiligt zu sein (Lim H et al., 2006) und auch in der Herabregulation der MMP-Expression bzw. Heraufregulation der TIMP-Expression eine essentielle Rolle zu spielen (Hall MC et al., 2003). Neuere Studien verweisen zudem auf Cross-Talk-Mechanismen zwischen ATII und Smad-Aktivierung. In einem in-vivo-Modell an Ratten mit Myokardinfarkt konnten im Narbengewebe erhöhte Konzentrationen von Smad2 und Smad4 nachgewiesen werden. AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blockade mit Losartan führte zur Normalisierung der Smad-Expression und konsekutiv zu signifikant

reduzierter interstitieller Fibrose sowie zum Erhalt der ventrikulären Funktion. In kultivierten kardialen Fibroblasten promovierte ATII via  $AT_1$ -Rezeptor die Induktion von Smad2 und Translokation von phosphoryliertem Smad2 in den Nukleus (Hao J et al., 2000).

Der alternative Weg der  $TGF\beta_1$ -Signaltransduktion via TAK1-Aktivierung wird schematisch in Abb. 23 dargestellt:

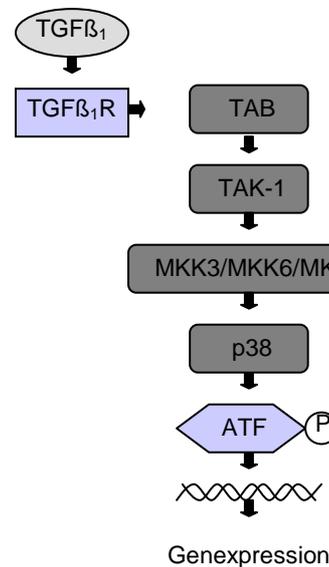


Abb.23:

Alternativer Weg der  $TGF\beta_1$ -Signaltransduktion via TAK1-Aktivierung.  $TGF\beta_1$ : Transforming Growth Factor  $\beta_1$ ,  $TGF\beta_1R$ : Transforming Growth Factor  $\beta_1$ -Rezeptor, TAK-1:  $TGF\beta$  Activated Kinase, TAB: TAK-1 Binding Protein, MAPK: Mitogen Aktivated Protein Kinase, MAPKK: Mitogen Aktivated Protein Kinase Kinase, ATF:Activating Transcription Factor.

TAK-1 ist durch Induktion kardialer Transkriptionsfaktoren wie Csx/Nkx-2.5, GATA-4 und ATF-2 maßgeblich an Differenzierung und Proliferation von kardialen Myozyten beteiligt (Monzen K et al., 2001). Desweiteren resultiert eine Überexpression von TAK-1 im Mausmodell in Hypertrophie, Fibrose, Re-Expression von fetalen kardialen Genmustern sowie schwerer ventrikulärer Dysfunktion (Zhang D et al., 2000). Cross-Talk-Mechanismen innerhalb des TAK-1-Pathways, insbesondere hinsichtlich möglicher Interaktionen mit ATII, sind nach aktueller Datenlage weniger gut untersucht und bleiben daher Gegenstand zukünftiger Studien. Sicherlich bietet die terminale Aktivierung von Transkriptionsfaktoren auch hier Ansatzpunkte für potentielle Wechselwirkungen.

#### 6.4. Stellenwert von $TGF\beta_1$ im pathophysiologischen Netzwerk des kardialen Remodelings

Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit vor dem Hintergrund der aktuellen Studienlage, so wird deutlich, dass  $TGF\beta_1$  im pathophysiologischen Netzwerk des kardialen Remodelings eine Schlüsselposition einnimmt. Neben seinen direkten zellulären Wirkungen ist  $TGF\beta_1$  indirekt als Downstream-Effektor (von ATII) bzw. Upstream-Regulator (von  $\beta_1AR$ ) in beide Hauptsysteme der neurohormonalen Aktivierung, RAAS und sympathisches System, integriert.

ATII induziert die Expression von  $TGF\beta_1$  in kardialen Myozyten und Fibroblasten.  $TGF\beta_1$  stimuliert die Proliferation von Fibroblasten und die ECM-Deposition und trägt somit als Effektor von ATII wesentlich zur interstitiellen Fibrosierung bei. Funktionell resultiert hieraus eine prädominante Beeinflussung von Compliance und Relaxationsfähigkeit und damit der diastolischen Funktion.

$TGF\beta_1$  bewirkt in kardialen Myozyten eine gesteigerte Hypertrophieantwort durch Induktion einer vermehrten Ansprechbarkeit auf  $\beta$ -adrenerge Stimulation infolge Modulationen der  $\beta$ -adrenergen Signaltransduktion und trägt somit als Regulator von  $\beta$ -Adrenozeptoren wesentlich zur zellulären Hypertrophie bei. Funktionell ergibt sich konsekutiv eine vorrangige Beeinflussung von Inotropie und kontraktile Reserve und damit der systolischen Funktion. Abb. 24 stellt die Korrelationen innerhalb dieser Hauptachse des pathophysiologischen Netzwerk schematisch dar:

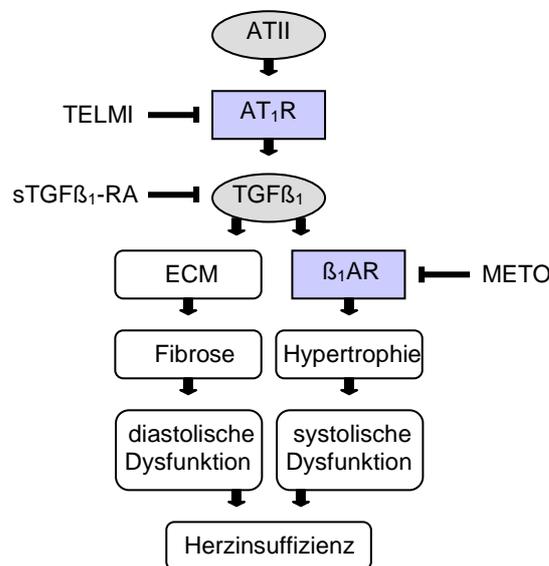


Abb.24:  
Hauptachse des pathophysiologischen Netzwerkes des kardialen Remodelings (modifiziert nach Rosenkranz S et al., 2004). ATII: Angiotensin II,  $AT_1R$ :  $AT_1$ -Rezeptor,  $TGF\beta_1$ : Transforming Growth Factor  $\beta_1$ ,  $TGF\beta_1R$ : Transforming Growth Factor  $\beta_1$ -Rezeptor,  $\beta_1AR$ :  $\beta_1$ -Adrenozeptor, ECM: Extrazelluläre Matrix, TELMI: Telmisartan, s $TGF\beta_1$ -RA:  $TGF\beta_1$ -Rezeptor-Antagonist, METO: Metoprolol.

### 6.5. Stellenwert von $\beta_1$ -Adrenozeptor-Antagonisten, $AT_1$ -Rezeptor-Antagonisten und $TGF\beta_1$ -Antagonisten im kardialen Remodeling

Anhand des  $TGF\beta_1$ -transgenen Mausmodells konnte gezeigt werden, dass das kardiale Remodeling sowohl mit interstitiellen als auch mit zellulären Adaptationsvorgängen einhergeht und diese durch pharmakologische Therapie unterschiedlich moduliert werden können.  $\beta$ -Adrenozeptor-Blockade und  $TGF\beta_1$ -Antagonismus bewirkten vorrangig antihypertrophe Effekte, welche unter Metoprolol stärker ausgeprägt waren als unter s $TGF\beta_1$ -RA.  $AT_1$ -Rezeptor-Antagonismus via Telmisartan induzierte dagegen prädominant eine Regression der interstitiellen Fibrose.

Diese Befunde reflektieren die pathophysiologischen Interaktionen auf (sub)zellulärer Ebene und werden durch die Erkenntnisse klinischer Studien bestätigt. So konnte in der aktuellen LIFE-Studie an hypertensiven Patienten mit LV-Hypertrophie ein Überlebensvorteil unter Losartan, einem AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blocker, im Vergleich zu Atenolol, einem  $\beta$ -Adrenozeptor-Blocker, demonstriert werden, welcher sich als unabhängig von Blutdruckeffekten erwies und durch die Beeinflussung des ECM-Remodelings zumindest miterklärt werden konnte (Wachtell K et al., 2007). In einer weiteren Studie ebenfalls an hypertensiven Patienten mit LV-Hypertrophie wurde unter Losartan eine Reduktion des interstitiellen Kollagengehaltes nachgewiesen, während Atenolol eine Fibroseinduktion bzw. -progression nicht verhindern konnte (Ciulla MM et al., 2004).

Insbesondere die antifibrotische Komponente des AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonismus eröffnet die Option eines spezifischeren und differentielleren Einsatzes der etablierten Basismedikamente in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern zudem eine weitere pathophysiologische Erklärung für die häufig in klinischen Studien belegte synergistische Wirkung der Inhibition von RAAS und sympathischem System. Möglicherweise stellt die Verbindung zu TGF $\beta$ <sub>1</sub> eine gemeinsame Endstrecke dieser Therapieansätze dar.

## 6.6. Ausblicke und offene Fragestellungen

Die morphologischen Veränderungen der TGF $\beta$ <sub>1</sub>-transgenen Mäuse finden ihr funktionelles Korrelat in entsprechenden Einschränkungen der systolischen und diastolischen Funktion. Aufgrund des vermehrten interstitiellen Kollagengehaltes und der daraus resultierenden vermehrten myokardialen Steifheit könnte es sich bei dem Alb/TGF $\beta$ <sub>1</sub>(Cys<sup>223,225</sup>Ser)-transgenen Mausmodell um ein geeignetes Modell zur Charakterisierung insbesondere der diastolischen Herzinsuffizienz handeln. Echokardiographische in vivo-Untersuchungen und in vitro-Messungen der Compliance an isolierten Herzen könnten in diesem Zusammenhang entscheidende Erkenntnisse ermöglichen.

Neben den etablierten Therapieprinzipien (AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonismus und  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonismus) sollten ergänzend auch andere Behandlungsstrategien, insbesondere das Prinzip des Aldosteronantagonismus, untersucht sowie synergistische Effekte herausgearbeitet werden. Im Hinblick auf die enorme klinische Relevanz wären darüber hinaus Untersuchungen von Kombinationstherapien mit AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten,  $\beta$ -Rezeptor-Antagonisten und Aldosteronantagonisten bedeutsam und wünschenswert. Mit Progression der chronischen Herzinsuffizienz kommt es neben der systemischen Synthese via RAAS-Aktivierung im Myokard zur vermehrten lokalen Synthese von Aldosteron, welche nachfolgend über kardiale Mineralokortikoid-Rezeptoren autokrin bzw. parakrin das kardiale Remodeling beeinflusst (Zannad F et al., 2005). In experimentellen Modellen führte chronische Stimulation durch Aldosteron zur Induktion von kardialer Fibrose, wobei sich jedoch die entsprechenden Effektormechanismen von denen bei chronischer Stimulation

durch ATII zu unterscheiden scheinen (Lijnen P et al., 1999; Delcayre C et al., 1999; Zannad F et al., 2005). Sowohl die RALES-Studie als auch die EPHESUS-Studie haben eindrücklich die klinische Evidenz von Aldosteronantagonisten bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz dargelegt. Umso wichtiger erscheinen zusätzliche Untersuchungen zur Identifizierung der Rolle von Aldosteron sowie weiterer Cross-Talk-Mechanismen im Rahmen des komplexen pathophysiologischen Netzwerkes des kardialen Remodelings.