

1. Einleitung

Herzinsuffizienz ist eine der Hauptursachen der menschlichen Morbidität und Mortalität (4). Die Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz liegt bei 0,3 – 2,4% (42;169) und ist einer der häufigsten Gründe für Krankenhausaufenthalte. Daten aus den Framingham-Studien zeigen, dass die Fünfjahres-Mortalität ca. 50% beträgt. Bei symptomatischer koronarer Herzkrankheit oder Kardiomyopathie liegt die Einjahres-Mortalität sogar bei 50%. Patienten versterben durch die Progression der Grunderkrankung oder das Auftreten maligner Herzrhythmusstörungen (96). Somit ist die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz schlechter als bei den meisten Malignomen (182). Trotz des Einsatzes verschiedener Medikamente wie ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorantagonisten, Diuretika, β -Blocker und der damit verbundenen Fortschritte (27;28) bei der Behandlung von herzinsuffizienten Patienten konnte eine Progredienz der Erkrankung bisher nicht verhindert werden (5;56).

Nach den Framingham-Studien (9;60;88;96;97;99) sind koronare Herzerkrankung, arterielle Hypertonie, Kardiomyopathien, Diabetes mellitus (D.m.) (60) und linksventrikuläre Hypertrophie (9;89;99) wesentliche Risikofaktoren, die zu einer Herzinsuffizienz disponieren.

Bei der diabetischen Kardiomyopathie ist eine verlangsamte oder gestörte Relaxation ein zentrales Kennzeichen der linksventrikulären Dysfunktion. Von Bedeutung sind aber auch ein veränderter Myokardstoffwechsel (2), eine abnormale vaskuläre Empfindlichkeit und Reaktivität gegenüber verschiedenen kardiotonen Wirkstoffen (3), eine gesteigerte Steifheit der Ventrikelwand als Folge fibrotischer Prozesse (15) und Veränderungen der Expression und Funktion von Proteinen, die an der elektromechanischen Kopplung maßgeblich beteiligt sind (16). Funktionsstörungen membranärer Ca^{2+} -Transportsysteme, die den intrazellulären Ca^{2+} -Spiegel von Kardiomyozyten im Verlauf des Herzzyklus regulieren, scheinen von besonderer Wertigkeit zu sein.

Zu den Veränderungen am insuffizienten, überlasteten Herz gehören neben der Links- und/oder Rechtsherzhypertrophie auch molekulare Phänotypveränderungen der Kardiomyozyten und Nicht-Muskelzellen. Hierbei ist besonders die bei chronischer Drucküberlastung auftretende reaktive interstitielle Fibrose für die nicht-muskuläre Komponente des Herzens hervor zu heben (77;184;200). Die phänotypischen Veränderungen in hypertrophierten Myozyten betreffen den kontraktilem Apparat, das Zytoskelett, die Signaltransduktion, den Energiestoffwechsel und eine instabile Ca^{2+} -Regulation (17;132). So zeigten Schmitt et al., dass eine dominante Mutation (Arg \rightarrow Cys) im SERCA2a-Modulatorprotein Phospholamban (PLB) eine dilatative Kardiomyopathie und Herzinsuf-

fizienz verursacht und somit eine verfrühte Sterblichkeit bedingt (166). In diesem Zusammenhang spricht vieles dafür, dass eine verminderte SERCA2a-katalysierte Rückbindung (Sarkoendoplasmatisches Retikulum Ca^{2+} -ATPase) von zytosolischem Ca^{2+} in das sarkoplasmatische Retikulum (SR) eine wesentliche Rolle bei der Ca^{2+} -Dysregulation im pathologisch hypertrophierten Kardiomyozyten spielt (6;83;111).

Bei einer physiologischen Hypertrophie des Herzens, wie beispielsweise während der jugendlichen Wachstumsphase oder durch körperliches Training („Sportlerherz“) (125), kommt es zu einer proportionalen Veränderung der Expression verschiedener kardialer Gene sowie verschiedener Zellorganellen und Zellbestandteilen. Im Gegensatz dazu wird bei einer pathologischen Myokardhypertrophie die gesteigerte Expression bestimmter Proteine einzelner Zellorganellen von einer unveränderten oder reduzierten Expression anderer myozytärer Proteine begleitet. Diese Maladaptation führt letztendlich zu einer Herabsetzung der Leistungsfähigkeit der Myokardzelle und somit zu einer Verminderung der gesamten Herzleistung.

Das hypertrophe Wachstum der terminal differenzierten Kardiomyozyten ist in einem überlasteten, adulten Herzmuskel zwar erforderlich, um die ventrikuläre Wandspannung zu halten, doch erweist sich der primär an sich vorteilhafte Kompensationsmechanismus für die Prognose des Patienten als äußerst ungünstig (9;79;99). Dieser, an sich widersprüchliche, Aspekt der kompensatorischen, primär vorteilhaften Herzhypertrophie könnte darauf hinweisen, dass eine myozytäre Hypertrophie bei chronischer Überlast nicht per se für eine spätere Dekompensation entscheidend ist. Vielmehr scheint das eigentliche Problem bei einer sich entwickelnden Herzinsuffizienz die disproportionale Verschiebung im Proteinmuster der Herzmuskelzellen im Sinne einer Maladaptation zu sein.