

Andreas Jonas Udo Hesse

Dr. med.

Die Rolle von Oncostatin M in der degenerativen, kalzifizierenden Aortenstenose

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Erwin Blessing

Die vorliegende Arbeit untersuchte das Vorhandensein des Zytokins Oncostatin M (OSM) in kalzifizierten Aortenklappensegel bei Patienten mit degenerativer Aortenklappenstenosen. Die Pathogenese der Erkrankung beruht auf Endothelschädigungen, welche die Infiltration von Makrophagen und Lymphozyten sowie LDL Molekülen nach sich zieht. In der Folge sklerosiert die Klappe durch Vorgänge der Fibrosierung und Kalzifizierung, welches schließlich zu einem Funktionsverlust und der Stenosierung führt.

OSM befindet sich betont im Bindegewebe der fibrotisch verdickten Fibrosa und wird dort auch von interstitiellen Zellen exprimiert. In früheren Veröffentlichungen wurde der Einfluss von OSM auf die Fibrosierung von Geweben erforscht. Demnach hat OSM Einflüsse auf die Myofibroblastendifferenzierung und beeinflusst die Produktion von Matrixmetalloproteinasen, welche auch für das Matrixremodeling in der Klappe verantwortlich sind. OSM ist möglicherweise direkt für die Fibrosierung der Aortenklappe verantwortlich.

Zudem fand sich OSM im Bereich von sich entwickelnden Kalzifikationen und Ossifikationen. In einem Teil der Gewebe fanden sich leukozytäre Infiltrationen in unmittelbarer Nähe zu den Kalzifikationen, in denen sich OSM sowohl intrazellulär wie parazellulär zeigte. OSM hat ossifizierende Einflüsse im Bereich der Osteoklastendifferenzierung und führt zu einem Anstieg von RANKL und Alkalischen Phosphatase. Das Sezernieren von OSM aus inflammatorischen Zellen im Bereich der Kalzifikationen ist ein Hinweis auf einen entzündungsabhängigen Einfluss von OSM in der Kalzifikation und Ossifikation der Aortenklappe.

Untersuchungen der Serumkonzentration von OSM fanden keine veränderten Konzentrationen in Patienten mit degenerativen kalzifizierenden Aortenklappenstenose. Daraus folgend hat OSM in der degenerativen kalzifizierenden Aortenklappenstenose einen

lokal auf die Aortenklappe begrenzten Einfluss. Auch die OSM Serumkonzentration von Patienten mit koronarer 3 Gefäßerkrankung zeigten keinen Unterschied in Patienten mit degenerativen kalzifizierenden Aortenklappenstenose. Möglicherweise hätten größere Fallzahlen, vorbeschriebene Erhöhungen der Serumkonzentration in Zusammenhang mit der KHK bestätigen können.

Der OSM Gehalt in stenotischen Aortenklappen wurde anhand semiquantitativer Auswertung von immunhistochemischen Färbungen bestimmt. Dabei fanden sich Zusammenhänge zu Herzfunktionsparametern der jeweiligen Patienten. Herzzeitvolumen, Cardiac Index und systolischer AV Gradient sind zum OSM Gehalt der Aortenklappen signifikant negativ korreliert. Erniedrigte myokardiale Pumpfunktion steht somit im Zusammenhang mit gesteigerter OSM Konzentration in den Aortenklappen. Eine Korrelation, welche sich auch in Kardiomyozyten und Herzinsuffizienz findet. OSM könnte somit eine Rolle als Marker der Herzinsuffizienz einnehmen. Veränderungen des laminaren Flusses sind in der Atherosklerose, wie auch in der Aortenklappenstenose dafür bekannt zu Endothelschädigungen zu führen und somit initiierende Einflussfaktoren der Erkrankungen zu sein. Veränderungen des laminaren Stroms könnten möglicherweise einen Einfluss auf die Expression von OSM in der Aortenklappe haben.

OSM nimmt möglicherweise eine zentrale Rolle in der Entstehung und dem Voranschreiten der Aortenklappenstenose ein. Mit Blick auf zukünftige Experimente wären sicherlich die Mechanismen von Scherkräften und ihr Einfluss auf OSM Expression in Leukozyten der Aortenklappe interessant. Mögliche Erklärungen sind in der Translation von bereits bekannten Mechanismen im Bereich der Fibrosierung und Kalzifikation von OSM auf die Aortenklappenstenose zu erwarten. Des Weiteren könnten auch neue therapeutische Ansätze in den Vordergrund rücken. Derzeit wird etwa die therapeutische Blockade von OSM Rezeptoren in Kardiomyozyten zur Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz erforscht. In Zukunft könnten ähnliche Ansätze in der Therapie der degenerativen kalzifizierenden Aortenklappenstenose denkbar sein.