

Clara Emilia Wiebalck
Dr. med.

Biologische Variation von extrazellulären Matrix Biomarkern bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Lutz Frankenstein, M.Sc. Health Economics (LSE)

Die chronische Herzinsuffizienz hat in der alternden Gesellschaft westlicher Nationen eine zunehmende Bedeutung und eine schlechte Prognose. Die Entwicklung neuer Diagnostik-, Prognose- und Therapie-Verfahren ist demnach von hohem sozioökonomischem Nutzen. Extrazelluläre Matrixproteine wie die Matrix-Metalloproteinasen und deren Gewebsinhibitoren sind maßgeblich am Fortschreiten des myokardialen Umbaus und folglich auch der Entwicklung und Erhaltung einer Herzinsuffizienz beteiligt. Sie können als Biomarker im peripheren Blut gemessen werden und stellen somit einen Ansatzpunkt für neue Diagnostik-, Prognose- und Therapie-Verfahren dar. Die Interpretation von seriellen Biomarker-Messungen erfordert Kenntnisse zur biologischen Variation der Marker, da eine Unterscheidung zwischen zufälligen variationsbedingten Konzentrationsänderungen und solchen, die auf einer tatsächlichen Veränderung des klinischen Zustandes beruhen, sonst nicht möglich ist.

Daher wurde in der vorliegenden Studie die biologische Variation der Matrix-Metalloproteinasen 2 und 9 sowie der Gewebsinhibitoren der Metalloproteinasen 1 und 4 bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz bestimmt. Ziel war es herauszufinden, welcher der gegebenen Biomarker bei welchem Messintervall die geringste Variation aufwies.

Insgesamt wurden 50 Patienten anhand von strengen Kriterien für klinische Stabilität eingeschlossen. Die Plasmakonzentrationen der Metalloproteinasen und Gewebsinhibitoren wurden in Messintervallen von drei und sechs Stunden, einer und zwei Wochen mittels enzymatischen Immunadsorptionsverfahren bestimmt. Zusätzlich wurde mittels Inertgasrückatmung und Impedanzkardiographie die hämodynamische Stabilität überprüft und mit externen Elektrokardiogramm-Event-Rekordern der Herzrhythmus über die gesamte Studiendauer überwacht. Aus den mittleren Konzentrationen der Matrix-Metalloproteinase 2 und 9 und des

Gewebshemmer der Metalloproteinase 1 und 4 wurden jeweils der Reference Change Value und die Minimal Important Difference berechnet.

Die bestimmten klinischen und hämodynamischen Parameter waren über den gesamten Studienzeitraum hinweg stabil. Je nach Messintervall ergaben sich Werte für den Reference Change Value zwischen 4,9 und 11% für die Matrix-Metalloproteinase 2, zwischen 26,4 und 56,7% für die Matrix-Metalloproteinase 9, zwischen 10,8 und 30,7% für den Gewebshemmer der Metalloproteinase 1 und zwischen 16,0 und 47,4% für den Gewebshemmer der Metalloproteinase 4. Die Minimal Important Difference Werte lagen zwischen 43,38 und 65,22 ng/ml für die Matrix-Metalloproteinase 2, zwischen 28,71 und 40,96 ng/ml für die Matrix-Metalloproteinase 9, zwischen 52,32 und 156,07 ng/ml für den Gewebshemmer der Metalloproteinase 1 und zwischen 293,92 und 798,04 pg/ml für den Gewebshemmer der Metalloproteinase 4.

Die bestimmten biologischen Variationen unterschieden sich somit je nach Biomarker und Messintervall. Die Matrix-Metalloproteinase 2 zeigte zu allen Messzeitpunkten eine stabile niedrige biologische Variation, sodass sie von den in der vorliegenden Studie untersuchten Biomarkern als der für serielle Messungen am besten geeignete erscheint.