

Jörg Faulhaber

Dr. med.

Linksventrikuläre Hypertrophie, Bluthochdruck und Expression fötaler Gene bei renahypertensiven Ratten: Die Rolle von ET_A Rezeptoren

Geboren am 24.03.1970 in Bochum

Reifeprüfung am 18.5.1989

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990 bis WS 1996

Physikum am 02.09.92 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Mannheim

Praktisches Jahr in Harvard Medical School/ Boston, University of Chicago, Klinikum Mannheim

Staatsexamen am 13.05.1997 an der Universität Heidelberg-Mannheim

Promotionsfach: Physiologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. H. Ehmke

Wie aus Untersuchungen an isolierten Kardiomyozyten bekannt ist, werden die direkten Effekte von Ang II auf das Zellwachstum und die Genexpression durch ET via ET_A Rezeptoren vermittelt. Um zu klären, ob dieser Signalweg auch in die kardiovaskuläre Adaption an die chronische Aktivierung des Renin-Angiotensin Systems in vivo beteiligt ist, wurden in der vorliegenden Arbeit die Effekte eines selektiven ET_A Rezeptorantagonisten (LU 127043) an erwachsenen Ratten mit Nierenarterienstenose in vier Versuchsgruppen (n= 108) untersucht: (1) Scheinoperierte Kontrolltiere, denen NaCl appliziert wurde, (2) Ratten mit unilateraler Nierenarterienstenose, die mit NaCl behandelt wurden, (3) scheinoperierte Kontrolltiere, denen LU 127043 appliziert wurde und (4) Ratten mit unilateraler Nierenarterienstenose, die einer Behandlung mit LU 127043 unterzogen wurden. Die Versuchsdauer betrug postoperativ zwei, vier und zehn Tage. Einen Tag präoperativ wurde zwei mal täglich mit der oralen Applikation von LU 127043 (50 mg/kg) oder NaCl mittels Sonde begonnen.

Ratten der Versuchsgruppe (2) zeigten am zweiten postoperativen Tag signifikante Zunahme der PRA, des Quotienten aus LV und KG und der β -MHC- und ANP mRNA. Zum Blutdruckanstieg kam es am dritten postoperativen Tag. Nach fünf Tagen waren alle Zielparameter (PRA, LV/KG, β -MHC- und ANP mRNA und Blutdruck) signifikant erhöht.

Die Blockade der ET_A Rezeptoren war ohne Einfluß auf die PRA oder den Anstieg des Blutdruckes in Tieren mit unilateraler Nierenarterienstenose. Die linksventrikuläre Hypertrophie und die Reexpression der β -MHC und ANP Gene an Tag zwei wurde durch den ET_A Rezeptorantagonisten vollständig verhindert. Ab Tag vier bis zum Versuchsende an Tag zehn wies die Expression von β -MHC- und ANP Genen bei den NaCl oder LU 127043 behandelten Tieren mit unilateraler Nierenarterienstenose keine signifikanten Unterschiede auf. Jedoch reduzierte die ET_A Rezeptorenblockade bis zum zehnten postoperativen Tag die Entwicklung der linksventrikulären Hypertrophie um 50%. Myokardiales ET ist somit von essentieller Bedeutung bei der Entwicklung linksventrikulärer Hypertrophie und dem Reprogramming während der frühen Phase des renovaskulären Hypertonus. Die unterschiedlichen Effekte der ET_A Rezeptorenblockade auf die linksventrikuläre Hypertrophie und Reexpression fötaler Gene zeigen somit, daß die intrazellulären Signaltransduktionewege, die den hypertrophischen Phänotyp vermitteln, unabhängig voneinander durch myokardiales ET moduliert werden.