

Timo Sebastian Bömicke

Dr. med.

Einfluss des Phosphodiesterase-5-Inhibitors Vardenafil auf kardiale und vaskuläre Dysfunktion bei Diabetes mellitus Typ-1 im Streptozotocin-Rattenmodell

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Gábor Szabó, PhD

Patienten mit Diabetes mellitus entwickeln eine generalisierte kardiale und vaskuläre Dysfunktion. In diesem Zusammenhang scheinen TGF- $\beta$ 1-Expression und Myokardiale Fibrose neben endothelialer Dysfunktion und oxidativem Stress von entscheidender Bedeutung zu sein. Über eine erniedrigte NO-Bioverfügbarkeit kommt es zu einer Downregulation des NO-cGMP-PKG-Signalweges. Eine Erhöhung intrazellulärer cGMP-Spiegel wiederum führt unter verschiedenen pathophysiologischen Gegebenheiten zu einer effektiven Kardioprotektion. So wurde in der vorliegenden Studie untersucht, ob eine chronische Behandlung mit dem Phosphodiesterase-5-Inhibitor Vardenafil die kardiovaskuläre Dysfunktion und myokardiale Fibrose bei Diabetes mellitus im Streptozotocin-Rattenmodell über eine Hochregulation cGMP-abhängiger Signalwege in Myokard und Gefäßwand verbessern kann.

Durch eine einmalige intraperitoneale Streptozotocin-Injektion wurde bei jungen adulten Sprague-Dawley-Ratten Diabetes mellitus Typ-1 induziert. In der Behandlungsgruppe wurde für acht Wochen Vardenafil mit Zitratpuffer oral über das Trinkwasser gegeben, während die Tiere der diabetischen und nicht-diabetischen Kontrollgruppen für acht Wochen lediglich Zitratpuffer mit dem Trinkwasser erhielten. Nach der Behandlungsdauer von acht Wochen wurden mit einem Druck-Volumen-Konduktanzkatheter linksventrikuläre Druck-Volumen-Verhältnisse bestimmt und neben weiteren systolischen und diastolischen Funktionsparametern vor allem vorlastunabhängige Kontraktilitätsindices wie End-systolic pressure-volume relationship ( $E_{max}$ ) und Preload recruitable stroke work (PRSW) errechnet. An isolierten Aortenringen im Gefäßbad wurden die endothelabhängigen und endothelunabhängigen Vasorelaxation auf Acetylcholin (Ach) und Natriumnitroprussid (SNP) untersucht. Weiter wurden für alle Versuchsgruppen konventionelle HE- und PAS-Färbungen sowie eine TGF- $\beta$ 1-Immunhistochemie von Myokardgewebe durchgeführt und der TGF- $\beta$ 1-mRNA-Gehalt des Myokardgewebes ermittelt. Es folgten Bestimmungen der Serum-cGMP-Spiegel, der myokardialen eNOS-Genexpression und der Malondialdehyd (MDA)-Konzentrationen als Marker der Plasma-Lipidperoxidation im Serum.

Im Vergleich zur nicht-diabetischen Kontrollgruppe zeigten die diabetischen Tiere eine erhöhte myokardiale und vaskuläre TGF- $\beta$ 1-Expression, eine vermehrte Myokardfibrose mit deutlicher Einschränkung der linksventrikulären Kontraktilität (Abnahme von  $E_{max}$  um 53%, PRSW um 40%;  $P <$

0.05) und eine vaskuläre Dysfunktion im Sinne verminderter Vasorelaxationen der Aortenringe auf Ach und SNP. Eine Erhöhung der eNOS-Genexpression könnte durch ein in der Literatur beschriebenes Uncoupling bedingt sein. Für die MDA-Konzentrationen im Serum ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Vardenafil-Therapie der diabetischen Tiere führte zusammenfassend zu höheren cGMP-Spiegeln mit einer Reduzierung der TGF- $\beta$ 1-Expression und myokardialen Fibrose. Es kam zu einer bemerkenswerten Verbesserung der Kontraktilität auf fast das Ausgangsniveau der nicht diabetischen Tiere (Verbesserung von  $E_{\max}$  um 95%, PRSW um 69%;  $P < 0.05$ ) und zu größeren Vasorelaxationen auf Ach und SNP.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass einer durch Diabetes mellitus induzierten kardiovaskulären Dysfunktion im Streptozotocin-Rattenmodell durch eine chronische PDE-5-Inhibition vorgebeugt werden kann. An der Kardioprotektion unter PDE-5-Hemmung könnten pathophysiologisch Interferenzen TGF- $\beta$ 1- und cGMP-abhängiger Signalwege und eine Abmilderung des fibrogenetischen Potentials bei Diabetes mellitus entscheidend beteiligt sein.