



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Wirkung einer 4-wöchigen Behandlung mit Metoprolol, Propranolol und Enalapril auf die kardiale β -Adrenozeptor-Dichte und -Affinität in kardiomyopathischen Hamstern (BIO 82.62)

Autor: Nicole Kinzler
Einrichtung: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. B. Lemmer

Die Herzinsuffizienz zählt in unserer Bevölkerung mit einer Prävalenz von ca. 4% zu den häufigsten Erkrankungen. Die Therapie der Herzinsuffizienz ist zwar durch Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer (ACE-Inhibitor) in den letzten Jahren deutlich verbessert worden, die Letalität ist jedoch im Stadium IV mit 35% immer noch sehr hoch.

Bei der Herzinsuffizienz wird eine Überaktivität des sympathischen Nervensystems beobachtet, die zuerst zu einer Steigerung der Inotropie führt. Mit konstant erhöhtem Noradrenalin-Spiegel kommt es aber zu einer down-Regulation der kardialen β -Adrenozeptoren und somit zur Abnahme der positiv inotropen Noradrenalin-Wirkung. Allerdings bleibt die Steigerung des peripheren Widerstandes bestehen, so daß das Herz aufgrund der erhöhten Nachlast dekompenziert.

Um an diesem Mechanismus angreifen zu können, wurde in der vorliegenden Arbeit eine Behandlung mit den β -Adrenozeptor-Antagonisten Propranolol, ein unselektiver β -Adrenozeptor-Antagonist, und Metoprolol, ein β_1 -selektiver β -Adrenozeptor-Antagonist, sowie zum Vergleich eine Behandlungsgruppe mit dem ACE-Inhibitor Enalapril durchgeführt. Die Frage war, ob es möglich ist, die down-Regulation und funktionelle Entkopplung der β -Adrenozeptoren rückgängig zu machen.

Im Versuchsaufbau wurden kardiomyopathische Hamster vom Stamm BIO 82.62 verwendet, die im Alter von 240 Tagen auf die Behandlungsgruppen sowie die Kontrollgruppe zufällig verteilt wurden. Die Behandlungsphase dauerte 4 Wochen, danach wurden die Tiere getötet und die Herzen entnommen. Mittels Radioliganden-Bindung wurde die Dichte und die Affinität der β -Adrenozeptoren, sowie der Anteil der Subtypen bestimmt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ergaben keine signifikante Änderung der β -Adrenozeptordichte oder ihrer Subtypenverteilung in den Behandlungsgruppen mit Metoprolol und Propranolol. Dies könnte zwar auf den relativ frühen Behandlungsbeginn und die Gabe von relativ hohen Dosierungen zurückzuführen sein, jedoch sprechen neben Ergebnissen dieser Arbeit auch andere Befunde in Hamstern mit hypertrophischer Kardiomyopathie für eine primäre und damit therapieresistente Schädigung der β -adrenergen Signaltransduktionskette.

In der Gruppe der Tiere, die mit Enalapril behandelt wurden, ergab sich eine signifikante Abnahme der β_1 -Adrenozeptoren gegenüber allen anderen Gruppen.

In der Enalapril-Gruppe war die verminderte β_1 -Adrenozeptordichte mit einer Abnahme des sarkomemalen Membranmarkers 5-ND verbunden. Dies weist darauf hin, daß durch Enalapril die myokardiale Hypertrophie vermindert wurde.