



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

**β -Adrenozeptoren in Herzventrikeln kardiomyopathischer Hamster:
Krankheitsbedingte Veränderungen und ihre pharmakologische
Beeinflußbarkeit**

Autor: Sandra Wirzius
Einrichtung: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. B. Lemmer

Die menschliche Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Erkrankungen in unserer Gesellschaft, mit zunehmender Häufigkeit, trotz Einsatz von geeigneten Medikamenten wie Diuretika, Digitalisglykosiden und ACE-Hemmern. Ein neuer Therapieansatz ist die Gabe von β -Adrenozeptorantagonisten, jedoch bedarf es hier noch der Klärung biochemischer und molekularer Mechanismen.

Daher wurde in der vorliegenden Arbeit an BIO TO2-Hamstern mit primär dilatativer Kardiomyopathie und den zugehörigen Kontrolltieren die Dichte, Affinität und Subtypenverteilung myokardialer β -Adrenozeptoren mit Radioligandenbindungsstudien untersucht, um die Veränderungen, mit denen im humanen Myokard beschriebenen, vergleichen zu können.

In Ventrikeln gesunder Hamster waren ca. 70% β_1 -Adrenozeptoren und 30% dem β_2 -Subtyp zuzuordnen, was der Verteilung im menschlichen Ventrikelmuskel entspricht. Bei den kranken Hamstern kam es zu einer Verschiebung der Subtyp-Verteilung zugunsten des β_2 -Adrenozeptors.

Ein weiterer wesentlicher Befund der vorliegenden Arbeit war die signifikante Abnahme hochaffiner Bindungsstellen im erkrankten Myokard, was einer Desensibilisierung entspricht.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde eine vierwöchige Behandlung von 240 Tage alten BIO TO2-Hamstern mit dem nicht subtyp-spezifischen β -Adrenozeptorantagonisten Propranolol und dem β_1 -selektiven Antagonisten Metoprolol durchgeführt. Die Frage hierbei war, ob die Behandlung mit adrenergen Rezeptorantagonisten zu einer Hochregulation kardialer β_1 - und/oder β_2 -Adrenozeptoren führen würde. Auch in diesem Versuchsteil wurde die Dichte und Subtypenverteilung myokardialer β -Adrenozeptoren mit Radioligandenbindungsstudien untersucht. Tatsächlich führte die Behandlung der kardiomyopathischen Hamster zu keinen signifikanten Veränderungen der β -Adrenozeptorenzahl oder -dichte. Es kam lediglich zu einer Verschiebung der β -Adrenozeptoren zugunsten des β_2 -Subtyps, die am ausgeprägtesten unter der Propranololbehandlung war.

Diese geringen Veränderungen könnten entweder auf eine zu hohe Dosis der β -Adrenozeptorantagonisten oder einen zu späten Behandlungsbeginn bei evtl. schon vorhandenen irreversiblen Myokardschädigungen zurückzuführen sein.

Es kam also in dem vorliegenden Behandlungsversuch nicht zu einer Hochregulation der β -Adrenozeptoren. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, daß letztlich nicht eine Hochregulation der β -Adrenozeptoren zu den positiven Effekten der Therapie mit β -Adrenozeptorantagonisten beiträgt, sondern eher der Schutz der Herzmuskulatur vor chronischer sympathischer Stimulation der entscheidende Wirkmechanismus der β -Adrenozeptorantagonisten ist.

Angesichts der vorliegenden Befunde und publizierter Daten könnten kardiomyopathische Hamster, insbesondere mit primär dilatativer Kardiomyopathie, ein geeignetes Tiermodell für die weitere Untersuchung zellulärer und molekularer Veränderungen bei der Herzinsuffizienz und ihrer Behandlung darstellen. Die Altersabhängigkeit der krankhaften Veränderungen sollten hierbei beachtet werden.