



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

**Untersuchung zur subtypselektiven β -adrenergen
Signaltransduktion im Myokard von Hamstern mit dilatativer
Kardiomyopathie - Einfluß von β -Adrenozeptorantagonisten**

Autor: Daniela Hauth
Einrichtung: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. B. Lemmer

Der Bio TO2-Hamster ist ein Tiermodell für die dilatative Kardiomyopathie und die dadurch bedingte Herzinsuffizienz. Im Rahmen von Kompensationsreaktionen kommt es zu einer erhöhten Aktivität des sympathischen Nervensystems. Die vorliegende Arbeit sollte klären, ob es bei den durch die Herzinsuffizienz ausgelösten Anpassungsvorgängen zu Veränderungen der β -adrenergen Signaltransduktion im erkrankten Myokard kommt.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob Unterschiede in der subtypselektiven β -adrenergen Signaltransduktion zwischen kardiomyopathischen Bio TO2-Hamstern und einer gesunden Kontrollgruppe bestehen. Im zweiten Teil wurde überprüft, ob die zuvor bei den kardiomyopathischen Tieren ermittelten Veränderungen der subtypselektiven Signaltransduktion durch eine Therapie mit zwei verschiedenen β -Adrenozeptorantagonisten reversibel sind.

Bio TO2-Hamster und Bio F1B-Hamster wurden im Alter von 270 Tagen getötet. Die Ventrikel wurden dann bezüglich ihrer basalen, G-Protein vermittelten und subtypselektiven β -adrenergen cAMP-Bildung via β_1 - und β_2 -Adrenozeptoren untersucht.

Im zweiten Teil der Arbeit erfolgte eine Behandlung der Tiere mit dem β_1 -selektiven β -Adrenozeptorantagonisten Metoprolol und dem nicht selektiven β -Adrenozeptorantagonisten Propranolol. Nach einer vierwöchigen Behandlungsperiode wurden die Tiere ebenfalls im Alter von 270 Tagen getötet und in gleicher Weise wie die Hamster des ersten Teils untersucht.

Es zeigte sich in den Ventrikeln kardiomyopathischer Bio TO2-Hamster eine verminderte β -adrenerge Stimulierbarkeit, welche auf eine Störung der β_1 -adrenergen Funktion zurückzuführen war. Dagegen zeigte die β_2 -adrenerge Stimulierbarkeit keinen Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe.

Durch Behandlung mit Metoprolol kam es zu keiner Veränderung der subtypselektiven cAMP-Bildung im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe. Die Therapie mit Propranolol führte gar zu einer verminderten β_2 -adrenergen Stimulierbarkeit, bei unveränderter β_1 -adrenerger Funktion.

Die Hypothese, daß die chronische Stimulation der β -Adrenozeptoren im Rahmen der nachgewiesenen erhöhten Aktivität des sympathischen Nervensystems durch die Blockade der Rezeptoren reversibel ist, konnte nicht bestätigt werden. Durch den Einsatz des nicht selektiven β -Adrenozeptorantagonisten kam es sogar zu einer Verminderung der zuvor noch erhaltenen β_2 -adrenergen Funktion. Die verminderte β -adrenerge Stimulation muß also auch auf die gesteigerte Aktivität anderer Systeme zurückzuführen sein. Diese sind die verstärkte Aktivierung der Proteinkinase C, welche zur heterologen Rezeptordesensibilisierung führt und die erhöhte Aktivität des α_1 -adrenergen-Systems und des Angiotensin II-abhängigen Systems.

Bei Bio TO2-Hamstern konnte zudem ein Gendefekt für das δ -Sacroglycan nachgewiesen werden. Durch Abnahme von Dystrophin-Glykoproteinkomplexen in der sarkolemmalen Membran wird deren funktionelle Integrität beeinflusst. Dies ist ein Hinweis, daß die gestörte β_1 -adrenerge Funktion zum Teil ihre Ursache in der veränderten Membranstuktur bei diesem Krankheitsbild hat.