

Ruth Franziska Bonin
Dr. med

Einfluß eines Endothelin-Rezeptorblockers auf kardiovaskuläre Veränderungen beim spontanen Diabetesmodell

Geboren am 30.06.1977 in Karlsruhe
Reifeprüfung am 22.05.1996 in Lüneburg
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1996/97 bis SS2003
Physikum am 08.09.1998 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg (KKH Schwetzingen)
Staatsexamen am 05.05.2003

Promotionsfach: Pathologie
Referent: Frau Prof. Dr.med. K.U. Amann

Kardiale Todesursachen stellen den größten Anteil an der Gesamtmortalität bei Diabetes dar. Auch unabhängig von der Koronarsklerose ist das kardiale Risiko des Diabetikers gegenüber dem eines Stoffwechselgesunden deutlich erhöht. Das nichtarteriosklerotische zusätzliche Risiko wird als diabetische Kardiomyopathie bezeichnet und umfaßt eine Herzhypertrophie, eine interstitielle Myokardfibrose, eine Wandverdickung der myokardialen Arterien, sowie eine inadäquate Kapillarisation des Myokards.

Da Endothelin eine stark vasokonstriktorische Wirkung auf myokardiale Arterien hat und das Herzwachstum stimuliert, liegt eine mögliche Dysregulation des ET-Systems bei kardiovaskulären Störungen des Diabetes nahe. Immunhistochemische Untersuchungen haben einen Anstieg von ET-1 in Kardiomyozyten, Endothelzellen und glatten Muskelzellen von größeren Gefäßen nachweisen können. Beim Diabetes Typ 1 Modell wurden schon gute Ergebnisse hinsichtlich einer Verminderung kardiovaskulärer Veränderungen beschrieben.

Um die Bedeutung des Endothelin Systems bei Diabetes Typ 2 beurteilen zu können wird in einer tierexperimentellen Studie untersucht, ob die Gabe eines spezifischen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten die morphologischen Veränderungen des Herzens verringern.

Nach Auftreten der ersten Diabetesmerkmale wird SHR/Ntl//cp Ratten der selektive ET_A-RB LU 135252 (50mg/kg/d), der ACE-i Trandolapril (0,3mg/kg/d) oder keines der Medikamente verabreicht. Nicht-diabetische Vergleichsgruppen erhalten dieselbe Medikation. Körpergewicht, Blutdruck, Blutglucose, Albuminurie und Ketonurie werden während des Versuches bestimmt. Nach Perfusion wird die myokardiale Kapillarlängendichte, die Kapillarovolumendichte und die Dicke der intramyokardialen Arteriolen mittels morphologischer und stereometrischer Maßnahmen bestimmt.

Es stellt sich eine Veränderung der myokardialen Kapillarisation dar, wobei die diabetischen Tiere eine geringere Volumen- und Längendichte der Kapillaren zeigen ($V_v \text{ Kap.}_{\text{Control obese}} = 10,4 \pm 0,03 \%$; $L_v \text{ Kap.}_{\text{Control obese}} = 2140 \pm 378 \text{ mm/mm}^3$) als die nicht-diabetischen Tiere ($V_v \text{ Kap.}_{\text{Control lean}} = 14,5 \pm 0,02$; $L_v \text{ Kap.}_{\text{Control lean}} = 3987 \pm 615 \text{ mm/mm}^3$). Sowohl die Therapie mit selektivem ET-RB als auch die Therapie mit ACE-i verbesserten die Kapillarisation des Myokards der diabetischen Tiere signifikant ($V_v \text{ Kap.}_{\text{LU Obese}} = 11,9 \pm 0,005$; $L_v \text{ LU Obese} = 3284 \pm 192 \text{ mm/mm}^3$, $V_v \text{ Kap.}_{\text{ACE Obese}} = 13,8 \pm 0,01$; $L_v \text{ Kap.}_{\text{ACE Obese}} = 3638 \pm 305$).

Das myokardiale Bindegewebe vermehrt sich bei den diabetischen Tieren ($V_v \text{ Inter+Fibrozyten}_{\text{Control obese}} = 3,81 \pm 0,013 \%$) im Vergleich zu den nicht-diabetischen Tieren ($V_v \text{ Inter+Fibrozyten}_{\text{Control lean}} = 1,62 \pm 0,002 \%$). Beide Therapien verringern die Fibrosierung

des Myokards der diabetischen Tiere signifikant ($V_v \text{ Inter+Fibrozyten}_{LU \text{ Obese}} = 2,55 \pm 0,002\%$, $V_v \text{ Inter+Fibrozyten}_{ACE \text{ Obese}} = 1,67 \pm 0,003\%$).

Die Therapie mit ACE-i führt zu einem fast vollständigen Schutz des diabetischen Herzens vor myokardialen Veränderungen, der ET-RB erzielt ebenfalls sehr gute Ergebnisse und vermindert die kardiovaskulären Veränderungen beim Diabetes, jedoch ist die Wirkung des ET-RB bei allen untersuchten Parametern schlechter als die des ACE-i.

Da der ACE-i und der ET-RB über unterschiedliche physiologische Systeme eine Protektion des Herzes bewirken, ist es sinnvoll die Wirkung einer Kombination von ACE-i und ET-RB und den therapeutischen Nutzen einer solchen Kombinationstherapie beim Typ 2 Diabetes zu untersuchen.