

Niko Karl Heiß
Dr. med.

Der Einfluß des spezifischen Endothelin_A-Rezeptorblockers LU 135252 auf die kardiovaskulären Strukturveränderungen bei experimentellem Diabetes mellitus

Geboren am 02.01.1973 in Dudweiler/Saar
Reifeprüfung am 12.06.1992 in St. Ingbert
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/94 bis SS 2001
Physikum am 21.03.1996 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg und Montpellier (F)
Praktisches Jahr in Heidelberg und Nîmes (F)
Staatsexamen am 07.05.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie
Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. K. Amann

Unter diabetischen Stoffwechselbedingungen kommt es zur Entwicklung einer spezifischen Herzmuskelerkrankung, der diabetischen Kardiomyopathie sowie extrakardialer Gefäßveränderungen. Als Ursache für die dabei auftretenden kardialen Strukturschäden werden erhöhte Endothelingewebe- und -plasmaspiegel diskutiert.

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um den Einfluß des spezifischen Endothelin_A-Rezeptorblockers LU 135252 auf die Pathogenese der diabetischen Kardiomyopathie und der extrakardialen Gefäßveränderungen im Vergleich zu der bisherigen Standardtherapie mit ACE-Hemmern (hier Trandolapril) zu testen.

Hierzu wurde bei männlichen Sprague Dawley Ratten durch intraperitoneale Injektion von Streptozotocin eine diabetische Stoffwechsellage herbeigeführt und über 6 Monate mit LU 135252, Trandolapril, sowie einer Kombination der beiden Medikamente behandelt. Als Kontrolle dienten eine stoffwechselgesunde sowie eine unbehandelte diabetische Gruppe.

Mit Hilfe morphometrischer und stereologischer Methoden wurden an den perfusionsfixierten Herzen und Aorten folgende Messungen durchgeführt:

1. Volumendichte des kardialen Interstitiums
2. Volumendichte der intramyokardialen Kapillaren
3. Längendichte der intramyokardialen Kapillaren
4. Wanddicke der intramyokardialen Arteriolen
5. Wanddicke der Aorta descendens

Die linksventrikuläre Hypertrophie bei experimentellem Diabetes mellitus konnte nur durch Trandolapril signifikant gegenüber der unbehandelten diabetischen Gruppe vermindert werden ($2,41 \pm 0,08$ vs. $2,65 \pm 0,12$ mg/g). LU 135252 zeigte keinen Effekt ($2,65 \pm 0,11$ mg/g), eine Kombination der beiden Medikamente nur eine tendenzielle Verminderung des relativen linksventrikulären Gewichts ($2,50 \pm 0,18$ mg/g).

Alle drei Therapieformen erreichten bei Versuchsende einen signifikant niedrigeren arteriellen Blutdruck im Vergleich zur unbehandelten diabetischen Gruppe (173 ± 13 mmHg). Dabei waren die Medikamentenkombination (133 ± 18 mmHg) und Trandolapril (137 ± 14) am wirksamsten, LU 135252 tendenziell etwas weniger wirksam (154 ± 16 mmHg).

Die Verteilung des Bindegewebes zeigte eine signifikante Reduktion der Myokardfibrose durch den Endothelinrezeptorblocker im Vergleich zu der unbehandelten diabetischen Gruppe (Volumendichte $8,7 \pm 0,6$ vs. $10,7 \pm 0,7$ %).

Eine signifikant deutlichere Reduktion war durch Behandlung mit Trandolapril zu erreichen ($7,2 \pm 1,7$ %). Durch Kombination der beiden Medikamente konnte kein zusätzlicher Effekt erzielt werden.

Alle 3 Therapieformen verminderten die Wandverdickung intramyokardialer Arteriolen, wobei auch hier Trandolapril die deutlichste Reduktion der relativen Wanddicke erreichte. Der Endothelinrezeptorblocker sowie die Kombinationsgruppe zeigten jedoch ebenfalls einen signifikanten Effekt.

Die mittlere interkapilläre Distanz als Maß für die Kapillarisation des Myokards konnte sowohl durch Therapie mit dem ACE-Hemmer ($17,3 \pm 0,6$ μm) als auch mit der Kombination ($18,3 \pm 0,9$ μm) im Vergleich zu der unbehandelten diabetischen Gruppe ($20,2 \pm 0,5$ μm) signifikant reduziert werden. Kein Effekt ergab sich hingegen unter Therapie mit LU 135252 ($20,1 \pm 0,6$ μm).

Auch beim Vergleich der Quotienten aus Wandfläche und Körpergewicht der Aorten, zeigt die Therapie mit Trandolapril den größten Einfluß ($1,27 \pm 0,13$ vs. $1,73 \pm 0,18$ $\text{mm}^2/\text{g} \times 10^3$ bei der unbehandelten diabetischen Gruppe). LU 135252 reduzierte die Wandverdickung geringer ($1,54 \pm 0,09$ $\text{mm}^2/\text{gx}10^3$), die Kombinationsgruppe zeigte keinen Effekt.

Schlußfolgernd läßt sich aus den durchgeführten Messungen mit Ausnahme der Kapillarrarefizierung ein protektiver Effekt des Endothelinrezeptorantagonisten LU 135252 auf Myokard und Gefäße ableiten.

Dieser war allerdings geringer ausgeprägt als unter einer Monotherapie mit einem ACE-Hemmer, der bei allen untersuchten Parametern Strukturschäden am besten verhindern konnte. Durch eine Kombination der beiden Medikamente konnte kein zusätzlicher Effekt erzielt werden.

In der vorliegenden Untersuchung hat sich die Hoffnung, mit einer ET_A-Blockade myokardiale Strukturschäden bei diabetischen Ratten bedeutend reduzieren zu können, also nicht erfüllt. Die ACE-Hemmer werden nach unseren Erkenntnissen der Goldstandard in der Prävention und Behandlung der diabetischen Kardiomyopathie und extrakardialer Gefäßveränderungen bleiben.

ET_A-Rezeptorblocker könnten allerdings als Ausweichmedikament, z.B. bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern Verwendung finden.