

Lutz Moser

Dr. med.

## **Zur Rolle von Angiotensin und Endothelin bei der humoralen und druckinduzierten linksventrikulären Hypertrophie in der Ratte**

geboren am 18.07.1968 in Freudenstadt

Reifeprüfung am 20.05.1988 in Bruchsal

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990 bis WS 1998

Physikum am 16.09.1994 an der Universität des Saarlandes/Homburg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg und Addis Abeba/Äthiopien

Staatsexamen am 25.05.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. R. Wiesner

Die Myokardhypertrophie ist ein Prädiktor für das spätere Auftreten einer Herzinsuffizienz, einer der Hauptursachen für Morbidität und Letalität in den Industrienationen. Sowohl mechanische Belastung als auch Hormone, Neurotransmitter, Wachstumsfaktoren und Zytokine induzieren eine Hypertrophiereaktion von Kardiomyozyten.

Die unterschiedlichen Induktionsmechanismen mechanischer oder humoraler Art resultieren in einer Zunahme der Masse des linken Ventrikels, auf zellulärer Ebene mit einer Hypertrophie der Myozyten mit gleichzeitigen Veränderungen auf molekularer Ebene.

Für Angiotensin als stoffwechselaktives Hormon des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) ist eine Beteiligung bei der Entstehung der linksventrikulären Hypertrophie (LVH) bekannt. Zellversuche hatten bei mechanischer Beanspruchung von Herzmuskelzellen eine Zunahme von Angiotensin im umgebenden Medium nachweisen können. Andere Untersuchungen

erbrachten den Nachweis einer verstärkten Aktivierung an Angiotensin-Converting-Enzym in druckbelasteten Ventrikeln.

Dies spricht für die Hypothese, dass Angiotensin möglicherweise direkt über Rezeptoren eine LVH induzieren kann und dass auch bei der durch Druckbelastung entstandenen LVH humorale Mediatoren beteiligt sind.

In der hier durchgeführten tierexperimentellen Studie wurde bei Ratten eine durch Angiotensin hormoninduzierte LVH, eine rein druckinduzierte LVH (Aorta ascendens Stenose) und eine durch Noradrenalin verursachte LVH untersucht.

Sieben Tage nach Beginn einer kontinuierlichen Infusion von Angiotensin, nach operativer Verengung der Aorta ascendens und nach Beginn einer Noradrenalininfusion, folgten hämodynamische Untersuchungen, danach wurde der linke Ventrikel separiert, der Herzindex (Gewicht des linken Ventrikels/Körpergewicht) gemessen und die Herzen molekularbiologisch zum Nachweis einer möglichen Reexpression fötaler mRNA für ANP und  $\beta$ -MHC als bekannte Hypertrophiemarker aufgearbeitet. Während des Versuchszeitraums erfolgten zusätzliche pharmakologische Interventionen um durch selektive Rezeptorantagonismen Mediatoren aufzuzeigen.

Die Untersuchungen zeigen, daß Angiotensin als humoraler Wirkstoff blutdruckunabhängig eine LVH induzieren kann. Dies wird über AT-1-Rezeptoren vermittelt, da eine selektive Blockade mit dem AT-1-Rezeptorenantagonisten Losartan diese hypertrophische Reaktion vollständig verhindert.

Eine Stenose der Aorta ascendens hat ebenfalls eine deutliche LVH zur Folge. Diese Entwicklung ist aber unabhängig vom RAS, da eine Blockade der AT-1-Rezeptoren keinen Einfluss auf die Entwicklung einer Hypertrophie nimmt. Die hypertrophische Reaktion von Angiotensin und der Druckbelastung durch eine Stenose der Aorta ascendens verhalten sich zueinander additiv, resultieren durch Kombination in einer, um den Faktor des Anderen, erhöhten Ausbildung einer LVH.

Beide Induktionsmechanismen sind zudem von einer möglichen Mediation durch Endothelin unabhängig. Jedoch zeigt eine Blockade von ET-A-Rezeptoren mit einem selektiven Rezeptorblocker (LU 13525) bei einer durch Noradrenalin verursachten LVH einen deutlichen inhibierenden Effekt. Dies lässt auf eine Mediatorrolle von Endothelin bei der Entstehung der durch Noradrenalin induzierten LVH schließen.

Die Reexpression des fötalen Isogenes ANP im Ventrikelmyokard nach Druckbelastung kann auch nach den in dieser Arbeit dargelegten Ergebnissen als sehr guter molekularer Marker für

eine hypertrophische Reaktion des Myokard gelten. Die Expression korreliert mit dem Ausmaß der druckinduzierten LVH und linksventrikulären systolischen Druckwerten. In den hier vorliegenden Ergebnissen ist keine Zunahme der Expression der  $\beta$ -MHC mRNA im hypertrophierten Ventrikelmyokard nachweisbar,  $\beta$ -MHC kann daher nicht als genereller Hypertrophiemarker angesehen werden. Möglicherweise muss hier zwischen akuten und chronischen Formen der LVH unterschieden werden, da nach einigen Wochen bestehenden Druckbelastungen  $\beta$ -MHC im hypertrophierten Myokard konsistent vermehrt nachgewiesen werden konnte. Welche morphologischen Veränderungen hinter einer späten Aktivierung von  $\beta$ -MHC Wochen nach Beginn der Induktion stecken, ist bisher unklar.