



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

**Alters- und krankheitsabhängige Veränderungen der β -adrenergen
Signaltransduktion im Myokard gesunder und Typ 2 diabetischer
Ratten**

Autor: Niclas Freund
Institut / Klinik: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. B. Lemmer

In dieser Arbeit sollten subtyp-selektive Veränderungen der β -adrenergen Signaltransduktion bei GK-Ratten mit Diabetes mellitus Typ 2 gegenüber gesunden, altersentsprechenden Wistar-Kontrolltieren untersucht und eine mögliche Beteiligung des β -adrenergen Systems an der Entstehung der Diabetischen Kardiomyopathie beurteilt werden. Hierzu wurden die linken Ventrikel von Tieren im Alter von 5, 15 und 30 Wochen untersucht.

Vor der Verwendung für spätere Messungen wurden die Ventrikel gewogen. Die Bestimmung der β -adrenergen Rezeptordichte erfolgte über Radioligandenbindungsstudien mit dem nicht subtypselektiven Radioliganden [3 H]-CGP-12177. Zur Messung der β -Adrenozeptorsubtypen wurde in Konkurrenzexperimenten ein β_1 -selektiver Adrenozeptorantagonist CGP-20712A verwendet. Desweiteren wurde mit Agonisten-Kompetition der Anteil der hochaffinen, an ein stimulatorisches G-Protein (G_s -GDP) gekoppelten und der niederaffinen Rezeptoren ermittelt. Die Messung der linksventrikulären Adenylylcyclase erfolgte sowohl basal als auch stimuliert. Dazu wurde der nicht subtypselektive β -Adrenozeptoragonist Isoprenalin verwendet. Der funktionelle Anteil der β -Adrenozeptorsubtypen an der Stimulation der linksventrikulären Adenylylcyclase wurde anhand einer konstanten Konzentration von $1\mu\text{M}$ Isoprenalin bei steigenden Konzentrationen des selektiven β_1 -Adrenozeptorantagonisten CGP-20712A ermittelt.

Wir fanden eine mit dem Alter verringerte β -Adrenozeptordichte sowohl bei Wistar- als auch bei GK-Ratten. Mit dem Alter nahm auch die Zahl der hochaffinen, an ein stimulatorisches G-Protein gekoppelten β -Adrenozeptoren und die Aktivität der Adenylylcyclase bei Stimulation mit Isoprenalin ab.

In allen Altersstufen fand sich bei den GK-Ratten ein erhöhtes linksventrikuläres Gewicht. Bei den Untersuchungen zur β -Adrenozeptordichte, der hoch- und niederaffinen Agonistenbindung als auch bei der subtyp-selektiven Stimulation der linksventrikulären Adenylylcyclase kam es bei länger bestehendem Diabetes zu keinen signifikanten Unterschieden zwischen den GK- und Wistar-Ratten. Allerdings fand sich bei den 5 Wochen alten GK-Ratten eine signifikant verminderte Dichte und Funktion des β_2 -Adrenozeptorsubtyps. Diese verminderte Rezeptordichte und -funktion könnte an der Entstehung der Diabetischen Kardiomyopathie mitwirken, da β_2 -Adrenozeptoren in neonatalen Kardiomyozyten eine antiapoptotische Wirkung zugeschrieben wird.

Abschließend kam es also zu keiner Downregulation oder Desensibilisierung des kompletten β -adrenergen Systems bei GK-Ratten, allerdings zeigten sich im frühen Stadium Veränderungen des β_2 -Adrenozeptorsubtyps. Weitere Untersuchungen sind nötig, um den Zusammenhang zwischen diesen frühen Veränderungen und ihrer Bedeutung, besonders in Bezug auf die Entstehung einer Diabetischen Kardiomyopathie, zu klären.