

Palma Szalai

Dr. med.

## **Adrenerge und anti-adrenerge Signaltransduktion in der chronischen Linksherzinsuffizienz**

Geboren am 14.09.1972 in Budapest, Ungarn

Staatsexamen am 19.05.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. M.M. Borst

Die chronische Herzinsuffizienz ist durch eine verminderte Kontraktilität des Myokards gekennzeichnet. Eine wesentliche Ursache ist die Desensibilisierung des adrenergen Signaltransduktionssystems mit einer verminderten kontraktilen Antwort auf adrenerge Stimulation.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob es in der chronischen Herzinsuffizienz auch zu einer Sensibilisierung des inhibitorischen Schenkels des Adenylylzyklase-Systems kommt, die zu einer Steigerung antiadrenerger Effekte einer inhibitorischen Rezeptorstimulation führen könnte.

Mittels computergestützter Videomikroskopie wurden hierzu Kontraktionsmessungen an isolierten Kardiomyozyten aus chronisch insuffizienten Rattenherzen nach operativer Aortenstenose und aus Kontrollherzen durchgeführt.

Dabei zeigte sich, daß die  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängige Funktion des kontraktilen Apparates in der chronischen Herzinsuffizienz nicht beeinträchtigt ist. Die Veränderungen sind vielmehr auf Rezeptor- und Post-Rezeptor-Ebene zu finden.

In der chronischen Linksherzinsuffizienz kommt es wie vorbeschrieben durch chronische  $\beta$ -adrenerge Stimulation zu einer ausgeprägten Down-Regulation der myokardialen  $\beta$ -Rezeptoren und der Adenylylzyklase mit funktioneller Desensibilisierung der Kardiomyozyten. Sowohl die Kontraktions- als auch die Relaxationsamplitude und -geschwindigkeit isolierter Kardiomyozyten sind in der Herzinsuffizienz vermindert.

Ferner konnte erstmals gezeigt werden, daß die sogenannte Transregulation in der Herzinsuffizienz, nämlich eine Up-Regulation anti-adrenerger Rezeptorsysteme unter chronischer adrenerger Rezeptor-Stimulation, auch funktionelle Auswirkungen auf den einzelnen Kardiomyozyten hat: die anti-adrenerge, also negativ inotrope Wirkung der Adenosin- $A_1$ - und Muskarin  $M_2$ -Rezeptoren auf die kontraktile Funktion der einzelnen Herzmuskelzelle ist signifikant verstärkt.

Diese Sensibilisierung des anti-adrenergen Signaltransduktionssystems, die am ehesten durch eine Erhöhung der  $G_i$ -Proteine und durch Änderung der Rezeptorendichte bedingt ist, könnte zu der eingeschränkten Kontraktilität des chronisch insuffizienten Herzens wesentlich beitragen.

Es ist aufgrund der vorliegenden Befunde denkbar, daß das Adenylylzyklase-Signaltransduktionssystem nicht nur durch die bekannte Desensibilisierung, sondern zusätzlich auch durch eine vermehrte tonische Inhibition infolge einer Stimulation antiadrenerger Rezeptoren gehemmt wird.

Die hier aufgedeckte Regulation antiadrenerger Rezeptorsysteme könnte auch einen wichtigen, noch nicht beschriebenen Mechanismus für die günstigen Effekte einer  $\beta$ -Blocker-Therapie in der chronischen Herzinsuffizienz darstellen, indem durch eine Abschwächung der antiadrenergen Effekte einer Adenosin- $A_1$ - bzw. muskarinergen  $M_2$ -Rezeptor-Stimulation während  $\beta$ -Blocker-Therapie die kontraktile Antwort des insuffizienten Myokards auf adrenerge Stimuli zumindest partiell wieder hergestellt werden könnte.