

**Sebastian Johannes Buß**

**Einfluss von Aldosteron- und Endothelin-Antagonisten auf die gestörte neurohumorale Regulation bei der chronischen Herzinsuffizienz - Untersuchungen an tierexperimentellen Modellen**

Geboren am: 23.03.1977 in Heidelberg

Reifeprüfung am: 19.06.1996 in Heidelberg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1997/98 bis SS 2004

Physikum am 16.09.1999 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr auf Jersey, Grossbritannien; in Winterthur, Schweiz und in Heidelberg

Staatsexamen am 14.06.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Markus Haass

Im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz ist die „sympathische Überstimulation“ insuffizienter Herzen mit prognostisch deletären Folgen wie dem „plötzlichen Herztod“ oder progredientem kardialen Pumpversagen assoziiert. Die Regulation der kardialen Sympathikusaktivierung bei der chronischen Herzinsuffizienz ist bislang noch nicht vollständig geklärt. So führt eine verminderte Wiederaufnahme von Noradrenalin (NA) über den neuronalen Noradrenalin Transporter (NAT) zu einer gesteigerten kardialen Netto-Sekretion von NA aus den insuffizienten Herzen. In der vorliegenden Arbeit wurde in unterschiedlichen tierexperimentellen Ansätzen der NAT in seiner Funktion und in seiner medikamentösen und neurohumoralen Beeinflussbarkeit untersucht.

Als experimentelles Modell der chronischen Herzinsuffizienz wurde die Induktion durch salzreiches Futter bei Dahl salz-sensitiven Ratten (DS) gewählt. Vierzig Tage nach Beginn der Salzdiät entwickelten die DS-Tiere eine manifeste Herzinsuffizienz. Die DS-Tiere unter der Salzdiät waren gegenüber den Tieren der Kontrollgruppe (Dahl salz-resistente Ratten; DR) durch eine deutliche biventrikuläre Myokardhypertrophie, erhöhte linksventrikuläre enddiastolische Drucke und eine ausgeprägte Lungenstauung charakterisiert. Als Zeichen einer Sympathikusaktivierung wiesen die DS-Tiere erhöhte NA-Plasmaspiegel auf, während die Gewebekonzentrationen von NA im Myokard des linken und rechten Ventrikels vermindert waren. In Langendorff-Perfusionen der isolierten Rattenherzen war die Aufnahme von exogen zugeführtem Tritium-markiertem NA über den neuronalen NAT vermindert. Um auszuschließen, dass in diesem Versuchsansatz nicht die infolge der Myokardhypertrophie verlängerten Diffusionswege zu einer verminderten Aufnahme von NA führten, wurde ein weiteres Experiment durchgeführt: Nach pharmakologischer Blockade des NAT mittels Desipramin wurde in isoliert perfundierten Herzen von DS-Ratten ein geringerer Anstieg der Freisetzung endogenen Noradrenalins während elektrischer Feldstimulation beobachtet als bei Herzen von Kontrolltieren (DR). Diese Befunde weisen auf eine verminderte Wiederaufnahme von NA über den NAT bei DS-Ratten unter salzreicher Diät hin.

Die Behandlung mit dem Aldosteron-Antagonisten Spironolacton sowie dem  $ET_A$ -Rezeptor-Antagonisten Darusentan führte bei DS-Tieren zu einer Verbesserung der Hämodynamik, einer Wiederauffüllung der kardialen NA-Gewebespeicher, einer Senkung der NA-Plasmaspiegel sowie einer Normalisierung der kardialen NA-Aufnahme.

Aus diesen Ergebnissen ging hervor, dass das Aldosteron- und das Endothelin-System eine zentrale Rolle in der Regulation des NAT bei der chronischen Herzinsuffizienz zu haben scheinen. Um die alleinige Wirkung von Aldosteron auf den NAT zu untersuchen, wurde das Aldosteron-System in nicht-herzinsuffizienten Wistar-Ratten endogen und exogen beeinflusst. Hierbei stellte sich heraus, dass Aldosteron nur im Zusammenspiel mit einer Erhöhung des Salzgehaltes im Futter in der Lage ist, die Aktivität des NAT zu vermindern. Diese Verminderung ließ sich durch eine selektive Blockade des  $ET_A$ -Rezeptors mit Darusentan partiell aufheben.

Schlussfolgernd lässt sich feststellen, dass die verminderte Aufnahme von NA auf einen Funktionsverlust des NAT, vermittelt durch eine posttranskriptionelle Down-Regulation durch Aldosteron und Endothelin-1, zurückzuführen ist. Zukünftige Untersuchungen müssen klären, ob sich durch Identifikation weiterer potentieller Modulatoren der kardialen NA-Wiederaufnahme, wie Aldosteron und Endothelin-1, deren Zusammenspiel und die Rolle des Salzgehaltes in der Ernährung, neue Ansätze in der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz ergeben.