

Michael Martin Kreußer

Dr. med.

## **Bedeutung der Neurotrophine Nerve Growth Factor und Neurotrophin-3 für die kardiale Noradrenalinhomöostase bei experimenteller Herzinsuffizienz**

Geboren am 06. Juni 1980 in Heidelberg

Vorklinisches Studium in Budapest

Klinisches Studium in Heidelberg und Wien

Praktisches Jahr in Heidelberg und New York

Staatsexamen am 17. Mai 2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Markus Haass

Bei chronischer Herzinsuffizienz ist eine Dysregulation des sympathischen Nervensystems mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Hierbei beobachtet man das scheinbare Paradoxon einer sympathischen Überaktivierung verbunden mit einer Regression der kardialen sympathischen Innervation und verminderter neuronaler Noradrenalinwiederaufnahme. Die Ursache für diese Veränderung des Sympathikussystems bei Herzinsuffizienz ist bislang noch nicht aufgeklärt und wird in der vorliegenden Arbeit in Verbindung mit dem Neurotrophin Nerve Growth Factor (NGF) gebracht. Die Familie der Neurotrophine spielt für die Differenzierung und Funktion des Nervensystems, NGF und Neurotrophin-3 (NT-3) insbesondere für das sympathische Nervensystem, eine wichtige Rolle.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde in einem experimentellen Modell der Herzinsuffizienz, der Salzzufuhr bei salzsensitiven Dahl-Ratten, eine Abnahme der kardialen sympathischen Nervendichte und eine Verminderung der Noradrenalinwiederaufnahme über den neuronalen Noradrenalintransporter (NAT) im Verlauf der Erkrankung beschrieben. In diesem und in einem zusätzlichen Modell der Herzinsuffizienz, der suprakoronaren Aortenstenose bei Ratten, zeigte sich eine verminderte Expression der Neurotrophine NGF und NT-3 im Myokard.

Die sympathische Innervation des Herzens erfolgt zu über 90% durch die Neurone des Ganglion stellatum. Im zweiten Teil der Arbeit wurden NGF und NT-3 direkt in das Ganglion stellatum in letztgenanntem Herzinsuffizienzmodell injiziert, um die Beeinflussbarkeit des kardialen Sympathikus durch Neurotrophine zu untersuchen. Die Entwicklung einer neuen Methode hierfür war Teil der vorliegenden Arbeit. Die Effekte dieser Intervention wurden nach 32 Stunden ermittelt.

Es konnte gezeigt werden, dass die verschlechterte kardiale Noradrenalinwiederaufnahme über den NAT durch die exogene Gabe von NGF, nicht jedoch durch NT-3, bei den herzinsuffizienten Tieren verbessert werden konnte und dies über einen posttranskriptionellen Mechanismus vermittelt wurde. Des Weiteren fand sich eine Wiederauffüllung der verminderten kardialen Noradrenalinspeicher bei den NGF-behandelten Tieren und eine Normalisierung der bei Herzinsuffizienz erhöhten Genexpression der Tyroxinhydroxylase im Ganglion stellatum. Es konnte jedoch keine Zunahme der sympathischen Nervendichte 32 Stunden nach NGF-Gabe festgestellt werden, was zeigt, dass NGF einen unmittelbaren akuten Effekt auf den kardialen Sympathikus hatte, der nicht über Nervenwachstum vermittelt war. Somit konnten wesentliche Parameter der kardialen Noradrenalinhomöostase durch Injektion von NGF in das linke Ganglion stellatum bei experimenteller Herzinsuffizienz normalisiert werden. Um zu überprüfen, ob die Applikation von NGF einen Einfluss auf die linksventrikuläre Pumpfunktion hatte, wurden die Tiere mittels transthorakaler Echokardiographie untersucht. Hierbei zeigte sich für die mit NGF behandelten Ratten eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion 32 Stunden nach NGF-Injektion.

Zusammenfassend wurde in der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass parallel zu der beeinträchtigten kardialen Sympathikusfunktion und -innervation die Neurotrophine NGF und NT-3 im insuffizienten Herzen vermindert exprimiert waren. Die Gabe von NGF, nicht aber von NT-3, normalisierte die lokale Sympathikusfunktion und Noradrenalinhomöostase und verbesserte die linksventrikuläre Pumpfunktion. Ob sich hieraus künftig therapeutische Möglichkeiten für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ergeben, muss durch weitere Untersuchungen geklärt werden.