



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

**Auswirkungen einer Behandlung kardiomyopathischer Hamster mit
b-Adrenozeptorantagonisten oder einem ACE-Hemmer auf die
kardialen b-Adrenozeptoren und ihre Subtypenverteilung**

Autor: Susanne Reinwald
Einrichtung: Institut für Klinische Pharmakologie
Doktorvater: Prof. Dr. B. Lemmer

Die Herzinsuffizienz zählt zu einer häufigen Krankheit mit einer immer noch sehr hohen Letalität. Kompensatorisch wird bei der Herzinsuffizienz das sympathische Nervensystem aktiviert, was über eine Erhöhung des Noradrenalin-Plasma-Spiegels und des kardialen Noradrenalin-Turnovers eine down-Regulation der kardialen β -Adrenozeptoren zur Folge haben kann. Abgeleitet von der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz müßte eine Blockade der noradrenergen Dauerstimulation durch β -Adrenozeptor-Antagonisten diese down-Regulation rückgängig machen können. Um dieser Frage nachzugehen, wurden in der vorliegenden Studie zwei β -Adrenozeptor-Antagonisten, nämlich Propranolol, ein nicht subtypenselektiver β -Adrenozeptor-Antagonist, und Metoprolol, ein β_1 -selektiver Adrenozeptor-Antagonist verwendet. Es wurden zwei verschiedene β -Adrenozeptor-Antagonisten verabreicht, um untersuchen zu können, ob sich durch die Wahl des Antagonisten unterschiedliche Effekte auf die Dichte und Subtypenverteilung erzielen lassen. Als Vergleichsgruppe wurde der Angiotensin-Konversionsenzymhemmer Enalapril eingesetzt, der das bei Herzinsuffizienz kompensatorisch aktivierte Renin-Angiotensin-System hemmt.

Als Tiermodell wurden kardiomyopathische Hamster vom Stamm BIO 8262 im Alter von 330 Tagen zum Zeitpunkt der Organentnahme verwendet. Die Behandlung dauerte 4 Wochen, danach wurden die Tiere getötet und die Herzen entnommen. Die β -Adrenozeptordichte und Affinität wurde mittels Radioliganden-Bindung bestimmt, die β -Adrenozeptor-Subtypenverteilung in Kompetitions-experimenten mit subtypeselektiven Antagonisten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ergaben, bis auf eine leichte, nicht signifikante Abnahme in der mit Metoprolol behandelten Gruppe, keine Änderung der β -Adrenozeptordichte. In der mit Propranolol behandelten Gruppe zeigte sich eine geringfügige Zunahme der β_1 -Adrenozeptoren, bei gleichzeitiger Abnahme der β_2 -adrenergen Dichte. Dies führte zu einer deutlichen Verschiebung der Subtypenverteilung zugunsten des β_1 -Adrenozeptors. Auch in der mit Metoprolol behandelten Gruppe ergab sich eine relative Zunahme der β_1 -Adrenozeptoren und Abnahme der β_2 -Adrenozeptoren und damit eine Verschiebung zum β_1 -Subtyp. Unter Therapie mit dem ACE-Hemmer Enalapril kam es ebenfalls zur Verschiebung des Subtyp-Verhältnisses zugunsten des β_1 -Adrenozeptors und zusätzlich zu einer verminderten kardialen Hypertrophie.

Damit zeigt die vorliegende Arbeit an Hamstern, daß zumindest die relative Verschiebung der β -Adrenozeptorsubtypen durch eine Behandlung mit β -Adrenozeptor-Antagonisten oder einem ACE-Hemmer normalisiert werden konnte. Dabei ist jedoch anzumerken, daß der Therapiebeginn im Alter von 300 Tagen und somit möglicherweise zu spät stattfand. Inwieweit diese Befunde auf den Menschen übertragbar sind, ist angesichts der Unterschiede zwischen humaner und Hamsterkardiomyopathie im Einzelfall zu prüfen.