

Marilena Antoniou

Dr. med.

Gender-specific role of cardiac catecholamines and Endothelin in Takotsubo Syndrome

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr.med. Jobst-Hendrik Schultz

Das Takotsubo-Syndrom (TTS) ist ein akutes Herzinsuffizienz-Syndrom, das mit den Symptomen eines Myokardinfarkts einhergeht, jedoch ohne zugrunde liegende Koronarobstruktion. Eine entscheidende Rolle bei der Pathophysiologie wird einer erhöhten Katecholamin-Freisetzung im Rahmen von emotionalem und/oder körperlichem Stress zugeschrieben. Das Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen ist bis dato trotz limitierter Prognose und erhöhter Sterblichkeit der Patienten begrenzt. Endothelin-1 (ET-1) aktiviert den G-Protein-gekoppelten Endothelin-Rezeptor Typ A (ETAR) und ist ein potenter endogener Vasokonstriktor mit nachhaltiger Wirkung auf multiple Signalkaskaden u.a. im Kontext der myokardialen Hypertrophie sowie Inflammation. In Vorarbeiten wurde gezeigt, dass die vermehrte Aktivierung des sympathischen (SY-), aber nicht des kardiomyozytären (CM-) ETAR die chronische Herzinsuffizienz durch Wiederaufnahmehemmung des lokalen kardialen Norepinephrins (NE) aus dem synaptischen Spalt negativ beeinflusst. Hier untersuchten wir den Einfluss von ET-1, SY- und CM-ETAR in einem Katecholamin-vermittelten Mausmodell des TTS.

Diese Dissertation stellte daher die Hypothese auf, dass zusätzliche Endothelin-Stimulation einen schädlichen Einfluss auf experimentelles TTS hat, mit einem positiven Effekt der sympathischen ETAR-Ablation.

Da die linksventrikuläre (LV) Expression des ETAR und des ETBR bei epinephrininduziertem experimentellem TTS (EPI) im Vergleich zu mit NaCl 0,9% behandelten Mäusen unterschiedlich beeinflusst war, während das linksventrikuläre Noradrenalin erschöpft war, wurde zunächst der Einfluss des sympathischen und kardiomyozytären ETAR durch Induktion von experimentellem TTS (eTTS) in WT- vs. KO-Mäusen untersucht. SY-ETAR-KO-Mäuse litten unter verschlechterter LV Ejektion Fraktion (EF) im Vergleich zu WT-Mäuse, während CM-ETAR-KO-Mäuse erhöhte Myokardschäden und erhöhte Mortalität bei ähnlicher EF im Vergleich zu WT zeigten. In einem Experiment mit dem Ziel der Exacerbation vom TTS-Phänotyp wurden WT-Mäuse zusätzlich 5 Minuten nach eTTS mit ET-1 injiziert. Faszinierenderweise verbesserte ET-1 die LVEF nach EPI, ohne die Myokardschäden oder

Mortalität signifikant zu beeinflussen, was mit der Ser16 und Thr17 Phospholamban-Phosphorylierung sowie der wiederhergestellten Phosphorylierung des Ser282 Myosin-bindenden Proteins C übereinstimmt.

Auch eine verbessertes mittleres und apikales Strain sowie eine reduzierte LV-Fibrose wurden Monate nach dem Ereignis beobachtet. Insgesamt deuteten diese Daten hauptsächlich auf einen überraschend positiven Effekt von Endothelin auf die Kontraktilität hin, der möglicherweise eine spätere Fibrose mildert.

Um den Nettonutzen der ET-1-Stimulation auf die Kontraktilität deutlicher herauszuarbeiten, wurden WT-Mäuse nach EPI mit einem dualen ETA- und ETBR-Antagonisten (Bosentan), einem selektiven ETAR-Antagonisten (Ambrisentan) und einem ETBR-Agonisten (IRL-1620) behandelt. Signifikante Verbesserungen der LVEF sowohl mit Ambrisentan als auch IRL-1620 im Vergleich zu EPI wurden beobachtet.

Zusammenfassend schützt der SY-ETAR die myokardiale Kontraktilität, während der CM-ETAR die myokardiale Integrität im Rahmen des experimentellen TTS schützt. Diese Ergebnisse deuten auf einen überraschenden potenziellen therapeutischen Nutzen von systemischem Endothelin-1 im Rahmen eines systemischen ETBR-Agonismus und ETAR-Antagonismus bei kardiogenem Schock aufgrund von TTS hin.