

**Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

Direktor: Professor Dr. med. J. Neumann

**Kardiale α -1-Adrenozeptor-Veränderungen im Monocrotalin-Ratten-Modell
der Rechtsherzhypertrophie und -insuffizienz**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)**

**vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

**von Hans-Peter Gerbershagen
geboren am 09.01.1971 in Aalen**

Gutachterin bzw Gutachter:

- 1. Herr Prof. Brodde**
- 2. Frau PD Dr. Katschinski**
- 3. Herr Prof. Schlüter**

Halle 03.03.2006

urn:nbn:de:gbv:3-000010179

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000010179>]

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des α -adrenergen Rezeptorsystems in Kardiomyozyten von adulten Ratten mit einer isolierten Rechtsherzhypertrophie. Als Modell für die Induktion der Rechtsherzhypertrophie diente das etablierte Monocrotalin (MCT)-Modell. Die Versuchstiere entwickelten nach einmaliger intraperitonealer Monocrotalin-Injektion eine pulmonale Hypertonie mit sekundärer Rechtsherzhypertrophie, was sich in einem erhöhten rechtsventrikulären Druck und einem erhöhten Gewicht des rechten Ventrikels widerspiegelte. Ebenso fanden sich erhöhte Plasmanoradrenalinpiegel. Die α -Adrenozeptor (AR)-Dichte in Kardiomyozyten war bei den Kontrolltieren im rechten und linken Ventrikel nahezu gleich. Bei den MCT-Ratten fand sich eine signifikante Abnahme der α -AR-Dichte nur in Zellen des rechten Ventrikels, während sie im linken Ventrikel nur unwesentlich abnahm. Die der α -1-AR Stimulation nachgeschaltete Inositoltriphosphat (IP_3)-Bildung war in rechtsventrikulären Kardiomyozyten von MCT-Ratten signifikant reduziert, während sie bei linksventrikulären Kardiomyozyten leicht aber nicht signifikant abnahm. Im Gegensatz zur α -1-AR-Dichte und der durch α -1-AR Stimulation hervorgerufenen Zunahme der IP_3 -Bildung war die durch Noradrenalin hervorgerufene Zunahme der Proteinsynthese, die durch α -1-AR Stimulation vermittelt wird und durch β -1-AR Stimulation gehemmt werden kann, in den Kardiomyozyten MCT-behandelter Ratten nicht kammer-spezifisch sowohl in rechts- als auch in linksventrikulären Zellen leicht, aber nicht signifikant erniedrigt. Blockade der β -1-AR durch 300 nM CGP 20712 A führte in rechts- wie linksventrikulären Kardiomyozyten zu einer Steigerung der Noradrenalin-induzierten Proteinsynthese. Interessanterweise waren in Gegenwart von CGP 20712 A die Konzentrations-Wirkungs-Kurven für die durch Noradrenalin hervorgerufene Zunahme der Proteinsynthese in rechts- und linksventrikulären Kardiomyozyten MCT-behandelter Ratten von denen in Kontroll-Ratten nicht mehr unterschiedlich. Diese Befunde lassen den Schluss zu, dass in MCT-behandelten Ratten das kardiale α -1-AR System kammer-spezifisch im rechten Ventrikel erniedrigt ist. Die Tatsache, dass dies zwar für die durch α -1-AR Stimulation vermittelte Zunahme der IP_3 -Bildung, nicht jedoch für die Proteinsynthese gilt, deutet daraufhin, dass verschiedene α -1-AR Subtypen (α -1B-AR für die IP_3 -Bildung und α -1A-AR für die Proteinsynthese) an diesen Prozessen beteiligt sein könnten.

Gerbershagen, Hans-Peter: Kardiale α -1-Adrenozeptor-Veränderungen im Monocrotalin-Ratten-Modell der Rechtsherzhypertrophie und -insuffizienz.
Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 60 Seiten, 2005

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Epidemiologie und Pathogenese der Herzhypertrophie und -insuffizienz	1
1.2.	Adrenerge Rezeptorsysteme des Herzens	3
1.3.	Adrenerge Rezeptorsysteme im insuffizienten Herz	4
1.4.	Tiermodell der Rechtsherzhypertrophie und -insuffizienz	7
1.5.	Fragestellung	9
2.	Material und Methoden	10
2.1.	Material	10
2.1.1.	Verwendete Chemikalien	10
2.1.2.	Verwendete Lösungen	11
2.1.3.	Verwendete Geräte	11
2.1.4.	Einmalartikel	12
2.2.	Methoden	12
2.2.1.	Monocrotalin-Modell	12
2.2.2.	Entnahme und Präparation der Rattenherzen	13
2.2.3.	Enzymatische Isolierung der Kardiomyozyten	13
2.2.4.	Aufbereitung der Kardiomyozyten	14
2.2.5.	Zellkultur	15
2.2.6.	Stimulierung der Proteinsynthese mit Noradrenalin und Quantifizierung über Bestimmung der [³ H]-Phenylalanin-Inkorporation	15
2.2.7.	Invasive Messung des rechtsventrikulären Druckes	16
2.2.8.	Noradrenalinbestimmung	17
2.2.9.	Membran-Präparation aus Kardiomyozyten des rechten und linken Ventrikels	18
2.2.10.	Bestimmung der α -1-AR-Dichte	18
2.2.11.	Inositol-Phosphat-Bildung	19
2.2.12.	Statistische Auswertung	19

3.	Ergebnisse	21
3.1.	Körpergewicht und Ventrikelgewicht der Versuchstiere	21
3.2.	Rechtsventrikuläre Druckmessung	21
3.3.	Plasmanoradrenalin Spiegel	22
3.4.	Anteil an stäbchenförmigen Kardiomyozyten aus Präparationen von rechten und linken Ventrikeln	23
3.5.	α -Adrenozeptor-Dichte in Kardiomyozyten des linken und rechten Ventrikels des Rattenherzens	24
3.6.	Inositol-Phosphat-Bildung	26
3.7.	Proteinsynthese	27
3.7.1.	Proteinsynthese in Kardiomyozyten von Kontrolltieren	27
3.7.2.	Proteinsynthese in Kardiomyozyten von MCT-Ratten	32
3.7.3.	Vergleich der Proteinsynthese in Kardiomyozyten aus MCT-Ratten gegen Kontrollen	36
4.	Diskussion	42
5.	Zusammenfassung	48
6.	Literaturverzeichnis	50
7.	Thesen	60
8.	Lebenslauf	
9.	Erklärung	
10.	Vorabpublikationen	
11.	Danksagung	

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb	Abbildung
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
AV	atrioventrikular
AZ	Adenylatzyklase
α -, β -AR	alpha-, beta-Adrenozeptor
cAMP	cyclisches Adenosin-3',5'-monophosphat
Ci/ μ Ci	Curie/Mikrocurie
DAG	Diaclyglycerin
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FCS	fetal calf serum (Fötales Kälber Serum)
g	Gravitationskonstante ($9,81 \text{ kg} \times \text{s}^2/\text{m}$)
G_i	inhibitorisches Guaninnukleotid-bindendes Protein
G_s	stimulierendes Guaninnukleotid-bindendes Protein
G_q	chemotaktisches Guaninnukleotid-bindendes Protein
GDP	Guanosindiphosphat
GTP	Guanosintriphosphat
IE	Internationale Einheit
i.p.	intraperitoneal
IP_3	Inositol-1,4,5-triphosphat
KG	Körpergewicht
kg, g, mg, μ g	Kilogramm, Gramm, Milligramm, Mikrogramm
l, ml, μ l	Liter, Milliliter, Mikroliter
Lsg.	Lösung
M	Molarität
MCT	Monocrotalin
MCTP	Monocrotalinpyrrol
μ M, mM	Mikromolar, Millimolar
n	Anzahl der Experimente

Abkürzungen

NA	Noradrenalin
p	Signifikanz
PBS	Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung
PI-PLC	Phosphatidylinositol-spezifische Phospholipase C
PKC	Proteinkinase C
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SR	sarkoplasmatisches Retikulum
TGF- β	Transforming growth factor-beta
U/min	Umdrehungen pro Minute
WHO	World Health Organisation