

5. Zusammenfassung

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. Nach einer einmaligen i.p. Applikation von 60 mg/kg KG MCT entwickelten die Versuchstiere eine pulmonale Hypertonie mit sekundärer Rechtsherzhypertrophie, welche sich in einem erhöhten rechtsventrikulären Druck (gemessen über Mikrokatheter) und einem erhöhten Gewicht des rechten Ventrikels widerspiegelte. Ebenso fanden sich erhöhte Plasmanoradrenalinpiegel bei den mit MCT-behandelten Ratten.

Wir untersuchten die α -1-AR-Dichte in Kardiomyozyten von MCT-Ratten und Kontrolltieren. Bei den Kontrolltieren war die α -1-AR-Dichte in Kardiomyozyten aus dem rechten und linken Ventrikel nahezu gleich. In MCT-Ratten fand sich eine signifikante Abnahme der α -1-AR-Dichte nur in Zellen des rechten Ventrikels, während die α -1-AR-Dichte in linksventrikulären Kardiomyozyten nur unwesentlich abnahm.

Dies wurde von einer signifikanten Reduktion der durch α -1-AR Stimulation hervorgerufenen Zunahme der IP-Bildung in rechtsventrikulären Kardiomyozyten MCT-behandelter Ratten begleitet, während in Kardiomyozyten aus dem linken Ventrikel MCT-behandelter Ratten die durch α -1-AR Stimulation hervorgerufene Zunahme der IP-Bildung nur leicht, aber nicht signifikant reduziert war.

Im Gegensatz zur α -1-AR-Dichte und der durch α -1-AR Stimulation hervorgerufenen Zunahme der IP-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 kammerspezifisch 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 kammerspezifisch im rechten Ventrikel erniedrigt ist. Die Tatsache, dass dies auch für die durch α -1-AR Stimulation vermittelte Zunahme der IP₃-Bildung, nicht jedoch für die Proteinsynthese gilt, deutet daraufhin, dass verschiedene α -1-AR Subtypen (α -1B-AR für die IP₃-Bildung und α -1A-AR für die Proteinsynthese) an diesen Prozessen beteiligt sein könnten. Ob diese Rezeptor-Veränderungen auf Patienten mit Rechtsherzinsuffizienz übertragbar sind, muss weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.