



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-150
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

Endothelin-1 stellt die Herzfunktion beim experimentellen Takotsubo-Syndrom wieder her

Marilena Antoniou und Dr. Bastian Bruns, Heidelberg

Hintergrund und Ziel

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 Patient:innen 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 Takotsubo Syndroms.

Methoden

Mäuse wurden entweder unserem Takotsubo Modell (EPI) durch einmalige Katecholamin-Applikation oder einer Kontrollbehandlung (NaCl) unterzogen und nachfolgend der Einfluss einer additiven ET-1 Gabe hinsichtlich kardialer Funktion und molekularer Veränderungen untersucht. Im Weiteren wurde die Rolle des sympathischen und kardiomyozytären ETAR mit zwei genetisch veränderten Mauslinien mit einem SY-ETAR- oder CM-ETAR-Knockout (KO) in unserem Modell untersucht.

Ergebnisse

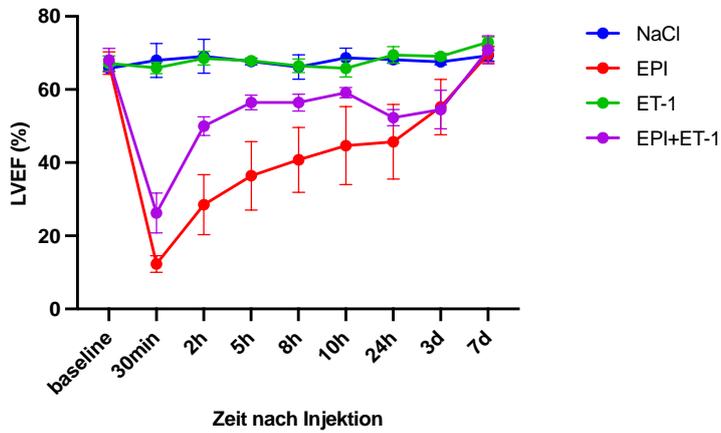
Überraschenderweise verbesserte ET-1 die kardiale Funktion signifikant (mittlere LVEF 28,49 % vs. 49,97 % nach zwei Stunden, n=3-5/Gruppe, 2-way-ANOVA, Abb. 1A) und reduzierte Marker der linksventrikulären (LV) Fibrose nach vier Monaten (Mittelwert 1,55 vs. 0,73, n=5-9/Gruppe, 1-way-ANOVA, **p<0.01; Abb. 1B). Umgekehrt litten SY-ETAR-KO-Mäuse an einer verschlechterten kardialen Funktion im Vergleich zu Wildtyp (WT)-Kontrollmäusen (Mittelwert 36,55 % vs. 18,08 % nach fünf Stunden, n=8-10/Gruppe, 2-Way-ANOVA, #p<0.05; Abb. 2). Interessanterweise zeigten Mäuse der CM-ETAR-KO Linie im Vergleich zu Kontrollmäusen einen erhöhten Myokardschaden (erhöhtes hochsensitives Troponin T (hs-TnT)) (Mittelwert 2436 vs. 6152 pg/ml, n=9-10/Gruppe, 1-way-ANOVA, *p<0.05, ****p<0.0001; Abb.3A) sowie eine erhöhte Sterblichkeit (n=10/Gruppe, Log-Rank-Test, *p<0.01; Abb. 3B).

Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Studie wurde gezeigt, dass ET-1 die myokardiale Kontraktilität im experimentellen TTS verbessert und dass sowohl der sympathische als auch der kardiomyozytäre ETAR eine schützende Rolle hinsichtlich myokardialer Funktion und Struktur haben.



A



B

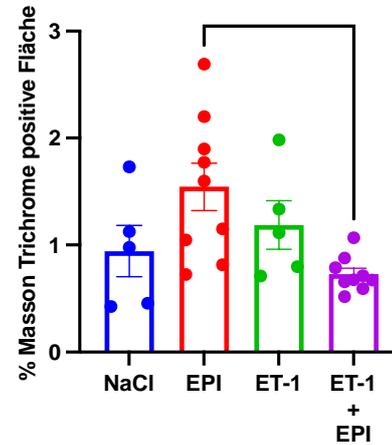


Abb. 1: Die Kinetik der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) nach Epinephrin (EPI) oder Natriumchlorid (NaCl) Gabe zeigt, dass additiver Endothelin 1 (ET-1) die Herzfunktion verbessert (A) und die LV Fibrose nach 4 Monaten reduziert; Fibrose ist als % der Masson-Trichrom-positiven Fläche quantifiziert (B).

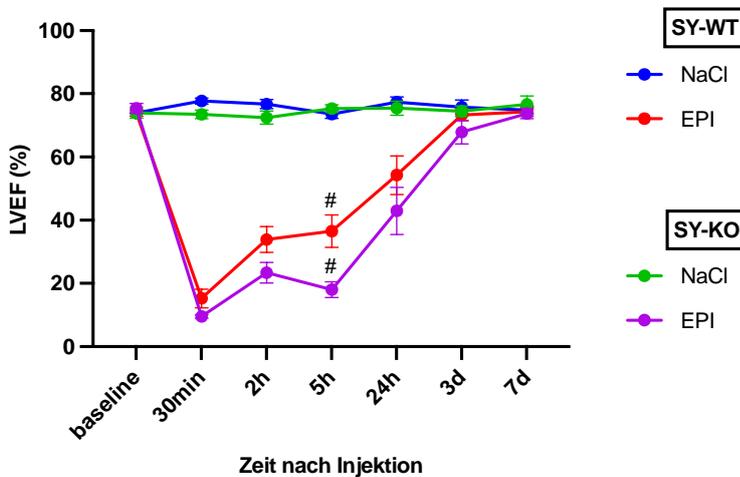


Abb. 2: Die Kinetik der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) zeigt, dass Mäuse mit Sympathikus-spezifischen Endothelin Rezeptor Typ A - Knockout (SY-KO) an einer verschlechterten kardialen Funktion litten im Vergleich zu Wildtyp (WT)-Kontrollmäusen nach Epinephrin (EPI) Gabe.



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-150
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: presse@dgk.org
Web: www.dgk.org

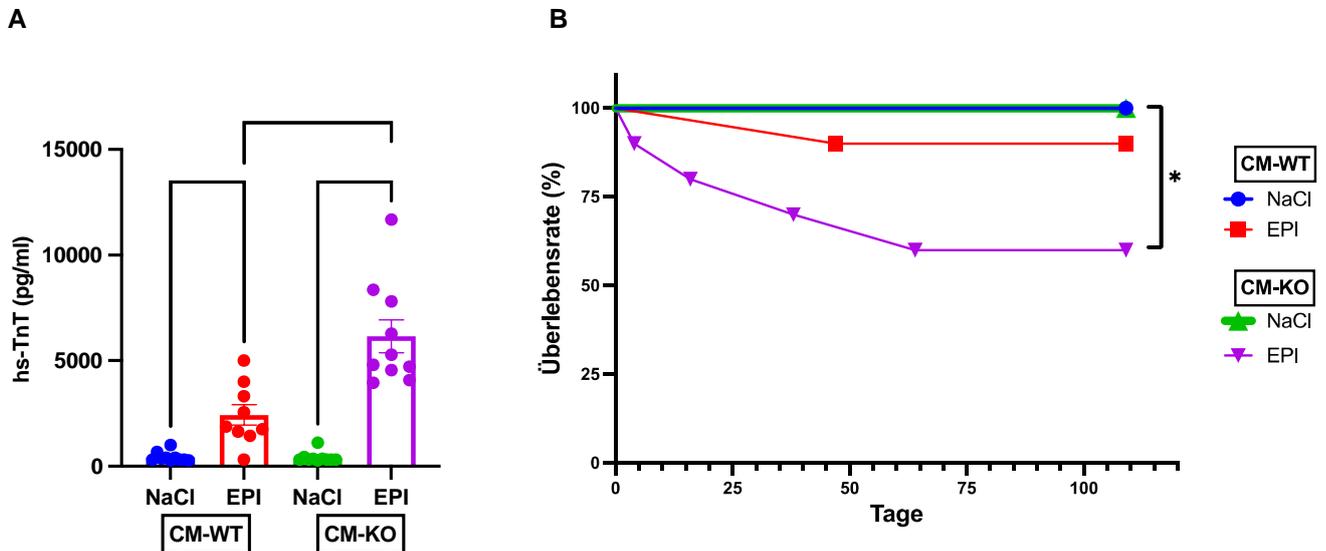


Abb. 3: Mäuse mit Kardiomyozyten-spezifischen Endothelin Rezeptor Typ A - Knockout (CM-KO) zeigen einen signifikant höheren Troponin-T-Spiegel (A) und damit eine größere Herzschädigung sowie eine höhere Mortalität (B) im Vergleich zu Wildtyp (WT)-Kontrollmäusen nach Epinephrin (EPI) Gabe.

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) mit Sitz in Düsseldorf ist eine gemeinnützige wissenschaftlich medizinische Fachgesellschaft mit mehr als 12.000 Mitgliedern. Sie ist die älteste und größte kardiologische Gesellschaft in Europa. Ihr Ziel ist die Förderung der Wissenschaft auf dem Gebiet der kardiovaskulären Erkrankungen, die Ausrichtung von Tagungen, die Aus-, Weiter- und Fortbildung ihrer Mitglieder und die Erstellung von Leitlinien. Weitere Informationen unter www.dgk.org