

6 Zusammenfassung

Störungen der zellulären Ca^{2+} -Regulation in Kardiomyozyten sind von wesentlicher pathophysiologischer Bedeutung für systolische und diastolische Funktionsstörungen bei diabetischer Kardiomyopathie, sowie bei Herzmuskelhypertrophie und -Insuffizienz. Besonders bedeutungsvoll scheinen krankheitsbedingte Störungen des SERCA2a-katalysierten Transportes von Ca^{2+} -Ionen in das SR zu sein. Es wurde deshalb untersucht, ob transgene Ratten mit moderater kardialer SERCA2a-Überexpression gegen diastolische Funktionsstörungen bei experimentell induzierter diabetischer Kardiomyopathie oder linksventrikulärer Drucküberlasthypertrophie geschützt sind.

Eine diabetische Kardiomyopathie wurde bei ca. 300 g schweren TGR und WT durch eine intra-peritoneale Injektion von Streptozotocin induziert. Bei den Kontrolltieren wurde nur die Trägersubstanz injiziert. Nach 6 Wochen zeigten die diabetischen Wildtyp Ratten signifikant erniedrigte SERCA2a-Proteinspiegel, eine erniedrigte Ca^{2+} -Transportfunktion in das SR und eine damit assoziierte verlangsamte diastolische Relaxation. Bei diabetischen TGR jedoch waren sowohl die SERCA2a-Proteinspiegel als auch die Ca^{2+} -Aufnahmerate signifikant höher als bei nicht-transgenen diabetischen Tieren. Des Weiteren wurde eine teilweise Wiederherstellung normaler linksventrikulärer Relaxationsparameter beobachtet.

Die linksventrikuläre Drucküberlasthypertrophie wurde an anästhesierten, thorakotomierten, ca. 100 g schweren männlichen TGR und WT-Kontrolltieren durch mikrochirurgische Einengung der Aorta ascendens mittels eines Hemoclips induziert. Bei scheinoperierten Ratten wurde der Hemoclip nicht gesetzt. Im Verlaufe der 6-wöchigen Versuchsdauer entwickelte sich bei TGR- und WT-AS eine massive linksventrikuläre Hypertrophie. Bei stärkster Einengung der Aorta mit einem 0,4er Hemoclip betrug die linksventrikuläre Massenzunahme bei TGR-AS +59 % ($p < 0,05$ vs. TGR-Sh) und bei WT-AS +54 % ($p < 0,05$ vs. WT-Sh). Bei WT-AS war das mit einem 3,2-fachen Anstieg des LVEDP assoziiert ($p < 0,05$ vs. WT-Sh), während bei SERCA2a-überexprimierenden TGR-AS ein 1,2-facher Anstieg beobachtet wurde. Die normierte maximale LV Druckabfallrate $-\text{dP}/\text{dt}_{\text{max}}/\text{LVP}$ war bei WT-AS um 23 % reduziert ($p < 0,05$ vs. WT-Sh). Dieser diastolische Index unterschied sich bei TGR-AS nicht von den Werten der WT-Sh und TGR-Sh. Auf molekularer Ebene wurden unveränderte SERCA2 mRNA-Spiegel (normiert auf GAPDH-mRNA) bei TGR-AS und WT-AS gefunden (-6 % vs. TGR-Sh und -10 % bei WT-Sh). Entsprechend unterschieden sich die *in vitro* gemessenen SERCA2a-katalysierten Ca^{2+} -Transportaktivitäten zwischen TGR und WT mit 0,4er Aortenstenose nicht signifikant voneinander.

Die Ergebnisse zeigen, dass ein primärer kardialer Phänotyp mit gesteigerter SERCA2-Expression und die damit verbundene verbesserte Ausstattung des SR mit Ca^{2+} -ATPasen vor diastolischen Funktionsstörungen bei STZ-induzierter diabetischer Kardiomyopathie und Drucküberlasthypertrophie schützt. Die Befunde unterstützen die Hypothese, dass der Funktionszustand der intrazellulären Ca^{2+} -Speicher- und -Freisetzungorganelle SR eine wesentliche Komponente für die Entwicklung diastolischer Funktionsstörungen unter chronisch pathologischen Bedingungen ist.