

Aus der Medizinischen Klinik II, für Kardiologie und Pulmologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

DISSERTATION

Die systolische und diastolische linksventrikuläre Funktion unter
basalen Bedingungen und unter pharmakologischem Stress im
Streptozotizin-diabetischen Rattenmodell

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Arne Teschner

aus Wittstock

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. C. Tschöpe

2. Prof. Dr. M. Bader

3. Prof. Dr. rer. Nat. V. Adams

Datum der Promotion: 21.11.2008

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1 Diabetes Mellitus	7
1.1.1 Die Geschichte des Krankheitsbildes Diabetes Mellitus	7
1.1.2 Definition des Diabetes Mellitus	7
1.1.3 Die verschiedenen Formen des Diabetes Mellitus	8
1.1.4 Epidemiologie des Diabetes Mellitus	9
1.2 Die Chronische Herzinsuffizienz	10
1.2.1 Die Definition der chronischen Herzinsuffizienz	10
1.2.2 Epidemiologie der chronischen Herzinsuffizienz	11
1.3 Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz	12
1.3.2 Die diabetische Kardiomyopathie	13
1.3.3 Klinische Symptome und pathogenetische Merkmale der diabetischen Kardiomyopathie	13
1.3.4 Pathophysiologie der diabetischen Kardiomyopathie	14
1.3.5 Diagnostik der Ventrikelfunktion bei der diabetischen Kardiomyopathie ..	15
1.4 Die linksventrikulären Herzfunktion	15
1.4.1 Das Arbeitsdiagramm des Herzens	15
1.5 Fragestellung der Arbeit	18
2. Material und Methoden	19
2.1 Studiendesign	19
2.2 Versuchsaufbau	19
2.3 Versuchstierhaltung	20
2.4 Induktion eines Diabetes Mellitus durch Streptozotozin	20
2.4.1 Methodik	20
2.4.2 Prozedere	21
2.5 Hämodynamische Messungen	21
2.5.1 Der Konduktanz-Katheter	22
2.6 Der operative Eingriff	22
2.6.1 Narkose	22

2.6.2 Intubation und Ventilation	23
2.6.3 Linksventrikuläre Katheterisierung.....	23
2.6.4 Ermittlung des intrakavitären Blutvolumens: Kalibrierung des Konduktanz-Signales.....	24
2.6.5 Aufzeichnung der Hämodynamik.....	25
2.6.5.1 Vorlastabhängige Werte	25
2.6.5.2 Vorlastunabhängige Werte	25
2.6.5.3 Gemessene Parameter zur Bestimmung der systolischen linksventrikulären Funktion	26
2.6.5.4 Gemessene Parameter zur Bestimmung der diastolischen linksventrikulären Funktion	28
2.6.5.5 Gemessene Parameter zur Bestimmung der globalen linksventrikulären Funktion	29
2.6.5.6 Messung der belastungs-abhängigen Herzfunktion	30
2.7 Statistische Auswertung.....	30
3. Ergebnisse	32
3.1 Die systolische linksventrikuläre Funktion unter basalen Bedingungen	32
3.1.2 Die Vorlast-abhängigen Parameter	32
3.1.2.1 Der linksventrikuläre Druck (LVP) unter basalen Bedingungen	32
3.1.2.2 Die maximale linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit (dP/dt _{max}) unter basalen Bedingungen.....	33
3.1.2.3 Das Schlagvolumen (SV μ l) unter basalen Bedingungen	34
3.1.2.4 Die Ejektionsfraktion (EF) unter basalen Bedingungen.....	35
3.1.2.5 Die Nachlast (Ea) unter basalen Bedingungen	36
3.1.3 Vorlast-unabhängige systolische Parameter unter basalen Bedingungen	36
3.1.3.1 Die End-systolische-Druck-Volumen-Beziehung (ESPVR) unter basalen Bedingungen	36
3.2 Die diastolische linksventrikuläre Funktion unter basalen Bedingungen.....	37
3.2.1 Die vorlast-abhängigen Parameter unter basalen Bedingungen	37
3.2.1.1 Der linksventrikuläre end-diastolische Druck (LVEDP) unter basalen Bedingungen.....	37

3.2.1.2 Die maximale Druckabfallsgeschwindigkeit (dp/dt_{\min}) unter basalen Bedingungen.....	38
3.2.1.3 Tau unter basalen Bedingungen	39
3.2.2 Vorlast-unabhängige Parameter unter basalen Bedingungen	40
3.2.2.1 Die end-diastolische-Druck-Volumen-Beziehung (EDPVR) unter basalen Bedingungen	40
3.3 Die Parameter der globalen linksventrikulären Funktion unter basalen Bedingungen.....	41
3.3.1 Die Herzfrequenz (HF) unter basalen Bedingungen.....	41
3.3.2 Das end-diastolische Volumen (EDV) unter basalen Bedingungen.....	42
3.3.3 Das end-systolische Volumen (ESV) unter basalen Bedingungen	43
3.4 Die linksventrikuläre Funktion unter Dobutamin-Stress.....	43
3.4.1 Die systolische linksventrikuläre Funktion unter Dobutamin-Stress.....	44
3.4.1.1 Der systolische linksventrikuläre Druck (LVP) unter Dobutamin-Stress	44
3.4.1.2 Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{\max}) unter Dobutamin-Stress	44
3.4.1.3 Der end-diastolische linksventrikuläre Druck (LVEDP) unter Dobutamin-Stress	45
3.4.1.4 Die maximale Druckabfallsgeschwindigkeit (dp/dt_{\min}) unter Dobutamin-Stress	46
3.4.2 Die globale Herzfunktion unter Dobutamin-Stress.....	47
3.4.2.1 Die Herzfrequenz (HF) unter Dobutamin-Stress	47
3.5 Die linksventrikuläre Funktion unter Adrenalin-Stress.....	48
3.5.1 Die Herzfrequenz (HF) unter Adrenalin-Stress.....	48
3.5.2 Der systolische linksventrikuläre Druck (LVP) unter Adrenalin-Stress.....	49
3.5.3 Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{\max}) unter Adrenalin-Stress.....	50
3.5.4 Der end-diastolische linksventrikuläre Druck (LVEDP) unter Adrenalin-Stress.....	51

3.5.5 Die maximale Druckabfallgeschwindigkeit (dp/dt min) unter Adrenalin-Stress	52
4. Diskussion	53
4.1 Die Herzfunktion unter diabetischen Bedingungen	53
4.1.1 Die basale systolische Funktion unter diabetischen Bedingungen	53
4.1.2 Die basale diastolische Funktion unter diabetischen Bedingungen	55
4.1.3 Die Herzfunktion unter pharmakologischen Stressbedingungen	57
4.2 Pathophysiologische Mechanismen der kardialen Dysfunktion unter diabetischen Bedingungen	60
4.2.1 Mechanismen der systolischen Dysfunktion	60
4.2.2 Mechanismen der diastolischen Dysfunktion	61
4.3 Der Methodische Ansatz	62
4.3.1 Das Tiermodell	62
4.3.2 Das Konduktanzmessverfahren zur Evaluierung der Herzfunktion	63
5. Zusammenfassung	66
6. Literaturverzeichnis	68
7. Anhang	80
7.1 Abkürzungsverzeichnis	80
7.2 Abbildungsverzeichnis	82
7.3 Selbstständigkeitserklärung	84
7.4 Danksagung	85
7.5 Lebenslauf	86

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BZ	Blutzucker
BMI	body mass index
DCCT	Diabetes Control and Complication Trial
DHP	deutsche Herz-Kreislauf-Präventionsstudie
Ea	Nachlast
EDPVR	End-diastolic-pressure-volume-relationship
EDV	End-diastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
ESPVR	End-systolic-pressure-volume-relationship
ESV	End-systolisches Volumen
g	Gramm
HF	Herzfrequenz
i. p.	Intraperitoneal
IDDM	insulin dependent diabetes mellitus
KHK	koronare Herzkrankheit
kg	Kilogramm
LD	Letale Dosis
LVEDP	Linksventrikulärer end-diastolischer Druck
LVP	Linksventrikulärer Druck
M.	Muskulus
mm	Millimeter
M	Molar
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MONICA	Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease
mg	Milligramm
NYHA	New York Heart Association

n. s.	nicht signifikant
oGGT	oraler Glukosetoleranztest
p. o.	per os
pH	negativer dekadischer Logarithmus der H ⁺ -Ionenkonzentration
p	Wahrscheinlichkeit
RT	Raumtemperatur
RR	Riva Rocci
SD	Sprague Dawley
STZ	Streptozotozin
SV	Schlagvolumen
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
USA	United States of Amerika
WHO	World Health Organisation
Val-HeFT	Valsartan Heart Failure Trial
vs.	Versus
w	Wochen

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Druck-Volumen-Kurve während eines Herzzyklus

Abbildung 2: Darstellung der A. carotis communis und Einführen des
Konduktanzkatheters

Abbildung 3: Anstieg des Konduktanzsignals während intravenöser Gabe von
10%iger NaCl Lösung

Abbildung 4: Druck-Volumen-Kurven einer Kontrollratte während einer
Vorlastreduktion durch eine Vena-Cava-Okklusion.

Abbildung 5: EDPVR, exponentiale Annäherung.

Abbildung 6: Der linksventrikuläre Druck unter basalen Bedingungen.

Vergleich der Gruppen SD, STZ-2w und STZ-6w (MW±SEM)

Abbildung 7: Die Druckerhöhungsgeschwindigkeit unter basalen Bedingungen.

Vergleich der Gruppen SD, STZ-2w und STZ-6w (MW±SEM)

Abbildung 8: Das Schlagvolumen unter basalen Bedingungen.

Vergleich der Gruppen SD, STZ-2w und STZ-6w (MW±SEM)

Abbildung 9: Die Ejektionsfraktion unter basalen Bedingungen

Vergleich der Gruppen SD, STZ-2w und STZ-6w (MW±SEM)

Abbildung 10: Die Nachlast unter basalen Bedingungen.

Vergleich der Gruppen SD, STZ-2w und STZ-6w (MW±SEM)

Abbildung 11: Die End-systolische-Druck-Volumen-Ratio unter basalen
Bedingungen.

Vergleich der Gruppen SD, STZ-2w und STZ-6w (MW±SEM)

Abbildung 12: Der linksventrikuläre end-diastolische Druck

Vergleich der Gruppen SD, STZ-2w und STZ-6w (MW±SEM)

Abbildung 13: Die maximale Druckabfallsgeschwindigkeit unter basalen
Bedingungen

Vergleich der Gruppen SD, STZ-2w und STZ-6w (MW±SEM)

Abbildung 14: Tau unter basalen Bedingungen.

Vergleich der Gruppen SD, STZ-2w und STZ-6w (MW±SEM)

- Abbildung 15: Die End-diastolische-Druck-Volumen-Ratio unter basalen Bedingungen
Vergleich der Gruppen SD, STZ-2w und STZ-6w (MW±SEM)
- Abbildung 16: Die Herzfrequenz unter basalen Bedingungen.
Vergleich der Gruppen SD, STZ-2w und STZ-6w (MW±SEM)
- Abbildung 17: Das end-diastolische Volumen unter basalen Bedingungen.
Vergleich der Gruppen SD, STZ-2w und STZ-6w (MW±SEM)
- Abbildung 18: Das end-systolische Volumen unter basalen Bedingungen.
Vergleich der Gruppen SD, STZ-2w und STZ-6w (MW±SEM)
- Abbildung 19: Der linkventrikuläre Druck unter Dobutamin-Stress
Vergleich der Gruppen SD, STZ-2w und STZ-6w (MW±SEM)
- Abbildung 20: Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit unter Dobutamin-Stress.
Vergleich der Gruppen SD, STZ-2w und STZ-6w (MW±SEM)
- Abbildung 21: Der end-diastolische Druck unter Dobutamin-Stress
Vergleich der Gruppen SD, STZ-2w und STZ-6w (MW±SEM)
- Abbildung 22: Die maximale Druckabfallsgeschwindigkeit unter Dobutamin-Stress.
Vergleich der Gruppen SD, STZ-2w und STZ-6w (MW±SEM)
- Abbildung 23: Die Herzfrequenz unter Dobutamin-Stress.
Vergleich der Gruppen SD, STZ-2w und STZ-6w (MW±SEM)
- Abbildung 24: Die Herzfrequenz unter Adrenalin-Stress.
Vergleich der Gruppen SD, STZ-2w und STZ-6w (MW±SEM)
- Abbildung 25: Der systolische linksventrikuläre Druck unter Adrenalin-Stress
Vergleich der Gruppen SD, STZ-2w und STZ-6w (MW±SEM)
- Abbildung 26: Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit unter Adrenalin-Stress.
Vergleich der Gruppen SD, STZ-2w und STZ-6w (MW±SEM)
- Abbildung 27: Der end-diastolische Druck unter Adrenalin-Stress
Vergleich der Gruppen SD, STZ-2w und STZ-6w (MW±SEM)
- Abbildung 28: Die maximale Druckabfallsgeschwindigkeit unter Adrenalin-Stress.
Vergleich der Gruppen SD, STZ-2w und STZ-6w (MW±SEM)

7.3 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, den 28.12.2007

Arne Teschner

7.4 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Arbeitsgruppenleiter Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Carsten Tschöpe, der diese Studie stets durch Interesse und Anregungen wachsen lies. Ohne sein Engagement hätte die vorliegende Arbeit sicher nicht zu der hier vorliegenden Form gefunden.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Schultheiss, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, im Rahmen meiner Dissertation in der Abteilung für Kardiologie und Pulmologie der Med. Klinik II der Charite, Universitätsmedizin Berlin, am Campus Benjamin Franklin arbeiten zu können.

Ich danke Herrn Dr. med. Alexander Riad für die stets engagierte und kompetente Betreuung dieser Arbeit.

Ich danke allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe, die stets für eine freundliche und kollegiale Atmosphäre gesorgt haben. Das Arbeiten mit Ihnen hat mir große Freude bereitet.

7.5 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

