

Robby Jörg Zschoyan  
Dr. med.

## **Präsynaptische Modulation der kardialen Noradrenalin-Freisetzung über den neuronalen Uptake<sub>1</sub>-Transporter nach experimentellen Myokardinfarkt bei der Ratte**

Geboren am 15.10.1965 in Pforzheim  
Reifeprüfung am 12.06.1986 in Pforzheim  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988/89 bis WS 1998/99  
Physikum am 29.03.1994 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg/Basel (CH)  
Staatsexamen am 24.11.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Medizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. M. Haass

Bei der chronischen Herzinsuffizienz kommt es zu einer Aktivierung des sympathoadrenergen Systems mit einer Zunahme der kardialen Netto-Sekretion von Noradrenalin. Neben einer erhöhten zentralen Sympathikusaktivität können hierfür auch Veränderungen im Bereich der lokalen Regulation der lokalen Noradrenalin-Freisetzung im Herzen ursächlich sein. Der neuronalen Wiederaufnahme von Noradrenalin über den Uptake<sub>1</sub>-Transporter hat einen entscheidenden Einfluß auf die Höhe der „effektiven“, am Myokard wirksamen Noradrenalin-Konzentration, da über den Uptake<sub>1</sub>-Transporter unter physiologischen Bedingungen über 90% des freigesetzten Noradrenalins wieder in die postganglionären sympathischen Nervenendigungen aufgenommen und hierdurch aus dem synaptischen Spalt eliminiert werden. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es daher, an einem experimentellen Herzinsuffizienz-Modell potentielle Veränderungen des Uptake<sub>1</sub>-Transporters näher zu charakterisieren.

Durch Ligatur des Ramus descendens anterior der linken Herzkranzarterie wurde bei Ratten ein künstlicher Myokardinfarkt (ca. ein Drittel des linken Ventrikels nekrotisch) mit einer konsekutiven Hypertrophie des vitalen Restmyokards induziert. Gegenüber scheinoperierten Kontrolltieren fanden sich 28 Tage nach Koronarligatur Zeichen einer milden Herzinsuffizienz mit einer leichten Abnahme des linksventrikulären systolischen Drucks und einem tendenziellen Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LVEDP). Einer moderaten Herzinsuffizienz entsprechend zeigte sich 120 Tage nach Koronarligatur eine deutliche Zunahme des LVEDP sowie, als Ausdruck einer manifesten Lungenstauung, auch eine Zunahme des Lungenfeuchtgewichtes.

An isoliert perfundierten Herzen wurde zunächst die kardiale Aufnahme eines Bolus von exogen zugeführtem tritiummarkiertem Noradrenalin (<sup>3</sup>H-Noradrenalin) untersucht. Weder 28 noch 120 Tage nach Koronarligatur ließ sich ein Unterschied in der kardialen Aufnahme von <sup>3</sup>H-Noradrenalin gegenüber scheinoperierten Tieren beobachten.

Dies betraf sowohl die Gesamtaufnahme als auch die Aufnahme von <sup>3</sup>H-Noradrenalin nach pharmakologischer Hemmung des Uptake<sub>1</sub>-Transporters mit Desipramin (DMI). Auch in einem zweiten Versuchsansatz ließ sich kein Unterschied auf der Ebene des Uptake<sub>1</sub>-Transporters nachweisen. An isoliert perfundierten Herzen wurde der Einfluß einer Hemmung des Uptake<sub>1</sub>-Transporters mit DMI auf die durch Feldstimulation

hervorgerufene endogene Freisetzung von Noradrenalin (Bestimmung mittels HPLC und elektrochemischer Detektion) in das koronarvenöse Effluat untersucht. Bei einer verminderten Noradrenalin-Wiederaufnahme über den Uptake<sub>1</sub>-Transporter wäre ein geringerer Anstieg der stimulationsinduzierten Noradrenalinfreisetzung gegenüber der Kontrollstimulation nach Gabe von DMI zu erwarten gewesen. Sowohl 28 als auch 120 Tage nach Koronarligatur zeigte sich bei den Tieren mit milder bzw. moderater Herzinsuffizienz jedoch kein signifikanter Unterschied gegenüber den scheinoperierten Kontrolltieren. Die bei Kontrollstimulation quantitativ verminderte Noradrenalinfreisetzung aus Herzen der Infarkttiere weist allerdings auf eine gestörte kardiale Noradrenalinhomöostase hin, welche in dem gewählten Modell aber nicht auf eine verminderte Noradrenalin-Wiederaufnahme über den Uptake<sub>1</sub>-Transporter zurückzuführen ist.