

Babette Schulze Icking

**Kardiale Noradrenalinfreisetzung und ihre Modulation durch präsynaptische muskarinische Rezeptoren:  
Unterschiedliche Beeinflussung durch Azidose, Hyperkaliämie und metabolische Inhibition**

Geboren am 09.12.1968 in Darmstadt

Reifeprüfung am 17.05.1989

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1990 bis SS 1997

Physikum am 01.04.1992 an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Klinisches Studium an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Praktisches Jahr an den Universitätskliniken Heidelberg und Tucson (University of Arizona, USA)

Staatsexamen am 14.05.1997 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. M. Haass

**Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß dreier wichtiger Einzelkomponenten einer Herzmuskelschämie - nämlich Hyperkaliämie, Azidose und Energiemangel- auf die kardiale Freisetzung von Noradrenalin und deren Modulation über präsynaptische muskarinische Rezeptoren untersucht. Als Modell wurde das in situ perfundierte Meerschweinchenherzen gewählt. Die kardiale Freisetzung von Noradrenalin wurde durch elektrische Stimulation des linken Ganglion stellatum ausgelöst. Im koronarvenösen Effluat wurde Noradrenalin mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie bestimmt.

Die muskarinischen Agonisten Carbachol und Oxotremorin verminderten über Stimulation präsynaptischer inhibitorischer M2-Rezeptoren die kardiale Noradrenalinfreisetzung um ca. 70%. Darüber hinaus wurde die kardiale Noradrenalinfreisetzung nicht nur durch globale Herzmuskelschämie (10 min), sondern auch durch Hyperkaliämie (8 - 16 mM), Azidose (pH 6,0 - 6,4) und metabolische Inhibition [definiert als eine Kombination aus Anoxie ( $pO_2 < 5\text{mmHg}$ ) und glukosefreier Perfusionslösung] gehemmt. Die präsynaptische Inhibition über muskarinische Rezeptoren wurde durch eine 10-minütige globale Myokardischämie vollständig aufgehoben.

Die präsynaptische Inhibition der Noradrenalinfreisetzung durch Carbachol und Oxotremorin wurde von Einzelkomponenten der Myokardischämie jedoch unterschiedlich beeinflusst. Während die hemmende Wirkung von Carbachol und Oxotremorin durch eine Hyperkaliämie nicht wesentlich beeinträchtigt wurde, kam es zu einem völligen Wirkungsverlust bei Azidose. Anoxie und substratfreie Perfusion führten dagegen zu einer Steigerung der Noradrenalinfreisetzung nach Gabe von Carbachol oder Oxotremorin. Die steigende Wirkung ließ sich durch Gabe des nikotinischen Rezeptorantagonisten Hexamethonium wieder aufheben. Dies läßt vermuten, daß eine kardiale Energieverarmung präsynaptische nikotinische Rezeptoren gegenüber Carbachol und Oxotremorin sensibilisiert.

Bereits kurze Perioden einer Myokardischämie (10 Minuten) führen über komplexe Veränderungen des intra- und extrazellulären Milieus zu einer Verminderung der Stimulierbarkeit postganglionärer sympathischer Nerven und zu einer Aufhebung der Modulation der kardialen Noradrenalinfreisetzung über präsynaptische inhibitorische muskarinische Rezeptoren.