



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Wirkung des spezifischen Endothelin-A-Rezeptorantagonisten  
EMD-94246 auf Hämodynamik und linksventrikuläres Remodeling  
nach experimentellem Myokardinfarkt bei Ratten.**

Autor: Tobias Josef Schmidt  
Einrichtung: II. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. G. Ertl

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um die Wirkung einer spezifischen Endothelin-A-Rezeptorblockade auf kardiales Remodeling, Hämodynamik und Letalität nach Myokardinfarkt zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden Wistar-Ratten durch Koronararterienligatur infarziert und über acht Wochen mit dem selektiven Endothelin-A-Rezeptorantagonisten EMD-94246 behandelt. Endothelin entfaltet an den ETA-Rezeptoren seinen vasokonstriktiven Effekt.

Die dieser Studie zugrunde liegende Hypothese war, daß der Prozeß des ventrikulären Remodelings und dessen morphologische und hämodynamische Folgen durch ETA-Rezeptorblockade günstig beeinflusst werden können.

Nach dem Behandlungszeitraum wurde zunächst die linksventrikuläre Hämodynamik in Ruhe und bei akuter venöser Volumenbelastung untersucht, danach die maximale isovolumentrische Druckentwicklung, folgend die passive Druck-Volumen-Beziehung sowie abschließend die Herzmorphologie.

Die Ratten zeigten Infarktgrößen von 0 bis 60 Prozent. Das pathophysiologische Spektrum reichte somit von Herzen mit normaler Hämodynamik bis hin zu stark dilatierten Ventrikeln mit allen Zeichen einer schweren linksventrikulären Dysfunktion.

Unter der Behandlung mit EMD-94246 zeigte sich bei steigender Infarktgröße eine Zunahme der ventrikulären Dilatation gegenüber Placebo. Auf das links- bzw. rechtsventrikuläre Gewicht hatte die Therapie keinen Einfluß. Die hämodynamischen Parameter konnten durch die Behandlung nicht günstig beeinflusst werden. Auch auf die Letalität kann EMD-94246 keinen statistisch relevanten Einfluß im Vergleich zu Placebotieren ausüben.

Die Ergebnisse einer weiteren Studie unserer Arbeitsgruppe mit dem nicht selektiven ETA- und ETB-Rezeptorantagonisten Bosentan erwiesen sich als überlegen. Unter der Therapie konnte eine Reduzierung der ventrikulären Dilatation beobachtet werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß sowohl ETA- als auch ETB-Rezeptoren den Prozeß des Remodelings nach einem Myokardinfarkt wesentlich beeinflussen. Bei der Entstehung der Herzinsuffizienz spielen somit beide Rezeptorsubtypen eine entscheidende Rolle.