



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

**Chronische Endothelinrezeptor-Blockade bei Herzinsuffizienz nach experimentellem Myokardinfarkt: Einfluß auf Endotheldysfunktion, Häodynamik, Ventrikelmorphologie und Nierenfunktion**

Autor: Julian Widder  
Institut / Klinik: II. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. G. Ertl

Die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz ist trotz intensiver Forschung bis heute nicht vollständig geklärt. Eine endotheliale Dysfunktion peripherer Gefäße trägt bei Patienten mit Herzinsuffizienz wie auch im experimentellem Rattenmodell zum erhöhten peripheren Widerstand bei. Das endogene Endothelinsystem spielt in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz eine wichtige Rolle und erhöht den vaskulären Widerstand.

Die vorliegende Arbeit hatte folgende Ziele:

1. Die regionalen Unterschiede des Auftretens einer endothelialen Dysfunktion näher zu klären; hier lag das Augenmerk im Besonderen auf der cerebralen Zirkulation, die bis jetzt noch nicht untersucht wurde.
2. Auswirkungen und Unterschiede einer chronischen Behandlung mit einem selektiven  $ET_A$ - im Vergleich zu einem unselektiven  $ET_{A/B}$ -Rezeptor-Antagonisten zu untersuchen.

Hierzu wurden Ratten einer Koronarligatur unterzogen, um eine Herzinsuffizienz zu induzieren. Die Tiere wurden sieben Tage nach der Operation beginnend für 11 Wochen entweder mit Placebo oder dem selektiven  $ET_A$ -Rezeptor-Antagonisten LU 135252 oder dem unselektiven  $ET_{A/B}$ -Rezeptor-Antagonisten Bosentan behandelt. 12 Wochen nach der Operation wurden die Tiere Stoffwechseluntersuchungen unterzogen. Es wurden hämodynamische Messungen vorgenommen sowie isometrische Kontraktionsmessungen in isolierten Segmenten der thorakalen Aorta, der A. basilaris, der A. mesenterica superior und der A. interlobaris der Niere durchgeführt. In den Aortensegmenten wurde desweiteren die Superoxidanion-Produktion gemessen. Es fand sich eine verminderte Acetylcholin-induzierte endothelabhängige Relaxation in der Aorta herzinsuffizienter Tiere, die durch beide Endothelinrezeptor-Antagonisten verbessert werden konnte, obwohl nur LU 135252 die in den herzinsuffizienten, Placebo-behandelten Ratten signifikant erhöhte Superoxidanion-Produktion normalisierte. Die Vasoreaktivität der A. basilaris wie auch des Mesenterialhauptstammes war bei herzinsuffizienten Tieren unverändert. In der A3 Strecke der A. mesenterica superior war die endothelabhängige Relaxation normal, es zeigte sich jedoch eine reduzierte Sensitivität auf Natriumnitroprussid in den Segmenten herzinsuffizienter Tiere. LU 135252 führte an der A. interlobaris zur Verstärkung der Acetylcholin-induzierten Relaxation, Bosentan zeigte diesen Effekt nicht. Darüber hinaus normalisierte LU 135252 die verringerte endogene Kreatinin-Clearance herzinsuffizienter Ratten. Schlußfolgernd zeigen sowohl chronische selektive als auch unselektive Endothelinrezeptor-Blockade positive Effekte auf die pathophysiologische Veränderung bei Herzinsuffizienz, wobei die selektive  $ET_A$ -Rezeptorblockade eher peripher, die  $ET_{A/B}$ -Rezeptorblockade vornehmlich kardial zu wirken scheint. Endothelinrezeptor-Antagonisten könnten somit eine vielversprechende neue Option in der Therapie der Herzinsuffizienz darstellen.