

Astrid Kühn

Dr. med.

Freisetzung von Neuropeptid Y in der Myokardischämie: Vergleich mit Noradrenalin

geboren am 23.07.1972 in Sinsheim

Reifeprüfung am 26.05.1992 in Bruchsal

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992/93 bis SS 2001

Physikum am 31.08.1994 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Ludwigsburg, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg und in Houston/Texas.

Staatsexamen am 20.05.1999 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Markus Haass

Bei der Regulation des Herz-Kreislauf-Systems spielen neben dem autonomen Nervensystem zahlreiche Peptide, die systemisch oder lokal auf die Herz-Kreislauf-Funktion wirken, eine große Rolle. Neuropeptid Y, das in peripheren sympathischen Nervenendigungen synthetisiert und gemeinsam mit Noradrenalin gespeichert wird, beeinflusst das Herz-Kreislauf-System sowohl direkt über seine ausgeprägten vasokonstriktorischen Eigenschaften, als auch indirekt über eine prä- und postsynaptische Modulation des autonomen Nervensystems. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Freisetzung von Neuropeptid Y unter unterschiedlichen Bedingungen (elektrische Stimulation und globale Myokardischämie) näher zu charakterisieren und mit der von Noradrenalin in Beziehung zu setzen. Als Modell der kardialen Freisetzung von Neuropeptid Y und Noradrenalin wurde das perfundierte Meerschweinchenherz gewählt. Dieses Modell bietet den Vorteil der Unabhängigkeit von zentralen Einflüssen sowie von zirkulierenden Neurotransmittern und –modulatoren.

Als Stimuli der Freisetzung von Neuropeptid Y und Noradrenalin dienten die Depolarisation des linken Ganglion stellatum von *in situ* perfundierten Meerschweinchenherzen und die Simulation einer globalen Myokardischämie an *isoliert* perfundierten Meerschweinchenherzen. Aus dem koronarvenösen Effluat wurde Neuropeptid Y mittels Radioimmunoassay (RIA) und Noradrenalin mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) quantitativ bestimmt.

Durch Depolarisation sympathischer Nervenfasern wurde eine parallele Freisetzung von Neuropeptid Y und Noradrenalin ausgelöst, die über eine effiziente präsynaptische Regulation verfügt und eine strenge Kalziumabhängigkeit aufweist. Es handelt sich hierbei um einen exozytotischen Freisetzungsmechanismus.

In der frühen Phase einer Ischämie ist das Myokard durch zahlreiche modulierende Faktoren vor einer exzessiven Katecholaminfreisetzung geschützt. Bei persistierender Myokardischämie kommt es jedoch unabhängig von externer Stimulation zu einer zunehmenden Freisetzung nicht nur von Noradrenalin, sondern überraschenderweise auch von Neuropeptid Y, obwohl es sich bei dieser Freisetzung um einen kalziumunabhängigen, nicht-exozytotischen Prozess handelt. Bislang wurde als Marker für die nicht-

exozytotische, kalziumunabhängige Neurotransmitterfreisetzung die alleinige Noradrenalin-Freisetzung angeführt. Dass auch Neuropeptid Y nicht-exozytotisch freigesetzt werden kann, konnte in der vorliegenden Arbeit erstmals gezeigt werden.

In den ersten Minuten einer Myokardischämie, die durch Unterbrechung der Perfusion simuliert wurde, wird die depolarisationsinduzierte Freisetzung von Noradrenalin und Neuropeptid Y zunehmend supprimiert. Bei persistierender globaler Myokardischämie kommt es jedoch über einen kalziumunabhängigen Freisetzungsprozess zu einer Noradrenalin-Freisetzung, die von einer Neuropeptid Y-Freisetzung in konstantem molaren Verhältnis begleitet wird. Diese gleichsinnigen Freisetzung von Neuropeptid Y und Noradrenalin wurde frühestens nach 15 Minuten anhaltender Myokardischämie beobachtet. Sie unterliegt den gleichen modulierenden Einflüssen wie die nicht-exozytotische Noradrenalin-Freisetzung, ist somit nicht nur kalziumunabhängig, sondern lässt sich auch durch Uptake₁-Hemmer und durch Hemmstoffe des Na⁺-H⁺-Austauschs signifikant reduzieren. Sowohl die depolarisationsbedingte exozytotische Transmitterfreisetzung als auch die Transmitterfreisetzung bei anhaltender Myokardischämie wurden durch pharmakologische Depletion intrakardialer sympathischer Speichergranula gehemmt.

Die genauen Mechanismen der kalziumunabhängigen Freisetzung von Neuropeptid Y bei persistierender Myokardischämie bedürfen einer weiterführenden Aufklärung. Der Nachweis einer signifikanten Freisetzung des Vasokonstriktors Neuropeptid Y bei vermindertem Koronarfluß könnte aber schon jetzt einen neuen Ansatz zur Verbesserung der Koronarperfusion in der Myokardischämie darstellen.