



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

**Vergleichende Untersuchungen zu Metoprolol und Nebivolol auf  
das Herz-Kreislauf-System und die NO-Ausscheidung Spontan-  
Hypertensiver weiblicher und männlicher Ratten**

Autor: Kirsten Meier  
Institut / Klinik: Institut für Pharmakologie und Toxikologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. B. Lemmer

Hypertonie gehört heute zu den häufigsten Erkrankungen in den westlichen Ländern. Man differenziert zwischen einer primären bzw. essentiellen und einer sekundären Form. Die Spontan-Hypertensive-Ratte (SHR) stellt in diesem Zusammenhang ein geeignetes Tiermodell zur Erforschung der primären Hypertonie dar.

Neben verschiedenen anderen Wirkstoffgruppen zur Behandlung der Hypertonie zählen  $\beta$ -Blocker zu den Mitteln der Wahl.

Ein neuerer Vertreter dieser Substanzklasse ist Nebivolol (NEB), welches nicht nur  $\beta_1$ -antagonistisch sondern auch vasodilatatorisch wirkt, wie bereits in mehreren Publikationen berichtet worden war.

In der vorliegenden Arbeit wurde nun die Wirkung von NEB auf Blutdruck (BP), Herzfrequenz (HR) und NO<sub>x</sub>-Ausscheidung im Urin mit der von Metoprolol (MET), einem anderen  $\beta$ -Blocker, an männlichen und weiblichen SH-Ratten verglichen.

Im ersten Teil der Studie wurde v.a. die Wirkung auf Blutdruck (BP) und Herzfrequenz (HR) mittels Telemetrie untersucht.

Dabei stellte sich heraus, dass NEB im Gegensatz zu MET auch in der Ruhephase der Tiere, d.h. zum Zeitpunkt der geringsten Sympathikusaktivität, BP und HR reduzierte. Diese Beobachtung kann damit begründet werden, dass die BP-Senkung nicht nur über Blockade von  $\beta_1$ -Rezeptoren sondern auch durch Vasodilatation erfolgt.

Ferner wurde festgestellt, dass die Wirkung von NEB auf BP und HR über mehrere Tage anhielt, was sich mit der Entstehung aktiver Metaboliten erklären lässt, die möglicherweise über mehrere Tage im Organismus persistieren.

Der zweite Teil der Studie befasste sich genauer mit der Besonderheit von NEB, eine Vasorelaxation auszulösen.

Eine mehr als dreifache NO<sub>x</sub>-Menge im Urin männlicher SH-Ratten nach NEB-Gabe demonstrierte, dass der  $\beta$ -Blocker die NO-Synthese signifikant steigert. Wahrscheinlich führt NEB durch Agonismus an membranständige ÖS-Rezeptoren zur Aktivierung von eNOS, da der eNOS-Hemmer L-NAME die Wirkung fast vollständig aufheben konnte.

Dagegen war ein Einfluss des  $\beta$ -Blockers auf genomischer Ebene nicht festzustellen, denn die eNOS-Expression in den Aorten der männlichen Ratten wies vor und nach Behandlung mit NEB keine Unterschiede auf.

Entsprechende Versuche mit weiblichen Tieren zum Zeitpunkt ihres höchsten ÖS-Spiegels ergaben keine vermehrte NO<sub>x</sub>-Exkretion. Dies weist daraufhin, dass NEB möglicherweise durch Stimulation von ÖS-Rezeptoren, die bei den Weibchen zum Injektionszeitpunkt bereits maximal durch ÖS besetzt waren, die NO-Synthese auslöst.