



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

**Einfluss der Hemmung der endogenen Stickstoffmonoxid-Synthese
auf Letalität, Haemodynamik und linksventrikuläres Remodeling bei
der Ratte mit experimentellem Myokardinfarkt**

Autor: Jörg Weißmann
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. P. Gaudron

Um den Effekt einer Hemmung von endogenen Stickstoffmonoxid (NO) in der akuten Phase des Myokardinfarktes auf Letalität, Häodynamik, linksventrikuläres Remodeling und Volumen zu beschreiben, wurden Ratten unmittelbar nach Induktion eines experimentellen Myokardinfarkts für 3 Wochen mit dem Stickstoffmonoxid-synthasehemmer L-Nitro-Arginin-Methyl-Ester (L-NAME) behandelt. L-NAME ist eine, dem L-Arginin ähnliche Aminosäure. Dieses falsche Substrat bindet an das katalytische Zentrum der NO-Synthase und führt dadurch zu einer kompetitiven Hemmung des Enzyms. Dies reduziert das NO-Angebot an die darunterliegenden Muskelzellen und bewirkt somit eine endothelabhängige Kontraktion der glatten Gefäßmuskelzellen mit konsekutivem Anstieg des arteriellen Blutdruckes. Um eine Unterscheidung zwischen rein durch die Nachlast vermittelten Effekten und eventuellen sonstigen Effekten des NO festzustellen, behandelten wir eine Versuchsgruppe zusätzlich mit dem unspezifischen Antihypertensivum Hydralazin. Nach 21 Tagen Behandlung wurden die Parameter Letalität, linksventrikuläre Häodynamik in Ruhe und unter Volumenbelastung, maximale isovolumetrische Druckentwicklung, totaler peripherer Widerstand, passive Druck-Volumen-Beziehung, Körper- und Organgewichte sowie die makroskopische und mikroskopische Herzmorphologie untersucht. Die Tiere zeigten unterschiedliche Infarktgrößen, je nach Lokalisation der Ligatur der Koronararterie. Es erfolgte die Einteilung in drei Gruppen von Infarkttieren nach planimetrischer Bestimmung der infarzierten Anteile des linksventrikulären Myokards. Es gab kleine Infarkte von 0-5%, mittlere Infarkte von 5-35% und große Infarkte mit über 35% infarziertem linksventrikulärem Myokard. Durch diese Breite an Befunden konnte das ganze pathophysiologische Spektrum von normalen Herzen ohne größere hämodynamische oder morphologischen Veränderungen bis zum massiv dilatierten, insuffizienten linken Herzen untersucht werden. Einen Unterschied in der Letalität konnte über den Versuchszeitraum von 21 Tagen nicht gesehen werden. Die Hemmung der NO-Synthase führte in unserer Versuchskonfiguration zu einem Anstieg des arteriellen Blutdrucks und des totalen peripheren Widerstands. Die hämodynamischen Parameter wie das Herzminutenvolumen, der Schlagvolumenindex und die Ejektionsfraktion verschlechterten sich unter NO-Blockade insbesondere in der Gruppe der Ratten mit großen Infarkten. Durch die begleitende Medikation mit Hydralazin konnte diese Verschlechterung nur teilweise wieder aufgehoben werden. Die Parameter der linksventrikulären Dysfunktion wie die maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit und der linksventrikuläre enddiastolische Druck sowie das Lungengewicht zeigten auch unter der Komedikation mit Hydralazin eine signifikante Verschlechterung gegenüber Tieren mit großem Infarkt ohne NO-Blockade. Diese Studie zeigte, dass eine kontinuierliche NO-Blockade während der ersten 21 Tage nach Myokardinfarkt eine Verschlechterung der linksventrikulären kontraktile Funktion und eine Erhöhung der linksventrikulären Füllungsdrucke bei Ratten mit großem Myokardinfarkt induzierte. Häodynamische Ursachen waren nach Datenlage dieser Studie nicht allein hierfür verantwortlich. So konnten wir in einer anderen Untersuchung unserer Arbeitsgruppe zeigen, dass eine Therapie mit L-NAME zu einem späteren Zeitpunkt der Infarktentwicklung (beginnend 3 Wochen nach Infarkt für 5 Wochen) keinen Einfluss auf Häodynamik und linksventrikuläres Remodeling nahm. Diesen unterschiedlichen Einfluss, den NO auf die linksventrikuläre Kontraktilität und Füllungsdrucke zu jeweils unterschiedlichen Phasen nach einem Infarkt nahm, konnte mit den von uns gewonnenen Daten nicht oder nur unvollständig erklärt werden. Hier müssten weitere Studien ansetzen um diesen Effekt ausreichend zu klären.