

Inhalt

1. Einleitung	3
1.1. Physiologie der pulmonalen Strombahn	3
1.2. Pathophysiologie der pulmonalarteriellen Hypertonie	6
1.3. Die Klassifikation der pulmonalarteriellen Hypertonie	8
1.4. Die Wirkung von Stickstoffmonoxid und Phosphodiesterase 5 in der pulmonalen Strombahn	9
1.5. Eigenschaften des Phosphodiesterase 5-Inhibitors Tadalafil im Vergleich mit zwei weiteren Phosphodiesterase 5-Inhibitoren, Sildenafil und Vardenafil	12
1.6. Thrombozyten-Wachstumsfaktor und Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptoren	14
1.7. Eigenschaften des Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorantagonisten Imatinib	16
1.8. Die Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie	17
2. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	22
3. Material und Methoden	24
3.1. Methoden zur Bestimmung des Herzzeitvolumens	24
3.1.1. Thermodilution	24
3.1.2. Ficksches Prinzip	25
3.2. Monocrotalinansatz und -injektion	25
3.3. Medikamentengabe	26
3.4. Chirurgische Präparation	26
3.5. Gewebefixierung und Probenentnahme	28
3.6. Statistische Auswertung	28
4. Ergebnisse	29
4.1. Ergebnisse der Thermodilution bei gesunden Ratten und bei mit Monocrotalin über vier Wochen behandelten Ratten	29
4.2. Ergebnisse der Behandlung von Ratten mit Monocrotalin	32
4.2.1. Ergebnisse der Behandlung von Ratten mit Monocrotalin über zwei Wochen	32
4.2.2. Ergebnisse der Behandlung von Ratten mit Monocrotalin über vier Wochen	34
4.2.3. Ergebnisse der Behandlung von Ratten mit Monocrotalin über sechs Wochen	34
4.3. Ergebnisse einer Langzeitbehandlung von vier Wochen mit Monocrotalin behandelten Ratten mit Tadalafil	35

4.3.1. Ergebnisse einer Langzeitbehandlung von vier Wochen mit Monocrotalin behandelten Ratten mit 3 µg Tadalafil pro ml Trinkwasser von Tag 29 bis Tag 42 nach der Monocrotalin-Injektion im Vergleich zu der von Tag 29 bis 42 mit Dimethylsulfoxid behandelten Kontrollgruppe	35
4.3.2. Ergebnisse einer Langzeitbehandlung von vier Wochen mit Monocrotalin behandelten Ratten mit 20 µg Tadalafil pro ml Trinkwasser von Tag 29 bis Tag 42 nach Monocrotalin-Injektion im Vergleich zu der mit Dimethylsulfoxid behandelten Kontrollgruppe und der von Tag 29 bis 42 mit 68 µg/Tier x Tag Tadalafil behandelten Tiergruppe	37
4.4. Ergebnisse einer Langzeitbehandlung von vier Wochen mit Monocrotalin behandelten Ratten mit Imatinib	41
4.4.1. Ergebnisse einer Langzeitbehandlung von vier Wochen mit Monocrotalin behandelten Ratten mit 100 µg Imatinib pro ml Trinkwasser von Tag 29 bis Tag 42 nach Monocrotalin-Injektion im Vergleich zu der nur mit Monocrotalin behandelten Kontrollgruppe	41
4.4.2. Ergebnisse einer Langzeitbehandlung von vier Wochen mit Monocrotalin behandelten Ratten mit 1 mg Imatinib pro ml Trinkwasser von Tag 29 bis Tag 42 nach Monocrotalin-Injektion im Vergleich zu der nur mit Monocrotalin behandelten Kontrollgruppe und der von Tag 29 bis 42 mit 1,86 mg/Tier x Tag Imatinib behandelten Tiergruppe	42
5. Diskussion	46
5.1. Die Methode der Thermodilution zur Bestimmung des Herzzeitvolumens	46
5.2. Behandlung von Ratten mit Monocrotalin	47
5.3. Langzeitbehandlung der Monocrotalin-induzierten pulmonalarteriellen Hypertonie mit dem Phosphodiesterase 5-Hemmer Tadalafil	48
5.4. Langzeitbehandlung der Monocrotalin-induzierten pulmonalarteriellen Hypertonie mit dem Hemmer der Tyrosinkinase Imatinib	50
6. Zusammenfassung/Summary	54
7. Verwendete Abkürzungen	57
8. Literatur	60
9. Danksagungen	72
10. Lebenslauf	73