

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1 Der myokardiale Reperfusionsschaden	6
1.2 Die Rolle der löslichen Guanylatzyklase bei der Protektion gegen den myokardialen Reperfusionsschaden	9
1.3 Ziele der Arbeit	11
<b>2 Material</b>	<b>12</b>
2.1 Chemikalien	12
2.2 Häufig verwendete Medien und Puffer	14
2.2.1 Zellkulturmedien	14
2.2.2 Perfusionsmedien	15
2.3 Geräte und Laborbedarf	17
<b>3 Methoden</b>	<b>20</b>
3.1 Herzmuskelzellisolierung	20
3.1.1 Versuchstiere	20
3.1.2 Präparation der ventrikulären Kardiomyozyten	20
3.2 Zellkultur	21
3.3 Anoxie-Reoxygenationsversuche	21
3.3.1 Versuchsbeschreibung	21
3.3.2 Fluoreszenzmikroskopische Messungen zur Ermittlung der intrazellulären Ionenkonzentration von $Ca^{2+}$	23
3.3.2.1 Ermittlung der intrazellulären $Ca^{2+}$ - Konzentration mittels des Fluoreszenzfarbstoffes Fura-2 AM und Kalibrierung des Fluoreszenzsignals	23
3.3.3 Experimentelles Protokoll der Anoxie-Reoxygenationsversuche	25
3.3.3.1 Versuchsaufbau der Anoxie-Reoxygenationsversuche	26
3.3.3.2 Messparameter	29
3.4 Bestimmung des cGMP-Spiegels mittels cGMP-Radioimmunoassay	30
3.4.1 Gewinnung der Proben	30
3.4.2 Durchführung des RIA	31
3.5 Statistik	32

<b>4 Ergebnisse</b>	<b>33</b>
4.1 Veränderungen der zytosolischen Calciumkonzentration und der Zelllänge unter simulierter Ischämie (Anoxie) und Reperfusion (Reoxygenation) in Kardiomyozyten	33
4.2 Einfluss von Aktivatoren der löslichen Guanylatzyklase auf die zytosolische Ca <sup>2+</sup> -Konzentration und die Zelllänge	35
4.2.1 Beeinflussung der reoxygenationsinduzierten Hyperkontraktur durch Aktivierung der sGC	37
4.2.2 Beeinflussung der reoxygenationsinduzierten Ca <sup>2+</sup> -Oszillationen	40
4.3 Die zellulären Mechanismen der sGC-vermittelten Protektion	43
4.3.1 Zelluläre cGMP-Konzentration in Anwesenheit von Aktivatoren der löslichen Guanylatzyklase	43
4.3.2 Die Rolle der cGMP-abhängigen Proteinkinase G (PKG)	45
4.3.2.1 Beeinflussung der reoxygenationsinduzierten Hyperkontraktur	45
4.3.2.2 Beeinflussung der reoxygenationsinduzierten Ca <sup>2+</sup> -Oszillationen	47
4.3.3 Beeinflussung der Funktion des sarkoplasmatischen Retikulums durch sGC-Aktivatoren	49
<b>5 Diskussion</b>	<b>52</b>
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	52
5.2 Der myokardiale Reperfusionsschaden unter simulierten Reperusionsbedingungen	53
5.3 Protektion gegen den myokardialen Reperfusionsschaden durch sGC - Aktivatoren	54
4.5 Klinische Therapieoptionen	58
<b>6 Zusammenfassung</b>	<b>59</b>
<b>7 Summary</b>	<b>60</b>
<b>8 Literatur</b>	<b>61</b>
<b>9 Erklärung</b>	<b>71</b>

## Inhaltsverzeichnis

**10 Danksagung** **72**

**11 Lebenslauf** **73**