

Philipp Gebhardt

Dr. med. dent.

Kardioprotektive Wirkung von Metalloproteinase Inhibitoren am Ischämie-/Reperusionsmodell des Schweines

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. Alexander Hansen

Kardioprotektive Effekte von ECE-NEP-Inhibitoren bei Reperusionsischämien am Schwein
Ziel dieser Studie war es, die kardioprotektiven Effekte der MMPI's SLV338 und SLV352 am Tiermodell zu untersuchen. Aus diesem Grund wurde bei Schweinen die LAD für 45 Minuten ligiert (Ischämie Periode). Danach folgte eine Reperusionszeit von 120 Minuten. Die Tiere erhielten 15 Minuten vor Einsetzen der Ischämie Periode entweder ein Placebo, SLV338 oder SLV352 intravenös initial als Bolus und danach kontinuierlich bis zum Ende des Experimentes. Beide Präparate wurden hoch und niedrig dosiert verabreicht (1,9 und 9,5 mg/kg Totaldosis). Der linksventrikuläre Druck wurde mit einem Katheter bestimmt und die Ejektionsfraktion (EF) wurde mittels Echokardiographie gemessen. Histologische Analysen am Ende der Experimente ermöglichten eine Bestimmung der Infarktgröße.

Die Behandlung mit niedrigen Dosen von SLV338 zeigte nach 120min Reperusion, eine signifikante Verbesserung der Kontraktilität des Herzens im Vergleich zur Placebogruppe. SLV338 steigerte die Ejektionsfraktion ($51.1\% \pm 12.7\%$ vs. $33.9\% \pm 6.3\%$ in der Placebogruppe, mean \pm SD), den maximalen linksventrikulären Druck (dp/dt max) ($2139\text{mmHg/s} \pm 498\text{mmHg/s}$ vs. $1097\text{mmHg/s} \pm 312\text{mmHg/s}$), sowie den linksventrikulären endsystolischen Druck ($76.6\text{mmHg} \pm 13.9\text{mmHg}$ vs. $68.3\text{mmHg} \pm 9.7\text{mmHg}$). SLV338 hatte auch positive Effekte auf die diastolische Funktion. So führte es zu einer verbesserten Relaxation ($-\text{dp/dt max: } -1224.2\text{mmHg/s} \pm 511\text{mmHg/s}$ vs. $-505\text{mmHg/s} \pm 236\text{mmHg/s}$) und zu verringertem enddiastolischen Druck ($9.3\text{mmHg} \pm 1.7\text{mmHg}$ vs. $16.3\text{mmHg} \pm 2.6\text{mmHg}$). Des Weiteren konnte histologisch eine Verringerung der Infarktgröße nachgewiesen werden ($24.3\% \pm 11.7\%$ der area at risk vs. $58.3\% \pm 16.3\%$). Die steady-state Plasmakonzentrationen von SLV338 lagen bei $3944\text{ng/ml} \pm 420\text{ng/ml}$.

Hohe Dosen von SLV338 zeigten quantitativ den gleichen Effekt auf funktionelle Parameter wie die niedrigen Dosen. Die Infarktgröße betrug $12.0\% \pm 9.1\%$, der Unterschied erreichte jedoch keine Signifikanz zur niedrigen Dosis.

Niedrige Dosen von SLV352 hatten einen sehr ähnlichen (und signifikanten) Effekt wie SLV338 bei einer Plasmakonzentration von $2822\text{ng/ml} \pm 464\text{ng/ml}$. Hohe Dosen SLV352 verringerten auch die Infarktgröße.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass durch die intravenöse Verabreichung von SLV338 und SLV352, bei diesem Reperfusionmodell, kardioprotektive Effekte festgestellt werden konnten. Dies zeigte sich in einer Verbesserung der systolischen und diastolischen Funktionen, der myokardialen Durchblutung und der Infarktgröße.