



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

Langzeitwirkung von Stickstoffmonoxidsyntheseinhibition durch L-Nitro-Arginin-Methyl-Ester, verabreicht nach experimentell induziertem Myokardinfarkt bei Ratten auf Letalität, Hämodynamik und linksventrikuläres Remodeling

Autor: Jörg von Schrader
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. G. Ertl

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz scheint die Regulation endogener Stickstoffmonoxidfreisetzung (NO) gestört zu sein. Zumindest ist die Reaktion auf Vasodilatoren, die ihren Effekt über die NO-Freisetzung ausüben, gestört. Inwieweit pathophysiologisch eine endogene NO-Freisetzung bei der Entwicklung der Herzinsuffizienz und bei kardialen Umbauprozessen nach Infarkt eine Rolle spielt, ist unklar. Gegenstand und Ziel unserer Untersuchung war es daher, durch Hemmung der NO-Synthese mittels L-Nitro-Arginin-Methyl-Ester (L-NAME) die endogene NO-Freisetzung zu reduzieren und die Langzeiteffekte dieser chronischen Blockade hinsichtlich Hämodynamik, Remodeling und Letalität an Ratten mit induziertem Myokardinfarkt zu untersuchen. Das in dieser Studie verwendete Modell des experimentell induzierten Myokardinfarktes mittels Koronarligatur bei der Ratte ist ein international anerkanntes und gut charakterisiertes Tiermodell zum Studium der Veränderungen nach Myokardinfarkt bis hin zur chronischen Herzinsuffizienz. Da eine Hemmung der NO-Synthese zu einer Steigerung des Blutdrucks führt, wurde dieser durch den unspezifischen Vasodilatator Hydralazin normalisiert, um zwischen alleiniger Beeinflussung der Nachlast und eventuell anderen, darüber hinaus vorhandenen Wirkungen durch NO unterscheiden zu können. Der Myokardinfarkt wurde nach Thorakotomie durch eine Ligation der linken Koronararterie während Intubationsnarkose mittels Äther induziert. Um spätere Anpassungseffekte bzw. Umbauvorgänge zu untersuchen, wurden die weiblichen Wistar Ratten 21 Tage nach dem Myokardinfarkt über weitere 5 Wochen entweder mit L-NAME, L-NAME plus Hydralazin oder Placebo übers Trinkwasser behandelt. Am Ende der Behandlungsphase standen die Messungen der linksventrikulären Hämodynamik in Ruhe und bei akuter venöser Volumenbelastung und der isovolumentrischen Maximaldrücke mittels Millar-Katheter und elektromagnetischem Flowmeter an. Der totale periphere Gefäßwiderstand wurde berechnet und das linksventrikuläre Volumen über die passive Druck-Volumen-Beziehung ermittelt. Weiterhin wurden die Körper- und Organgewichte bestimmt und die makroskopische und mikroskopische Herzmorphologie beurteilt. Die Infarktgröße wurde computergestützt mittels Planimetrie an gefärbten transversalen Serienschnitten bestimmt. Je nach Ausmaß des infarzierten Myokardgewebes wurden die Tiere in drei Gruppen unterteilt: Scheinoperierte Tiere (<5%), kleiner Infarkt (<35%) und großer Infarkt (>35%). Wir konnten zeigen, daß es sich beim experimentell induzierten Myokardinfarkt bei der Ratte um ein solides Modell zum Studium des Myokardinfarktes und der Herzinsuffizienz handelt. Mit diesem Modell war es uns möglich, Infarkte mit sehr unterschiedlicher Ausdehnung zu erzeugen und deren Auswirkung mit hämodynamischen Messungen exakt zu definieren. Eine Hemmung der NO-Synthese in der chronischen Phase drei Wochen nach Myokardinfarkt mittels L-NAME über fünf Wochen führt zu einem Anstieg des arteriellen Blutdrucks und einer Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes (TPRI) sowohl bei Tieren ohne, als auch bei Tieren mit kleinem oder großem Infarkt gegenüber unbehandelten Tieren entsprechender Infarktgröße. Dies bestätigt das Modell des arteriellen Hypertonus durch eine längere Blockade der NO-Synthese. Weiterhin führt die Hemmung zu einer Verschlechterung hämodynamischer Parameter (Herzminutenvolumen, Schlagvolumenindex und Ejektionsfraktion) bei Ratten mit großen Infarkten. Sowohl die Erhöhung des arteriellen Blutdruckes und des TPRI als auch der Erniedrigung der hämodynamischen Parameter kann mit Hilfe von Hydralazin als Komedikation verhindert werden. Einen direkten Einfluß auf die linksventrikuläre Hypertrophie, Kontraktilität und das Remodeling durch die Hemmung der NO-Synthese kann in diesem Modell nicht beobachtet werden. Im gesamten Therapiezeitraum ist kein Tier verstorben, so daß eine Therapie mit L-NAME auch keinen Einfluß auf die Mortalität hat.