

Kerstin Schwarz
Dr. sc. hum.

Aktivierung von Markern des programmierten Zelltodes im Remodeling nach Myokardinfarkt und ihre Beeinflussbarkeit durch Modifikation des Angiotensin-Signalweges

Geboren am 12.02.1972 in Mannheim
Diplom der Fachrichtung Biologie am 04.04.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. R.H. Strasser

Der Myokardinfarkt stellt eine der häufigsten Todesursachen in der westlichen Welt dar; 5-10 % der männlichen Bevölkerung zwischen dem 40. und 65. Lebensjahr leiden an einer koronaren Gefäßerkrankung und sind somit durch einen Myokardinfarkt bedroht. Neben der akuten Gefährdung durch maligne Arrhythmien und linksventrikuläres Pump-versagen sind die Patienten durch die Entstehung einer Herzhypertrophie und konsekutiver Herzinsuffizienz bedroht. Diese Adaptation des Herzens wird als Remodeling bezeichnet. Als möglicher pathogenetischer Mechanismus dieses Remodelings wurde in der vorliegenden Arbeit die frühzeitige Induktion der Apoptose im nicht-ischämischen Areal des infarzierten Herzens untersucht.

In der vorliegenden Arbeit wurde mittels Ligatur der LAD des Rattenherzens ein valides Tiermodell des myokardialen Remodeling angewandt. Mit Erhöhung des Herz- und Lungengewichtes und des LVEDP wurden Parameter einer Herzhypertrophie und -insuffizienz nach einer bzw. vier Wochen ermittelt. Zusätzlich wurde ein signifikanter Anstieg des pro-ANP im Serum infarzierter Ratten als Hinweis auf die entstehende Herzinsuffizienz bereits einen Tag nach Infarkt nachgewiesen.

Im Rahmen des chronischen Infarktes konnten im vitalen, nicht infarzierten Gewebe bereits einen Tag nach Infarkt wichtige Marker des programmierten Zelltodes nachgewiesen werden. Dabei wurden neben der Aktivierung der Caspase 3 auch eine Verschiebung des Verhältnisses von Proteinen der bcl-2 Familie zugunsten proapoptotischer Regulatorproteine und die internukleosomale Spaltung genomischer DNA gezeigt.

Des weiteren wurde eine Beteiligung von Angiotensin II an der Regulation der Apoptose im infarktfernen Hinterwandareal nachgewiesen. Obwohl die Spaltung genomischer DNA nicht vollständig verhindert werden konnte, war es dennoch möglich, sowohl durch Gabe des ACE-Hemmers Ramiprilat als auch durch Blockade des AT 1- Rezeptors mit Irbesartan die Aktivierung zentraler Regulatorproteine der Apoptose zu blockieren.

Die vorliegenden Ergebnisse legen eine Beteiligung der Apoptose in der Frühphase des Remodeling im überlebenden Myokard nach Infarkt und der daraus resultierenden Herzinsuffizienz nahe. Dabei kann die Therapie mit ACE-Hemmern bzw. AT 1- Rezeptorblockern den apoptotischen Zellverlust zumindest teilweise verhindern. Sie könnte somit auf diesem Wege möglicherweise zur Aufrechterhaltung der Herzfunktion und ebenso einer Verringerung der Mortalität nach Infarkt entscheidend beitragen. Die vorliegende Arbeit belegt somit erstmals die frühe Aktivierung der Apoptose im nicht-ischämischen Areal eines infarzierten Herzens. Darüber hinaus wurde die therapeutische Beeinflussbarkeit dieses frühen Umbauprozesses durch die Blockade des Renin-Angiotensin-Systems belegt und erklärt somit als möglicher Pathomechanismus die klinisch positive Wirkung dieser Pharmaka.