

Ching-hua Lee

Dr. Med.

Effekt von Sepsin bei Ischämie und Reperfusion am Rattenherzen

Geboren am 03. 09. 1970 in Taiwan

Reifeprüfung am 01. 07. 1989 in Taiwan

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990 bis SS 1995

Physikum am 30. 06. 1992 an der Tongji Medizinische Universität

Klinisches Studium in Wuhan

Praktisches Jahr in Wuhan

Staatsexamen am 30. 06. 1995 an der Tongji Medizinische Universität

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Pri. -Doz. Dr. med. F. Niroomand

In Abhängigkeit von der Länge der vorausgegangenen Ischämiezeit treten bei der Reperfusion vormals ischämischen Myokardgewebes reversible oder irreversible Schäden auf. Kurzfristige Ischämiezeiten führen zur Entstehung des „myocardial stunning“, einer prolongierten, jedoch vollständig reversiblen kontraktile Dysfunktion des Myokards ohne Auftreten von Myokardnekrosen. Durch längere Ischämiezeiten wird das Auftreten eines Myokardinfarktes verursacht, gleichbedeutend mit dem Auftreten einer Gewebsnekrose und einem irreversiblen Verlust der Pumpfunktion des betreffenden Myokardareals.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß von Ischämie/Reperfusion durch Ligatur der Arteria coronaria sinistra an zwei unterschiedlichen Ischämie-Modellen in einem in situ perfundierten Rattenherzmodell untersucht.:

- a) in einem Modell des „myocardial stunning“ durch repetitive Kurzzeitschämie
- b) in einem Infarktmodell durch Langzeitschämie.

An beiden Modellen wurden die Auswirkungen der Ischämie/Reperfusion bezüglich folgender Parameter untersucht:

1. mittlerer arterieller Blutdruck
2. Herzfrequenz
3. myokardiale Durchblutung (Wasserstoffclearancetechnik)

4. regionale Myokardfunktion (systolische Wanddickenzunahme, gepulster Doppler)
5. postischämischer Gewebeschaden im stunning Modell (histologische Aufarbeitung)
6. Infarktgröße (TTC Färbung).

Beim Vergleich beider Ischämie Modelle konnte ein vermuteter Zusammenhang zwischen myokardialer Durchblutung und kontraktile Funktion während der Reperfusionphase nicht nachgewiesen werden. Die kontraktile Dysfunktion ist demnach nicht durch die Verschlechterung der myokardialen Perfusion verursacht, sondern die Verminderung der myokardialen Perfusion beruht auf einer Anpassung an den reduzierten metabolischen Bedarf des Myokards. Dies bestätigt auch Ergebnisse anderer Untersuchungen.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde der Effekt einer kontinuierlichen intravenösen Zufuhr von Sepiapterin, einem Substrat der Tetrahydrobiopterinsynthese, auf die Entstehung des „myocardial stunning“ und Ausprägung der Infarktgröße untersucht. Theoretischer Hintergrund hierfür ist die Beteiligung eines gestörten NO-Stoffwechsels an den Folgeschäden nach Ischämie/Reperfusion.

Im „stunning“-Modell konnte durch Zufuhr von Sepiapterin eine signifikante Verbesserung der kontraktile Dysfunktion erzielt werden. Die Verminderung der myokardialen Perfusion wurde hingegen nicht wesentlich beeinflusst. Auch dies spricht für eine sekundäre Reduktion der myokardialen Durchblutung als Reaktion auf den verminderten metabolischen Bedarf des Myokards.

Im Infarktmodell wurde in der mit Sepiapterin-behandelten Gruppe ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Myokardfunktion ohne wesentliche myokardiale Perfusionssteigerung beobachtet. Außerdem zeigte sich in der Behandlungsgruppe eine signifikante Reduktion der Infarktgröße.

Die Ursachen des protektiven Mechanismus von Sepiapterin in beiden untersuchten Ischämie Modellen sind in der vorliegenden Arbeit nicht geklärt worden. Aufgrund theoretischer Erwägungen kommen folgende Möglichkeiten in Betracht:

- eine Verminderung des Adhäsions-/Extravasationprozesses aktivierter neutrophiler Granulozyten durch Steigerung der NO-Synthese - NO hemmt die Expression endothelialer Adhäsionsmoleküle.
- eine Steigerung der Bioverfügbarkeit von Tetrahydrobiopterin mit Verminderung der Superoxidanionenproduktion. Tetrahydrobiopterin ist zum einen selbst ein Radikalfänger, zum anderen führt eine verminderte Verfügbarkeit von Tetrahydrobiopterin zu einer vermehrten Synthese von Superoxidanionen durch die NO-Synthase.

- eine Verbesserung der endothelabhängigen Vasodilatation der Mikrozirkulation durch Steigerung der Bioverfügbarkeit des vasodilatierenden NO und Reduktion der Anzahl vasokonstringierender Superoxidanionen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen einen möglichen therapeutischen Ansatz für Sepsiapterin bzw. Tetrahydrobiopterin in der Behandlung von Patienten mit kardialen Ischämien. Bevor diese Substanzen jedoch zur klinischen Anwendung kommen können, sind weitere Untersuchungen zur genauen Charakterisierung des Wirkmechanismus notwendig.