



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

**Die Auswirkungen langfristiger SDZ RAD-Gabe auf Herzmorphologie,
Hämodynamik und Gefäßreagibilität bei Wistarratten**

Autor: Ralf Horst Kaiser
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. G. Ertl

SDZ RAD ist eine Weiterentwicklung des für die Transplantationsmedizin wichtigen Sirolimus. Nachdem Studien die Effekte der Substanz an Myokardzellen in Kultur untersucht hatten, lag eine Erprobung an gesunden Versuchstieren nahe.

Die vorliegende Untersuchung konnte einige der Effekte von SDZ RAD an Wistar-Ratten, insbesondere einen dosisabhängigen, durch periphere Vasokonstriktion hervorgerufenen Hypertonus dokumentieren. Hämodynamisch bedingt kam es Umbauprozessen des Herzens im Sinne einer Myokardhypertrophie auf zellulärer Basis. Zur Darstellung des Collagengehaltes im Myokard wurde auf eine polarisationsmikroskopische Methode zurückgegriffen und eine Computerunterstützung mit halbautomatischer Auswertung entwickelt. Der Hypertonus konnte am Modell in vivo und in vitro nach Langendorff nachgewiesen werden. Hypertonus und Myokardhypertrophie hatten nahezu keine Veränderungen im Enzymmuster der Kardiomyozyten zur Folge.

Die o.g. Ergebnisse führten zur Einführung zweier Gruppen in Kombinationstherapie mit Hydralazin bzw. einem AT1-Antagonisten und einer Stoffwechseluntersuchung in Einzelkäfigen. Eine Nierenschädigung konnte hierdurch in Übereinstimmung mit der Literatur nahezu ausgeschlossen werden. Die erhöhte Gefäßreagibilität in der Messung im Organbad kann als mögliche Ursache für den erhöhten totalen peripheren Widerstand der Hämodynamik in vivo interpretiert werden. Die Ergebnisse der antihypertensiv behandelten Gruppen lassen bei der Hypertonie auf einen nicht rezeptorvermittelten Effekt schließen. Einschränkungen erfährt die Studie v.a. durch das nachträgliche Anfügen von Untersuchungsgruppen. Auch entstanden durch die Vielzahl an Methoden sehr kleine Subgruppen, was die Anwendbarkeit und Aussage der statistischen Tests minderte.

Zusammenfassend erscheint SDZ RAD als ein hilfreiches Medikament in der Untersuchung von Umbaumechanismen des Herzens und der peripheren Gefäße. Des Weiteren sind seine Auswirkungen für die Anwendung in der Transplantationsmedizin von großer Bedeutung.