

Kamilla Kelemen
Dr. med.

Langes QT-Syndrom und biventrikuläre Hypertrophie bei Hunden mit chronischem AV-Block: Effekte von Cyclosporin A auf Morphologie und Elektrophysiologie

Geboren am: 11.10.1976 in Ajka/Ungarn
Reifeprüfung am: 19.06.1995 in Karlsruhe
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995/96 bis SS 2002
Physikum am: 08.09.1997 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg und Budapest
Staatsexamen am 27.05.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kardiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. W. Schöls

Chronischer AV-Block bei Hunden führt zu biventrikulärer Myokardhypertrophie und medikamentös induzierbaren polymorphen ventrikulären Tachykardien. Bei Nagetieren verhindert das als Immunsuppressivum bekannte Cyclosporin A (CsA) die Myokardhypertrophie.

Die gegenwärtige Studie untersucht die Auswirkungen von Cyclosporin A auf morphologische, funktionelle und elektrophysiologische Parameter bei volumen-induzierter Myokardhypertrophie an Foxhunden. Die volumen-induzierte Myokardhypertrophie wurde durch AV-Knoten-Ablation herbeigeführt. Nach Radiofrequenzablation des AV-Knotens wurden 6 von 18 Hunden akut untersucht (Kontrolle akut), die restlichen 12 nach 6 Wochen, während derer sie entweder keine Therapie (n=6, Kontrolle 6 Wochen) oder eine tägliche orale Dosis von 10-20 mg/kg Cyclosporin A (Plasmaspiegel 400-800 $\mu\text{mol/l}$) (n=6, Therapie 6 Wochen) erhielten. Weitere 12 Hunde erhielten 6 Wochen nach Radiofrequenzablation für weitere 6 Wochen keine Therapie (n=6, Kontrolle 12 Wochen) oder CsA für 6 Wochen (n=6, Therapie 12 Wochen). Über 60 Nadelelektroden (Länge 12 mm, 4 bipolare Elektroden/Nadel) in beiden Ventrikeln wurden an 48 ± 13 zufällig ausgewählten Ableitpunkten lokale Refraktärzeiten (ERP, Extrastimulustechnik) bestimmt. Arrhythmien, die innerhalb von 30 min nach Gabe des Klasse-III-Antiarrhythmikums Almokalant (0,34 $\mu\text{mol/kg}$) auftraten, wurden aufgezeichnet. Nach Abschluß der Messungen wurde aus Herz- und Körpergewicht der "Body-Heart-Index" (BHI) ermittelt.

Als grundlegendes Ergebnis läßt sich festhalten, dass unter Cyclosporintherapie die volumen-induzierte Myokardhypertrophie schwächer ausgeprägt war als bei den unbehandelten Tieren (BHI der behandelten Tiere lag um 26% niedriger als der BHI der unbehandelten Tiere).

Jedoch konnte Cyclosporin A die Entwicklung einer Myokardhypertrophie nicht gänzlich verhindern. Hierbei ist allerdings zu bemerken, dass mit der Cyclosporintherapie erst nach AV-Knoten-Ablation begonnen wurde. Eine Vorbehandlung mit Cyclosporin A im Sinne einer Präkonditionierung bleibt zu untersuchen. Im Hinblick auf eine Cyclosporin A- Gabe erst nach Entwicklung der Myokardhypertrophie konnte bei den therapierten Tieren zwar keine vollständige, aber dennoch eine deutliche Regression der Myokardhypertrophie erzielt werden (BHI der behandelten Tiere lag um 20% niedriger als der BHI der unbehandelten Tiere).

Als positiven funktionellen Effekt von Cyclosporin A dürfen die unter Therapie tendenziell geringeren enddiastolischen Durchmesser des linken Ventrikels genannt werden. Desweiteren war zu beobachten, dass bei den behandelten Tieren die Sterberate deutlich geringer war als bei den unbehandelten.

Die elektrophysiologischen Studien zeigten unter Cyclosporin A keinen signifikanten Unterschied der ERP im Vergleich zu den nicht behandelten Kontrollgruppen. Jedoch ließ sich bei den therapierten Tieren eine deutliche Reduktion der Induzierbarkeit von Torsade-de-pointes-Arrhythmien nach Gabe des Klasse III- Antiarrhythmikums Amokalanol feststellen.

Cyclosporin A scheint eine Myokardhypertrophie auch bei größeren Säugetieren abzuschwächen. Die fehlende Induzierbarkeit von polymorphen ventrikulären Tachykardien (Torsade-de-pointe-Tachyarrhythmien) trotz ERP- und QT-Verlängerung bei den therapierten chronischen AV-Block-Hunden legt nahe, dass die ERP-Verlängerung lediglich den Trigger und die Myokardhypertrophie das Substrat für polymorphe ventrikuläre Tachykardien darstellt.