

Jolanthe Anna Kapitza

Dr.med.

Protektiver Effekt von Fluvastatin auf den Reperfusionsschaden nach Myokardischämie am Rattenherzen

Geboren am 12.05.1976 in Cosel

(Staats-) Examen am 05.05.2003 an der Albert- Ludwigs- Universität Freiburg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktormutter: Priv.- Doz. Dr. med. C. P. Tiefenbacher

Hintergrund: In Abhängigkeit von der Länge der vorausgegangenen Ischämie treten während der anschließenden Reperfusion am vormals ischämischen Myokardgewebe Schädigungen auf. Nach kurzen Ischämieperioden wird eine reversible Einschränkung der kontraktilen Funktion beobachtet. Ist die Ischämiezeit länger, kommt es zu Gewebsnekrosen und einer irreversiblen Schädigung der Myozyten, welche mit einer Einschränkung der kontraktilen Funktion und der myokardialen Durchblutung einhergeht. Ursächlich für den postischämischen Gewebeschaden ist die verminderte Bioverfügbarkeit von NO, die durch eine vermehrte Freisetzung von Adhäsionsmolekülen zu einer gesteigerten Interaktion zwischen Leukozyten und Endothelzellen führt. Hierdurch kommt es zu einer verstärkten Extravasation von Granulozyten ins Myokardgewebe und einer Freisetzung von Entzündungsmediatoren.

HMG- CoA Reduktase- Hemmer wurden primär entwickelt, um Cholesterin im Serum zu senken. Mehrere Studien belegen, daß sie zusätzlich über zahlreiche Cholesterin-unabhängige Eigenschaften verfügen, die der Entstehung eines postischämischen Gewebeschadens entgegenwirken. Dadurch kann die Endothelzell- Funktion nach vorausgegangener Ischämie weitgehend normalisiert werden. Diese protektiven Effekte der Statine wurden bislang in Studien mit einer längeren Behandlungsdauer untersucht. Anhand des theoretischen Hintergrunds und der bekannten antiischämischen Eigenschaften der Statine lassen sich jedoch auch akute Effekte auf die kardiovaskuläre Regulation annehmen.

In der vorliegenden Arbeit sollte der Einfluß einer akuten Applikation des HMG- CoA Reduktase- Hemmers Fluvastatin in einem Myokardinfarktmodell bei Ratten untersucht werden.

Material und Methodik: Die Versuche wurden an weiblichen Ratten des Stamms Wistar-Furth mit einem Gewicht von 200 ± 20 g durchgeführt. Die Tiere der Therapie- Gruppe erhielten beginnend 30 Minuten vor Ischämie eine kontinuierliche intravenöse Gabe von Fluvastatin in einer Konzentration von 0,4 mg/ 10 ml. Durch eine Ligatur der A. coronaria sinistra wurde eine Myokardischämie für 50 Minuten mit einer anschließenden Reperfusionphase von 60 Minuten induziert.

Die Auswirkungen der Ischämie und der Reperfusion wurden bezüglich folgender Parameter untersucht:

- systolische Wanddickenzunahme als Maß für die regionale Myokardfunktion mit Hilfe der Doppler- Technik,
- myokardialer Blutfluß mit der Wasserstoffclearance- Technik,
- mittlerer arterieller Blutdruck und Herzfrequenz,
- Infarktgröße mit Hilfe der TTC- Färbung,
- Leukozytenextravasation und postischämischer Gewebeschaden anhand der MPO- Aktivitäts- Bestimmung.

Ergebnisse: Die relative systolische Wanddickenzunahme als ein Maß für die regionale myokardiale Kontraktionsfähigkeit wurde in der Reperfusionphase im Vergleich zur Kontrollgruppe (51 % des präischämischen Ausgangswertes) durch Fluvastatin (68 % des präischämischen Ausgangswertes) signifikant verbessert ($p < 0,005$). Außerdem konnte eine signifikante Verbesserung der myokardialen Durchblutung durch Fluvastatin gezeigt werden. In der Kontrollgruppe nahm die myokardiale Durchblutung während des Versuches auf 43,6 % des präischämischen Ausgangswertes ab. In der Fluvastatin- Gruppe wurde ein signifikant geringerer Abfall auf 55 % des Ausgangswertes gemessen ($p < 0,005$). Der mittlere arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz wurden in beiden Gruppen nicht signifikant verändert.

Die Infarktgröße bezogen auf das Risikoareal betrug bei der Kontrollgruppe 69,5 % und war in der Fluvastatin- Gruppe mit 53,6 % signifikant kleiner ($p < 0,01$). Anhand der Myeloperoxidaseaktivitätsmessung ließ sich die Reduktion der Migration von neutrophilen Granulozyten ins postischämische Gewebe durch Fluvastatin belegen. In der Kontrollgruppe wurde eine MPO- Aktivität von $0,466 \pm 0,2$ U/g Gewebe gemessen, in der Therapie- Gruppe $0,232 \pm 0,1$ U/g Gewebe. Dies bedeutet eine signifikante Abnahme der MPO- Aktivität in der Therapie- Gruppe ($p < 0,05$).

Schlußfolgerung: Aufgrund der gewonnen Ergebnisse wird ersichtlich, daß Fluvastatin nach akuter Applikation vor einer Myokardischämie die kontraktile Funktion und die Myokarddurchblutung signifikant verbessert sowie die Gewebeschädigung durch Leukozytenextravasation und damit die Infarktgröße wesentlich reduziert.

Diese Beobachtungen lassen einen neuen Ansatzpunkt der Statin- Therapie erkennen. Fluvastatin könnte nicht nur für Primär- und Sekundärprophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, sondern auch für die akute Behandlung einer Ischämie eine Rolle spielen.