

6 Zusammenfassung

Die Auswirkungen des A₁-Adenosin-Rezeptorantagonisten SLV320 auf die Progression der interstitiellen Myokardfibrose im 5/6 Nephrektomiemodell der Ratte

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz leiden unter einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Unter dem Begriff urämische Kardiomyopathie werden unter anderem linksventrikuläre Hypertrophie, interstitielle Myokardfibrose und Myokardinfarkt zusammengefasst. Zu den beteiligten Komponenten zählen Atherosklerose und Anämie.

Bis heute sind die kardiovaskulären Komplikationen im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz nicht ausreichend therapierbar und führen häufiger als jede andere Ursache bei urämischen Patienten zum Tod.

Die interstitielle Myokardfibrose stellt eine der Hauptkomponenten der urämischen Kardiomyopathie dar und kann eine gestörte diastolische Dehnbarkeit des Ventrikels, Beeinträchtigungen der Erregungsausbreitung und Ischämie mit folgendem Myokardinfarkt nach sich ziehen.

Adenosin als endogen gebildetes Nucleosid kommt in jeder lebenden Zelle vor und hat neben seinen vielfältigen Rollen im zellulären Metabolismus auch eine Bedeutung als Signaltransduktor im kardiovaskulären System.

Über den A_{2b}-Adenosinrezeptor nimmt Adenosin Einfluss auf die Kollagen- und Proteinsynthese in Kardiofibroblasten.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden die Auswirkungen der Verabreichung des A₁-Adenosinrezeptor-Antagonisten SLV320 auf die Progression der interstitiellen Myokardfibrose im Organismus mit experimentell erzeugter chronischer Niereninsuffizienz untersucht.

Das 5/6 Nephrektomiemodell der Ratte erweist sich als geeignet. Junge männliche Sprague-Dawley-Ratten werden in zwei Schritten einer 5/6 Nephrektomie unterzogen, während bei Kontrolltieren Sham-Operationen in Form von Dekapsulation beider Nieren vorgenommen wurde. Anschließend werden die Tiere zufällig in Gruppen eingeteilt und erhalten entweder den Wirkstoff SLV320 oder ein Placebo.

Am Ende von 12 Versuchswochen werden die Tiere durch Blutentzug getötet und Herz und Nieren bzw. Nierenrest entnommen und fixiert.

Klinisch-chemische Untersuchungen belegen, dass sich bei den 5/6 nephrektomierten Ratten eine chronische Niereninsuffizienz eingestellt hat.

Es wird eine gesteigerte interstitielle Myokardfibrose bei den urämischen Tieren festgestellt und ein Trend zu erhöhter Plasma-Aktivität der Enzyme CK, ALT und AST.

Die interstitielle Myokardfibrose ist bei den mit SLV320 behandelten 5/6 nephrektomierten Tieren signifikant vermindert verglichen mit den unbehandelten. Ebenso wird die Plasma-Aktivität der oben genannten Enzyme signifikant vermindert.

Die antifibrotische Wirkung von SLV320 stellt eine Behandlungsmöglichkeit einer wichtigen Komponente der urämischen Kardiomyopathie dar. Inwiefern die Auswirkung auf die Muskelenzyme eigenständig ist oder mit der antifibrotischen Wirkung zusammenhängt bedarf weiterer Untersuchungen.

Weitere Studien zur Klärung der molekularen Mechanismen des Wirkstoffs müssen folgen, um eine therapeutische Nutzung von SLV320 in der Behandlung der urämischen Kardiomyopathie zu ermöglichen.