

VI. Zusammenfassung

Am isolierten Schweineherzen ist es möglich den Zustand der akuten myokardialen Ischämie unter kontrollierbaren experimentellen Konditionen zu induzieren und die funktionellen und biochemischen Folgen zu untersuchen. Aufgrund seiner Anatomie, Grösse und Physiologie ist das Schweinherz dem humanen Herzen ähnlich. Daher hat es eine besondere Eignung in der experimentellen kardiovaskulären Forschung.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die kardioprotektive Wirkung des glykolytischen Zwischenproduktes Pyruvat während normothermer Perfusion und einer Ischämie darzustellen. Dazu wurde eine zeitweise Unterbrechung der Blutzufuhr in einem Koronararterienast erzeugt. Gemessen wurden globale (LVP) und regionale (IMP, Wanddickenänderung) mechanische Parameter. Außerdem wurden Perfusionsdruck, Herzfrequenz, koronarer Blutfluß und die regionale Herzarbeit (Wanddicken-Druck-Schleifen) erfasst.

Unter der Zufuhr einer überphysiologischen Konzentration von Pyruvat unter nicht ischämischen Bedingungen, d.h. während normaler Reperfusion des isolierten Herzens, konnte kein signifikanter Einfluß von Pyruvat auf die globale und regionale Herzfunktion nachgewiesen werden.

Durch die zeitweise Unterbrechung der Blutzufuhr des Ramus interventricularis paraconalis (RIVA) der linken Koronararterie wurde eine Ischämie induziert. Die unter der Okklusion 1 gewonnenen Messdaten dienten als Referenzwerte. Während einer zweiten vergleichbaren Ischämiephase wurde eine überphysiologische Konzentration von Pyruvat (5 mMol/l) dem Dialysat zugeführt. In dieser Versuchsphase konnte eine signifikante Steigerung der globalen Funktionsparameter (LVP) nachgewiesen werden.

Ebenfalls ergaben die Messungen der regionalen myokardialen Funktion unter dem Einfluß von Pyruvat signifikante Verbesserungen des intramyokardialen Druckes (IMP) und der Wanddickenänderung (Wth) in der ischämischen Region.

Die Ergebnisse zeigen, dass der positiv inotrope Effekt von Pyruvat besonders eindrucksvoll in ischämiegeschädigtem Myokard, dem „stunned“ Myokard ist. Entgegen den traditionellen positiv inotrop wirkenden Substanzen konnte kein positiv chronotroper Effekt nachgewiesen

werden. Der in dieser Arbeit dargestellte kardioprotektive Effekt des Pyruvates stellt eine mögliche Alternative zu den herkömmlichen inotrop wirkenden Substanzen, vor allem in der Therapie von ischämiegeschädigtem Myokard.

Die in der vorliegenden Dissertation durchgeführten Untersuchungen wurden im Rahmen des BMBF-Projektes „Physiologische Hämoperfusion von isolierten Organen und ihr Einsatz zum Ersatz von Tierversuchen“ an der Charité ermöglicht.

Die Ergebnisse am isoliert hämoperfundiertem Schweineherzen sind zum großen Teil mit den Resultaten aus in-vivo-Experimenten in Tieren vergleichbar. In einer nach Abschluss dieser Versuche veröffentlichten Studie über die Anwendung von Pyruvat bei der Herzinsuffizienz des Menschen konnte ebenfalls eine Verbesserung der kardialen Kontraktilität erzielt werden. Daher ist das isolierte Schweineherz-Modell eine geeignete Ersatzmethode zum Ganztierversuch. Insbesondere können durch die Verwendung von Schlachttierherzen Tierversuche reduziert werden.