

3. LITERATURÜBERSICHT

In den weiteren Abschnitten werden folgende Grundlagen dargestellt:

- 3.1 Rasseportrait der verwendeten Schweine
- 3.2 Referenzwerte zur Labordiagnostik - Schwein
- 3.3 kardiale Erkrankungen beim Schwein
- 3.4 Anatomie und Physiologie von Schweineherzen
- 3.5 kardiales RAS
- 3.6 Kollagene

3.1 Rasseportrait der verwendeten Schweine

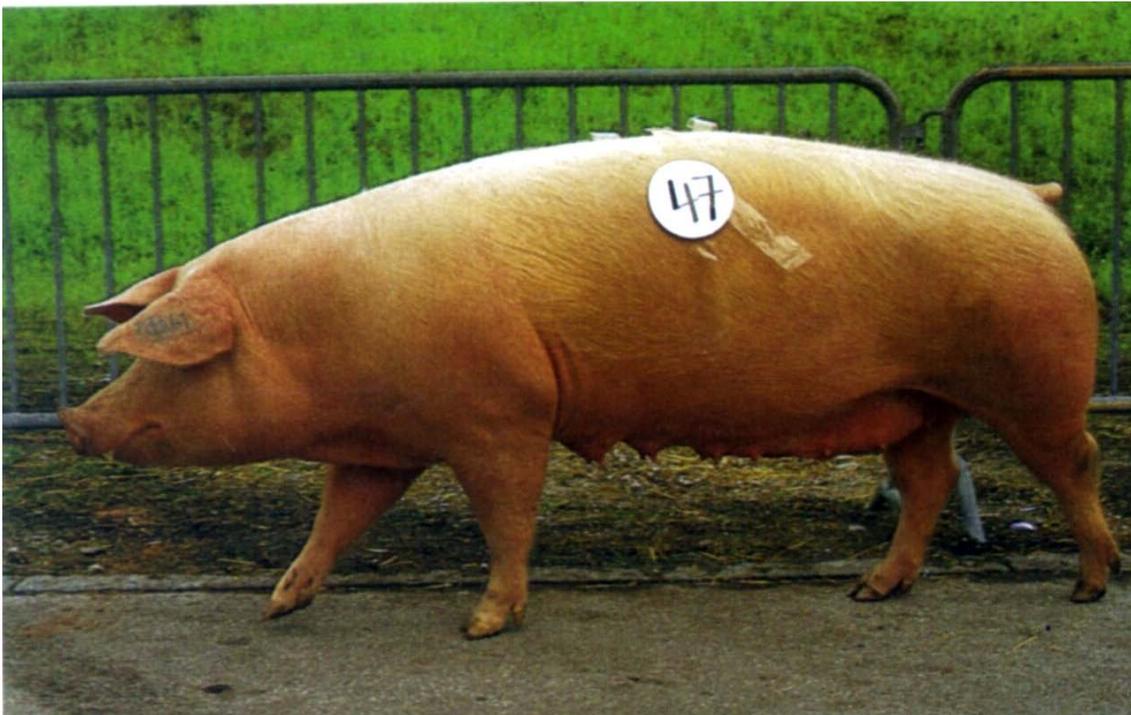


Abb. 1: Deutsche Landrasse Sauenlinie= DLS (Hans Hinrich Sambraus, Atlas der Nutztierassen, 2. Auflage, 1996)

Die Schweine der deutschen Landrasse sind gekennzeichnet durch Großwüchsigkeit, langen Körper und Schlappohren. Die Sauen erreichen ein Gewicht von ca. 273 kg und die Eber von ca. 312 kg. Sie besitzen eine sehr gute Mast- und Fleischleistung. Bis zur Schlachtreife können sie ein Gewicht von 80 bis 110 kg erreichen. In den 50-er Jahren wurde diese Rasse von Fett- auf Fleischschwein umgezüchtet. Diese Umzüchtung führte aber zu einer größeren Stressanfälligkeit.

Seit 1986 wird durch Einkreuzung von Tieren ausländischer Landrassen mittels Halothantests auf stressstabile Tiere selektiert. Bis heute ist die DL-Linie fast vollständig reinerbig stressstabil.

3.2 Referenzwerte zur Labordiagnostik - Schwein

Deutsche Landrasse spezifisch:

Herzgewicht, relativ: 0,32 % des Körpergewicht

Herzgewicht, absolut: 258-396 g

Ruheherzfrequenz: 80-100 Schläge/min

Tab. 1: Laborreferenzwerte nach Knickel et al., 1996; Scheunert und Trautmann, 1987

Blutbild:	Erythrozyten	5,8 - 8,2	T/l
	Hämoglobin	9 - 13	g/dl
	Hämatokrit	33 - 45	%
	Thrombozyten	175 - 587	G/l
	Leukozyten	10,5 - 21,3	G/l
<hr/>			
klinische Chemie:	Glucose	7,2 - 115,5	g/dl
	Lactat	0,5 - 11	mmol/l
	Harnstoff	3,0 - 8,1	mmol/l
	Kreatinin	40 - 130	µmol/l
	Gesamteiweiß	55 - 86	g/l
	Albumin	30 - 40	g/l
<hr/>			
Enzyme:	AST	8,0 - 35	U/l
	Gamma GT	10,0 - 40,0	U/l
	GLDH	- 5	U/l
	CK	100 - 2000	U/l
	ALT	7,0 - 70,0	U/l
	AP	140 - 200	U/l
<hr/>			
Elektrolyte:	Na ⁺	133 - 171	mmol/l
	K ⁺	4,5 - 6,5	mmol/l
	Cl ⁻	95 - 110	mmol/l
	Ca ⁺⁺	2,4 - 3,0	mmol/l
<hr/>			
Säure-Basen-Haushalt:	pH	7,33 - 7,45	
	pCO ₂	4,6 - 7,1	kPa
	pO ₂	3,2 - 5,4	kPa
	H ₂ CO ₃ ⁻	22 - 28	mmol/l

3.3 Kardiale Erkrankungen beim Schwein

Die folgenden Erläuterungen über kardiale Erkrankungen beim Schwein stammen, wenn nicht anders bezeichnet, aus dem Lehrbuch der Schweinekrankheiten (Plonait und Bickhardt, 2004). Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems treten beim Schwein weitaus häufiger auf als andere Organveränderungen.

3.3.1 Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist eine Funktionsstörung des Herzens, die dazu führt, dass der Organismus unzureichend mit Blutvolumen versorgt wird. Es handelt sich um ein Syndrom, welches im Zusammenhang mit verschiedenen Herzerkrankungen auftreten kann. Man unterscheidet ein so genanntes Vorwärtsversagen (Low-output-failure), Rückwärtsversagen und die Herzinsuffizienz bei Hyperzirkulation (High-output-failure). Die Herzinsuffizienz ist die häufigste zentral bedingte Störung im Herz-Kreislauf-System. Es gibt zwei grundlegende Ursachen hierfür:

- a) energetische Erschöpfung des Myokards, die durch Sauerstoffmangel (z.B. durch Anämie, generalisierte Pneumonien), Überbelastung durch Stress und pathologische Veränderungen am Herzen hervorgerufen werden kann.

- b) ungenügende Kontraktionsleistung des Myokards durch Störungen der elektromechanischen Kopplung (z.B. bei Laktatazidose, Hyperkaliämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie und β -Rezeptor-Blockade)

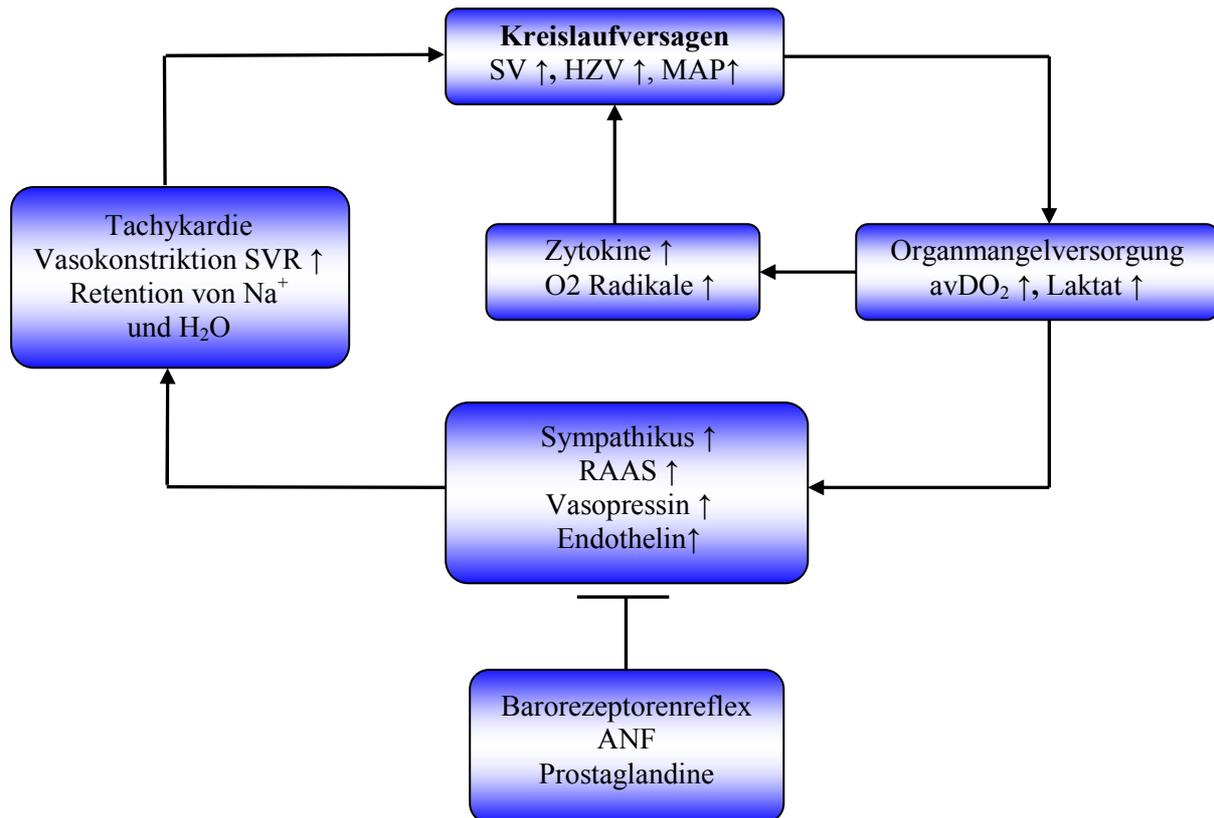


Abb. 2: Pathophysiologie der Herzinsuffizienz (J. Schölmerich, Medizinische Therapie in Klinik und Praxis, 2003); SV = Schlagvolumen, HZV = Herz-Zeit-Volumen, MAP = mittlerer arterieller Druck, SVR = systemischer Gefäßwiderstand, avDO₂ = arterio-venöse Sauerstoffdifferenz, RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, ANF = atrialer natriuretischer Faktor

3.3.2 Myokarditis

Es gibt verschiedene Formen der Myokarditis. Die Ursachen sind meist bakterielle oder virämische Infektionen. Viruskrankheiten wie die Maul- und Klauenseuche (MKS) oder das respiratorische und reproduktive Syndrom der Schweine (PRRS) führen zu einer nicht-eitrigen Myokarditis mit Myokarddegeneration und interstitieller Fibrosierung. Durch die Infektion mit Streptokokkus suis kann eine eitrig bis nicht-eitrig, hämorrhagisch nekrotisierende Myokarditis auftreten. Auch degenerative Kardiomyopathien können im Rahmen von reparativen Prozessen zu einer nicht-eitrigen oder fibrosierenden Myokarditis führen.

3.3.3 Perikarditis

Die häufigste Ursache sind bakterielle Erreger wie Streptokokkus suis, Pasteurellen, Haemophilus, Actinobazilluspezies und E. coli. Meist tritt die Perikarditis kombiniert mit Erkrankungen der umliegenden Organe z. B. Epicarditis, Pleuritis und Pneumonie in fibröser Form auf. Die Beeinträchtigung der Herzaktion ist abhängig vom Ausmaß der pathologischen Veränderungen.

3.3.4 Endokarditis

Diese Erkrankung wird durch hämatogen verschleppte Erreger (Streptokokkus, Erysipilothrix, Chlamydophila, Staphylokokken, Actinomyces) verursacht. Durch Klappenödeme und thrombotische Auflagerungen entstehen mechanische Störungen, die zu einer Herzinsuffizienz führen können.

3.3.5 Kreislaufinsuffizienz, Schock

Eine generalisierte Kreislaufinsuffizienz, bei der die Regulation der Blutstromverteilung und des Blutdruckes gestört wird, bezeichnet man als Schock. Es gibt viele pathogenetische Ursachen für den Schock, aber alle sind gekennzeichnet durch herabgesetzte Gewebepfusion verschiedener Organe, durch Verminderung des Herzzeitvolumens und zuletzt durch Blutdruckabfall.

Beim Schwein gibt es drei Schockformen:

1. kardiogener Schock bei dekompensierter Herzinsuffizienz
2. hypovolämischer Schock durch Volumenmangel unterschiedlicher Genese
3. angiogener Schock bei geschädigtem Gefäßendothel und Permeabilitätsstörungen



Abb. 3: Schematische Darstellung des Schockgeschehens beim Schwein

3.3.6 Herzinfarkt (Lehrbuch der Physiologie; Klinker und Silbernagl, 1996)

Ein Herzinfarkt wird verursacht durch den akut auftretenden Verschluss einer Koronararterie mit nachfolgender ischämisch bedingter Myokardnekrose, entweder die gesamte Wanddicke oder den subendokardialen Bereich betreffend. Die Durchblutung des zu versorgenden Gewebes ist stark reduziert oder fehlt völlig. Je nach Ausmaß des Infarktareals hat dies Auswirkungen auf die Kontraktionsfähigkeit des Herzens, da sich die Gewebeveränderung nicht nur auf den infarzierten Bereich beschränkt, sondern auch nicht-infarziertes Gewebe betroffen ist (Cleutjens et al., 1999). In zahlreichen Fällen ist die Kompensation durch das restliche Myokard nicht möglich, sodass die Kontraktionsfähigkeit des Organs reduziert ist. Es kommt zum Abfall des Herzzeitvolumens und im weiteren Verlauf zum kardiogenen Schock (siehe Abb. 3).

3.4 Anatomie und Physiologie des Schweineherzens

3.4.1 Das Herz

Das Herz ist das muskulöse Zentralorgan des Blutgefäßsystems und besitzt eine stumpfkegelige Form.

Die Wand des Herzens besteht aus drei Schichten (von außen nach innen):

Epicardium = glatte glänzende Serosalamelle auf der inneren Oberfläche

Myocardium = ausgeprägte Muskelschicht

Endocardium = bindegewebige elastische Membran auf der inneren Oberfläche mit Herzklappen

Es besteht aus 2 Vorhöfen und 2 Kammern. Rechts sind der Vorhof und die Kammer durch die Trikuspidalklappe (dreizipflige Segelklappe) und links durch die Mitralklappe (zweizipflige Segelklappe) getrennt. Die Semilunarklappen trennen den rechten und linken Herzgang von dem Truncus pulmonalis und der Aorta. Die Kammern grenzen sich durch das Septum (Herzscheidewand) voneinander ab (siehe Abb. 4).

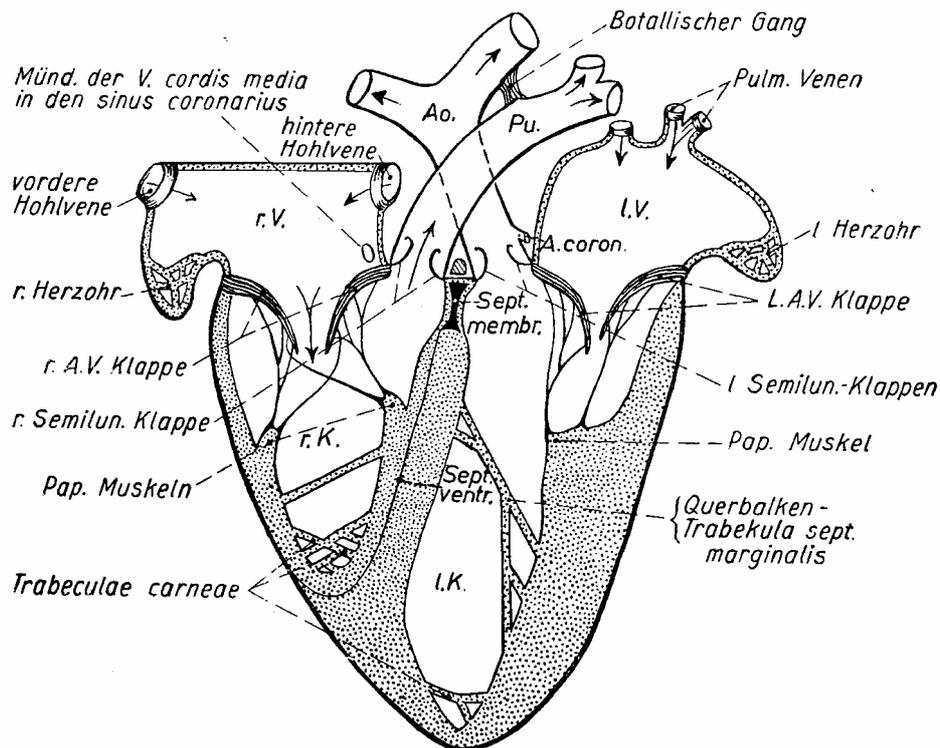


Abb. 4: Schema des Herzens (nach Ackerknecht, Lehrbuch der Veterinärphysiologie, A. Scheunert und A. Trautmann, 1987); r. V. = rechter Vorhof, r. K. = rechte Kammer; r. bzw. l. A. V. Klappe = rechte bzw. linke Atrioventrikularklappe; r. bzw. l. semilun. Klappe = rechte bzw. linke Semilunarklappe; pap. Muskel = Papillarmuskel; l. K. = linke Kammer; l. V. = linker Vorhof; A. coron. = Arteria coronaria; Pu. = Truncus pulmonalis; Ao. = Aorta; Pulm. Venen = Venae pulmonales

3.4.2 Der Blutkreislauf (Nickel et al., 1996)

Die Versorgung des Körpers mit Blut erfolgt über den großen Körperkreislauf und den kleinen Lungenkreislauf. Das Blut fließt über die großen Hohlvenen (Venae cavae) in den rechten Vorhof und in die rechte Kammer. Anschließend fließt es über den Truncus pulmonalis zur Lunge, wo der Gasaustausch stattfindet. Das mit Sauerstoff angereicherte Blut gelangt dann über die Lungenvenen (Venae pulmonales) in den linken Vorhof und in die linke Kammer. Danach wird das Blut über die Aorta in zahlreiche Arterien gepumpt, bis es über die Arteriolen und die Kapillaren wieder in venösen Gefäßen zum Herz transportiert wird.

3.4.3 Der koronare Blutkreislauf des Herzens

Die Blutversorgung des Herzens erfolgt über den Koronarkreislauf. Hierzu zählen folgende Arterien:

I. Die Arteria coronaria sinistra (A. cor. sin.)

Die A. cor. sin. entspringt oberhalb der linken Semilunarklappe aus der Aorta. Zwischen dem Truncus pulmonalis und dem linken Herzohr erreicht sie den Sulcus coronarius und entlässt zwei Äste. Der Ramus interventricularis paraconalis, der zahlreiche Zweige an die Wand der rechten Herzkammer abgibt, zieht zur Herzspitze. Der Ramus circumflexus verläuft vom linken Herzohr verdeckt entlang der Pars sinistra des Sulcus coronarius bis auf die Facies atrialis. Hier entlässt er mehrere Zweige und versorgt die linke Vorhof- und Kammerwand.

II. Die Arteria coronaria dextra (A. cor. dex.)

Die A. cor. dex. entspringt aus dem zur rechten Semilunarklappe gehörenden Sinus des Bulbus aortae. Sie folgt der Pars dextra des Sulcus coronarius und setzt sich anschließend in den Sulcus interventricularis subsinuosus zur Herzspitze fort. Auch die A. cor. dex. teilt sich in mehrere Äste und versorgt die rechte Vorhof- und Kammerwand.

Der Rückfluss des venösen Blutes erfolgt überwiegend über die Vena cordis magna, die über den Sinus coronarius separat in den rechten Vorhof mündet. Der restliche Anteil fließt über die Venae cordis minimae direkt in die Herzkammern (Nickel et al., 1996).

3.4.4 Die Blutversorgungstypen

Die Verteilung der Blutversorgung über die beiden Koronararterien kann in verschiedene Versorgungstypen (Stolte et al., 1981) aufgeteilt werden:

A) Koronarer Linksversorgungstyp

Die linke Koronararterie dominiert bei der Versorgung. Die gesamte Muskulatur des linken Ventrikels, das Septum interventriculare und ein Anteil der Vorderwand und Hinterwand des rechten Ventrikels werden von der linken Koronararterie versorgt.

B) Koronarer Rechtsversorgungstyp

Sowohl der rechte Ventrikel als auch die Hinterwand und die Seitenwand des linken Ventrikels sowie das hintere Viertel des Septum interventriculare werden durch die rechte Koronararterie versorgt.

C) Normalversorgungstyp

Hierbei zeigt sich keine Dominanz einer Arterie. Beide versorgen zu ca. gleichen Teilen (je 40 %) das Myokard. Der Ramus circumflexus spielt hier eine untergeordnete Rolle.

Beim Menschen können alle Versorgungstypen auftreten. Hund und Wiederkäuer zeigen einen Linksversorgungstyp, Pferd und Schwein einen Normalversorgungstyp.

3.4.5 Grundlegende physiologische Mechanismen am Herz

3.4.5.1 Das Reizbildungs- und Erregungsleitungssystem

Hierbei handelt es sich um spezifische Muskelzellen, die für die Automatie des Herzens verantwortlich sind. Diese Zellen sind polygonal, sarkoplasmareich und besitzen nur relativ wenig Mitochondrien und Myofibrillen. Das System besteht aus dem Sinusknoten (Keith-Flack-Knoten), dem Atrioventrikularknoten (AV- bzw. Aschoff-Tawara-Knoten), dem His-Bündel, dem linken und rechten Tawara-Schenkel und den Purkinje-Fasern. Die Lokalisation der einzelnen Komponenten ist in Abb. 5 dargestellt. Die Reizbildung und Erregungsausbreitung erfolgt ausgehend vom Sinusknoten (primärer Schrittmacher) über die Vorhöfe zum AV-Knoten (sekundärer Schrittmacher). Dieser kann nicht nur bei Ausfall des Sinusknotens diesen mit einem langsamen Rhythmus ersetzen, sondern auch Reizbildungsstörungen kompensieren, um den physiologischen Herzrhythmus aufrecht zu erhalten. Vom AV-Knoten wird die Erregung zum His-Bündel (tertiärer Schrittmacher) weitergeleitet. Von dort breitet sie sich über die Tawara-Schenkel und Purkinje-Fasern im Ventrikelmyokard aus. Danach findet die Überleitung von einer Myokardzelle auf die nächste statt.

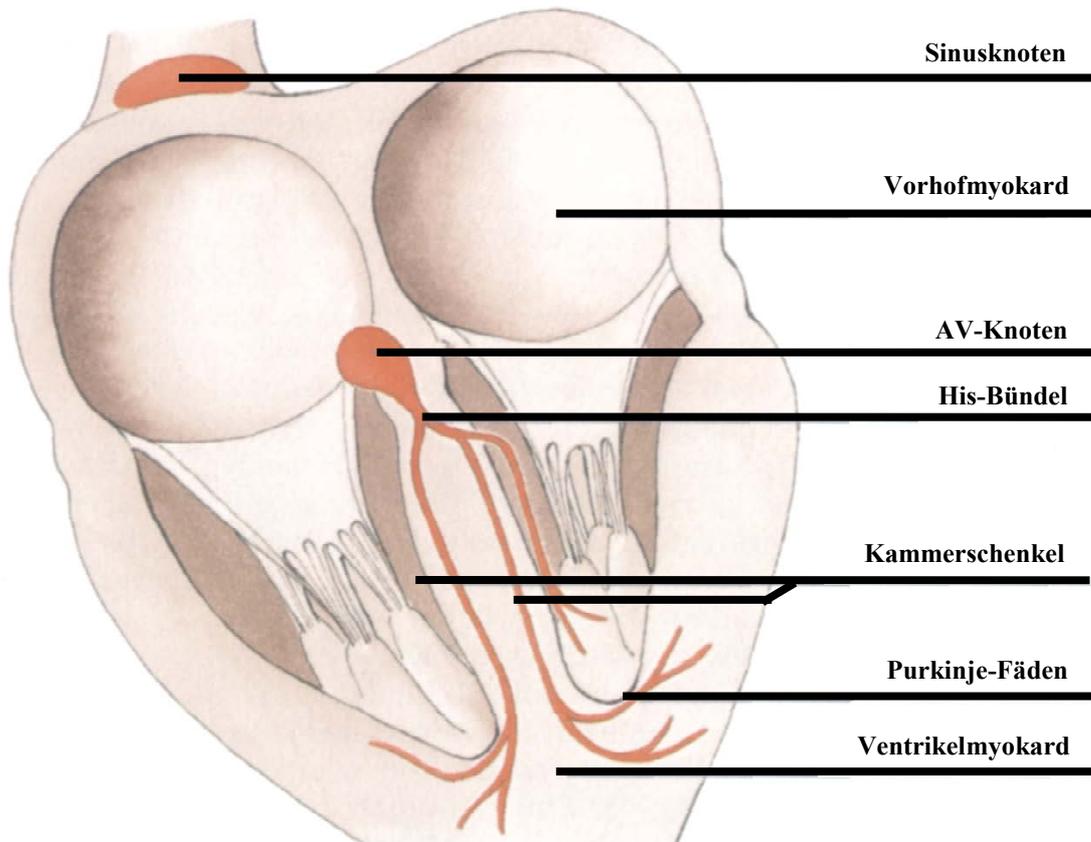


Abb. 5: Lokalisation der Erregungsbildung im Herz, modifiziert nach Klinke und Silbernagl (Lehrbuch der Physiologie, 1996).

3.4.5.2 Elektromechanische Kopplung (Klinke und Silbernagl, 1996; Schauf et al., 1993)

Die Kontraktion des Myokards wird nicht nur durch die Erregungswelle (elektrische Depolarisation der Muskelzellmembran) ausgelöst, sondern auch durch die mechanischen Prozesse in der Zelle. Beide Mechanismen zusammen bezeichnet man als elektromechanische Kopplung. Bei diesen Prozessen spielen Kalziumionen die Hauptrolle. In der Depolarisationsphase strömen über das Sarkolemm Ca^{2+} -Ionen in die Zelle, gleichzeitig werden diese auch aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR) freigesetzt. Nach der Kontraktion werden die Ca^{2+} -Ionen dort überwiegend durch einen aktiven Transportmechanismus gespeichert oder aus der Zelle geschleust (Bers, 2002). Eine Reizung des zentralen Nervensystems während der Plateauphase des Aktionspotentials führt zur Beeinflussung des Calciumgehaltes der intrazellulären Speicher. Durch Vagusreizung kommt es zur Verlängerung der Aktionspotentialdauer. Eine Reizung des Sympathikus steigert die Calciumpermeabilität. So kommt es bei Aktivierung von β_1 -Adrenorezeptoren (z.B. Noradrenalin, Sympathikusreizung) zu einem

gesteigerten transmembranösen Calciumeinstrom. Daran ist die Aktivierung der Adenylatcyclase mit intrazellulärer cAMP-Konzentrationssteigerung beteiligt. Anschließend wird die Proteinkinase aktiviert und die Kanalproteine der Kalziumkanäle phosphoryliert. Das führt zu einer verlängerten Öffnung dieser Kanäle, sodass der Calciumeinstrom deutlich gesteigert ist. Die Kontraktilität wird erhöht. Bei Störung der elektromechanischen Kopplung nimmt die Herzkraft ab.

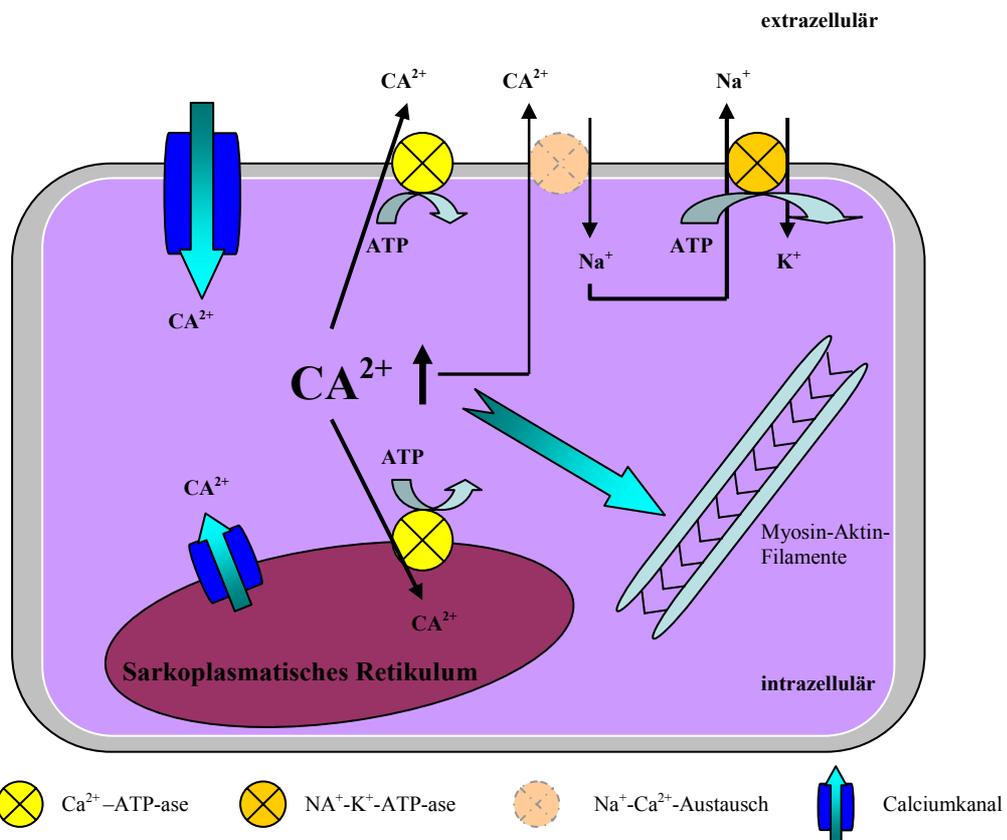


Abb. 6: Ca²⁺-Austauschvorgänge an der Myokardzelle modifiziert nach Bers (2002)

3.4.5.3 Die Mechanik des Herzzyklus

Es werden zwei Hauptphasen eines Herzschlages unterschieden:

- I. Systole = Kontraktionsphase des Herzmuskels, bestehend aus der Anspannungsphase und der Austreibungsphase
- II. Diastole = Erschlaffungsphase des Herzmuskels, bestehend aus der Entspannungsphase und der Auffüllungsphase

Während der Anspannungsphase (Ventrikelsystole) ist die Aortenklappe geschlossen. Durch die Kontraktion kommt es zum Druckanstieg im Ventrikel. Übersteigt er den Vorhofdruck, schliessen sich die AV-Klappen. Daraufhin kommt es zu einer isovolumetrischen Kontraktion. Wird dann der Aortendruck überschritten, öffnet sich die Aortenklappe und es beginnt die Austreibungsphase. Das Volumen im Ventrikel verringert sich um das Schlagvolumen, welches in die Aorta gepumpt wird. Damit sinkt der Ventrikeldruck unter den Aortendruck und die Aortenklappe schließt sich wieder. Die Erschlaffungsphase ist die Zeit zwischen Schluss der Aortenklappe und erneuter Öffnung der AV-Klappe. Während dieser Phase unterschreitet der Ventrikeldruck den Vorhofdruck und es beginnt die Füllungsphase.

3.4.5.4 Allgemeine Stoffwechselfunktionen am Herz

Die größte Bedeutung bei der Energiegewinnung des Herzmuskels hat die Sauerstoffversorgung. Vergleichend zur Skelettmuskulatur bestehen wesentliche Unterschiede. Das Herz kann nur in sehr geringem Maße eine so genannte Sauerstoffschuld eingehen. Die Sauerstoffreserven des Myoglobins sind so gering, dass sie schon nach ca. 8-10 Schlägen erschöpft sind, d.h. der Herzmuskel kann eine Blockierung des Blutflusses (Ischämie) nur wenige Minuten kompensieren. Die Sauerstoffausschöpfung aus dem Blut (O_2 -Utilisation) beträgt beim menschlichen Herz 10 bis 15 Vol % und ist somit zwei- bis dreimal höher als in den meisten anderen Organen, in denen sie sich auf ca. 5 Vol % beschränkt. In Untersuchungen wurde festgestellt, dass beim Schwein im Ruhezustand 97 % der Sauerstoffausschöpfung aus dem Blut am Herzen stattfindet (Thielscher, 1985). Das führt zu einem O_2 -Verbrauch von 8-10 ml/min/100 g Organgewicht (Gibbs und Barclay, 1995). Aufgrund der geringen energetischen Sauerstoffreserven ist das Herz auf andere Substrate zur Energiegewinnung angewiesen. Dies

ist eine Besonderheit des Herzens, sodass es z. B. auch aus Kohlenhydraten, Fett- und Aminosäuren, Laktat und Pyruvat Energie gewinnen kann. Auf welches Substrat dabei zurückgegriffen wird, ist abhängig vom jeweiligen Vorkommen im Blut, was wiederum mit der Nahrungsaufnahme und der körperlichen Leistung zusammenhängt. Die Speicherung der gewonnenen Energie erfolgt in Form von Adenosintriphosphat (ATP). Gerade die Laktatverwertung scheint beim Schwein eine große Rolle zu spielen. Aufgrund einer Studie wurde für Schweine der deutschen Landrasse festgestellt, dass Laktat mit 50 % am myokardialen Substratverbrauch beteiligt ist. Damit handelt es sich bezüglich des verfügbaren Sauerstoffs um den Hauptenergieträger (Thielscher, 1985). Glucose liegt bei 24 %. Nicht-Kohlenhydrate haben einen Anteil von 23,7 % und Pyruvat von 2,3 %. Daraus ergibt sich, dass Sauerstoff der limitierende Faktor in der Energiegewinnung ist. Im Falle einer Anoxie mit anaerober Energiegewinnung aus Glycogen erliegt die Herztätigkeit nach 8 Minuten (Funktionserhaltungszeit).

3.5 Das Renin-Angiotensin-System

Es ist eines der bekanntesten Systeme, welches bei Herzinsuffizienz neben dem sympathischen Nervensystem und dem Endothelin-System aktiviert wird. Es hat in den letzten Jahren bei der Erforschung der Pathophysiologie kardiovaskulärer Krankheiten und deren Folgen eine bedeutende Rolle eingenommen. Durch Eingriff in dieses System bei Krankheitsbildern wie Hypertonie, Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt konnten mittels Konversionsenzym-Hemmern (ACE-H) gute therapeutische Erfolge erreicht werden. In diesem Zusammenhang fanden auch Untersuchungen über ein im Herz lokalisiertes RAS statt, wobei die Unabhängigkeit von Niere und Leber nur unter pathologischen Bedingungen festgestellt werden konnte (Danser et al., 1999; Varagic und Frohlich, 2002). Die Funktionen des RAS im Organismus sind vielfältig. So ist es an der Regulation des arteriellen Blutdruckes und des Blutvolumens beteiligt und stellt ein Bindeglied bei der Vermittlung neuronaler und hormonaler Stimuli auf diese Größen dar. Auslöser für die Aktivierung dieses Systems sind z.B. Blutdruck- und Perfusionsfluss-Verminderung sowie Salz- und Volumenmangel (Kashina und Unger, 2003; Leung, 2004). In Granulazellen gebildetes Renin spaltet aus dem Glykoprotein Angiotensinogen ein Dekapeptid, Angiotensin I (Ang I), ab. Angiotensin I wird mittels Konversionsenzym oder gewebständigen Chymasen, auch im

Herz, in Angiotensin II (Ang II) umgewandelt (Urata et al., 1990). Dies ist in Abb. 7 dargestellt.

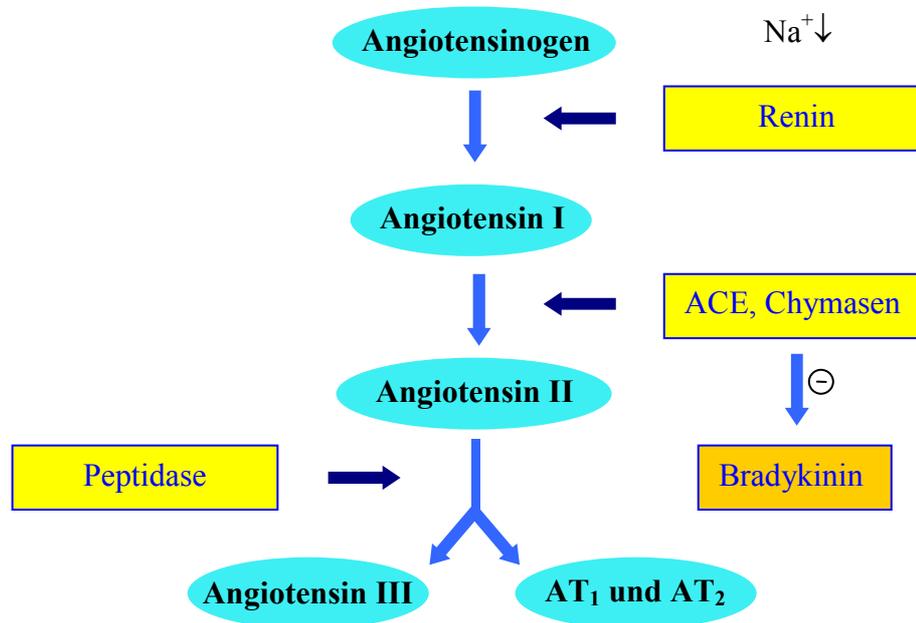


Abb. 7: Das Renin-Angiotensin-System

Ang II aktiviert 7-Transmembrandomänen-Rezeptoren, die sich in der Zellmembran befinden und durch nachgeschaltete Signaltransduktion, für die sie heterotrimere G-Proteine benötigen, (Mukoyama et al., 1993) die Informationen in die Zelle weiterleiten. Sowohl beim Mensch als auch beim Schwein wurden für Ang II zwei Rezeptoren nachgewiesen, die als Angiotensin II Typ 1 Rezeptor (AT₁-Rezeptor) und Angiotensin II Typ 2 Rezeptor (AT₂-Rezeptor) bezeichnet werden (Furuta et al., 1992; Takayanagi et al., 1992; Tsuzuki et al., 1994; Martin et al., 1994). Untersuchung zur Bindung und Wirkung von sowohl AT₁- als auch AT₂-Rezeptor Antagonisten und ACE-H beim Schwein deuten auch auf eine der menschlichen Situation entsprechende Wirkungsweise hin (Myers et al., 1994; Strohmenger et al., 1998; Gorelik et al., 1998). Dabei scheinen beide Rezeptoren entgegengesetzte Wirkungen zu vermitteln. Der AT₁-Rezeptor kommt in Blutgefäßmuskelzellen, Herz, Nebennierenrinde, Leber, Niere und Gehirn vor (Thomas und Mendelsohn, 2003). Er führt zur Aktivierung der Inositoltriphosphat / Diazyl-glyzerol (IP₃/DAG) Kaskade mit anschließender Proteinkinaseaktivität sowie vermehrter Ca²⁺-Freisetzung und damit zu einer gesteigerten Aktivität der Zelle im Sinne einer Kontraktion, Sekretion, aber auch zu Proliferation sowie Apoptose-

vorgängen. Damit lässt sich erklären, dass es bei langfristiger Stimulation des Rezeptors bei kardiovaskulären Erkrankungen sowohl zu funktionellen als auch zu strukturellen Schäden kommt (Ferrario und Flack, 1996; Sadoshima et al., 2000). Diese sind als Übersicht in Abb. 8 zusammengefasst.

Funktionsstörungen

Strukturschäden

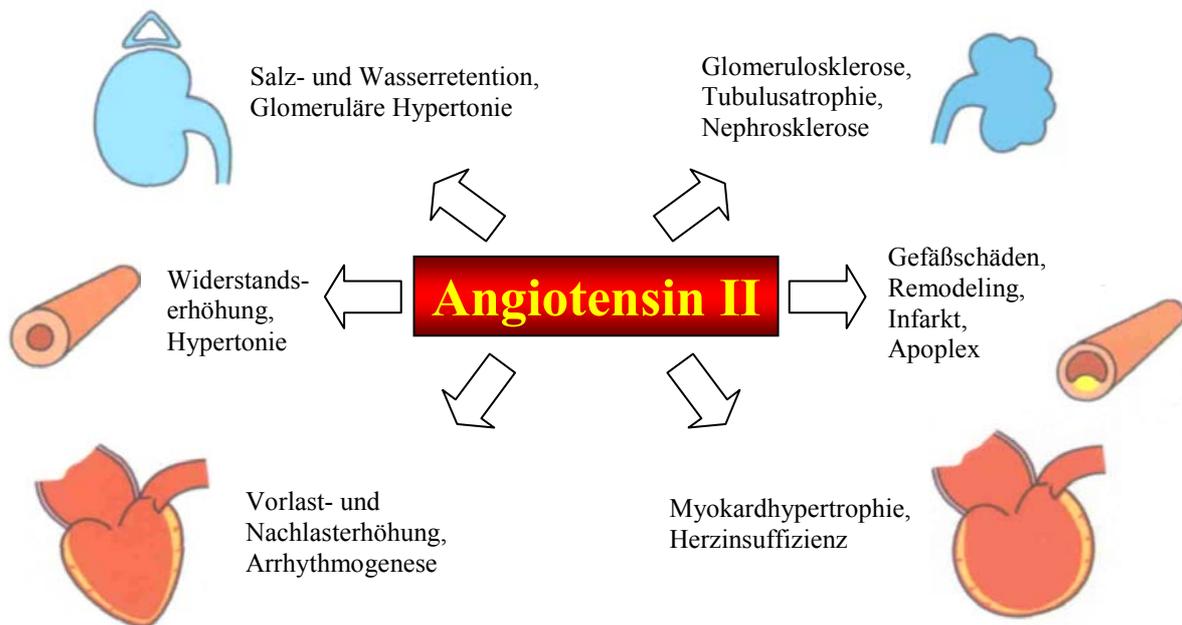


Abb. 8: Angiotensin II-abhängige Funktionsstörungen und Strukturschäden als Pathomechanismen für Herz-Kreislaufschäden-Erkrankungen (Herz-Kreislauf-Forum, Hellige et al., 1998)

Über die Funktion des AT_2 -Rezeptors ist weniger bekannt. Sein Vorkommen ist am größten bei fetalen Individuen. Bei adulten Tieren wurde der AT_2 -Rezeptor in verschiedenen Gefäßtypen, im Mesenchym, im Nebennierenmark, im Uterus, in den Ovarien, im Pfortadersystem und weiterhin im Herz und im Gehirn nachgewiesen (Henrion et al., 2001; Altmannsberger et al., 2001). Aufgrund verschiedener Zellstudien scheint er hier für die Gewebeerneuerung und Reparaturmechanismen sowie für antiproliferative Mechanismen bzw. für Apoptosemechanismen verantwortlich zu sein (Lucius et al., 1999; Thomas und Mendelsohn, 2003). Abhängig von der Lokalisation des Rezeptors werden verschiedene Signaltransduktionswege beschrieben, welche wiederum zu unterschiedlichen Effekten führen. Die Abb. 9 zeigt in der

Literatur beschriebene Signaltransduktionswege, die für verschiedene Zelltypen beschrieben werden (Jöhren et al., 2004; Hellige et al., 1998).

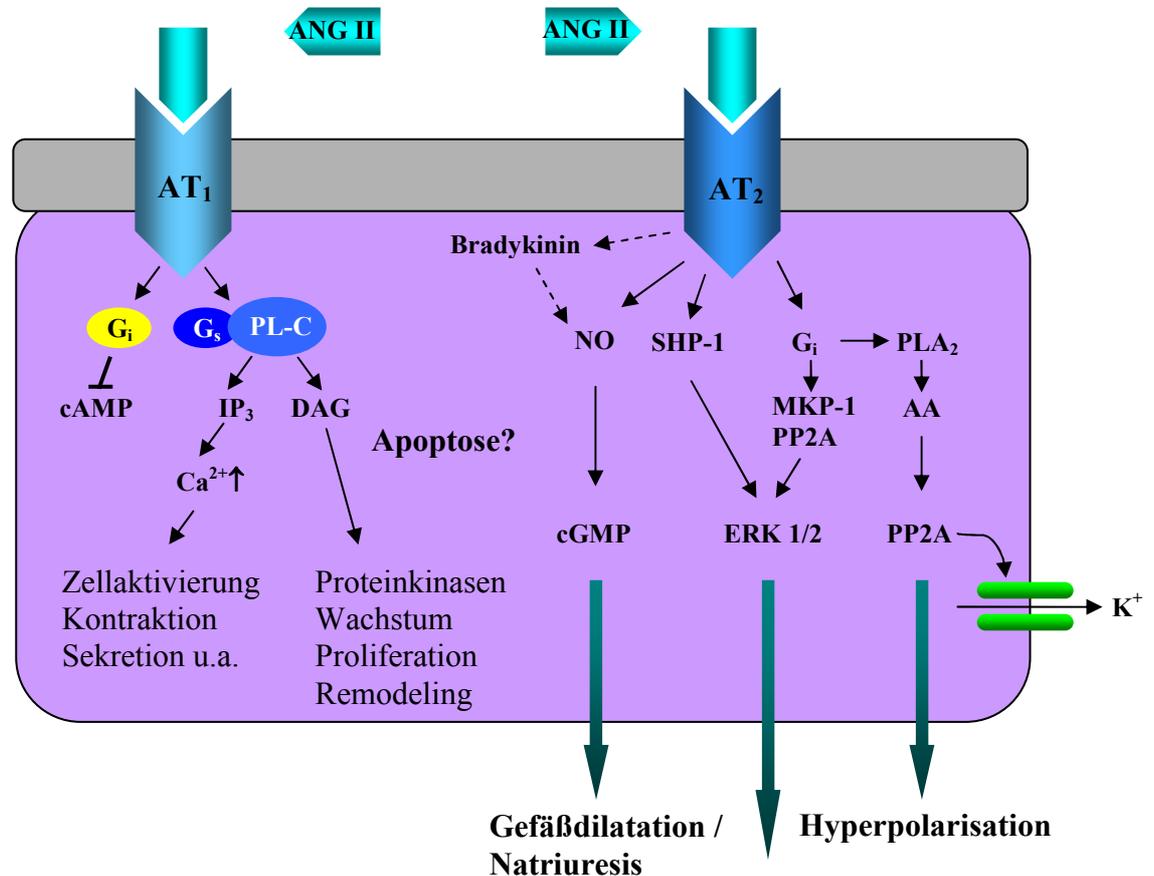


Abb. 9: Primäre Signaltransduktionswege des AT₁- und AT₂-Rezeptors. G_i = inhibitorisches G-Protein, G_s = stimulierendes G-Protein, PL-C = Phospholipase C, IP₃ = Inositoltriphosphat, cAMP = cyclisches Adenosin-monophosphat, cGMP = cyclisches Guanosinmonophosphat, DAG = Diacylglycerol, NO = Stickoxid, SHP-1 = Protein-Tyrosin Phosphatase, MKP-1 = MAP-kinase Phosphatase 1, PP2A = Protein Phosphatase 2A, MKP-1 = Mitogen-aktivierte Proteinkinase Phosphatase-1, AA = Arachnidonsäure, PLA₂ = Phospholipase A₂, ERK ½ = Extrazellulär-regulierte Kinase 1 und 2 modifiziert nach Jöhren et al., 2004; Hellige et al., 1998.

3.6 Kollagene

Zur Zeit sind 27 verschiedene Kollagentypen (I bis XXVII) bekannt. Es handelt sich dabei um tripelhelikale Moleküle der extrazellulären Matrix, die als Kollagene bezeichnet werden. Sie werden in verschiedenen Untergruppen eingeteilt:

fibrilläre Kollagene (I, II, III, V, und XI)

netzbildende Kollagene (IV, VIII, X)

fibrillenassoziierte Kollagene (IX, XII und XIV)

perlschnurartige Kollagene (VI)

Verankerungsfibrillen (VII)

Kollagene mit Transmembrandomänen (XIII und XVII).

(www.lexikon-Definition.de/Kollagen.html; B. Maisch, 1995)

Das Myokardium ist sehr sauerstoffempfindlich. Es reagiert auf eine subletale Zellschädigung mit einer Hypertrophie der Zellen und auf eine letale Noxe mit fibrotischem Ersatz und pathologischem Remodeling. Die Fibrose des Myokards ist die gemeinsame Endstrecke verschiedenartiger Myokardschädigungen und durch Überlastung des Restmyokards von einer Hypertrophie begleitet. Das kardiale Interstitium besteht aus unterschiedlichen Zelltypen wie Fibroblasten, Endothelzellen oder Makrophagen und einem hochspezialisierten Netzwerk aus Kollagensubtypen. Dieses ist für die Architektur und das mechanische Zusammenwirken der Myokardwand verantwortlich. Strukturproteine sind Kollagen I und III. Kollagen Typ-IV ist -wie Laminin- vor allem eine Komponente der Basalmembranen. Typ-V Kollagen wird nur sehr sporadisch im Myokard gefunden. Eine Mehrexpression von Laminin, Fibronectin und Kollagenen hat einen signifikanten Einfluss auf die systolische und auch diastolische Funktion des Herzens (Grimm et al., 1998), besonders im Fall der adaptiven oder reaktiven Fibrose. Bei chronischer Druckbelastung durch eine supralvalvuläre Aortenstenose kommt es zu einer diastolischen Funktionsstörung des linken Ventrikels, die sich durch Mehrexpression von Extrazellulärmatrix-Proteinen noch weiter verschlechtert (Bruckschlegel et al., 1995; Grimm et al., 1998). Im Gegensatz dazu findet man eine reparative Fibrose beispielsweise nach einer Katecholaminapplikation als morphologisches Korrelat in Form einer Narbe. Der hypertrophierte Kardiomyozyt und speziell eine starke Vermehrung des Bindegewebes können zur Verschlechterung der diastolischen linksventrikulären Funktion des Herzens führen. Kardiale Fibroblasten synthetisieren und degradieren Kollagen. Die sich hieraus entwickelnde Fibrose wurde sowohl im druckbelasteten linken Ventrikel als auch im nicht-

hypertrophierten rechten Ventrikel der Tiere bei experimenteller Hypertrophie gefunden (Grimm et al., 2001; Rothermund et al., 2002).