

6. DISKUSSION

Das Ziel dieser Arbeit war die Etablierung eines isolierten normothermen hämoperfundierte arbeitenden Schweineherzens als Ischämie-Reperfusionmodell.

Ein wesentlicher Grund für die Entwicklung dieses Modells war die anatomische und physiologische Ähnlichkeit zum menschlichen Herz. Es sollte eine Methode entwickelt werden, mit der man kardiologische Fragestellungen in einem experimentellen Modell beantworten kann (Modersohn et al., 1997). Es zeigen sich viele Vorteile gegenüber der Langendorff-Methode, bei der Kleinsäugerherzen retrograd über die Aorta perfundiert werden. Durch die Verwendung von Schweineherzen, die während einer modifizierten Schlachtung gewonnen wurden, konnte man den bürokratischen Aufwand und zusätzliche Kosten, beispielsweise für Tierhaltung und -fütterung, gegenüber anderen Tierversuchen begrenzen (Modersohn et al., 2001). Der Nachteil dieser Art der Organgewinnung ist, dass man die Tiere erst bei der Schlacht tieruntersuchung (FIHV, Anl. 1, Kap. 1) beurteilen kann. Somit ist über die vorherigen Haltungsbedingungen nichts bekannt. Da die Tiere heutzutage zum größten Teil aus der Massentierhaltung stammen, kann dies aufgrund von Krankheiten oder Stresssituationen eine maßgebliche Bedeutung für die Herzqualität haben. Ein weiterer Vorteil des Schweineherzens ist seine anatomische Größe gegenüber den Kleinsäugerherzen. Die Präparation, insbesondere die Kanülierung der Koronararterien, ist einfacher durchzuführen. Damit ist der Zeitaufwand geringer, was für die Länge der kalten Ischämiezeit von entscheidender Bedeutung ist. Weiterhin zeigte sich, dass mit dieser Methode eine Langzeitperfusion möglich ist. Während dieser Zeit bleiben die Versuchsbedingungen konstant (Nogueira et al., 2003). Andere Arbeiten mit isolierten Kleinsäugerherzen zeigten deutlich kürzere Perfusionszeiten, in denen das System konstante Werte zeigte (Döring et al., 1990; Budrikis et al., 1998; Verdouw et al., 1998). Ein wesentlicher Vorteil ist daher auch, dass die Versuche unter streng kontrollierten Bedingungen stattfinden können. Die Isolierung hat den Vorteil, dass keine Beeinflussung durch hormonelle oder neuronale Effekte, abgesehen von dem herzeigenen System, stattfindet. Der Einfluss von Narkosemitteln, die bei anderen Herzmodellen angewandt werden, ist ebenfalls ausgeschlossen. (Schmermund et al., 2000). Zusätzlich ist während des gesamten Versuches der permanente Zugriff auf das Organ und das Erkennen äußerlicher Veränderungen möglich.

Der Nachteil dieser Isolierung ergibt sich aus den relativ unsterilen Bedingungen. Es wurden daher hohe Ansprüche an die Sauberkeit des Perfusionsapparates gestellt. Sämtlich Geräte

und Materialien, mit denen das Herz in Kontakt kam, wurden nach jedem Versuch gereinigt und sterilisiert oder ausgewechselt.

6.1 Ischämiezeit

Ein limitierender Faktor für einen erfolgreichen Versuch ist die Länge der warmen und kalten Ischämiezeit. Diese Phase muss so kurz wie möglich gehalten werden, um eine vorzeitige Schädigung des Herzens zu verhindern (Buckberg, 1987; Grynberg und Demaison, 1996). Die warme Ischämiezeit von dem Entblutungsanfang bis zur Spülung mit Kardioplegielösung betrug im Durchschnitt 4,5 min. Die kalte Ischämiezeit lag zwischen 2,5 bis 3,5 Stunden. Wurde der zeitliche Rahmen von 4 Stunden in dieser Phase überschritten, war die Reanimation des Herzens nur noch eingeschränkt möglich.

6.2 Perfusion mit autologem Blut

Die Perfusion mit autologem Blut spielt für die Erhaltung der Organfunktion im Versuchsverlauf eine große Rolle. In Studien, bei denen mit kristalloiden Lösungen gearbeitet wurde, konnte z. B. nur mit geringem Druck perfundiert werden (Boban et al., 1993). Weiterhin kam es durch den geringeren Gefäßwiderstand dieser Lösungen zu einem erhöhten intrakapillären Filtrationsdruck. Dies führte, in Verbindung mit dem meist niedrigeren onkotischen Druck der Lösung, zu interstitiellen Ödemen. Die Beobachtung zeigte sich in Vorversuchen auch bei unseren Herzen. Bei den ersten Versuchen stellten wir nach relativ kurzer Perfusionszeit eine Zunahme des Herzgewichtes von 20 % fest. Um den onkotischen Druck zu erhöhen, wurde dem Perfusat bei späteren Versuchen für diese Doktorarbeit Albumin beigefügt. Die Herstellung des Perfusates erfolgte durch die Verdünnung des Blutes mit einer modifizierten Krebs-Henseleit-Lösung. Die Dilution von Dialysat mit Blut erfolgte im Verhältnis von 2:1. So konnten wir eine gute Fließgeschwindigkeit in den Schläuchen und eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Herzens sicherstellen (Klöve Korn, 1990). Der Vorteil unserer Perfusion mit verdünntem autologem Blut ist, dass man eine physiologische Versorgung des Herzens mit Metaboliten und Sauerstoff erreicht.

6.3 Versuchsparameter

6.3.1 Klinische Chemie

Während der Versuche wurden die Blutgaswerte und Elektrolyte sowohl im arteriellen und venösen Blut wie auch im Dialysat ständig kontrolliert. Für alle analysierten Parameter konnten während der Perfusionszeit konstante Werte innerhalb des Normbereichs dokumentiert werden. Untersucht wurden der pH-Wert, der Natriumgehalt, der Calciumgehalt, der Kaliumgehalt, der Sauerstoffpartialdruck, der Kohlendioxidpartialdruck und der Bicarbonatgehalt. Der Elektrolythaushalt zeigte in allen Versuchen einschließlich der unterschiedlichen Medien (venöses Blut, arterielles Blut und Dialysat) konstante Werte innerhalb des Referenzbereiches. Der Natriumgehalt liegt in einem Bereich von 140-150 mmol/l, der Calciumgehalt liegt bei 1,7-2,2 mmol/l. Auffallend ist, dass die Werte zu Perfusionsbeginn im oberen Grenzwertbereich liegen. Da bei Spülung des Herzens mit Kardioplegielösung die freien Ca^{2+} -Ionen durch das BDM als Chelatbildner abgefangen werden, wurden von uns 2 Ampullen Calcium zum Versuchsbeginn zugefügt, um den Calciumhaushalt auszugleichen. Der pH-Wert ist abhängig von der Elektrolytverteilung und liegt in einem Bereich von 7,2–7,4. Der einzige Elektrolytwert, der im Verlauf der Versuche einen konstanten Anstieg zeigte, ist Kalium. Intrazellulär liegt Kalium in einer Konzentration von 160 mmol/l, extrazellulär ist die Konzentration 3-4 mmol/l. Dies spielt eine große Rolle für die Kontraktion des Herzens und den Herzrhythmus sowie für die neuromuskuläre Erregbarkeit. Bei allen Versuchen liegt der Wert zum Perfusionsbeginn im Referenzbereich von 3,5-4,5 mmol/l. Während der Versuche kommt es zu einem langsamen und kontinuierlichen Anstieg. Bei den WH-Herzen beträgt dieser zwischen den Messzeitpunkten 0,2-0,4 mmol/l. Bei den Herzen mit Okklusion ist er mit 0,8 mmol/l deutlich höher. Diese Beobachtung kann bei den WH darauf zurückgeführt werden, dass es durch das Schlauchsystem und die Rollenpumpe mit zunehmender Perfusionszeit zur Zerstörung von roten Blutkörperchen kommt (Hämolyse). So kann das Kalium aus den Zellen austreten. Bei den infarzierten Herzen kommt es nicht nur zur Hämolyse, sondern es tritt auch eine Zellschädigung im Herzmuskelgewebe aufgrund des Infarktgeschehens ein. Abschließend ist festzustellen, dass die medikamentöse Behandlung keinen Einfluss auf die Parameter der klinischen Chemie hat.

6.3.2 Blutgasanalyse

Bei den Blutgaswerten werden der pH-Wert, der Sauerstoffpartialdruck und der Kohlendioxidpartialdruck untersucht. Die Sauerstoffversorgung des Systems wird über die Begasung des Dialysates sichergestellt. Bei den infarzierten Herzen zeigte sich durch die erhöhte Belastung ein größerer Verbrauch an Sauerstoff. Die Differenz zwischen arteriellem und venösem Blut beträgt hier bis zu 400 mmHg. Im Dialysat haben wir einen höheren Sauerstoffpartialdruck von mindestens 529 ± 127 mmHg bis 651 ± 18 mmHg eingestellt, um den Sauerstoffbedarf sicherzustellen. Der Kohlendioxidpartialdruck liegt bei allen Herzen im Normbereich von 30-60 mmHg. Es konnten keine signifikanten Abweichungen unter den Gruppen oder zwischen den Medien während der Perfusionszeit festgestellt werden.

6.3.3 Hämoglobin

Der Hämoglobingehalt wurde durch die Dilution des Blutes auf 8 g/dl eingestellt. Er liegt damit geringgradig unterhalb des Referenzbereiches. In allen Versuchsgruppen wurden im arteriellen und im venösen Blut im Mittel Werte bis $8,7 \pm 0,9$ g/dl gemessen. Diese Einstellung des Hämoglobinwertes zeigte keinerlei Nachteile gegenüber der Sauerstoffversorgung des Herzens. Das wird anhand der konstanten Konzentrationen von Laktat und Glucose sowie des pH-Wertes deutlich. Im Falle einer Hypoxie ist der Einfluss auf die Stoffwechsellage dieser drei Parameter eindeutig zu erkennen.

6.3.4 Versuchsparameter im Verlauf

Die Daten der Q-MI-Gruppe sind im Ergebnisteil in Diagrammen dargestellt. Es wurden nur drei Herzen infarziert und mit Quinaprilat behandelt. Aufgrund der kleinen Versuchsanzahl haben wir diese beispielhaft für einen Versuchsverlauf dargestellt. Auch hier bleiben die Werte der klinischen Chemie und des Hämoglobingehaltes wie oben beschrieben konstant. Der pH-Wert sinkt im Verlauf kontinuierlich ab. Im Verhältnis dazu kann man einen Anstieg des Kaliumwertes erkennen. Der Bicarbonatgehalt sinkt mit Beginn der Okklusion langsam von 30 auf 20 mmol/l und liegt somit noch im Normbereich. Der Sauerstoffpartialdruck stellt hier deutlich die Differenz der Werte zwischen venösem Blut bei 80-150 mmHg und

arteriellem Blut mit Werten von über 420 mmHg dar. Der Natriumwert liegt im Verlauf dieser Gruppe konstant zwischen 140-150 mmol/l. Der Calciumgehalt bleibt im Verlauf konstant innerhalb des Referenzbereiches. Der plötzliche Anstieg bei Versuch 40 im venösen Blut lässt sich als eine Fehlmessung erklären. Auch im Verlauf der Kohlendioxidpartialdruckmessung liegt bei Versuch 39 zum Ende des Infarktgeschehens eine Fehlmessung vor. Ansonsten bleibt auch dieser Wert während der Perfusionszeit konstant. Zusammenfassend liegen die Elektrolytwerte während des Versuches im physiologischen Bereich.

6.3.5 Muskelstoffwechsel

Bezüglich des Stoffwechsels im Herzmuskel wurden der Glucosewert und Laktatwert im Serum bestimmt. Bei der Energiegewinnung des Herzens spielen Glucose und Laktat eine entscheidende Rolle. Welches der Substrate verstoffwechselt wird, ist abhängig von der Plasmakonzentration. Innerhalb der WH-Gruppe sind beide Substrate ausreichend vorhanden um den Energiebedarf zu decken. Es wurde ein Glucosegehalt von 150 ± 23 g/dl in der WH-Gruppe festgestellt. Die Glucosekonzentration ist bei den Ang I behandelten Herzen mit einem Wert von 111,4 g/dl am geringsten. Bei der Gruppe der Q-Ang I-MI ergab sich eine Konzentration von 113,2 g/dl. Im Vergleich zu den unbehandelten infarzierten Herzen ergibt sich eine Differenz von 30 g/dl. Auch bei der Gruppe Q-MI liegt der Glucosewert um 20 g/dl niedriger als bei den unbehandelten Herzen. Als Ursache dafür kommen wahrscheinlich metabolische Effekte von Angiotensin I und II in Frage. So kann eine Ang II vermittelte Hyperinsulinämie zur gesteigerten Aufnahme von Glucose in die Zelle führen. In der Q-MI-Gruppe wird dieser Effekt geringgradig blockiert, sodass die Glucosekonzentration mit 121,5 g/dl gegenüber den anderen zwei Gruppen wieder ansteigt (Richey et al., 1999). Die Laktatwerte aller Gruppen liegen im Mittel zwischen 25 ± 7 mmol/l und $48 \pm 0,6$ mmol/l. Bei den infarzierten Herzen stellt man fest, dass der Glucosewert absinkt und der Laktatwert ansteigt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass es bei einer Gewebehypoxie, wie sie bei einem Infarkt entsteht, zu einer anaeroben glycolytischen Energiegewinnung kommt. Weiterhin erfolgt die Umkehr der Laktatdehydrogenase-katalysierten Reaktion. Dies hat zur Folge, dass Laktat aus der Zelle geschleust wird und keine Aufnahme mehr stattfindet (Klinke und Silbernagl, 1996), sodass der Laktatwert extrazellulär ansteigt. Diese Reaktion geht einher mit einem Ionenaustausch von Wasserstoffionen, das heißt die Wasserstoffionen gelangen in den extrazellulären Raum, während Natrium in die Zelle geschleust wird. Im weiteren Verlauf

kommt es dadurch zum Absinken des pH-Wertes. Dies trat auch während der 7-stündigen Perfusionszeit ein. Der pH-Wert fällt während der Versuche auf 7,2 ab. Auch bezüglich dieser Parameter ist unser *ex vivo* Ischämie-Reperfusion-Modell durch physiologische Abläufe charakterisiert.

6.3.6 Gewebeschädigung

Als Indikator für die Herzmuskelschädigung und die Hämolyse wurde Glutamat-Oxalacetat-Transferase (AST) ausgewählt. Im Organismus handelt es sich nicht um ein myokard-spezifisches Enzym. Es kommt auch in der Skelettmuskulatur und in den Leberzellen vor. In unseren Versuchen handelt es sich um ein isoliertes Herz, sodass ein Einfluss auf den GOT-Wert aus anderen Gewebearten ausgeschlossen ist. Ein weiteres Auswahlkriterium für dieses Enzym war der geringe Aufwand bei der Blutanalyse (Nogueira et al., 2003). Die Ergebnisse unterliegen großen Schwankungen und sind bei allen Herzen, ausgenommen der WH-Gruppe, erhöht. Dies liegt an der Manipulation am Herzen durch die Tötung, die anschließende Präparation und mögliche wiederholte Defibrillationen und Herzdruckmassagen in der Anschlussphase. Bei der WH-Gruppe liegt der Mittelwert bei $18,8 \pm 14,0$ mmol/l. Bei den infarzierten Gruppen steigen die Werte auf bis zu 3397 ± 1770 mmol/l (Q-MI-Gruppe). In der Literatur ist beschrieben, dass der Anstieg des GOT-Wertes nach 4-8 Stunden einsetzt. Den Höchstwert hat die Glutamat-Oxalacetat-Transferase nach 12-36 Stunden erreicht (www.medicoconsult.de; www.netdokter.at/laborwerte/got.htm).

6.4 Hämodynamik

6.4.1 Perfusionsdruck, Perfusionsfluss und Organgewicht

Mit der Steuerungseinheit am Perfusionsapparat lässt sich der Perfusionsfluss genau einstellen. Sowohl bei der Gruppe der WH-Herzen als auch bei den infarzierten Herzen kann über die gesamte Perfusionszeit ein Fluss von über 210 ml/min eingestellt werden. Auch der Perfusionsdruck bleibt ebenfalls im physiologischen Bereich. Die Werte liegen nach der Adaptationsphase in beiden Gruppen bei ca. 110 mmHg. Zum Ende der Perfusionszeit steigt der Perfusionsdruck an. Bei der WH-Gruppe liegt er bei 153 mmHg. Bei den infarzierten Herzen steigt der Druck auf 186 mmHg. Der Anstieg lässt sich auf die Organschädigung und die damit einhergehende Erhöhung des Organwiderstandes zurückführen. Für das Organgewicht konnte kein signifikanter Anstieg zwischen den Gruppen festgestellt werden

6.4.2 Herzfrequenz

In der Anfangsphase der Perfusion zeigen die Herzen eine arrhythmische Herzfunktion. Innerhalb der Adaptationsphase entwickelten sämtliche Herzen eine gleichmäßige Herzfrequenz. Zwischen den WH und den infarzierten Herzen gibt es keine signifikante Abweichung zwischen den Basiswerten und während der Okklusion. Horstick (1997) fand ebenfalls keine signifikante Änderung der Herzfrequenz ohne und während koronarer Okklusion. Die infarzierten Herzen haben zwei Stunden nach der Okklusion eine Herzfrequenz im Mittel von 127 ± 20 Schlägen/min. Bei der WH-Gruppe liegt die Herzfrequenz bei 106 ± 11 Schlägen/min. Hier liegt eine signifikante Abweichung vor ($P=0.001$). Die Werte liegen in einem Bereich von 98-129 Schlägen/min.

6.4.3 Linksventrikulärer Druck

Hierbei handelt es sich um Messung des linksventrikulären systolischen und enddiastolischen Druckes mittels des "working heart Modells". Ist die physiologische Menge an Blutvolumen im linken Ventrikel erreicht, arbeitet das Herz gegen die Wassersäule. Wir haben mit diesem System einen annähernd physiologischen linksventrikulären Blutdruckwert von 80-100

mmHg erreicht. Diese Werte haben sowohl die WH-Herzen als auch die infarzierten Herzen erzielt. Bei der WH-Gruppe liegt der Wert zum Versuchsanfang bei 85 ± 22 mmHg, Die Werte der Gruppe MI liegen im Mittel bei 87 ± 10 mmHg. Zwei Stunden nach der Okklusion liegt die WH-Gruppe noch konstant bei 84 ± 6 mmHg. Die MI-Gruppe sinkt dagegen signifikant auf 80 ± 17 mmHg ab ($P=0.025$). Das „working heart Modell“ ist charakterisiert durch einen normalen linksventrikulären systolischen Druck. Der linksventrikuläre enddiastolische Druck stieg in infarzierten Herzen signifikant auf einen Wert von 13 mmHg an. Dies bedeutet, dass eine vollständige Entspannung des linken Ventrikels durch das geschädigte Myokardgewebe nicht mehr möglich ist. Die hämodynamischen Parameter, die wir an unserem *ex vivo* Modell ermittelten, sind mit den in der Literatur publizierten Werten vergleichbarer Modelle vergleichbar (Kimose et al., 1996).

6.5 Kardialer Remodelingprozess

Das Ischämie-Reperusionsmodell eines *ex vivo* arbeitenden Schweineherzens ermöglicht es, die frühen Phasen des Herzinfarktes näher zu untersuchen. Unser Ziel war es daher, mögliche frühe strukturelle Veränderungen nach Ischämie und Reperfusion zu erfassen. Wir konnten erstmals nachweisen, dass es bereits nach 2-stündiger koronarer Okklusion zu einem erhöhten Proteingehalt von Kollagen Typ I und III im interstitiellen und perivaskulären Bereich kommt. Weiterhin konnte ein enormer Anstieg von Kollagen Typ I (Rot-Orange-Gelbfluoreszenz) und Kollagen Typ III (Grünfluoreszenz) mittels Polarisationsmikroskopie nachgewiesen werden. Analoge Befunde wurden nach 4-stündiger Reperfusion am Versuchsende gefunden. Parallel ließen sich diese Ergebnisse auch im Western Blot analysieren. Die Transmissionselektronenmikroskopie zeigte ein dichtes Netzwerk aus interstitiellen Bündeln von Kollagenfibrillen. Wir konnten zum ersten Mal frühe strukturelle Veränderungen nach koronarer Okklusion am *ex vivo* Schweineherz nachweisen. Der Nachweis von Kollagen, nach 6 Stunden Perfusion, nach dem Infarkt ist bislang noch nicht in der Literatur beschrieben worden. Mittels Western Blot und histologischer Methoden wurde diese frühe Kollagenakkumulation nachgewiesen. Der linksventrikuläre Remodelingprozess beeinflusst den Heilungsprozess nach Myokardinfarkt. Es existiert eine genaue Balance zwischen Kollagensynthese und Kollagenabbau, die notwendig ist, um das Originalgewebe zu ersetzen (Spinale et al., 2002). Die myokardiale extrazelluläre Matrix (EZM) setzt sich aus strukturellen und histologisch aktiven Molekülen zusammen, die für die Aufrechterhaltung

der myokardialen Struktur und Funktion wichtig sind (Imanaka-Yoshida et al., 2001). Kollagene sind die Hauptbestandteile der EZM. Weitere Bestandteile sind Laminin, Fibronectin, Osteopontin, Chondrotinsulfat und Fibrin. Sie alle beginnen vor allem im perivaskulären Areal des Infarktes anzusteigen. Die Bildung neuer Fibrillen konnte sehr deutlich mittels Elektronenmikroskopie gezeigt werden. Voruntersuchungen an unterschiedlichen Modellen ergaben divergierende Befunde. Wiggers et al. (1997) fand keinen erhöhten Hydroxyprolinegehalt bzw. keine gestiegene Kollagenvolumenfraktion nach Infarkt. Allerdings führte er keine quantitativen Analysen wie Westernblotting oder Immunhistochemie durch. Daten von infarziertem Hundemyokard 48 Stunden post-Infarkt ergaben keinen Unterschied (Jugdutt et al., 1996). Darüberhinaus fanden sich zwischen Hunde- und Rattenmodell erhebliche Unterschiede in der Kollagenablagerung (Jugdutt et al., 1996). Zusammenfassend konnten wir erstmals 6 Stunden nach Infarzierung einen klaren Anstieg der kardialen Kollagene nachweisen. Der Prozess des Remodelings beginnt bereits sehr früh nach Herzinfarkt. Fibrose ist ein aktiver Prozess und nicht nur ein Resultat zellulärer Veränderungen wie Nekrose und Apoptose. Wir lernen aus diesen Untersuchungen, dass die medikamentöse Intervention nach akutem Myokardinfarkt sehr früh einsetzen sollte. In diesem Stadium der Ischämie bestehen die größten Chancen für die frühe Verhinderung einer Herzinsuffizienz atherosklerotischer Genese.

6.6 Renin-Angiotensin-System

Das RAS ist eine Enzymkaskade. Angiotensinogen wird durch Renin zu Angiotensin I und weiter durch ACE zu Angiotensin II umgebaut. Dieses wirkt an den Rezeptoren oder wird zu Angiotensin III abgebaut. Das System spielt inzwischen bei der Untersuchung der Pathophysiologie von kardiologischen Erkrankungen eine bedeutende Rolle. Die infarzierten Herzen wurden in drei Behandlungsgruppen eingeteilt. Eine Gruppe wurde nur mit Angiotensin I behandelt, die zweite Gruppe wurde mit Angiotensin und Quinaprilat behandelt und die dritte Gruppe wurde nur mit Quinaprilat behandelt. Die Medikamentengabe fand bei allen Herzen am Ende der Okklusion statt. 10 Minuten vor Beginn der Reperfusion wird eine Dosis von 10^{-7} M in 100 μ l ddH₂O Angiotensin I verabreicht. Die Behandlung mit Quinaprilat erfolgte 5 min vor Reperfusion mit einer Dosis von 5 ml Quinaprilat, mit 25 ml NaCl verdünnt, über einen Zeitraum von 30 min. Mit unserem Modell wurden die kardialen Komponenten Ang I und Ang II des unter anderem am Herzen lokalisierten Renin-Angio-

tensin-System untersucht. Es wurden die Konzentrationen von Ang I und Ang II in dem infarzierten und nicht-infarzierten Myokard sowie bei den WH-Herzen als Kontrolle bestimmt. Es konnte bereits in der Quiet-Studie (Quinaprilat ischaemic event trial) nachgewiesen werden, dass Quinaprilat (ACE-Hemmer) protektive Effekte bei ischämischen Zuständen des Herzens hat und arteriosklerotische Veränderungen verlangsamt bzw. diesen vorbeugen kann (Texter et al., 1993). Wir haben die Effekte einer Behandlung mit Quinaprilat in der frühen Phase des Myokardinfarktes untersucht. Hierzu wurde sowohl der Einfluss auf die Gewebe-konzentration von Ang I und Ang II als auch die Effekte auf die perivaskuläre und interstitielle Fibrose untersucht.

6.6.1 Ang I- und Ang II-Konzentration im nicht-infarzierten Myokardgewebe

In der WH-Gruppe, in der MI-Gruppe und in der Ang I-MI-Gruppe liegen die Werte zwischen 2 und 3 fmol/g. Bei der MI-Gruppe ist die Konzentration mit 1,9 fmol/g deutlich niedriger. Bei den Herzen, die mit Quinaprilat und Ang I behandelt wurden, steigt dieser Wert auf das 4-fache an. Die alleinige Gabe von Quinaprilat lässt den Ang I-Level wieder auf 3,2 fmol/g absinken. Da Angiotensin I zu Angiotensin II umgebaut wird, ist der Ang II-Level in allen Gruppen grundsätzlich höher. Sowohl in der WH-Gruppe als auch bei den Q-Ang I-MI-Herzen liegt der Wert bei 20 fmol/g. Bei den Ang I-MI liegt er mit 37 fmol/g fast doppelt so hoch wie bei den WH-Herzen. Eine Behandlung mit Quinaprilat führt zu einer starken Senkung der Ang II-Konzentration. Der Wert liegt bei 5 fmol/g und beträgt damit nur ein Viertel der Konzentration, wie sie bei der WH Gruppe gemessen wurde.

6.6.2 Ang I- und Ang II-Konzentration im infarzierten Myokardgewebe

Im Infarktareal zeigt sich bei den behandelten Herzen eine Konzentrationserhöhung von Ang I und Ang II. In der Gruppe Ang I steigt der Wert auf 12,9 fmol/g und in der Gruppe Q-Ang I steigt er sogar auf 21,6 fmol/g auf. Das bedeutet eine 10-fache Erhöhung gegenüber der MI-Gruppe. Eine Quinaprilatbehandlung ohne Angiotensin senkt den Ang I-Level auf 5,3 fmol/g. Die Ang II-Konzentration bleibt bei den Ang I-MI-Herzen im Vergleich zum nicht-infarzierten Areal mit 34 fmol/g annähernd konstant. Durch die Behandlung von Ang I und Quinaprilat sinkt sie auf 15 fmol/g. In der Q-MI-Gruppe liegt die Konzentration im

infarzierten Gewebe mit 10 fmol/g doppelt so hoch wie im nicht-infarzierten Areal. Die Ang II / Ang I Ratio beträgt bei der Q-MI-Gruppe und Q-Ang I-MI nur ein viertel der Ratio von WH- und MI-Gruppe (1,5:6,5), was eine wirksame ACE-Hemmung beweist. Die niedrigsten Ang II-Konzentrationen wurden bei den MI-Herzen bestimmt. Es wurde keine Senkung des Ang I-Levels gemessen. Dies ist nicht auf die reduzierte Aufnahme von Renin aus dem Perfusionsmedium zurückzuführen, sondern auf den reduzierten Blutfluss in den Infarkt Herzen. Eine weitere Erklärung, welche sich durch eine Studie an Schweineherzen *in vivo* bestätigen ließ, ergibt, dass die niedrigen Konzentrationen die Folge eines reduzierten Ang II-Abbaus sind (van Kats, et al., 2000). Wie erwartet, erhöht eine Behandlung mit Ang I die kardiale Ang II-Konzentration. Diese Resultate zeigen, dass durch die Behandlung mit Quinaprilat eine Minderung dieses Anstiegs erfolgt. Es kann festgestellt werden, dass durch Quinaprilat nicht das gesamte ACE gehemmt wird und die Chymasen nicht in der Lage sind, den gesamten Umbau von Ang I zu Ang II zu kompensieren.