

I. Einleitung und Zielstellung

Viele Studien zum Thema der myokardialen Ischämie erfolgten an anästhesierten Tieren, entweder am offenen oder geschlossenen Thorax. Die am offenen Thorax – der „open chest-Präparation“ hat den Vorteil, dass die regionale Funktion und der Metabolismus im Detail studiert werden können. Aufgrund der möglichen Beeinflussung der Anästhetika auf die Wirkung pharmakologischer Substanzen während einer Ischämie, werden Ischämiestudien an nicht anästhesierten Tieren bevorzugt (VERDOUW et al. 1998). Jedoch ist die Erzeugung eines „ischämischen Infarktes“ durch die zeitweise Unterbrechung der Blutzufuhr in einem Koronararterienast im Ganztiersversuch mit erheblichen Schmerzen und Leiden der Tiere verbunden. Dieses stößt verständlicherweise auf heftigen Widerstand der Ethikkommission für Tierversuche. Auf der Suche nach einem geeigneten Tierversuchersatzmodell haben sich Versuche am isolierten Herzen etabliert. Am isoliert hämoperfundiertem Herzmodell können die Konsequenzen der myokardialen Ischämie unter kontrollierbaren Konditionen untersucht werden (VERDOUW et al. 1998).

Die erste Perfusion isolierter Herzen wurde bereits 1895 von LANGENDORFF durchgeführt. Es gelang ihm die Funktion der stillstehenden Herzen getöteter Säuger durch Einspritzung von Blut in die Kranzgefäße wieder zu beleben. Seit Langendorff zuerst das Modell zur isolierten Herzperfusion beschrieb, hat dieses einen weiten Gebrauch in unterschiedlichen Modifikationen für verschiedene Aspekte in der Herzforschung gemacht (KIMOSE et al. 1990).

Die meisten Experimente wurden an Herzen kleiner Versuchstiere, wie Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen durchgeführt (NEELY 1967, PASINI et al. 1999). Ratten besitzen einen spärlich ausgebildeten Kollateralkreislauf und haben sich deshalb in der Erforschung der myokardialen Ischämie etabliert. Jedoch können Kleinsäugerherzen aufgrund ihrer Größe (MODERSOHN et al. 1997, VERDOUW et al. 1998), der schnellen Ödematisierung und der damit verbundenen limitierten Perfusionszeit (BUDRIKIS et al. 1998) nicht für alle Problemstellungen verwendet werden.

Unter der Verwendung von Schweineherzen sind aufschlussreichere Ergebnisse zu erzielen, da das Schweineherz dem Humanherzen ähnlich in der Größe, der Verteilung der Koronararterien, der ventrikulären Funktion und des Metabolismus ist (VERDOUW et al. 1983, HOWE et al. 1968, ENGELHARDT et al. 1966, HUGHES 1986). Ein weiterer Vorteil der Nutzung von Schweineherzen ist die geringe Kollateralisierung. Sie haben deshalb eine besondere Eignung für experimentelle Okklusionsversuche.

Diese Arbeit basiert auf der VON BAEYER et al. (1997) weiterentwickelten Methode der Perfusion isolierter Organe durch die AG Herzperfusionen (AST 2000, STOLTE 2001, EDDICKS 2004) an der Charité der Humboldt-Universität zu Berlin unter der Verwendung von Schlachttierherzen. Die Perfusion von Schlachttierherzen wird als nicht genehmigungspflichtiger Versuch definiert. Dadurch entfallen langwierige Genehmigungsverfahren und die Zahl der Ganztierversuche kann reduziert werden.

Am isolierten Herzen ist es möglich den Zustand der akuten myokardialen Ischämie zu induzieren und die funktionellen, biochemischen und morphologischen Folgen zu untersuchen bzw. zu messen (VERDOUW et al. 1998). Ebenso ermöglicht das Modell die Untersuchung der Effekte verschiedener Medikamente und Substrate auf die Herzfunktion. Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirkung von Pyruvat auf die globale und lokale mechanische Herzfunktion zu untersuchen, während der normalen Hämoperfusion und unter Erzeugung eines „ischämischen Infarktes“.

Es wurde bereits berichtet, dass das glykolytische Zwischenprodukt Pyruvat in einer positiv inotropen Weise wirkt und die kontraktile Funktion des Herzens in gesunden und kranken Tieren verbessern kann (MENTZER et al. 1989, YANOS et al. 1994).

Die Gabe von positiv inotrop wirkenden Substanzen kommt gewöhnlicherweise bei Patienten mit sinkender Kontraktilität des Herzens zum Einsatz, um eine adäquate Gewebsperfusion des Myokards aufrechtzuerhalten. Insbesondere wird die β -adrenerge Stimulation bei akuter Herzinsuffizienz und der Wiederherstellung der postoperativen „Recovery“ nach erfolgter kardiovaskulärer Chirurgie angewandt (MAJERUS et al. 1989). Die Anwendung von herkömmlichen positiv inotrop wirkenden Substanzen, wie den Katecholaminen und den Phosphodiesterase-Inhibitoren, bergen jedoch einige Nachteile. Diese Substanzen bewirken einen unverhältnismäßig hohen Anstieg des Sauerstoffbedarfs im Verhältnis zum Anstieg der mechanischen Funktion und verbrauchen die myokardialen Energiereserven (ZHOU et al. 1995, HASENFUSS et al. 1996). Desweiteren verursacht der Einsatz von Katecholaminen Herzarrhythmien, eine sinkende Herzökonomie (HASENFUSS et al. 1996, MEYER et al. 1998, SUGA 1990) und bei Langzeittherapien sind sie sogar mit einem Anstieg der Mortalität assoziiert (PACKER et al. 1991). Die β -adrenerge Stimulation gefährdet somit das bereits ischämiegeschädigte Myokard durch einen Anstieg des Energiebedarfs, ausgerechnet zu einem Zeitpunkt in dem die Energiereserven sehr gering sind.

In den letzten zwei Jahrzehnten ist man bemüht, eine Alternative zu den Katecholaminen zur Behandlung von ischämiegeschädigtem Myokard und der Herzinsuffizienz zu finden (MALLET 2000).

Die Wirkung von exogen zugeführtem Pyruvat auf das Herz ist bereits an kleinen Laboratoriumstieren beschrieben worden. Bisher gibt es aber keine Angaben über die Beeinflussung globaler und regionaler Funktionskriterien an größeren Tieren. Ziel dieser Arbeit ist es, die kardioprotektive Wirkung des glykolytischen Zwischenproduktes Pyruvat erstmalig an isoliert perfundierten Schweineherzen darzustellen. Es erfolgt die Beurteilung der globalen und lokalen mechanischen Funktionsparameter unter physiologischer Hämoperfusion und unter Durchführung von zwei Koronarokklusionen. Während der zweiten Okklusion wurde eine überphysiologische Konzentration von Pyruvat zugeführt und mit den Daten der ersten Okklusion verglichen, welche als Referenzwert diente.

Die Versuchsdurchführung erfolgte im Rahmen eines vom **Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)** geförderten Projektes an der Charité zu Berlin („Physiologische Hämoperfusion von isolierten Organen und ihr Einsatz zum Ersatz von Tierversuchen“, im Rahmen des BMBF-Förderprogrammes „Ersatzmethoden zum Tierversuch“, Teilprojekt 1: Entwicklung von Organperfusionskreisläufen; Forschungsvorhaben: 0311021).