

6. ZUSAMMENFASSUNG

Dorothea Hartmann:

Die Wirkung des Interleukin-1 β -Konversionsenzymhemmers HMR 3480 auf die Entwicklung der Herzinsuffizienz am Modell der koronarierten, spontan hypertensiven Ratte.

Die Herzinsuffizienz ist eines der größten Gesundheitsprobleme westlicher Länder mit steigender Häufigkeit und Verbreitung. Die zu der Herzinsuffizienz führenden komplexen Mechanismen sind z.Z. noch nicht vollständig geklärt.

Aufgrund zahlreicher Hinweise auf eine Beteiligung von Zytokinen am Herzinsuffizienzgeschehen wurde in dieser Arbeit die Rolle des proinflammatorischen Zytokins Interleukin-1 β (IL-1 β) in der Entwicklung der Herzinsuffizienz am Modell der koronarierten, spontan hypertensiven Ratte (SHR) näher untersucht. Der Fokus dieser Studie lag in der Beurteilung der kardialen Pumpfunktion und in der Beurteilung der bei der Herzinsuffizienz auftretenden kardialen Umbauprozesse (Remodelling), die durch eine Herzhypertrophie und Herzfibrose gekennzeichnet sind.

Durch die chronische Behandlung einer Gruppe koronariertter Ratten mit einem neuartigen Interleukin-1 β -Konversionsenzymhemmer (ICE-Inhibitor) wurde die endogene IL-1 β -Bildung mit hoher Wahrscheinlichkeit gehemmt. Eine Gruppe unbehandelter, koronariertter Ratten und eine Gruppe unbehandelter, scheinoperierter Tiere dienten als Kontrollgruppen.

Durch die Hemmung der IL-1 β -Bildung wurde die kernspintomographisch bestimmte kardiale Pumpfunktion *in vivo* gesteigert. Die Pumpfunktion der isoliert perfundierten Herzen, die in der „Working-Heart-Apparatur“ untersucht wurden, war jedoch nicht verbessert. Eine Beeinflussung der Herzhypertrophie durch den ICE-Inhibitor wurde nicht festgestellt. Im Gegensatz dazu war der als Maß für die Fibrose geltende Hydroxyprolingehalt des Herzens reduziert. Die Ergebnisse weiterer Untersuchungen [Organgewichtsbestimmungen, Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen, Bestimmung der Urinparameter zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) und Albumin] weisen nicht darauf hin, daß durch die Hemmung der IL-1 β -Bildung die Stärke der Herzinsuffizienz koronariertter Ratten beeinflusst wird.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen jedoch für einen möglichen Vorteil einer kombinierten ICE-Inhibitor-Behandlung mit einer Standardtherapie der Herzinsuffizienz gegenüber einer alleinigen Standardtherapie.

7. SUMMARY

Dorothea Hartmann:

The effect of the interleukin-1 β converting enzyme inhibitor HMR 3480 on the development of heart failure in the coronary-ligated, spontaneously hypertensive rat.

Heart failure is one of the most important diseases of western countries, occurring with increasing incidence and prevalence. The mechanisms that lead to heart failure are not fully understood because of the complex nature of the disease.

Since there are indications that cytokines play a role in heart failure, the present study was performed to examine the role of the proinflammatory cytokine interleukin-1 β (IL-1 β) in the development of heart failure in the coronary-ligated, spontaneously hypertensive rat (SHR). The focus of the study was to assess cardiac function and heart failure accompanying remodeling, which is characterized mainly by hypertrophy and fibrosis of the heart.

Through the long-term treatment of coronary-ligated rats with a novel interleukin-1 β -converting enzyme inhibitor (ICE-inhibitor) the endogenous production of IL-1 β was inhibited in all likelihood. Another group of untreated, coronary-ligated rats and one group of untreated, sham-operated rats was used as control groups.

The cardiac function in vivo, which was assessed by nuclear magnetic resonance technique, was improved by the inhibition of the production of IL-1 β . However, the cardiac function of the isolated perfused hearts (working heart model) was not improved. An influence on heart hypertrophy by the ICE-inhibitor was not discovered. In contrast, hydroxyprolin levels in the heart were reduced. Hydroxyprolin levels are used to measure the extent of fibrosis. The results of further investigations [assessments of organ weights, blood pressure, heart rates and urinary cyclic guanosine monophosphate (cGMP) and urinary albumin] did not indicate that the severity of heart failure is influenced by the inhibition of the formation of IL-1 β .

A treatment combining an ICE-inhibitor with standard drug therapy for heart failure could well be advantageous as compared to standard therapy alone due to the positive effects discovered in this study.