



**DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE
– HERZ- UND KREISLAUFFORSCHUNG e.V.
German Cardiac Society**

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Telefon: +49 (0) 211 600 692-0 Fax: +49 (0)211 600 692-10 E-mail: info@dgk.org
Pressestelle: Telefon: +49 (0) 211 600 692-43 Fax: +49 (0)211 600 692-10 E-mail: presse@dgk.org

Pressemitteilung *Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 08/2014*

**Eine chronische diätetische Nitratsupplementierung reversiert die
altersabhängige diastolische Dysfunktion im Mausmodell**

Dr. Christos Rammos, Düsseldorf

Hintergrund: Altern ist ein zentraler Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen und trägt wesentlich zur kardiovaskulären Mortalität bei. Dabei führen altersbedingte funktionelle und strukturelle Veränderungen des Herzens zu einer verminderten passiven kardialen Dehnbarkeit und zu einer verminderten aktiven Relaxationsfähigkeit des linken Ventrikels. Dieses führt zu einem erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Füllungsdruck [1]. Die daraus resultierende diastolische Dysfunktion ist klinisch relevant und mündet in einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion [2]. Spezifische präventive sowie therapeutische Maßnahmen sind entsprechend von großer Bedeutung.



Dr. Christos Rammos

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein wichtiger Regulator kardiovaskulärer Funktionen. Der Gefäßtonus wird beeinflusst und die basale kardiale Kontraktilität, Lusitropie und Chronotropie moduliert. Im Alter ist jedoch die Bioverfügbarkeit von NO vermindert. Bestimmte Nahrungsmittel wie z.B. Salat, enthalten große Mengen anorganischen Nitrats. Dieses Nitrat wird über mundständige Bakterien schrittweise zu Nitrit und schließlich zu NO umgewandelt. Diätetisches Nitrat könnte somit eine wichtige Quelle exogenen NOs darstellen. Wir konnten vor kurzem



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE
– HERZ- UND KREISLAUFFORSCHUNG e.V.
German Cardiac Society

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Telefon: +49 (0) 211 600 692-0 Fax: +49 (0)211 600 692-10 E-mail: info@dgk.org
Pressestelle: Telefon: +49 (0) 211 600 692-43 Fax: +49 (0)211 600 692-10 E-mail: presse@dgk.org

Pressemitteilung *Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 08/2014*

zeigen, dass diätetisches Nitrat die Gefäßfunktion bei älteren Probanden positiv beeinflusst [3]. Ob eine chronische diätetische Nitratsupplementierung auch die altersabhängige kardiale Funktion beeinflussen kann, war nicht bekannt.

Methoden & Ergebnisse: Jungen (6 Monate) sowie alten (20 Monate) C57Bl6 Wildtyp Mäusen wurde für 8 Wochen 1g/l Nitrat zum Trinkwasser hinzugegeben und die Ergebnisse mit altersentsprechenden Kontrollen verglichen. Die diätetische Nitratgabe führte nur in den alten Tieren zu einem Nitritanstieg (alte Kontrolltiere $0.8 \pm 0.5 \mu\text{mol}$ vs. alte nitratbehandelte Tiere $4.2 \pm 1.4 \mu\text{mol}$, $p < 0.05$) und zu erhöhten cGMP (cyclisches Guanosin Monophosphat) Spiegeln (alte Kontrolltiere $95 \pm 35 \text{ fmol/mg Protein}$ vs. alte nitratbehandelte Tiere $4231 \pm 142 \text{ fmol/mg Protein}$, $p < 0.05$) sowie einer gesteigerten PKG (cGMP-dependent Protein Kinase) Aktivität (alte Kontrolltiere $0.40 \pm 0.16 \text{ activity/mg Protein}$ vs. alte nitratbehandelte Tiere $1.1 \pm 0.5 \text{ activity/mg Protein}$, $p < 0.05$). Bei den jungen Tieren zeigte sich kein Effekt nach nitratreicher Diät.

Die linksventrikuläre Morphologie, die systolische und die passive, vorlastabhängige diastolische Funktion wurden durch hochauflösenden Ultraschall, Pulse-wave-Doppler und Gewebe-Doppler Messungen (Verhältnis von frühdiastolischer zu spätdiastolischer Füllungs- und Mitralanulusgeschwindigkeit, E/A bzw. E'/A') charakterisiert. Die altersbedingte vorlast-unabhängige und aktive diastolische Funktion wurde mittels invasiver Druck-Volumen Messungen (End-diastolisches Druck-Volumen Verhältnis, EDPVR) und *ex vivo* isoliert perfundierter Herzen (isovolumetrische Relaxationskonstante tau) bestimmt. Die nitratreiche Diät führte zu einer Reversion der altersbedingten diastolischen Dysfunktion (E/A junge Kontrolltiere 1.6 ± 0.3 vs. alte Kontrolltiere 1.1 ± 0.3 vs. alte nitratbehandelte Tiere 1.5 ± 0.2 , $p < 0.05$ und E'/A' junge Kontrolltiere 1.4 ± 0.2 vs. alte Kontrollen 0.8 ± 0.1 vs. alte nitratbehandelte Tiere 1.3 ± 0.5 , $p < 0.05$). Die Herzen der alten Tiere wiesen eine erhöhte Ventrikelsteifigkeit und Relaxationsstörung auf (EDPVR junge Kontrolltiere $0.07 \pm 0.02 \text{ mmHg}/\mu\text{l}$ vs. alte Kontrollen $0.15 \pm 0.03 \text{ mmHg}/\mu\text{l}$, $p < 0.05$ und tau junge Kontrollen $5.1 \pm 1.2 \text{ ms}$ vs. alte Kontrolltiere $9.1 \pm 2.7 \text{ ms}$, $p < 0.05$). Interessanterweise konnte diätetisches Nitrat in den alten Tieren eine Verbesserung der last-unabhängigen diastolischen Dysfunktion bewirken (EDPVR alte Kontrollen $0.15 \pm 0.03 \text{ mmHg}/\mu\text{l}$ vs. alte nitratbehandelte Tiere $0.10 \pm 0.02 \text{ mmHg}/\mu\text{l}$, $p < 0.05$ und tau alte Kontrolltiere $9.1 \pm 2.7 \text{ ms}$ vs. alte nitratbehandelte Tiere $5.6 \pm 1.7 \text{ ms}$, $p < 0.05$). Die kardiale Morphologie sowie die systolische Funktion blieben von der Nitrateinnahme unbeeinflusst. Der zugrundeliegende Einfluss der nitratreichen Diät auf die kardiomyozytäre Calcium-Homöostase wurde mittels nichtinvasiver



**DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE
– HERZ- UND KREISLAUFFORSCHUNG e.V.
German Cardiac Society**

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Telefon: +49 (0) 211 600 692-0 Fax: +49 (0)211 600 692-10 E-mail: info@dgk.org
Pressestelle: Telefon: +49 (0) 211 600 692-43 Fax: +49 (0)211 600 692-10 E-mail: presse@dgk.org

Pressemitteilung Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 08/2014

kardialer Mangan-verstärkter Magnetresonanztomographie (MEMRI) untersucht. Hier zeigte sich nur in den alten Tieren ein verbesserter Calcium-Umsatz (alte Kontrolltiere 1.34 ± 0.14 Anreicherungsratio vs. alte nitratbehandelte Tiere 1.6 ± 0.1 Anreicherungsratio, $p < 0.05$), bei den jungen Tieren waren keine Unterschiede feststellbar.

Fazit: In dem von uns etablierten Mausmodell konnten wir zeigen, dass die altersbedingte kardiale diastolische Dysfunktion durch eine chronische diätetische Nitratsupplementierung reversiert werden kann. Nitrat erhöht den cGMP Spiegel sowie die PKG Aktivität und verbessert die kardiomyozytäre Calcium Homöostase. Unsere Ergebnisse unterstreichen die Möglichkeiten, dass diätetische Interventionen altersbedingte kardiale Erkrankungen entgegenwirken können.

Referenzen:

1. Lakatta, E.G. and Levy, D., Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation*, **2003**. 107(2): p. 346-54.
2. Wan, S.H., Vogel, M.W. et al., Pre-clinical diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, **2014**. 63(5): p. 407-16.
3. Rammos, C., Hendgen-Cotta, U.B. et al., Dietary nitrate reverses vascular dysfunction in older adults with moderately increased cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*, **2014**. 63(15): p. 1584-5.

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V. (DGK) mit Sitz in Düsseldorf ist eine gemeinnützige wissenschaftlich medizinische Fachgesellschaft mit mehr als 8700 Mitgliedern. Sie ist die älteste und größte kardiologische Gesellschaft in Europa. Ihr Ziel ist die Förderung der Wissenschaft auf dem Gebiet der kardiovaskulären Erkrankungen, die Ausrichtung von Tagungen die Aus-, Weiter- und Fortbildung ihrer Mitglieder und die Erstellung von Leitlinien. Weitere Informationen unter www.dgk.org