

Experimental heart failure in rats : hemodynamic studies on pathophysiology and therapy

Citation for published version (APA):

Schoemaker, R. G. (1989). *Experimental heart failure in rats : hemodynamic studies on pathophysiology and therapy*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse. <https://doi.org/10.26481/dis.19891207rs>

Document status and date:

Published: 01/01/1989

DOI:

[10.26481/dis.19891207rs](https://doi.org/10.26481/dis.19891207rs)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

Although considerable advances have been made in the treatment of congestive heart failure, once the disease is diagnosed, prognosis is still very poor. Therapy is thusfar directed to relieve symptoms rather than to treat the underlying disease. Over the last decade, insight in the cardiac remodeling processes contributing to adaptation and de-adaptation has accumulated. Intervention in the course of these processes may delay progression of the disease and would provide a new opportunity to increase life expectancy. Research in that field implies the availability of a suitable animal model.

The purpose of the present thesis was to develop a rat model to study pathophysiology and treatment of heart failure. The complexity of the syndrome implies the use of intact conscious rats, although studies in anesthetized rats and in in-vitro experiments can contribute to answer specific questions.

The pathophysiology of heart failure has been studied in two possible models, based on the major conditions leading to heart failure in man: chronic hypertension and myocardial infarction (chapters 3 and 4). Because cardiac function is the central problem in heart failure, the cardiac function curve was used as a major determinant of cardiac performance in heart failure. This curve relates cardiac output to cardiac filling pressure. In addition, a broad variety of parameters was measured to obtain more insight in the dynamic interplay of the different mechanisms (chapter 2).

The model of old spontaneously hypertensive rats did not prove to be a practical model, because of selection resulting from a high mortality. In addition, development of high output failure could not be excluded.

Coronary artery ligated rats provided a good model for longitudinal studies on pathophysiology and therapy at different degrees of heart failure. Three stages could be distinguished: a stage of acute heart failure, a stage of hemodynamically compensated heart failure and a stage characterized by a trend to decompensation and increased mortality. In all stages the degree of depression of the cardiac function is related to the size of the infarct.

Effects of therapy have been studied in the latter model, using three types of agents which are known to improve hemodynamics in patients but presumably have different effects on cardiac remodeling. On the one hand, this was performed to evaluate the clinical significance of the model by comparing effects to clinical responses, and on the other hand, to investigate whether different effects on cardiac compensatory mechanisms may result in different hemodynamic effects. Hemodynamic effects of acute and 2 weeks treatment were studied for milrinone, which is not known to affect cardiac remodeling, for dobutamine, which may stimulate cardiac hypertrophy, and for captopril, which may cause regression of cardiac hypertrophy and attenuation of ventricular dilatation (chapters 5, 6 and 7). For milrinone, dobutamine and captopril acute effects differed from long-term effects. Although improvements of cardiac performance after therapy from 3-5 weeks after infarction, were comparable for the three drugs, the underlying hemodynamic effects appeared to be different.

Two weeks milrinone treatment restored all hemodynamic changes caused by the infarction at a dose, which does not have acute effects. Intermittent therapy with dobutamine for two weeks resulted in hemodynamic effects comparable to long-term

milrinone. However, this improvement was measured when dobutamine was not actually circulating, suggesting changes in long-term regulatory mechanisms. A shift in the myocardial myosin isoenzyme pattern would not only explain the hemodynamic improvement, but also the enhanced inotropic response to acute dobutamine, found after the two weeks intermittent dobutamine therapy.

In contrast to milrinone and dobutamine, captopril therapy from 3 to 5 weeks after infarction restored cardiac performance without an increase in cardiac work. The decreased arterial blood pressure after therapy reduced afterload to the heart. This, however, is not the primary mechanism for the improvement, since after acute captopril treatment and after long-term therapy with a different type of ACE inhibitor, benazepril, the reduction of blood pressure was not accompanied by improved cardiac performance. The possible contribution of different mechanisms has been discussed.

Therapy described above was studied during a rather stable period in the pathophysiology of heart failure. Beneficial effects on cardiac adaptive processes imply an early intervention, i.e. before cell death occurs. Accordingly, effects of earlier captopril treatment were investigated and compared to the effects of the later intervention as described above (chapter 7).

No hemodynamic improvement was found after captopril therapy during the first three weeks after infarction. Moreover, although tachycardia and reduced stroke volume preserve cardiac output, these changes indicate deterioration. Results suggest that adaptive processes like cardiac remodeling should take place to a certain extent before captopril exerts beneficial effects on cardiac performance.

From this thesis it can be concluded that in rats with a myocardial infarction, heart failure can be demonstrated by a depressed cardiac function curve. Clinical significance of the model is supported by the observation that improvement of cardiac performance following myocardial infarction in rats is possible with different types of agents which are known to improve hemodynamics in patients. The mechanisms which are responsible for the adaptive processes are the same as the ones which can cause de-adaptation and heart failure. This observation implies that type and timing of therapy for heart failure should be chosen carefully.

SAMENVATTING

In de behandeling van hartfalen is de laatste decennia grote vooruitgang geboekt. Desondanks is, als de diagnose hartfalen eenmaal gesteld is, de prognose nog steeds slecht. Tot nu toe lijkt de therapie dan ook meer gericht op het bestrijden van de stuwingsymptomen dan op het behandelen van de onderliggende oorzaak. De laatste jaren is het inzicht in de structurele veranderingen in het hart, die optreden bij adaptatie- en de-adaptatieprocessen, toegenomen. Interventie in het verloop van deze processen zou het ziekteproces kunnen vertragen en een nieuwe mogelijkheid bieden de levensverwachting te verhogen. Voor onderzoek op dit gebied is de beschikbaarheid van een goed diermodel van groot belang.

Het doel van dit proefschrift was het ontwikkelen van een goed rattenmodel om de pathofysiologie van hartfalen en de effecten van behandeling te bestuderen. Het complexe karakter van het hartfalen-syndroom impliceert het gebruik van intacte, niet verdoofde ratten, hoewel studies in verdoofde ratten en in-vitro experimenten wel kunnen bijdragen tot het beantwoorden van specifieke vragen.

De pathofysiologie van hartfalen is bestudeerd in twee mogelijke modellen, gebaseerd op de hoofdoorzaken van hartfalen bij mensen: langdurige hypertensie en een hartinfarkt (hoofdstuk 3 en 4). Omdat de hartfunctie het centrale probleem bij hartfalen vormt, is de hartfunctiekurve, die het hartminuutvolume relateert aan de kardiale vuldruk, als belangrijkste maat voor het hartfalen gebruikt. Daarnaast is echter een groot aantal verschillende parameters gemeten om een beter inzicht te verkrijgen in de dynamische interacties van de verschillende mechanismen (hoofdstuk 2).

Het model van oude, spontaan hypertensieve ratten bleek geen praktisch model. De hoge mortaliteit impliceert selectie, terwijl ook een "high output failure" niet kon worden uitgesloten. Ratten met een hartinfarkt vormden een goed model voor longitudinale studies naar de pathofysiologie bij een verschillende mate van hartfalen. Drie stadia konden worden onderscheiden: (1) een stadium van acuut hartfalen, (2) een waarin het verlies aan hartspierweefsel hemodynamisch gekompenseerd is en (3) een stadium waarin een trend naar dekompensatie gevonden wordt en de mortaliteit sterk toeneemt. In alle stadia is de hartfunctie verminderd in directe relatie tot de grootte van het infarkt.

Effecten van therapie zijn bestudeerd in dit laatste model, waarbij gebruik gemaakt is van drie typen geneesmiddelen. Alle drie geneesmiddelen geven een klinische verbetering in patiënten, terwijl effecten op de structuur van het hart zouden verschillen. Deze studies zijn enerzijds gedaan om de klinische significantie van het model te bepalen door de gevonden resultaten te vergelijken met die bij patiënten, en anderzijds om te onderzoeken of verschillende effecten op de hartstructuur ook tot verschillen in hemodynamische effecten leiden. De hemodynamische effecten zijn bestudeerd voor milrinon, waarvan niet bekend is dat het structurele veranderingen in het hart induceert, voor dobutamine waarvan is gevonden dat het kardiale hypertrofie stimuleert en voor captopril, dat een regressie van de kardiale hypertrofie kan veroorzaken en de ventrikeldilatatie kan verminderen (hoofdstuk 5, 6 en 7).

Voor milrinon, dobutamine en captopril waren de akute effecten verschillend van de lange-termijn effecten. Alle drie gaven een vergelijkbare verbetering van de hartfunctie na twee weken behandelen, terwijl de onderliggende hemodynamische effecten verschillend waren.

Twee weken milrinon-behandeling herstelde alle hemodynamische veranderingen veroorzaakt door het infarkt, bij een dosering die akueel geen effecten zou veroorzaken. Intermitterende dobutamine-therapie gedurende twee weken gaf effecten te zien, vergelijkbaar met die van milrinon-therapie. Deze verbetering werd echter gevonden zonder cirkulerend dobutamine, hetgeen veranderingen in lange-termijn regelsystemen suggereert. Een verschuiving in het kardiale myosine iso-enzym patroon zou niet alleen de verbetering van de hartfunctie verklaren, maar ook de versterkte inotrope respons op akueel dobutamine na een intermitterende behandeling van twee weken.

In tegenstelling tot milrinon en dobutamine verbetert captopril-behandeling van 3 tot 5 weken na het infarkt de hartfunctie zonder daarbij de arbeid van het hart te verhogen. De verlaagde arteriële bloeddruk verlaagt de nabelasting van het hart, maar lijkt niet het primaire mechanisme voor de hartfunctieverbetering. Na akuele captopril-toediening en na twee weken behandeling met een andere ACE-remmer, benazepril, wordt een vergelijkbare bloeddrukdaling gevonden zonder verbetering van de hartfunctie. Andere mechanismen worden besproken.

De therapie zoals hierboven beschreven is bestudeerd gedurende een relatief stabiele periode in de ontwikkeling van hartfalen. Voordelige effecten op kardiale adaptatieprocessen impliceren een vroege interventie, dat wil zeggen voordat celdood gaat optreden. Daarom zijn tevens de effecten van vroegere behandeling met captopril onderzocht en vergeleken met de effecten van de latere behandeling (hoofdstuk 7).

Captopril-behandeling gedurende de eerste 3 weken na het infarkt liet geen verbetering van de hartfunctie zien. De tachykardie en gereduceerd slagvolume handhaafden weliswaar het hartminuutvolume, maar gaven eigenlijk een verslechterde toestand weer. De resultaten gaven aan dat kardiale adaptatieve processen tot bepaalde hoogte plaatsgevonden moesten hebben voordat captopril-behandeling voordelige effecten op de hartfunctie heeft.

Uit de resultaten beschreven in dit proefschrift kan gekonkludeerd worden dat in ratten met een hartinfarkt hartfalen aangetoond kan worden door een onderdrukking van de hartfunctiecurve. Verbetering van de hartfunctie in deze ratten is mogelijk met verschillende typen medicijnen, die ook bij patiënten verbetering geven. Dit ondersteunt de klinische relevantie van het model. De observatie dat mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de adaptatieve processen dezelfde zijn als die welke kunnen leiden tot de-adaptatie en hartfalen maakt dat de keuze van geneesmiddel en van het tijdstip en periode van therapie bij de behandeling van hartfalen zorgvuldig moet gebeuren.