

Stefanie Hieber  
Dr. med.

## **Helium induzierte späte Präkonditionierung im Rattenmyokard *in vivo***

Geboren am 05.12.1982 in Tettngang  
Staatsexamen am 11.11.2009 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Markus W. Hollmann

Es ist sowohl für volatile Anästhetika als auch für das anästhetisch wirkende Edelgas Xenon bekannt, dass diese Substanzen einen kardioprotektiven Effekt durch späte Präkonditionierung auslösen, welcher über das Enzym Cyclooxygenase 2 (COX-2) vermittelt wird. In einer aktuellen Studie wurde gezeigt, dass das nicht-anästhetisch wirkende Edelgas Helium eine frühe Präkonditionierung des Herzens *in vivo* induziert. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob Heliuminhalation zu einer späten Präkonditionierung im Rattenherz *in vivo* führt, ob dieser Effekt konzentrationsabhängig ist, und ob eine wiederholte Heliumexposition an aufeinander folgenden Tagen in einer gesteigerten Myokardprotektion resultiert. Des Weiteren wurde untersucht, ob an diesem Effekt eine vermehrte Expression des Erythropoietinrezeptors (EPO-R) und/oder der COX-2, eine gesteigerte enzymale Aktivität oder eine Translokation der COX-2 beteiligt sind, und ob sich der Effekt durch eine pharmakologische Blockade der COX-2 aufheben lässt.

Männliche Wistar Ratten wurden 24h vor einer Myokardischämie für 15 Minuten einem Helium-Atemgemisch mit einer Heliumkonzentration von entweder 70%, 50%, 30% oder 10% ausgesetzt. Nach Ischämie und zweistündiger Reperfusion wurde die Infarktgröße mittels TTC-Färbung bestimmt. Weitere Versuchsgruppen erhielten für 15 Minuten 30% Helium an einem, zwei oder drei Tagen vor der infarktinduzierenden Ischämie.

Zusätzlich wurden zwei Gruppen mit dem selektiven COX-2 Inhibitor NS 398 (5mg/kg) entweder mit oder ohne anschließender Heliumgabe vorbehandelt.

Mittels Western Blot Analyse wurde die Expression von COX-2 in verschiedenen Zellkompartimenten und die Expression des EPO-R sechs, zehn und 24 Stunden nach Heliumexposition gemessen. Die Aktivität der COX-2 wurde über die Messung des Enzymproduktes Prostaglandin E2 untersucht.

Eine Heliumkonzentration von 10% hatte im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen Einfluss auf die Infarktgröße (He-LPC 10: 53±4%; p>0,05 vs. Kontrolle 55±8%).

Die Infarktgröße wurde bei den anderen drei Heliumkonzentrationen um ca. 40% reduziert, verglichen zur Kontrollgruppe (He-LPC 70: 37±13%, He-LPC 50: 34±16%, He-LPC 30: 40±9%; p<0,05 vs. Kontrolle 55±8%). Die wiederholte Gabe von Helium an mehr als einem Tag vor der Ischämie führte zu keiner weiteren Steigerung der Protektion (He-LPC 3x30: 39±9%, He-LPC 2x30: 38±10%; p>0,05 vs He-LPC 37±11%).

Die Gabe von NS 398 direkt vor Heliumapplikation führte zu einer Infarktgröße von 57+/-9% und bewirkte damit eine komplette Aufhebung der Heliumpräkonditionierung ( $p < 0,05$  vs. He-LPC 30).

Die alleinige Gabe von NS 398 führte zu einer Infarktgröße von 55+/-9% und hatte somit keinen Einfluss auf die Infarktgröße ( $p > 0,05$  vs. C).

Weder die Expression des EPO-R noch die von COX-2 waren zu den verschiedenen Zeitpunkten nach Heliumexposition verändert. Die Prostaglandin E 2-Menge und damit die Aktivität der COX-2 war 24 Stunden nach Heliumexposition erhöht (2760+/-1100 pg/ml vs. 1792+/-555 pg/ml in der Kontrollgruppe).

Diese Ergebnisse zeigen, dass Helium eine späte Präkonditionierung *in vivo* induziert, dabei reichen 10% Helium noch nicht aus, um den kardioprotektiven Effekt auszulösen, aber schon 30% Helium führen zur maximalen Protektion. Weder eine Konzentrationssteigerung auf 50% oder 70% noch eine zusätzliche Exposition an einem oder zwei weiteren Tagen steigern den kardioprotektiven Effekt. Durch die Blockade der COX-2 wird der kardioprotektive Effekt von Helium komplett aufgehoben. Helium induziert jedoch keine vermehrte Proteinexpression der COX-2. Es induziert auch keine Translokation der COX-2 in eine andere Zellfraktion, steigert aber möglicherweise deren Enzymaktivität 24h nach Heliumexposition. Die Expression des EPO-R wird durch Helium nicht verstärkt.