

Firas Aldebssi

Dr. med.

## **Kardioprotektion bei chronischer Niereninsuffizienz – die Rolle von Erythropoietin**

Promotionsfach: Pathologie

Doktormutter: Frau Prof. Dr. Marie-Luise Gross-Weißmann

Chronische Niereninsuffizienz erhöht das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse, beschleunigt Atherosklerose und Gefäßwandveränderung. Myokard Remodelling Prozesse umfassen Abnahme myokardialer Kapillardichte, oxidativen Stress, Fibrose und Apoptose und münden in erhöhte linksventrikuläre Hypertrophie. Anämie spielt ebenfalls eine zentrale Rolle bei der Entwicklung kardiovaskulärer Komplikation im Rahmen chronischer Niereninsuffizienz dadurch, dass endogene Epo-Produktion herabgesetzt wird. Obwohl Epo in erster Linie unter hypoxischen Bedingungen die Erythropoese stimuliert, werden auch nicht-hämatopoietische kardioprotektive Epo-Effekte beschrieben.

In unserer Studie wurde das therapeutische Potenzial von Epo mit dem antihypertensiven Medikamenten wie Enalapril und Dihydralazin und deren Kombination mit Epo in 12 Wochen alten männlichen Sprague Dawley Ratten verglichen, die in subtotale Nephrektomie (SNX) und Scheinoperation (Sham) randomisiert und 16 Wochen lang beobachtet wurden. Um die Nierenfunktion zu bestimmen, untersuchten wir die Nierenretentionsparameter und führten Albuminurie-Messungen durch. Die kardiale Pumpfunktion wurde durch Gewichtsmessung und transthorakale Echokardiographie ermittelt. Zusätzlich wurden Gefäße wie Aorta, A.Carotis, A.Iliaca, Mesenterial- und Intrapulmonalgefäße morphologisch analysiert und die Gefäßdicke errechnet. Sowohl der myokardiale Kollagenanteil als auch der Volumen- und Längenanteil verschiedener Bestandteile im Myokardgewebe wurden ebenfalls morphologisch bestimmt. Schliesslich wurde die Expression zahlreicher Signalmoleküle mittels Immunhistochemie und Western-Blott analysiert.

Subtotale Nephrektomie war mit erhöhtem Blutdruck, linksventrikulärer Hypertrophie, vermindertem Hämoglobin-Spiegel, Gefäßverdickung, Abnahme myokardialer Kapillardichte, interstitieller Fibrose, Apoptose und zunehmender Anzahl CD-68 positiver Zellen assoziiert. Entgegen früheren Beobachtungen, verschlechterte die in unserem Tiermodell verabreichte Epo-Dosis von 2,5ug/kg/Woche innerhalb von 16 Wochen sowohl die Nierenfunktion als auch den Blutdruck 5/6 nephrektomierter Ratten. Obwohl die Epo-Enalapril Therapiekombination den Blutdruck urämischer Ratten nicht verbessern konnte, so wurde linksventrikuläre Hypertrophie in

dieser Tiergruppe am effektivsten reduziert und somit die Ejektionsfraktion erhöht. Darüber hinaus konnte nur Epo kombiniert mit Enalapril die myokardiale Kapillardichte erhöhen und CD-68 positive Zellen quantitativ reduzieren, und war wie die restlichen Therapieoptionen auch in der Lage, den Hämoglobin-Spiegel zu erhöhen und das Fortschreiten interstitieller Fibrose aufzuhalten. Epo scheint seine kardioprotektiven Effekte auch unabhängig vom Blutdruck zu entfalten, da Epo kombiniert mit dem reinen Antihypertensivum Dihydralazin keine wesentlich bessere Wirkung zeigt. Da auch der Blutdruck bei Epo zusammen mit Enalapril nicht gesenkt werden konnte, ist ein Benefit dieser Therapiekombination möglicherweise blutdruckunabhängig, weshalb wir weitere molekulare Prozesse wie oxidativen Stress, Fibrose und Apoptose untersuchten. Die damit zusammenhängenden Myokard Remodelling Prozesse waren dabei mit erhöhter Expression von Nitrotyrosin, NADPH-Oxidase, JNK, TIMP-1, pSmad-2, pSmad-3, Bad, Bid und verminderter Expression von eNOS, MMP-2 und Bcl-2 assoziiert. Die Expression dieser genannten Signalmoleküle konnte insgesamt nur bei Epo kombiniert mit Enalapril wieder normalisiert werden. Unsere Ergebnisse belegen, dass es in der Epo-Enalapril Therapiekombination zur Addition anti-oxidativer und somit auch anti-fibrotischer und anti-apoptotischer Effekte bei gleichzeitiger Antagonisierung unerwünschter Nebenwirkungen wie Hypertonie und Anämie kam. Wir können insgesamt daraus folgern, dass die Behandlung subtotal nephrektomierter Ratten mit Epo und Enalapril zusammen deutlich bessere kardioprotektive Effekte aufweist als beide Medikamente in einer Einzeltherapie, obwohl weder die Nierenfunktion noch der Blutdruck verbessert werden konnten.