

Marie Isabel Kießling

Dr. med.

## **Kreislaufkompensationsmechanismen bei transgenen Mäusen mit chronischer Polyglobulie**

Geboren am 09.04.1975 in Heidelberg

Reifeprüfung am 17.06.1994 in Heidelberg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1995 bis WS 2001/2002

Physikum am 21.03.1997 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Schwetzingen

Staatsexamen am 18.10.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. W. Kuschinsky

Ziel dieser Arbeit war die Analyse von Kompensationsmechanismen des Kreislaufs bei chronisch erhöhten Hämatokritwerten. Hierfür wurden transgene Mäuse verwendet, die humanes Erythropoetin überexprimieren, so dass Hämatokritwerte bis zu 90 % resultieren.

Um die Auswirkungen der erhöhten Hämatokritwerte auf den Kreislauf zu erfassen, wurden Blutdruck, Herzfrequenz, zentralvenöser Druck, Herzzeitvolumen, Plasmavolumen, Blutvolumen, die Konzentrationszeit als reziprokes Maß für die lineare Strömungsgeschwindigkeit, Retikulozytenzahl und die Blutviskosität bei erhöhten Hämatokritwerten gemessen und mit den Werten von Mäusen mit normalem Hämatokrit (Wildtyp) verglichen.

Der Blutdruck, die Herzfrequenz und das Plasmavolumen waren bei den transgenen Mäusen im Vergleich zu den Wildtypmäusen unverändert, während das Blutvolumen und der zentralvenöse Druck positiv mit dem Hämatokrit korrelierten. Die Blutviskosität der transgenen Mäuse war bis auf das Vierfache der Werte erhöht, die bei den Wildtypmäusen gemessen wurden. Sie war jedoch nur halb so groß wie die Blutviskosität bei Wildtypmäusen, deren Blut auf die gleichen Hämatokritwerte konzentriert wurde. Dies weist auf die Abnahme der Blutviskosität als ein

Kompensationsmechanismus hin. Der Kompensationsmechanismus eines verminderten Anstiegs der Blutviskosität könnte durch eine erhöhte Konzentration unreifer Erythrozyten erklärt werden, die eine höhere Flexibilität besitzen. Hierfür spricht der doppelt so hohe Anteil an Retikulozyten pro Tausend Erythrozyten bei unveränderten Plasmaproteinkonzentrationen der transgenen Mäuse verglichen mit den Wildtypmäusen. Das Herzzeitvolumen blieb bis zu einem Hämatokritwert von 75 % weitgehend unverändert und fiel bei höheren Hämatokritwerten deutlich ab. Die Konzentrationszeit war bei den transgenen Mäusen im Vergleich zu den Wildtypmäusen erhöht. Trotz der erhöhten Blutviskosität blieb der aus Herzzeitvolumen, Blutdruck und zentralvenösem Druck berechnete periphere Widerstand bis zu Hämatokritwerten von 75 % vergleichbar mit dem peripheren Widerstand, der in Wildtypmäusen gemessen wurde. Bei Hämatokritwerten über 75 % stieg der totale periphere Widerstand deutlich an. Die trotz Blutviskositätserhöhung unveränderten Werte von Herzzeitvolumen und totalem peripheren Widerstand der transgenen Mäuse bis zu Hämatokritwerten von 75 % deuten auf eine generelle Vasodilatation als einen weiteren Kompensationsmechanismus hin. Der Anstieg des totalen peripheren Widerstandes bei höheren Hämatokritwerten sowie der deutliche Abfall des Herzzeitvolumens zeigt eine partielle Dekompensation bei Hämatokritwerten über 75 % an.