

Sven Yves Vetter  
Dr. med.

## **Limitierung mitochondrialer Schädigung als protektiver Mechanismus der ischämischen Präkonditionierung**

Geboren am 06.07.1977 in Filderstadt  
Stattsexamen am 09.11.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Achim Vogt

Die ischämische Präkonditionierung stellt den wirkungsvollsten Schutz des schlagenden Herzens gegenüber Ischämie und nachfolgender, durch Reperfusion hervorgerufener Schädigung dar. Diesen natürlichen Schutzmechanismus zu verstehen ist nicht nur von theoretischem Interesse.

Eine große Anzahl von Publikationen weist auf die Bedeutung des Mitochondriums und des mitochondrialen  $K_{ATP}$ -Kanals im Rahmen dieser intrinsischen Protektion der Herzmuskelzelle hin. Die Fragestellung dieser Arbeit war, eine der ischämischen Präkonditionierung entsprechende Anpassung auf mitochondrialer Ebene unter Beteiligung des mitochondrialen  $K_{ATP}$ -Kanals zu untersuchen.

Für die Experimente wurden Mitochondrien aus Kardiomyozyten des linken Ventrikels von männlichen Wistar Ratten nach der etablierten Methode von Solem isoliert. Mitochondrien wurden einer 14 Minuten anhaltenden Anoxiephase und einer 4-minütiger Reoxigenierungsphase ausgesetzt. Anoxische Präkonditionierung wurde durch eine kurze 4-minütige vorangestellte Anoxieperiode erreicht. Die Beteiligung des mitochondrialen  $K_{ATP}$ -Kanals wurde durch eine Inkubation der Mitochondrien mit dem mitochondrialen  $K_{ATP}$ -Kanal Agonisten Diazoxid und Antagonisten 5-Hydroxydekanoat (5-HD) überprüft. Zusätzlich zu der mitochondrialen Respiration wurde die mitochondriale ATP-Synthese/Hydrolyse mittels modifizierter Luciferin-Luciferase Luminometrie sowie die Externalisierung mitochondrialer Enzyme CK und GOT bestimmt.

Eine anhaltende Anoxie (A) bewirkte sowohl eine signifikant reduzierte mitochondriale Respiration im Sinne einer funktionellen Einschränkung als auch eine signifikante Erhöhung der Externalisierung mitochondrialer Enzyme als Zeichen einer strukturellen Schädigung. Durch eine kurze vorangestellte präkonditionierende Anoxiephase (AP) konnte der Verlust der mitochondrialen Respiration aufgehoben und die Freisetzung mitochondrialer Enzyme reduziert werden. Eine der Präkonditionierung vergleichbare Wirkung auf die mitochondriale

Funktion wurde durch die Inkubation der Mitochondrien mit dem mitochondrialen  $K_{ATP}$ -Kanal Öffner Diazoxid beobachtet. Dieser Effekt einer funktionellen Protektion durch anoxische Präkonditionierung wurde durch die zusätzliche Gabe von 5-HD aufgehoben. Zudem war eine signifikante Minderung der ATP-Hydrolyse nach vorangestellter präkonditionierender Anoxie im Vergleich zu einer anhaltenden Anoxie auffallend.

Aus den vorliegenden Daten kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass anoxische Präkonditionierung isolierter Mitochondrien sowohl einen funktionellen als auch strukturellen protektiven Effekt aufweist. Dabei scheint der mitochondriale  $K_{ATP}$ -Kanal die funktionelle Protektion zu beeinflussen, während für die strukturelle Protektion ein vom mitochondrialen  $K_{ATP}$ -Kanal unabhängiger Mechanismus verantwortlich zu sein scheint.

Wir hoffen, dass unser entwickeltes Modell zum weiteren Verständnis der protektiven Wirkungen der Mitochondrien im Rahmen der ischämischen Präkonditionierung beiträgt.