

Manfred Heinrich Joseph Nelles  
Dr. med.

## **Die Bedeutung der Proteinkinase C in der Signaltransduktion organferner Präkonditionierung des Myokards durch einen humoralen Mechanismus**

Geboren am 15.12.1974 in Heidelberg  
Staatsexamen am 17.11.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. R. H. Strasser

Die ischämische Präkonditionierung ist ein effektiver Mechanismus zur Reduktion der myokardialen Infarktgröße. Diese Protektion kann entweder durch einen ischämischen Stimulus am Herz selbst oder durch Ischämie eines anderen Organs ausgelöst werden. Bis zu dieser Arbeit war unbekannt, ob organferne Präkonditionierung durch humorale oder neuronale Faktoren übertragen wird und ob die Proteinkinase C im Signaltransduktionsweg der organfernen Präkonditionierung eine Rolle spielt. Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde ein verlässliches Modell der Präkonditionierung des Herzens durch Okklusion der infrarenalen Aorta an der Ratte entwickelt.

Die klassische ischämische Präkonditionierung konnte durch 3 Phasen einer myokardialen Ischämie für 5 Minuten mit anschließender 5-minütiger Reperfusion erreicht werden. Es zeigte sich eine hochsignifikante Reduktion der Infarktgröße im Vergleich zu den Kontrollen ( $10\pm 3\%$  vs.  $62\pm 5\%$ ). Durch 15-minütige infrarenale Okklusion der Aorta mit anschließender Reperfusion über 10 Minuten konnte eine organferne Präkonditionierung des Myokards erreicht werden, die im Ausmaß der Infarktgrößenreduktion vergleichbar zur klassischen Präkonditionierung war ( $18\pm 6\%$ ). Kürzere Phasen der infrarenalen Okklusion der Aorta führten ebenfalls zu einer Reduktion der Infarktgröße, die jedoch in linearer Abhängigkeit zu der Dauer der Gefäßokklusion geringer ausfiel.

Die Protektion konnte bei klassischer und organferner Präkonditionierung durch den relativ selektiven Proteinkinase C-Inhibitor Chelerythrin aufgehoben werden. Ob weitere Elemente der Signaltransduktion unterhalb der Proteinkinase C in den Prozess der organfernen Präkonditionierung eingebunden sind, wurde in dieser Arbeit nicht untersucht. Ein neuronaler Signaltransduktionsweg für die organferne Präkonditionierung durch infrarenale Aortenokklusion konnte jedoch ausgeschlossen werden, da der Ganglienblocker Hexamethonium keinen Einfluss auf die Infarktgröße durch organferne Präkonditionierung aufwies ( $14\pm 4\%$ ) und eine Reperfusion des Areals der organfernen Präkonditionierung zum Erreichen der Myokardprotektion zwingend notwendig war.

Schlussfolgerung ist, dass die organferne Präkonditionierung durch infrarenale Okklusion der Aorta mit anschließender Reperfusion eine der klassischen Präkonditionierung vergleichbare Myokardprotektion erreichen kann. Die Proteinkinase C ist ein Schlüsselenzym sowohl für die klassisch ischämische als auch für die organferne Präkonditionierung durch infrarenale Okklusion der Aorta, die über einen humoralen Mediator übertragen wird. Organferne Präkonditionierung kann auch beim

Menschen nachgewiesen werden, so dass sich hieraus neue therapeutische Ansätze ergeben. Welche Substanz oder Substanzen diese Form der Präkonditionierung bewirken und was der Endeffektor der Protektion in der Zelle ist, ist noch unbekannt und bedarf weiterer wissenschaftlicher Anstrengungen.