

Katrin Zimmerer

Dr. med.

## **Erythropoietin in Kombination mit Glukose/Insulin schützt urämisches Herzgewebe vor akutem ischämiebedingtem Schaden**

Geboren am 29.08.1980 in Bad Mergentheim

(Staats-) Examen am 20.11.2007

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. M. Zeier

Schon bei Patienten mit gering eingeschränkter Nierenfunktion ist die Letalität während und nach durchgemachtem Myokardinfarkt im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht. In Übereinstimmung mit der klinischen Erfahrung zeigt sich in unserem Tiermodell der subtotal nephrektomierten Ratte (SNX) bei mäßig ausgeprägter Niereninsuffizienz ein größeres infarziertes Areal, bezogen auf das gesamte nicht-perfundierte Gebiet, als bei den gesunden Kontrollen (Sham).

Eine Vielzahl von tierexperimentellen Studien belegt eine protektive Wirkung von Erythropoietin (Epo) nach kardialer Ischämie sowie in Infarkt/Reperfusionen-Modellen. Dieser Effekt wurde jedoch bisher nur an nierengesunden Tieren gezeigt. Ziel der vorliegenden Studie war es, an einem akuten Herzinfarktmodell zu überprüfen, inwieweit die kardioprotektive Wirkung von Epo auch unter Urämie wirksam ist.

Bei insgesamt 96 männlichen Sprague Dawley Ratten wurde zur Myokardinfarktinduktion die linke Koronararterie standardisiert, für 60 Minuten ligiert, gefolgt von einer 90-minütigen Reperusionszeit. Das durch Unterbindung der Koronararterie nicht-perfundierte Areal („area at risk“) wurde dabei durch fehlende Anfärbung nach intravenöser Injektion von Lissamingrün sichtbar gemacht und durch anschließende Färbung der Schnitte des linken Ventrikels mit Tetrazoliumchlorid (TTC) das eigentliche Infarktgebiet dargestellt. Die Auswertung der Schnitte erfolgte mittels computergestützter Bild-Analyse. SNX-Tiere und Kontrolltiere (Sham) wurden nach Gabe von Placebo oder 5000 IE/kg KG rhEpo vor Einsetzen der Ischämie und vor Beginn der Reperfusion verglichen. Dabei entsprach das Infarktareal bei den subtotal nephrektomierten Tieren einem signifikant größeren Anteil des

nicht-perfundierten Arealen (IA/RA) als bei den Kontrolltieren ( $0,71 \pm 0,07$  vs.  $0,45 \pm 0,07$ ;  $p < 0,001$ ). Nach Gabe von rhEpo vor Einsetzen der Ischämie zeigte sich bei den Sham-Tieren eine signifikante Infarktreaktion im Vergleich zu der Placebogruppe ( $0,32 \pm 0,07$  vs.  $0,45 \pm 0,07$ ;  $p < 0,03$ ), wohingegen die Gabe von rhEpo bei SNX-Tieren nur zu einer moderaten, nicht-signifikanten Reduktion des IA/RA führte ( $0,62 \pm 0,05$  vs.  $0,71 \pm 0,07$ ; *n.s.*).

Als mögliche Ursache des abgeschwächten Ansprechens von rhEpo unter Urämie suchten wir nach einem Defekt im Epo-Rezeptor-abhängigen Signalweg. Dazu wurde die Expression der phosphorylierten Form und der Gesamtproteinmenge von einzelnen Komponenten des PI3K/Akt-Signalweges ohne und mit Stimulation durch rhEpo im Myokardgewebe der SNX- und Sham-Tiere untersucht. Es konnte jedoch weder vor noch nach Stimulation mit rhEpo ein signifikanter Unterschied in der Expression von Jak2, Stat5, Stat3, Akt oder Erk1/2 zwischen SNX und Sham detektiert werden.

Als eine der Ursachen der reduzierten Ischämietoleranz unter Urämie wird die Störung des kardialen Metabolismus durch Substratmangel, bedingt durch die Insulinresistenz, angesehen. Erwartungsgemäß erbrachte die alleinige Infusion von Glukose und Insulin bei den SNX-Tieren eine signifikante Reduktion des Infarktareals gegenüber den Tieren ohne diese Vorbehandlung ( $50,2 \pm 8,7$  vs.  $71,2 \pm 7,2$ ;  $p = 0,05$ ). Die zusätzliche rhEpo-Gabe zur Insulin/Glukose-Infusion führte nun auch bei den subtotal nephrektomierten Tieren zu einer weiteren signifikanten Infarktverkleinerung. Das Infarktgebiet, bezogen auf das gesamte nicht-perfundierte Areal (IA/RA), entsprach dabei ungefähr dem entsprechenden Wert für die nierengesunden Sham-Tiere nach alleiniger rhEpo-Gabe ( $0,38 \pm 0,11$  vs.  $0,32 \pm 0,07$ ,  $p < 0,188$ ). Diese Ergebnisse könnten darauf hinweisen, dass ein an sich unter Urämie intakter Epo-abhängiger Signalweg durch Ausgleich des gestörten kardialen Metabolismus wieder voll funktionsfähig wird.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende tierexperimentelle Studie, dass im Unterschied zu nierengesunden Tieren bei subtotal nephrektomierten, niereninsuffizienten Ratten die alleinige Gabe von rhEpo keine signifikante Verbesserung der Ischämietoleranz bewirkt. Erst nach Ausgleich des unter urämischen Bedingungen bestehenden kardialen metabolischen Defizits durch Zufuhr von Insulin/Glukose erreicht man durch Gabe von rhEpo den annähernd gleichen protektiven Effekt wie bei nierengesunden Tieren.