

Caroline Elisabeth Wasserheß

Dr.med.

## **Effekt von Insulin- und Glukoseinfusionen auf die Größe von Myokardinfarktarealen bei urämischen Ratten**

Geboren am 2.12.1981 in Darmstadt

Staatsexamen am 20.11.2007 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr.med. Martin Zeier

Die Mortalität nach einem Myokardinfarkt ist bei nierenkranken Patienten höher als bei nierengesunden. Eine Erklärung ist die reduzierte Ischämietoleranz unter Urämie. Bisherige Studien zeigten größere Infarktareale bei urämischen Ratten verglichen mit scheinoperierten Kontrollen. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz unter Urämie und Größe von Herzinfarkten unter Urämie zu zeigen, untersuchte ich ein Interventionsmodell mit Verabreichung von Insulin und Glukose unter Urämie während eines akuten Herzinfarktes bei subtotal nephrektomierten Ratten (SNX) und scheinoperierten Kontrolltieren (SHAM).

Bei 16 SNX Ratten und 16 SHAM Ratten wurde die linke Koronararterie für 60 Minuten ligiert und danach für weitere 90 Minuten wieder reperfundiert. Während jeweils bei 8 SHAM Ratten (Gruppe 1) und 8 SNX Ratten (Gruppe 2) vor dem Infarkt nur der durchschnittliche BZ gemessen wurde und sie einen Placebo (NaCl 0,9 %) während der Prozedur erhielten, wurde den anderen 8 SHAM Tieren (Gruppe 3) und 8 SNX Tieren (Gruppe 4) vor dem Infarkt zunächst ein Insulinbolus von 85mU/kg injiziert und anschließend eine kontinuierliche Insulininfusion von 8mU/kg pro Minute verabreicht. Ihre Blutzuckerspiegel wurden mit einer 25%igen Glukoseinfusion auf den Blutzuckerspiegel des jeweiligen Partnertieres aus Gruppe 1 bzw. 2 geklemmt. Um nach dem Infarkt das perfundierte Myokard sichtbar zu machen, wurde Lissamingrün injiziert. Der linke Ventrikel wurde in Scheiben geschnitten und durch ein Computerprogramm die nicht perfundierte Fläche berechnet. Nach anschließender TTC Färbung, welche die totale Nekrose ausspartete, erfolgte die Berechnung der totalen Nekrose.

An Herzen von weiteren 8 SNX und 8 SHAM Ratten, die keine Insulin-/Glukoseinfusionen erhielten und bei denen kein Myokardinfarkt induziert wurde, analysierten wir durch Western Blots die quantitative Expression der Insulin Rezeptor Substrate (IRS-1 und IRS-2) und des wichtigsten myokardialen Glukosetransporters (GLUT-4).

Die Größe des infarzierten Areals, angegeben im Verhältnis zu dem nicht perfundierten Areal, unterscheiden sich bei SHAM Tieren mit vs. ohne Insulin-/Glukosebehandlung ( $0,55 \pm 0,07$  vs.  $0,51 \pm 0,13$ ,  $p=0,477$ ) nicht. Das infarzierte Areal ist bei den durch die Insulinklemme behandelten SNX Ratten signifikant kleiner, verglichen mit dem der nicht behandelten SNX Tiere ( $0,56 \pm 0,06$  vs.  $0,79 \pm 0,09$ ,  $p<0,001$ ). Die SNX Ratten mit Insulinbehandlung haben die gleiche Infarktgröße wie die SHAM Tiere ( $0,56 \pm 0,06$  vs.  $0,51 \pm 0,13$ ,  $p=0,357$ ). Die 8 SNX Ratten, die durch eine Hyperinsulinämie-Klemme behandelt werden, verbrauchen signifikant weniger Glukose, um ihren Blutzuckerspiegel zu halten verglichen mit den SHAM Tieren ( $5637\mu\text{l}$  vs.  $3207\mu\text{l}$  25%Glukose,  $p=0,007$ ) und benötigen signifikant länger, um den Ziel-BZ des Partnertieres zu erreichen ( $40,0 \pm 7,6$  vs.  $27,1 \pm 6,9$ ,  $p=0,007$ )

Die Western Blot Untersuchungen zeigen zwischen den Herzen von SNX und SHAM Ratten keine Änderung in der Expression von GLUT-4 ( $1,184 \pm 0,194$  vs.  $1,076 \pm 1,115$ ,  $p=0,419$ ), IRS-1 ( $0,497 \pm 0,142$  vs.  $0,632 \pm 0,197$ ,  $p=0,169$ ) und IRS-2 ( $0,419 \pm 0,101$  vs.  $0,851 \pm 0,519$ ,  $p=0,130$ ).

Die Größe des Myokardinfarkts bei urämischen Ratten kann durch Verabreichung von Insulin und Glukose signifikant verkleinert werden. Die Ergebnisse zeigen eine Insulinresistenz bei urämischen Ratten mit dem gleichen Benefit durch Insulin/Glukoseinfusion während eines Myokardinfarktes wie man es bei Diabetikern feststellte. Weitere Untersuchungen zur Ursache der kardialen Insulinresistenz unter Urämie müssen folgen.