4. Diskussion

Das renale Glykoproteit-Hormon Erythropoietin ist der prinzipielle Regulator der Erythropoiese. Es stimuliert spezifisch die Vermehrung und Differenzierung erythrozytärer Vorläuferzellen im Knochenmark, indem es deren Apoptose hemmt [64]. Ungefähr ein Prozent aller zirkulierenden Erythrozyten werden täglich erneuert; dazu ist ein basaler Erythropoietin-Spiegel im Plasma im pikomolaren Bereich erforderlich.

Neben anderen Stimuli (Prostanoide [65], Adenosin [66], Schilddrüsenhormone [67], Katecholamine [68], Vasopressin [69], Vitamine [70,71], etc.) ist ein Sauerstoffmangel infolge Anämie oder Hypoxämie der bei weitem wichtigste Reiz für eine gesteigerte Erythropoietin-Produktion. Die Erythropoietin-Konzentration im Plasma kann unter hypoxischen Bedingungen exponentiell um einige Zehnerpotenzen ansteigen [72].

Die Frage, der im Rahmen der vorliegenden Arbeit nachgegangen werden sollte, war, ob der Sauerstoff-empfindliche Sensor, der seinerseits die Bildung von Erythropoietin regelt, wie bisher angenommen in der Niere zu suchen ist. Es wurde die Hypothese überprüft, ob nicht vielmehr auch *extra*renale Mechanismen an der *intra*renalen Erythropoietin-Bildung beteiligt sind.

In der Literatur finden sich Befunde aus Versuchen, bei denen durch experimentelle Nierenarterienstenosen bei Ratten eine Unterversorgung der Nieren mit Sauerstoff erreicht wurde. Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass es entweder nur zu geringfügigen Steigerungen der Erythropoietin-Produktion kommt [73] oder dieser Effekt sogar gänzlich ausbleibt [44]. Ähnliche Versuche an Hunden führten zur leichten Erhöhung des Erythropoietin-Spiegels im Plasma [42,74,75] oder sogar zur dessen Erniedrigung [43]. Auch bei Versuchen an Kaninchen ergab sich ein ähnlich uneinheitliches Bild: Entweder es kam zur leichten Erhöhung des Erythropoietin-Plasmaspiegels [76,77], oder der Spiegel blieb konstant [78].

Diese zum Teil sich widersprechenden Ergebnisse lassen Zweifel an der Theorie aufkommen, dass der Erythropoietin-regulierende, Sauerstoff-empfindliche Sensor in der Niere lokalisiert ist.

Versuche am Modell der isoliert perfundierten Niere der Ratte haben gezeigt, dass nach deutlicher Absenkung des Sauerstoff-Partialdruckes im Perfusionsmedium die isolierte Niere ihre Erythropoietin-Produktionsrate im gewissen Umfang steigert [29]. Wird hingegen das ganze Tier einer hypobaren Hypoxie ausgesetzt, so ist — trotz identischer Sauerstoff-Versorgung der Niere — die Erythropoietin-Produktionsrate rund 22fach höher als in der isoliert perfundierten Niere [79].

Die Vermutung, dass möglicherweise das efferente autonome Nervensystem eine modulierende Rolle in der Erythropoietin-Synthese spielt, wurde bereits früh geäußert [80]. Allerdings wurde die Theorie der nervalen Kontrolle durch die Tatsache widerlegt, dass nierentransplantierte Patienten bereits kurze Zeit nach erfolgreicher Transplantation eine normale Erythropoietin-Synthese aufweisen [81,82,83]. Außerdem haben Versuche an Ratten ergeben, dass eine experimentelle Denervierung der Niere keinerlei Einfluss auf deren Erythropoietin-Produktion hat [84].

Für das Vorhandensein extrarenaler *humoraler* Faktoren sprechen hingegen Versuche, bei denen isovolämische Austauschtransfusionen an Ratten vorgenommen wurden [85]. Spendertiere wurden für 30 Minuten einer hypobaren Hypoxie ausgesetzt. Da Erythropoietin nicht gespeichert, sondern de novo synthetisiert wird [86], wiesen die Spendertiere keinen erhöhten Erythropoietin-Spiegel auf. Das Blut dieser Tiere wurde auf unbehandelte normoxische Tiere übertragen, welche nach einigen Stunden eine erhöhte Erythropoietin-Konzentration im Plasma aufwiesen. Wurden die Spendertiere hingegen vor der hypoxischen Exposition einer Hypophysektomie unterzogen, blieb dieser Effekt aus [85]. Ähnliche Resultate erzielten Halvorsen und Mitarbeiter [87]. Dies lässt darauf schließen, dass die Hypophyse eine entscheidende Rolle bei der Synthese von Erythropoietin spielt.

Weitere Evidenz für eine zentralnervöse Kontrolle der Erythropoiese bzw. Erythropoietin-Bildung ergaben tierexperimentelle Studien mit hypothalamischer Stimulation [88,89,90]. Aus systematischen Untersuchungen an Hunden und Katzen ist bekannt, dass das Gehirn über Sensoren verfügt, die sehr empfindlich und schnell sowohl auf Hypo- bzw. Hyperoxie [91] wie auch auf Hypo- bzw. Hyperkapnie [92] antworten.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte ein tierexperimentelles Modell entwickelt werden, das es ermöglichte, das Gehirn, speziell den Hirnstamm einer Ratte einer Hypoxie auszusetzen. Der gesamte übrige Organismus sollte hingegen normoxisch verbleiben. Dies wurde erreicht, indem an einem beatmeten Tier der zerebrale hydrostatische Druck erhöht wurde.

Vor allem wenn der zerebrale Druck größer als der mittlere arterielle Blutdruck ist, wird dadurch der Sauerstoff-Transport über die Blut-Hirn-Schranke eingeschränkt bzw. unterbunden. Eine deutliche Hypoxie im Liquor cerebrospinalis und damit auch im Hirngewebe ist die Folge [93,94,95]. Durch eigene Pilot-Messungen konnte dies prinzipiell bestätigt werden (Daten nicht gezeigt). Eine systematische Messung des pO_2 in der Zerebrospinal-Flüssigkeit der Ratte ist aufgrund der Kleinheit der Strukturen mit kommerziellem Equipment jedoch nicht möglich (Fleckenstein, pers. Mitt.).

Unsere Messungen der Konzentrationen von immunoreaktivem Erythropoietin im Plasma haben ergeben, dass es nach Erhöhung des zerebralen hydrostatischen Druckes zur signifikanten Erhöhung des Erythropoietin-Plasmaspiegels kam, u. zw. insbesondere dann, wenn der zerebrale Druck über dem mittleren arteriellen Blutdruck lag oder die Druckerhöhung mindestens 10 Minuten persistierte.

Diese Erhöhungen des Erythropoietin-Plasmaspiegels wurden nicht dadurch verursacht, dass durch eine evtl. inadäquate Beatmung das gesamte Tier relativ hypoxisch wurde. So wurde die Effektivität der Beatmung durch stündliche Blutgas-Analysen kontrolliert. Außerdem haben Versuche mit Tieren, die mit Sauerstoff beatmet wurden, keinen Unterschied zu den Versuchen mit Luft-beatmeten Tieren ergeben.

Die Auswirkungen der zerebralen Druckerhöhung waren spezifisch auf die renale Erythropoietin-Synthese gerichtet. So blieb der Erythropoietin-Plasmaspiegel bei beidseitig nephrektomierten Tieren nach zerebraler Druckerhöhung auf Kontroll-Niveau. Das remnante Erythropoietin im Plasma nephrektomierter Tiere stammt aus extrarenalen Quellen. So ist insbesondere die Leber, Hauptbildungsort für Erythropoietin im fetalen Organismus [96,97], lebenslang in der Lage, konstitutiv geringe Mengen von Erythropoietin zu bilden [98]. Jedoch kann die adulte Leber nicht adäquat auf einen Sauerstoff-Mangel mit einer gesteigerten Erythropoietin-Synthese antworten [98].

Systemische Parameter wie Herzfrequenz, Blutdruck oder arterielle Blutgas-Konzentrationen wurden durch die zerebralen Druck-Manöver nicht beeinflusst.

Schließlich erinnert das experimentelle Vorgehen der in dieser Arbeit beschriebenen Versuche an den klassischen „Zuckerstich“ nach Claude Bernard (*Piqûre*; 1849). Die Glukose-Plasmaspiegel wurden jedoch durch die Erhöhung des zerebralen Druckes nicht verändert.

Zusammenfassend lassen die hier vorgestellten Befunde folgenden Schluss zu: Die renale Synthese von Erythropoietin wird — zumindest teilweise — auch von extrarenalen Mechanismen beeinflusst. Zerebrale Sauerstoff-empfindliche Sensoren verursachen bei Sauerstoff-Mangelzuständen die Freisetzung eines oder mehrerer humoraler „Erythropoietin-Releasing-Faktoren“. Diese gelangen über den Blutweg zur Niere und stimulieren dort eine vermehrte Synthese von Erythropoietin.

Regelungstechnisch erscheint die Lokalisation eines Sauerstoff-empfindlichen Sensors im Hirnstamm besonders sinnvoll. Im Liquor cerebrospinalis liegt der Sauerstoff ausschließlich in physikalisch gelöster Form vor. Kleine Änderungen der Sauerstoff-Versorgung des Gehirns bedingen bereits starke Messsignale [91,92].

Auch die Befunde anderer Untersucher deuten auf eine zentralnervöse Beeinflussung der renalen Erythropoietin-Synthese. So erkannten Mirand et al., dass eine elektrische Stimulation hypothalamischer Regionen zu einem Anstieg des Erythropoietinspiegels im Plasma von Rhesusaffen führt [99]. Gleiches findet sich bei Untersuchungen von Halvorsen an Kaninchen [88]. Hypophysektomierte Tiere antworten auf einen hypoxischen Reiz nicht mit einer Konzentrationssteigerung von Erythropoietin [46,87], sondern bilden im Verlauf von einigen Wochen eine hyporegenerative normochrome normozytäre Anämie aus [100].

Schließlich deutet auch die zirkadiane Rhythmik der Erythropoietinkonzentration im Plasma auf eine zentrale Steuerung der Erythropoietin-Produktion hin. Die Konzentration weist um Mitternacht die höchsten und um die Mittagszeit relativ niedrige Werte auf [101,102,103,104].

Wie die Regelung der renalen Erythropoietin-Synthese unter Beteiligung des Gehirns, speziell des Hirnstammes im Einzelnen abläuft, muss in weiteren Versuchen geklärt werden. Vor allem die Natur und Funktion des zerebralen „Erythropoietin-Releasing-Faktors“ muss mit Hilfe molekularbiologischer Methoden geklärt werden.