

Tanja Fischer  
Dr. med. dent.

## **Der Einfluß verschiedener antihypertensiver Therapien auf die morphologischen Veränderungen von Mesenterialarterien bei spontan-hypertensiven Ratten**

Geboren am 20.07.1972 in Mainz  
Reifeprüfung am 28.05.1991 in Mainz  
Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom SS 1992 bis WS 1997/98  
Physikum am 24.03.1995 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Staatsexamen am 08.01.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie  
Doktorvater: Frau Priv.-Doz. Dr. med. K. Amann

Zur weiteren Erforschung der arteriellen Hypertonie und deren Auswirkungen auf die strukturellen Umbauvorgänge in den arteriellen Widerstandsgefäßen wurden in der vorliegenden Studie die Mesenterialarterien von spontan-hypertensiven Ratten untersucht. Der Therapieansatz lag in der Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Systems und den weiteren Auswirkungen auf das Kallikrein-Kinin-System.

Es erfolgte eine Behandlung von spontan-hypertensiven Ratten (SHR-sp) mit den ACE-Hemmern Perindopril und Ramipril in antihypertensiver und subantihypertensiver Dosierung. Eine weitere Gruppe wurde mit dem ANG II-AT1-Rezeptor-Antagonisten Losartan in einer den ACE-Hemmern vergleichbaren antihypertensiv wirksamen Dosierung behandelt. Als Vergleich diente eine mit dem Vehikel Wasser versorgte Gruppe unbehandelter SHR-sp. Zusätzlich erfolgte eine Untersuchung von Tieren, die neben den oben genannten Medikamenten mit dem Bradykinin-B2-Rezeptor-Antagonisten Icatibant (Hoe 140) behandelt wurden. Es wurde eine weitere Kontrollgruppe (SHR-sp) angelegt, die zu dem Vehikel Wasser statt der Hoe 140 Pumpe eine NaCl Lösung (0,9% ig) appliziert bekam. Um unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit vom Behandlungszeitraum aufzuzeigen, wurde die Medikationsdauer variiert. Es erfolgte erstens eine Medikation nur in utero (Behandlungsgruppe I), zweitens die Medikation in utero bis zur 20. Lebenswoche mit Icatibant-Pumpen (Behandlungsgruppe II) und drittens die Behandlung in utero bis zur 20. Lebenswoche (Behandlungsgruppe III).

Die Auswertung der Arterien erfolgte über ein interaktiv automatisches, rechnergestütztes Bildanalyse-System (Optimas). Von Interesse waren hierbei Lumendurchmesser, Lumenfläche, Wanddicke, Wandfläche und das Verhältnis von Wanddicke zum Lumendurchmesser und Wandfläche zur Lumenfläche.

War die Behandlungsdauer der SHR-sp auf die Zeit bis zur Geburt beschränkt, so ließen sich keine signifikanten Unterschiede in der Wirkungsweise der verschiedenen antihypertensiven Medikamente feststellen. Die Blutdruckwerte entsprachen denen der Kontrollgruppe. Jedoch zeigten alle Behandlungsgruppen in Bezug auf das Wand/Lumen-Verhältnis einen signifikanten Unterschied zu der mit dem Vehikel Wasser aufgezogenen Gruppe unbehandelter SHR-sp, dieses war leicht verbessert. Das verringerte Verhältnis

ließ sich auf einen bei allen Gruppen vergrößerten Lumendurchmesser zurückführen; die Wanddicken zeigten keinen Unterschied zur Gruppe der unbehandelten SHR-sp.

Erfolgte eine Behandlung der Tiere bis zur 20. Lebenswoche, so ließen sich deutliche Unterschiede zur Gruppe der unbehandelten SHR-sp und unter den einzelnen Medikamenten feststellen. Die Effekte der ACE-Hemmer Ramipril und Perindopril in der hohen Dosierung von 1mg/kg KG/Tag und des Angiotensin-AT1-Rezeptorantagonisten waren in ihrem Ausmaß vergleichbar. Sie verhinderten eine Ausprägung der Hypertonie und bewirkten eine deutliche Verminderung des Wand/Lumen Verhältnisses. Das heißt, daß bei einem größeren Lumendurchmesser eine verminderte Mediadicke vorlag.

Die Tiere, die mit der niedrigeren Konzentration von 0,01 mg/kg KG/d der beiden ACE-Hemmer behandelt wurden, entwickelten eine arterielle Hypertonie parallel zu den mit Vehikeln behandelten SHR-sp Gruppen. Das Wand/Lumen Verhältnis war jedoch auch hier signifikant gegenüber den SHR-sp Gruppen erniedrigt, jedoch in geringerem Maße als bei der antihypertensiven Dosierung.

Eine gleichzeitige Behandlung der SHR-sp mit dem Bradykinin-B2-Rezeptorantagonisten Icatibant hatte einen Einfluß auf die Blutdruckwerte der Tiere, sie waren alle deutlich erhöht. Auf das Wand/Lumen Verhältnis der Mesenterialarterien in der antihypertensiven Dosierung hatte Icatibant keinen Einfluß, es entsprach dem der Tiere mit alleiniger ACE-Therapie. Das Wand/Lumen Verhältnis der Mesenterialarterien in der subantihypertensiven Dosierung war dagegen durch die zeitgleiche Gabe des Bradykinin-B2-Rezeptorantagonisten leicht erhöht, im Vergleich zur Gruppe der unbehandelten SHR-sp aber immer noch signifikant kleiner.

Folgende Schlüsse lassen sich aus diesen Ergebnissen ziehen: Die Behandlungsdauer sollte über die Zeit in utero hinausgehen, da ein längerer Medikationszeitraum eine Verdickung der Media und die Entwicklung einer Hypertonie verhindern kann. Die höheren Konzentrationen der ACE-Hemmer zeigen neben der Blutdrucksenkung auch eine verbesserte Morphologie der Mesenterialarterien. Die niedrigen Konzentrationen haben keinen Einfluß auf den arteriellen Blutdruck, jedoch ist auch hier das Wand/Lumen Verhältnis der Mesenterialarterien verringert. Der ANG II-AT1-Rezeptorantagonist Losartan zeigt vergleichbare Werte wie die ACE-Hemmer in antihypertensiver Dosierung, d.h. die arterielle Hypertonie und die Mediaverdickung können verhindert werden. Eine Potenzierung von Kininen hat in Bezug auf die Gefäßmorphologie keinen Anteil an der Wirkung der ACE-Hemmer in hoher Dosierung, jedoch werden die Effekte der subantihypertensiven Dosierung durch die Zugabe von Bradykinin-B2-Rezeptorantagonisten leicht abgeschwächt. Dies läßt auf einen geringen gefäßprotektiven Effekt der akkumulierten Kinine schließen.