

Böhm, Christoph
Dr. med.

Kardiovaskuläre Frühveränderungen bei renovaskulärem Hypertonus am Rattenmodell „two-kidney, one-clip“ (2K1C)

Geboren am 14.11.1970 in Walldürn
Reifeprüfung am 08.05.1990
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1992 bis WS 1998
Physikum am 25.03.1994 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Mannheim
Staatsexamen am 30.11.1998 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

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

Wie aus Untersuchungen von Tiermodellen für Hypertonie bekannt ist, kommt es bereits nach sehr kurzer Zeit zu molekularbiologisch nachweisbaren adaptiven Veränderungen an Herz- und Gefäßsystem. Eine genaue morphometrische Charakterisierung von sehr frühzeitig stattfindenden kardiovaskulären Veränderungen und der zugrunde liegenden Mechanismen, möglicherweise Ansatzpunkt für zukünftige Therapien, steht noch aus.

In der vorliegenden Arbeit wurden mit Hilfe morphometrischer und stereologischer Untersuchungsverfahren die morphologischen Veränderungen des Myokards, der intramyokardialen Arteriolen, der Aorta und der Mesenterialarterien nach zweiwöchigem renovaskulär bedingtem Bluthochdruck, verursacht durch Nierenarterienstenose untersucht.

Durchgeführt wurden die Untersuchungen an sogenannten GOLDBLATT 2K1C („two-kidney, one-clip“) Ratten, einem Modell mit aktiviertem Renin-Angiotensin-System durch operative Stenosierung einer Nierenarterie. Verglichen wurden die Veränderungen mit scheinoperierten Kontrolltieren und mit Tieren, bei denen nach Anlegen einer Nierenarterienstenose der Blutdruck mit Hilfe des Vasodilatators Dihydralazin auf normale Werte gesenkt wurde. Es wurde dieser unspezifisch wirkende Vasodilatator gewählt, um den rein mechanischen Effekt des Blutdrucks zu erfassen.

Nach zweiwöchiger Versuchsdauer war das spezifische linksventrikuläre Gewicht in der unbehandelten Versuchsgruppe signifikant angestiegen. Die morphometrischen Messungen zeigten eine deutliche Volumenzunahme der einzelnen Myozyten. Außerdem ergab die approximativ errechnete Anzahl an Myozyten einen Rückgang der Kardiomyozyten pro Volumen Myokard. Aufgrund unseres Studiendesigns kann aber nicht zwischen Nekrose und Apoptose unterschieden werden. Weitere Studien zu dieser Problematik sind deshalb notwendig.

Zusammenfassend ist das sogenannte kardiale „Remodelling“ bei arteriellem Bluthochdruck vom biologischen Standpunkt aus durch drei Aspekte gekennzeichnet:

- 1) Der allgemeine Adaptationsprozeß (Hypertrophie und strukturelle Änderung der Herzmuskelzellen).
- 2) Eine Fibrose des Myokards.
- 3) Zelltod.

Unsere Ergebnisse legen nahe, daß es beim kardialen „Remodelling“ infolge renovaskulär bedingter Hypertonie sehr früh zu Hypertrophie und Zelltod der Herzmuskelzellen kommt, und erst verzögert zu fibrotischem Umbau.

Die Resultate unseres Experiments zeigen die schnelle Entwicklung von funktionellen und strukturellen Veränderungen in kleinen Widerstandsgefäßen bei renal hypertensiven Ratten nach zwei Wochen Bluthochdruck. Bei den Widerstandsgefäßen kam es zum signifikanten Anstieg des Wand/Lumen-Quotienten. Diese Veränderungen an den Widerstandsgefäßen wurden begleitet von ebensolchen an der Aorta. Hier vergrößerten sich nicht nur die Media im Verhältnis zum Lumen, sondern auch die absolute Mediadicke und -fläche waren signifikant angestiegen.

Erhöhter peripherer Widerstand bei experimenteller Hypertonie ist das Ergebnis des Gleichgewichts von Vasokonstriktion und -relaxation auf der einen Seite, und strukturellen Veränderungen der Blutgefäße auf der anderen Seite. Eine weitere wichtige Rolle spielt die Verminderung des Gesamtgefäßquerschnitts durch Rarefizierung der Gefäße. Ein erhöhtes Wand/Lumen-Verhältnis der Arteriolen als Resultat struktureller Änderungen verursacht selbst eventuell eine erhöhte Gefäßreaktibilität, indem es eine Verstärkerrolle spielt. Verdickung der Arterienwand entsteht als Folge von Hypertrophie, Hyperplasie oder „Remodelling“ der glatten Muskelzellen der Gefäße in der Media, und ist Resultat entweder des erhöhten Blutdrucks (mechanisch-physikalisch) und/oder trophischer Stimuli (neurohumorale Faktoren wie beispielsweise Angiotensin II).

In dem vorliegenden Experiment führte die Behandlung mit Dihydralazin in einer Dosis von 250 mg/l im Trinkwasser zu einer signifikanten Blutdrucksenkung. Dies verhinderte das Ansteigen des spezifischen linksventrikulären Gewichts, das erhöhte Wand/Lumen – Verhältnis der Widerstandsgefäße und der Aorta, die Volumenzunahme der Kardiomyozyten und die Abnahme der Kardiomyozytenzahl pro Volumen Myokard.

Die Ergebnisse lassen eindeutig die Schlußfolgerung zu, daß der mechanische Streß, verursacht durch den erhöhten Blutdruck, eine bedeutende Rolle bei den bereits nach zwei Wochen nachzuweisenden kardiovaskulären Veränderungen spielt. Unsere Resultate zeigen aber, daß trotz des gesenkten Blutdrucks nicht alle Veränderungen verhindert wurden, und daß die antihypertensiv behandelte 2K1C-Tiergruppe stets eine zu der Kontrolle und zu der unbehandelten 2K1C-Gruppe nicht signifikant unterschiedliche Mittelstellung einnahm. Zusammen mit den Ergebnissen anderer Autoren bestätigt dies, daß die Wachstumsprozesse sowohl von physikalisch-mechanischen als auch von neurohumoralen Faktoren beeinflusst werden. Es muß somit Ziel des therapeutischen Ansatzes der Hypertonie sein, nicht nur den Blutdruck suffizient zu senken, sondern auch die anderen Faktoren, die eine Rolle bei der kardiovaskulären Antwort spielen, zu beeinflussen. Zur Verbesserung dieser Therapiestrategie sind weitere Studien notwendig, um die verantwortlichen Faktoren und deren genaue Rolle zu charakterisieren.