

Tanja Schierle

Dr. med.

Morphologische und stereologische Untersuchung der Aortenmedia bei renovaskulärem Hypertonus am Modell der „two- kidney- one- clip“ Ratte

Geboren am 28.12.1971 in Ludwigshafen am Rhein

Reifeprüfung am 08.06.1991 in Frankenthal/ Pfalz

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991 bis WS 1998

Physikum am 25.03.1994 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 03.11.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

Doktormutter: Prof. Dr. med. K. Amann

Im Zusammenhang mit Hypertonus stellen kardiovaskuläre Komplikationen die häufigste Todesursache dar. Nicht nur die linksventrikuläre Hypertrophie, sondern auch Gefäßwandveränderungen der elastischen und peripheren Arterien müssen hierbei mitberücksichtigt werden.

In unserer Arbeit wurden in einem Tierversuch an 2K-1C Ratten die Wandveränderungen der Aorta bei experimentellem renovaskulärem Hypertonus näher untersucht. Das Verfahren nach Cruz- Orive diente als Grundlage für die Bestimmung von Anzahl und Größe der glattmuskulären Gefäßwandzellen der Aortenmedia. Zielsetzung war hierbei die Frage, ob die Gefäßwandveränderungen der Aorta bei renovaskulärem Hypertonus auf einer Hypertrophie oder einer Hyperplasie glattmuskulärer Gefäßwandzellen beruhen.

Die Einteilung der Versuchstiere erfolgte in drei Gruppen:

- eine scheinoperierte Kontrollgruppe (K)
- eine 2K-1C- Gruppe ohne Therapie (2K-1C)

- eine 2K-1C Gruppe mit Dihydralazinbehandlung (2K-1C + Dihydralazin)

Durch den histologischen Vergleich dieser drei Gruppen untereinander sollten blutdruckabhängige und blutdruckunabhängige Faktoren der Gefäßwandveränderungen unterschieden werden und eventuell Rückschlüsse auf spezifische Wirkmechanismen des verwendeten Antihypertonikums gezogen werden.

Am Ende des zweieinhalb- wöchigen Experimentes wurden die Tiere perfusionsfixiert und die Aorta präpariert. Von diesen Präparaten wurden lichtmikroskopische Serienschnitte hergestellt, um mit dem stereologischen Verfahren nach Cruz- Orive die Messungen an der Aorta durchführen zu können. Dieses Verfahren basiert auf einer zweidimensionalen Probe, wobei auf eine dritte Dimension geschlossen wird, ohne Berücksichtigung von Größe, Form und Orientierung der Partikel im Raum.

Am Ende des Experiments betragen die systolischen Blutdruckwerte der Kontrollgruppe $113 \pm 7,1$ mmHg, die der unbehandelten Versuchstiere $138 \pm 10,4$ mmHg und die der mit Dihydralazin behandelten Versuchsgruppe $113 \pm 16,5$ mmHg, d.h., daß die Behandlung mit Dihydralazin die Blutdruckwerte auf die Werte der Kontrollgruppe normalisierte. Die mittlere Anzahl der Zellen pro Segment der Aortenmedia betrug in der Kontrollgruppe 2837 ± 387 , in der 2K-1C Gruppe 5085 ± 1362 und in der 2K-1C + Dihydralazin Gruppe 1461 ± 386 , d.h., daß in der 2K-1C Gruppe eine signifikante Zellhyperplasie gefunden wurde, während in der behandelten Gruppe die Zellzahl auf Werte signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe abfiel.

Das Zellvolumen verhielt sich völlig anders. Während zwischen der Kontrollgruppe mit $10519 \pm 1764 \mu\text{m}^3$ und der 2K-1C Gruppe mit $9411 \pm 1726 \mu\text{m}^3$ keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten, war das Zellvolumen bei der mit Dihydralazin behandelten Versuchsgruppe signifikant größer ($19019 \pm 3038 \mu\text{m}^3$).

Bezüglich des Kernvolumens zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Die Mediafläche normalisierte sich in der behandelten 2K-1C Versuchsgruppe ($0,51 \pm 0,11 \text{mm}^2$) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($0,51 \pm 0,04 \text{mm}^2$), während sich eine signifikant größere Mediafläche ($0,65 \pm 0,08 \text{mm}^2$) in der unbehandelten 2K-1C Gruppe zeigte.

Die vorliegenden Ergebnisse dokumentieren eindeutig, daß die Gefäßwandveränderungen der Aorta in unserem Experiment in erster Linie auf einer Hyperplasie der Zellen (s.o.) beruht.

Als Ursache der Gefäßwandverbreiterungen werden in der Literatur unter anderem eine Freisetzung von zahlreichen Wachstumsfaktoren aus Endothelläsionen, wie z.B. PDGF, diskutiert, was in unserem Versuch jedoch nicht untersucht werden sollte.

Andere Stimulatoren der DNA- Synthese und der Hypertrophie glattmuskulärer Gefäßwandzellen sind vasokonstriktorische Enzyme wie Angiotensin II, das durch Genexpression einen direkten Einfluß auf das Wachstum der Zellen hat. In unserer 2K-1C Gruppe scheint das Angiotensin II als Verursacher einer Hypertrophie eher keine Rolle zu spielen, da keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe bezüglich der Zellvolumens festgestellt werden konnten. In der behandelten Gruppe wurde allerdings eine signifikante Zellhypertrophie gefunden, was eventuell auf die durch Dihydralazin direkt induzierte Reninfreisetzung und dem damit verbundenen Anstieg an Angiotensin II (RAA- Mechanismus) zurückzuführen sein könnte. Auch physikalische Kräfte, z.B. Dehnung oder Spannung und/ oder eine erhöhte Sympathikusaktivität könnten ebenfalls eine Rolle bei der Beeinflussung des RAA- Systems spielen. Fest steht, daß die Gefäßwandveränderungen bei Hypertonie nicht nur auf eine Ursache zurückgeführt werden können, sondern multifaktoriell bedingt sind.