

Markus Joachim Muhm
Dr. med.

DIE FRÜHPHASE DER ENTSTEHUNG VON PHÄOCHROMOZYTOMEN UNTER RESERPINAPPLIKATION

Geboren am 16.01.1968 in Kirchheim unter Teck
Reifeprüfung am 23.06.1987 in Frankenthal/Pfalz
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1989/90 bis WS 1995/96
Physikum am 09.09.1991 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 14.05.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anatomie
Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. Ch. Heym

Es ist bekannt, daß Reserpin bei Langzeitapplikation in der Nebenniere männlicher Ratten Phäochromozytome induziert.

In der vorliegenden Untersuchung wurde Reserpin entsprechend den Angaben in der Literatur in 2 Dosierungen (1mg und 2mg/kg KG) über 12 (1mg/kg KG) bzw. 4 (2mg/kg KG) Wochen intramuskulär verabreicht. Es kam zu einer Zunahme des Nebennierengewichts mit dessen nachfolgender Abnahme. Dies war zunächst auf eine Zunahme des Gesamt- sowie des corticalen Volumens der Nebenniere zurückzuführen. Nachfolgend kam es zu einer Reduktion des Gesamt- und Rindenvolumens in beiden Dosisgruppen auf das Niveau der Kontrollgruppe. Die Zunahme des Nebennierengewichts sowie des Gesamt- und Rindenvolumens beruhte überwiegend auf einer Proliferationssteigerung adrenocorticaler Zellen. Eine Volumenzunahme dieser Zellen wurde nicht nachgewiesen. Der Rückgang des Nebennierengewichts sowie die Reduktion des Gesamt- und Rindenvolumens war einerseits auf den Abfall der Zahl proliferierender adrenocorticaler Zellen und andererseits auf eine ausgeprägte Apoptose dieser Zellen überwiegend in der Zona reticularis und der inneren Zona fasciculata zurückzuführen. Untersuchungen nach unilateraler Denervation bzw. Hypophysektomie zeigten, daß die Proliferation adrenocorticaler Zellen von der ACTH-Ausschüttung nicht aber von der präganglionären sympathischen Innervation abhängig ist.

Im Gegensatz zum Gesamt- und Rindenvolumen zeigte das Nebennierenmark bis zum Ende der Behandlungszeit eine kontinuierliche Volumenzunahme, wobei das prozentuale Markvolumen am Gesamtvolumen der Nebenniere auf das Doppelte zunahm (12 Wochen, 1mg/kg KG). Der Anteil des Nebennierenmarks an der Zunahme des gesamten Nebennierenvolumens war aufgrund des geringen prozentualen Anteils des Marks gegenüber der Rinde vernachlässigbar gering. Ursächlich für die kontinuierliche Volumenzunahme des Nebennierenmarks war zuerst eine Hyperplasie chromaffiner Zellen, die dann von deren Hypertrophie abgelöst wurde. Somit wird angenommen, daß die Phäochromozytomentstehung in diesem Modell nicht auf eine gesteigerte Proliferation zurückzuführen ist, sondern daß hypertrophierte chromaffine Zellen Vorläufer neoplastisch transformierter Zellen sind.

Die Proliferation chromaffiner Zellen ist von einer intakten präganglionären sympathischen Innervation abhängig. Acetylcholin, Leucin-Enkephalin und Stickoxid sind offensichtlich an der Vermittlung der Proliferation chromaffiner Zellen beteiligt, da Nervenfasern, die diese Neuromediatoren enthalten, in unmittelbarem Kontakt mit proliferierenden Zellen stehen.

Hypophysektomie hat keinen Einfluß auf die reserpininduzierte Proliferation des Nebennierenmarks.