

Immunhistologische Untersuchungen zur myokardialen Expression von PCNA, Wachstumsfaktoren und extrazellulärer Matrixproteine bei experimenteller Niereninsuffizienz und renovaskulärer Hypertonie

vorgelegt von Golo D. Kronenberg

Referent : Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. mult. E. Ritz

Kardiovaskuläre Komplikationen stellen ein Hauptproblem des Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz dar, rund ein Drittel des Patientenkollektives verstirbt aus kardiovaskulärer Ursache. Es liegt nahe anzunehmen, daß neben funktionellen Veränderungen die bei Urämie zu beobachtenden strukturellen Herzveränderungen (Rarefizierung des intramyokardialen Kapillarnetzes mit Expansion des interstitiellen Bindegewebsanteiles und Verdickung intramyokardialer Arterien) mit der hohen Prävalenz kardiovaskulärer Komplikationen bei Niereninsuffizienz zusammenhängen könnten.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Pathogenese der urämischen Herzveränderung im Tiermodell der experimentellen chronischen Niereninsuffizienz (8-Wochen-Versuch, 5/6 Nephrektomie) mit immunhistologischen Methoden genauer untersucht. Es standen dafür subtotal nephrektomierte Tiere, Kontrolltiere sowie Tiere mit renovaskulärem Bluthochdruck (one clip-two kidney Modell) zur Verfügung.

In der semiquantitativen Auswertung fand sich dabei im Vergleich von subtotal nephrektomierten Tieren und Kontrolltieren im Interstitium eine erhöhte Expression der Antigene Integrin, Laminin, PDGF AB und bei der Untersuchung der Gefäße eine erhöhte Expression von VEGF, Integrin, Aktin, Collagen und PDGF AB im Myokard bei experimenteller Niereninsuffizienz. In einem weiteren Schritt wurden daraufhin die Herzen der Tiere mit renovaskulärer Hypertonie ebenfalls im Hinblick auf diese Antigene untersucht und mit den Herzen subtotal nephrektomierter Tiere verglichen. Es zeigten sich dabei bei subtotal nephrektomierten Tieren gegenüber Tieren mit renovaskulärer Hypertonie im Interstitium eine deutlich erhöhte Expression von Integrin sowie in den Gefäßen von VEGF, Integrin, Aktin und Collagen.

In der quantitativen Untersuchung fand sich eine deutlich gesteigerte Häufigkeit PCNA-positiver Zellen im Myokard, nicht-vaskulären Interstitium und Gefäßwänden bei Tieren mit experimenteller chronischer Niereninsuffizienz gegenüber Kontrolltieren und Tieren mit renovaskulärer Hypertonie.

Frühere morphologische Untersuchungen an normotensiven (mit ACE-Hemmstoff behandelten) urämischen Tieren wiesen darauf hin, daß die urämische Herzveränderung nicht in erster Linie durch Hypertonie induziert wird. Die vorliegenden Ergebnisse erhärten diesen Befund und belegen darüber hinaus, daß es sich gleichermaßen bei den bei Urämie zu beobachtenden Wachstumsvorgängen nicht nur um Veränderungen handelt, die lediglich durch Hypertonie und Herzhypertrophie zu erklären sind. Als Arbeitshypothese schlagen wir vor, daß durch das lokale Zusammenspiel einer Reihe von Wachstumsfaktoren am Herzen die für die Urämie charakteristischen Myokardveränderungen hervorgerufen werden. Unsere Ergebnisse unterstreichen dabei die Bedeutung der renalen Anämie (vermehrte Expression von VEGF) und lassen auch an intramyokardiale Diffusionsstörung durch Vermehrung interzellulärer Matrixproteine mit konsekutiver

Sauerstoffminderversorgung der Herzmuskelzellen denken. Die Fibrose bei chronischer Niereninsuffizienz könnte dabei zu Störungen der elektrischen Erregungsausbreitung führen und zur Entstehung von Arrhythmien prädisponieren, während gesteigerte interkapilläre Distanzen die Ischämietoleranz des Herzens beeinträchtigen könnten.