

Thomas Simon

Dr. med.

**Charakterisierung der kardialen Veränderungen hypertensiver transgener Ratten (TgR(mRen2)27) im Vergleich zu spontan hypertensiven Ratten (SHR-sp) mit und ohne Uninephrektomie.**

Geboren am 13.02.1963 in Mannheim

Reifeprüfung am 12.05.1982 in Weinheim

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1984 bis SS 1992

Physikum am 25.03.1986 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 03.03.1992 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. G. Mall

Die vorliegende Arbeit charakterisiert die Herzmorphologie eines zentralen Tiermodells in der Hypertonieforschung, der transgenen Ratte TgR(mRen2)27. Durch die Transfizierung mit einem Maus Ren-2 Reningen bieten diese Tiere ein exzellentes in vivo System für Untersuchungen eines komplexen pathologischen Phänotyps, der Hypertonie. Unter gleichen Bedingungen wurden blutdruckgleiche spontan hypertensive Ratten ausgewertet und die Ergebnisse verglichen. Ein weiteres Ziel war es, Ergebnisse über zusätzliche pathomorphologische Veränderungen des Herzmuskels bei chronischer Niereninsuffizienz zu erhalten. Diese wurde durch subtotale Nephrektomie bei beiden Gruppen induziert.

Nach Aufzucht der Tiere, Messung von Verlaufsparemtern, Bestimmung der Komponenten des RAS sowie der Nierenfunktion und Durchführung der subtotalen Nephrektomie erfolgte die Perfusionsfixation und Aufarbeitung der Gewebeprouben. Es wurden etablierte stereologische Modelle zur Anwendung gebracht, um die physiologischen und pathophysiologischen Veränderungen sämtlicher kardialen Kompartimente der hypertonen Tiere zu erfassen und zu messen. Unter Berücksichtigung der Anisotropie des Herzmuskels wird zur Bestimmung der Gesamtlänge des arteriellen intramyokardialen Gefäßbaumes das „Lip-Stick“-Modell zugrundegelegt. Die Veränderungen der arteriellen intramyokardialen Gefäßwand wurden gemessen und klassiert. Durch Herstellung von Gewebeprouben nach der Orientator-Methode konnten sowohl die Veränderungen der arteriellen intramyokardialen

Gefäßwand als auch die Längendichte der Kapillaren ermittelt werden. Mit der Einführung eines automatischen Bildanalyse-Systems erfolgte die Messung der interstitiellen und perivaskulären Fibrose.

Die TgR zeigten mit einem 30% höherem relativen linksventrikulärem Gewicht (3.6 mg/g) gegenüber altersgleichen WKY-Ratten wie auch die SHR (3.8 mg/g) eine massive linksventrikuläre Hypertrophie, die bei den TgR mit chronischer Niereninsuffizienz noch deutlich zunahm (4.8 mg/g). Der arterielle Gefäßbaum der TgR weist eine andere Struktur als derjenige der SHR auf. Die Gesamtlänge der intramyokardialen Arterien ist bei TgR (5326 mm) um 40 % höher als bei SHR (3073 mm). Gleichzeitig sind die Gefäßwandveränderungen der SHR weitaus gravierender. Die mittlere Gefäßwandfläche ist bei SHR 1416  $\mu\text{m}^2$  groß und bei TgR 1206  $\mu\text{m}^2$ . Bei SHR mit chronischer Niereninsuffizienz nimmt die mittlere Gefäßwandfläche nochmal um 35% zu. Auch die Wall-to-Lumen Ratio ist bei SHR signifikant höher (SHR 0.29 ; TgR 0.18). Die Einteilung der intramyokardialen Arterien in definierte Klassen bestätigt dieses Ergebnis. Es zeigte sich, daß bei gleichem Lumen der intramyokardialen Arterien die TgR eine signifikant geringere mittlere Gefäßwandfläche haben. Auch das Kapillarbett weist deutliche Unterschiede zwischen beiden Modellen auf: die Längendichte der Kapillaren bei TgR ist deutlich erhöht (3928 mm/mm<sup>3</sup>), wohin gegen die der SHR signifikant vermindert ist (3220 mm/mm<sup>3</sup>). Bei chronischer Niereninsuffizienz kommt es bei beiden Modellen zu einer Rarefizierung (TgR: 3410 mm/mm<sup>3</sup>; SHR: 3052 mm/mm<sup>3</sup>). Schließlich weisen die TgR mit einer Volumendichte von 1.03 gegenüber SHR mit 0.36 eine massive interstitielle und perivaskuläre Fibrose auf. Bei chronischer Niereninsuffizienz nimmt diese noch drastisch zu (TgR 1.78).

Die Diskussion der Ergebnisse zeigt, daß sowohl das Effektorpeptid ANG II des RAS als auch der mechanische Stress der Ventrikelwand für die Hypertrophie des Herzmuskels verantwortlich sind. Außerdem gibt es Hinweise auf eine veränderte Genexpression auf Myocyten, die Hypertrophie-induzierend wirken. Der strukturelle Unterschied des arteriellen Gefäßbaumes zwischen TgR und SHR scheint zum einen Folge der Transgenizität der TgR zu sein (das Effektorpeptid ANG II als Wachstumspromotor), zum anderen verdichten sich Hinweise auf eine endotheliale Dysfunktion, die strukturelle Veränderungen des Gefäßbaumes beeinflusst. Verantwortlich für die Rarefizierung des Kapillarbettes zeigt sich erneut das ANG II, die sympathische Überaktivität und auch Endothelin. Das Effektorpeptid ANG II wird schließlich als primärer Promotor für das strukturelle Remodelling der kollagenen Matrix gesehen.

Die vorliegende Arbeit zeigt bei dem monogenetischen und eindeutig definierten Modell der TgR, daß Herzhypertrophie und Hypertrophie-assoziierte Veränderungen bei Hypertonie hauptsächlich durch das Renin-Angiotensin-System mediiert werden. Dem Effektorpeptid ANG II kann hierbei und in Interaktion mit anderen Regulationssystemen eine Schlüsselrolle zugewiesen werden. Weiteren Untersuchungen steht hiermit ein in seiner kardialen Struktur genau charakterisiertes Modell zur Verfügung.