

Tobias Saam
Dr. med.

Der Einfluss von selektiven Endothelin-Rezeptorantagonisten auf kardiovaskuläre Veränderungen im Schädigungsmodell des renovaskulären Hypertonus im Vergleich mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern

Geboren am 24.06.1973 in Heidelberg
Reifeprüfung am 18.05.1992 in Sandhausen
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1994 bis WS 2000/2001
Physikum am 20.03.1996 in Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg, New York (USA) und in Santiago de Chile (Chile)
Staatsexamen am 18.06.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin/Pathologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. E. Ritz

Im Modell des renovaskulären Hypertonus treten kardiovaskuläre Strukturveränderungen auf, die nicht allein als strukturelle Anpassungen an die Blutdruckerhöhung zu deuten sind. Dies weist auf eine pathogenetisch bedeutsame Rolle blutdruckunabhängiger Mechanismen hin. Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um die Beteiligung blutdruckunabhängiger Mechanismen an der Genese der kardiovaskulären Strukturveränderungen zu belegen und festzustellen, bei welchen Veränderungen blutdruckabhängige oder eher blutdruckunabhängige Mechanismen überwiegen. Dabei wurden die Effekte des Antihypertensivums Trandolapril aus der Klasse der ACE-Hemmer mit dem den Blutdruck nicht beeinflussenden LU 132252 aus der Klasse der ETA-Rezeptorantagonisten verglichen. Hierzu wurde bei männlichen Sprague Dawley Ratten eine Nierenarterie mit einem Clip versehen und daraufhin wurden die Tiere 3 Wochen mit Trandolapril oder mit LU 132252 behandelt bzw. blieben ohne Medikation. Als Kontrollgruppe dienten scheinoperierte Tiere.

Mit Hilfe morphometrischer und stereologischer Methoden wurden an den perfusionsfixierten Herzen, Aorten und Mesenterialarterien folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. Wandveränderungen intramyokardialer Arteriolen
2. Wandveränderungen der Aorten
3. Wandveränderungen der Mesenterialarterien
4. Volumendichte des interkardiomyozytären Bindegewebes

Die Clippung einer Nierenarterie führte zu einem signifikanten Anstieg des Blutdrucks mit einseitiger Schrumpfniere und Nierenhypertrophie auf der Gegenseite sowie zu einem

leichten Anstieg der Serumharnstoffwerte. Die mit dem ACE-Hemmer behandelten Tiere hatten ein signifikant niedrigeres relatives Herzgewicht als alle anderen Tiergruppen.

Die Wanddicke der intramyokardialen Arteriolen war bei den ETA-RA Tieren und den unbehandelten 2K-1C Tieren signifikant ($5,42 \pm 1,05 \mu\text{m}$ u. $5,56 \pm 1,20 \mu\text{m}$) höher als bei den scheinoperierten Tieren und den ACE-i Tieren ($4,09 \pm 1,15 \mu\text{m}$ u. $4,81 \pm 0,70 \mu\text{m}$). Im Gegensatz dazu war die Wanddicke der Mesenterialarterien nicht signifikant unterschiedlich; die ACE-i Tiere wiesen lediglich tendenziell eine geringere Wanddicke auf, als die ETA-RA Tiere und die unbehandelten 2K-1C Tiere ($13,7 \pm 2,85 \mu\text{m}$ vs. $15,9 \pm 2,27 \mu\text{m}$ u. $15,8 \pm 2,73 \mu\text{m}$). Die Aorten der ACE-i Tiere und der SHAM Tiere zeigten signifikant niedrigere Wanddicken ($80,0 \pm 9,5 \mu\text{m}$ u. $83,7 \pm 7,9 \mu\text{m}$) als die ETA-RA Tiere und die unbehandelten 2K-1C Tiere ($101 \pm 10,7 \mu\text{m}$ u. $99,3 \pm 7,5 \mu\text{m}$).

Die Volumendichte (Vv) des interkardiomyozytären Bindegewebes war bei den SHAM Tieren signifikant niedriger ($1,40 \pm 0,18\%$) als bei allen anderen Tiergruppen. Sowohl die ACE-i Tiere als auch die ETA-RA Tiere ($1,88 \pm 0,38\%$ u. $2,15 \pm 0,37\%$) wiesen signifikant weniger interstitielles Bindegewebe auf als die unbehandelten 2K-1C Tiere ($2,66 \pm 0,56\%$).

Folgende Schlüsse lassen sich aus der Arbeit ziehen !

Die Wandverdickungen der Aorta und der intramyokardialen Arterien sind im vorliegenden Experiment lediglich von der Höhe des Blutdrucks abhängig. Bei den beschriebenen Veränderungen des interkardiomyozytären Bindegewebes scheinen jedoch blutdruckunabhängige Faktoren einen größeren Einfluss zu haben als der Blutdruckanstieg an sich. Dies legt nahe, dass bei den interstitiellen Veränderungen am Herzen neben dem Renin-Angiotensin-System und einer vermehrten sympathischen Stimulation z.B. eine gesteigerte Endothelinausschüttung einen großen Einfluss hat. So konnte in unserem Experiment gezeigt werden, dass im Modell des renovaskulären Hypertonus eine dreiwöchige, den Blutdruck nicht beeinflussende Therapie mit dem ETA-RA LU 135252 die Progression der interstitiellen kardialen Veränderungen in nahezu gleichem Ausmaß verminderte, wie eine antihypertensive Therapie mit dem ACE-i Trandolapril. Dies legt den Schluss nahe, dass bei Bluthochdruck zusätzlich zur Gabe von Antihypertensiva eine additive Gabe von ETA-RA blutdruckunabhängige, positive Effekte auf die Progression der kardialen Veränderungen hat.