

Konrad Schumm

Dr. med.

Kardiovaskuläre Veränderungen bei Apolipoprotein E „Knock-Out“ Mäusen mit experimenteller Niereninsuffizienz

Geboren am 26.10.1973 in Rostock

Examen am 12.11.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. K. Amann

Bekanntermaßen ist die Urämie mit einer hohen Zahl kardiovaskulärer Komplikationen assoziiert. Im Rahmen der Untersuchung zur Genese der reduzierten Ischämietoleranz bei chronischer Niereninsuffizienz stehen unter anderem die Dyslipidämien in Verdacht, für eine Progression der kardiovaskulären Veränderungen dieser Patientengruppe verantwortlich zu sein.

Die vorliegende Arbeit soll klären, ob eine Niereninsuffizienz durch SNX (subtotal nephrektomiert) oder eine nur milde Nierenfunktionsstörung durch UNX (unilateral nephrektomiert) auf Art und Ausmaß der kardiovaskulären Veränderungen bei Apo E „Knock-Out“ Mäusen Einfluss hat.

Um die Dyslipidämie in einer urämischen Stoffwechselsituation abzubilden, wurde in unserer Studie eine subtotale Nephrektomie mit einem transgenen Apo E „Knock-Out“ kombiniert. Zum Einsatz kamen dabei Apo E „Knock-Out“ Mäuse und C57BL/6 Kontrollmäuse.

Hierzu wurden 10 Wochen alte, männliche Apolipoprotein E „Knock-Out“ Mäuse entweder scheinoperiert, unilateral nephrektomiert oder subtotal nephrektomiert. Als Kontrollgruppe dienten C57BL/6 Mäuse, die nach identischem Protokoll behandelt wurden. Die Versuchsdauer betrug 12 Wochen. Anschließend wurde der mittlere arterielle Blutdruck an wachen Mäusen bestimmt. Die Parameter des Fettstoffwechsels und Retentionsparameter sowie Elektrolyte wurden ermittelt. Nach der Perfusionsfixation wurden die Herzen mit Hilfe von morphometrischen und stereologischen Verfahren untersucht. Folgende Messungen wurden durchgeführt:

- 1.) Wandveränderungen intramyokardialer Arteriolen

2.) Längendichte und interkapilläre Distanz intramyokardialer Arteriolen

3.) Volumendichte des intramyokardialen Bindegewebes

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den relativen linksventrikulären Gewichten. Die niereninsuffizienten, subtotal nephrektomierten Apo E Tiere zeigten die höchsten Spiegel für Cholesterol und Triglyceride, wobei diese Tiere erwartungsgemäß die höchsten LDL-Spiegel und niedrigsten HDL-Spiegel hatten. Die subtotale Nephrektomie führte weiterhin zu einem signifikantem Anstieg der Kreatinin und Harnstoffwerte im Serum, sowie zu erniedrigten Kalium und erhöhten Kalziumspiegeln.

Die Myokardkapillarisation und Volumendichte des Myokards zeigten keine Unterschiede zwischen Versuchstieren und Kontrolltieren. Das myokardiale Bindegewebe war bei den subtotal nephrektomierten Versuchstieren gegenüber den Kontrolltieren signifikant erhöht ($1,9 \pm 0,4$ vs. $1,3 \pm 0,2$; $p < 0,05$, $n=47$). Es zeigten sich bei den subtotal nephrektomierten Tieren mit Apo E „Knock-Out“ signifikant höhere Volumenanteile an interstitiellem Bindegewebe. Die Versuchstiere wiesen unabhängig vom Grad der Niereninsuffizienz einen signifikant erhöhten Blutdruck gegenüber den Kontrollen auf ($134 \pm 13,3$ mmHg vs. $115 \pm 5,3$ mmHg; $p < 0,05$, $n=47$). Die Werte für die Wanddicke der intramyokardialer Arteriolen zeigten lediglich eine Tendenz zu höheren Werten der niereninsuffizienteren Tiere, die Unterschiede waren aber nicht signifikant.

Folgende Schlüsse können aus den Ergebnissen gezogen werden: Abhängig von dem Grad der Niereninsuffizienz scheint eine Hyperlipidämie in einer urämischen Stoffwechselsituation zu einem erhöhten Volumenanteil an interstitiellem Bindegewebe im Sinne einer Myokardfibrose zu führen. Da es sich hierbei um einen der Faktoren handelt, die die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität dieser Patientengruppe bedingen, darf angenommen werden, dass eine günstige Beeinflussung zu einer Verbesserung der Prognose von chronisch Niereninsuffizienten führen könnte. Die Myokardkapillarisation zeigte nicht die erwarteten Unterschiede zwischen den Gruppen, wie man aus Voruntersuchungen hätte erwarten müssen. Dies spricht im Vergleich mit den an Apo E „Knock-Out“ Mäusen gewonnenen Daten am ehesten für einen zu kurz gewählten Versuchszeitraum. Diese These wird insbesondere auch von den einheitlichen relativen linksventrikulären Gewichten gestützt. Hier wären weiterführende Untersuchungen lohnenswert. Insgesamt scheint dieses Tiermodell der subtotal

nephrektomierten Apo E „Knock-Out“ Maus geeignet zu sein, den Risikofaktor Hyperlipidämie in Hinsicht auf kardiovaskulären Veränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz tierexperimentell zu untersuchen. Es sollte in weiteren Experimenten eine längere Versuchsdauer und die Untersuchung größer Gefäße erfolgen. Es ist zu hoffen, dass eine günstige Beeinflussung der identifizierten Risikofaktoren zu einer signifikanten Reduktion der erhöhten kardiovaskulären Mortalität der chronisch niereninsuffizienten Patienten führt.