

Dietmar Alexander Moch

Dr. med.

**Untersuchungen zur Rolle des Endothelinsystems in der Pathogenese
kardiovaskulärer Veränderungen bei experimentellem Hypertonus und milder
Niereninsuffizienz**

Geboren am 13.06.1972

Abitur am 13.06.1991 in Gaildorf

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992/93 bis WS 1998/99

Physikum am 17.08.1994

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Schwäbisch Hall

Staatsexamen am 06.05.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Fr. Prof. Dr. med. K. Amann

In der vorliegenden Arbeit wird mit Hilfe von morphologischen und stereologischen Methoden ein möglicher Einfluß von Endothelin auf das Myokard und das Gefäßsystem von spontan hypertensiven Ratten untersucht.

Wir verglichen die Herzen und Gefäße uninephrektomierter SHR, die von der 5. bis zur 24. Lebenswoche den ET_A Rezeptor Antagonisten LU 135252 in einer Dosierung von 30mg/kg bzw. 100mg/kg über die Nahrung erhalten hatten, mit denen unbehandelter und scheinoperierter nicht-nephrektomierter Tiere.

Spontan hypertensive Ratten entwickeln schon während den ersten Lebenswochen einen ausgeprägten spontanen Hypertonus. Dieser ist genetisch determiniert und gilt als gut vergleichbar mit dem essentiellen Hypertonus des Menschen. Der Mechanismus der Blutdruckerhöhung ist noch nicht vollständig verstanden. Einige Autoren postulieren jedoch eine kausale Beteiligung des Endothelinsystems. Desweiteren entwickeln SHR im Laufe ihres Lebens eine gegenüber normotensiven Ratten deutlich stärkere Myokardfibrose, Verdickung der Media der Aorta und von Widerstandsgefäßen, sowie eine sich verschlechternde Nierenfunktion.

Ziel der Uninephrektomie war die Erzeugung einer leichten Niereninsuffizienz. Die Folge war eine kompensatorische Vergrößerung der noch vorhandenen Niere, die auf lange Sicht zu einer strukturellen Schädigung des Nierenparenchyms führt. Die Absenkung der Kreatininwerte im Serum ET_A Rezeptor Antagonisten durch läßt darauf schließen, daß ET_A Rezeptor Antagonisten die Nierenfunktion uninephrektomierter SHR verbessern und zwar um so deutlicher, je älter die Tiere werden.

Mit Ausnahme der Medikamente erhielten alle Tiere dieselbe Kost. Am Ende des Versuchs war das Herzgewicht aller vier Tiergruppen vergleichbar. Das Körpergewicht und die Kreatininwerte im Serum waren bei den uninephrektomierten Tieren vor allem aufgrund der vermehrten Flüssigkeitsretention erhöht.

Die Untersuchung von Aorten bei SHR zeigte, daß die Behandlung mit dem ET_A Rezeptor Antagonisten keine Auswirkungen auf die Mediadicke der Aorta hatte. Daraus schlossen wir, daß die Gefäßstruktur und damit auch die Wanddicke nicht unmittelbar vom Endothelinsystem, sondern vielmehr durch den Blutdruck beeinflusst wird.

Beinahe dieselbe Beobachtung konnten wir bei mesenterialen Widerstandsgefäßen machen. Auch dort ergab sich durch Verwendung des ET_A Rezeptor Antagonisten im Vergleich mit scheinoperierten Tieren keine Veränderung der Wanddicke. Es konnte jedoch die bei uninephrektomierten Tieren beobachtete Mediaverdickung verhindert werden. Dies spricht dafür, daß die Uninephrektomie auf direktem oder indirektem Wege einen Stimulus für die Aktivierung des Endothelinsystems darstellt und zur Wandverdickung der Media der Mesenterialarterien führt. Dieser Effekt kann durch die ET_A Rezeptor Antagonisierung blockiert werden.

Bei der Untersuchung des Myokardinterstitiums stellten wir fest, daß die ET_A Rezeptor Antagonisierung die Volumendichte des interstitiellen Gewebes nicht verhindern konnte. Wir fanden zwar eine Vermehrung des Volumenanteils der Myozyten bei behandelten Tieren gegenüber unbehandelten. Dieser ging aber auf Kosten des Kapillaranteils, während die Volumendichte des Interstitiums unverändert blieb.

Wichtigster Grund für das negative Ergebnis war aller Voraussicht nach das zu kurze Beobachtungsintervall. Eine Myokardfibrose entwickelt sich bei SHR erst richtig deutlich nach dem sechsten Lebensmonat. Deshalb dürfte eigentlich für die ET_A Rezeptor Antagonisierung gar kein entscheidender Therapieerfolg hinsichtlich der Reduktion der Myokardfibrose erwartet werden.

Im Gegensatz zu manchen Autoren, die nach kurzzeitiger Gabe von Endothelin oder auch von Endothelin Rezeptor Antagonisten eine Veränderung des Blutdrucks beschrieben, konnten wir durch Gabe des ET_A Rezeptor Antagonisten die Entwicklung der spontanen Hypertension bei SHR nicht verhindern, so daß sich die Blutdruckwerte sowohl bei jungen als auch bei erwachsenen behandelten Tieren nicht von denen unbehandelter Tiere unterschieden.

Da ET_A Rezeptor Antagonisten die Entwicklung des genetisch bedingten hohen Blutdrucks nicht beeinflussen können, schlossen wir, daß Endothelin keine entscheidende Bedeutung in der Entstehung der Hypertonie bei SHR-sp zukommt und daß Endothelin offenbar eher eine akzentuierende als grundlegend bestimmende Funktion hat.

Weiter sprechen unsere Beobachtungen an SHR-sp für eine untergeordnete Rolle des Endothelinsystems in der Entwicklung struktureller Herz- und Gefäßveränderungen.

Insofern tragen unsere Befunde zur Erkenntnis bei, daß das Endothelinsystem für das Herz- und Kreislaufsystem erst in sehr belastenden Situationen von Bedeutung ist, in denen die Endothelinspiegel im Plasma nachweislich angestiegen sind, d.h. vor allem bei deutlicher Niereninsuffizienz oder bei massiver Kreislaufbelastung z.B. durch Doca -Salz Beladung.