

Paige Elise Brlecic
Dr. med.

Mechanical pressure unloading therapy reverses thoracic aortic structural and functional changes in a rat model of abdominal aortic constriction induced arterial hypertension.

Fach/ Einrichtung: Chirurgie Doktorvater: Prof. Dr. med. Gábor Szabó

Arterial hypertension has proven to be an increasing risk factor for cardiovascular pathologies. Vascular remodeling and entwined endothelial dysfunction play a key role in the development, alimentation, and progression of hypertension. The goal of this study was to investigate the influence a mechanical pressure unloading therapy, which reduces elevated blood pressure, as reflected by our hemodynamic measurements during the debanding procedure, has on structural and functional changes to the vasculature in a rat model of abdominal aortic-constriction induced arterial hypertension. The rat model of constriction induced hypertension is well-established, and its effectiveness was confirmed by increased blood pressure values registered in our invasive hemodynamic measurements. This is the first study that investigates reverse remodeling without the influence of a pharmacological therapy, merely taking away the pathological stimulus itself via debanding. This allows further investigation of the pharmacologically uninfluenced molecular pathways involved in vascular remodeling and reverse remodeling after pressure overload and mechanical pressure unloading, respectively. In an organ bath system using thoracic aortic rings, the endothelium-dependent relaxation response and the endothelium-independent relaxation response, along with the contractile responses, were tested. It was shown that the hypertensive aorta's previously impaired maximum endothelium-dependent relaxation response was improved after a mechanical unloading therapy via debanding, which implies functional endothelial recovery. The aorta's maximum contractile responses, and sensitivity, towards vasoconstrictive agents were reduced after the debanding procedure. Post debanding procedure, a reduction of fibrotic changes (collagen accumulation) to the arterial wall was made visible, reflecting the regression of structural lesions of the aorta. Structural reverse remodeling was also shown by a wall area/ lumen area ratio similar to that of the age-matched sham-operated group after debanding. A significant fibrosis associated gene expression increase after aortic banding supported this discovery. The expression results of these genes in the debanding group did not significantly differ from the age-matched sham-operated group. These novel findings, showing vascular reverse remodeling on a structural and functional level after a mechanical pressure unloading therapy, without pharmacological influence, may be a stepping stone towards the development of hypertensive treatment options, which influence pathways involved in this mechanically induced vascular remodeling and reverse remodeling process. The interesting find regarding reduced fibrosis associated gene expression and reduced collagen accumulation after the debanding procedure provide an interesting option for additional fibrosis targeting treatment options that may be developed in further studies. In conclusion, the present study may be used as the foundation for a new branch of interesting research to come on the topic of mechanical pressure unloading induced reverse remodeling in the vasculature, which will hopefully uncover the exact mechanisms involved in this process.

Arterielle Hypertonie ist ein zunehmender Risiko Faktor für kardiovaskuläre Pathologien. Vaskuläres remodeling und der damit einhergehenden endothelialen Dysfunktion spielen eine Schlüsselrolle in der Entwicklung, Erhaltung und Progression von Hypertonie. Das Ziel dieser Studie war es den Einfluss einer mechanischen Druckentlastungstherapie auf vorhandene

strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gefäßsystems (reverse remodeling) im Rattenmodell der, durch abdominelle Aortenkonstriktion (aortic banding) erzeugten, arteriellen Hypertonie zu untersuchen. Das Rattenmodell der Konstriktion induzierten Hypertonie ist gut etabliert und dessen Effektivität wurde mit einer invasiv gemessenen Blutdruck Erhöhung bestätigt. Die mechanische Druckentlastungstherapie (debanding) reduzierte den erhöhten Blutdruck, welches zeitgleiche hämodynamische Messungen zeigte. Dies ist die erste Studie, die reverse remodeling ohne pharmakologischen Einfluss untersucht, indem allein der pathologische Stimulus selbst durch debanding entfernt wurde. Somit ist eine Untersuchung pharmakologisch unbeeinflusster molekularer Signalwege möglich, die in vascular remodeling und reverse remodeling eine Rolle spielen. In einem Gefäßbad mit aortalen Ringen wurden die Endothel-abhängigen und die Endothel-unabhängigen relaxations Reaktionen und auch die kontraktile Reaktionen der Ringe getestet. Es wurde gezeigt, dass die davor eingeschränkte maximale Endothel-abhängige relaxations Reaktion der hypertensiven Aorta nach einer mechanischen Druckentlastungstherapie gebessert wurde, welches eine funktionelle Regenerierung des Endothels impliziert. Die maximale Kontraktion der Aorta und ihre Empfindlichkeit gegenüber vasokontraktile Substanzen war nach dem debanding reduziert. Außerdem wurde nach dem debanding auch eine Reduktion fibrotischer Veränderungen der arteriellen Wand sichtbar gemacht, was wiederum die Regression struktureller Läsionen der Aorta zeigt. Strukturelles reverse remodeling wurde zusätzlich durch ein ähnliches Wand-Fläche zu Lumen-Fläche Verhältnis in den altersgleichen sham-operierten und debanding-Gruppen gezeigt. Eine signifikant höhere Expression von Fibrose-assoziierten Genen nach aortalem banding unterstützte diesen Fund. Die Expression dieser Gene in der debanding Gruppe unterschied sich nicht von denen der altersgleichen sham-operierten Gruppe. Diese neuen Erkenntnisse, welche vaskuläres reverse remodeling auf struktureller und funktionaler Ebene nach einer mechanischen Druckentlastungstherapie und ohne pharmakologischen Einfluss zeigen, könnten der erste Schritt in der Entwicklung neuer antihypertensiver Therapien sein. Das interessante Ergebnis der reduzierten Expression Fibrose-assoziiierter Gene und der reduzierten Kollagen Akkumulation nach der debanding Prozedur bieten eine interessante Option für zusätzliche, Fibrose gezielte Therapien, die in weiteren Studien entwickelt werden könnten. Abschließend könnte die aktuelle Studie als Basis für einen neuen Zweig interessanter Wissenschaft zum Thema Druckentlastung induziertes reverse remodeling in dem Gefäßsystem dienen, welche hoffentlich die genauen involvierten Signalwege aufdecken wird.