

Peter Gaßmann

Dr. med.

Eine experimentelle Untersuchung zur Rolle des Bradykininsystems in der Pathogenese kardiovaskulärer Veränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz

Geboren am 17.04.1972 in Neustadt an der Weinstraße

Reifeprüfung am 4.6.1991 in Neustadt an der Weinstraße

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

Physikum am 30.6.1994 an der Semmelweis-Universität in Budapest, Ungarn

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Mannheim

Staatsexamen am 1.6.1999 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. Kerstin Amann

Kardiovaskuläre Komplikationen tragen maßgeblich zur Morbidität und Mortalität chronisch niereninsuffizienter Patienten bei. Das morphologische Korrelat der kardiovaskulären Symptome dieser Patienten sind u. a. Herzhypertrophie, reduzierte myokardiale Perfusionsreserve durch Kapillarrarefizierung des Myokards und Mediahypertrophie der intramyokardialen Arteriolen sowie der großen Arterien. Diese Veränderungen sind aber nur teilweise durch die Urämie-assoziierte sekundäre Hypertonie bedingt.

Das Prinzip der ACE-Hemmung hat auf die Organe des Herz-Kreislaufsystems eine strukturbewahrenden Wirkung, die ebenfalls durch die Blutdrucksenkung alleine nicht erklärbar ist und auf die Bedeutung gewebeständiger humoraler Mediatorsysteme hinweist. Es ist aber unklar inwieweit es sich hier um direkte, von Angiotensin II vermittelte, oder indirekte Effekte über die Beeinflussung anderer Systeme handelt.

Wir untersuchten deshalb am Modell der subtotal nephrektomierten Ratte die Rolle des Bradykininsystems in der Pathogenese kardiovaskulärer Veränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz. 48 Tiere wurden in eine der folgenden sechs

Gruppen randomisiert: 1. Scheinoperation, SHAM; 2. subtotale Nephrektomie, SNX; 3. SNX + Ramipril p.o.; 4. SNX + Ramipril p.o.+HOE 140 s.c.; 5. SNX + HOE 140 s.c.; 6. SNX + Ramipril p.o. nach 4 Wochen.

Untersucht wurden Veränderungen des linksventrikulären Gewichts, der myokardialen Kapillardichte, der Wanddicke der intramyokardialen Arteriolen und der Aorta.

Die subtotal nephrektomierten Tiere zeigen gegenüber den SHAM-Tieren eine linksventrikuläre Hypertrophie (relatives Herzgewicht: $2,32 \text{ mg/g} \pm 0,27 \text{ mg/g}$ vs. $2,01 \text{ mg/g} \pm 0,12 \text{ mg/g}$). Die Behandlung mit Ramipril führt zu einer Reduktion des linksventrikulären Gewichts, die sich aber durch die B2-Blockade mit HOE 140 vollständig antagonisieren lässt (relatives Herzgewicht: $2,20 \text{ mg/g} \pm 0,15 \text{ mg/g}$ vs. $2,49 \text{ mg/g} \pm 0,26 \text{ mg/g}$), was eine Bradykinin vermittelte Wirkung des Ramipril nahe legt.

Die interkapilläre Distanz im Myokard ist bei den subtotal nephrektomierten Tieren signifikant vergrößert ($17,3 \mu\text{m} \pm 2,83 \mu\text{m}$ vs. $15,7 \mu\text{m} \pm 2,62 \mu\text{m}$). Die Behandlung mit Ramipril hat in dieser Untersuchung zwar keinen signifikanten Effekt auf die Kapillarisation des Myokards der urämischen Tiere, der Vergleich der Gruppen 4 und 5 ($17,0 \mu\text{m} \pm 1,56 \mu\text{m}$ vs. $18,9 \mu\text{m} \pm 3,31 \mu\text{m}$) spricht aber für eine kritischen Rolle des Angiotensin II für die Hemmung der Kapillarogenese in der Urämie.

Der Wand-Lumen-Quotient der intramyokardialen Arteriolen ist bei den subtotal nephrektomierten Tieren ebenfalls signifikant größer ($86 \mu\text{m}/\mu\text{m} \times 10^3 \pm 48 \mu\text{m}/\mu\text{m} \times 10^3$ vs. $63 \mu\text{m}/\mu\text{m} \times 10^3 \pm 31 \mu\text{m}/\mu\text{m} \times 10^3$), lässt sich aber in keiner der SNX-Gruppen durch die pharmakologische Intervention mit Ramipril oder HOE 140 beeinflussen, was auf die Beteiligung anderer Mediatorsysteme wie z. B. Endothelin hinweist.

Auch die Wanddicke der Aorta ist bei den urämischen Tieren vergrößert (Wanddicke/Körpergewicht: $0,22 \mu\text{m/g} \pm 0,02 \mu\text{m/g}$ vs. $0,27 \mu\text{m/g} \pm 0,01 \mu\text{m/g}$). Hier allerdings hat Ramipril eine deutliche vaskuloprotektive Wirkung, die sich durch HOE 140 antagonisieren lässt (Gr 3 vs. Gr.4: $0,22 \mu\text{m/g} \pm 0,03 \mu\text{m/g}$ vs. $0,27 \mu\text{m/g} \pm 0,05 \mu\text{m/g}$) und folglich B2 abhängig ist.

Somit zeigen die durchaus gleichsinnigen Veränderungen der verschiedenen arteriellen Gefäßprovinzen bei experimenteller Niereninsuffizienz ein unterschiedliches Ansprechen auf die Therapie mit Ramipril, was für die Bedeutung mehrerer Mediatorsysteme für die Pathogenese der vaskulären Veränderungen bei Urämie spricht.

Die vorgelegte experimentelle Studie unterstreicht die Bedeutung des Bradykinins für die Kardio- und Vaskuloprotektion durch den ACE-Hemmer Ramipril. Es muß dennoch von vielfachen Wechselwirkungen zwischen Bradykinin, Angiotensin II und anderen Mediatorsystemen wie z. B. Endothelin ausgegangen werden.