

Karin Herrmann  
Dr. med.

## **Der Einfluss von Angiotensin II – und Aldosteron – Rezeptorblockade auf kardiovaskuläre Strukturveränderungen bei experimenteller Niereninsuffizienz**

Promotionsfach: Pathologie

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

Kardiovaskuläre Veränderungen stellen bei Patienten mit chronisch terminaler Niereninsuffizienz eine der häufigsten klinischen Komplikationen dar und der Tod aus kardialer Ursache ist die häufigste Todesursache dieser Patienten. Zu den Veränderungen gehören eine linksventrikuläre Hypertrophie, eine Zunahme des interstitiellen kardialen Bindegewebes, eine reduzierte Kapillardichte des Myokards, sowie eine Mediahypertrophie intramyokardialer Arteriolen und extrakardialer Arterien. Als erklärender Pathomechanismus ist die bei terminaler Niereninsuffizienz auftretende Hypertonie nicht alleine ausreichend. Darüber hinaus kann die protektive Wirkung von Hemmern der Angiotensin II Bildung (ACE – Hemmer) auf kardiovaskuläre Veränderungen nicht ausschließlich auf ihre antihypertensive Wirkung zurückgeführt werden, so dass daneben auch eine lokale Aktivierung des RAAS als initiierender Faktor in Frage kommt.

In der vorliegenden Studie wurden am Modell der subtotal nephrektomierten Ratte Ansatzpunkte des RAAS in der Pathogenese kardiovaskulärer Veränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz mittels Angiotensin II Rezeptorblockade und Aldosteronantagonismus untersucht. Um die Wirkung der einzelnen Medikamentengruppen unabhängig vom Bestehen einer chronischen Niereninsuffizienz vergleichen zu können, wurden zusätzlich Kontrolltiergruppen medikamentös behandelt. 46 Tiere wurden in einer der folgenden 6 Gruppen randomisiert: 1. Scheinoperation, SHAM; 2. SHAM + Losartan®; 3. SHAM + Aldactone®; 4. subtotale Nephrektomie, SNX; 5. SNX + Losartan®; 6. SNX + Aldactone®. Es wurden das linksventrikuläre Gewichts, die myokardialen Kapillardichte, die Wanddicke der intramyokardialen Arteriolen sowie der Aorta und der Mesenterialarterien untersucht.

Die SNX Tiere zeigen gegenüber der Sham-Tiergruppe eine nicht signifikante linksventrikuläre Hypertrophie, die weder mit Losartan® noch mit Aldactone® signifikant reduziert wurde. Die Längendichte der Kapillaren bzw. die interkapilläre Distanz zeigt bei den SNX Tieren eine mäßige, nicht signifikante Abnahme bzw. Zunahme, die weder mit Losartan® noch mit Aldactone® signifikant verändert wurden. Der Volumenanteil des interstitiellen Bindegewebes zeigt einen signifikanten Anstieg bei den SNX Tieren ( $2,83 \pm 0,84 \%$  vs.  $1,58 \pm 0,20 \%$ ) und bei den mit Losartan® und mit Aldactone® behandelten SNX Tiere ( $3,04 \pm 0,73 \%$ ;  $3,30 \pm 0,65 \%$ ).

Der Wand - Lumenquotient der intramyokardialen Arteriolen ist bei den SNX Tieren signifikant größer ( $1,74 \pm 0,66 \mu\text{m}/\mu\text{m}$ ) als bei den Sham Tieren ( $1,32 \pm 0,48 \mu\text{m}/\mu\text{m}$ ). Auch die mit Losartan® und Aldactone® behandelten SNX Tiere zeigen einen signifikanten Anstieg. Die Wanddicke der Aorta ist bei den SNX Tieren signifikant größer ( $0,109 \pm 0,011 \text{ mm}$ ) als bei den Sham Tieren ( $0,083 \pm 0,011 \text{ mm}$ ). Die mit Losartan® und Aldactone® behandelten SNX Tiere zeigen ebenfalls signifikant hohe Werte ( $0,109 \pm 0,025 \text{ mm}$ ;  $0,01 \pm 0,017 \text{ mm}$ ).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es unter den vorliegenden experimentellen Bedingungen einer moderaten chronischen Niereninsuffizienz zu einer mäßigen, nicht signifikanten Zunahme der interkapillären Distanz, einer mäßigen, nicht signifikanten linksventrikulären Hypertrophie,

einer Expansion des nicht vaskulären interstitiellen Bindegewebes, sowie einer Wandverdickung intra- und extrakardialer Arterien kommt. Die gleichsinnig auftretenden Veränderungen in den einzelnen Gefäßabschnitten bei experimenteller Niereninsuffizienz zeigen ein unterschiedliches Ansprechen auf die medikamentöse Therapie mit Angiotensin II Rezeptorblocker, was für ein lokal vermitteltes Mediatorsystem bei Urämie spricht. Die Aldosteronblockade zeigte in Gegensatz zu anderen experimentellen Hochdruck- und Hypertrophie-Modellen keine wesentliche Beeinflussung der kardiovaskulären Veränderungen.