

Tanja Arnold-Moos
Dr. med.

Auswirkung einer in utero Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer- und Angiotensin II-Rezeptorantagonisten-Behandlung in antihypertensiver und subantihypertensiver Dosierung auf die Nierenmorphologie bei spontan hypertensiven Ratten vom stroke prone Stamm

Geboren am 23.05.1971 in Mosbach
Reifeprüfung am 15.05.1990 in Neckarbischofsheim
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990 bis WS 1996
Physikum am 03.09.1992 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heilbronn
Staatsexamen am 14.05.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie
Betreuerin: Frau Prof. Dr. med. K. Amann

Verschiedene Nierenerkrankungen sowie systemische Erkrankungen mit Nierenbeteiligung führen letztlich in das Terminalstadium der chronischen Niereninsuffizienz. Morphologisch kommt es, unabhängig von der Art der anfänglichen Nierenschädigung, zur Glomerulosklerose, Gefäßsklerose und interstitiellen Fibrose. Dem Renin-Angiotensin-System und vor allem seiner Effektorsubstanz Angiotensin II wird bei der Entstehung dieser Veränderungen eine kausale Rolle zugeschrieben. Somit liegt es nahe, betroffene Patienten, die zusätzlich noch eine Hypertonie aufweisen, frühzeitig mit Medikamenten zu behandeln, die die Bildung bzw. Wirkung von Angiotensin II hemmen. In der Tat werden in diesem Zusammenhang ACE-Hemmer gerne als Mittel der 1. Wahl eingesetzt. Sie haben sich sowohl in tierexperimentellen als auch in klinischen Studien als besonders nephroprotektiv erwiesen. Auch Angiotensin II-Rezeptorantagonisten zeigten sich bisher in tierexperimentellen Studien erfolgsversprechend. Allerdings gestaltet sich die Behandlung von Patientinnen im gebärfähigen Alter schwierig. Im Zusammenhang mit ACE-Hemmer-Gaben während der Schwangerschaft wird von einem gehäuften Auftreten an Niereninsuffizienzen bei den Föten und Neugeborenen berichtet. Darüberhinaus zeigen sich Wachstumsretardierungen und Ossifikationsstörungen.

Vor diesem Hintergrund erschien es uns sinnvoll, die Auswirkung einer ACE-Hemmer- und Angiotensin II-Rezeptorantagonisten-Behandlung in utero auf die Nierenmorphologie bei SHR-Sp, die als analoges Tiermodell zur genetisch bedingten Hypertonie gelten und früh eine Glomerulosklerose aufweisen, zu untersuchen. Parallel dazu verglichen wir diese Behandlung mit einer chronischen, bis zur 20. Lebenswoche durchgehenden Behandlung. Die ACE-Hemmer-Gaben erfolgten in antihypertensiver und subantihypertensiver Dosierung. Im Alter von 20 Lebenswochen wurden die Tiere narkotisiert und perfundiert, die Nieren wurden lichtmikroskopisch ausgewertet. Zur Bestimmung der durch die Grunderkrankung bedingten Nierenschädigung wurde der Glomeruloskleroseindex (GSI) benutzt. Darüberhinaus wurden anhand von stereologischen Methoden das glomeruläre Volumen, das glomeruläre Kapillarkonvolutvolumen und die Gesamtzahl der Glomeruli bestimmt.

Wir fanden, dass bereits die "in utero"-Behandlung von SHR-Sp Auswirkungen auf die Glomeruloskleroseentwicklung zeigt. Der GSI ließ sich in allen Behandlungsgruppen gegenüber den unbehandelten Kontrollgruppen signifikant senken. Dabei brachte die chronische, bis zur 20. Lebenswoche durchgehende Behandlung keinen zusätzlichen

nephroprotektiven Effekt. Dies deutet auf eine "sensible Phase" in utero hin, in der SHR-Sp sehr empfindlich auf eine pharmakologische Angiotensin II-Blockade reagieren und/oder in der die Glomeruloskleroseentstehung in besonderem Maße beeinflussbar zu sein scheint. Der in unserer Studie beobachtete nephroprotektive Effekt war vom systemischen Blutdruck unabhängig und dürfte auf einer verminderten Angiotensin II-Aktivität beruhen, da ACE-Hemmer und Angiotensin II-Rezeptorantagonisten den GSI vergleichbar senkten.

Ob eine Angiotensin II-Blockade in utero oder postnatal zu Veränderungen an den Glomeruli führt, wird bisher in der Literatur widersprüchlich diskutiert.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass weder die ACE-Hemmer- noch die Angiotensin II-Rezeptorantagonisten-Behandlung in utero sowie zusätzlich postnatal bei SHR-Sp das glomeruläre Volumen, das glomeruläre Kapillarkonvolutvolumen und die Gesamtzahl der Glomeruli verändert. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass Angiotensin II bei der Glomerulogenese nicht wesentlich beteiligt ist.