

Olaf Daum
Dr. med. dent.

Einfluß des zentralen Sympatholytikums Moxonidin in nicht blutdrucksenkender Dosierung auf Veränderungen glomerulärer Zellen und Kapillaren bei experimenteller Niereninsuffizienz

Geboren am 25.07.1971 in Mannheim
Reifeprüfung am 25.06.1991
Studiengang der Zahnmedizin vom WS 1992 bis WS1998
Physikum am 23.03.1995 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Staatsexamen am 04.08.1998 an der Universität Heidelberg

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

Neben Salzretention und Renin-Angiotensin-System wird in letzter Zeit auch eine pathophysiologisch relevante Rolle des sympathischen Nervensystems in der Progression der Neben Salzretention und Renin-Angiotensin-System wird in letzter Zeit auch eine pathophysiologisch relevante Rolle des sympathischen Nervensystems in der Progression der chronischen Niereninsuffizienz diskutiert.

Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist es zu erforschen, inwiefern das zentrale Sympatholytikum Moxonidin in der Lage ist, das Fortschreiten der Niereninsuffizienz unabhängig von einer Reduktion des systemischen Blutdrucks zu beeinflussen.

Es wurden die perfusionsfixierten Nieren von subtotal nephrektomierten Sprague Dawley Ratten 12 Wochen nach dem operativen Eingriff untersucht. Eine Gruppe (M) wurde mit dem zentralen Sympathikusblocker Moxonidin in subantihypertensiver Dosierung (1,5 mg/kg Körpergewicht) behandelt und mit einer unbehandelten SNX Gruppe verglichen (K).

An Semidünnschnitten wurden die Veränderungen der Kapillarisation sowie die Veränderungen der Zahl und Größe von Podozyten, Mesangialzellen und Endothelzellen mittels stereologischer Methoden untersucht. Zusätzlich wurden qualitative elektronenmikroskopische Untersuchungen durchgeführt.

Beim Vergleich der beiden Versuchsgruppen zeigte sich, daß nach Moxonidingabe eine signifikant höhere Volumendichte der Endothelzellen im Glomerulus, eine größere Anzahl Endothelzellen pro Fläche, eine größere mittlere Zahl der Endothelzellen pro Glomerulus und eine größere Gesamtzahl der Endothelzellen pro Glomerulus gemessen werden konnte.

Daraus läßt sich schließen, daß nach Moxonidinbehandlung vergleichsweise mehr Endothelzellen und damit eine bessere Kapillarisation beobachtet werden konnte.

Die Volumendichte und das Gesamtvolumen der Podozyten pro Glomerulus war bei der Versuchsgruppe im Gegensatz zur unbehandelten SNX-Gruppe signifikant höher. Das heißt, daß entweder das Podozytenvolumen angestiegen war oder mehr Podozyten pro Kapillarkonvolut gezählt wurden. Da beide Werte keine statistisch signifikante Unterschiede ergaben, läßt sich diese Frage am vorliegenden Experiment nicht endgültig klären. Da bei der mit Moxonidin behandelten Gruppe im Vergleich zur unbehandelten SNX-Gruppe tendenziell mehr Podozyten pro Filtrationsfläche gezählt werden konnten, als bei den unbehandelten Tieren, liegt die Vermutung nahe, daß die Behandlung mit Moxonidin die Abnahme der Podozyten nach subtotaler Nephrektomie zumindest teilweise verhindern kann.

Die Parameter der Mesangialzellen und Kapillaren wiesen im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede auf, jedoch war das mittlere Mesangialzellvolumen nach Moxonidingabe zwar knapp nicht signifikant, aber doch deutlich geringer als das der unbehandelten SNX Tiere.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, daß das zentral wirkende Sympatholytikum Moxonidin auch in einer nicht blutdrucksenkenden Dosis eine günstige Wirkung auf Endothelzellen und Podozyten besitzt. Die nephroprotektive Wirkung fällt zwar im zellulären Bereich nicht ganz so deutlich aus wie bei der höheren blutdruckwirksamen Dosierung, dennoch konnte auch in dieser Studie ein gewisser positiver Effekt verzeichnet werden. Dadurch konnte bestätigt werden, daß durch eine Hemmung der Aktivität des Sympathikus der Progression einer chronischen Niereninsuffizienz zumindest teilweise vorgebeugt werden kann.

Die vorliegende Untersuchung eröffnet somit neue Therapieansätze, die unter Umständen auch Eingang in die klinische Praxis finden könnten.