

Christoph Koenen

Dr. med.

## **Untersuchungen zum Einfluß von ACE-Hemmern auf den Stoffwechsel proteolytischer Enzyme im Glomerulum diabetischer Ratten**

Geboren am 7. April 1967 in Rheinbach

Reifeprüfung am 20. April 1986 in Euskirchen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom Wintersemester 1987 bis Sommersemester 1994

Physikum am 6. September 1989 der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Basel, Columbia, Missouri und Pforzheim

Staatsexamen am 3. Mai 1994 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. C. Hasslacher

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluß von zwei verschiedenen ACE-Hemmern (Ramipril und Lisinopril) auf die Aktivität von proteolytischen Enzymen, die in den Stoffwechsel der Basalmembranproteine eingreifen, im Glomerulum diabetischer Ratten zu untersuchen.

Nach Diabetesinduktion mittels Streptozotocin wurden die diabetischen Ratten mit dem ACE-Hemmer Lisinopril bzw. Ramipril (in unterschiedlicher Dosis) oder dem Vasodilatator Hydralazin behandelt. Unbehandelte diabetische und gesunde Ratten dienten als Kontrollen. Nach vierwöchiger Behandlung wurde die Eiweißausscheidung im Urin (Gesamtprotein, Albumin, NAG und IgG) bestimmt. Weiterhin erfolgte die Bestimmung von Glyc-Hb im Blut als Verlaufsparemeter für die Stoffwechseleinstellung sowie die Bestimmung der Nierenretentionswerte im Serum. Eine Blutdruckmessung wurde nach zwei und vier Wochen Behandlung durchgeführt. Bei Versuchsende erfolgte dann die Nierenentnahme, die Glomeruli- und Kortex-Isolierung und deren Verarbeitung zu Homogenat. In diesem

Homogenat wurden dann die proteolytische Gesamtaktivität gegen Azocasein sowie die Aktivität von N-Acetyl-Glucosaminidase und  $\beta$ -Glucuronidase bestimmt. Alle diese Enzyme sind als proteolytische Enzyme am lysosomalen Proteinabbau beteiligt.

Bei den Blutdruckmessungen zeigte sich ein leichter Blutdruckanstieg bei den unbehandelten diabetischen Ratten. Die mit Hydralazin, Lisinopril 1,5 mg und Ramipril 1 mg behandelten Tiere zeigten eine durchschnittliche Blutdruckreduktion um 30-50 mmHg gegenüber den unbehandelten. Die Tiere, die mit Ramipril 1  $\mu$ g/l Trinkwasser behandelt wurden, zeigten lediglich eine leichte Blutdruckreduktion.

Die Proteinausscheidung wurde bei allen behandelten diabetischen Tieren gegenüber den unbehandelten signifikant reduziert. Die Reduktion war jedoch bei den mit ACE-Hemmern behandelten Tieren größer als unter der Hydralazintherapie.

Die glomeruläre proteolytische Gesamtaktivität und die Aktivität von N-Acetyl-Glucosaminidase war bei den diabetischen Tieren signifikant verringert. Durch die Behandlung mit den ACE-Hemmern ließ sich die N-Acetyl-Glucosaminidase-Aktivität jeweils signifikant verbessern (Lisinopril 38%, Ramipril unabhängig von der Dosierung um jeweils 50%). Hydralazin bewirkte keine Aktivitätssteigerung.

Die proteolytische Gesamtaktivität ließ sich durch eine Behandlung mit Lisinopril und Ramipril normalisieren. Auch hier zeigte sich kein Einfluß von Hydralazin.

Die  $\beta$ -Glucuronidase-Aktivität war bei den diabetischen Tieren lediglich geringgradig verringert. Hier ließ sich keine Aktivitätssteigerung unter Behandlung nachweisen.

Die Enzymaktivität im Kortex, der mehrheitlich Tubulus- und Interstitiumzellen enthält, zeigte zwischen den einzelnen Gruppen keine Unterschiede. Dies ist ein Hinweis darauf, daß ACE-Hemmer lediglich spezifische Effekte am Glomerulum haben, die sich im Gesamt-Homogenat nicht nachweisen lassen.

Die Aktivität von glomerulären Enzymen, die in den Proteinstoffwechsel der Basalmembran eingreifen, kann also in der Entwicklung der diabetischen Nephropathie eine Rolle spielen. In dieser Arbeit konnte nachgewiesen werden, daß ACE-Hemmer die Aktivität dieser Enzyme beeinflussen. Dieser Effekt kann jedoch nicht allein durch die hämodynamische Wirkung der ACE-Hemmer erklärt werden. So konnte zum einen in der Vergleichsgruppe mit Hydralazin trotz gleicher Blutdrucksenkung ein solcher Effekt nicht beobachtet werden. Weiterhin zeigte sich eine Beeinflussung der glomerulären Enzyme auch unter einer niedrig dosierten

Ramiprilbehandlung, die keine nennenswerte Reduktion des systemischen Blutdruckes bewirkte.

