

Gerrit Mutzek
Dr. med. dent.

Vergleich des Einflusses eines selektiven Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten und eines ACE-Hemmers auf frühe Nierenveränderungen im renalen Schädigungsmodell des renovaskulären Hypertonus (1C-2K)

Geboren am 27.11.1972

Reifeprüfung am 21.05.1992

Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom WS 1992/93 bis SS 1998

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: Prof. Dr. med. Kerstin Amann

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, welchen Einfluß ein selektiver Endothelin-Rezeptor-A-Antagonist auf die Nierenmorphologie von Ratten hat, bei denen experimentell ein renovaskulärer Hypertonus hervorgerufen wurde. Zur Analyse der hierdurch verursachten renalen Schädigungen wurde der Glomerulosklerose-Index, der vaskuläre- und tubulointerstitielle Schädigungsindex semiquantitativ erhoben. Mit Hilfe stereologischer Techniken konnten Glomerulusgröße und -zahl quantitativ erfaßt werden. Parallel wurden schwanzplethysmographische Blutdruckmessungen durchgeführt und die Retentionsparameter Harnstoff und Kreatinin bestimmt.

Als Versuchstiere wurden 45 männliche Sprague-Dawley Ratten in vier Gruppen eingeteilt. Bei den Tieren von drei Versuchsgruppen wurde eine Clip-Operation der rechten Niere durchgeführt. Die scheinoperierte Kontrollgruppe, sowie eine der drei 1C-2K-Gruppen bekamen während der knapp vierwöchigen Versuchsdauer keine Medikamente. Die anderen beiden 1C-2K-Gruppen wurden mit dem selektiven Endothelin-Rezeptor-A-Antagonisten LU 135252 (50 mg/kg Körpergewicht), bzw. dem ACE-Hemmer Trandolapril (0,3 mg/kg Körpergewicht) behandelt.

Die unbehandelten 1C-2K-Tiere entwickelten im Verlauf dieses Experiments eine moderate Niereninsuffizienz – was durch die gegenüber den Kontrolltieren signifikant erhöhten Kreatinin- und Harnstoff-Werte belegt werden konnte. Außerdem litten diese Tiere unter einer arteriellen Hypertonie, welche u.a. in der Zunahme des relativen Gewichts des linken Ventrikels ihren Niederschlag fand. Die ungeclippten Nieren der 1C-2K-Tiere wiesen gegenüber denen der scheinoperierten Tieren eine glomeruläre Hypertrophie, einen erhöhten Glomerulosklerose- sowie tubulointerstitiellen und vaskulären Index auf. Die Therapie mit dem ACE-Hemmer Trandolapril führte zu einem signifikant geringeren systolischen Blutdruck, wie verminderter Glomerulosklerose und geringeren tubulointerstitiellen und vaskulären Läsionen. Die glomeruläre Hypertrophie der 1C-2K-Tiere wurde durch die Medikamente nicht beeinflußt. Demgegenüber hatte die Behandlung der Versuchstiere mit dem Endothelin-Rezeptor-A-Antagonisten LU 125252 in diesem Modell des renovaskulären Hypertonus keine Blutdrucksenkung zur Folge. Trotzdem waren die Glomerulosklerose, der vaskuläre und tubulointestitielle Schädigungsindex signifikant kleiner, die glomeruläre Hypertrophie jedoch unverändert. Somit konnte die Annahme, daß die

Glomeruloskleroseentstehung zumindest teilweise unabhängig von dem Auftreten einer glomerulären Hypertrophie ist, bestätigt werden.

Es läßt sich folgern, daß der nephroprotektive Effekt des ET-RA im 1C-2K-Modell der renovaskulären Hypertonus hauptsächlich auf der Proliferationshemmung proximaler Tubulus- und Glomeruluszellen beruht. In dieser Studie konnte ferner gezeigt werden, daß der ET_A-Rezeptor-Antagonist eine blutdruckunabhängige Protektion der Glomeruli vor Schädigungen zumindest teilweise ermöglicht.

Bei der zukünftigen Therapie des renovaskulären Hypertonus sollte, aufgrund der ähnlichen nephroprotektiven Effekte der ACE-Hemmer und der ET_A-Rezeptor-Antagonisten, der kombinierte Einsatz beider Medikamente durch weitere Studien, v.a. im klinischen Bereich, näher erforscht werden.