

Bernhard Fellmann-Fischer
Dr.med.

Kardiovaskuläre Veränderungen bei Niereninsuffizienz (5/6 Nephrektomie) im Vergleich zum renovaskulären Hypertonus (two-kidney, one-clip): eine 10-wöchige tierexperimentelle Studie an der Ratte

Geboren am 15.07.1971 in Groß-Gerau
Reifeprüfung am 10.06.1991 in Darmstadt
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1992 bis SS 1999
Physikum am 15.03.1994 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Bad Mergentheim und Sta Maria (Schweiz)
Staatsexamen am 10.05.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie
Doktormutter: Prof. Dr. med. K. Amann

Es ist bekannt, daß qualitative kardiovaskuläre Organveränderungen der Niereninsuffizienz sich nicht wesentlich von denen des renovaskulären Hypertonus unterscheiden. Gemeinsame Pathomechanismen bei beiden Erkrankungen sind der erhöhte Sympathikotonus und die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems. Insbesondere bei der Niereninsuffizienz kommen noch weitere Mechanismen hinzu.

Um spezifische Ausprägungen urämischer Organveränderungen zu postulieren, ist ein Vergleich mit dem renovaskulären Hypertonus notwendig. Voraussetzung hierbei ist ein nicht signifikanter Unterschied des Bluthochdrucks. Der Vergleich wird in dieser Arbeit an Hand eines zehnwöchigen Sprague-Dawley-Ratten-Experimentes durchgeführt. Der renovaskuläre Hypertonus wurde mit Hilfe einer einseitigen Nierenarterienstenose nach dem GOLDBLATT-Modell 2K1C ("two-kidney, one clip") induziert (NAS-Gruppe: n=12). Die Niereninsuffizienz wurde mit Hilfe einer 5/6 Nephrektomie simuliert (SNX-Gruppe: n=12). Beide Modelle wurden mit einer scheinoperierten Kontrolle verglichen (Kontrolle: n=8). Bedingt durch operative Ausfälle und strikte Ausschlußkriterien reduzierte sich die auswertbare Tieranzahl auf: NAS-Gruppe: n=8, SNX-Gruppe: n=9, Kontrolle n=7. Untersucht wurden Blutdruck, Puls, linksventrikuläre Masse, Blutwerte und mit Hilfe morphometrischer und stereologischer Verfahren die Veränderungen des Myokards, der intramyokardialen Arteriolen, der Aorta und der Mesenterialarterie. Die relativ kleine Tieranzahl rechtfertigt sich aus logistischen Gründen, sie ist vergleichbar mit anderen Studien, die ein ähnliches Versuchsdesign aufweisen.

Die Blutdruckmessung wurde schwanzplethysmographisch (tail-cuff-Methode) in einem zweiwöchigen Abstand am wachen Tier durchgeführt. Um herauszufinden, wie gut die schwanzplethysmographische Blutdruck- und Pulsmessung mit der blutigen Blutdruck- und Pulsmessung korreliert, wurde ein Parallelversuch durchgeführt. Dieser wies zum einen eine gute Korrelation des Pulses nach, zum anderen zeigte er, daß bei einem Puls kleiner 300/min die schwanzplethysmographische Messung wesentlich zu niedrige Werte mißt. Außerdem wurde mit Hilfe einer multiplen Regression eine Abhängigkeit des schwanzplethysmographischen Blutdrucks vom Puls nachgewiesen. Dies bedeutet, daß ein Abgleich der Blutdruckwerte mit Hilfe des Pulses eine bessere Korrelation zwischen der schwanzplethysmographischen und der blutigen Meßmethode ergibt. Im Hauptversuch wurde

der Blutdruck der Tiere in einem nicht narkotisierten Zustand gemessen. Dadurch erklärt sich, warum bei den Tieren des Hauptversuches der Puls grundsätzlich größer als 300/min war.

Bei der SNX-Gruppe verdient es festgehalten zu werden, daß die Niereninsuffizienz bei der 5/6 Nephrektomie gering ausgeprägt war, sie war nicht präterminal. Man kann sie daher als Niereninsuffizienz im Anfangsstadium bezeichnen. Die Ausprägung der Niereninsuffizienz in diesem Versuch ist durchaus vergleichbar mit anderen Versuchen, die mit dem Modell der 5/6 Nephrektomie arbeiteten.

Der Bluthochdruck war moderat. Während der Blutdruck der NAS- und der SNX-Gruppe zu allen Meßzeitpunkten gegenüber der Kontrolle signifikant anstieg, zeigte der Puls keine Unterschiede. Der Blutdruck der SNX-Gruppe lag tendenziell unter dem der NAS-Gruppe, ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand jedoch zu keinem Meßzeitpunkt. Oben genannte Voraussetzung war damit gegeben.

Aus den bereits genannten Gründen erhebt die Arbeit weder den Anspruch auf Fälle einer terminalen Niereninsuffizienz noch auf Fälle mit exzessiver Hypertonie zuzutreffen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß sich sowohl die linksventrikuläre Masse als auch die kardiovaskuläre Morphologie der SNX-Gruppe von der NAS-Gruppe nicht signifikant unterschied. Einzig der Lumendurchmesser von Aorta und Mesenterialarterie war bei der SNX-Gruppe signifikant gegenüber der NAS-Gruppe erniedrigt.

Die Organveränderungen im kardiovaskulären System korrelieren gut mit der Höhe des Blutdrucks. Auf Grund des Versuchsaufbaus kann aber keine Aussage darüber gemacht werden, inwieweit diese vom physikalisch-mechanischen Streß des Hochdrucks oder von neurohumeralen Faktoren beeinflusst werden. Schließlich könnten auch unterschiedliche Faktoren die gleichen Veränderungen bei beiden Gruppen induziert haben. Auch bleibt unklar, ob die Organveränderungen mehr Auswirkung denn Ursache der Hypertonie sind. Wegen der Ähnlichkeit der Ausprägung der Organveränderungen kann jedoch vermutet werden, daß die kardiovaskulären Morphologien beider Modelle auf ähnliche Pathomechanismen zurückzuführen sind. Hier ist die Bedeutung des Renin-Angiotensin-Systems hervorzuheben. Bei gleichem Versuchsaufbau würde die Reninaktivität Aufschluß bringen, auf deren Bestimmung wegen des erheblichen methodischen Aufwandes in diesem Versuch verzichtet werden mußte.

Die tierexperimentelle Bedeutung der Arbeit liegt darin, daß sich Aussagen von Studien, die das Modell der 5/6 Nephrektomie benutzen, relativieren. Hier muß kritisch die Frage gestellt werden, inwieweit sich deren Aussagen auf die Urämie per se, oder vielmehr auf den Hypertonus beziehen. Die klinische Bedeutung der Arbeit liegt in der Vermutung, daß kardiovaskuläre Veränderungen im Anfangsstadium der Nieren-insuffizienz primär durch die systemischen und lokalen Mechanismen des Renin-Angiotensin-Systems und dem erhöhten Sympathikotonus bedingt sind. Zur Bestätigung dieser Vermutung sind weitere Versuche notwendig.