

Bettina Köhl  
Dr. med. dent.

## **Experimentelle Untersuchungen zur Verzögerung der Progression der chronischen Niereninsuffizienz unter Niedrigphosphatdiät**

Geboren am 10.09.1970 in Heilbronn a. N.  
Reifeprüfung am 08.05.1990 in Eppingen  
Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom SS 1992 bis SS 1998  
Physikum am 04.10.1995 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Staatsexamen am 24.07.1998 an der Universität Heidelberg

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

Ein charakteristisches Merkmal chronischer Nierenerkrankungen ist es, daß nach eingetretener Nierenschädigung ein fortschreitender Verlust der Nierenfunktion (sogenannte Progression) beobachtet wird.

Es gilt heute als gesichert, daß neben immunologischen Faktoren, Störungen der renalen Hämodynamik (Verlust der Autoregulation), Hypertonus, diätetische Faktoren, speziell hohe Zufuhr von Eiweiß und Kochsalz, sowie Lebensalter, Geschlecht u.s.w. eine Rolle für das Fortschreiten der Erkrankung spielen. In letzter Zeit gab es Anhaltspunkte, daß das Risiko der Progression auch durch den Calcium-Phosphatspiegel beeinflusst wird.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den möglichen Einfluß einer phosphatreichen bzw. phosphatarmen Diät auf die typischen, bei experimenteller chronischer Niereninsuffizienz auftretenden Veränderungen der Nierenmorphologie zu untersuchen, insbesondere auf morphologische Indikatoren der Nierenschädigung (GSI, tubulointerstitielle und vaskuläre Veränderungen) sowie auf Parameter, die für das Risiko der Progression relevant sind.

Untersucht wurde das Modell der zweizeitig subtotal nephrektomierten Sprague-Dawley Ratten, die für 8 Wochen nach chirurgischer Nierenteilresektion und mäßiggradiger Niereninsuffizienz mit phosphatreicher oder phosphatarmer Diät behandelt. Als Kontrollgruppen dienten mit identischer Diät behandelte scheinoperierte Tiere.

Die phosphatreich ernährten Tiere hatten erwartungsgemäß im Vergleich zu phosphatarm ernährten subtotal nephrektomierten Tieren höhere Phosphatspiegel.

Die PTH-Spiegel waren unter phosphatreicher Kost bei den scheinoperierten Tieren entsprechend hoch (103 pmol/l  $\hat{=}$  45) und wurden durch subtotale Nephrektomie nicht weiter erhöht (114 pmol/l  $\hat{=}$  74). Die PTH-Werte lagen unter phosphatarmer Diät sowohl bei den scheinoperierten Kontrolltieren als auch bei den subtotal nephrektomierten Tieren signifikant niedriger.

Weiterhin führte die subtotale Nephrektomie (SNX) zu einer mäßiggradigen Niereninsuffizienz, belegt durch geringfügig, aber signifikant erhöhte Serum-Kreatinin-Spiegel.

Die SNX-Tiere mit phosphatreicher Diät wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöhte Nierengewichte (1439 mg  $\hat{=}$  250 versus 940 mg  $\hat{=}$  168) auf. Diese Gewichtszunahme trat trotz subtotaler Nephrektomie unter phosphatarmer Diät nicht auf.

Da große Glomeruli für die Entwicklung einer Glomerulosklerose besonders anfällig; daher ist von besonderem Interesse, daß unter phosphatreicher Diät die subtotal nephrektomierten

Tiere im Vergleich zur Kontrollgruppe einen signifikant ( $p < 0,05$ ) höheren Glomeruloskleroseindex ( $0,93 \pm 0,06$  versus  $0,77 \pm 0,04$ ) und signifikant höhere glomeruläre Volumina ( $6,2 \cdot 10^6 \mu\text{m}^3 \pm 0,9$  versus  $4,6 \cdot 10^6 \mu\text{m}^3 \pm 0,7$ ) aufwiesen. Beide Veränderungen traten bei subtotaler Nephrektomie unter phosphatarmer Kost in signifikant geringerem Maße auf.

Auf die tubulointerstitiellen und vaskulären Veränderungen hatte bei den subtotal nephrektomierten Tieren weder die phosphatreiche noch die phosphatarme Kost einen signifikanten Einfluß, allerdings zeigt sich bei den tubulointerstitiellen Veränderungen ein Trend zu niedrigeren Werten bei phosphatarm ernährten Tieren. Ebenso blieb die Anzahl der Glomeruli pro Fläche, pro Volumen, bzw. pro Niere nach subtotaler Nephrektomie unbeeinflußt von der Phosphatzufuhr.

Die Untersuchungen belegen, daß der Phosphatgehalt der Diät sowohl die Hypertrophie der Glomeruli, als auch die Glomerulosklerose beeinflusst, d.h. die Progression der chronischen Niereninsuffizienz aggraviert.

Die durch Hyperphosphatämie bedingten funktionellen Veränderungen der Niere bei chronischer Niereninsuffizienz konnten bisher nur mit Kalzifizierungen der Niere, als morphologische Ursache des fortschreitenden Funktionsverlustes, in Zusammenhang gebracht werden.

Die in unserer Arbeit gefundenen nachteiligen Effekte der hohen Phosphatzufuhr auf die Nierenmorphologie ermöglichen, die funktionelle Verschlechterung in direktem Zusammenhang mit einer glomerulären Schädigung zu sehen.

Daraus ergibt sich ein weiteres wichtiges Argument für die strenge Einhaltung einer Normophosphatämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, insbesondere weil Hyperphosphatämie nicht nur funktionelle Störungen der Ausscheidungstätigkeit der Niere bedingt, sondern weitgehend irreversible strukturelle Schäden verursacht, die ihrerseits die Progression der chronischen Niereninsuffizienz vorantreiben.