

Marc Thomas Holzinger

Dr. med. dent.

## **Einfluß von 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D<sub>3</sub> auf glomeruläre Zell- und Kapillarveränderungen bei experimenteller chronischer Niereninsuffizienz**

Geboren am 25.05.1970 in Kirchheim/Teck

Reifeprüfung am 17.05.1990 in Stuttgart/Bad Cannstatt

Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom SS 1993 bis SS 1998

Physikum am 02.10.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Staatsexamen am 27.07.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Frau Prof. Dr. med. Kerstin Amann

Der 16-wöchige Versuch wurde an 29 männlichen Sprague-Dawley Ratten durchgeführt, wovon randomisiert 15 einer Scheinoperation und 14 einer subtotalen Nephrektomie zur Erzeugung einer chronischen Niereninsuffizienz unterzogen wurden.

Die Tiere beider Gruppen wurden entweder mit Lösungsmittel (Äthanol) oder 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D<sub>3</sub> (Dosis 3ng/100g Körpergewicht/Tag) durch osmotische Minipumpen behandelt und paargefüttert. Durch die subtotale Nephrektomie und Behandlung mit Äthanol kam es zu einer Hypertrophie der Restniere (mittleres glomeruläres Volumen  $2,69 \pm 0,21$  versus  $1,44 \pm 0,17$  [ $\times 10^6 \mu\text{m}^3$ ] bei Kontrolltieren) und einer Zunahme der Glomerulosklerose (Glomeruloskleroseindex  $1,25 \pm 0,17$  versus  $0,54 \pm 0,07$  bei Kontrolltieren [Inauguraldissertation von Dr. U. Schwarz 1997]). Die Ergebnisse unter 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D<sub>3</sub>-Behandlung lagen signifikant niedriger als bei den unbehandelten SNX-Tieren (mittleres glomeruläres Volumen  $1,81 \pm 0,16$  versus  $2,69 \pm 0,21$  [ $\times 10^6 \mu\text{m}^3$ ] resp. Glomeruloskleroseindex  $0,93 \pm 0,11$  versus  $1,25 \pm 1,17$ ).

Die Untersuchung der glomerulären Kapillaren zeigte, daß es durch SNX zur Zunahme der Gesamtlänge der Kapillaren pro Niere ( $L_{\text{Kap}}$ ) kam, wohingegen die Gesamtlänge der Kapillaren pro Volumeneinheit ( $L_{\text{V}_{\text{Kap}}}$ ), wie auch die Filtrationsfläche der Kapillaren pro

Niere (FF) abnahmen. Durch die Gabe von  $1,25(\text{OH})_2\text{Vitamin D}_3$  veränderten sich diese Parameter signifikant in Richtung der Werte der scheinoperierten Kontrolltiere.

Durch die mikroskopische Analyse der Semidünnschnitte zeigte sich eine veränderte Feinstruktur des Glomerulus. Nach subtotaler Nephrektomie ergab sich eine Mesangialzell- und Endothelzellproliferation. So stieg die Anzahl der Mesangialzellen pro Glomerulum ( $102,6 \pm 7,6$  versus  $53,7 \pm 7,1$  bei Kontrolltieren) wie auch die Zahl der Mesangialzellen pro Filtrationsfläche ( $927 \pm 206$  versus  $501 \pm 117$  [ $1/\text{cm}^2$ ] bei Kontrolltieren). Auch die Endothelzellzahl nahm signifikant zu ( $383 \pm 34,0$  versus  $201 \pm 24,1$  bei Kontrolltieren).

Nach SNX und Behandlung mit  $1,25(\text{OH})_2\text{Vitamin D}_3$  waren Mesangial- und Endothelzellzahl pro Glomerulum signifikant kleiner.

Andersartige Veränderungen fanden sich bei den Podozyten: Hier kam es durch Hypertrophie des Nierengewebes nach SNX zu einer Rarefizierung der Podozyten pro Glomerulum ( $81 \pm 8,7$  versus  $98 \pm 17,3$  bei Kontrolltieren) bei gleichzeitiger Zunahme des mittleren Podozytenvolumens ( $5771 \pm 1292$  versus  $4207 \pm 732$  [ $\mu\text{m}^3$ ] bei Kontrolltieren). Nach Vitamin  $\text{D}_3$ -Zufuhr war die Podozytenzahl pro Glomerulum signifikant größer und das mittlere Podozytenvolumen signifikant kleiner.

Die vorliegende Studie zeigte eindrucksvoll den Einfluß von  $1,25(\text{OH})_2\text{Vitamin D}_3$  auf glomeruläre Zell- und Kapillarveränderungen:

Die chronische Zufuhr von  $1,25(\text{OH})_2\text{Vitamin D}_3$  mit osmotischen Minipumpen bewirkte bei subtotal nephrektomierten Ratten eine geringere glomeruläre Hypertrophie, eine schwächer ausgeprägte Glomerulosklerose, sowie auf zellulärer und kapillärer Ebene eine geringere Mesangial- und Endothelzellhyperplasie bzw. einen geringer ausgeprägten Podozytenverlust pro Glomerulum und eine geringere Podozytenhypertrophie.

Es bleibt die Frage offen, ob die gesicherten Effekte von  $1,25(\text{OH})_2\text{Vitamin D}_3$  bei moderater experimenteller chronischer Niereninsuffizienz auch auf fortgeschrittene Stadien der Niereninsuffizienz extrapoliert werden dürfen.

In der vorliegenden Studie wurde bewußt eine geringere Reduktion der Nephrone vorgenommen, um Störfaktoren wie Hypercalcämie und Hyperphosphatämie, aber auch schwere Hypertonie ausschließen zu können und somit zu einer eindeutigen Interpretation zu gelangen.

Zusammenfassend und abschließend kann somit gesagt werden, daß die Verabreichung von  $1,25(\text{OH})_2\text{Vitamin D}_3$  zur Suppression des sekundären Hyperparathyreoidismus keine

nachteiligen, sondern im Gegenteil positive Auswirkungen auf die Progression der Niereninsuffizienz hat.