

Ulrich Wilhelm Seidl  
Dr. med.

## **Das Kallikrein-Kinin-System und seine Beteiligung an der Diabetischen Nephropathie bei Streptozotocin-induziertem Diabetes mellitus im Tiermodell**

Geboren am 23.06.1971 in Ludwigshafen am Rhein  
Reifeprüfung am 26.05.1990 in Schifferstadt  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991 bis SS 1998  
Physikum am 24.08.1993 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg und Houston/Texas (USA)  
Staatsexamen am 11.11.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. E. Ritz

In der Arbeit werden im Tiermodell mit paargefütterten Streptozotocin-(STZ-)diabetischen Ratten die Veränderungen nach zwölfwöchiger Krankheitsdauer untersucht. Dabei erweist sich die Blutglukose als Ausdruck der diabetischen Stoffwechsellage der STZ-behandelten Tiere gegenüber den Kontrollen als deutlich erhöht. Die GFR ist auf ca. 40% des Wertes der gesunden Tiere erniedrigt. Dies spricht ebenso wie die beobachtete Proteinurie für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie. Die Diabetiker-Gruppe zeigt dabei einen, gemessen an Flüssigkeitsaufnahme und -ausscheidung, dreifach erhöhten Flüssigkeitsumsatz, was als typische Begleiterscheinung bei Glukosurie mit vermehrter Diurese bei Diabetes mellitus zu werten ist. Als Ausdruck der katabolen Stoffwechsellage beträgt das Gewicht der STZ-diabetischen Tiere bei Versuchende durchschnittlich weniger als ein Viertel des Gewichts der gesunden Tiere. Der Blutdruck, gemessen als arterieller Mitteldruck, ist im Vergleich beider Gruppen unverändert.

Hinsichtlich der renalen Kallikrein-Produktion und -Exkretion zeigt sich eine signifikante Verminderung sowohl von PräKLK als auch von KLK im Urin der diabetischen Tiere. Trotz dieses Befundes, der eine insgesamt verminderte Aktivität des renalen KKS vermuten lässt, erweist sich Bradykinin im Urin der paargefütterten diabetischen Tiere gegenüber der Kontrollen als ca. vierfach erhöht. Bei einer zusätzlichen Gruppe STZ-diabetischer Ratten, die vollen Zugriff auf die Nahrung hatten und eine erhöhte Nahrungs- und Proteinmenge aufnehmen konnten, ist die Bradykinin-Ausscheidung im Urin um mehr als das Zehnfache erhöht. Die erhöhte BK-Exkretion ist somit keine Folge des Proteinmangels bei Paarfütterung. Es stellt sich nun die Frage, woher das vermehrt ausgeschiedene BK stammt. Prinzipiell ist ein prärenal, renaler oder postrenal Ursprung zu diskutieren. Für einen prärenal Ursprung spricht der Umstand, dass sowohl ProKLK als auch BK im Plasma der STZ-diabetischen Tiere erhöht gefunden werden. Im Rahmen der Proteinurie bei den Diabetikern können Komponenten eines aktivierten Plasma-KKS, die normalerweise nicht in nennenswertem Umfang filtriert werden, die Basalmembran passieren und damit unter anderem zum BK-Anstieg im Urin führen. Dies setzt allerdings eine verminderte Aktivität der renalen kininabbauenden Enzyme voraus.

Für eine Aktivierung des renalen KKS mit vermehrter BK-Bildung und BK-Ausscheidung spricht der Befund einer vermehrten Bildung der Kinin-Vorstufen HMW- und LMW-Kininogen im Nierenkortex. Gleichzeitig ist das kinin-abbauende ACE und, wie wir in einer weiteren Studie zeigen konnten, die NEP 24.11 im Nierenkortex vermindert aktiv.

Prinzipiell ist auch denkbar, dass eine postrenale Kininformation in den ableitenden Harnwegen zum beobachteten Anstieg von BK im Urin geführt hat. Dieser Weg ist jedoch, auch angesichts der verminderten KLK-Aktivität im Urin, eher unwahrscheinlich. Die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Aktivierung des renalen KKS stellt möglicherweise einen Mechanismus zur Aufrechterhaltung der renalen Durchblutung im beobachteten Stadium der diabetischen Nephropathie dar. Die genaue Bedeutung der Befunde bedarf jedoch noch einer weiteren Klärung.