



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Auswirkungen einer antihypertensiven Therapie mit Amlodipin oder Enalapril auf das circadiane Blutdruckprofil und Endorganschäden bei hypertensiven TGR(mREN2)27 Ratten

Autor: Lutz Huser
Institut / Klinik: Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Doktorvater: Prof. Dr. B. Lemmer

In der vorliegenden Arbeit wurden transgen-hypertensive TGR(mREN2)27-Ratten mit dem Calcium-Kanalblocker Amlodipin oder dem ACE-Hemmer Enalapril behandelt. Damit sollte geprüft werden, wie sich die Behandlung auf das circadiane Blutdruckprofil, die Myokardhypertrophie und renale Endorganschäden auswirkt.

TGR-Ratten (n=24) wurden im Alter von 11 Wochen in drei Gruppen (je n=8) mit vergleichbaren Blutdruckmittelwerten eingeteilt. Eine Gruppe wurde mit dem Calcium-Kanalblocker Amlodipin und die zweite mit dem ACE-Hemmer Enalapril behandelt. Die dritte Gruppe diente als Kontrolle und wurde nicht behandelt. Die Behandlung erfolgte oral als Trinkwasserzusatz über einen Zeitraum von 8 Wochen. Die Dosierungen der Medikamente wurden so gewählt, daß sich in beiden Verumgruppen vergleichbare Blutdrucksenkungen einstellten. Damit lag die durchschnittliche Amlodipin-Dosis bei etwa 40 mg/kg/d und die durchschnittliche Enalapril-Dosis bei etwa 4 mg/kg/d. Als zusätzliche Kontrolle für die kardialen Parameter diente eine altersentsprechende normotensive Gruppe Sprague-Dawley-Ratten (n=8). Systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz und motorische Aktivität wurden bei allen TGR-Ratten telemetrisch gemessen. Diurese, Proteinurie und Albuminurie wurden für alle Tiere einmal vor und einmal am Ende der Behandlungsphase bestimmt. Rechts- und linksventrikuläre Gewichte wurden nach der Behandlungsphase gemessen.

Durch perorale Anwendung des Calcium-Kanalblockers Amlodipin oder des ACE-Hemmers Enalapril konnte bei TGR-Ratten eine signifikante Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks und eine Glättung des inversen Tag-Nacht-Blutdruckprofils herbeigeführt werden. Dabei blieben Herzfrequenz und motorische Aktivität weitgehend unverändert. Sowohl Amlodipin als auch Enalapril führten zu einer vollständigen Rückbildung der rechts- und linksventrikulären Hypertrophie. Enalapril hatte einen größeren antiproteinurischen Effekt als Amlodipin. Unter Enalapril nahmen Proteinurie und Albuminurie im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe signifikant ab. Amlodipin führte zwar ebenfalls zu einer Abnahme der Proteinurie und Albuminurie, jedoch weniger ausgeprägt als Enalapril und nicht signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Kardiale und renale Endorganschäden bei TGR-Ratten können durch antihypertensive Behandlung vermindert werden. Die Höhe des Blutdrucks war für die kardiale Endorganschädigung von entscheidender Bedeutung, da beide Antihypertensiva die Myokardhypertrophie gleichermaßen verminderten. Eine Normalisierung der renalen Protein- und Albuminurie konnte nur durch den ACE-Hemmer Enalapril erreicht werden, was für eine Beteiligung des Renin-Angiotensin-Systems an der Entstehung renaler Endorganschäden spricht. Ob die in beiden Behandlungsgruppen erreichte Glättung des vor Behandlung inversen Tag-Nacht-Blutdruckprofils bei TGR-Ratten zu einer verminderten Endorganschädigung beiträgt, kann nicht abschließend beurteilt werden. Die vorliegende Arbeit zeigt, daß in TGR-Ratten, einem Tiermodell der sekundären Hypertonie, Auswirkungen einer antihypertensiven Therapie auf kardiovaskuläre Endorganschäden in einem relativ kurzen Behandlungszeitraum untersucht werden können.