

Isabelle Gracia Kurek
Dr. med. dent.

Der Einfluss der antihypertensiven Monotherapie mit Losartan bzw. Aldactone auf die Progression der experimentellen Niereninsuffizienz.

Geboren am 05.08.1970 in Kattowitz
Reifeprüfung am 14.06.1991 in Sigmaringen
Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom SS 1992 bis SS 1998
Physikum am 07.08.1995 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Staatsexamen am 10.08.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach : Pathologie
Doktorvater : Frau Prof. Dr. med. Kerstin Amann

Bei der Pathogenese und Progredienz der chronischen Niereninsuffizienz spielen neben der arteriellen, renalen und glomerulären Hypertonie Veränderungen im Wasser-Elektrolyt-Haushalt wie erhöhte Natriumretention und eine gesteigerte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems eine wichtige Rolle. Im Modell der experimentellen Niereninsuffizienz führte die subtotale Nephrektomie zur Glomeruloskleroseentwicklung, begleitet von tubulointerstitiellen und vaskulären Veränderungen des Nierenparenchyms. Weiterhin kam es durch die subtotale Resektion zu einer Hypertrophie der Restniere und zu Glomerulumhypertrophie. An der Entstehung der Glomerulosklerose sind sowohl hämodynamische (glomeruläre Hypertonie), als auch nicht hämodynamische Mechanismen (glomeruläres Wachstum) beteiligt. Da das RAAS und vor allem Angiotensin II bei beiden Mechanismen eine wichtige Rolle spielen, stellt die Therapie mit einem Angiotensin II-Rezeptorantagonisten bzw. einem Aldosteronantagonisten eine entscheidende Möglichkeit zur Progressionsverlangsamung dar.

Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es, tierexperimentell zu untersuchen, inwieweit die antihypertensive Monotherapie mit einem Angiotensin II-AT1-Rezeptorblocker Losartan bzw. mit einem Aldosteron-Antagonisten Aldactone die Progression der experimentellen Niereninsuffizienz positiv beeinflusst. Dies wurde anhand semiquantitativer und quantitativer Untersuchungen im Modell der experimentellen Niereninsuffizienz an subtotal nephrektomierten Ratten geprüft.

Versuchsplanung

47 männliche Sprague-Dawley Ratten wurden randomisiert und in 6 folgende Gruppen aufgeteilt: 1: SHAM, 2: SHAM+LOS, 3: SHAM+ALD, 4:SNX, 5: SNX+LOS, 6: SNX+ALD. Die ersten drei Gruppen wurden scheinoperiert, die drei letzten einer zweizeitigen subtotalen Nephrektomie unterzogen. Nach einer Erholungsphase wurde mit der medikamentösen Behandlung begonnen, entweder mit Losartan (7,1mg/KG) oder mit Aldactone (100mg/KG). Nach einer Versuchsdauer von 8 Wochen wurde das Experiment mit einer retrograden Perfussion beendet. Nach der Organfixation und der histologischen Gewebeaufarbeitung wurden anhand der Paraffinschnitte die Veränderungen der zonalen Nierenarchitektur und die Glomerulumgeometrie mit Hilfe stereologischer Verfahren quantitativ morphometrisch untersucht. Als Index der Progression wurden Glomeruloskleroseindex, sowie die tubulointerstitiellen und vaskulären Läsionen erfasst.

Ergebnisse

Der Glomeruloskleroseindex war nach der subtotalen Nephrektomie signifikant erhöht und wurde mit Aldactone und v.a. Losartan signifikant reduziert. Ein signifikanter Anstieg der tubulointerstitiellen und vaskulären Läsionen nach der subtotalen Nephrektomie konnte bei den tubulointerstitiellen Veränderungen durch beide Medikamente signifikant reduziert werden, die vaskulären Läsionen wurden lediglich mit Aldactone signifikant reduziert. Die Blutdruckwerte der SNX-Tiere lagen signifikant höher als die der SHAM-Tiere, sie wurden mit Losartan normalisiert, mit Aldactone nur tendenziell reduziert. Die kompensatorische Hypertrophie der Restniere nach subtotaler Nephrektomie wurde experimentell bestätigt: das absolute Nierengewicht und das Gesamtvolumen der Niere der SNX-Tiere lagen signifikant höher als die der SHAM-Gruppe. Die Hypertrophie konnte mit Losartan und v.a. Aldactone weitgehend verhindert werden. Die Anzahl der Glomeruli/Niere lag bei den SNX-Tieren signifikant niedriger als bei den SHAM-Tieren. Gleichzeitig zur Hypertrophie der Restniere trat bei den SNX-Tieren auch eine glomeruläre Hypertrophie auf. Das mittlere Volumen eines Glomerulus in der SNX-Gruppe lag signifikant höher als bei den SHAM-Tieren, und wurde mit Losartan und v.a. mit Aldactone zwar nicht signifikant, jedoch tendenziell reduziert.

Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie wurde die nephroprotektive Wirkung des Angiotensin-II-AT1-Antagonisten Losartan und des Aldosteron-Antagonisten Aldactone auf die Progression der experimentellen Niereninsuffizienz bestätigt und erhärtet. Überraschenderweise konnte das Diuretikum und Aldosteronantagonist Aldactone in einer den Blutdruck nicht beeinflussenden Dosis ähnliche nephroprotektive Effekte wie die des Angiotensin-II-AT1-Antagonisten Losartan in einer Blutdruck senkenden Dosierung vorweisen. Die Arbeitshypothese, dass Losartan und Aldactone als zellproliferationshemmende Substanzen die Ausprägung der Glomerulosklerose und das kompensatorische Wachstum des Restparenchyms vermindern und somit zu einer Progressionsverlangsamung der chronischen Niereninsuffizienz führen, konnte bestätigt werden. Diese Untersuchungen bestätigen, dass das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und vor allem Angiotensin II und auch Aldosteron eine wichtige Rolle beim Fortschreiten der Nierenschädigung spielen. Durch die Blockade des RAAS und durch die Hemmung von Angiotensin II und Aldosteron, kann der Progression der chronisch progredienten Niereninsuffizienz vorgebeugt werden.