

Hildegard Elisabeth Donders

Dr.med.

Effekte von Nikotin-/Tabakkondensatapplikation und Sympathikusblockade auf kardiovaskuläre Veränderungen bei experimenteller Niereninsuffizienz im Modell der subtotal nephrektomierten Ratte

Geboren am 15.02.1973 in Göppingen

Reifeprüfung am 23.05.1992 in Ebersbach an der Fils

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/1994 bis WS 2000

Physikum am 27.03.1996 an der Universität Leipzig

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Karlsbad-Langensteinbach

Staatsexamen am 03.11.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. Kerstin Amann

In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, welchen Einfluß Nikotin-/Tabakkondensatapplikation auf kardiovaskuläre Veränderungen der nach subtotaler Nephrektomie chronisch niereninsuffizienten Ratte hat. Ferner wurde eruiert, inwiefern eine gleichzeitige Sympathikusblockade Nikotin-/Tabakkondensat-vermittelte Veränderungen beeinflusst. Hierzu wurden männliche Sprague-Dawley Ratten in vier Versuchsgruppen eingeteilt, von denen drei zweizeitig subtotal nephrektomiert und eine scheinoperiert wurden. Zwanzig Wochen wurde daraufhin eine der niereninsuffizienten Gruppen mit Moxonidin und Nikotin-/Tabakkondensat behandelt, eine andere bekam nur das Nikotin-/Tabakkondensat und die dritte erhielt eine Azetonlösung. Der scheinoperierten Gruppe wurde ebenfalls das Nikotin-/Tabakkondensat verabreicht. Eine unbehandelte scheinoperierte Kontrollgruppe wurde aus einem parallelen Versuch herangezogen. Am Ende der Studie wurden die Tiere perfusionsfixiert und halbdünne Kunststoffschnitte von Herzen und Aorten angefertigt und anschließend mit morphometrischen und stereologischer Methoden ausgewertet. Ermittelt

wurden Wandveränderungen intramyokardialer Arteriolen, Längendichte intramyokardialer Kapillaren, Volumendichte des interkardiomyozytären Bindegewebes und Veränderungen der Aortenmedia.

Deutliche strukturelle Veränderungen waren an den intramyokardialen Arteriolen nach Behandlung mit Moxonidin und/oder Nikotin-/Tabakkondensat an niereninsuffizienten und scheinoperierten Tieren zu beobachten; ein hemmender Einfluß des Sympatholytikums auf Mediaflächenzunahme und Wandverdickung, wie sie für die Niereninsuffizienz typisch sind, war nicht zu erkennen. Die beobachtete Lumenminderung könnte als Analogie zu bei Rauchern angiographisch nachzuweisenden Lumenminderungen der Koronarien gedeutet werden und über eine Herabsetzung der Ischämietoleranz des Herzens für die erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Folgeerscheinungen wie z.B. den kardialen Herztod mitverantwortlich sein. Dieser Effekt konnte durch gleichzeitige Moxonidin-Verabreichung abgeschwächt werden. Da der Vergleich zu unbehandelten Tieren aus parallelen Studien nicht uneingeschränkt gelang, konnten die pathologischen Veränderungen gegenüber dem Normalzustand nicht quantifiziert werden. Die für Niereninsuffizienz typische Rarefizierung intramyokardialer Kapillaren war eindeutig nachzuweisen. Unter Comedikation mit Moxonidin war diese Veränderung weniger deutlich ausgebildet, was besonders unter Ischämiebedingungen günstig für den Patienten ist. Auf die interstitielle Fibrose hatte die Anwendung von Nikotin-/Tabakkondensat keinerlei Einfluß; Sympatholyse vermochte die fibrotischen Veränderungen erneut in positiver Weise zu beeinflussen. An der Aorta fanden sich Veränderungen, die sowohl durch Niereninsuffizienz als auch die Verabreichung des Nikotin-/Tabakkondensats hervorgerufen worden sein konnten; Sympatholyse wirkte sich nicht nennenswert aus.

Insgesamt liefert diese Untersuchung Hinweise auf die Verstärkung einiger bei Niereninsuffizienz auftretender kardialer Veränderungen durch Nikotin-/Tabakkondensatapplikation, die teilweise durch Comedikation mit Moxonidin abgeschwächt werden konnten. Die verstärkten strukturellen Veränderungen könnten das bei urämischen Rauchern gegenüber niereninsuffizienten Nichtrauchern erhöhte kardiovaskuläre Risiko teilweise erklären. Da die Befunde mitunter nur leicht ausgeprägt waren bzw. sich als Tendenzen nicht immer eindeutig von den anderen Gruppen abhoben, stellt sich die Frage, ob unter stärker kontrollierten Studienbedingungen die Ergebnisse eindeutiger ausgefallen wären.

