

Andreas Franz Koch

Dr. sc. hum.

**Sympathikus und Progression der chronischen Niereninsuffizienz:**

**Einfluß einer niedrig dosierten, nicht antihypertensiven  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren-Blockade auf Nierenmorphologie und -funktion im Modell der subtotal nephrektomierten Ratte**

Geboren am 30.05.1965 in Arnsberg

Reifeprüfung am 20.05.1985 in Arnsberg

Studiengang der Fachrichtung Chemie vom WS 1985 / 86 bis WS 1990

Vordiplom am 11.10.1988 an der Universität Dortmund

Diplom am 06.01.1992 an der Universität Dortmund

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c.mult. E. Ritz

Es mehren sich Hinweise, daß einer Überaktivität des Sympathikus bei der Progression der chronischen Niereninsuffizienz eine stärkere Bedeutung zukommt als bisher angenommen wurde. Zur Klärung der Frage, inwieweit die Sympathikusüberaktivität blutdruckunabhängig zur Progredienz der Niereninsuffizienz beiträgt, sollte in der vorliegenden Arbeit überprüft werden, ob durch selektive Blockade der  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Rezeptoren eine Verminderung der Glomerulo-skleroseentwicklung bzw. eine Retardierung der Progression der chronischen Niereninsuffizienz zu erzielen ist. Zu diesem Zweck wurden der  $\alpha$ -Rezeptorblocker Phenoxybenzamin, der  $\beta$ -Rezeptorblocker Metoprolol bzw. eine Kombination beider Substanzen in nicht blutdruckwirksamen Dosen im Standardmodell der chronischen Niereninsuffizienz, der Ratte mit subtotaler Nephrektomie, untersucht.

Analysiert wurden die semiquantitativen Parameter Glomeruloskleroseindex (GSI), Tubulointerstitieller Index (TI) und Vaskulärer Index (VI) nach den Methoden von El Nahas und Véniant. Weiterhin wurde die Glomerulusgeometrie nach Weibel – Gomez ermittelt.

Der Blutdruck war in den Gruppen mit SNX-Operation signifikant höher als in den Sham-Gruppen und wurde durch die Medikation nicht signifikant gesenkt. GSI, TI und VI waren in den SNX-Tieren signifikant höher als in den Sham-Gruppen. Der GSI war in den SNX-Gruppen, die mit dem  $\beta$ -Blocker Metoprolol bzw. mit der Kombination aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -Blocker behandelt wurden, signifikant geringer als in der unbehandelten SNX-Gruppe. TI und VI

wurden durch die Einzelbehandlungen mit dem  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Blocker nicht gesenkt. Bei der Kombination aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -Blocker zeigten sich sowohl im TI als auch im VI signifikant niedrigere Werte. Das mittlere glomeruläre Volumen war in den SNX-Gruppen signifikant höher als in den Sham-Gruppen und war in den SNX-Gruppen, die mit dem  $\alpha$ -Blocker bzw. mit der Kombination behandelt wurden, signifikant geringer als in der unbehandelten SNX-Gruppe.

Immunhistologische Untersuchungen unter Verwendung des Proliferationsmarkers PCNA zeigten sowohl in den Glomeruli als auch in den Tubuli einen deutlichen Anstieg der Zellproliferation in den SNX-Gruppen, der durch die Medikation signifikant gesenkt wurde.

Untersuchungen an Semidünnschnitten ergaben folgende Befunde: Die Fläche des Kapillarkonvolutes und das mittlere glomeruläre Volumen waren in allen SNX-Gruppen signifikant höher als in allen Sham-Gruppen und wurden durch die Medikation in allen behandelten SNX-Gruppen signifikant gesenkt. Außerdem wurde durch die subtotale Nephrektomie die Filtrationsfläche der Kapillaren (FF) signifikant verkleinert, die Medikation führte in allen behandelten Gruppen zu einer signifikanten Vergrößerung.

Die qualitative Elektronenmikroskopie zeigte in der unbehandelten SNX-Gruppe deutliche Veränderungen der glomerulären Ultrastruktur verglichen mit den Sham-Gruppen. Vor allem ließen sich eine Zunahme des Mesangialzellvolumens und der mesangialen Matrix sowie degenerative Veränderungen der Podozyten erkennen. Die Veränderungen der glomerulären Ultrastruktur nach subtotaler Nephrektomie wurden durch alle drei Medikationsarten teilweise verhindert. Nach subtotaler Nephrektomie waren Volumendichte, Anzahl der Podozyten pro Fläche und Volumen, sowie die Gesamtzahl der Podozyten pro Glomerulus signifikant niedriger als bei den Sham-Gruppen; in den behandelten SNX-Gruppen waren sie signifikant höher.

Das Gesamtvolumen der Mesangialzellen sowie das mittlere Mesangialzellvolumen wurden durch die subtotale Nephrektomie signifikant erhöht und durch die Medikation in allen behandelten Gruppen signifikant gesenkt.

Zusammenfassend dokumentieren die vorliegenden Ergebnisse einen positiven Einfluß einer  $\beta$ -Blockade allein und einer Kombination von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Blockade auf die Glomerulosklerose-Entwicklung als Parameter für die Progression der Niereninsuffizienz. Obwohl alternative Erklärungen nicht völlig ausgeschlossen werden können, stützen diese Ergebnisse in Verbindung mit Ergebnissen jüngerer klinischer Studien unsere Ausgangsthese, daß eine sympathische Überaktivität blutdruckunabhängig die Progression der Niereninsuffizienz fördert.

Hierdurch ergeben sich möglicherweise neue Therapieaspekte.