

Ute Susanne Schwarz  
Dr. med.

Thema:

**Der Einfluß von 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D<sub>3</sub> auf die Progression der chronischen Niereninsuffizienz**

Geboren am 08.01.1969 in Stuttgart

Reifeprüfung am 16.06.1988 in Viernheim

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988/89 bis SS 1995

Physikum am 20.09.1990 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium an der Universität Heidelberg/Klinikum Mannheim

Praktisches Jahr in Mannheim

Staatsexamen am 30.05.1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Eberhard Ritz

Zusammenfassung der Arbeit:

Eine Reihe von a priori Überlegungen sprachen dafür, daß 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D<sub>3</sub> eine phylogenetisch alte Wirksubstanz darstellt, welche zellproliferationshemmend und differenzierungsfördernd wirkt.

Da glomeruläres und generell renales Wachstum eine wichtige Zusatzvoraussetzung für eine progredient fortschreitende Niereninsuffizienz (Progression) mit Glomeruloskleroseentwicklung darstellt, wurde die Arbeitshypothese überprüft, daß am Modell der subtotal nephrektomierten Ratte 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D<sub>3</sub> das kompensatorische Glomeruluswachstum und die Ausprägung der Glomerulosklerose vermindert.

Die Arbeitshypothese wurde in Form von zwei Versuchen überprüft. Die zwei Versuche dienten (i) der Verifizierung des im ersten Experiment erhaltenen Ergebnisses und (ii) der Überprüfung der Frage ob hier ein Zeitgang sich abzeichnet.

Männliche Sprague-Dawley Ratten wurden randomisiert den Versuchsgruppen zugewiesen. Zur subtotalen Nephrektomie wurden die Tiere zweizeitig (in erster Sitzung Entfernung der rechten Niere, in zweiter Sitzung Entfernung eines gemessenen standardisierten Anteils der linken Restniere) unterzogen. Die Kontrolltiere wurden jeweils scheinoperiert.

Die erste Versuchsreihe wurde nach 8 Wochen, die zweite Versuchsreihe nach 16 Wochen terminiert.

In jeder Gruppe, das heißt Schein-Operation und subtotale Nephrektomie, wurden die Tiere entweder mit Lösungsmittel (Äthanol) oder 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D<sub>3</sub> (tägliche Dosis 3ng/100g Körpergewicht/Tag) in Form von osmotischen Minipumpen behandelt. Äthanol-behandelte und 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D<sub>3</sub> behandelte Tiere wurden paargefüttert, das heißt durch geeignete Versuchsanordnung erhielten die Tiere eine identische Futtermenge. In regelmäßigen Abständen wurde schwanz-pletysmographisch der Blutdruck gemessen. Bei Versuchsende wurden die Organe der Tiere perfusionsfixiert. Nach stereologischen Prinzipien erfolgte die Ermittlung der Glomeruluszahl, des Glomerulusvolumens und des Flächenanteils des Nierenmarks und der Nierenrinde. Die glomeruläre Vernarbung wurde anhand des Glomeruloskleroseindex, vaskuläre und tubulointerstitielle Veränderungen anhand des vaskulären Score und tubulointerstitiellen Score erfaßt.

Die subtotal nephrektomierten Tiere hatten eine geringere Gewichtszunahme und höhere Blutdruckwerte. Das Serum-Kreatinin war signifikant erhöht. In den beiden Versuchsreihen konnte bestätigt werden, daß der Glomeruloskleroseindex, der nach subtotaler Nephrektomie

jeweils signifikant höher lag als bei scheinoperierten Tieren, unter  $1,25(\text{OH})_2$  Vitamin  $\text{D}_3$  Behandlung jeweils signifikant geringer war. Die Zahl der Glomeruli der linken Niere war in den beiden Versuchen von  $27511 \pm 3646$  auf  $11985 \pm 1763$  resp. von  $29094 \pm 3855$  auf  $13840 \pm 3401$  durch die Operation reduziert worden. Das mittlere glomeruläre Einzelvolumen stieg bei den scheinoperierten Tieren (8 Wochen Versuchsdauer) von  $3.81 \pm 0.54$  auf  $8.50 \pm 1.61$  ( $\times 10^3 \mu\text{m}^3$ ) bei den subtotal nephrektomierten Tieren an. Das Glomerulusvolumen lag unter  $1,25(\text{OH})_2$  Vitamin  $\text{D}_3$ -Behandlung nach subtotaler Nephrektomie signifikant niedriger ( $7.99 \pm 2.03$  versus  $8.50 \pm 1.61 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ ). Dieser Befund wurde im 16-Wochen Experiment bestätigt. Dabei stieg das mittlere glomeruläre Volumen von  $3.87 \pm 0.71$  ( $\times 10^3 \mu\text{m}^3$ ) bei den Kontrolltieren auf  $10.12 \pm 1.75$  ( $\times 10^3 \mu\text{m}^3$ ) bei den subtotal nephrektomierten Tieren an. Unter der Behandlung mit  $1,25(\text{OH})_2$  Vitamin  $\text{D}_3$  war das glomeruläre Volumen nach subtotaler Nephrektomie signifikant niedriger ( $10.12 \pm 1.75$  versus  $7.04 \pm 1.78$  ( $\times 10^3 \mu\text{m}^3$ )). Die Flächenanteile des Cortex resp. der Medulla wurden durch subtotale Nephrektomie und Behandlung mit unter  $1,25(\text{OH})_2$  Vitamin  $\text{D}_3$  nicht verändert. Bei dem Modell mit geringfügiger Nierenteilresektion (Reduktion der Anteil der Glomeruli der linken Niere auf etwa ein Drittel) zeigten sich nur geringfügige vaskuläre und tubulointerstitielle Veränderungen, die durch die Intervention mit unter  $1,25(\text{OH})_2$  Vitamin  $\text{D}_3$  nicht signifikant beeinflußt wurden.

Entsprechend der Arbeitshypothese konnte gezeigt werden, daß die chronische Zufuhr von unter  $1,25(\text{OH})_2$  Vitamin  $\text{D}_3$  mit osmotischer Minipumpen bei subtotal nephrektomierten Ratten eine deutlich geringere Zunahme des Glomerulusvolumens sowie eine deutlich geringere Ausprägung der Glomerulosklerose bewirkte. Beide Befunde bestätigen die oben formulierte Arbeitshypothese, daß unter  $1,25(\text{OH})_2$  Vitamin  $\text{D}_3$  als proliferationshemmende Wirksubstanz das kompensatorische Aufholwachstum nach Nierenteilresektion vermindert daß ie Entwicklung einer chronisch progredienten fortschreitenden Niereninsuffizienz abschwächt.

Aufgrund des zwar signifikanten, aber quantitativ geringen Effektes auf Nierenwachstum und Glomeruloskleroseentwicklung erscheint der klinische Einsatz von unter  $1,25(\text{OH})_2$  Vitamin  $\text{D}_3$  zur Progressionshemmung nicht gerechtfertigt. Die Befunde sind aber dennoch klinisch bedeutsam, da sie belegen, daß die zur Suppression des sekundären Hyperparathyreoidismus notwendige Behandlung mit  $1,25(\text{OH})_2$  Vitamin  $\text{D}_3$  keine nachteiligen Auswirkungen auf die Progression hat.