

Jürgen Hofstetter
Dr. med.

Effekte einer low-dose α - und β -Blockade auf kardiovaskuläre Strukturveränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz

Geboren am 30.09.1973 in Leimen

Reifeprüfung am 17.05.1993 in Wiesloch

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1994 bis SS 2000

Physikum am 20.03.1996 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr im Lehrkrankenhaus Schwetzingen der Universität Heidelberg

Staatsexamen am 25.10.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

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

Der Anlass der vorliegenden Studie waren Hinweise einer Überaktivität des sympathischen Nervensystems bei chronischer Niereninsuffizienz und der sich hieraus ergebenden kardiovaskulären Veränderungen, wie die linksventrikuläre Hypertrophie, die kardiale Fibrose, die Verschlechterung der myokardialen Kapillarisation oder die Veränderungen der Gefäßwand der intramyokardialen Arterien und der Aorta im Sinne einer Vermehrung des Mediaanteils.

Hauptziel der Studie war, das Verhalten der kardiovaskulären Strukturen bei chronischer Niereninsuffizienz unter Medikation mit peripher ansetzenden sympatholytisch wirksamen Substanzen zu untersuchen. Die Wirkungen der Substanzen sollten jedoch blutdruckunabhängig sein, d.h. die Medikamente wurden in einer Dosierung angewandt in welcher sie keine antihypertensive Potenz aufweisen.

Ein weiteres Augenmerk war auf die Rezeptorebene gerichtet, indem Phenoxybenzamin als nicht selektiver α -Blocker und Metoprolol als β_1 -Antagonist als jeweilige Testsubstanz verwendet wurde.

Zur Durchführung des Experimentes wurden subtotal nephrektomierte Ratten 12 Wochen mit den oben beschriebenen Substanzen behandelt (eine Gruppe mit dem β -Blocker, eine Gruppe mit dem α -Blocker und eine Gruppe mit einer Kombinationstherapie aus beiden Substanzen in jeweils niedrigerer Dosierung als bei Monotherapie) und die kardiovaskulären Strukturen nach Perfusionsfixation und Präparateherstellung mikroskopisch untersucht.

Die Daten wurden mit ebenfalls mitgeführten gesunden und unbehandelten subtotal nephrektomierten Tieren verglichen.

Es ist besonders erwähnenswert, dass es gelang die Progression der kardiovaskulären Strukturveränderungen bei Niereninsuffizienz mit den oben beschriebenen peripher sympatholytisch wirksamen Medikamenten in nicht antihypertensiv wirksamen Dosierungen günstig zu beeinflussen, wodurch ein Hauptziel bzw. die Maßgabe des Experiments erfüllt wurde.

Das Ausmaß der Niereninsuffizienz durch subtotale Nephrektomie war lediglich gemäßigt, was durch die ebenfalls bestimmten Retentionswerte und Blutbildkontrollen gezeigt werden konnte.

Die linksventrikuläre Hypertrophie wurde durch beide Medikamente gleichermaßen positiv beeinflusst.

Die intramyokardiale Fibrose konnte durch die Substanzen deutlich reduziert werden, wobei die Kombinationstherapie tendenziell die besten Ergebnisse lieferte. Dies zeigt einen deutlichen Synergieeffekt der beiden Substanzen trotz jeweils niedriger Dosierung.

Die myokardiale Kapillarisation wird durch den β -Blocker Metoprolol positiv beeinflusst und zeigt hierbei einen dosisabhängigen Effekt, da mit der Kombinationstherapie keine wesentliche Verbesserung erzielt wurde.

An den intramyokardialen Arterien und der Aorta zeigt die Behandlung mit Metoprolol eine Minderung des Mediantteils bei den niereninsuffizienten Tieren.

Aufgrund der Tatsache der Beeinflussbarkeit der untersuchten Parameter durch sympatholytisch wirksame Medikamente kann somit indirekt eine Sympathikusüberaktivierung nachgewiesen werden

Da die Parameter unterschiedlich auf die verabreichten Substanzen reagieren ist eine direkte Wirkung auf die Strukturen anzunehmen möglicherweise auch über die Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.