

Michael Korsch  
Dr. med. dent.

## **Kardiovaskuläre Veränderungen bei experimenteller Niereninsuffizienz unter dem Einfluss von 17-β-3-Estradiol Benzoate und Östriol.**

Geboren am 22.11.1976 in Mannheim  
Reifeprüfung am 25.6.1996 in Schwetzingen  
Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom SS 1998 bis WS 2003/2004  
Physikum am 22.12.2000 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Staatsexamen am 11.12.2003 an der Universität Heidelberg

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

Chronische Niereninsuffizienz führt zu zahlreichen kardiovaskulären Veränderungen die nicht allein auf Blutdruck- und Hämoglobinschwankungen zurückzuführen sind. Etwa die Hälfte der nierengeschädigten Patienten verstirbt an kardiovaskulären Ereignissen oder Schlaganfall, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Diese Studie soll den Effekt von 17-β-3-Estradiol Benzoate und Östriol auf myokardiale Strukturen, Aorta und einige Blutparameter bei experimenteller Niereninsuffizienz aufzeigen und abklären in wieweit gegebenenfalls eine Prävention der Veränderungen mit diesen Medikationen möglich ist.

Für diese Untersuchungen wurde weiblichen uninephrektomierte spSHR-Ratten, nach 12 Wochen experimenteller Niereninsuffizienz, Herz, Aorta und Blutproben entnommen. Mit Hilfe morphometrischer und stereologischer Methoden wurden Herz- und linksventrikuläre Gewicht, Längen- und Volumendichte der Kapillaren sowie interkapilläre Distanz, Wandveränderungen intramyokardialer Arteriolen, Volumendichte des myokardialen Interstitiums und Myokards, Veränderungen der Aortenwand und Veränderungen von Blutparametern gemessen.

Bei den UNX/OVX-Tieren ohne Medikation trat ein signifikant erhöhter Albumin- ( $43,6 \pm 16,5$  mg/ml vs.  $1,10 \pm 0,46$  mg/ml;  $p < 0,05$ ) und Kreatininspiegel ( $0,680 \pm 0,157$  mg/dl vs.  $0,549 \pm 0,183$  mg/dl;  $p < 0,05$ ) auf. Der Albuminausscheidung im Urin wirkten 17-β-3-Estradiol Benzoate und Östriol signifikant entgegen ( $15,2 \pm 12,9$  mg/dl und  $6,54 \pm 5,24$  mg/dl;  $p < 0,05$ ). Bei den Kreatininspiegel führte allerdings nur Östriol zu einer signifikanten Abnahme ( $0,521 \pm 0,050$  mg/dl;  $p < 0,05$ ). In Folge der UNX/OVX kam es zu einer Gewichtszunahme der verbliebenen Niere, wobei Östriolgabe ein signifikant niedrigeres Nierengewicht ergab. Die UNX/OVX hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Körpergewicht. Begleitet wurde die Urämie von einer signifikante linksventrikuläre Hypertrophie ( $1027 \pm 239$  mg vs.  $900 \pm 61$  mg;  $p < 0,05$ ). 17-β-3-Estradiol Benzoate-Gaben führten bei OVX zu einem signifikant niedrigeren LV-Gewicht ( $875 \pm 68$  mg;  $p < 0,05$ ) und Östriolgabe hemmte die linksventrikuläre Gewichtszunahme ( $796 \pm 74$  mg;  $p < 0,05$ ). Eine signifikante Blutdrucksteigerung wurde nicht verzeichnet. Myokardiale Veränderungen ergaben eine signifikante Reduktion der Längendichte der Kapillaren ( $2421 \pm 500$  1/mm<sup>2</sup> vs.  $3629 \pm 960$  1/mm<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ) mit signifikanter Zunahme der interkapillären Distanz ( $22,2 \pm 2,33$  μm vs.  $18,2 \pm 2,12$  μm;  $p < 0,05$ ). Sowohl 17-β-3-Estradiol Benzoate (Lv. Kap.  $3340 \pm 739$  1/mm<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ; ICD  $18,9 \pm 2,25$  μm;  $p < 0,05$ ) als auch Östriol (Lv. Kap.  $4655 \pm 618$  1/mm<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ; ICD  $15,8 \pm 1,02$  1/mm<sup>2</sup>) zeigten einen positive Effekt auf diese Parameter. Die Volumendichte der Kapillaren war nur leicht vermindert ( $10,7 \pm 2,35$  % vs.  $12,7 \pm 2,69$  %), konnte aber durch Östriolgabe signifikante erhöht werden ( $14,2 \pm 2,89$  %;  $p < 0,05$ ). Die UNX/OVX führte zu einer signifikanten Fibrosierung des

Myokards ( $1,75 \pm 0,07$  % vs.  $2,89 \pm 0,02$  %;  $p < 0,05$ ). Die 17- $\beta$ -3-Estradiol Benzoate- und Östriolverabreichung konnten dies signifikant vermindern ( $1,84 \pm 0,04$  %;  $1,85 \pm 0,07$  %;  $p < 0,05$ ). Im Gegensatz dazu gab es bei den Volumendichten von Fibrozyten und Myozyten keine nennenswerten Unterschiede. Die Wanddicke der intramyokardialen Arteriolen nahm nach UNX/OVX signifikant zu ( $7,23 \pm 0,29$   $\mu\text{m}$  vs.  $4,47 \pm 0,91$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,05$ ) und in Folge dessen auch die Wall/Lumen-Ratio ( $0,252 \pm 0,020$  vs.  $0,154 \pm 0,037$ ;  $p < 0,05$ ). Östriol konnte einer Wandverdickung ( $6,37 \pm 0,80$   $\mu\text{m}$ ;  $p < 0,05$ ) entgegenwirken, hatte jedoch keinen Effekt bei der Wall/Lumen-Ratio ( $0,236 \pm 0,019$  [ $\times 10^2$ ]). 17- $\beta$ -3-Estradiol Benzoate-Injektion blieb gänzlich ohne signifikanten Effekt. Die Veränderungen der Aorta wurden als signifikante Wandverdickung deutlich ( $15,0 \pm 3,14$  mm  $\times 10^{-2}$  vs.  $13,0 \pm 1,09$  mm  $\times 10^{-2}$ ;  $p < 0,05$ ) und konnten durch 17- $\beta$ -3-Estradiol Benzoate und Östriol nicht verhindert werden. Die Blutparameter Cholesterin, HDL und LDL stiegen nach UNX/OVX signifikant an, wobei 17- $\beta$ -3-Estradiol Benzoate nur auf den HDL-Wert einen gering senkenden Einfluss hatte. Östriol schien den Cholesterinspiegel tendenziell senken zu können. Der Triacylglycerin-Spiegel erhöhte sich nur unwesentlich, stieg allerdings bei 17- $\beta$ -3-Estradiol Benzoate-Injektion deutlich an und war bei Östriolgabe unverändert.

Zusammenfassend lassen die Ergebnisse folgende Schlüsse zu:

Die 17- $\beta$ -3-Estradiol Benzoate Applikation bei experimentelle Niereninsuffizienz mit Ovariectomie wirkte einer Albuminurie deutlich entgegen, verbesserte die myokardiale Kapillarisation signifikant, erhöhte den Plasma-Triacylglycerin-Spiegel und reduzierte die Plasma-HDL-Werte. Weitere Einflussnahme wurde bei einer Dosis von  $25\mu\text{g}$  17- $\beta$ -3-Estradiol Benzoate pro Tag nicht ersichtlich, wäre jedoch ggf. bei einer höherer Dosierung auch auf intramyokardialen Arteriolen und Aorta denkbar gewesen. Östriolgabe verminderte die erhöhten Albumin-Spiegel im Urin effektiver als 17- $\beta$ -3-Estradiol Benzoate, senkte das Kreatinin-Niveau, verminderte die Gewichtszunahme der verbliebenen Niere, vermied eine Herzhypertrophie, verbesserte die Kapillarisation des Myokards signifikant deutlicher als 17- $\beta$ -3-Estradiol Benzoate und steuerte bei intramyokardialen Arteriolen und der Aorta einer Wandverdickung entgegen. Bei höherer Dosierung wäre möglicherweise auch eine signifikante Reduktion des Cholesterinspiegels erfolgt.

Das Resümee dieser Studie ist, dass bei chronischer Niereninsuffizienz mit Ovariectomie die positiven Auswirkungen des Östriols gegenüber dem 17- $\beta$ -3-Estradiol Benzoate deutlich überwiegen. Für therapeutische Maßnahmen bei postmenopausalen Frauen mit chronischer Niereninsuffizienz könnte dies eine Möglichkeit sein. Für Männer müssten allerdings Wirkstoffe mit denselben Effekten verwendet werden, die keine feminisierende Wirkung haben.