

Uta Wenzel

Dr. med. dent.

Die Bedeutung der Bradykinin-Potenzierung für den renoprotektiven Effekt einer Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer-Behandlung bei experimentellem Hypertonus (spontan hypertensive Ratten erhöhter Schlaganfallneigung)

Geboren am 03.06.1970 in Torgau

Reifeprüfung am 03.06.1989 in Herzberg

Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom SS 1993 bis WS 1997/98

Physikum am 06.03.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Staatsexamen am 19.12.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. G. Mall

In dieser Studie wurde der Einfluß erhöhter Bradykinin-Aktivität auf den renoprotektiven Effekt einer ACE-Hemmer-Behandlung untersucht und durch den Einsatz eines Beta-2-Bradykinin-Rezeptor-Blockers bewertet. Die morphologischen Nierenveränderungen, die sich durch diese Behandlung an spontan hypertensiven Ratten erhöhter Schlaganfälligkeit (SHRsp) ergaben, sollten die Parameter für die Auswertung sein.

Die spontan hypertensiven Ratten erhöhter Schlaganfälligkeit (SHRsp) wurden in einer Versuchsgruppe mit den ACE-Hemmern Ramipril® (Hoechst AG, Frankfurt) bzw. Perindopril® (Servier, Paris, 1mg/kgKG/d) kombiniert mit Icatibant® (HOE 140, Hoechst AG, Frankfurt, 500µg/kgKG/d) in einer zweiten Gruppe mit Ramipril® bzw. Perindopril® (0,01mg/kgKG/d) kombiniert mit Icatibant® (HOE 140, Hoechst AG Frankfurt, 500µg/kgKG/d) behandelt. Hierbei wurden die ACE-Hemmer über das Trinkwasser und das Icatibant® über osmotische Minipumpen verabreicht. Als Kontrolle zu diesen Versuchsgruppen wurden parallel einer dritten Gruppe von SHRsp über das Trinkwasser keine Medikamente aber über die Minipumpen Icatibant und einer vierten Tiergruppe von SHRsp lediglich physiologische Kochsalzlösung subcutan zugeführt. In der 20-wöchigen Versuchszeit wurde allen Tieren in 14-tägigem Abstand der Blutdruck gemessen und dokumentiert. Vor Ende des Versuchsablaufes wurde das Körpergewicht aller Tiere ermittelt.

Nach der retrograden Perfusion wurden den Tieren beide Nieren entnommen und deren Gewicht ermittelt.

Für die Präparate wurden die HE- und PAS-Färbung herangezogen, die dann anhand der Parameter des Glomerulosklerosisindex (GI), des tubulointerstitiellen Index (TI), des vaskulären Index (VI) und mit einem stereologischen Glomerulogeometrieverfahren ausgewertet wurden. Alle ermittelten Ergebnisse wurden mit einer ANOVA (Varianzanalyse) miteinander verglichen und als richtig befunden, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 5\%$ war. In der Auswertung des Körpergewichtes, des Nierengewichtes und des relativen Nierengewichtes ergaben sich zwischen allen Versuchsgruppen und den Kontrollgruppen keine Unterschiede. Die subantihypertensive Dosierung von Ramipiril® und Perindopril® in Kombination mit Icatibant hat keinen Einfluß auf die Blutdruckerniedrigung. Die antihypertensive Dosis dieser ACE-Hemmer mit dem Beta-2-Bradykinin-Rezeptor-Blocker ergibt eine merkliche antihypertensive Wirkung. Der Einfluß der alleinigen Gabe von Icatibant® auf eine Blutdruckerniedrigung ließ sich nicht feststellen. Die ermittelten Glomeruloskleroseraten der Versuchsgruppen zeigten eine deutliche Erhöhung des GSI im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Die Auswertung des TI und VI ergaben keine Erkenntnisse über pathologische Veränderungen. Die Parameter der Glomerulogeometrie lagen alle innerhalb von empirisch ermittelten Normbereichen.

Eine mögliche klinische Relevanz einer Beta-2-Bradykinin-Rezeptor-Antagonisten-Behandlung in Kombination mit ACE-Hemmern ist aus dieser Studie nicht ersichtlich. Die in diesem Experiment gefundenen Ergebnisse unterstützen dies und zeigen, daß das Modell der spontan hypertensiven Ratten erhöhter Schlaganfälligkei frühere Untersuchungen (am Modell der Koyoto-Wistar-Ratten) nicht bestätigen kann. Es unterstützt im Gegensatz dazu die Erkenntnisse aus anderen Tiermodellversuchen, wie zum Beispiel am Modell der antikörperinduzierten mesangioproliferativen Glomerulonephritis bei uninephrektomierten Ratten und die Ergebnisse eines zweiten Tiermodells (5/6-nephrektomierte Ratten).

Es steht fest, daß ACE-Hemmer nicht nur im Tiermodell einen renoprotektiven Effekt haben, sondern auch die Behandlung mit diesen Medikamenten bei Patienten mit renalen Erkrankungen die Progression von Nierenschädigungen abschwächt. Der Beta-2-Bradykinin-Rezeptor-Blocker Icatibant® verschlechtert dahingegen die meßbaren protektiven Veränderungen der Glomeruloskleroserate. Somit kann ein möglicher Zusammenhang zwischen dieser positiven Rolle der ACE-Hemmer und einer erhöhten Bradykininaktivität nicht hergestellt werden. Eine klinische Bedeutung läßt sich somit für eine Kombinationstherapie nicht ableiten.