

Roland Schneider  
Dr.med.

## **Myokardiale Veränderungen bei experimenteller Niereninsuffizienz und die Beeinflussung durch Erythropoetin und Antihypertensiva.**

Geboren am 30.08.1956 in Hamburg  
Reifeprüfung am 5.06.1978 in Hamburg  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991 – WS 1999  
Physikum am 28.03.1994 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
1. Staatsexamen am 23.03.1995  
2. Staatsexamen am 3.09.1997  
Praktisches Jahr am Kreiskrankenhaus Schwetzingen  
3. Staatsexamen am 27.04.1999

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Herr Professor Dr.med. Dr.h.c.mult. E.Ritz

Die Folgen der chronischen Niereninsuffizienz sind durch kardiovaskuläre Veränderungen charakterisiert, die nicht allein als strukturelle Anpassungen auf Hämoglobinkonzentrationschwankungen oder Blutdruckerhöhung zu verstehen sind. Vielmehr spielen andere anämie- bzw. blutdruckunabhängige Pathomechanismen eine kodominierende Rolle.

Die vorliegende Untersuchung soll den Zusammenhang zwischen Hämoglobinkonzentration und strukturellen myokardialen Veränderungen verdeutlichen und aufzeigen, ob eine zusätzliche antihypertensive Intervention additive Effekte aufweist.

Als standardisierte Methode eine urämische Stoffwechsellage herbeizuführen wurden männliche Sprague-Dawley Ratten subtotal nephrektomiert. Über einen Zeitraum von neun Wochen blieb eine Gruppe der randomisierten paargefütterten Versuchstiere unbehandelt, während die restlichen Tiere Erythropoetin bzw. Erythropoetin in Kombination mit Dihydralazin und Furosemid erhielten. Als Kontrollgruppe dienten scheinoperierte Ratten, die analog behandelt wurden.

Mit Hilfe morphometrischer und stereologischer Verfahren wurden an den perfusionsfixierten Herzen und Aorten folgende Messungen vorgenommen:

1. Längen- und Volumendichte der Kapillaren
2. Volumendichte des interkardiomyozytären Bindegewebes
3. Veränderungen der Aortenmedia

Ergänzend wurde das Gewicht der linken Ventrikel bestimmt (LVG).

Bei den unbehandelten subtotal nephrektomierten Versuchstieren trat ein hochsignifikanter Anstieg des Serumharnstoffs zutage, während eine Anämie nicht auftrat. Begleitet wurde die Niereninsuffizienz von einer deutlichen Blutdruck- und Körpergewichtszunahme. Das linksventrikuläre Gewicht nahm signifikant zu. An myokardspezifischen strukturellen Veränderungen wurde eine ausgeprägte Reduktion der Längen- und Volumendichte der Kapillaren gemessen. Die Volumendichte des nicht-vaskularisierten Interstitiums zeigte eine starke Expansion. Die Aortenmedia zeichnete sich durch eine erhebliche Dickenzunahme aus.

Die Applikation des Erythropoetins bewirkte einen signifikanten Hämoglobinkonzentrationsanstieg, der bei den subtotal nephrektomierten Versuchstieren von einer signifikanten LVG Reduktion begleitet wurde. Der zusätzliche Einsatz der antihypertensiven Therapie zeigte keinen additiven Effekt.

Die Ausprägung der myokardialen Kapillarisation wurde durch die Erythropoetinbehandlung nicht beeinflusst. Auch das Ausmaß der intermyokardialen Bindegewebszunahme blieb unter dem Hämoglobinstieg annähernd konstant. In Kombination mit Erythropoetin hatte die antihypertensive Zweifachkombination keinen weiteren Effekt.

Die aortale Mediadicke zeigte weder durch Erythropoetin, noch durch Erythropoetin in Verbindung mit den Antihypertensiva eine Veränderung.

Aus diesen Ergebnissen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

Die Entstehung der LVH bei experimenteller Niereninsuffizienz ist nicht monokausal mit einer Anämie verknüpft. Allerdings bewirkt ein Hämoglobinstieg eine LVH Reduktion, die eher in der Normalisierung der hyperdynamen Kreislaufsituation, dem verbesserten Sauerstoffangebot und der Ökonomisierung der myokardialen Herzarbeit begründet sein dürfte.

An der Pathogenese der myokardialen Strukturalterationen und den aortalen Veränderungen ist der Blutdruck nur bedingt beteiligt.