

Ibrahim Awwad
Dr. med.

Kardiovaskuläre Veränderungen bei experimenteller Urämie und ihre Therapie mit dem Wachstumshormon unterschiedlicher Dosierungen

Geboren am 09. Juli 1980 in Ramallah, Westjordanland
Drittes Staatsexamen am 26. November 2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie
Doktormutter: Frau Priv.-Doz. Dr. med. M. L. Groß

Eine chronische Niereninsuffizienz hat eine urämische Kardiomyopathie mit verschiedenen spezifischen Beeinträchtigungen des Herzens und der extrakardialen Gefäße zur Folge. Diese urämische Kardiomyopathie wird hauptsächlich durch eine Urämie-bedingte kardiale GH (growth hormone)-Resistenz ausgelöst, die zu einer Wirkungsabschwächung von GH auf das Myokard und die Gefäße führt.

Die vorliegende Studie soll die Wirkungen von GH als Therapie der urämischen Kardiomyopathie darstellen. Als Parameter hierfür sollen myokardiales Gewebe, intra- und extrakardiale Gefäße, einige Laborwerte, Körper- und Organgewicht sowie Blutdruck unter GH-Einfluss untersucht werden. Außerdem soll festgestellt werden, welche GH-Dosierung die beste positive Auswirkung auf die urämische Kardiomyopathie hat. Die Versuche wurden an männlichen, vier bis sechs Wochen alten Sprague-Dawley Ratten durchgeführt. Die Dauer der Versuche betrug 17 Wochen. Es wurden fünf Gruppen mit jeweils sieben Tieren gebildet: eine scheinoperierte Kontrollgruppe, eine nephrektomierte Gruppe ohne GH-Therapie sowie drei mit GH therapierte Gruppen mit den Dosierungen 1.5 mg/kg/Tag, 4 mg/kg/Tag und 10 mg/kg/Tag.

Die unbehandelte urämische Gruppe (CRF+V) zeigte eine gesteigerte Albuminurie sowie erhöhte Kreatinin- und Harnstoff-Stickstoff-Spiegel. Durch die Nephrektomie kam es zu einer Zunahme des relativen Gewichts der verbliebenen Niere, des Herzens und des linken Ventrikels. Des Weiteren hatte die Nephrektomie eine Abnahme des Körpergewichts sowie eine deutliche Erhöhung des Blutdrucks zur Folge. Andererseits führte die Nephrektomie unbehandelt zu einer Abnahme der Längendichte und der Gesamtlänge der Kapillaren sowie zu einer Zunahme der interkapillären Distanz und Fibrozytendichte. Diese Werte spiegeln

eine deutlich beeinträchtigte Sauerstoffversorgung des Myokards bei Urämie wider und konnten alle durch die GH-Therapie mit einer Dosierung von 1.5 mg/kg/Tag signifikant verbessert werden.

Im Vergleich dazu führte die GH-Dosierung von 4 mg/kg/Tag zu einer tendenziellen, jedoch nicht signifikanten Verbesserung der Längendichte der Kapillaren, der interkapillären Distanz sowie der Volumendichte der Fibrozyten. Die Gesamtlänge der Kapillaren konnte bei dieser Dosierung ebenso wie bei der geringeren Dosierung von 1.5 mg/kg/Tag normalisiert werden. In der Gruppe mit einer Dosierung von 10 mg/kg/Tag fand keine Verbesserung der oben beschriebenen morphologischen Veränderungen statt.

Bezüglich der Gefäße hatte die Urämie eine Erhöhung der Wanddicke und des WLR (Verhältnis Wanddicke zu Lumendurchmesser)-Wertes der intra- und extrakardialen Gefäße zur Folge. Weiterhin kam es durch Urämie zu einer Erhöhung des Wandfläche/Lumenfläche-Verhältnisses der Aorta. Die GH-Dosierung von 1.5 mg/kg/Tag verhinderte die durch Urämie bedingte Abnahme des Lumendurchmessers und der Lumenfläche der Aorta sowie die Wandverdickung der Aa. carotes und die Urämie-bedingte Erhöhung ihres WLR-Wertes. Auch bei den intramyokardialen Gefäßen zeigte sich eine Abnahme der Wanddicke sowie des WLR-Wertes durch die niedrige Dosierung (1.5 mg/kg/Tag).

Im Vergleich dazu führten die zwei höheren GH-Dosierungen zu keiner signifikanten Verbesserung der Wanddicke und des WLR-Wertes von Aorta, Aa. carotes und intramyokardialen Gefäßen.

Die Urämie führt zu einer GH-Resistenz verschiedener Organe. Bei Kindern mit Urämie kommt es durch die GH-Resistenz des Knochengewebes zu einer Beeinträchtigung ihres Wachstums. Die Therapie urämischer Kinder mit dem Wachstumshormon (GH) führt durch den Ausgleich dieser GH-Resistenz zu einer partiellen Normalisierung ihres Wachstums. Eine GH-Therapie könnte aus diesem Grund auch für erwachsene urämische Patienten mit kardialer GH-Resistenz eine Möglichkeit sein, die urämische Kardiomyopathie durch den Ausgleich der GH-Resistenz zu behandeln. In der vorliegenden Studie führte die Therapie urämischer Ratten mit GH in der Dosierung von 1.5 mg/kg/Tag im Vergleich zu den höheren Dosierungen zu einer statistisch signifikanten Normalisierung der morphologischen Kriterien von Myokard und Gefäßen. Bei erwachsenen Patienten mit urämischer Kardiomyopathie könnte eine niedrige GH-Dosierung deshalb eine neue Therapieoption darstellen.