

Aurelija Simonaviciene  
Dr.med.

## **Einfluß einer niederdosierter Moxonidin Behandlung auf strukturelle Nierenveränderungen bei experimentellem renovaskulärem Hypertonus**

Geboren am 05.03.1957 in Rokiskis, Litauen  
Reifeprüfung am 21.05.1975 in Juodupe, Litauen  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS/WS 1975 bis SS/WS 1981  
Physikum am 18.12.1976 an der Universität Vilnius, Litauen  
Klinisches Studium an der Universität Vilnius  
Praktisches Jahr im Klinikum der Universität Vilnius  
Staatsexamen am 23.05.1981 an der Universität Vilnius Litauen

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. Dr. h. c. mult. E. Ritz

Es mehren sich Hinweise, daß das sympathische Nervensystem über die efferenten renalen Nerven eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Hypertonus und der Niereninsuffizienz spielt. Da klinische und experimentelle Untersuchungen zeigen, daß die Aktivität des sympathischen Nervensystems bei renovaskulärem Hypertonus erhöht ist, wurde die Arbeitshypothese überprüft, inwieweit eine zentrale Sympathikushemmung unabhängig von einer Blutdrucksenkung das Auftreten der Nierenschädigung bei renovaskulärem Hypertonus vermindert.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung des zentralen Sympatholytikums Moxonidin in nicht blutdrucksenkender Dosis (5mg/kg KG/Tag) mit der Wirkung des unspezifischen Vasodilatators Dihydralazin (0,25mg/Tag) im Hinblick auf die Ausprägung von Nierenschäden in 1Clip-2Kidney Modell verglichen.

Hierzu wurde bei männlichen Sprague-Dawley Ratten operativ eine arterielle Hypertonie nach dem Goldblattmechanismus (1Clip-2Kidney) induziert. Als Kontrollgruppe dienten unbehandelte, scheinoperierte Tiere. In regelmäßigen Abständen wurde schwanzplethysmographisch der Blutdruck gemessen. Mit Hilfe morphometrischer und stereologischer Methoden wurden an den perfusionsfixierten Nieren folgende Parameter bestimmt: Glomerulosklerose-index (GSI), tubulointersitielle Veränderungen, vaskulären Veränderungen und Glomerulusgeometrie.

In der 1Clip-2Kidney Gruppe war der Blutdruck ( $192 \pm 23$ mmHg) signifikant höher als bei scheinoperierten Tieren ( $153 \pm 11$ mmHg). Mit Dihydralazin wurde der Blutdruck signifikant gesenkt ( $135 \pm 19$ mmHg), während Moxonidin subantihypertensiver Dosierung keinen Einfluß auf die Blutdruckentwicklung hatte ( $178 \pm 19$ mmHg).

Nach der 1Clip-2Kidney Operation kam es zu moderaten glomerulären (Glomerulosklerose), tubulointerstitiellen und vaskulären Schäden. Die mit Moxonidin und Dihydralazin behandelten Tiere zeigten einen geringeren Glomeruloskleroseindex sowie geringere tubulointerstitielle und vaskuläre Schädigungsindizes der ungeklippten Niere. Jedoch war nur in der Moxonidin-Gruppe der Glomeruloskleroseindex der ungeklippten Niere signifikant kleiner als in der unbehandelten 1Clip-2Kidney Gruppe ( $0,60 \pm 0,05$  vs.  $0,88 \pm 0,04$ ). Im Vergleich zur Dihydralazin behandelten 1Clip-2Kidney Gruppe waren auch die

tubulointersitielle Läsionen in der mit Moxonidin behandelten Gruppe signifikant geringer ausgeprägt ( $0,38 \pm 0,06$  vs.  $0,58 \pm 0,05$ ).

Die Stenosierung der Arteria renalis führte zu einem signifikant geringeren absoluten und relativen Nierengewicht der geklippten Niere (> als 50%). Die medikamentöse Behandlung hatte hierauf keinen Einfluß. Die ungeklippte Niere zeigte eine kompensatorische Hypertrophie und Vergrößerung der verbleibenden Gomeruli, die nur nach Moxonidin-Behandlung signifikant geringer ausgeprägt. Dieses Ergebnis zeigte sich auch beim Vergleich der Volumina der Niere, der Nierenrinde und des Nierenmarkes sowie der Rindenfläche der ungeklippten Niere. Die Behandlung von 1C-2K Tieren mit Moxonidin verhinderte die glomeruläre Hypertrophie: totales ( $5,34 \pm 0,71 \cdot 10^2 \text{cm}^3$ ) und mittleres ( $1,42 \pm 0,25 \cdot 10^6 \mu\text{m}^3$ ) glomeruläres Volumen waren nicht signifikant unterschiedlich zu den scheinoperierten Tieren.

Entsprechend der Arbeitshypothese konnte gezeigt werden, daß das Sympatholytikum Moxonidin in nicht blutdrucksenkender Dosis bei 1Clip-2Kidney Ratten eine deutlich geringere Ausprägung der Glomerulosklerose, sowie der tubulointerstitiellen und vaskulären Veränderungen und eine deutlich geringere Zunahme des Glomerulusvolumens bewirkte.

Insofern kann die eingangs aufgestellte Hypothese, daß der Imidazolin-Rezeptor Agonist Moxonidin in subantihypertensiver Dosierung die Progression der Nierenschädigungen verhindert, für das Modell der renovaskulärer Hypertonie (1C-2K) zumindest teilweise als bewiesen angesehen werden. Die nephroprotektiven Effekte einer Sympathikusblockade scheinen blutdruckunabhängig zu sein.