

Anja Mareike Buzello  
Dr. med. dent.

## **Kardiovaskuläre Veränderungen bei experimenteller Niereninsuffizienz unter dem Einfluß von *dl*- $\alpha$ -Tocopherol (Vitamin E)**

Geboren am 28.04.1973 in Frankfurt am Main  
Reifeprüfung am 16.06.1993 in Kronberg im Taunus  
Vorphysikum am 17.04.1995 an der Universität Freiburg im Breisgau  
Physikum am 21.10.1996 an der Universität Freiburg im Breisgau  
Klinisches Studium in Freiburg im Breisgau  
Staatsexamen am 30.07.1999

Promotionsfach: Pathologie  
Doktorvater: Frau Prof. Dr. med. K. Amann

Chronische Niereninsuffizienz führt zu blutdruckunabhängigen kardiovaskulären Strukturveränderungen. Aus diesen können kardiovaskuläre Zwischenfälle entstehen, die für 50 % aller Todesfälle in dieser Patienten-Gruppe verantwortlich sind. Vieles spricht dafür, daß die orale Gabe des Antioxidants Tocopherol (Vitamin E) diesen Veränderungen entgegenwirkt.

Diese Studie soll klären, ob Tocopherol die strukturellen Herz- und Gefäßveränderungen bei experimenteller Niereninsuffizienz beeinflusst, in wieweit oxidativer Streß bei deren Entstehung beteiligt ist und ob. Urämiker evtl von Tocopherol profitieren würden.

Hierzu werden männliche, subtotal nephrektomierte Sprague Dawley Ratten zwölf Wochen nach der operativen Anlage der experimentellen Niereninsuffizienz mit Tocopherol supplementiert (SNX+T). Als Vergleich dienen unbehandelte subtotal nephrektomierte Tiere (SNX) und scheinoperierte Kontrollen (Sham).

Die perfusionsfixierten Herzen und Aorten werden mithilfe morphometrischer und stereologischer Methoden untersucht, dabei werden bestimmt:

- 1.) Wandveränderungen intramyokardialer Arteriolen
- 2.) Längendichte und interkapilläre Distanz der Kapillaren
- 3.) Volumendichte des myokardialen Bindegewebes
- 4.) Veränderungen der Aortenwand

Die Vitamin-E-Supplementation bewirkt eine signifikante Erhöhung des Plasma Tocopherols ( $20,2 \pm 8,94$  mg/l vs.  $11,6 \pm 1,21$  mg/l u.  $14,6 \pm 3,67$  mg/l;  $p < 0,05$ ). Die zweizeitige subtotale Nephrektomie führt zu minimalen Differenzen bei Körpergewicht und systolischem Blutdruck und zum signifikanten Anstieg des linksventrikulären Gewichts. Aus früheren Studien ist bekannt, daß die Retentionsparameter mäßig ansteigen. Der Hämatokrit der SNX-Tiere liegt signifikant unter dem der Sham-Gruppe ( $32,6 \pm 3,79$  % vs.  $37,3 \pm 2,23$  %;  $p < 0,05$ ), der Wert der SNX+T-Tiere liegt dazwischen. Die Wanddicke der intramyokardialen Arteriolen ist bei den SNX-Tieren signifikant höher als bei den Sham-Tieren ( $9,24 \pm 6,05$   $\mu$ m vs.  $6,22 \pm 2,83$   $\mu$ m;  $p < 0,05$ ), gegenüber diesen Werten sind die Werte der SNX+T-Tieren signifikant erhöht ( $10,90 \pm 5,41$   $\mu$ m;  $p < 0,05$ ). Die Längendichte intramyokardialer Kapillaren ( $L_V$ ) ist bei den SNX- und den SNX+T-Tieren gegenüber den Sham-Tieren signifikant vermindert ( $224 \pm 424$  mm/mm<sup>3</sup> u.  $3664 \pm 600$  mm/mm<sup>3</sup> vs.  $4575 \pm 1139$  mm/mm<sup>3</sup>;  $p < 0,05$ ); mit Tocopherol-Behandlung liegt die  $L_V$  signifikant höher als bei den SNX-Tieren. Die Volumendichte des myokardialen Bindegewebes ( $V_V$ ) ist bei den SNX- und SNX+T-Tieren gegenüber den Sham-Tieren signifikant erhöht ( $3,33 \pm 0,47$  % u.  $2,65 \pm 0,28$  % vs.  $1,49 \pm 0,32$  %;  $p < 0,05$ ); die Tocopherol-Behandlung bewirkt eine signifikant niedrigere  $V_V$  im Vergleich zu den SNX-

Tieren. Bei den Aorten-Parametern bestehen zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse lassen folgende Schlüsse zu: Die orale Tocopherol-Gabe eignet sich zur Anhebung des Plasma Tocopherols. Tocopherol wirkt der renalen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz entgegen. Zwar wird die Gefäßwand-Verdickung infolge der chronischen Niereninsuffizienz bei der Ratte durch Vitamin E nicht verhindert, nichtsdestotrotz beeinflusst Tocopherol den Remodeling-Prozeß günstig, d.h. im Sinne eines kompensatorischen Remodelling, bei dem der Lumendurchmesser erhalten bleibt. Tocopherol mildert die Bindegewebs-Zunahme und den Rückgang der Kapillarisation im Myokard infolge der Urämie deutlich ab. Insgesamt kann Vitamin E die strukturellen Herz- und Gefäßschäden bei Urämie teilweise verhindern. Die geschilderten protektiven Wirkungen des Antioxidants Tocopherol liefern einen indirekten Beleg für die wichtige Rolle des oxidativen Stresses bei der Entstehung kardiovaskulärer Veränderungen bei experimenteller Niereninsuffizienz. Die positiven tierexperimentellen Ergebnisse sprechen für die Durchführung klinischer Studien und für eine baldige Anwendung von Tocopherol am niereninsuffizienten Patienten, insbesondere da keine schädlichen Wirkungen von Tocopherol bekannt sind.