

Anne Christina Lintzen

Dr. med. dent.

**Endothelinrezeptorblockade, ACE-Hemmung und Kombination beider
Therapiemodalitäten: Auswirkung auf die Progression der chronischen
Niereninsuffizienz im Modell der subtotal nephrektomierten Ratte**

Geboren am 24.11.1971 in Bonn

Reifeprüfung am 11.06.1991 in Heilbronn

Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom SS 1992 bis SS 1998

Physikum am 22.03.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Staatsexamen am 11.01.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie

Doktormutter: Prof. Dr. med. K. Amann

Angesichts bekannter Daten über den Einfluss von Endothelin und Angiotensin II auf funktionelle Veränderungen der Niere bei chronischer Niereninsuffizienz, stellte sich die Frage, ob eine gleichzeitige Blockade beider Substanzen einen zusätzlichen protektiven Effekt auf die Niere ausübt.

In diesem Sinne wurde die Wirkung einer Kombinationstherapie, bestehend aus dem selektiven ET_A-Rezeptorantagonisten LU 135252 und dem ACE-Hemmer Trandolapril, mit der Wirkung der Einzeltherapien auf die renale Struktur und Funktion bei experimenteller chronischer Niereninsuffizienz verglichen.

115 männliche Sprague-Dawley Ratten wurden nach einer wöchentlichen Adaptationsphase in 9 Gruppen eingeteilt:

1. Scheinoperierte Kontrollgruppe, ohne Behandlung
2. Scheinoperierte Kontrollgruppe mit ET_A-Rezeptorantagonist (50 mg/Kg KG)

3. Scheinoperierte Kontrollgruppe mit ACE-Hemmer (0,3 mg/Kg KG)
4. Scheinoperierte Kontrollgruppe mit ET_A-Rezeptorantagonist (50 mg/Kg KG) und ACE-Hemmer (0,3 mg/Kg KG)
5. Subtotale Nephrektomie, ohne Behandlung
6. Subtotale Nephrektomie, mit ET_A-Rezeptorantagonist (50mg/Kg KG)
7. Subtotale Nephrektomie, mit ET_A-Rezeptorantagonist (20 mg/Kg KG)
8. Subtotale Nephrektomie, mit ACE-Hemmer (0,3 mg/Kg KG)
9. Subtotale Nephrektomie, mit ET_A-Rezeptorantagonist (50 mg/Kg KG) und ACE-Hemmer (0,3mg/Kg KG)

Das Experiment wurde nach 15 Wochen durch retrograde aortale Perfusion mit Glutaraldehyd beendet. Nach Bestimmung von Körper- und Nierengewicht wurden semiquantitative Untersuchungen zur Bestimmung des Glomeruloskleroseindex, tubulointerstitiellen und vaskulären Schädigungsindex durchgeführt. Weiterhin wurde mittels stereologischer Verfahren die Glomerulusgeometrie bestimmt. Der Blutdruck wurde telemetrisch ermittelt.

Die unbehandelten Tiere nach SNX entwickelten eine arterielle Hypertonie und Proteinurie. Erhöhte Kreatinin-Werte im Serum und erniedrigte Hämoglobinwerte belegten eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion, die Ausscheidung von Endothelin im Urin war erhöht. Histologisch war im Vergleich zu den scheinoperierten Ratten eine Vergrößerung und Sklerose der Glomeruli, sowie tubulointerstitielle und vaskuläre Veränderungen zu beobachten.

Die alleinige Therapie mit dem ACE-Hemmer Trandolapril oder mit dem selektiven ET_A-Rezeptorantagonisten LU 135252 nach SNX verhinderte erwartungsgemäß die Blutdruckerhöhung, die Proteinurie konnte jedoch nur mit Trandolapril signifikant gesenkt werden. Auch die glomerulosklerotischen, tubulointerstitiellen und vaskulären Veränderungen in den Nieren konnten durch beide Substanzen vermindert werden.

Die ET-Exkretion im Urin konnte durch den ACE-Hemmer signifikant gesenkt werden, worauf der ET_A-Rezeptorantagonist keinen Einfluss hatte.

Im Vergleich zu den Einzeltherapien konnte die Kombinationstherapie aus beiden Substanzen eine noch deutlichere Reduzierung der histologischen Veränderungen nach SNX erreichen: so konnte v.a. die Glomeruloskleroseentwicklung und die Ausbildung einer glomerulären Hypertrophie signifikant verhindert werden. Zudem konnte die ET-Exkretion im Urin noch stärker durch die Kombinationstherapie gesenkt werden.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem selektiven ET_A-Rezeptorantagonisten einen zusätzlichen protektiven Effekt auf die Niere bei chronischer Niereninsuffizienz darstellt und eine therapeutische Alternative für Patienten sein könnte, die auf eine alleinige Therapie mit ACE-Hemmern nicht vollständig ansprechen.