

Aus dem Institut der klinischen Pharmakologie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Nephroprotektive Eigenschaften des Betablockers Nebivolol im
tierexperimentellen chronischen Niereninsuffizienzmodell der
5/6-Nephrektomie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Jan Henning Thiemeier

aus Bochum

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr.med. L.Rothermund
2. Priv.Doiz. Dr.med. J.Beige
3. Prof.Dr.med. R.Kreutz

Datum der Promotion: 23.09.2007

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
C	Clearance (Milliliter pro Minute)
d	Tag
ESRD	terminales Nierenversagen
GFR	glomeruläre Filtrationsrate (Milliliter pro Minute)
h	Stunde
HMV	Herzminutenvolumen (Liter)
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht in Gramm
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck (Millimeter Quecksilbersäule)
Mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NO	Stickstoffmonoxid
Nx	Nephrektomie
p.o.	per os
Pgc	glomerulärer Kapillardruck (Millimeter Quecksilbersäule)
Qa	glomeruläre Plasmaperfusionsrate (Milliliter pro Minute)
R	peripherer Gefäßwiderstand
RAS	Renin-Angiotensin-System
S	Serum-Kreatininkonzentration (Milligramm pro Deziliter)
SAB	Systolischer arterieller Blutdruck (Millimeter Quecksilbersäule)
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
T	Zeit (Minuten)
Tab.	Tabelle
U	Kreatininkonzentration im Urin (Milligramm pro Deziliter)
UV	Uringesamtvolumen
Vs.	Versus

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	1
1.1 :Epidemiologie und Ätiologie der chronischen Niereninsuffizienz:	1
1.2 : aktuelle Therapieindikationen und Empfehlungen	2
1.3 : Pathophysiologie der chronischen Nephropathie	5
1.3.1 : renale Perfusion und Filtration	5
1.3.2 : glomeruläre Filtrationsdeterminanten und Permeabilität	6
1.3.3 : chronische Nephropathie und Proteinurie	7
1.4 : NO und die endotheliale NO-Synthase	8
1.5 : Zielstellung der Studie	10
2. Material und Methoden	11
2.1. : Material	11
2.1.1 : OP-Material	11
2.1.2 : Tierhaltung	11
2.1.3 : Blutdruckmessung	11
2.1.4 : 24h-Urin	12
2.1.5 : Blutprobenentnahme und Organpräparation	12
2.2 : Methoden	12
2.2.1 : tierexperimentelle Untersuchungen	12
2.2.2 : Tierstamm und Haltung	13
2.2.3: OP-Technik	13
2.2.3.1 : OP-Vorbereitung	14
2.2.3.2 : Technik der 5/6-Nephrektomie	14
2.2.4 : Applikation von Nebivolol	16
2.2.5 : Blutdruckmessung	16
2.2.6 : Asservation von Blut- und Serumproben	17
2.2.8 : Organentnahme	17
2.2.9 : Kreatininclearance	18
2.2.10 : statistische Analyse	19

3. Ergebnisse	20
3.1 : Körper- und Organgewichte	20
3.2 : Blutdruck	20
3.3 : Albumin- und Gesamtproteinausscheidung	22
3.4 : Kreatininclearance	25
4. Diskussion	26
4.1 : Konsequenzen der Nierenmassenreduktion	26
4.1.1 : renaler Hypertonus	26
4.1.1.1 : Eigene Daten	26
4.1.1.2 : Historie des renalen Hypertonus	26
4.1.1.3 : Blutdruckanstieg unter Nephrektomie	28
4.1.2 : reduzierte Nephronmasse und Niereninsuffizienz	32
4.1.2.1 : Eigene Befunde	32
4.1.2.2 : Kompensationsmechanismen	32
4.1.2.3 : Nephronreduktion und Niereninsuffizienz	33
4.1.3 : Reduzierte Nephronmasse und Proteinurie	36
4.1.3.1 : Eigene Befunde	36
4.1.3.2 : Die glomeruläre Ultrafiltration	36
4.1.3.3 : Nephrektomie und Proteinurie	37
4.1.3.4 : Proteinurie nach Nephrektomie und Niereninsuffizienz	37
4.2. : Therapieversuch mit Nebivolol	39
4.2.1 : experimentelle Betablockade	39
4.2.2 : Bedeutung und Behandlungsstrategien der Proteinurie	41
4.2.2.1 : Proteinurie und arterieller Hypertonus	41
4.2.2.2 : Behandlungsstrategien	42
4.2.3 : Behandlung mit Nebivolol nach Nephrektomie	44
4.2.3.1 : Eigene Befunde	44
4.2.3.2 : NO und sein Einfluß auf die Nierenfunktion	44
4.2.3.3 : Nebivolol	46
4.2.3.4 : klinische Perspektive	46

5. Zusammenfassung	49
6. Literaturverzeichnis	51
7. Selbständigkeitserklärung	62
8. Lebenslauf	63
9. Danksagung	64

Erklärung

„Ich, Jan Thiemeier, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:
„nephroprotektive Eigenschaften des Betablockers Nebivolol im tierexperimentellen
chronischen Niereninsuffizienzmodell der 5/6-Nephrektomie“ selbst verfasst und keine
anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe
Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum: 17.07.2007

Unterschrift:

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Danksagung

An allererster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater, Herrn PD Dr.Lars Rothermund, für die gebotene Chance, eine interessante und für meinen weiteren klinischen Ausbildungsweg bedeutsame Dissertation anfertigen zu können. Unsere Zusammenarbeit hat mein Denken nicht nur in wissenschaftlich-theoretischer, sondern auch in klinisch-praktischer und menschlicher Hinsicht sehr geprägt. Er hatte trotz allen Zeitdrucks im Rahmen seiner klinischen Arbeit immer ein offenes Ohr für Probleme und Rückschläge im Verlauf des Projektes und dabei eine freundliche und ruhige Art, die mir immer Vorbild bleiben wird.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof.Dr.Reinhold Kreutz für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, die Unterstützung des Dissertationsprojektes insbesondere zu Beginn und die Möglichkeit, als aktiv teilnehmender Mitarbeiter den „Betrieb“ Universität von innen kennenlernen zu dürfen.

Ich danke Herrn Dr.Markus Wehland-von Trebra für seine offene, freundliche Art und seine bewundernswerten Kenntnisse im Umgang mit jeder Art von Computerproblemen.

An dieser Stelle möchte ich auch meinen Laborkollegen Frau Anja Klingeberg, Herrn Sven Halleck, Herrn Fabian Halleck und Herrn Volker Kalisch danken. In der kollegialen und freundschaftlichen Zusammenarbeit mit diesen Personen hat sich in mir die Überzeugung gefestigt, dass Isolation im Rahmen von langfristigen Bemühungen jeglicher Art der schlimmste Rückschlag ist, den es gibt.

Ich danke meiner Freundin Frau Julia Junghänel. Für ihre Geduld mit mir.

Zuletzt danke ich meinen Eltern für ihre Liebe, ihre Unterstützung und ihren Rat.