

Aus der Klinik für Innere Medizin IV  
Endokrinologie und Nephrologie  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Ein angeborener, genetisch determinierter Nephronmangel  
erhöht den systolischen Blutdruck  
und verstärkt die Ausbildung renaler Endorganschäden  
im 5/6-Nephrektomie-Modell bei Ratten.**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von

Iris Bauhaus

aus Berlin

Gutachter:     1. Priv.-Doz. Dr. med. L. Rothermund  
                  2. Prof. Dr. med. M. Giet, van der  
                  3. Prof. Dr. Dr. h. c. mult. E. Ritz

Datum der Promotion: 23.03.2007

**meinen Eltern**

**Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1 Die Rolle der Nephronanzahl für den Blutdruck beim Menschen	7
1.2 Nephronmangel, Nierenschädigung und arterieller Hypertonus-grundlegende Pathomechanismen	11
1.3 Bedeutung der Albumin- und Proteinausscheidung im Kontext der cNI	13
1.4 Bedeutung der linksventrikulären Hypertrophie in der Niereninsuffizienz	15
1.5 Hemmung des Angiotensin konvertierenden Enzyms bezüglich Endorganschäden in der NI	16
1.6 Umsetzung eines Nephronmangels im Tiermodell dieser Arbeit	18
1.7 Geschichtlicher Überblick über die Methode	19
1.8 Zielsetzung dieser Arbeit	22
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>23</b>
2.1 Tiermodell und Studiendesign	23
2.1.1 Tiermodell	23
2.1.2 Tiergruppen im Studiendesign	23
2.2 Tierstamm und Haltung	24
2.3 Operationsmodell	25
2.3.1 Vorbereitung der Operation und Narkose der Tiere	25
2.3.2 Operation und Technik der 5/6-Nephrektomie	26
2.4 Postoperative Verabreichung der Medikamente	28
2.4.1 Verabreichung des ACE-Hemmers Ramipril	28
2.5 Vorgehen nach der OP, Blutdruckmessung und Uringewinnung	28
2.5.1 Systolische Blutdruckmessung	28
2.5.2 Uringewinnung im Stoffwechsellkäfig	29
2.6 Biochemische Analysen	29
2.6.1 Albuminbestimmung	29
2.6.2 Protein- und Kreatininbestimmung	30
2.7 Tötung und Organentnahme	31
2.8 Statistische Auswertung	32
2.9 Materialien	33
2.9.1 Lösungen	33
2.9.2 Chemikalien und Medikamente	33
2.9.3 Instrumente und Nahtmaterial	34
2.9.4 Geräte	35
2.9.5 Sonstige Materialien und Futtermittel	35
2.9.6 Tiere	36
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>37</b>
3.1 Körpergewicht	37
3.2 Blutdruck	39
3.2.1 Systolischer Blutdruck vor der Randomisierung	39
3.2.2 Postoperative systolische Blutdruckänderung	39
3.3 Entwicklung von Albuminurie und Proteinurie nach 5/6-Nephrektomie	41
3.3.1 Albuminurie	41
3.3.2 Proteinurie	42
3.4 Herzgewicht	44
3.4.1 Relatives Herzgewicht	44
3.4.2 Relatives Gewicht des linken Ventrikels	45
3.4.3 Relatives Gewicht des rechten Ventrikels	46

3.5 Kreatinin-Clearance	48
<b>4 Diskussion</b>	<b>50</b>
4.1 Systolischer Blutdruck	51
4.1.1 Nephronmangel im Kontext mit arteriellem Hypertonus, Proteinurie und glomerulärer Schädigung	51
4.1.2 Systolischer Blutdruck und Nephronmangel in dieser Studie	55
4.2 Nierenfunktion und Nephronmangel	59
4.2.1 Kreatinin-Clearance	59
4.2.2 Albuminurie, Proteinurie und Nephronmangel in dieser Studie	59
4.3 Beziehung dieser Studie zur linksventrikulären kardialen Hypertrophie	66
4.4 Interpretation der ACE-Hemmung für die Parameter dieser Studie	69
<b>5 Zusammenfassung</b>	<b>73</b>
<b>Literatur</b>	<b>75</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>84</b>
<b>Erklärung</b>	<b>85</b>

### Abkürzungsverzeichnis

A. renalis	Arteria renalis
ACE	angiotensin-converting-enzyme (engl.)
AEU	Albuminexkretion im Urin
Ang II	Angiotensin II
BW	body weight (engl.)
CCL	Kreatinin-Clearance
ELISA	enzyme-linked-immunosorbant-essay (engl.)
FEM	Forschungsinstitut für experimentelle Medizin
FU	Freie Universität
GFO	Glomeruläre Filtrationsoberfläche
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HW	Herzgewicht
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation (engl.)
KG	Körpergewicht
Ko	Kontroll- (Simulations-) OP
LV	linker Ventrikel
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
MA	Mikroalbuminurie
MWF	Munich-Wistar-Frömter
PEU	Proteinexkretion im Urin
NI, cNI	Niereninsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz
Nx	5/6-Nephrektomie
OP	Operation
p	p-Wert für Signifikanz
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
Rami	Ramipril
RV	rechter Ventrikel
SBD	systolischer Blutdruck
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SNGFR	single-nephron-glomerular-filtration-rate (engl.)
SPSS	Statistical Product and Service Solution (engl.)
TSE Bad Homburg	Technical & Scientific Equipment GmbH Bad Homburg
UKBF	Universitätsklinikum Benjamin Franklin

V. renalis	Vena renalis
WHO	World Health Organisation (engl.)
Ztm	Zentrales Tierlaboratorium Medizinische Hochschule Hannover
ZO-1	Zonula occludens-1

### verwendete Einheiten, chemische und physikalische Abkürzungen:

°C	Grad Celsius
cm	Zentimeter
l	Liter
M	molar
mM	millimolar
mg/d	Milligramm pro Tag
mg/g	Milligramm pro Gramm
mg/kg, mg/g KG	Milligramm pro Kilogramm bzw. Gramm Körpergewicht
mg/ml	Milligramm pro Milliliter
ml	Milliliter
ml/min	Milliliter pro Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
µl	Mikroliter
µmm <sup>2</sup>	Quadratmikromillimeter
pH	potentia hydrogenii (lat.)
%	Prozent
v/v	volume per volume (engl.), Volumenprozent
w/v	weight per volume (engl.), Massenprozent
w/w	weight per weight (engl.), Massenprozent

### Synonyme:

KG = Körpergewicht = bodyweight = BW

Subtotale Nephrektomie = renale Ablation = 5/6-Nephrektomie = Nx

### 5 Zusammenfassung

Ausgehend von der „Brenner-Barker-Hypothese“, die besagt, dass eine geringe Nephronanzahl mit einem Hypertonus und kardiovaskulären Endorganschäden einhergeht, hat die vorliegende Arbeit den quantitativen Zusammenhang zwischen Nephronanzahl, arteriellem Hypertonus, linksventrikulärer Hypertrophie, Eiweißausscheidung und Niereninsuffizienz sowie deren Beeinflussung durch ACE-Hemmer untersucht. Gearbeitet wurde dabei erstmalig mit einem Tiermodell des angeborenen Nephronmangels in Kombination mit operativer Nierenmassenreduktion.

Unabhängig von genetischen Faktoren zeigen die Befunde dieser Arbeit klar, dass der systolische Blutdruck kontinuierlich mit abnehmender Nephronanzahl ansteigt. Die Albumin- und Proteinausscheidung sind nur zum Teil von der Nephronanzahl abhängig. Zusätzliche „krankmachende“ oder „protektive“ Faktoren sind angeborener und genetischer Art.

Innerhalb der Tierstämme besteht eine starke Korrelation zwischen Albuminurie und systolischem Blutdruck. Dies belegt die zentrale Bedeutung des Blutdruckes als pathogenetischen Faktor für das Auftreten einer Albuminurie unter Berücksichtigung genetisch determinierter Stammunterschiede.

Darüber hinaus legen die Ergebnisse der vorliegenden Studie auch einen quantitativen Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie und der Nephronanzahl nahe. Diese Abhängigkeit ist bei angeborenem Nephronmangel besonders ausgeprägt.

Die Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit lässt den Schluss zu, dass eine ACE-Hemmung auch bei massivem Nephrondefizit ein starkes Potential zur Reduktion renaler und kardiovaskulärer Endorganschäden hat. Dabei senkt die RAAS-Hemmung unabhängig von der absolut zur Verfügung stehenden Nephronanzahl wirksam den Blutdruck.

Auch bei bestehendem Nephronmangel und manifester glomerulärer Schädigung ist die Behandlung mit einem ACE-Hemmer noch in der Lage, die Werte für Albuminurie und Proteinurie auf das Ausgangsniveau zu senken. Die ACE-Hemmung verhindert unabhängig von der Nephronanzahl wirksam eine linksventrikuläre Hypertrophie innerhalb des stammspezifischen Niveaus.



Des Weiteren zeigen die Ergebnisse, dass im Tiermodell ein Nephrondefizit, insbesondere bei angeborenem Nephronmangel, mit der Entstehung eines Hypertonus, einer linksventrikulären Hypertrophie und einer Proteinurie einhergeht und sich die Nierenfunktion dabei wesentlich verschlechtert.

Dieser quantitative Zusammenhang wird aktuell auch für den Menschen vermutet. Eine diagnostische Bestimmung der Nephronanzahl beim lebenden Menschen ist allerdings noch nicht möglich. In der Zukunft können Anstrengungen unternommen werden die Nephronanzahl in vivo am Patienten zu ermitteln, um darüber hinaus möglichst früh therapeutische Interventionen einleiten zu können und Endorganschäden zu minimieren.

### **Lebenslauf**

Der Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Dissertation nicht mit veröffentlicht.

### Erklärung

Ich, Iris Bauhaus, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Ein angeborener, genetisch determinierter Nephronmangel erhöht den systolischen Blutdruck und verstärkt die Ausbildung renaler Endorganschäden im 5/6-Nephrektomie-Modell bei Ratten“ 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

Unterschrift