

---

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Tierzahlen

Von 103 operierten Ratten erreichten 21 Tiere den Abschluss der Untersuchung nicht, da sie frühzeitig verstarben oder wegen ihres schlechten Allgemeinzustandes eingeschläfert werden mussten. Dabei traten die meisten Ausscheider in den Gruppen der unbehandelten subtotal nephrektomierten Ratten auf. Nach Gruppen differenziert finden sich die größten Verluste bei  $MWF_{Nx}$ . Von 29  $MWF_{Nx}$ -Ratten verstarben im vierwöchigen Untersuchungszeitraum 12 Tiere (41 %) frühzeitig. Sechs Ratten verstarben innerhalb von 48 Stunden postoperativ. Ein Tier fand in der zweiten postoperativen Woche den Tod. Aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes mussten fünf Ratten eingeschläfert werden. Aus der Gruppe mit unbehandelten subtotal nephrektomierten Wistar $_{Nx}$ -Ratten verstarben von insgesamt 21 operierten Tieren sieben (33 %) innerhalb von 48 Stunden postoperativ. Im Unterschied zu den MWF-Ratten überlebten alle übrigen Tiere aus dieser Gruppe den vierwöchigen Untersuchungszeitraum. Von 15 mit Ramipril behandelten subtotal nephrektomierten Wistar $_{NxACEi}$ -Ratten fanden zwei Tiere innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ den Tod. In den anderen Gruppen überlebten alle operierten Tiere sowohl die postoperative Phase als auch den vierwöchigen Untersuchungszeitraum. Insgesamt fällt auf, dass 71 % der verstorbenen Ratten innerhalb der ersten 48 Stunden nach erfolgter subtotaler Nephrektomie verstarben. Lediglich bei  $MWF_{Nx}$  mussten Ratten wegen ihres schlechten Allgemeinzustandes eingeschläfert werden. Die am Todestag durchgeführten Sektionen der frühzeitig verstorbenen Ratten erbrachten in keinem der Fälle einen eindeutigen Hinweis auf die Todesursache. Eine letale Blutung konnte bei allen verstorbenen Tieren ausgeschlossen werden.

Aufgrund der ausgeschiedenen Tiere verringert sich die Anzahl der in die statistische Auswertung eingehenden Ratten auf 82. Beide Rattenstämme sind mit jeweils 41 Tieren in gleicher Stärke vertreten. Für die statistische Auswertung ergibt sich die in Tabelle 3.1 dargestellte Einteilung.

Protokoll -Gruppe	Stamm	Anzahl	Ratten gesamt
Gruppe 1	MWF <sub>sham</sub>	N = 13	<b>N<sub>gesamt</sub> = 41</b>
Gruppe 2	MWF <sub>Nx</sub>	N = 17	
Gruppe 3	MWF <sub>NxACEi</sub>	N = 11	
Gruppe 4	Wistar <sub>sham</sub>	N = 14	<b>N<sub>gesamt</sub> = 41</b>
Gruppe 5	Wistar <sub>Nx</sub>	N = 14	
Gruppe 6	Wistar <sub>NxACEi</sub>	N = 13	

**Table 3.1.:** Gruppen und Anzahl der Ratten pro Gruppe am Ende des vierwöchigen Untersuchungszeitraumes. MWF: Munich-Wistar-Frömter-Ratte; Wistar: Wistar-Ratte; sham: scheinoperiert; Nx: subtotale Nephrektomie; ACEi: mit einem ACE-Hemmer behandelt. N: Anzahl der Ratten pro Gruppe.

## 3.2 Körpergewicht der Ratten

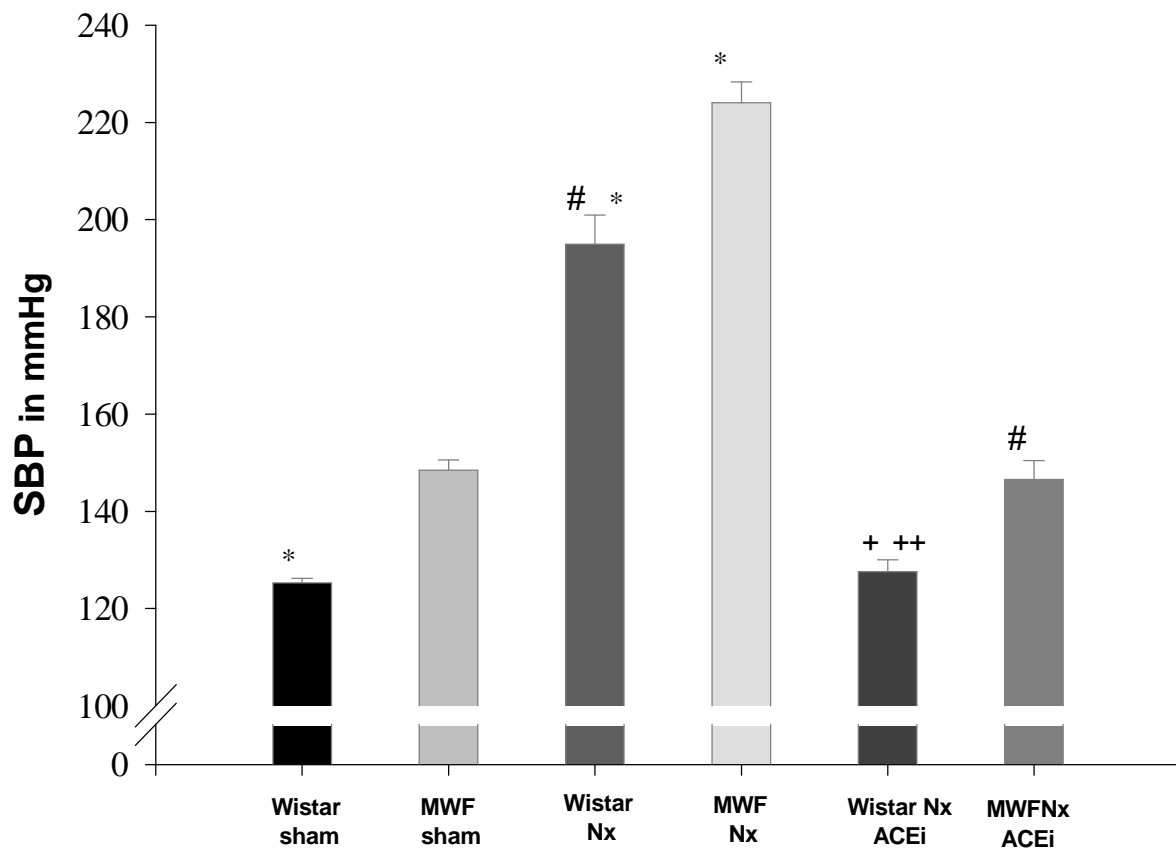
Tabelle 3.2 zeigt das durchschnittliche Körpergewicht innerhalb der Gruppen am Tötungstag ( $KG_T$ ) im Vergleich zum Operationstag ( $KG_{OP}$ ) sowie die prozentuale Gewichtszunahme im vierwöchigen Untersuchungszeitraum. Allein in der  $MWF_{Nx}$ -Gruppe kam es zu einer deutlichen Reduktion des Körpergewichtes. Die Ratten verloren in vier Wochen zehn Prozent ihres Ausgangsgewichtes. In den anderen Gruppen erhöhte sich das Körpergewicht im vierwöchigen Untersuchungsintervall. Eine leichte Zunahme von sieben Prozent findet sich in der Gruppe der behandelten  $MWF_{Nx}$ -Tiere, wohingegen das Körpergewicht der  $Wistar_{NxACEi}$  keine Veränderung zeigte. In dieser Gruppe blieb das Körpergewicht über die Versuchsdauer unverändert. Die stärkste Gewichtszunahme fand sich bei den schein-operierten Wistar-Ratten gefolgt von schein-operierten MWF-Ratten. Unabhängig vom Rattenstamm zeigen nephrektomierte Tiere innerhalb des vierwöchigen Untersuchungsintervalls eine deutlich geringere Gewichtszunahme als schein-operierte Ratten.

Gruppe	$KG_{OP}$ , in g	$KG_T$ , in g	Gewichtszunahme	Anzahl N
$Wistar_{sham}$	$310 \pm 2$	$375 \pm 8$	+21 %	14
$MWF_{sham}$	$303 \pm 8$	$339 \pm 7$	+12 %	13
$Wistar_{Nx}$	$304 \pm 2$	$325 \pm 4$	+7 %	14
$MWF_{Nx}$	$304 \pm 5$	$273 \pm 7$	-10 %	17
$Wistar_{NxACEi}$	$310 \pm 3$	$308 \pm 5$	+/-0 %	13
$MWF_{NxACEi}$	$281 \pm 4$	$300 \pm 5$	+7 %	11

**Tabelle 3.2:** Körpergewicht von MWF- und Wistar-Ratten am Operationstag im Vergleich zum Tötungstag sowie sich errechnende Gewichtszunahme in Prozent des  $KG_{OP}$ . Werte in  $mean \pm SEM$ ;  $KG_{OP}$ : Körpergewicht am OP-Tag;  $KG_T$ : Körpergewicht am Tötungstag; Anzahl N: Ratten pro Gruppe. Sham: schein-operiert; Nx: 5/6-Nephrektomie; ACEi: behandelt mit einem ACE-Hemmer; g: Einheit Gramm.

### 3.3 Systolischer Blutdruck

Abbildung 3.1 zeigt die in der vierten postoperativen Woche ermittelten systolischen Blutdruckwerte. Zwischen den schein-operierten Gruppen liegen auch ohne Nephrektomie signifikant höhere systolische Werte bei MWF-Tieren im Vergleich zu den Wistar-Ratten vor. In den Gruppen mit subtotaler Nephrektomie  $MWF_{Nx}$  wie  $Wistar_{Nx}$  sind die arteriellen Blutdruckwerte im Vergleich zu ihren schein-operierten Kontrollgruppen signifikant erhöht. Die höchsten Blutdruckwerte weisen  $MWF_{Nx}$  auf. Zwischen den Gruppen mit ACE-Hemmertherapie und ihren schein-operierten Kontrollgruppen existieren keine signifikanten Blutdruckunterschiede. Der arterielle Blutdruck zwischen behandelten  $MWF_{NxACEi}$  und  $Wistar_{NxACEi}$  unterscheidet sich ebenfalls signifikant.



**Abbildung 3.1.:** Systolischer Blutdruck (SBP) bei MWF- und Wistar-Ratten in der 4. postoperativen Woche (N=11 bis 17 Ratten pro Gruppe); \*:  $p < 0.05$  versus  $MWF_{sham}$ ; #:  $p < 0.05$  versus  $MWF_{Nx}$ ; §:  $p < 0.05$  versus  $Wistar_{sham}$ ; +:  $p < 0.05$  versus  $Wistar_{Nx}$ ; ++:  $p < 0.05$  versus  $MWF_{NxACEi}$ ; Nx: subtotale Nephrektomie. Sham: schein-operiert; ACEi: behandelt mit einem ACE-Hemmer.

### 3.4 Herzgewichte

Tabelle 3.3 zeigt die mittleren Herzgewichte aller Gruppen. Es wird differenziert zwischen dem Gesamtgewicht (Hwt) des Herzens, dem Gewicht des linken Ventrikels (LVwt) sowie dem Gewicht des rechten Ventrikels (RVwt). Des Weiteren sind die nach dem Körpergewicht am Tötungstag ( $KG_T$ ) normalisierten Werte für das Herzgewicht ( $Hwt/KG_T$ ), den linken Ventrikel ( $LVwt/KG_T$ ) sowie den rechten Ventrikel ( $RVwt/KG_T$ ) aufgeführt.

Gruppe	Hwt in mg	Hwt/ $KG_T$ in mg/g	LVwt in mg	LVwt/ $KG_T$ in mg/g	RVwt in mg	RVwt/ $KG_T$ in mg/g	Anzahl N
Wistar <sub>sham</sub>	812±24	2,16±0,04 <sup>+</sup>	636±20	1,7±0,03 <sup>+</sup>	179±8	0,47±0,02	13
MWF <sub>sham</sub>	819±17	2,42±0,03	659±11	1,9±0,02	162±9	0,47±0,02	12
Wistar <sub>Nx</sub>	980±33	3,02±0,12 <sup>*§+</sup>	816±32	2,5±0,11 <sup>*§+</sup>	144±14	0,48±0,02 <sup>*</sup>	12
MWF <sub>Nx</sub>	942±13	3,48±0,06 <sup>+</sup>	784±12	2,9±0,06 <sup>+</sup>	158±5	0,58±0,02 <sup>+</sup>	17
Wistar <sub>NxACEi</sub>	650±17	2,11±0,05	500±10	1,6±0,03	161±5	0,52±0,01	13
MWF <sub>NxACEi</sub>	745±15	2,48±0,04 <sup>*§</sup>	573±9	1,9±0,04 <sup>*§</sup>	171±11	0,57±0,03 <sup>+</sup>	11

**Tabelle 3.3:** Herzgewichte innerhalb der Operationsgruppen. Hwt: Herzgewicht;  $KG_T$ : Körpergewicht am Tötungstag; LVwt: Gewicht des linken Ventrikels; RVwt: Gewicht des rechten Ventrikels; Anzahl N: Ratten pro Gruppe; Werte in mean±SEM; <sup>+</sup>:  $p < 0,05$  versus MWF<sub>sham</sub>; <sup>\*</sup>:  $p < 0,05$  versus MWF<sub>Nx</sub>; <sup>§</sup>:  $p < 0,05$  versus Wistar<sub>NxACEi</sub>. Sham: schein-operiert; Nx: subtotale Nephrektomie; ACEi: behandelt mit einem ACE-Hemmer.

In beiden Rattenstämmen zeigt sich in den Gruppen mit subtotaler Nephrektomie MWF<sub>Nx</sub> bzw. Wistar<sub>Nx</sub> eine signifikante Erhöhung des normalisierten Herzgewichtes sowie eine Erhöhung des normalisierten Gewichtes des linken Ventrikels im Vergleich zu ihren schein-operierten Kontrollgruppen MWF<sub>sham</sub> bzw. Wistar<sub>sham</sub>. In den mit einem ACE-Hemmer behandelten Gruppen findet sich stammunabhängig keine Zunahme der normalisierten linksventrikulären Masse, so dass sich zwischen MWF<sub>sham</sub> und MWF<sub>NxACEi</sub>, bzw. zwischen Wistar<sub>sham</sub> und Wistar<sub>NxACEi</sub> keine signifikanten Unterschiede ergeben. Stammabhängiger Vergleich liefert signifikant höhere relative Herzgewichte und normalisierte linksventrikuläre Gewichte bei MWF-Ratten im Vergleich zu Wistar-Ratten. Dies zeigt sich zwischen MWF<sub>sham</sub> versus Wistar<sub>sham</sub>, MWF<sub>Nx</sub> versus Wistar<sub>Nx</sub> und MWF<sub>NxACEi</sub> versus Wistar<sub>NxACEi</sub>. Bei Wistar-Ratten unterscheiden sich die normalisierten

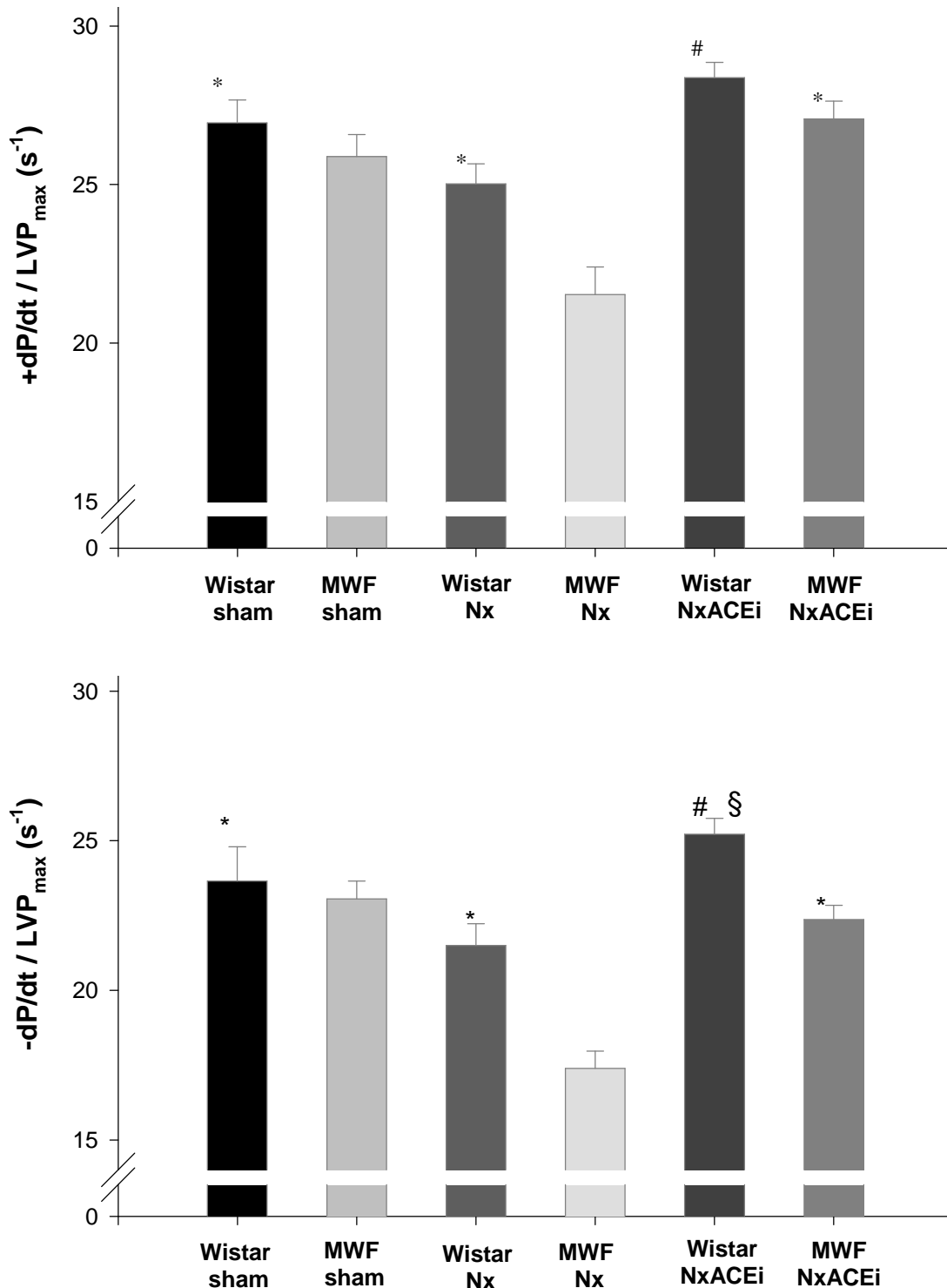
---

rechtsventrikulären Gewichte zwischen den drei Operationsgruppen nicht signifikant. Im Gegensatz dazu kommt es bei MWF-Tieren im Untersuchungsintervall nach subtotaler Nephrektomie zu einem signifikanten Anstieg des normalisierten rechtsventrikulären Gewichtes im Vergleich zur Schein-Kontrollgruppe. Diese Erhöhung des rechtsventrikulären Gewichtes zeigt sich in der Gruppe mit ACE-Hemmer-Gabe unbeeinflusst, so dass zwischen  $MWF_{\text{sham}}$  und  $MWF_{\text{NxACEi}}$  signifikante Unterschiede bestehen, nicht jedoch zwischen  $MWF_{\text{Nx}}$  und  $MWF_{\text{NxACEi}}$ .

### 3.5 Parameter der linksventrikulären Myokardfunktion

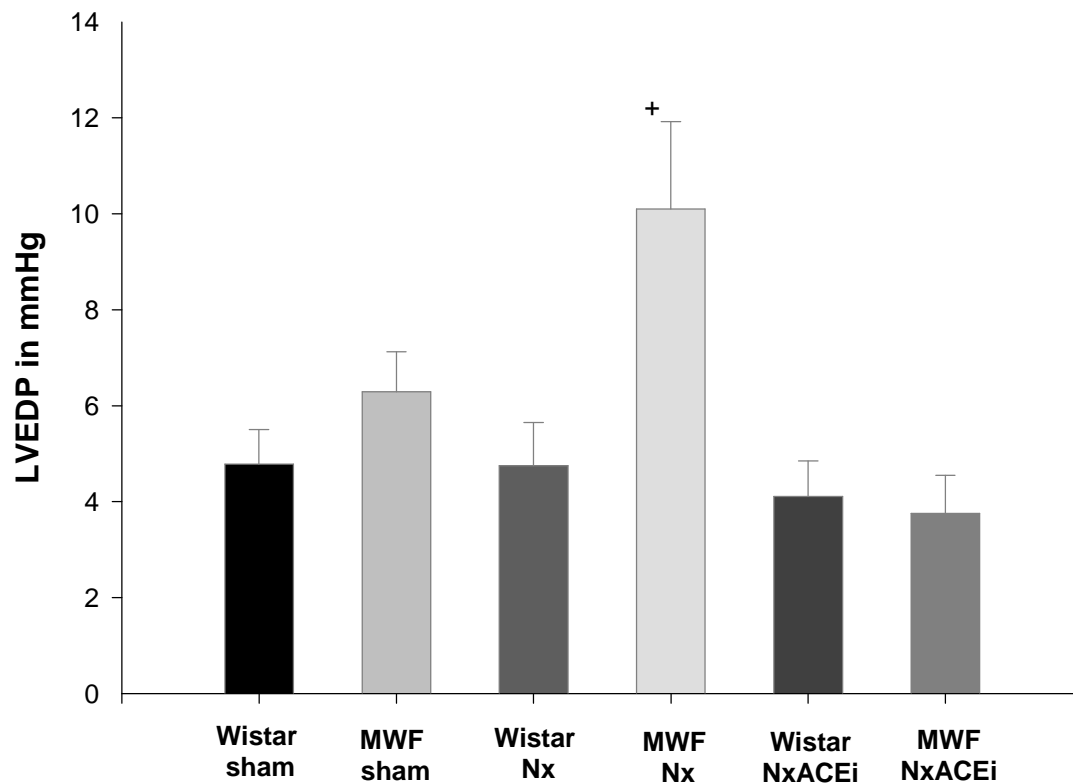
Abbildung 3.2 zeigt die linksventrikuläre Kontraktionsfähigkeit ( $+dP/dt/LVP_{max}$ ) sowie die linksventrikuläre Relaxationsfähigkeit ( $-dP/dt/LVP_{max}$ ) innerhalb der einzelnen Operationsgruppen. In der Gruppe mit subtotaler Nephrektomie  $MWF_{Nx}$  findet sich eine signifikante Einschränkung der linksventrikulären Myokardfunktion im Vergleich zu  $MWF_{sham}$  ( $p < 0,05$ ), die sowohl die Kontraktilität wie auch die Relaxation des Ventrikels betrifft. Diese Verminderung der systolischen wie diastolischen Funktion in  $MWF_{Nx}$  findet sich in der Gruppe  $MWF_{NxACEi}$ , welche nach subtotaler Nephrektomie mit einem ACE-Hemmer therapiert wurde, nicht. Die Werte für  $MWF_{Nx}$  und  $MWF_{NxACEi}$  unterscheiden sich signifikant ( $p < 0,05$ ), zwischen  $MWF_{sham}$  und  $MWF_{NxACEi}$  lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Bei  $Wistar_{Nx}$  lassen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Kontraktilität bzw. der Relaxationsfähigkeit im Vergleich zu  $Wistar_{sham}$  nachweisen. Die Gabe eines ACE-Hemmers führt bei  $Wistar_{NxACEi}$  sowohl für die Kontraktilität wie die Relaxationsfähigkeit zu signifikant höheren Werten im Vergleich zu  $Wistar_{Nx}$ . Zwischen  $Wistar_{sham}$  und  $Wistar_{NxACEi}$  existieren keine signifikanten Unterschiede. Bei  $MWF_{sham}$  und  $Wistar_{sham}$  liegen weder für die Kontraktilität noch für die Relaxationsfähigkeit signifikante Unterschiede vor. Zwischen  $MWF_{Nx}$  und  $Wistar_{Nx}$  liegen signifikante Unterschiede mit schlechterer diastolischer und systolischer Myokardfunktion in  $MWF_{Nx}$  im Vergleich zu  $Wistar_{Nx}$  ( $p < 0,05$ ) vor. Die Relaxationsfähigkeit in  $MWF_{NxACEi}$  ist signifikant reduziert im Vergleich zu  $Wistar_{NxACEi}$  ( $p < 0,05$ ). Für die Kontraktilität bestehen zwischen  $MWF_{NxACEi}$  und  $Wistar_{NxACEi}$  keine signifikanten Unterschiede. Univariate Varianzanalyse zeigt protokollunabhängig, dass MWF-Ratten im Vergleich zu Wistar-Ratten eine signifikant eingeschränkte systolische wie diastolische Ventrikelfunktion haben ( $p < 0,05$ ).

Als weiteren Parameter der linksventrikulären Myokardfunktion zeigt Abbildung 3.3 den linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP). Lediglich im Vergleich zwischen  $MWF_{Nx}$  und  $Wistar_{sham}$  lassen sich statistisch gesicherte Unterschiede mit deutlich größeren LVEDP-Werten bei  $MWF_{Nx}$  nachweisen ( $p < 0,05$ ). Durch ACE-Hemmertherapie lässt sich dieser LVEDP-Anstieg innerhalb der nephrektomierten MWF-Ratten verhindern. Zwischen den anderen Gruppen lassen sich keine signifikanten Unterschiede auf einem Niveau von  $p < 0,05$  nachweisen.



**Abbildung 3.2:** Linksventrikuläre Myokardfunktion bei Munich-Wistar-Frömter- und Wistar-Ratten am Ende der vierten Untersuchungswoche charakterisiert durch Kontraktilität ( $+dP/dt/LVP_{max}$ ) und Relaxationsfähigkeit ( $-dP/dt/LVP_{max}$ ); Nx: Nephrektomie; ACEi: Behandelt mit einem ACE-Hemmer; sham: schein-operiert. Werte in  $mean \pm SEM$ ; (N=7 bis 10 Ratten pro Gruppe); \*:  $p < 0,05$  versus  $MWF_{Nx}$ ; #:  $p < 0,05$  versus  $Wistar_{Nx}$ ; §:  $p < 0,05$  versus  $MWF_{NxACEi}$ .

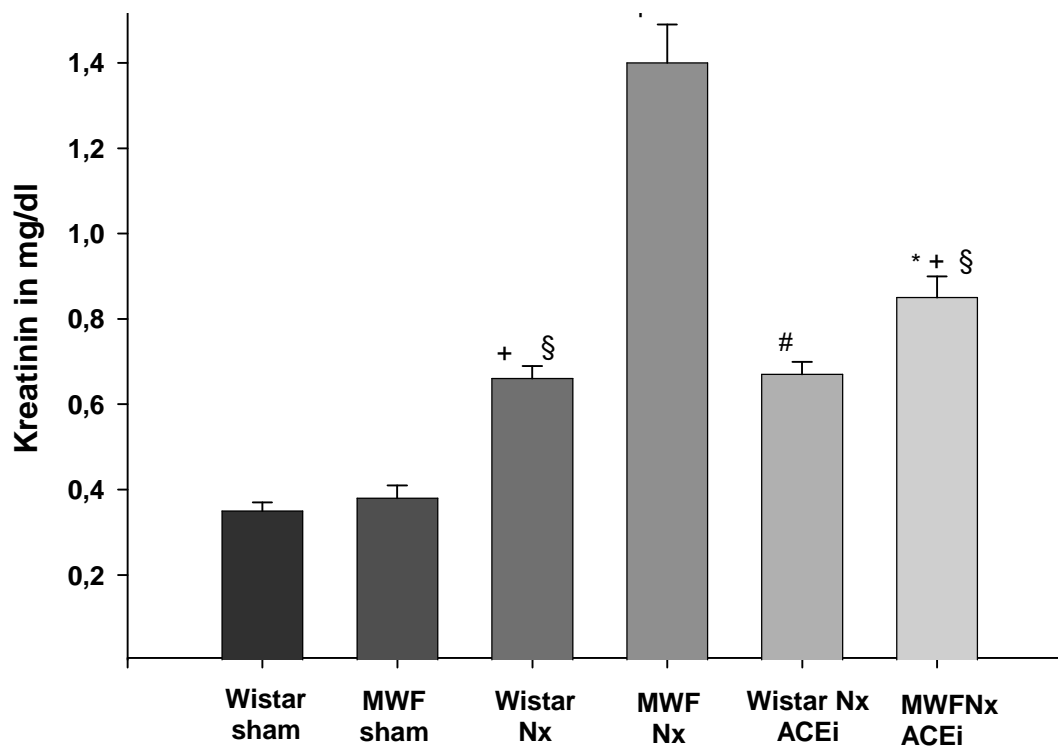




**Abbildung 3.3:** Darstellung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (LVEDP) am Ende der vierten Untersuchungswoche. Werte in  $\text{mean} \pm \text{SEM}$ ; (N=7-10 Ratten pro Gruppe); Nx: Nephrektomie; ACEi: Behandelt mit einem ACE-Hemmer; sham: schein-operiert. MWF: Munich-Wistar-Frömter Ratte. +:  $p < 0,05$  versus  $\text{Wistar}_{\text{sham}}$ .

### 3.6 Serum-Kreatinin

Abbildung 3.4 zeigt die Serum-Kreatininwerte aller Operationsgruppen. Zwischen den scheinoperierten Kontrollgruppen finden sich keine signifikanten Unterschiede.



**Abbildung 3.4:** Serum-Kreatininwerte in der 4. postoperativen Woche. Bestimmt in allen Protokollgruppen (N=9-15 Ratten pro Gruppe). Nx: 5/6-Nephrektomie; ACEi: Behandelt mit einem ACE-Hemmer; sham: schein-operiert; MWF: Munich-Wistar-Frömter-Ratte. +:  $p < 0,05$  versus  $MWF_{sham}$ ; §:  $p < 0,05$  versus  $MWF_{Nx}$ ; \*:  $p < 0,05$  versus  $Wistar_{NxACEi}$ ; #:  $p < 0,05$  versus  $Wistar_{sham}$ .

In beiden Gruppen mit subtotaler Nephrektomie finden sich im Vergleich zu ihren scheinoperierten Kontrollgruppen signifikant höhere Serum-Kreatininwerte. Der Anstieg des Serum-Kreatinins ist in  $MWF_{Nx}$  stärker ausgeprägt als bei  $Wistar_{Nx}$ , so dass sich zwischen den beiden nephrektomierten Gruppen signifikante Unterschiede ergeben. In MWF-Ratten zeigt sich in der Gruppe mit ACE-Hemmertherapie eine signifikante Verringerung des Serum-Kreatinins im Vergleich zu  $MWF_{Nx}$ . Zwischen  $Wistar_{NxACEi}$  und  $Wistar_{Nx}$  liegen keine signifikanten Unterschiede vor. In beiden Rattenstämmen bestehen signifikante Unterschiede in der Höhe des Serum-Kreatinins zwischen den mit einem ACE-Hemmer behandelten Gruppen und ihren scheinoperierten Kontrollgruppen. Der stammabhängige Vergleich liefert für die Serum-Kreatininwerte signifikant höhere Werte in MWF-Ratten im Vergleich zu Wistar-Ratten.