
5 Zusammenfassung

Die Ätiologie der essentiellen Hypertonie ist nicht ausreichend geklärt. Bereits Sir R. Bright sah die Niere als zentrales Organ in der Pathophysiologie der essentiellen Hypertonie an. Barry Brenner, Boston, postulierte 1988 im Rahmen seines pathophysiologischen Gesamtkonzeptes, dass die Anzahl an funktionsfähigen Nephronen einen unmittelbaren Einfluss auf den arteriellen Blutdruck nimmt. Je weniger funktionsfähige Nephronen vorliegen, desto höher sei der arterielle Blutdruck und umgekehrt. Direkte Auszählungen der Gesamtnephronzahl am lebenden Menschen sind nicht möglich. Um die Abhängigkeit des arteriellen Blutdruckes, der linksventrikulären Hypertrophie sowie der linksventrikulären diastolischen wie systolischen myokardialen Funktion von der Gesamtnephronzahl zu untersuchen, wurde in dieser Arbeit ein kombiniertes Tiermodell der definierten Nephronreduktion eingeführt. Es wurden männliche oligonephrene MWF-Ratten verwendet, welche im Vergleich zu männlichen Wistar-Ratten eine um 40 % verminderte Gesamtnephronzahl aufweisen. Aus beiden Rattenstämmen nahmen wir scheinoperierte Tiere und verglichen sie mit Ratten aus beiden Stämmen, bei denen zusätzlich eine 5/6-Nephrektomie durchgeführt wurde. Durch diese Kombination aus den Rattenstämmen und der operativen Reduktion der Nierenmasse gelang die definierte Reduktion der Nephronanzahl in vier Stufen von einer Nephronreduktion (ND) von 1,0 in scheinoperierten Wistar-Ratten bis hin zur minimalen Nephronreduktion von ND=0,10 in 5/6-nephrektomierten MWF-Ratten. Es konnten somit kardio-vaskuläre Veränderungen in Abhängigkeit der Nephronzahl untersucht werden. Durch das mit dieser Arbeit etablierte Tiermodell konnte der enge Zusammenhang zwischen der Gesamtzahl funktionsfähiger Nephronen und dem arteriellen systolischen Blutdruck auf qualitativer wie quantitativer Ebene belegt werden. Bereits die Reduktion der Nephronzahl um 40 % führt zu einem signifikanten Anstieg des systolischen Blutdruckes. Jede weitere Reduktionsstufe führt zu einem signifikanten Anstieg der systolischen Blutdruckwerte im Vergleich zur vorherigen Gruppe. Bei einer Restnephronreduktion von ND=0,10 entwickelt sich eine schwere arterielle Hypertonie. Dies unterstützt die durch B. Brenner aufgestellte Hypothese, dass ein Weniger an Nephronen mit einem Mehr an arteriellem Blutdruck vergesellschaftet ist. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass mit fallender Gesamtnephronzahl das Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie zunimmt. Innerhalb des vierwöchigen Untersuchungszeitraumes trat eine signifikante Zunahme der linksventrikulären Masse bereits ab der ersten Reduktionsstufe auf eine Nephronreduktion von ND=0,60 auf. Jede weitere Reduktion der Nephronzahl bedingte die weitere signifikante Ver-

stärkung der linksventrikulären Hypertrophie. Somit gelang der Nachweis eines qualitativen und quantitativen Zusammenhanges zwischen der Nephronzahl und dem Grad der linksventrikulären Hypertrophie. Eine signifikante Einschränkung der linksventrikulären Funktion lässt sich im vierwöchigen Untersuchungszeitraum erst bei maximaler Reduzierung der Nephrondosis auf $ND=0,10$ nachweisen. Die linksventrikuläre Hypertrophie wird auf dieser Reduktionsstufe von einer diastolischen wie systolischen Dysfunktion begleitet.

Die Gabe eines ACE-Hemmers konnte die negativen Folgen der Nephrondosisreduktion auf die myokardiale Morphologie und Funktion in allen Operationsgruppen vollständig verhindern. Es zeigte sich, dass auch bei hochgradiger Reduktion der Nephrondosis die Gabe eines ACE-Hemmers volle kardio-protective Wirkung entfaltet.

Bisher ist es nicht möglich, die Gesamtnephronzahl am lebenden Menschen zu bestimmen. Es sollten jedoch in der Zukunft Methoden etabliert werden, welche eine Bestimmung der Gesamtnephronzahl in vivo ermöglichen, um die Nephronzahl als möglichen Indikator für den Beginn einer frühen prophylaktischen kardio-vaskulären Therapie einzusetzen.