

5. Zusammenfassung

In bestimmten Balkanregionen tritt insbesondere bei der Landbevölkerung, eine chronische, lebensbedrohende Nierenerkrankung (EBN) auf.

Bei der Endemischen Balkan Nephritis scheint ein Zusammenhang zu gleichzeitig vermehrt vorkommenden Harnwegstumoren (HWT) zu bestehen.

Als Ursache für diese Erkrankungen wurde die Verunreinigung der gelagerten Lebensmittel mit einem Pilztoxin (Ochratoxin A) vermutet.

In einer Langzeitstudie an Ratten mit lebenslanger Ochratoxin A-Aufnahme sollte die Rolle des Toxins in der Ätiologie der Erkrankung geklärt werden.

Hierbei wurden 300 virginelle Ratten der Stämme Dark Agouti und Lewis eingesetzt, da sie dem Menschen bzw. EBN-Patienten ähnliche Metabolisationskapazitäten aufweisen.

Die Versuchstiere wurden vom Absatz bis zum natürlichen Lebensende unter standardisierten Bedingungen im Zentralen Tierlabor der Medizinischen Hochschule Hannover gehalten.

Das Ochratoxin A wurde den Ratten dreimal pro Woche in einer Konzentration von 0,4mg/kg KGW mit einer Knopfkanüle intragastral appliziert.

Zusätzlich wurde bei den Tieren die, vom Menschen bei Cyclophosphamidbehandlung bekannte, uroprotektive Wirkung von MESNA (Natrium-Mercapto-ethansulfonat) auf die Pilztoxinbehandlung überprüft.

Als Parameter wurden Lebensalter, Körper- und Nierengewichte ermittelt, sowie Nieren, Harnleiter und -blasen der Versuchstiere histologisch untersucht.

Tendenziell zeigten die Böcke beider Stämme verringerte Überlebenszeiten in den Toxingruppen, signifikant verschiedene Lebensspannen erreichten ausschließlich die DA-Böcke: in der Toxingruppe (Gr.I) waren die ermittelten Lebensalter fast 20 Wochen niedriger ($p < 0.05$) als in der Kontrollgruppe (Gr.IV) und 23 Wochen niedriger ($p < 0.01$) als in Gruppe III.

Die Toxingaben hatten in keiner der Gruppen einen Einfluß auf die Körpergewichtsentwicklung der Versuchstiere.

Das Gewicht zum Todeszeitpunkt war allein bei den DA-Weibchen zwischen Toxin- und Kontrollgruppen signifikant verschieden.

Tendenziell zeigte sich in beiden Stämmen bei beiden Geschlechtern in den Toxingruppen geringere Nierengewichte. Beim Absoluten Nierengewicht waren signifikante Unterschiede zwischen den Toxin- und Kontrollgruppen bei Lew-Weibchen und -Böcken, beim Relativen Nierengewicht nur bei den Lew-Böcken zu beobachten.

Bei der histologischen Untersuchung der Zielorgane fielen insbesondere die zwischen Toxin- und Kontrollgruppe auffällig unterschiedlichen Inzidenzen der praeneoplastischen und neoplastischen Befunde am Nierentubulusepithel auf, die die von BOORMAN (1988) erhobenen Er-

gebnisse bestätigten.

Bei 15/40 DA-Böcken der Toxingruppen wurden Adenome/Adenokarzinome der Nieren diagnostiziert, die Lew-Ratten entwickelten 4 Nieren-Adenokarzinome, während diese in den Kontrollgruppen überhaupt nicht auftraten.

Bei 80% der DA-Böcke aus den Toxingruppen waren die Tubulusepithelien hyperplastisch verändert. Dies kann bei den DA-Ratten, da sich im Gegensatz zu den Lew-Ratten dieser Befund nicht bei den Kontrolltieren findet, als OA-bedingte Veränderung angesehen werden.

Die Inzidenz von Karyomegalie der Tubulusepithelzellen war bei den DA- und Lew-Böcken der Toxingruppen im Vergleich zu den Kontrolltieren signifikant erhöht.

Anhand der untersuchten Parameter (Alter, KGW, Nierengewichte) konnte eine uroprotektive MESNA-Wirkung nicht festgestellt werden.

Die Inzidenzen der histologischen Befunde in beiden Toxingruppen waren durch die MESNA-Aufnahme allein bei den DA-Böcken beim Auftreten von Karyomegalie in den Tubulusepithelzellen signifikant reduziert.

Abschließend kann gesagt werden, daß sich die OA-Aufnahme bei Ratten hauptsächlich am Tubulusepithel der Nieren auswirkt.

Eine uroprotektive MESNA-Wirkung gegenüber Ochratoxin A ist hier nicht nachzuweisen.

Die Inzidenz der Veränderungen zeigt deutliche Stamm- und Geschlechtsunterschiede.

Die DA-Ratten, obwohl als Beispiel für eine schlechte OA-Metabolisationskapazität des Menschen eingesetzt, entwickelten häufiger als die Lew-Ratten, die die "extensiv metaboliser" darstellen, pathologische Veränderungen.

Im Gegensatz zur EBN-Erkrankung des Menschen, bei der häufiger Frauen betroffen sind, reagieren bei der Ratte die männlichen Versuchstiere stärker auf das Ochratoxin.

Das Versuchstier Ratte scheint wegen unterschiedlicher OA-Wirkorte und -Abbauwege nicht als Tiermodell für die EBN/HWT-Erkrankungen des Menschen geeignet zu sein.

6. Summary

Tillmann, Thomas: Alteration of the urinary system in rats after treatment with a mycotoxin (Ochratoxin A)

In certain Balkan regions particularly in the rural population, a chronic and fatal kidney disease (BEN) has been observed.

There seems to be a relation between Balkan endemic nephropathy and urinary tract tumors (UTT), which showed a very high incidence in these patients.

The contamination of stored food by a mycotoxin - Ochratoxin A (OA) is suspected of being one of the etiological agents.

In a lifetime experiment with rats the role of OA in the etiology of BEN/UTT was to be investigated.

We used 300 animals of the strains Dark Agouti (DA) and Lewis (Lew) because they have a metabolism similar to man.

The rats were held from weaning to natural death under controlled conditions in the Zentrales Tierlabor of the Medizinische Hochschule Hannover.

The rats were given 0.4mg/kg bw. Ochratoxin A by gavage on three days per week.

Simultaneously we investigated the influence of MESNA (2-Mercaptoethanesulfonic acid) in rats, a compound which has shown its uroprotective effects in cyclophosphamide chemotherapy in man.

We controlled age, body- and kidney weight and examined kidneys, ureter and urinary bladder histologically.

The male rats of the toxin groups showed a reduced survival time, statistical differences were only seen in the male DA-rats: the male DA's of the toxin group (gr. I) died 20 weeks earlier ($p < 0.05$) than control and 23 weeks ($p < 0.01$) earlier than the animals of group III.

In none of the animal groups did OA-exposure have an influence on the body weight development.

On the day of death only female DA-rats of the toxin- and control group showed statistically different body weights.

Less kidney weight tended to be found in the toxin groups in male and female rats of both strains. Statistically different absolute kidney weights between toxin and control groups were found in male and female Lewis rats; only male Lew rats showed significant differences in relative kidney weight.

The histological comparison of the target organs in toxin and control groups showed a different incidence of the pre- and neoplastic alterations of the renal tubular epithelium, which

confirmed the investigation of BOORMAN (1988).

15/40 male DA rats of the toxin groups have developed adenomas/adenocarcinomas of the kidneys, in Lewis rats we found 4 kidney adenocarcinomas, which were not observed in the control animals.

Hyperplasia of the tubular epithelium was found in 80% of the male DA rats of the toxin group. Because hyperplasia was not found in any of the DA control animals, in contrast to Lewis rats, this seemed to be an OA-related effect.

The incidence of tubular karyomegaly was significantly higher in male DA- and Lewis rats of the toxin groups.

Control of age, body- and kidney weight did not show a protective effect of MESNA.

The histological comparison of the two toxin groups demonstrated only in male DA rats, only in the incidence of tubular karyomegaly, a significant reduction with MESNA.

In rats the main target of OA exposure is the tubular epithelium of the kidneys.

An OA-detoxifying MESNA effect in rats could not be proved.

In rats there is a clear difference in the OA-related effects between sex and strain.

DA rats, an animal model for a poor metaboliser in man, developed pathological OA-related effects more frequently than Lewis rats, which represent the extensive metaboliser type.

Male rats, in contrast to BEN in man, in which women are more often affected, act more sensitively to OA than females.

The rat seems, because of the different OA targets and different ways of metabolism, to be the wrong animal model for BEN/UTT in man.