

1 Einleitung

In der Humanmedizin ist bei chronisch progressiver Niereninsuffizienz das Hinauszögern eines terminalen Nierenversagens und die Verhinderung von Endorganschäden das zentrale Anliegen der Nephrologie. Chronische Nierenerkrankungen sind insgesamt häufig, und ihre Inzidenz steigt an. Eine chronische Nierenerkrankung ist assoziiert mit einem arteriellen Hypertonus und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Haupttodesursache der chronisch niereninsuffizienten Patienten ist nicht das Versagen der Niere selbst, sondern kardiovaskuläre Ereignisse durch Endorganschäden. Progressionsfaktoren und Pathomechanismen der chronischen Niereninsuffizienz (cNI) sowie der kardiovaskulären Endorganschäden sind noch unzureichend verstanden. Man kann jedoch davon ausgehen, dass vor allem die Faktoren arterielle Hypertonie, Proteinurie, Albuminurie und, wie neue Forschungsergebnisse zeigen, auch die Nephronanzahl eine entscheidende Rolle spielen.

Diese Arbeit hat zum Ziel, die Rolle eines angeborenen Nephrondefizites bezüglich der Entwicklung von Bluthochdruck, Proteinurie, sowie von renalen und kardiovaskulären Endorganschäden zu untersuchen. Wie kann die Niere durch Nephronmangel Folgeschäden induzieren und welche Bedeutung hat dieser Zusammenhang?

1.1 Die Rolle der Nephronanzahl für den Blutdruck beim Menschen

Der schädliche Einfluss des Bluthochdruckes auf die Nierenfunktion ist seit längerem bekannt, er wurde bereits von Franz Volhard beschrieben¹⁰⁴ und später in einer Vielzahl von Studien bestätigt. Neuerer Natur ist die Vermutung, die Niere könne in der Kausalkette auch an erster Stelle stehen und dabei den Blutdruck sowie kardiovaskuläre Pathomechanismen steuern.

Man geht heute davon aus, dass bei der Entwicklung eines primären Hypertonus die Niere nicht nur als Erfolgsorgan, sondern auch als Ursprungsorgan eine große Rolle spielt. Cross-Transplantationsexperimente im Tiermodell konnten zeigen, dass die transplantierte Niere eines primär hypertonen Individuums auch in dem bisher normotensiven Empfänger einen Hypertonus auszulösen vermag.^{14, 101} Die Niere überfährt andere Kontrollsysteme und induziert selbst die Hypertonie.

Umgekehrt zeigen Patienten nach einer Nierentransplantation, die aufgrund einer essentiellen Hypertonie niereninsuffizient wurden, postoperativ normale Blutdruckwerte und eine Remission der kardiovaskulären Veränderungen.²⁹

Die Entstehung eines Hypertonus nach einer operativen Reduktion der Nierenmasse im Tiermodell ist bereits seit langem bekannt, wie in Kapitel 1.7 dargestellt wird. Eine Nierenmassenreduktion stellt ein klassisches Tiermodell in der Forschung an pathophysiologischen Mechanismen dar. Dabei wird davon ausgegangen, dass die partielle Nephrektomie einer Reduktion der Nephronanzahl entspricht. Eine radikale Erweiterung erfährt diese Sichtweise Ende der 80er Jahre. Den Postulaten dieser Zeit zufolge können schon intrauterine Störungen der Nephrogenese im späteren Leben zu einem arteriellem Hypertonus und zu kardiovaskulären Endorganschäden führen.⁸ Aktuelle Studien heben so nun immer mehr die Bedeutung eines angeborenen Nephonmangels hervor.

Seit den 1930er Jahren weiß man um die ungefähre Anzahl von Nephronen in der menschlichen Niere. Außergewöhnlich erscheint hierbei die hohe Spannweite der Nephronanzahl menschlicher Nieren. Im Mittel beträgt sie 600.000, die Literaturangaben schwanken jedoch von 300.000-1.100.000.^{34, 82} Die Arbeitsgruppe von Hoy et al. beschreibt sogar einen geschlechtlichen Unterschied der Glomerulianzahl: Frauen haben um 15 % weniger Glomeruli als Männer.⁵⁶

Welches Maß hier einer „normalen“ Situation entspricht und welche Werte man später evtl. einer oligonephronen Situation zuordnen muss, wird die Zukunft zeigen.

Im Folgenden wird dargestellt, wie nach den Hypothesen Brenners und Barkers die Individuen am unteren Rand dieser Normalverteilung ein besonders hohes Risiko haben eine essentielle Hypertonie zu entwickeln, wohingegen Individuen am oberen Ende der Verteilung eine gewisse Resistenz gegenüber der Entwicklung von Hypertonus und Niereninsuffizienz zeigen.

Brenner postulierte 1988 einen ursächlichen Zusammenhang zwischen reduzierter Nephronanzahl und Entstehung eines essentiellen Hypertonus.²¹ Dieses Postulat ist auch als „Brenner-Hypothese“ bekannt.

Seine Schlussfolgerung basiert auf vielen Studien, die zeigen, dass bei einer reduzierten Nierenmasse, die er als eine Reduktion der Nephronanzahl betrachtet, die Folgen ein arterieller Hypertonus und eine cNI sind. Eine reduzierte Nephronanzahl setzt er dabei ebenfalls bei Anomalien, wie Nierenagenesie, -dysplasie und bei Ratten mit genetisch determiniertem Nephronmangel voraus.²¹

Zeitgleich zur „Brenner-Hypothese“ beobachteten Barker et al., dass menschliche Individuen mit geringem Geburtsgewicht im späteren Leben oft eine primäre Hypertonie und kardiovaskuläre Erkrankungen entwickeln.⁸ Barker fand in einer epidemiologischen Studie in Großbritannien eine inverse Relation zwischen SBD und Geburtsgewicht und erklärte diese Assoziation mit schlechten intrauterinen Bedingungen, die zu fetaler Retardierung führen.⁸ Aktuell wird daher das Postulat über den ursächlichen Zusammenhang zwischen kongenital reduzierter Nephronanzahl und der späteren Entstehung eines Hypertonus auch als „Brenner-Barker-Hypothese“ bezeichnet. Brenner selbst erklärt später Barkers Beobachtung damit, dass es bei intrauteriner Wachstumsretardierung zu einer mangelhaften Formierung der Nephrone käme und so eine reduzierte Nephronanzahl vorläge.²⁰ Demzufolge sei dies die Ursache für die Entstehung eines Hypertonus im späteren Leben bei den Individuen mit geringem Geburtsgewicht.

Die Beweislücke zwischen den ursprünglichen Hypothesen Brenners und Barkers zu schließen gelingt durch wichtige klinische Studien von Manalich⁷³ und Keller.⁶⁰ Bezogen auf die Perinatalzeit konnte Manalich et al. zeigen, dass beim Menschen ein geringes Geburtsgewicht mit einer reduzierten Nephronanzahl pro Niere korreliert.⁷³ Die gleiche Beziehung zwischen Geburtsgewicht und Nephronanzahl wurde auch im Rattenmodell bestätigt.¹¹⁵

Keller fand bezüglich des Erwachsenenalters einen quantitativen Zusammenhang zwischen Nephronanzahl und Hypertonus.⁶⁰ Es wurden die Nieren erwachsener, unter 60-jähriger Unfallopfer auf Anzahl und Volumen der Glomeruli untersucht und verglichen mit einer Anamnese auf eine primäre Hypertonie der Unfallopfer. Die Nieren der verunfallten Patienten mit primärer Hypertonie in der Anamnese wiesen ca. 47 % weniger Nephrone pro Niere auf, als die der normotensiven Kontrollgruppe. Außerdem fand sich ein vergrößertes Volumen der Glomeruli, die in den Nieren der hypertensiven Individuen lagen.⁶⁰ Diese Ergebnisse passen zu dem vielfach dargestellten

Pathomechanismus, wie er später noch erläutert wird, der bei Verringerung der Nephronanzahl eintritt und eine Hypertrophie der Glomeruli mit sich bringt.

Es liegen auch ethnische Studien vor, die bestätigen, dass es zur Entstehung eines Hypertonus bei geringem Geburtsgewicht kommen kann, wenn dieses auf eine intrauterine Wachstumsretardierung zurückgeführt wird. Gezeigt werden konnte dies bei australischen Aboriginals, die in den Untersuchungen auch das Vorkommen einer geringen Glomerulianzahl aufwiesen.⁵⁴

Painter et al. assoziierten auch eine mütterliche Unterernährung (unabhängig vom Geburtsgewicht) besonders in der mittleren Schwangerschaft mit mangelhafter Nephrogenese und der späteren Entstehung von Nierenerkrankungen: Individuen, die im zweiten Weltkrieg während einer Hungerperiode in Holland intrauterin eine mütterliche Mangelernährung erfahren hatten, zeigten eine stärkere Albuminausscheidung und schlechtere Kreatinin-Clearance (CCL) als Kontrollgruppen. Sie hatten also eine schlechtere Nierenfunktion.⁸⁶

Eine Erklärung für diese Beobachtungen liefert Nathanielsz: In einer fetalen Mangelsituation erfolgt eine Blutumverteilung des oxygenierten Blutes zugunsten des Gehirns, des Herzens und der Nebennieren. Dieser „shift“ in der Durchblutungssituation geht auf Kosten der Niere.⁷⁹ Generell findet während einer intrauterinen Wachstumsretardierung eine Änderung in den metabolischen Prozessen des Körpers zugunsten des Gehirns statt. So nimmt das Körperwachstum währenddessen am stärksten ab, am wenigsten das Wachstum des Gehirns. Diese Situation, die als „selfish-brain“ bezeichnet wird, ist mitverantwortlich für eine reduzierte Nephronanzahl durch die Beeinträchtigung der Nephrogenese nach einer intrauterinen Mangelsituation.⁶⁹

Generell entstehen beim menschlichen Feten nach der 32. Schwangerschaftswoche fast keine neuen Nephrone mehr⁸⁶ und die Entstehung stoppt postnatal komplett.^{69, 117} Diese Situation verdeutlicht die Gefahr der Entstehung eines Nephrondefizites und dessen Folgen bei Frühgeborenen und sogenannten „small for gestational age“ Kindern.

Zusammengefasst besagt die „Brenner-Barker-Hypothese“, dass eine geringe Nephronanzahl mit Hypertonus und kardiovaskulären Endorganschäden einhergeht und die Nieren an erster Stelle in diesem Steuerungsmechanismus stehen. Eine diagnostische Bestimmung der Nephronanzahl beim lebenden Menschen ist momentan noch nicht

möglich. Daher können zukünftig Anstrengungen unternommen werden, erstens dies zu ermöglichen und zweitens Angriffspunkte für frühe therapeutische Strategien zu entwickeln.

1.2 Nephronmangel, Nierenschädigung und arterieller Hypertonus-grundlegende Pathomechanismen

Eine pathophysiologische Erklärung für den vermuteten Zusammenhang zwischen reduzierter Nierenmasse und systemischem Hypertonus bietet das von Guyton etablierte Modell des „renal body-fluid pressure control system“.⁴⁵ Hierin sind die Nieren der zentrale Regulator des Langzeitblutdruckes. Pathologische Funktionseinschränkungen der Niere führen nach Guytons Konzept zu einer jeweils charakteristischen renalen Funktionskurve, in der, abhängig von der Natrium- und Wasserzufuhr, nur ein bestimmter arterieller Blutdruck eine ausgeglichene Natrium- und Wasserbilanz ermöglicht.⁴⁵

Eine verminderte Nephronanzahl kann nach dem Guyton`schen Modell als eine Störung der Natrium-Wasser-Homöostase interpretiert werden. Liegen wenig Nephrone vor, ist die glomeruläre Filtrationsoberfläche reduziert. Da also die Fläche, die der Gesamtheit aller Nephrone zur Filtration zur Verfügung steht, kleiner ist, als normal, kann nur weniger Salz und Wasser ausgeschieden werden. Somit ist ein höherer Blutdruck erforderlich, um die nötige Ausscheidungsmenge zu erreichen.

Nach diesem Modell folgt aus Brenners Hypothese, dass ein Mangel an Nephrone über eine Abnahme der natriuretischen und diuretischen Kapazität zu einem langfristig erhöhten Blutdruck führt, um eine ausgeglichene Natrium- und Wasserbilanz zu ermöglichen.

In Abbildung 1 (Seite 12) sind die renalen Funktionskurven von Guyton für verschiedene pathophysiologische Zustände dargestellt. Die normale Nierenfunktionskurve und die Kurve für eine reduzierte Nierenmasse sind mit einem Pfeil markiert. Dabei entspricht nach den Vorstellungen der vorliegenden Arbeit eine reduzierte Nierenmasse einer Reduktion der Nephronanzahl. Ist die Nephronanzahl reduziert, steigt der Blutdruck abhängig vom Salzangebot an, während normalerweise lange Zeit keine Erhöhung stattfindet.

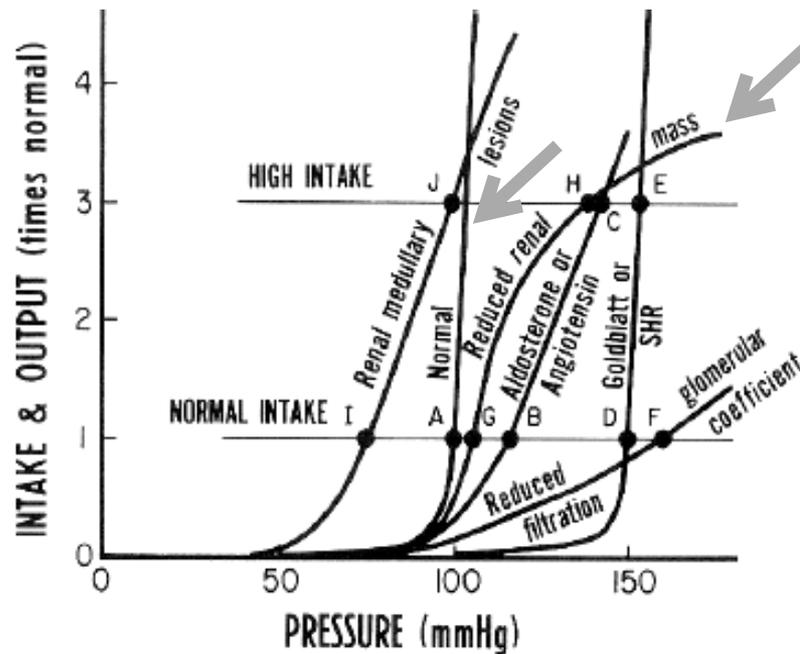


Abbildung 1: Nierenfunktionskurve: Abhängigkeit der Höhe eines ausgeglichenen Natriumumsatzes und dem dazu notwendigen arteriellen Blutdruck. An der Ordinate ist die Höhe des Natrium/Wasser-Durchsatzes (Einfuhr = Ausfuhr), an der Abszisse der mittlere arterielle Blutdruck dargestellt. Jeder pathologischen Funktionseinschränkung der Niere ist eine charakteristische Nierenfunktionskurve zugeordnet.⁴⁵

Die Entwicklung eines salzabhängigen Hypertonus nach renaler Massenablation ist lange bekannt und wurde im Rattenmodell gezeigt.⁶²

Eine genetisch bedingte, verringerte Nephronanzahl bringt ebenso einen salzsensitiven Hypertonus mit sich. Dies fanden Kreutz et al. für Munich-Wistar-Frömter- (MWF-) Ratten mit angeborenem Nephrondefizit, die, verglichen zu den Kontrolltieren ohne ein Nephrondefizit, unter nutritiver Salzbelastung einen Hypertonus und eine vermehrte Albuminausscheidung zeigten.⁶⁴

In den wesentlichen Grundzügen erklärte Franz Volhard schon Anfang des 20. Jahrhunderts einen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen Nierenschädigung und Hypertonie.¹⁰⁴ Dies war zu seiner Zeit ungewöhnlich, da man damals der allgemeinen Auffassung war, dass die arterielle Hypertonie grundsätzlich als ein nützlicher (Anpassungs-) Mechanismus zu betrachten sei.

Die moderne Annahme geht von einem sich selbst verstärkenden Teufelskreis zwischen arteriellem Hypertonus und Nierenschädigung aus. Weitere Schädigungsprozesse im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz und des Nephronmangels

sind, bezogen auf die hier verwendeten Parameter, in späteren Kapiteln dargestellt.

1.3 Bedeutung der Albumin- und Proteinausscheidung im Kontext der cNI

Albuminurie (AEU) und Proteinurie (PEU) können als Ursache und Folge im Pathomechanismus der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz betrachtet werden. Spricht man von Albuminurie und Proteinurie, muss man den Begriff Mikroalbuminurie (MA) hiervon unterscheiden. Dieser wird für den Menschen bezüglich des Maßes renaler Schädigung und als deren Prognosefaktor für Mortalität und Morbidität, meist bei Diabetikern, gebraucht. Die Normwerte für die Albuminausscheidung werden angegeben in 20-200 µg/min oder auch 30-300 mg/Tag je nach Art der Messung aus dem Sammelurin oder kleineren Proben.^{63, 76} Dabei ist eine Ausscheidungsmenge unterhalb des unteren Wertes physiologisch, ist sie größer, als die oberen Grenzwerte, liegt eine Makroalbuminurie oder auch klinische Proteinurie vor. Der Bereich zwischen den beiden Werten stellt die Mikroalbuminurie dar.

Die MA ist ein wichtiger prognostischer Parameter, weil sie im Verlauf von Nierenerkrankungen früh auftritt. Sie wird derzeit als das erste Zeichen einer Nierenschädigung betrachtet.⁶³ Die „Heart Outcomes Prevention Evaluation“ (HOPE) -Studie zeigte beispielsweise, dass eine MA für Diabetiker und Nicht-Diabetiker eine deutliche Vorhersagekraft für eine spätere Nierenschädigung mit Makroalbuminurie besitzt.⁷⁴ Der Mikroalbuminurie folgt bei vermehrter renaler Schädigung eine Makroalbuminurie. Im weiteren Verlauf kommt es zu zunehmender chronischer Niereninsuffizienz, gefolgt vom terminalen Nierenversagen mit Dialysepflicht.⁶³ Pathophysiologisch kann für die MA beispielsweise eine Ladungsveränderung der Basalmembran verantwortlich sein.¹⁸

Die Bedeutung der MA hat sich mittlerweile erweitert. Ende der 1990er Jahre assoziiert Bianchi einen Zusammenhang der MA mit kardiovaskulären Erkrankungen¹². Außerdem wird sie als ein unabhängiger Risikofaktor für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität identifiziert.^{32, 106} Die Arbeitsgruppe um Brenner vertritt aktuell die Meinung, dass jede noch so kleine Menge an ausgeschiedenem Albumin, auch weit unterhalb der Normwerte, das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen steigert. Brenner fordert daher eine neue Interpretation der MA beim Menschen bezüglich ihrer Definition und Bedeutung.³⁷ In den „European Guidelines for Hypertension Diagnosis and Treatment“ wird

die MA als Marker einer renalen Endorganschädigung und als kardiovaskulärer Risikofaktor angegeben.³⁵

Weiterhin wurde durch die Arbeitsgruppe um Remuzzi die Abnahme eines kardiovaskulären Risikos bei sinkender Albuminausscheidung für Patienten mit Albuminurie beschrieben.¹¹⁹ Eine enge und frühe Korrelation zwischen Albuminausscheidung und kardiovaskulärem Risiko fand sich auch in der HOPE-Studie.³⁸ Die Arbeitsgruppe um Brenner³⁷ postuliert aktuell sogar ein abnehmendes kardiovaskuläres Risiko bei sinkender AEU, unabhängig von anderen Faktoren.

Studien an Diabetikern und auch Nicht-Diabetikern konnten zeigen, dass eine MA außerdem mit einer Dysfunktion des Endothels zusammenhängt. Diese Dysfunktion fand sich sowohl in Nieren als auch in anderen Gefäßen des Körpers. Man identifizierte dabei die MA als einen unabhängigen Risikofaktor für solche Erkrankungen, die auf einer vaskulären Dysfunktion beruhen.³² Beispiele für derartige Erkrankungen sind die proliferative Retinopathie und Makroangiopathien im Allgemeinen. Man versteht die MA hier als Marker der endothelialen Dysfunktion; diese äußert sich z.B. in einer mangelhaften Endothel gesteuerten Vasodilatation.¹²⁰

Liegt eine MA vor, hat bereits ein relevantes Maß an Gefäß- bzw. Endothelschädigung stattgefunden. Die Funktion des Endothels kann sogar interindividuell voraussagen, wie stark das Maß der Nierenschädigung nach einer 5/6-Nephrektomie (Nx) sein wird, was Gschwend im Rattenmodell zeigte.⁴³ Dies bedeutet, dass die endotheliale Dysfunktion die einsetzende Nierenschädigung triggern kann. Bei Gschwend wurde vor der Operation eine unterschiedlich gute bzw. schlechte Funktion des Endothels in Nierengefäßen gefunden und diese korrelierte mit der Stärke der postoperativen Nierenschädigung.

Durch diese Vernetzung zwischen Gefäßsystem und Albuminausscheidung kann die endotheliale Dysfunktion als Bindeglied zwischen MA und kardiovaskulären Erkrankungen verstanden werden.^{28, 111, 116} Allerdings liegen dem Vorgang, wie Albumin in Körpergefäßen die Kapillaren passiert und wie es zur Albuminurie kommt, durchaus verschiedene Mechanismen zugrunde.⁸¹ Bei der Entwicklung der AEU scheint nach Nosadini eine Störung der Podozytenfüßchen-Barriere entscheidender zu sein als eine Dysfunktion des Endothels, welche in den Körperkapillaren für den Albuminaustritt hauptsächlich verantwortlich sei. Außerdem könne ein Albuminaustritt aus den Körper-

kapillaren mit endothelialer Dysfunktion vorliegen und für ein kardiovaskuläres Risiko sprechen, ohne dass aber im selben Organismus eine Mikroalbuminurie vorliegen müsste.⁸¹ Endotheliale Dysfunktion und MA müssen also nicht unbedingt parallel auftreten. Dies schränkt die „Bindeglied-Funktion“ der endothelialen Dysfunktion ein wenig ein.

Wichtig für die vorliegende Arbeit ist, dass auch bei der Munich-Wistar-Frömter- (MWF-) Ratte eine angeborene endotheliale Dysfunktion besteht⁴⁴, da hier mit diesen Tieren gearbeitet wurde. Gschwend zeigte die endotheliale Dysfunktion an den Koronararterien der Tiere.

Die wesentliche klinische Bedeutung der Proteinurie liegt darin, dass sie zusammen mit der tubulointerstitiellen Schädigung bei allen Nierenerkrankungen mit glomerulärer Beteiligung der wichtigste Prognosefaktor im Hinblick auf die Progressivität der glomerulären Schädigung ist.^{61, 99} Da die Entstehung der Proteinurie ja von den Eigenschaften der Barriere, den Proteinen selbst und der Reabsorption abhängt, ist nicht nur die Quantität der Proteinurie, sondern auch deren Zusammensetzung entscheidend. Sie kann sogar für unterschiedliche Schädigungsarten innerhalb des Nephrons stehen und eine Aussage zur Prognose der cNI liefern.⁴ Kleinmolekulare Proteine stehen dabei mehr für eine tubulointerstitielle und großmolekulare für eine glomeruläre Schädigung.⁹¹ Bei einer Proteinurie, in der große Moleküle noch zurückgehalten werden, also eine gewisse Selektion stattfindet, wird hauptsächlich Albumin ausgeschieden. Die glomeruläre Schädigung ist nicht so ausgeprägt, wie bei einer nicht-selektiven Proteinurie.⁴

1.4 Bedeutung der linksventrikulären Hypertrophie in der Niereninsuffizienz

Die kardiale linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) stellt in der klinischen Medizin ein großes Problem dar.

Circa 45 % der jährlichen Mortalität aller chronisch progressiven Niereninsuffizienz-Erkrankungen sind bedingt durch kardiale Ursachen.¹¹⁴ CNIs bringen früh und häufig eine LVH als wesentliche Komplikation mit sich,⁸⁷ wie Paoletti bei niereninsuffizienten nicht-diabetischen Patienten zeigen konnte. Dabei kommt der LVH eine erhebliche Rolle im plötzlichen Herztod zu.⁸⁸

Eine systemische Hypertonie kann generell zu einer linksventrikulären Hypertrophie führen und so kann eine LVH bei einer Niereninsuffizienz, die von einer systolischen Hypertonie begleitet wird, durch Druckbelastung entstehen.

Es wird jedoch auch vermutet, dass zwischen Niereninsuffizienz und der dabei häufigen Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie, noch andere, derzeit wenig erforschte Zusammenhänge bestehen. So ist es Gegenstand der aktuellen Forschung, andere Pathomechanismen, die eine cNI begleiten und an der Entstehung einer LVH beteiligt sein können, aufzudecken.^{25, 40, 119} De Zeeuw et al. untersuchten beispielsweise den Zusammenhang zwischen Albuminurie bei cNI und kardiovaskulärer Schädigung für diabetische Patienten.¹¹⁹ Des Weiteren mag die in Kapitel 1.3 dargestellte endotheliale Dysfunktion eine weitere Rolle bei diesen Pathomechanismen spielen. Im Rahmen dieser Arbeit stellt sich dabei die Frage, ob auch dem Nephrondefizit hier eine wesentliche Bedeutung zukommt und ob ein quantitativer Zusammenhang zwischen Nephronmangel und LVH vorhanden sein könnte.

In der aktuellen Forschung wird bereits diskutiert, dass eine ursächliche Beteiligung der cNI an der Entstehung der linksventrikulären Hypertrophie auf einem Nephronmangel beruht.⁷

1.5 Hemmung des Angiotensin konvertierenden Enzyms bezüglich Endorganschäden in der NI

Die Bedeutung der „angiotensin-converting-enzyme“-Hemmer (ACE-Hemmer) für die klinische Praxis liegt sowohl in ihrer antihypertensiven und auch nephroprotektiven Wirkung. ACE-Hemmer sind mittlerweile Goldstandard in der Therapie einer beginnenden Niereninsuffizienz.

Überdies verbessert der Einsatz von ACE-Hemmern die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Risikopatienten. Unter anderem zeigte die HOPE-Studie, dass bei normotensiven Patienten mit vorliegender kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes mellitus plus einem anderem kardiovaskulären Risiko, der ACE-Hemmer Ramipril signifikant das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse senken konnte.⁵⁰ Eine Erweiterungsstudie zeigte, dass bei diabetischen Patienten durch Ramipril das Risiko der Entwicklung einer Erstmanifestation einer MA, einer Mikroangiopathie, und in diesem Zusammenhang auch das Risiko einer Nierenschädigung gesenkt werden konnte.⁵¹

Der Mechanismus, wie die ACE-Hemmer tatsächlich eine Proteinurie und glomeruläre Schädigung verhindern, ist allerdings noch nicht vollständig aufgeklärt. Es wurde zuerst als Überraschung in der therapeutischen Nutzung betrachtet, dass ACE-Hemmer nicht nur bei Patienten mit hohem Reninspiegeln, sondern auch bei denen mit essentieller Hypertonie und normalem Plasmaparenin Blutdruck senkend wirken.⁵⁷

ACE-Hemmer durchbrechen das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) durch Hemmung des Enzyms, welches das Peptid Angiotensin II (Ang II) bildet. Dieses „angiotensin-converting enzyme“ bildet dann im RAAS Ang II aus Angiotensin I. Das Renin, das vor allem aus dem juxtaglomerulären Apparat der Niere stammt, katalysiert daneben die Umwandlung von Angiotensinogen zu Angiotensin I.⁴¹

Das Peptid Angiotensin II hat im Körper zahlreiche Funktionen. Als vasokonstriktorische Substanz ist Ang II direkt Blutdruck steigernd und führt zur Ausschüttung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde, was eine Natrium- und Wasserretention bewirkt. Die Durchblutung und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in der Niere werden durch Ang II beeinflusst, außerdem kann Ang II eine Fibrose an den Glomeruli und am Interstitium der Niere bewirken und am Herzen zur zellulären Hypertrophie beitragen.^{41, 57} Bei ACE-Hemmung wird demnach einer Vasokonstriktion entgegengewirkt, Salz- und Wasserretention nehmen ab, der Kapillardruck in den Glomeruli sinkt. Des Weiteren wird einer Zellschädigung durch oxidativen Stress vorgebeugt, indem die Bildung von Entzündungsmediatoren gehemmt wird. All dies wirkt auf Gefäße und das Mesangium antiproliferativ, es beugt einer linksventrikulären zellulären Hypertrophie vor und führt insgesamt zur Senkung des Blutdruckes.

Aus der Forschung liegen verschiedene Studien und Ergebnisse vor, um den nephroprotektiven Effekt der ACE-Hemmer zu erklären. Die einen zeigen, wie Proteinurie und Glomerulosklerose verhindert wurden, indem der Gefäßwiderstand im efferenten Schenkel des Glomerulus ausgeschaltet wurde und so der Gesamtdruck im Glomerulus sank.¹¹⁸ In anderen Studien wurde angenommen, dass Proteinurie und Glomerulosklerose besonders über eine Ang II-induzierte Proliferation der mesangialen Zellen gesteuert werden und demzufolge bei einem geringeren Angebot an Ang II die Proteinurie und Glomerulosklerose abnehmen müssten.⁶⁵

Man geht davon aus, dass ACE-Hemmer anders als andere Hypertensiva auch in die Prozesse der Progressionsmechanismen einer cNI eingreifen können, die Wachstumsfaktoren, vasoaktive Substanzen und Adhäsionsmoleküle einschließen. Als Beispiel verhinderte bei Macconi die ACE-Hemmung den Umbau von Basalmembranproteinen, was wiederum einer Proteinurie entgegenwirkte.⁷⁰

1.6 Umsetzung eines Nephronmangels im Tiermodell dieser Arbeit

Wenn also eine Nephronreduktion an einer intakten Niere zu einer Verminderung der GFR und in Folge dessen zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führen soll, lässt sich dies am ehesten in einem Tiermodell nachvollziehen, in welchem Tiere mit einer angeborenen Oligonephronie verwendet werden. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Rattenmodell verwendet, das die Faktoren angeborener Nephronmangel, Hypertonus und Proteinurie vereint.

Um eine künstliche Reduktion der Nierenmasse zu erreichen, wurde den Ratten operativ 5/6 des Nierengewebes entfernt. Dies wurde an zwei Tierstämmen vollzogen, wobei ein Stamm eine angeborene Oligonephronie aufwies. Im Vergleich der beiden Tierstämme konnte anhand der Ergebnisse dann die Bedeutung des angeborenen Nephronmangels aufgezeigt werden.

Als Modell eines angeborenen Nephronmangels wurde der hypertensive MWF-Rattenstamm ausgewählt, der dieses Defizit aufgrund einer besonderen genetischen Konstellation aufweist. Der normotensive Wistar-Stamm wurde als Kontrollstamm eingesetzt.

Männliche MWF-Ratten besitzen nur ca. 60 % der Nephronanzahl gesunder Vergleichstiere. Dies wurde in bisher unveröffentlichten Studien unserer Arbeitsgruppe gefunden, in der eine mikroskopische Zählung der Nephrone durchgeführt wurde, um das Ausmaß des Nephrondefizites der Tiergruppen zu kennen. Eine Oligonephronie gleicher Größenordnung (insbesondere bei männlichen MWF-Tieren und bezogen auf das Körpergewicht) beschrieben bereits Fassi und Kaufmann.^{36, 58}

Die Oberfläche der Glomeruli liegt bei MWF-Tieren um 34 % über der der Wistar-Tiere, da die Bowman-Kapsel vergrößert ist.³⁶ Weiterhin liegen die Nephrone subkapsulär in einer sonst fast Glomeruli-freien Zone der Rinde.¹⁰³ Somit können die Nephrone in der nierenphysiologischen Forschung direkt mikropunktiert werden, was in den 1970er Jahren zur Etablierung des Stammes maßgeblich beitrug.

Für die MWF-Ratten ist weiterhin bekannt, dass besonders die männlichen Tiere nach 12-14 Wochen spontan eine signifikante systolische Blutdruckerhöhung, sowie eine Proteinurie bzw. Albuminurie entwickeln.^{93, 96} Versuche mit unilateraler Nephrektomie bei MWF-Ratten ergaben, dass die Tiere nach neun bis 14 Monaten ein terminales Nierenversagen entwickeln⁹², welches, wie Remuzzi zeigte, mit Hypertonie, einer ausgeprägten Proteinurie und hohen Serum-Kreatininwerten einherging.⁹² Dieser Zeitraum

von mehr als drei Monaten sollte in der vorliegenden Arbeit mittels der 5/6-Nephrektomie verkürzt werden, um die Niereninsuffizienz dadurch schneller fortschreiten zu lassen.

1.7 Geschichtlicher Überblick über die Methode

Es ist schon sehr lange durch Beobachtungen bekannt, dass der Mensch zwar in der Lage ist, mit einer Niere zu leben, er aber ohne Nieren in absehbarer Zeit dem Tod entgegen gehen würde. Man stellte sich früher auch die Frage, wie viel ihrer Nieren Mensch und Säugetier zum Leben benötigten. Ende des 19. Jahrhunderts versuchten die ersten Mediziner eine Antwort auf diese Überlegung zu finden. So wurde das Tiermodell zur operativen Nierenmassenreduktion vor mehr als 100 Jahren erstmals angewandt.

Der französische Chirurg Theodore Tuffiere führte partielle Nierenresektionen durch, indem er Tieren eine Niere komplett und später auch einen Nierenpol zusätzlich resezidierte.⁴² Bradford brachte 1899 Hunde in eine urämische Stoffwechselsituation, nachdem er insgesamt 3/4 des gesamten Nierengewebes chirurgisch entfernt hatte.⁴² Bereits wenig später folgten die ersten Beschreibungen von Pässler und Heinecke bezüglich einer Hypertonie und einer linksventrikulären kardialen Hypertrophie, die der 3/4 -Nephrektomie nachfolgte.⁴² Etwa gleichzeitig begannen andere Forscher, Nierengewebe auf eine elegantere Art außer Funktion zu setzen und zwar durch die Ligation an Ästen der verbleibenden Arterie nach unilateraler Nephrektomie. Diese Methode geht auf Carrel und Janeway von 1909 zurück¹¹², beide beschrieben ebenfalls die Entwicklung einer Hypertonie nach der Operation.

Anfang der 1930er Jahre entwickelten Chanutin und Ferris eine Methode der experimentellen NI, in der sie beide Nierenpole ligierten und das Tier später unilateral nephrektomierten.²⁷ Auf diese Weise wird die 5/6-Nephrektomie noch heute häufig durchgeführt. In dasselbe Jahrzehnt fallen Experimente von Schülern Franz Volhards, die nach Nx zeigen konnten, dass Substanzen aus dem „Nierenpresssaft“ den Blutdruck beeinflussten. Dieser Saft wurde nach Nx entnommen und es war möglich damit eine Hypertonie zu induzieren.⁴⁹

Stärkere Beachtung fand jedoch die Arbeitsgruppe von Goldblatt, die eine persistierende Hypertonie durch Konstriktion der Nierenarterien erzeugen konnte.³⁹ Im Rahmen

dieser Studien erfuhr das Renin, welches bereits 40 Jahre zuvor von Tiegerstedt und Bergmann entdeckt worden war, eine Wiedergeburt in seiner Bedeutung.

Mitte der 40er Jahre beobachtete Loomis eine Glomerulosklerose und eine Hypertonieentwicklung im Rattenmodell mit Polresektion und Ligatur.⁶⁷ Sie beschrieb damals bereits einen Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und Glomerulosklerose. Die renale Massenreduktion etablierte sich in den folgenden Jahren als Methode zur experimentellen Induktion einer Niereninsuffizienz.

Um 1950 entwickelte Platt die chirurgische Polligatur weiter.⁹⁰ Auf seine Veröffentlichung gehen auch spätere und noch heute ähnliche Anwendungen der Methode zurück.²⁶

Im Zeitraum der 1950er und 1960er Jahre wurden komplexere nierenphysiologische Fragestellungen untersucht. Angiotensin und Angiotensinogen wurden in den 50er Jahren entdeckt und gegen Ende der Dekade vermutete man einen Zusammenhang zwischen dem Renin-Angiotensin System und der Aldosteronsekretion.⁵⁷ Dies fand in den 1970er Jahren Bestätigung. In dieser Zeit wurde das Augenmerk dann auch verstärkt auf die Bedeutung des salzabhängigen und reninabhängigen Hypertonus gelegt. So wies Luft 1979 beispielsweise auf ethnische Unterschiede bezüglich des salzabhängigen Hypertonus hin. Er erkannte, dass Afro-Amerikaner mit einer stärkeren Blutdruckänderung auf Salzbelastung reagierten und dabei eine intensivere Unterdrückung der Plasma-Renin-Aktivität zeigten.⁶⁸

Gyuton und Bianchi stellten damals auch die These auf, dass die Niere im Allgemeinen ursächlich für die Entstehung einer Hypertonie verantwortlich sein könnte (siehe Kapitel 1.2)^{13, 45} und Davies und Brewer befassten sich bereits mit dem nierenschädigenden Einfluss einer künstlich induzierten Proteinurie, der eine Glomerulosklerose folgen sollte³⁰ (siehe Kapitel 4.1.1).

In den 1980er Jahren wurde innerhalb der nierenphysiologischen Forschung an dem renalen Massenreduktionsmodell ein neuer Schwerpunkt auf die Protein- und Albuminausscheidung sowie deren Mechanismen und Schädigungspotential an der Niere gelegt.⁵² Für Tiermodelle mit Ratten wurde festgestellt, dass männliche Ratten häufig eine physiologische Proteinurie zeigen. Um eine Permeabilitätsänderung im glomerulären

Filtrationsapparat aufzuzeigen, wurde die Bestimmung der Albuminurie als ein sensibler Marker hierfür empfohlen.²

Die Arbeitsgruppe um Brenner trug wesentlich dazu bei, dass sich spätestens in den 1980er Jahren die Nephrektomie für die Forschung an den Zusammenhängen von Hypertonie, Niereninsuffizienz und Albuminurie durchsetzte. Diese Assoziation von Albuminurie und progressiver Niereninsuffizienz wurde inhaltlich aus dem Nephrektomie-Tiermodell auch auf andere Nierenschädigungen wie z.B. die progressive Glomerulosklerose im Alter und auf intrinsische Nierenerkrankungen übertragen.²³

Etwa zur gleichen Zeit ist der Begriff der Mikroalbuminurie im klinischen Kontext eingeführt worden. Einige Forscher (Viberti und Svendsen) gebrauchten ihn um 1981 erstmalig. Sie sahen in der MA eine klinisch relevante Albuminausscheidung, obwohl Albumin nur unterhalb des Niveaus einer üblichen Urin-Streifentest-Methode nachweisbar war. Die Bedeutung der Mikroalbuminurie wurde zunächst hauptsächlich darin gesehen, beim Diabetes mellitus als Indikator einer beginnenden Nierenschädigung zu dienen.⁷⁶

Erst in den 1990er Jahren entdeckte man die Bedeutung der MA, wie sie in Kapitel 1.3 dargestellt ist. So beschrieb man dann die MA als Progressionsfaktor in der Entstehung von Endorganschäden bei Niereninsuffizienz, als unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen^{11, 32} und außerdem als Marker einer endothelialen Dysfunktion, die das Bindeglied zwischen MA und kardiovaskulären Erkrankungen darstellen sollte.^{28, 111}

1.8 Zielsetzung dieser Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Rolle eines angeborenen Nephrondefizites bezüglich der Entwicklung von Bluthochdruck, Proteinurie, renalen und kardiovaskulären Endorganschäden zu untersuchen. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Progression der Niereninsuffizienz und deren Abhängigkeit von einer definierten Reduktion der Nephronanzahl. Ausgehend von der Überlegung, ob die Niere durch ein Nephrondefizit selbst eine Niereninsuffizienz erzeugen könnte, entstand weiterhin die Frage, ob in diesem Sinne die nephrondefiziten Nieren die Entstehung von Folgeschäden steuern.

In dieser Arbeit dabei erstmalig auf einen angeborenen Nephronmangel in Kombination mit einem operativen Nierenmassenreduktions-Modell eingegangen, um einen quantitativen Zusammenhang zwischen Nephronanzahl, arteriellem Hypertonus, Niereninsuffizienz und Eiweißausscheidung darzustellen.

Diese Abhängigkeit wird an den folgenden Parametern experimentell nachgeprüft:

1. systolischer Blutdruck
2. Albumin- und Proteinausscheidung im Urin
3. relatives Herzgewicht
4. Kreatinin-Clearance

Das vorgestellte Rattenmodell wurde deswegen verwendet, da es verschiedene Progressionsfaktoren vereint und zeitlich überschaubare Untersuchungen zulässt (siehe auch Kapitel 1.6). Mittels der subtotalen Nephrektomie wurde eine Nierenmassenreduktion erreicht. Der angeborene Nephronmangel der MWF-Tiere wird als wichtiger Mechanismus im Rahmen der Entstehung einer Niereninsuffizienz mit arteriellem Hypertonus und Endorganschäden betrachtet.

Weiterhin entstand die Überlegung ob bei dem erzeugten Nephrondefizit eine ACE-Hemmung eine organprotektive Wirkung zeigt. So wurde ein ACE-Hemmer in diesem Tiermodell analysiert, um dessen blutdrucknormalisierenden Effekt und positive, sowie protektive Wirkung bei manifester und beginnender Albuminurie und Proteinurie im Rahmen des angeborenen Nephrondefizites zu untersuchen.