

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit sind Ratten der Stämme MWF und Wistar in einem anerkannten Modell der subtotalen Nephrektomie auf Marker für systolische Hypertonie und Niereninsuffizienz sowie bezüglich des Herzgewichtes untersucht und verglichen worden.

Ziel dieser Arbeit ist dabei die Progression der Niereninsuffizienz in Abhängigkeit von einer definierten Reduktion der Nephronanzahl zu untersuchen.

Im Unterschied zu allen bisher veröffentlichten Arbeiten ist dies die erste Arbeit, in der der Schwerpunkt dabei auf die angeborene Oligonephronie im Vergleich zur operativ erzeugten Nephronreduktion gelegt wird. Darüber hinaus werden die Auswirkungen der zur Verfügung stehenden Nephronanzahl auf den Blutdruck und die linksventrikuläre kardiale Hypertrophie dargestellt. Außerdem wird der Effekt der renalen Schädigung auf das hämodynamische/kardiovaskuläre System diskutiert und der Frage einer möglichen Therapieeffizienz mit ACE-Hemmern nachgegangen.

Die MWF-Ratte repräsentiert einen Rattenstamm, der den bisher deutlichsten angeborenen Nephronmangel aufweist und wesentliche Risikofaktoren für die Pathogenese von Herz-Kreislauf- sowie Nierenerkrankungen vereint. Diese sind insbesondere Hypertonie und Albuminurie, die bei MWF-Ratten im Laufe des Lebens spontan auftreten.^{96, 103} Die Anzahl der funktionstüchtigen Nephrone ist, verglichen mit normotensiven Rattenstämmen, um 40 % reduziert (siehe auch 1.6). Durch die Nephrektomie erfolgt eine weitere Reduktion des Nierengewebes um 5/6, entsprechend 83 %.

Die 5/6-Nephrektomie ist eine Methode, die sich über die letzten hundert Jahre etabliert hat, wie in Kapitel 1.7 erläutert wird. In diesem operativen Verfahren wird dabei durch eine Nierenmassenreduktion die Anzahl der Nephrone reduziert. In der vorliegenden Arbeit ist erstmalig an dem beschriebenen MWF-Rattenstamm deren angeborene Oligonephronie mit einer operativen Reduktion der Nephronanzahl kombiniert worden.

Die Bedeutung dessen steht in direktem Bezug zur aktuellen nephrologischen Forschung. Der Antwort auf die dort derzeit heftig diskutierte Frage, ob eine Oligonephronie etwa auch beim Menschen ursächlich an der Entstehung von Niereninsuffizienz und Hypertonus beteiligt sein könnte, kann man damit ein kleines Stück näher kommen.

Sowohl eine operative Massenentfernung als auch eine angeborene Oligonephronie und auch weitere pathologische Prozesse (z.B. degenerative Glomerulosklerose) stellen eine vergleichbare Situation im Sinne einer verminderten Nephronanzahl dar, was zu ähnlichen pathophysiologischen Folgen führen kann.

4.1 Systolischer Blutdruck

4.1.1 Nephronmangel im Kontext mit arteriellem Hypertonus, Proteinurie und glomerulärer Schädigung

Im Folgenden werden zusätzliche Pathomechanismen, die bei der Reduktion des Nierengewebes eintreten, beschrieben. Es soll dargelegt werden, wie Proteinurie und strukturelle Nephronschädigungen (Sklerose) entstehen, zur Aufrechterhaltung eines systemischen Hypertonus beitragen und sich gegenseitig selbst verstärken. Zunächst werden aktuelle Vorstellungen zum Mechanismus der glomerulären Schädigung dargestellt.

Ein Nephronmangel geht initial einher mit einer Abnahme der glomerulären Filtrationsoberfläche insgesamt. Um in dieser Situation die glomeruläre Filtrationsrate aufrecht zu erhalten, hypertrophieren die verbleibenden Nephrone aus dem funktionstüchtigen Pool. Pro Nephron findet dann eine erhöhte Ultrafiltration statt,^{33, 36, 52} d.h., die Filtration jedes einzelnen Nephrons, engl. „single-nephron-glomerular-filtration-rate“ (SNGFR), nimmt zu.

Dies ist eine Kompensation für die reduzierte glomeruläre Filtrationsoberfläche (GFO), da die insgesamt zur Verfügung stehende Filtrationsfläche somit wieder etwas größer wird.

Die erhöhte SNGFR bedeutet eine Zunahme der GFR des verbleibenden Nephronpools insgesamt und zwar im renalen Ablationsmodell in direkter Korrelation mit der Nierenmasse, die außer Funktion gesetzt ist.^{52, 59} Dieser hämodynamische Mechanismus stellt initial eine Anpassungssituation dar, mit der die Niere auf die Reduktion der Nephrone reagiert, was später in einem „final common pathway“^{19, 23} zu glomerulärer Schädigung mit weiterem Nephronverlust führen kann⁷⁸ und was den im Folgenden beschriebenen Teufelskreis unterhält.

Im Zusammenhang mit dieser hämodynamischen Veränderung ist das empfindliche Gleichgewicht der einwirkenden Kräfte auf den Glomerulus erheblich gestört die renale

Autoregulation ist weitgehend außer Funktion gesetzt.^{15, 89} Daraufhin passen sich die Kapillardrücke in schädlicher Weise dem systemischen Blutdruck an.

Die initiale hämodynamische Anpassung nach der Nierenmassenreduktion entsteht aus einer Widerstandsabnahme im Vas afferens und efferens. Da im Verhältnis die Reduktion des Widerstandes im Vas afferens größer ist als im Vas efferens, erhöht sich der hydrostatische Druck in den Kapillaren. Dadurch wiederum steigt der glomeruläre Plasmafluss und dies beides erhöht die SNGFR.³³

Auf lange Sicht führt der Wegfall der Autoregulation zur Arteriosklerose und einer Verengung des Vas afferens. Diese relative Stenose des Vas afferens kommt dem Effekt einer Nierenarterienstenose gleich und erhöht über eine RAAS-Aktivierung auch den systemischen Blutdruck.

Bei einer Druckerhöhung in den Kapillaren der verbleibenden Glomeruli, nimmt auch der Partikelflux über die Zellmembranen zu. Dies trägt unter anderem zum Übertritt von Proteinen ins Ultrafiltrat bei. Da diese normalerweise nicht filtriert werden, wird rein durch die Druckerhöhung eine Proteinurie begünstigt.⁵³ Die Filtrationsbarriere besteht aus den glomerulären Endothelzellen, einer hauptsächlich kollagenen Schicht und den Podozytenfüßchen. Das exakte Zusammenspiel der Kräfte und Mechanismen ist hier bisher noch nicht vollständig geklärt.

Es besteht ein Konsens darüber, dass ein Übertritt von Proteinen über die glomeruläre Filtrationsbarriere von der Größe und Ladung der Proteine sowie der Permeabilität der Barriere abhängt. Normalerweise werden große Proteine und Albumin nicht filtriert. Proteine, die bezogen auf Albumin eine vergleichbare Größe, jedoch andere Ladungseigenschaften besitzen, können filtriert werden.¹⁰ Kleinmolekulare Proteine werden auch unter physiologischen Bedingungen filtriert.

Im Tubulussystem werden Proteine, insbesondere kleine, aus dem Ultrafiltrat mit einer bestimmten Resorptionskapazität über die Tubuluszellen auch rückresorbiert. Ist diese Kapazität überschritten, treten Proteine im Urin auf. In renalen Ablationsmodellen kommt es regelmäßig nach der Nephrektomie zu einer Proteinurie.^{27, 52} Die Resorption findet dabei nicht für alle Proteine gleich statt und trägt somit zur Art der Zusammensetzung der Proteinurie bei.⁴

Man kann davon ausgehen, dass einer Proteinurie strukturell und funktionell bedingte Permeabilitätsänderungen der glomerulären Barrieren zugrunde liegen.

Die Veränderungen der Barrierenfunktion basieren auf einer geringeren Selektivität der Basalmembran für die Eigenschaften Ladung und Größe der Proteine.⁸³

Bezüglich einer Proteinurie und Permeabilitätsänderung der Basalmembran zeigt Macconi, dass initial eine funktionelle Veränderung der Membran zunächst ohne strukturelle Änderung stattfindet.⁷⁰ Die glomeruläre Barriere weist in ihren Membranproteinen, z.B. in der Zonula occludens (ZO-1) hier eine Proteinfehlfunktion auf, was zu einer erhöhten Proteinausscheidung führt.⁷⁰ Zusätzlich findet aber innerhalb der Druck-erhöhung in den glomerulären Kapillaren eine Erweiterung der Poren der Membran statt.⁹ Im weiteren Verlauf kommt es dann auch zu strukturellen Schäden, wie z.B. zur Fusion der Podozytenfüßchen und Matrixveränderungen.¹⁰⁹

Proteine selbst können, wenn sie eine Zellmembran passieren, die glomerulären Zellenstrukturen schädigen und zur Sklerose führen. Eine mögliche Erklärung für diese Schädigung sind am ehesten die oxidativen Prozesse an Membranproteinen.⁷⁰ Der genaue Mechanismus dabei bezieht sich immer wieder auf Entzündungsprozesse und Wachstumsfaktoren und ist Gegenstand aktueller Forschung.⁷⁸

Die Proteinurie trägt in besonderem Maße zu den glomerulären Schädigungsmechanismen bei. Kommt es zu einer Glomerulosklerose, steigt der intraglomeruläre Druck⁵², weil die Elastizität der Gefäße abnimmt. Die Drucksteigerung verstärkt die Proteinurie. Diese führt verstärkt zur Sklerose, was wieder den Druckanstieg fördert. So nehmen in dem hier beschriebenen Teufelskreis auch Proteinurie und Sklerose ihren Platz ein.

Die Proteinurie bedingt nicht nur im Glomerulus, sondern auch interstitiell eine sklerotische Schädigung. Während der erhöhten Proteinreabsorption über die proximalen Tubuluszellen, entstehen in tubulären Epithelzellen vermehrt proinflammatorische Peptide.^{98,99} Es werden Zytokine, die Komplementkaskade⁵⁵ sowie Wachstumsfaktoren aktiv und die Folge ist eine Narbenbildung, also eine Sklerose des tubulointerstitiellen Gewebes.⁹

Ein weiterer Mechanismus, der zur Sklerosierung führt, findet während der Hyperfiltration durch den erhöhten intraglomerulären Druck und Blutfluss selbst statt, wie schon Hostetter beschrieben hat. Hier wiesen Tiere ohne Proteinurie, aber mit hyperfiltrierenden Nephronen, auch glomerulosklerotische Prozesse auf.⁵² Der erhöhte intraglomeruläre Druck nach renaler Ablation schädigt die Endothelzellen der

Kapillaren, vergleichbar mit den Mechanismen, die an größeren Gefäßen bei arterieller Hypertonie stattfinden. Die Druckerhöhung führt zu einer erhöhten Wandspannung der Kapillaren und auch zur Dehnung von Mesangialzellen.^{66, 102} Es kommt dabei zur Aktivierung von Thrombozyten, der Gerinnungskaskade, Ang II, proinflammatorischer Peptide und zur Vasokonstriktion.⁷⁸ Dies trägt wieder über Wachstumsfaktoren und Kollagenanreicherung zur Pathogenese der Sklerosierung bei.⁸⁴

Ein Zusammenhang zwischen dem RAAS bzw. Ang II und der Aktivierung von Wachstumsfaktoren wird angenommen. Außerdem vermutet man, dass durch Medikamente, die das RAAS blockieren eine Suppression von wichtigen Wachstumsfaktoren erreicht werden könnte.⁸⁰

Da bei unilateraler Nephrektomie in geringerem Maße eine Sklerose beobachtet wird, als nach 5/6-Nephrektomie, postuliert Brenner, dass die glomeruläre Schädigung vom Ausmaß des Verlustes an funktionierendem Nierengewebe abhängt.⁷⁸

Die vorliegende Arbeit geht davon aus, dass dieser Zusammenhang nicht nur für den operativen Nierenmassenverlust, sondern auch für ein angeborenes Defizit der Nephronanzahl gilt.

Zusätzlich zu den beschriebenen traditionellen Pathomechanismen wird aktuell die Bedeutung weiterer unabhängiger Faktoren, z.B. lokal aus dem RAAS, diskutiert. Remuzzi postulierte für das MWF-Rattenmodell, dass, unabhängig von der Hämodynamik, auch lokale, über Ang II gesteuerte Mechanismen zur Hyperfiltration, Glomerulosklerose und Proteinurie führen können, was in einer Niereninsuffizienz münden kann.⁹³

Bei dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten MWF-Rattenstamm mit angeborenem Nephrondefizit liegen ebenfalls Hyperfiltration und Hypertrophie der Nephrone sowie eine progressive Proteinurie vor.¹⁰⁵

Im Rahmen einer anderen Dissertation unserer Arbeitsgruppe wurde bei den Tieren der vorliegenden Studie die Größe der Glomeruli gemessen. Die Vergrößerung der Glomeruli, die bei den MWF-Tieren in den oben genannten Studien beschrieben ist, konnte damit bestätigt werden und ist in der unten abgebildeten Tabelle (Tabelle 3) für Wistar- und MWF-Tiere dargestellt.

Tierstamm	Wistar	MWF
Glom. Fläche [μmm^2]	6,1 \pm 0,2	8,2 \pm 0,2*

Tabelle 3: glomeruläre (glom.) Fläche in μmm^2 der Stämme Wistar und MWF 4 Wochen postoperativ in Mittelwerten \pm SEM (n = 10 -16 Tiere pro Gruppe) * vs. Wistar-Ko, $p < 0,05$

In den folgenden Kapiteln wird der quantitative Zusammenhang zwischen Nephrondefizit, und Hypertonus mit folgender Endorganschädigung erörtert. Der Schwerpunkt der Ergebnisse liegt dabei auf der Bedeutung der Nephronanzahl im Gegensatz zur reinen Nierenmasse.

4.1.2 Systolischer Blutdruck und Nephronmangel in dieser Studie

Der physiologische Blutdruck der Ratte beträgt in etwa 120 mmHg systolisch zu 80 mmHg diastolisch. Bereits in der 12. Lebenswoche war der Blutdruck der MWF-Tiere mit angeborenem Nephronmangel höher als der der Wistar-Tiere (siehe Abbildung 2, Seite 39). Dies ist ein Hinweis für die mögliche Auswirkung des Nephronmangels auf die Höhe des arteriellen Blutdruckes.

Ein solcher Unterschied zwischen den Tierstämmen bestand auch postoperativ in den nicht nephrektomierten Kontrollgruppen, die MWF-Ko-Tiere waren hyperten mit 148 ± 2 im Vergleich zu den normotensiven Wistar-Ko-Tieren. Das Bestehen eines Hypertonus bei MWF- im Vergleich zu Wistar-Tieren konnte also bestätigt werden.^{36, 96} Durch Nephrektomie wurde dieser Unterschied noch verstärkt. Die MWF-Tiere wiesen nach Nephrektomie noch höhere Blutdruckwerte auf als die Wistar-Tiere. Es kam also nach Induktion einer glomerulären Schädigung bei angeborenem Nephronmangel zu einem stärkeren Anstieg des Hypertonus als bei primär gesunden Tieren.

Die Ergebnisse der vorliegenden Blutdruckmessungen bestätigen die Resultate anderer Studien im renalen Ablationsmodell bezüglich der Auswirkungen einer renalen Massenreduktion auf den Blutdruck.^{5, 72} Auch in diesen folgen im Rattenmodell eine arterielle Hypertension und ein SNGFR-Anstieg auf eine Nephrektomie.

In den vorgelegten Ergebnissen wies die MWF-Nx-Gruppe, also diejenigen Tiere mit der geringsten Anzahl funktionstüchtiger Nephrone, mit 218 ± 5 mmHg postoperativ den höchsten SBD auf, die Wistar-Ko Gruppe hatte den niedrigsten Wert. Um einen quantitativen Zusammenhang zwischen der Nephronanzahl und dem Blutdruck zeigen zu können, benutzen wir in der Abbildung 8 A und B (Seite 57-58) das folgende Modell:

Ausgehend von dem 40%igen Nephronmangel der MWF-Tiere (unveröffentlichte Daten unserer Arbeitsgruppe) und der operativen Reduktion um $5/6$ (entsprechend 83 %), erfolgt auf der x-Achse die Darstellung der ungefähren Nephronanzahl der Tiergruppen. Die geschätzte Nephronanzahl der Wistar-Ko-Gruppe entspricht ca. 100 % und nimmt über die Gruppen MWF-Ko und Wistar-Nx bis hin zur Gruppe mit der niedrigsten Nephronanzahl (MWF-Nx ca. 10 %) ab. Die in der jeweiligen Gruppe erhobenen Mittelwerte des systolischen Blutdruckes, sind auf der Ordinate eingetragen. Prinzipiell erlaubt diese Darstellung des quantitativen Zusammenhanges zwischen Nephronanzahl und systolischem Blutdruck zwei Interpretationsansätze:

1. Der Blutdruck nimmt mit steigender Nephronanzahl zu. Geht man davon aus, dass der arterielle Blutdruck ausschließlich durch die Anzahl der zur Verfügung stehenden Nephrone bestimmt wird, lässt sich, wie in Abbildung 8 A dargestellt, die Abhängigkeit des Blutdruckes von der Nephronanzahl angenähert als exponentiell beschreiben.

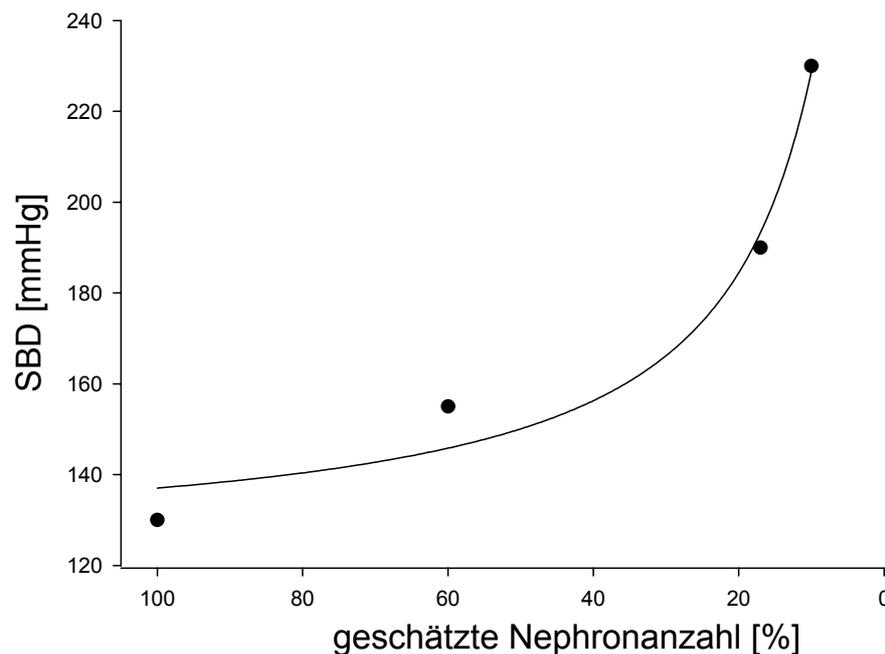


Abbildung 8 A: annähernd exponentielle Beziehung der ungefähren Nephronanzahl in Prozent zum Mittelwert des systolischen Blutdruckes in mmHg der Kontroll- und Nx-Gruppen: ca. 100 % Nephronen \approx Wistar-Ko, ca. 60 % Nephronen \approx MWF-Ko, ca. 17 % Nephronen \approx Wistar-Nx, ca. 10 % Nephronen \approx MWF-Nx (n=12-20 Tiere pro Gruppe)

- Da es sich bei den verwendeten Wistar- und MWF-Tieren um Populationen mit hohem Inzuchtgrad handelt, haben sie eine hohe intragenetische Übereinstimmung. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass genetische Unterschiede der Stämme zusätzlich eine Bedeutung für die Höhe des systolischen Blutdruckes haben. Wäre dies der Fall, würden die verschiedenen Steigungen zwischen den prä- und postoperativen Blutdruckwerten in Abbildung 8 B Ausdruck dieses genetischen Unterschiedes sein. Ansonsten hätten die MWF-Tiere nach Nx den gleichen Blutdruckanstieg zeigen müssen wie die Wistar-Tiere, d.h., die Geraden hätten die gleiche Steigung und wären nur parallel verschoben.

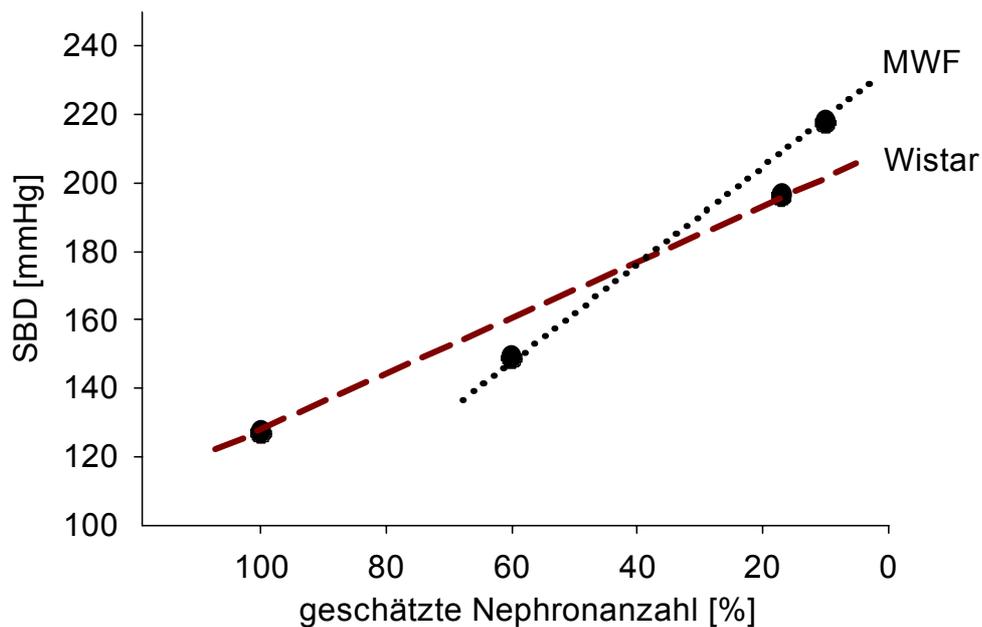


Abbildung 8 B: stammvergleichender Anstieg der Mittelwerte des systolischen Blutdruckes in mmHg vor und nach Nx, entsprechend der Nephronanzahlreduktion, der Kontroll- und Nx-Gruppen: ca. 100 % Nephronen \approx Wistar-Ko, ca. 60 % Nephronen \approx MWF-Ko, ca. 17 % Nephronen \approx Wistar-Nx, ca. 10 % Nephronen \approx MWF-Nx (n=12-20 Tiere pro Gruppe)

Um die soeben dargelegte Interpretation durch genauere Befunde erhärten zu können, wären weitere Studien erforderlich. Dabei müsste die Zahl der Abstufungen innerhalb der Unterschiede für die Nephronanzahl deutlich erhöht werden. Diese Abstufung könnte beispielsweise operativ umgesetzt werden, durch 1/4-, 3/4- und 5/6-Nephrektomie. Des Weiteren müsste die Nephronanzahl durch adäquate Zähltechniken, z.B. histometrische Bestimmung oder Säuremazeration⁵⁸, genau bestimmt werden.

Unabhängig von genetischen Faktoren zeigen die Befunde dieser Arbeit klar, dass der systolische Blutdruck kontinuierlich mit abnehmender Nephronanzahl ansteigt.

4.2 Nierenfunktion und Nephronmangel

4.2.1 Kreatinin-Clearance

Die niedrigen Werte der Kreatinin-Clearance bei Wistar und MWF nach Nx zeigen klar, dass nach der Nephrektomie eine Nierenfunktionseinschränkung bestand. Ähnliches fanden auch Remuzzi et al. nach unilateraler Nx innerhalb eines längeren Versuchszeitraumes.⁹²

Im Stammvergleich unterschieden sich die Tierstämme hier nicht voneinander, d.h., Tiere mit stark erniedrigter Nephronanzahl (MWF-Nx) hatten die gleiche Clearance wie Tiere mit vergleichsweise höherer Nephronanzahl. Dass die Nephronanzahl sich nicht direkt in der Kreatinin-Clearance wieder fand, kann verschiedene Ursachen haben. Es könnten kompensatorische Mechanismen, z.B. die glomeruläre Hypertrophie und Hyperfiltration bei MWF-Nx eine Rolle gespielt haben, sodass trotz geringerer Nephronanzahl die CCI im Vergleich zu Wistar unverändert blieb.

Da bei der Ratte Kreatinin im Gegensatz zum Menschen verstärkt tubulär sezerniert wird, gibt die Kreatinin-Clearance im Rattenmodell jedoch nur eingeschränkt Auskunft über die Nierenfunktion.

4.2.2 Albuminurie, Proteinurie und Nephronmangel in dieser Studie

In vielen Studien werden Proteinurie und Albuminurie als Marker für das Vorliegen einer NI verwandt, mehr noch ist eine erhöhte Proteinausscheidung ein entscheidender Risikofaktor für die Progression von Nierenerkrankungen. Nach Brenner und Chertow steigert die Albuminurie selbst die Progression der Niereninsuffizienz (siehe auch Kapitel 4.1.1).²⁰ Wir interpretieren in der vorliegenden Studie die Proteinurie und Albuminurie als Bestätigung für das Vorliegen einer glomerulären Schädigung und nach Alt et al. auch als Parameter einer Niereninsuffizienz.²

Die Proteinurie verhielt sich bei den untersuchten Tieren wie die Albuminurie und die Vergleiche sind bezüglich der Signifikanzen identisch. Dies zeigt die folgende Abbildung als Korrelationsanalyse zwischen Albuminurie- und Proteinurie-Daten.

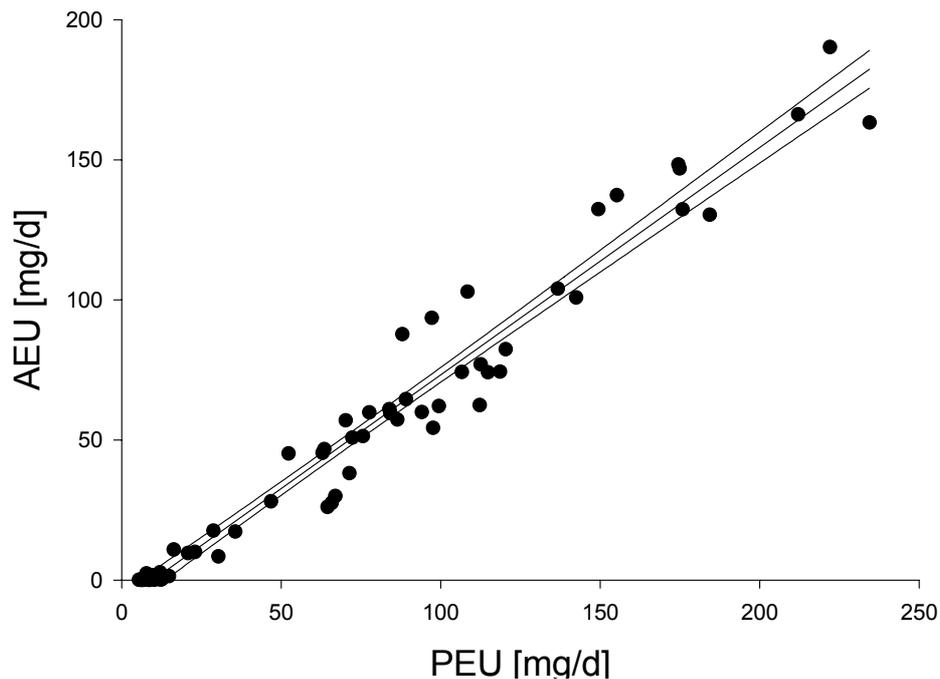


Abbildung 9: Korrelation von Albuminurie und Proteinurie der Tiere aller Gruppen, gemessen in mg/d (n=8-16 Tiere pro Gruppe), $r^2=0,96$, $p<0,05$

Eine vergleichbar niedrige Albuminausscheidung (unter 1 mg/d) wie die der Wistar-Ko-Tiere wurde auch in anderen Arbeiten gefunden¹⁰⁷ und als physiologische Albuminausscheidung der Ratte betrachtet.

Die MWF-Nx-Gruppe zeigte die stärkste Albuminurie und auch Proteinurie (siehe Abbildung 4, Seite 42 und Abbildung 5, Seite 43).

In den nicht nephrektomierten Kontrollgruppen bestand postoperativ ein massiver Unterschied zwischen MWF- und Wistar-Tieren bei den AEU- und PEU-Werten.

Bei MWF-Tieren kam es also auch ohne Nx zu einer starken Albuminurie. Die Ergebnisse anderer Studien über die spontane Entstehung einer AEU und PEU können hiermit bestätigt werden.^{70, 103}

Bei den Tieren aus dem MWF/Ztm Stamm findet die spontane Entstehung einer Albuminausscheidung ab dem 40. Lebensstag statt.¹⁰³ Diese spontan auftretende Albuminurie der MWF-Ratten wird auf eine höhere Permeabilität der glomerulären Filtrationsbarriere unter Mitbeteiligung hämodynamischer Faktoren zurückgeführt, dies zeigte die Arbeitsgruppe um Hackbarth in den 80er Jahren.^{52, 103} Es wird dabei kein Zusammenhang gesehen zwischen der Albuminurie/Permeabilitätsänderung und dem Auftreten der subkapsulären Glomeruli.

Nach der Nephrektomie schieden auch die Tiere der Wistar-Gruppe deutlich vermehrt Albumin und Protein aus. Die renale Massenreduktion vermag also eine AEU auszulösen. Die Ergebnisse der vorliegenden Proteinmessungen werden durch andere Studien bestätigt, in denen eine Nx nach wenigen Wochen zu einer manifesten PEU führte.⁷² Ein operativer Nephronmangel durch Nx löst eine glomeruläre Schädigung aus, die sich als Albuminurie und Proteinurie manifestiert.

Die AEU und PEU war bei den Wistar-Nx-Tieren aber nicht so hoch wie bei MWF-Nx. Der angeborene Nephronmangel als prädisponierender Faktor führte nach Induktion einer glomerulären Schädigung zu einem stärkeren Anstieg von Albuminurie und Proteinurie (siehe Abbildung 10 und 11, Seite 62) als bei Tieren ohne dieses Defizit.

Analog zum systolischen Blutdruck wiesen auch hier die MWF-Nx-Tiere, also die mit der niedrigsten Nephronanzahl, die stärkste Albumin- und Proteinausscheidung auf. Um den Zusammenhang zwischen Nephronanzahl und AEU bzw. PEU darzustellen, wird wieder eine Abbildung, angelehnt an Abbildung 8, Kapitel 4.1.2 benutzt. Die geschätzte Nephronanzahl ist auf der x-Achse eingetragen und nun liegen auf der Ordinate die Mittelwerte der Proteinurie.

Anders als beim systolischen Blutdruck besteht hier allerdings kein exponentieller Zusammenhang zwischen Nephronanzahl und Albuminurie bzw. Proteinurie. Es bietet sich aber wieder an, den gleichen Interpretationsansatz, der bereits zu Abbildung 8 B, Kapitel 4.1.2 verwendet wurde, zu diskutieren. Hier wurden für den unterschiedlichen Blutdruckanstieg vor und nach Nx ursächlich genetische Unterschiede der Tierstämme angenommen. Genetisch determinierte Faktoren zwischen MWF- und Wistar-Tieren könnten auch bezogen auf die Proteinurie und Albuminurie die verschiedenen Steigungen zwischen den prä- und postoperativen Werten von MWF und Wistar ausmachen. Der Anstieg der Albuminurie und auch der Proteinurie stellt sich bei den MWF-Tieren nach Nx stärker dar, als bei den Wistar-Tieren.

Nach diesem Modell kommt den genetisch determinierten Faktoren hier eine bedeutendere Rolle zu als der reinen Nephronanzahl. Andernfalls müssten die beiden Geraden die gleiche Steigung zeigen.

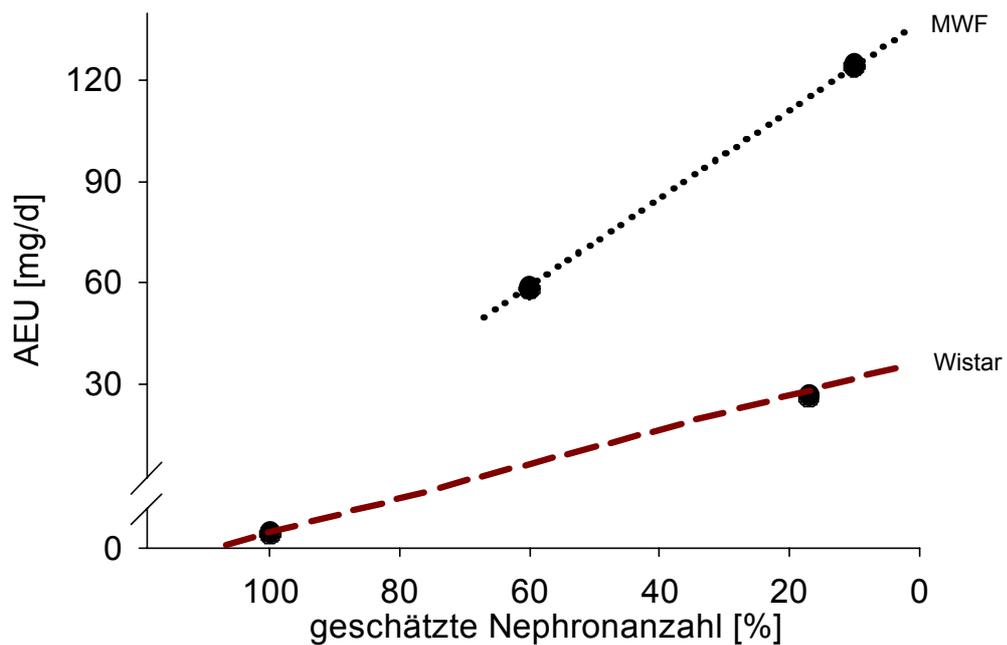


Abbildung 10: stammvergleichender Anstieg der Mittelwerte der Albuminurie in mg/d vor und nach Nx, entsprechend der Nephronanzahlreduktion, der Kontroll- und Nx-Gruppen: ca. 100 % Nephronen \approx Wistar-Ko, ca. 60 % Nephronen \approx MWF-Ko, ca. 17 % Nephronen \approx Wistar-Nx, ca. 10 % Nephronen \approx MWF-Nx, (n=9-14 Tiere pro Gruppe)

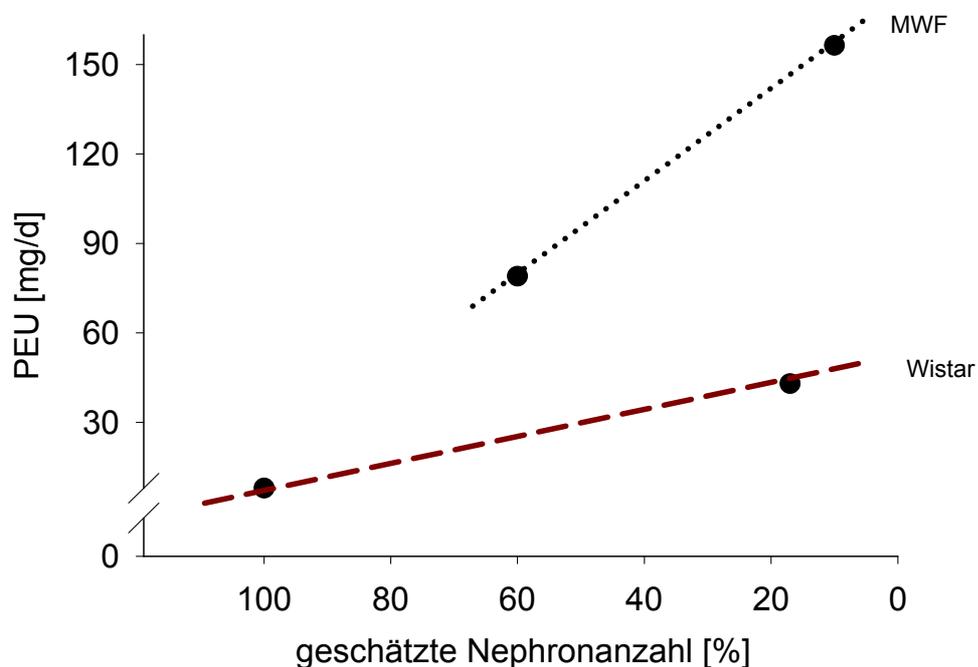


Abbildung 11: stammvergleichender Anstieg der Mittelwerte der Proteinurie in mg/d vor und nach Nx, entsprechend der Nephronanzahlreduktion, der Kontroll- und Nx-Gruppen: ca. 100 % Nephronen \approx Wistar-Ko, ca. 60 % Nephronen \approx MWF-Ko, ca. 17 % Nephronen \approx Wistar-Nx, ca. 10 % Nephronen \approx MWF-Nx, (n=12-16 Tiere pro Gruppe)

Was das angeborene Defizit der Nephronanzahl angeht, sind nicht nur, wie bereits zuvor erläutert, die Ergebnisse der AEU und PEU anderer Studien zu bestätigen, vielmehr ist festzuhalten, dass Albumin- und Proteinausscheidung hier nicht nur mit der reinen Nephronanzahl zusammenhängen. Die MWF-Tiere mit einer Nephronanzahl von ca. 60 % wiesen eine stärkere AEU auf als die Wistar-Nx-Tiere mit ca. 17 %.

Dies zeigt, dass neben der Nephronanzahl zusätzliche, genetische Faktoren das Ausmaß der glomerulären Schädigung bei den MWF-Tieren entscheidend mitbestimmen. Dieser Faktor mag sogar bedeutender sein als die Reduktion der Nierenmasse. Die Ursache hierfür ist bisher nicht geklärt. Man kann aber davon ausgehen, dass ein wesentlicher Unterschied darin besteht, dass bei einem angeborenem Nephronmangel unmittelbar nach der Geburt ein fortschreitender Schädigungsprozess, z.B. durch Hyperfiltration, einsetzt oder, dass die Wistar-Tiere im Zweifelsfall unbekannte „protektive“ Faktoren besitzen, die zu einer niedrigeren AEU bei Wistar-Nx beitragen. Ein weiterer Beleg für diese vermutlich genetisch determinierten Stammunterschiede zwischen Wistar und MWF ist, dass AEU und SBD nicht korreliert werden können, wenn man beide Tierstämme betrachtet. Dies zeigt Abbildung 12 A.

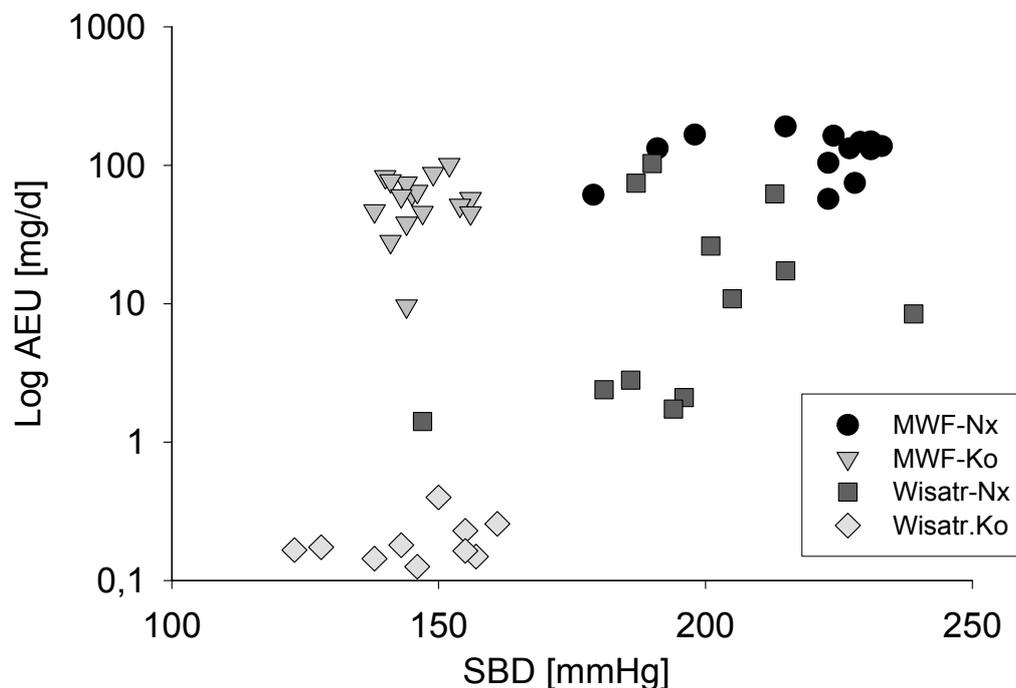


Abbildung 12 A: grafische Darstellung der Albuminurie (logarithmisch) in mg/d und des systolischen Blutdruckes in mmHg der nephrektomierten und Kontrollgruppen, 4 Wochen nach Nx (n=12-16 Tiere pro Gruppe)

Bei MWF-Ko bestand eine hohe Albuminausscheidung bei vergleichsweise niedrigen Blutdruckwerten. Die Wistar-Nx-Tiere wiesen dabei trotz Nephrektomie und geringerer Nephronanzahl keine starke Albuminausscheidung, dafür aber höhere Blutdruckwerte auf, weswegen eine Korrelation nicht möglich ist. Im Abschnitt 4.1.1 wurde die Abhängigkeit des systolischen Blutdruckes und der Albuminausscheidung von der Nephronanzahl diskutiert. Hier nun wird der Stammunterschied von MWF und Wistar an den hohen Albuminurie-Werten von MWF-Ko besonders deutlich.

Berücksichtigt man die beschriebenen Stammunterschiede und betrachtet man die Tierstämme getrennt voneinander, lassen sich allerdings AEU und SBD gut korrelieren. So zeigt Abbildung 12 B, dass die MWF-Tiere mit zunehmendem systolischem Blutdruck auch eine erhöhte Albuminexkretion aufwiesen.

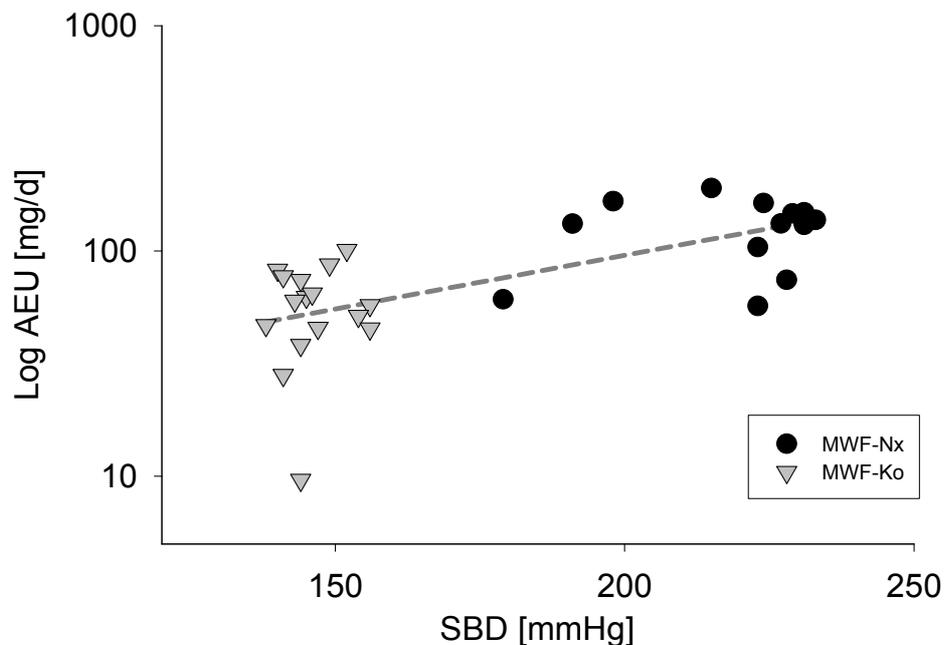


Abbildung 12 B: Korrelation von Albuminurie (logarithmische Darstellung) in mg/d und systolischem Blutdruck in mmHg der MWF-Tiere (nephrektomierte und kontroll-operierte Gruppen) 4 Wochen nach Nx (n=13-16 Tiere pro Gruppe), $r^2=0,43$, $p<0,05$

Dabei zeigte die MWF-Nx-Gruppe als Gruppe mit der geringsten Nephronanzahl beim systolischen Blutdruck und bei der Albuminurie die höchsten Werte.

Bei MWF-Ko bestand eine niedrigere Albuminausscheidung bei ebenfalls niedrigen Blutdruckwerten.

In Abbildung 12 C ist die Korrelation der Albuminurie und des systolischen Blutdruckes für die Wistar-Tiere dargestellt. Die Tiere mit einem hohen systolischen Blutdruck wiesen auch eine erhöhte Albuminexkretion auf.

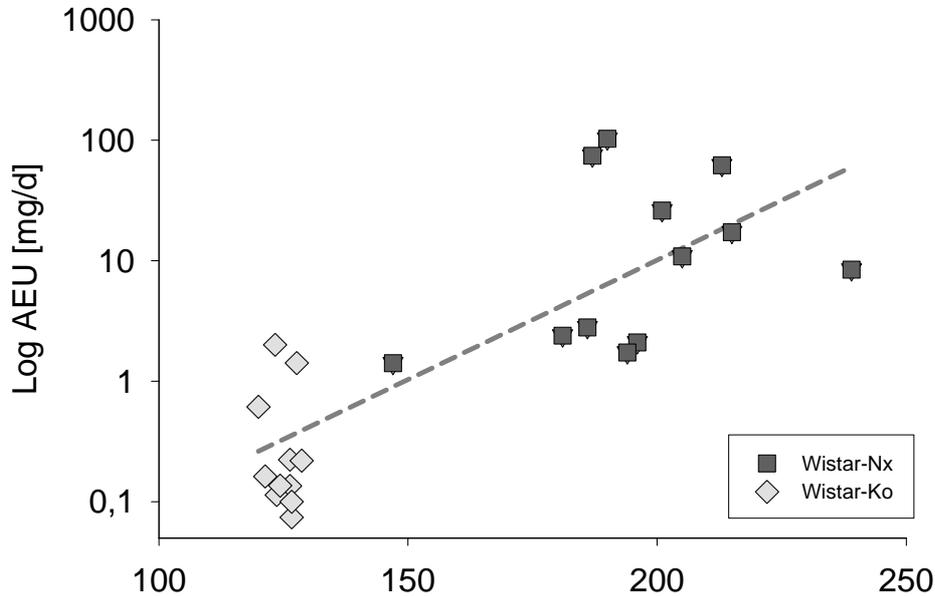


Abbildung 12 C: Korrelation von Albuminurie (logarithmische Darstellung) in mg/d und systolischem Blutdruck in mmHg der Wistar-Tiere (nephrektomierte und kontroll-operierte Gruppen) 4 Wochen nach Nx (n=12 Tiere pro Gruppe), $r^2=0,67$, $p<0,05$

Die Wistar-Ko-Tiere, also die mit der höchsten Nephronanzahl, hatten die niedrigsten Werte für den systolischen Blutdruck und die Albuminurie.

Die Wistar-Nx-Tiere zeigten zwar hohe Blutdruckwerte bei einer Nephronanzahl von ca. 17 % aber keine starke Albuminausscheidung. Diese lag wesentlich unter der der MWF-Kontrollgruppe mit 60 % Nephronen.

Insgesamt liegt es nahe zu postulieren, dass Albuminurie und Proteinurie nur zum Teil von der Nephronanzahl bedingt sind sondern vielmehr auch von zusätzlichen „krankmachenden“ oder „protektiven“ Faktoren, wahrscheinlich genetischer Art, abhängen. Anscheinend nehmen diese Faktoren bei angeborenem Nephronmangel sogar eine größere Bedeutung an, wie die hohe AEU der MWF-Tiere zeigt.

Berücksichtigt man genetisch determinierte Stammunterschiede, zeigt die positive Korrelation von AEU und SBD innerhalb der Tierstämme, dass bei der Albuminurie-Entstehung der Blutdruck als wesentlicher Faktor beteiligt ist.

4.3 Beziehung dieser Studie zur linksventrikulären kardialen Hypertrophie

In Kapitel 1.2 wird dargestellt, wie chronische Nierenerkrankungen und Hypertonie mit einem geringen Geburtsgewicht assoziiert sind. Es wird die Hypothese aus der aktuellen Forschung beschrieben, dass der Grund für diesen Zusammenhang wahrscheinlich ein angeborener Nephronmangel ist.

Die arterielle Hypertonie, eine KHK und ein Diabetes mellitus Typ II sind ebenfalls deutlich mit einem geringeren Geburtsgewicht assoziiert.⁶ Könnte also ein quantitativer Zusammenhang zwischen Nephronmangel und Herzhypertrophie vorhanden sein und könnte ein Nephrondefizit mit einer LVH assoziiert sein?

Barker postulierte aktuell, dass ein Nephronmangel für die LVH-Entstehung im Rahmen einer Niereninsuffizienz verantwortlich ist.⁷ Die Klärung dessen wird Gegenstand neuer Studien sein. Ein Ansatz hierfür lässt sich aber auch aus den vorliegenden Ergebnissen ableiten, indem der Interpretationsansatz aus Kapitel 4.1.2 für die Darstellung des Zusammenhanges von Nephronanzahl und systolischem Blutdruck gebraucht wird.

Die MWF-Nx-Gruppe, welche die Tiere mit der niedrigsten Nephronanzahl repräsentiert, zeigte das höchste relative Herzgewicht mit 3,6 mg/g. Wistar-Ko, als Gruppe mit der höchsten Nephronanzahl, wies das niedrigste relative Herzgewicht mit 2,2 mg/g auf.

Analog zu Kapitel 4.1.2 werden in Abbildung 13 (Seite 67) die Mittelwerte für das relative Herzgewicht der Kontroll- und Nx-Gruppen gegenüber der ungefähren Nephronanzahl aufgetragen, um einen quantitativen Zusammenhang zwischen beiden Parametern darzustellen.

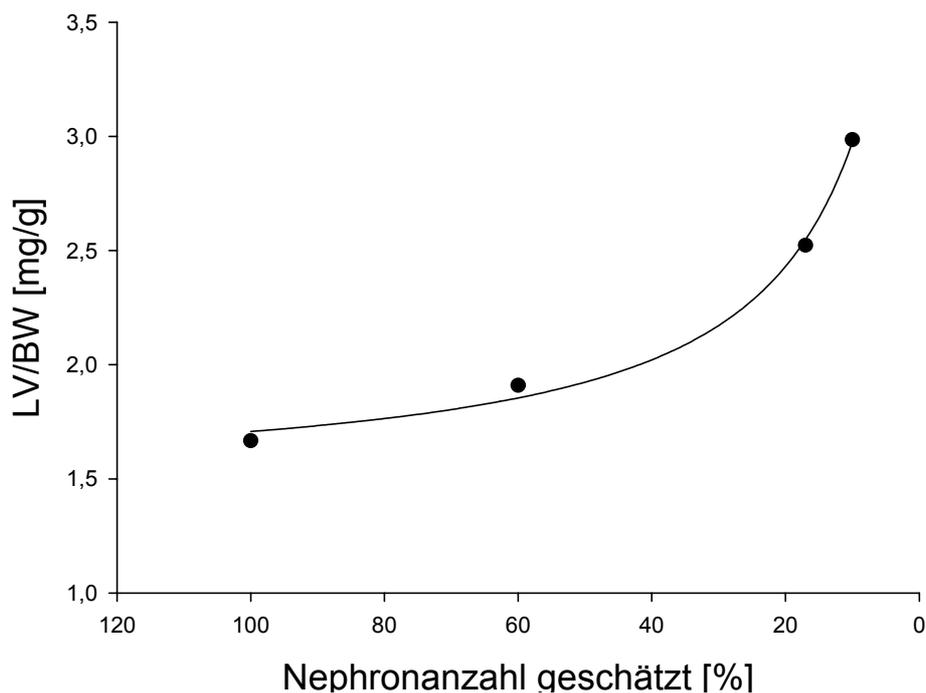


Abbildung 13: annähernd exponentielle Beziehung der ungefähren Nephronanzahl in Prozent zum Mittelwert des relativen Gewichtes der linken Ventrikel in mg/g Körpergewicht der Kontroll- und Nx-Gruppen: ca. 100 % Nephronen \approx Wistar-Ko, ca. 60 % Nephronen \approx MWF-Ko, ca. 17 % Nephronen \approx Wistar-Nx, ca. 10 % Nephronen \approx MWF-Nx (n=10-23 Tiere pro Gruppe)

Das relative Herzgewicht nimmt mit steigendem Nephrondefizit zu und das Abhängigkeitsverhältnis kann wieder als annähernd exponentiell beschrieben werden. Bezüglich der Abstufungen der Nephronanzahl und der notwendigen Zählung der Glomeruli gelten hier die gleichen Einschränkungen wie in Kapitel 4.1.2.

Die Bedeutung der Albuminurie wurde bereits ausführlich in Kapitel 1.3 erläutert. Abbildung 14 (Seite 68) zeigt eine positive Korrelation von Herzgewicht und Albuminausscheidung mit der Darstellung der nephrektomierten Gruppen und Kontrollgruppen. Das Herzgewicht wird mit zunehmender Albuminurie negativ beeinflusst und steigt an. Die hier vorliegende Korrelation passt zu den Ergebnissen der in Kapitel 1.3 und 1.4 genannten Studien, z.B. von Sarnack, in denen die Albuminurie als Risikofaktor für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität beschrieben wird.¹⁰⁶ Wenn man hinzuzieht, dass kardiale Ursachen in einem niereninsuffizienten Organismus für Todesereignisse hauptsächlich verantwortlich sind, beschreibt auch die Korrelation in Abbildung 14 die Albuminurie als Risikofaktor für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.

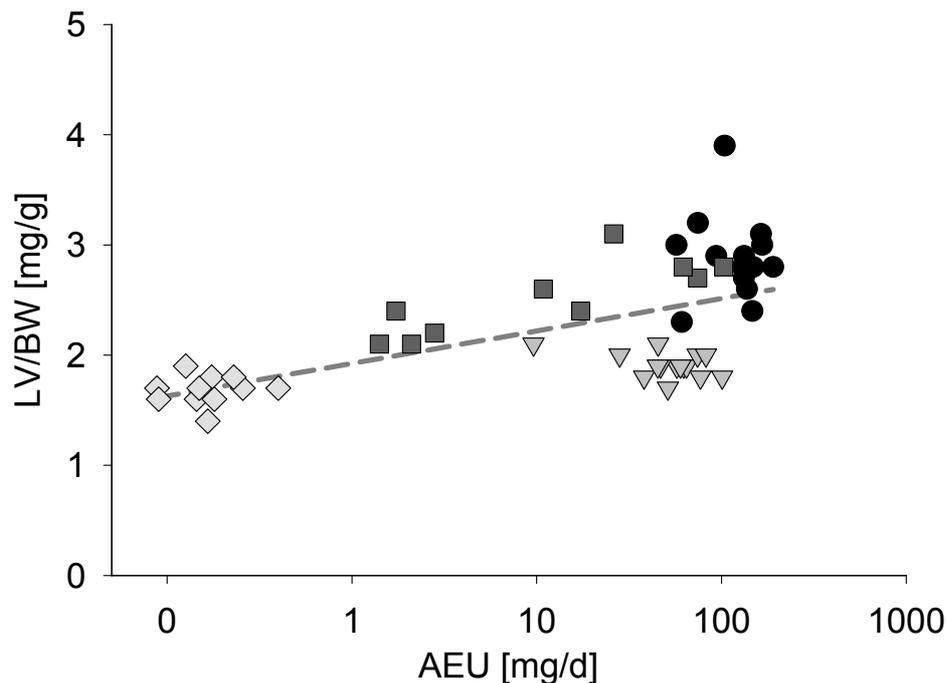


Abbildung 14: Korrelation des relativen Gewichtes der linken Ventrikel in mg/g Körpergewicht) mit der Albuminurie in mg/d der Tiere aller nephrektomierten und kontrolloperierten Gruppen 4 Wochen nach Nx (n=10-14 Tiere pro Gruppe), $r^2=0,37$, $p<0,05$

Die Wistar-Ko-Tiere, jene mit der höchsten Nephronanzahl, wiesen Normwerte für die Albuminausscheidung auf und zeigten das geringste relative Gewicht des linken Ventrikels. Die MWF-Nx-Tiere, die mit der niedrigsten Nephronanzahl, zeigten die stärkste AEU und das höchste relative Gewicht des linken Ventrikels. Dies legt nahe, dass eine Abhängigkeit der LVH von einer zunehmenden Albuminurie vorhanden sein kann. In der aktuellen Literatur wird bestätigt, dass beim Menschen eine LVH und Albuminurie miteinander assoziiert sind.⁴⁸

Wie bereits beschrieben, wird die Albuminurie als Parameter für das Vorliegen einer NI gebraucht², man vermutet auch, dass eine NI selbst eine kardiale linksventrikuläre Hypertrophie mit sich bringt. Abbildung 14 bestätigt auch für die vorliegende Arbeit, dass eine zunehmende NI (bei abnehmender Nephronanzahl) zur Entstehung einer linksventrikulären Hypertrophie beiträgt.

Bekanntermaßen begünstigen Mikro- und Makroangiopathien die Entstehung einer LVH. Hier kommt, wie bereits in Kapitel 1.3 dargelegt, die Bedeutung der endothelialen Dysfunktion als Bindeglied ins Spiel, die als solches zwischen Niereninsuffizienz mit

Albuminausscheidung und kardiovaskulären Erkrankungen verstanden werden kann.

Als Pathomechanismus ist für die LVH-Entstehung bei beeinträchtigter Funktion des Endothels am ehesten die Tonusänderung der Widerstandsgefäße verantwortlich. Ein funktionsgestörtes Endothel bringt eine mangelhafte Dilatationsfähigkeit mit sich und die kardiale Durchblutung kann dann nicht mehr adäquat der Belastung angepasst werden, d.h., es liegt eine Koronarreserveverschlechterung vor. Die dabei entstehende Mehrarbeit des Myokards bedingt eine Hypertrophie. Es wurde von Gschwend gezeigt, dass die über das Endothel gesteuerte Relaxation in Koronargefäßen von MWF-Tieren mit Albuminurie stark beeinträchtigt ist und dies als Hinweis auf eine Verbindung zwischen Albuminurie und koronarer Herzerkrankungen aufgefaßt.⁴⁴ Im Rahmen der vorliegenden Arbeit kann wegen der hohen Albuminausscheidung der MWF-Tiere auch von einer endothelialen Dysfunktion zumindest in deren Nierengefäßen ausgegangen werden.

Es konnte gezeigt werden, dass eine linksventrikuläre Hypertrophie eindeutig nach renaler Massenreduktion (Wistar-Nx-Gruppe) entsteht, signifikanter und deutlicher tritt eine solche Entwicklung allerdings in Kombination mit einem angeborenem Nephrondefizit (MWF-Nx-Gruppe) auf.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen einen quantitativen Zusammenhang einer linksventrikulären Hypertrophie mit der Nephronanzahl nahe, was ebenfalls besonders ausgeprägt ist bei angeborenem Nephronmangel. Welche Aspekte im MWF-Stamm an der Herzfunktion und -struktur durch die Nephronanzahl verändert werden, kann die Frage weiterer Arbeiten sein.

4.4 Interpretation der ACE-Hemmung für die Parameter dieser Studie

Die postoperative Medikation mit Ramipril hatte in der vorliegenden Arbeit zum Ziel, den Blutdruck der Tiere zu normalisieren, Proteinurie und Albuminurie zu mindern und Endorganschäden zu minimieren.

Bereits 1985 publizierte Anderson, dass der Einsatz eines ACE-Hemmers im Tiermodell nach Nx die verminderte Nierenfunktion verbesserte, da die Proteinausscheidung abnahm.⁵ Danach bestätigten weitere Studien diesen nephroprotektiven Effekt der ACE-Hemmer.^{70, 93, 121}

Bei Remuzzi et al. konnte durch die Gabe von ACE-Hemmern ebenfalls die renale End-

organschädigung nach unilateraler Nephrektomie an MWF-Ratten verhindert werden und es trat eine Normalisierung von Blutdruck und Proteinausscheidung ein.⁹² Remuzzi zeigte dabei auch, dass der nephroprotektive Effekt der ACE-Hemmung nicht durch eine antihypertensive Wirkung zustande kommt, da dieser Effekt beim Einsatz anderer Blutdrucksenker (z.B. Calciumkanalblocker) nicht stattfand.⁹² Außerdem wies seine Arbeitsgruppe einen direkten Einfluss der ACE-Hemmer auf die glomeruläre Membranfunktion bei spontaner glomerulärer Schädigung männlicher MWF/Ztm Ratten nach.^{95, 97} Der nephroprotektive Effekt der ACE-Hemmer schien dabei im Vergleich zu anderen Blutdrucksenkern blutdruckunabhängig zu sein.

Des Weiteren wirken ACE-Hemmer der glomerulären Hypertrophie, die bei renaler Schädigung einsetzt, entgegen. Im Rattenmodell bei Mayer et al. nahm die Nephrongröße nach renaler Ablation und bei manifester Proteinurie unter ACE-Hemmung wieder auf Normalgröße ab.⁷⁵

In den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zeigt sich in beiden Tierstämmen, sowohl MWF als auch Wistar, dass der SBD nach Nx und Ramipril-Behandlung deutlich niedriger lag als ohne Medikation (siehe Kapitel 3.2.2, Abbildung 3). Die antihypertensive Ramipril-Therapie führte nach Nx bei den Wistar-Tieren zu Werten auf dem physiologischen Blutdruckniveau, während es bei den MWF-Tieren nicht möglich war, trotz eines Blutdrucksenkers Normwerte zu erreichen.

In beiden Tierstämmen ließ sich der Blutdruck auf das Niveau der Kontrollgruppe senken. Die MWF-Tiere wiesen dabei aber im Vergleich zum Wistar-Stamm weiterhin erhöhte Werte auf. Natürlich bedeutet die Tatsache, dass der Blutdruck bei MWF-Nx-Rami nach Nx auf die Werte der Kontrollgruppe gesenkt werden konnte (wie auch in anderen Studien^{5, 93}), dass eine gute SBD-Senkung durch Hemmung des RAAS stattfinden kann. Trotzdem verblieb der Blutdruck der Nx-Rami-Tiere im Stammvergleich auf einem erhöhten Niveau.

Der angeborene Nephronmangel stellt also einen eigenen Dispositionsfaktor zur Hypertonieentstehung dar. In der angewandten Dosierung reichte eine RAAS-Hemmung nicht aus, den Blutdruck auf das Niveau der gesunden Wistar-Tiere zu senken, wohl aber auf stammspezifische Werte. Die Blutdrucksenkung ist dabei von der reinen Nephronanzahl unabhängig. Da der Blutdruck sich bei den MWF-Tieren zwischen MWF-Nx und MWF-Nx-Rami um 71 mmHg unterschied (siehe Abbildung 3) und beim Wistar-Stamm um 66 mmHg, war die Senkung des Blutdruckes im MWF-Stamm sogar stärker als im

Wistar-Stamm, obwohl die Wistar-Tiere niedrigere Werte in der Kontrollgruppe zeigten.

Unabhängig von der absolut zur Verfügung stehenden Nephronanzahl senkt die Hemmung des RAAS wirksam den Blutdruck.

In beiden Tierstämmen, MWF und Wistar, lagen die Werte für Proteinurie und Albuminurie nach Ramipril-Behandlung bei Nx ebenfalls deutlich niedriger als ohne Medikation. Die AEU und PEU der nephrektomierten MWF-Tiere konnten aber auch bei Ramipril-Behandlung nicht auf physiologische Werte (<1 mg/d) angeglichen werden. Die Werte konnten durch die Medikation auf die Werte der eigenen Kontrollgruppe gesenkt werden, was zeigt, dass eine RAAS-Hemmung sich günstig auf Albuminurie und Proteinurie auswirkt. Es bleibt bei den MWF-Tieren im Vergleich zur Wistar-Gruppe weiterhin eine signifikant erhöhte Albuminausscheidung bestehen. Die wahrscheinlichste Ursache hierfür sind bereits unmittelbar nach der Geburt der Tiere mit Nephrondefizit einsetzende, chronisch progrediente Schädigungsprozesse, die zum Zeitpunkt des Versuchsbeginns bereits irreversibel vorhanden waren. Dadurch werden sie unter der ACE-Hemmung in der angewandten Dosierung zwar positiv beeinflusst, sind aber nicht vollständig reversibel. PEU und AEU lassen sich daher nicht mehr über das Ausgangsniveau hinaus verbessern.

In aktuellen Studien wird einer hochdosierten ACE-Hemmer-Behandlung bereits das Potential zugesprochen, bestehende glomeruläre und auch interstitielle Schäden rückgängig machen zu können, wie im Tiermodell mit subtotal nephrektomierten Ratten gezeigt wird.¹ Die Medikation mit ACE-Hemmern soll dabei nicht nur die Progression der Nierenfunktionsstörung stoppen können, sondern sogar für die „Re-generation“ „neuen“ Nierengewebes verantwortlich sein.⁹⁴

Auch bei bestehendem Nephronmangel und manifester glomerulärer Schädigung ist die Behandlung mit einem ACE-Hemmer in der vorliegenden Arbeit noch in der Lage, die Werte für AEU und PEU wirksam auf das Ausgangsniveau zu senken. In der angewandten Dosierung konnte keine weitere (über das Ausgangsniveau hinaus gehende) Nephroprotektion erreicht werden.

Nach Nx und Ramipril-Behandlung waren auch die Werte des relativen Herzgewichtes im MWF- und im Wistar-Stamm signifikant niedriger als ohne Medikation. Die Gabe von Ramipril verhinderte die Entstehung einer linksventrikulären kardialen Hypertrophie bis

auf das stammspezifische Niveau. Sowohl bei den MWF- als auch den Wistar-Tieren wurden durch Ramipril die Werte der jeweiligen Kontrollgruppen erreicht.

Wieder lagen aber im Stammvergleich die Werte der MWF-Tiere über denen der Wistar-Tiere. Trotz Gabe des ACE-Hemmers in der angewandten Dosis blieb das relative Herzgewicht der MWF-Tiere erhöht. Dennoch vermindert insgesamt die Gabe des ACE-Hemmers wirksam das relative Herzgewicht. Durch welche Mechanismen dies geschieht und inwieweit dies blutdruckabhängig oder -unabhängig geschieht, kann im Rahmen dieser Arbeit nicht beurteilt werden.

Die Ergebnisse sprechen jedoch dafür, dass bei den MWF-Tieren eventuell ein eigener Dispositionsfaktor für die Entstehung einer linksventrikulären kardialen Hypertrophie mitverantwortlich sein könnte. Tatsächlich ist bereits beschrieben, dass ACE-Hemmer auch durch blutdruckunabhängige Effekte einer LVH entgegenwirken können.³

Die ACE-Hemmung in der angewandten Dosierung verhindert unabhängig von der Nephronanzahl wirksam eine linksventrikuläre kardiale Hypertrophie innerhalb eines stammspezifischen Niveaus.

In den nephrektomierten Gruppen führte die Gabe eines ACE-Hemmers zu einer besseren Kreatinin-Clearance, als in den reinen Nx-Gruppen. Dies gibt auch den Anhalt wieder, dass dieses Medikament ein wesentliches nephroprotektives Potential besitzt.

Zusammengefasst lassen die vorliegenden Daten darauf schließen, dass eine Hemmung des RAAS unabhängig von der Nephronanzahl den systolischen Blutdruck senkt. Weiterhin kann in der angewendeten Dosierung der ACE-Hemmung eine nephro- und kardioprotektive Funktion des ACE-Hemmers beobachtet werden.

Die Nephroprotektion wird darin erkennbar, dass bei Nephronmangel und glomerulärer Schädigung die Protein- und Albuminausscheidung auf das Ausgangsniveau reduziert wird und die Kreatinin-Clearance vergleichsweise gut ist. Die kardioprotektive Wirkung stellt sich dadurch dar, dass stammspezifisch eine linksventrikuläre Hypertrophie verhindert wird.

Es kann in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die Hemmung des Angiotensin konvertierenden Enzyms eine Endorganschädigung, die durch angeborenen Nephronmangel und Nx hervorgerufen ist, minimieren kann. Gegenstand weiterer Forschung könnte es auch sein die Rolle eines lokalen RAAS-Mechanismus zu erörtern.