

Einleitung

1.1 Funktionstüchtige Nephrone und chronische Niereninsuffizienz

Die Niereninsuffizienz kann als akuter oder chronischer Mangel an funktionsfähigen Nephrone definiert werden. Bei der chronischen Niereninsuffizienz (cNI) ist der Verlust der funktionsfähigen Nephrone irreversibel. Die Ursachen für einen bleibenden Nephronuntergang sind vielfältig. Zu den häufigsten Ursachen der cNI zählen die diabetische Nephropathie (33%), hypertoniebedingte Nierenschäden (24%), Glomerulonephritiden (17%) sowie zystische Nierenerkrankungen (5%). [2]. Diese Erkrankungen führen zu einem weiter progredienten Nephronverlust und resultieren bei gemeinsamer Endstrecke in der terminalen Niereninsuffizienz.

Alle präventiven und therapeutischen Maßnahmen zielen auf den Erhalt funktionstüchtiger Nephrone. Sind diese präventiven Maßnahmen und die Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankungen ausgeschöpft, so bleiben als therapeutische Möglichkeiten die Dialyse und die Nierentransplantation. Sie sind jedoch teuer und dazu von limitierter Verfügbarkeit. Die Inzidenz chronischer Nierenerkrankungen steigt weltweit rapide an. [3]. Bis zu 10% der Bevölkerung der westlichen Industriestaaten leiden an einer Einschränkung der Nierenfunktion [4]. Dies trägt dazu bei, daß die cNI ein wachsendes gesundheitsökonomisches Problem darstellt.

1.2 Das kardiovaskuläre Risiko chronischer Nierenerkrankungen

Chronische Nierenerkrankungen sind mit einem massiv erhöhten Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert. [1] [5] So ist das Risiko eines jungen Patienten mit cNI, an CVK zu erkranken, etwa so hoch wie das eines 80jährigen, gesunden Patienten (siehe **Abbildung 1**)

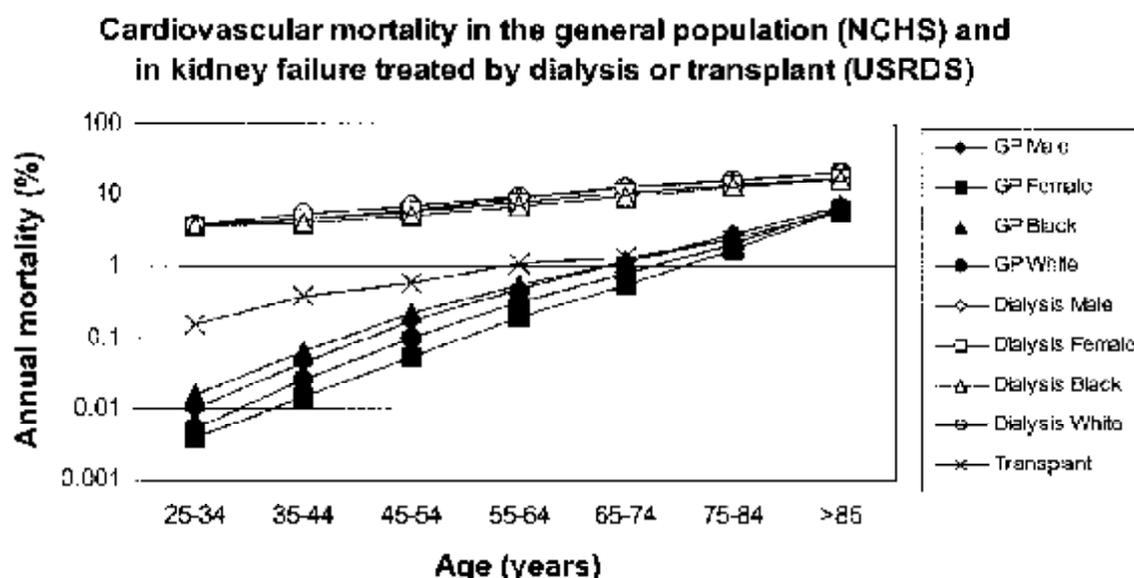


Abbildung 1: Darstellung der kardiovaskulären Mortalität in der Normalbevölkerung GP (NCHS) und in einer Patientenkohorte mit terminaler Niereninsuffizienz unter Dialysetherapie bzw. nach Transplantation (USRDS) nach Foley et al. [1]. Ordinate: jährliche Mortalität in Prozent; Abszisse: Alter in Jahren

Das renale und kardiale Erkrankungen miteinander vergesellschaftet sind, wurde schon 1836 von dem Londoner Arzt Richard Bright beobachtet: „The hypertrophy of the heart seems in some degree to have kept pace with the advance of the disease in the kidneys“ [6].

Dieser Erkenntnis wurde jedoch erst nach der Publikation großer epidemiologischer Studien in der letzten Dekade die adäquate Aufmerksamkeit zuteil.

Darüber hinaus stellen kardiovaskuläre Komplikationen mit über 50% die Haupttodesursache in dieser Patientengruppe dar. [7]

Wurde in älteren Studien wie der Framingham-Studie die Niereninsuffizienz noch als Folge-, oder Begleiterkrankung von Hypertonie und Herz-Kreislauf-Erkrankungen gesehen, so konnte die HOORN-Studie die cNI als eigenständigen Risikofaktor in der Normalbevölkerung für kardiale Erkrankungen definieren [8].

Hierbei war nicht nur die terminale Niereninsuffizienz, sondern auch schon milde renale Funktionsstörungen mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert [8, 9].

So konnte gezeigt werden, daß eine Abnahme der (errechneten) GFR von 90 auf 60 ml/min (um 30 ml/min) zu einer 4fachen Erhöhung des kardiovaskulären Risikos führte.

Chronische Nierenerkrankungen verschiedener Stadien stellen damit einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Krankheiten dar. Eine Task Force (CRIC - Chronic Renal Insufficiency Cohort) beschäftigt sich seit 1998 intensiv mit der Forschung zu diesem Thema [3].

1.3 Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen bei cNI

Bereits im frühen Verlauf der cNI kommt es zu kardiovaskulären Veränderungen wie Hypertonie, Linksventrikulärer Hypertrophie (LVH), Herzinsuffizienz und koronarer Herzerkrankung (KHK). Die Ursachen des akzelerierten Auftretens dieser Erkrankungen bei renalen Funktionsstörungen konnten bisher nur unzureichend geklärt werden. Darüber hinaus ist nicht klar, welcher quantitative Zusammenhang zwischen der zur Verfügung stehenden funktionsfähigen Nephronanzahl und diesen kardiovaskulären Komplikationen besteht. Sicher ist jedoch, daß dem Mangel an funktionstüchtigen Nephronen eine entscheidende Bedeutung zukommt, da die traditionellen Risikofaktoren die extrem hohe Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei cNI nicht ausreichend erklären. Ein Beispiel dafür ist die Prävalenz der LVH, die eine wesentliche Veränderung bei cNI darstellt. Sie liegt bei 50-70% [10] und ist somit deutlich höher als bei der essentiellen Hypertonie ohne Nierenfunktionseinschränkung (etwa 40%).

Neben der funktionsfähigen Nephronzahl haben auch die traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten mit cNI eine hohe Prävalenz. Dazu gehören Diabetes mellitus, die essentielle Hypertonie und erhöhte Cholesterinspiegel.

Ein manifester Nephronmangel führt unter anderem über folgende Faktoren zur Entwicklung von kardiovaskulären Komplikationen bei cNI:

1. Störungen der Natrium- und Wasserhomöostase [11]
2. arterielle Hypertonie [11]
3. die renale Anämie [12, 13]
4. Störungen des systemischen Ca^{2+} -Haushalts durch Vitamin-D-Mangel und sekundären Hyperparathyreoidismus [14]
5. Störungen durch Zunahme des oxidativen Stresses [15]
6. endotheliale Dysfunktion [16]
7. reduzierte Verfügbarkeit von NO [17]

1.4 Nephronanzahl und chronische Niereninsuffizienz: Die Brenner-Hypothese

1988 wurde erstmalig von Brenner die Hypothese formuliert, dass eine umgekehrte Abhängigkeit zwischen der Anzahl der Nephrone und der Progression einer bestehenden cNI besteht [18]. Eine Reduktion der Nephronanzahl erhöht über den systemischen Blutdruckanstieg den glomerulären Kapillardruck, der zu einem Anstieg der glomerulären Filtrationsrate und damit zu einer ausgeglichenen Natrium- und Volumenbilanz führt [19]. In den verbleibenden funktionsfähigen Nephrone kommt es zu anhaltend hohen glomerulären Kapillardrücken. Diese fördern das Auftreten einer fokalsegmentalen Glomerulosklerose und es kommt zu einem Untergang weiterer Nephrone [20]. Die Folge ist ein „circulus vitiosus“ aus progredienter Nierenschädigung und zunehmender glomerulärer Hypertonie. Dieser Mechanismus findet sich mit Proteinurie und Glomerulosklerose auch bei Patienten nach ausgedehnter Nierenresektion im Rahmen der Tumor- oder Trauma-Chirurgie [21].

Auf der Basis dieser pathophysiologischen Erkenntnisse entwickelte Brenner die Theorie weiter: er folgerte, dass eine verminderte Nephronanzahl über diesen Mechanismus zu einer systemischen, „essentiellen“ Hypertonie führen kann. Seit langem ist bekannt, dass die Niere eine zentrale Rolle in der Blutdruckregulation spielt. In Guytons Modell des „renal body fluid-pressure control system“ [11] sind die Nieren der zentrale Regulator des Langzeitblutdruckes. Pathologische Funktionseinschränkungen der Niere führen nach diesem Konzept zu einer jeweils charakteristischen renal function curve, in der abhängig von der Natrium- und Wasserzufuhr nur ein bestimmter arterieller Blutdruck eine ausgeglichene Natrium- und Wasserbilanz ermöglicht [11].

Überkreuztransplantation von Nieren zwischen normotonen und hypertensiven Rattenstämmen haben gezeigt, daß der Hypertonus von der Spenderniere und nicht vom Empfängerorganismus abhängt [22-25]. Analoge Befunde wurden auch an nierentransplantierten Patienten erhoben [26-28]. Eine aktuelle Arbeit von Ots et al. belegt eindrucksvoll den direkten Bezug der Nephronanzahl zur Höhe des Blutdrucks am Tiermodell: bei 5/6-nephrektomierten Ratten, die eine cNI mit Hypertonie entwickelt hatten, trat eine Besserung des Hypertonus ein, nachdem ihnen eine Niere transplantiert wurde. [29].

Die Anzahl funktionsfähiger Nephrone stellt somit einen pathogenetischen Faktor für die Hypertonie und die Progression einer cNI dar.

Bisher ist jedoch nicht geklärt, warum nur bei einem Teil der Patienten mit essentieller Hypertonie, Diabetes mellitus oder anderen chronischen Nierenerkrankungen diese bis zu einem terminalen Nierenversagen voranschreiten.

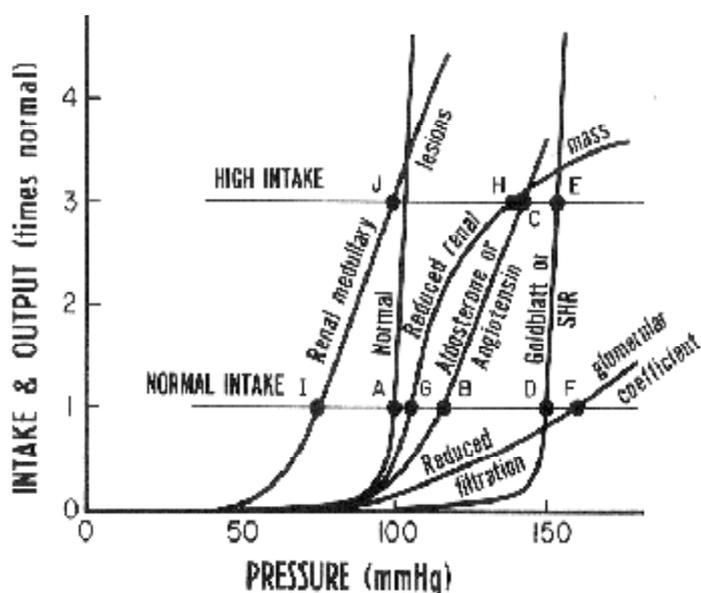


Abbildung 2: Druck-Natriurese-Beziehung zur langfristigen Blutdruckregulation. An der Ordinate ist die Höhe des Natrium/Wasser-Durchsatzes (Einfuhr = Ausfuhr), an der Abszisse der mittlere arterielle Blutdruck dargestellt. Jeder pathologischen Funktionseinschränkung der Niere ist eine charakteristische *renal function curve* zugeordnet (nach Guyton).

Eine mögliche Ursache ist die ungewöhnlich hohe Varianz der individuellen Nephronanzahl im Vergleich zu anderen anthropometrischen Parametern in der Normalpopulation.

Diese schwankt bei unauffälligen Individuen zwischen 300 000 und über 1100 000 und liegt im Mittel bei 600 000 [30]. Lange wurde jedoch davon ausgegangen, daß

diese Varianz keine pathologische Bedeutung hat. Aktuelle Studien (siehe oben) legten eine Bedeutung für das Risiko der schnellen Progression einer cNI und für die Entwicklung einer essentiellen Hypertonie nahe.

Entscheidende Bestätigung fand diese Hypothese in einer Arbeit von Keller et al. 2003, in der post mortem bei Individuen mit bekanntem Hypertonus eine signifikant verminderte Anzahl von Nephronen gemessen werden konnte. Die Nephronanzahl in den Individuen der Kontrollgruppe ohne einen Hypertonus war dagegen nicht vermindert. [31]

Eine Ursache für die hohe interindividuelle Varianz der angeborenen Nephronzahl kann die Störung der Nephrogenese während der fetalen Entwicklung sein.

1.5 Nephronanzahl, vermindertes Geburtsgewicht und kardiale Erkrankungen: Die Barker-Hypothese

Neben genetischen Ursachen scheint die bei Geburt vorhandene Anzahl an Nephronen wesentlich von den Bedingungen in utero bestimmt zu werden. Ein niedriges Geburtsgewicht, bedingt durch eine intrauterine Reifungsstörung, geht mit einer Verminderung der Nephronzahl einher, auch dann, wenn das Kind zum Termin geboren wird [32, 33]. Dies gilt insbesondere, wenn es durch die intrauterine Reifungsstörung zu einem dysproportionierten Wachstum des Kindes mit Umverteilung der Durchblutung zulasten der Nierenperfusion kommt [34]. Ebenso führt eine Proteinmangeldiät während der Gestationsperiode zu einer Reduktion der Nephronzahl in den Nachkommen [35]. Umgekehrt soll der Nachwuchs proteinreich ernährter oder vor der Gestation einseitig nephrektomierter Muttertiere eine erhöhte Anzahl von Nephronen und eine relative Resistenz nach nierenschädigenden Interventionen haben [36].

Barker erbrachte erstmals 1989 den Nachweis, daß ein niedriges Geburtsgewicht mit einer erhöhten Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert ist, [37, 38].

Ebenfalls konnte ein niedriges Geburtsgewicht mit einer Hypertonie im Erwachsenenalter assoziiert werden. [37]

Die Barker- und die Brennerhypothese legen mehrere Schlussfolgerungen nahe:

1. Ein niedriges Geburtsgewicht bei intrauteriner Wachstumsstörung kann mit einer verminderten Nephronanzahl einhergehen.
2. Ein niedriges Geburtsgewicht geht mit einer erhöhten Prävalenz kardiovaskulärer Krankheiten einher.

3. Eine verminderte Nephronanzahl ist ein pathogenetischer Faktor für die Progredienz einer cNI und das spätere Auftreten eines Hypertonus und kardiovaskulärer Endorganschäden

Die Brenner-Barker-Hypothese

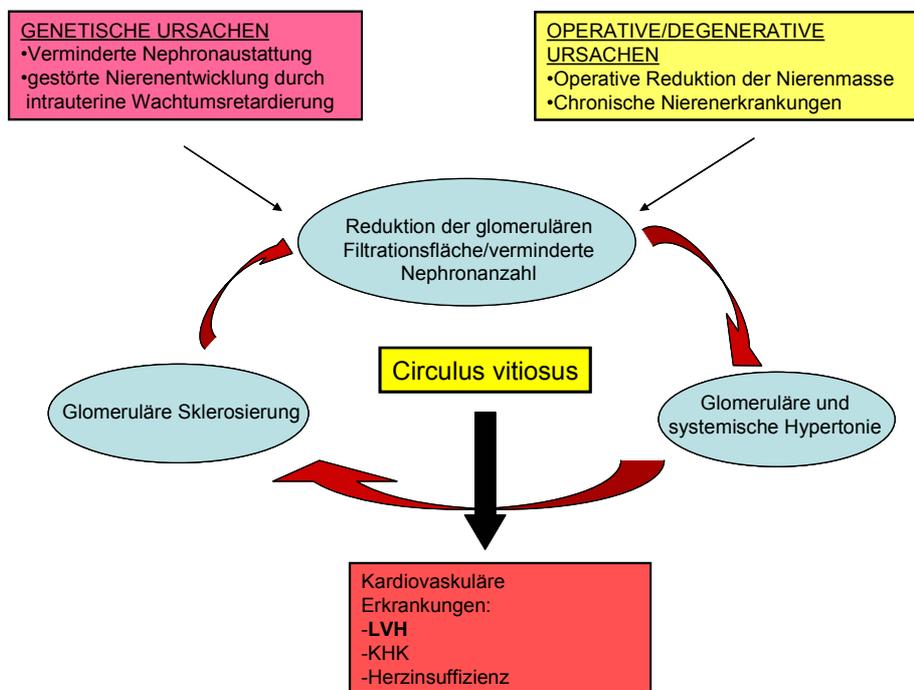


Abbildung 3: schematische Darstellung der Hypothesen von Brenner und Barker: sie zeigt, wie die genetische, operative und degenerative Reduktion der Anzahl funktionsfähiger Nephrone in einen Teufelskreis aus glomerulärer Hypertonie, Glomerulosklerose und weiterem Nephronuntergang und damit zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Diese Erkenntnisse legen nahe, daß neben einer operativ verminderten Nephronanzahl schon die Nephronausstattung bei Geburt ein wesentlicher pathogenetischer Faktor für die Entstehung und Progression einer cNI sowie für deren kardiovaskuläre Komplikationen ist.

Die häufigste und früheste kardiovaskuläre Komplikation der cNI ist die LVH. Die Entwicklung und Ausprägung einer LVH wurde bisher nicht in Abhängigkeit von der funktionstüchtigen Nephronanzahl untersucht.

1.6 Linksventrikuläre Hypertrophie bei chronischer Niereninsuffizienz

Die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) ist eine wesentliche Veränderung in frühen Stadien der cNI. [39, 40] Sie ist bei 51% der cNI-Patienten in frühen Stadien zu beobachten, in späteren Stadien sogar bei 78% der Patienten [10] und ist somit höher als bei der unbehandelten essentiellen Hypertonie (etwa 50%).

Die LVH ist nicht nur die früheste diagnostizierbare kardiale Veränderung bei einer Niereninsuffizienz, ihr Auftreten stellt auch einen unabhängigen Risiko- und Prognosefaktor für weitere kardiale Erkrankungen bei Vorliegen einer cNI dar. [41]

Die linksventrikuläre Hypertrophie stellt eine adaptive physiologische Reaktion auf eine erhöhte Volumen- oder Druckbelastung dar und ist die häufigste Folge eines erhöhten Blutdrucks. Die erhöhte Druckbelastung führt zu einer erhöhten Wandspannung im Bereich des linksventrikulären Myokards. Kompensatorisch reagiert der Ventrikel mit einer Myokardhypertrophie, da nach der Laplace-Beziehung aus einer zunehmenden Wanddicke eine Verringerung der Wandspannung resultiert. Initial ist die LVH also eine adäquate kompensatorisch-protective Reaktion. Diese kompensatorische Ventrikelhypertrophie als physiologische Antwort des Herzens auf eine erhöhte Nachlast führt anfangs zu einer gesteigerten Kontraktilität des linken Ventrikels [42, 43]. Im Bereich der diastolischen Funktion kommt es zu einer Verlängerung der isovolumetrischen Relaxation, einer Verzögerung der schnellen Füllungsphase und zu einer erhöhten passiven Steifheit [44]. Eine durch cNI oder beim unbehandelten Hypertonus darüber hinaus weiter bestehende erhöhte ventrikuläre Wandspannung führt zu einer vermehrten Steifheit des Ventrikels. Sie ist hauptsächlich Folge einer Fibrosierung des kardialen Bindegewebes. Dieser Prozess wird ventrikuläres „*remodeling*“ genannt.

Eine gleichzeitige vermehrte Sklerose der kardialen Gefäße führt im weiteren Verlauf zu einem zunehmenden Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und -angebot am hypertrophierten Herzen. Als Folge ist der Schwellenwert einer myokardialen Ischämie (Koronarreserve) herabgesetzt. Besonders bei höheren Herzfrequenzen kann dieser Mechanismus zu einer Verminderung der Koronarreserve führen und damit eine Minderdurchblutung des Myokards auslösen. Als Folge ist die Inzidenz für kardiovaskuläre Komplikationen wie die manifeste Herzinsuffizienz stark erhöht. Zusammengefasst hat eine LVH deshalb einen hohen Stellenwert als prädiktiver Parameter kardialer Morbidität und Mortalität. Bei nicht behandelter Hypertonie lässt sich bei ca. 40% der Patienten eine LVH nachweisen [43].

Die Prävalenz der LVH bei Patienten mit cNI liegt dagegen wesentlich höher (siehe oben [10])

Deshalb spielen neben den beschriebenen hämodynamischen Mechanismen bei der cNI weitere Faktoren eine wesentliche Rolle für die Entstehung einer LVH.

Zu ihnen gehören die Anämie [12], Störungen des Calciumstoffwechsels durch Vitamin-D-Mangel und sekundären Hyperparathyreoidismus [14], Störungen durch Zunahme des oxidativen Stresses [15], die endotheliale Dysfunktion [16] sowie reduzierte Verfügbarkeit von NO [17]. Die genauen Mechanismen und der Stellenwert dieser Faktoren für die Pathogenese der LVH sind bisher unzureichend geklärt.

Die Bedeutung dieser Faktoren wird deutlich, wenn man die im Rahmen einer cNI auftretenden LVH mit der rein druckbelastungsinduzierten LVH vergleicht: Im Tiermodell der 5/6-Nx entwickelt sich eine LVH bei cNI auch ohne obligates Vorliegen eines Hypertonus [45].

Diese Arbeit unterstreicht die wesentliche Rolle einer verminderten Nephronanzahl für die Pathogenese einer LVH und der Herzinsuffizienz.

Persistiert bei progredientem Nephronverlust die kardiale Belastung, so setzt sich das Remodeling fort, und das Herz wird irreversibel geschädigt. Es entsteht eine manifeste Herzinsuffizienz mit zusätzlicher Einschränkung der systolischen Funktion. Die pathophysiologischen Mechanismen, die den Übergang von der LVH zur Herzinsuffizienz mit Pumpversagen verursachen, sind bislang nicht ausreichend geklärt. Neben den beschriebenen Veränderungen der extrazellulären Matrix kommen molekulare Veränderungen als mögliche pathophysiologische Ursache in Frage. Sie stellen initial Anpassungsvorgänge an die veränderte Hämodynamik dar und beeinflussen im weiteren Verlauf maßgeblich den Übergang in die Herzinsuffizienz [46]. Bei manifester Herzinsuffizienz besteht eine verminderte ventrikuläre Kontraktilität. Eine dauerhafte Abnahme der kardialen Auswurfleistung wird durch das komplexe Zusammenwirken der oben beschriebenen Faktoren verursacht, die zu einer Umprogrammierung des Herzmuskels auf molekularer und zellulärer Ebene führen [47]. Darüber hinaus sind Störungen der Funktion der membranständigen Ca^{2+} -Transportproteine [48] von wesentlicher Bedeutung.

1.7 mRNA-Expression von ANP bei linksventrikulärer Hypertrophie

Ein wichtiges Element dieser kardialen „Umprogrammierung“ ist die erhöhte Expression des atrialen natriuretischen Peptids (ANP).

Die linksventrikuläre mRNA-Expression von ANP ist Teil des fetalen genetischen Programms, das das Herzwachstum stimuliert. Dieses Programm wird im adulten Organismus bei pathologischer kardialer Hypertrophie reaktiviert. Die mRNA-Expression korreliert daher gut mit der Entwicklung einer LVH [49]. Da die kardiale mRNA-Expression im Patienten nicht bestimmt werden kann, wird die ANP-Plasmakonzentration als Surrogatparameter für eine linksventrikuläre Funktionseinschränkung verwendet [50]. Neben dem ventrikulären ANP vermittelt atrial produziertes ANP verschiedene Wirkungen bei gestörter kardialer Funktion. So fördert es als Reaktion auf Dehnung der Atria über verschiedene Mechanismen die Natriumausscheidung und hat damit die Funktion eines „endogenen Saluretikums“. Die ventrikuläre ANP-Produktion hat an dieser Funktion jedoch nur einen geringen Anteil.

1.8 Ca²⁺-Stoffwechsel und linksventrikuläre Hypertrophie

Eine Fehlregulation des Ca²⁺-Metabolismus in der Herzmuskelzelle ist ein wesentlicher Faktor für systolische und diastolische Funktionsstörungen des hypertrophierten und insuffizienten linken Ventrikels [51]. Sowohl im Tiermodell als auch bei humaner terminaler Herzinsuffizienz sind erhöhte diastolische Ca²⁺-Spiegel, verlängerte Ca²⁺-Transienten sowie verminderte Kraft-Frequenz-Beziehungen zu beobachten [52, 53]. Grundsätzlich können verschiedene Komponenten des kardialen Ca²⁺-Stoffwechsels betroffen sein. Besondere Bedeutung kommt den intrazellulären Ca²⁺-Transienten des Kardiomyozyten zu.

Eine verminderte Nephronanzahl führt im fortgeschrittenen Stadium durch Vitamin-D-Mangel, eine Hypocalciämie, eine Hyperphosphatämie und einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu einer massiven Störung des systemischen Calciumhaushalts. An einem Rattenmodell mit operativ verminderter Nephronanzahl ist die kardiale Calciumhomöostase bisher nur oberflächlich in einer Arbeit untersucht worden. [54] Für ein Modell mit genetisch verminderter Nephronanzahl existieren bislang keine Daten zur kardialen Calciumhomöostase.

Es ist daher weitgehend ungeklärt, welche Auswirkungen ein Nephronmangel auf die kardiale Calciumhomöostase hat.

1.9 Die physiologische Calciumhomöostase der Herzmuskelzelle

Der Kontraktionszyklus der gesunden Herzmuskelzelle ist wesentlich von einer adäquaten Calciumhomöostase abhängig. Ca^{2+} stellt die Grundlage für Erregungsbildung und -fortleitung der Herzmuskelzelle dar und ist für die elektromechanische Kopplung verantwortlich. Darüber hinaus erfüllt Ca^{2+} verschiedenste Funktionen in der Signalgebung, z.B. als second messenger, innerhalb der Zelle.

Am gesunden Herzen besteht ein starker Gradient zwischen der intra- und extrazellulären Calciumkonzentration: Verschiebungen dieses Gradienten außerhalb der normalen Parameter können zu Störungen im regelrechten Ablauf der Kontraktion führen. Eine präzise abgestimmte Calciumhomöostase ist daher von essentieller Bedeutung.

Der Calciumhaushalt der Herzmuskelzelle

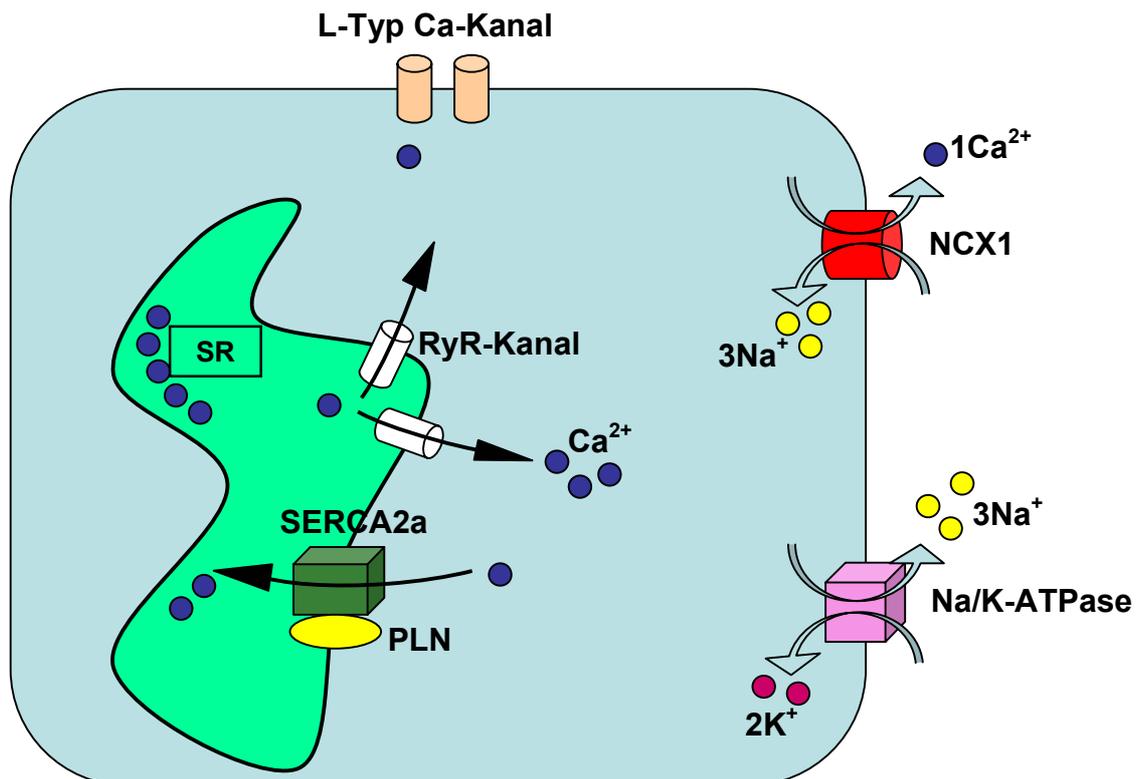


Abbildung 4: Schematische Darstellung des myokardialen Calciumstoffwechsels der gesunden Herzmuskelzelle. Nach langsamem Einstrom von Ca^{2+} über die L-Typ-Kanäle werden die Ryanodin-abhängigen Ca^{2+} -Kanäle (RyR-Kanal) aktiviert und Ca^{2+} wird aus dem SR (sarkoplasmatisches Retikulum) freigesetzt. In der Diastole wird das Ca^{2+} über die SERCA2a (sarkoplasmatische Ca^{2+} -ATPase) und den NCX1 ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher) zurücktransportiert. Phospholamban (PLN) moduliert dabei die Funktion der SERCA2a, die Na/K-ATPase beeinflusst den Natriumgradienten

Der Großteil des für die Kontraktion benötigten Ca^{2+} ist intrazellulär in den Speichern des sarkoplasmatischen Retikulums (SR) gelagert. In der Systole wird es von dort über die RyR-Kanäle nach intrazellulär ausgeschüttet, in der Diastole über die SERCA2a dorthin zurücktransportiert. Die Kompartimentierung ist ein im Körper ubiquitär anzutreffender Mechanismus. Im Kardiomyozyten bietet sie den Vorteil, dass die extrazelluläre Calciumkonzentration nur einen geringen Einfluss auf den Kontraktionsmechanismus hat, und das Herz auch bei schwankenden Calciumkonzentrationen beständig arbeiten kann. Um dieses Gleichgewicht zu wahren muss der systolische Ca^{2+} -Einstrom dem diastolischen Ca^{2+} Ausstrom äquivalent sein. Die präzise Logistik der Ca^{2+} -Verteilung wird durch ein komplexes Zusammenspiel mehrerer Transporter und Kanäle gewährleistet.

Am Anfang des Aktionspotentials kommt es zunächst über so genannte L-Typ-Kanäle in der sarkolemmalen Zellmembran zu einem langsamen Einstrom von Calcium. Der langsame Einstrom verursacht eine Depolarisation des Sarkolemm und einen intrazellulären Anstieg der Ca^{2+} -Konzentration. Diese Konzentrationsänderung wirkt als „Trigger“ auf die ryanodinabhängigen Kanäle (RyR) in der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums. Sie setzen bei Aktivierung große Mengen Ca^{2+} aus den Speichern des SR frei. Der intrazelluläre Konzentrationsanstieg erlaubt nun die Bindung von Ca^{2+} an die Myofilamente. Es kommt zur elektromechanischen Kopplung und zur Kontraktion.

Die Relaxation des Herzens in der Diastole erfolgt nach Abdissoziation des Ca^{2+} von den Myofilamenten durch den Rücktransport des Ca^{2+} in das SR und nach extrazellulär [55].

Der Auswärtstransport erfolgt über zwei Hauptwege:

1.9.1 Die sarkoplasmatische Ca^{2+} -ATPase SERCA2a

Den Calciumrücktransport über den „inneren Zyklus“ in die SR-Speicher übernimmt die SERCA2a, ein ATP-abhängiger Transporter, der in der in der SR-Membran lokalisiert ist. Über diesen Weg werden beim Menschen circa 70% des Calciums in der Diastole aus dem Intrazellulärraum entfernt. Sie wird in ihrer Funktion durch Phospholamban (PLN), einem assoziierten Protein, moduliert. PLN ist im Ruhezustand an die SERCA gebunden und wirkt inhibitorisch auf die Transportfunktion, indem es die Affinität der SERCA für Calcium herabsetzt. Kommt

es zu einer Phosphorylierung des PLN durch Proteinkinasen (z.B. bei einer erhöhten Sympathikusaktivität), löst sich diese Bindung und die Aktivität der SERCA steigt an.

1.9.2 Der sarkolemmale $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher NCX1

Die verbliebenen 30% des Calciums werden über einen „äußeren Zyklus“, den Natrium-Calcium-Austauscher (NCX1) in der sarkolemmalen Membran, nach extrazellulär transportiert. Er transportiert ein Calciumion im Austausch gegen drei Natriumionen aus der Zelle. Die Aktivität des NCX1 wird von den Konzentrationsgradienten der beiden zu transportierenden Ionen bestimmt, und ist deshalb in vivo unter anderem von der intrazellulären Natriumkonzentration abhängig. Dies wird am Wirkmechanismus von Digitalispräparaten deutlich: Über eine Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase kommt es zu einer verminderten oder umgekehrten Aktivität des NCX1, konsekutiv zu einem intrazellulären Ca^{2+} -Anstieg und einer verstärkten Inotropie.

Zwei weitere Transporter, ein mitochondrialer Uniporter sowie und eine sarkolemmale ATPase, tragen ebenfalls zur Ca^{2+} -Entfernung aus der Zelle bei. Ihre Wirkung ist bei einem Anteil von unter 1% jedoch vernachlässigbar.

1.10 Störungen der myokardialen Calciumhomöostase

Die Arbeitsgruppe um Morgan et al. fand zum ersten Mal Anzeichen dafür, dass eine Herzinsuffizienz mit Veränderungen der myokardialen Calciumhomöostase einhergeht.[56, 57]. Dabei wurden am insuffizienten Herzen zunächst Unterschiede in der intrazellulären Ca-Konz. über die Dauer des Aktionspotentials auffällig: (bei höherer Herzfrequenz) war der maximale systolische Calciumgehalt des geschädigten Herzens erniedrigt, was zu einer verminderten Kontraktionskraft führte. In der Diastole dagegen war die Calciumkonzentration im Vergleich zum gesunden Herzen erhöht: dies verursachte eine Relaxationsstörung des Herzens im Sinne einer diastolischen Dysfunktion.

Dieser Erkenntnis folgten weitere Untersuchungen, in denen vor allem die calciumregulierenden Proteine näher untersucht wurden. Gegenstand dieser Untersuchungen war die Expression der entsprechenden Gene auf Ebene der mRNA, die Expression auf Proteinebene und die Transportaktivität für Calcium über die SERCA und den NCX1. Dabei kristallisierte sich heraus, dass vor allem das der Calciumrücktransport in das sarkoplasmatische Retikulum an insuffizienten Herzen

beeinträchtigt war, was einerseits zu leeren Calciumspeichern, andererseits zu einer erhöhten diastolischen Restkonzentration von Ca^{2+} führte [55]. Der Transport über den NCX1 nach extrazellulär war dagegen erhöht. Dies wird allgemein als kompensatorische Reaktion auf die verminderte SERCA2a-Aktivität zur Gewährleistung einer adäquaten Ca^{2+} -Extrusion interpretiert [58].

Auf mRNA-Ebene zeigte sich zudem, dass eine Herzinsuffizienz häufig zu einer verminderten Expression der SERCA führt, die Expression des NCX1 im Gegensatz dazu regelmäßig ansteigt. Einige Arbeiten konnten zeigen, dass diese gegenläufige Regulation einem genetischen Programm, welches während der Fetalphase exprimiert wird, ähnlich ist [59]. Dies wird als ein Hinweis darauf gewertet, dass das Herz auf eine chronische Belastung mit der Re-expression dieses fetalen genetischen Programms reagiert. Es ist bisher ungeklärt, welcher Stimulus dieses Programm aktiviert. In einigen Arbeiten, in denen die Versuchsobjekte nur eine LVH oder eine schwach ausgeprägte Herzinsuffizienz aufwiesen, konnten noch keine Veränderungen des Calciumstoffwechsels festgestellt werden. Dies führte zu der Annahme, dass die Veränderungen des Calciumstoffwechsels erst an der Schwelle von einer LVH zu einer manifesten Herzinsuffizienz auftreten.

Eine Bestätigung dieser Hypothese würde neue Therapiemöglichkeiten kardialer Erkrankungen eröffnen. Aktuell werden daher neue Pharmaka beforscht, die eine Veränderung des Ca^{2+} -Stoffwechsels verhindern und dadurch möglicherweise die Transition zur Herzinsuffizienz verzögern können [58].

Die Ergebnisse zu Störungen der kardialen Calciumhomöostase für verschiedene Modelle der Herzinsuffizienz sind jedoch insgesamt sehr widersprüchlich. Sie werden bis heute kontrovers diskutiert, und man konnte sich bisher nicht auf ein einheitliches Modell einigen [60]. Die widersprüchlichen Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Ursache der Herzinsuffizienz für die Veränderungen eine wichtige Rolle spielt, und man nur begrenzt von einer einheitlichen gemeinsamen Endstrecke verschiedener kardialer Erkrankungen ausgehen kann.

Der myokardiale Calciumstoffwechsel kardialer Erkrankungen auf dem Boden eines Nephronmangels ist bisher kaum untersucht und daher zentraler Gegenstand der Untersuchungen dieser Arbeit.

1.11 Das Renin-Angiotensin-System, chronische Niereninsuffizienz und kardiovaskuläre Endorganschäden

Die Bedeutung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) für die Progression chronischer Nierenerkrankungen und den daraus folgenden kardialen Schäden wurde in den letzten Jahren intensiv untersucht. Ursprünglich wurde das RAS als endokrines System verstanden, das seine Wirkung über das Effektorpeptid Angiotensin II ausübt. Der erste Schritt in der Angiotensin II-Bildung ist die Abspaltung des Dekapeptids Angiotensin I von seinem Substrat Angiotensinogen durch Renin. Der zweite Schritt ist die Konversion von Angiotensin I zu Angiotensin II durch das Angiotensin-Konversionsenzym (ACE). Neuere Daten belegen die Existenz eines lokalen, gewebeständigen RAS, das durch parakrin-autokrine Mechanismen wirkt.

Das RAS spielt eine besondere Rolle bei der Manifestation der LVH und LV Dysfunktion [61]. Eine Verbesserung der LV Funktionsstörung durch Hemmung des RAS ist auch für Modelle mit verminderter Nephronanzahl gut belegt [62]. Dies ist bemerkenswert, da experimentelle Modelle mit einer verminderten Anzahl funktionsfähiger Nephrone durch niedrige Renin-Spiegel gekennzeichnet sind [63]. Diese paradox erscheinende Wirkung von ACE-Hemmern unterstreicht die Existenz eines gewebeständigen, lokalen renalen und kardialen RAS-Systems.[64, 65].

Dabei spielen blutdruckunabhängige Wirkungen des RAS auf die Proliferation der Kardiomyozyten und die Zusammensetzung der extrazellulären Matrix des Herzens eine wesentliche Rolle. Insbesondere am Herzen werden direkte Effekte von AT II und Aldosteron für das myokardiale Remodeling verantwortlich gemacht. In der Niere spielt das lokale RAS vermutlich eine wesentliche Rolle bei der intraglomerulären Druckerhöhung (z.B. bei Nephronverlust). Solche blutdruckunabhängigen Effekte von ACE-Inhibitoren, die zur Verbesserung der Nierenfunktion und LVH bei cNI führen, konnten in mehreren Arbeiten und großen Studien gezeigt werden [66] [67]. Darüber hinaus gibt es aktuell Hinweise auf ein regeneratives Potential des ACE-Hemmers an geschädigtem Nierengewebe [68] [69] [70].

1.12 Zielstellung dieser Arbeit

Der aktuelle Stand der Forschung legt eine wesentliche Rolle der Nephronanzahl für kardiale Komplikationen bei cNI nahe. Gleichzeitig sind die kausalen Vorgänge für kardiale Veränderungen auf dem Boden eines Nephronmangels bisher nur unzureichend untersucht. Die linksventrikuläre Hypertrophie ist als früheste kardiale Veränderung von zentraler Bedeutung. Dies betrifft sowohl die funktionelle, hämodynamische Ebene als auch die zu Grunde liegenden zellulären Prozesse wie zum Beispiel den myokardialen Calciumstoffwechsel. Insbesondere ist nicht geklärt, inwieweit eine quantitative Beziehung zwischen der zur Verfügung stehenden Nephronanzahl und dem Ausmaß kardialer Veränderungen bei LVH besteht.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, molekulare Veränderungen des hypertrophen linken Ventrikels bei definiert veränderter Nephronanzahl zu charakterisieren. Ausgehend von den morphologischen und hämodynamischen Veränderungen bei Nephronmangel wird in dieser Arbeit die linksventrikuläre mRNA-Expression von ANP sowie der myokardiale Calciumstoffwechsel untersucht.

Im Detail werden folgende Parameter untersucht:

1. Kreatininclearance als Parameter der Nierenfunktion
2. Höhe des systolischen Blutdrucks
3. Ausmaß der links- und rechtsventrikulären Hypertrophie
4. mRNA-Expression von ANP als Marker der Hypertrophie
5. mRNA-Expression und Transportaktivität der SERCA2a und ihres Modulators Phospholamban
6. mRNA-Expression und Transportaktivität des NCX1

Die Analyse der Ergebnisse erfolgt im Hinblick auf zwei Aspekte:

1. Besteht ein quantitativer Zusammenhang zwischen dem untersuchten Parameter und der Anzahl der funktionsfähigen Nephrone?
2. Unterscheiden sich die Veränderungen des untersuchten Parameters zwischen dem operativen und dem genetischen Nephronmangel?