

5 Zusammenfassung

Eine verminderte Nierenfunktion geht mit einer hohen Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen einher. Führend sind dabei eine arterielle Hypertonie, eine Linksherzhypertrophie und eine Herzinsuffizienz. Eine wichtige Ursache für die Ausbildung dieser Endorganschäden ist die zur Verfügung stehende Anzahl funktionstüchtiger Nephrone.

Ursache für eine verminderte Nephronzahl können eine operative Reduktion der Nierenmasse, eine degenerative Glomerulosklerose sowie eine kongenitale Oligonephronie sein.

Eine genetisch verminderte Nephronzahl wurde vor kurzem auf Basis der Arbeiten von Brenner und Barker beim Menschen als eine häufige Ursache für die essentielle Hypertonie und kardiovaskuläre Erkrankungen identifiziert.

In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb der Zusammenhang zwischen definiert veränderter Nephronzahl und kardialen Veränderungen (linksventrikuläre ANP-Expression und myokardialer Calciumstoffwechsel) bei cNI untersucht. Darüber hinaus sollten mögliche Unterschiede zwischen genetisch determiniertem und operativ induziertem Nephronmangel identifiziert werden.

Zu diesem Zweck wurden Untersuchungen an einem gesunden (Wistar) und einem Rattenstamm mit genetisch verminderter Nephronzahl (MWF) durchgeführt. Ratten beider Stämme wurden einer 5/6-Nephrektomie unterzogen, so daß vier Gruppen mit definiert veränderter Anzahl zur Verfügung stehender Nephrone gebildet wurden (W-Ko, MWF-Ko, W-Nx, MWF-Nx). Zusätzlich wurde 5/6-nephrektomierten Tieren beider Stämme postoperativ einen ACE-Hemmer verabreicht, um das nephro- und kardioprotektive Potential bei Nephronmangel zu untersuchen.

Die vorliegende Arbeit konnte erstmals eine umgekehrt proportionale Abhängigkeit zwischen der Anzahl funktionsfähiger Nephrone und systolischem Blutdruck, Linksherzhypertrophie und der linksventrikulären mRNA-Expression von ANP zeigen. Nach operativer Reduktion der Nephronzahl konnte durch ACE-Hemmung der Anstieg des systolischen Blutdrucks, die Ausbildung einer LVH und die Zunahme der LV-mRNA-Expression von ANP verhindert werden. Diese kardioprotektive Wirkung bestand auch bei genetischem Nephrondefizit im MWF-Stamm. Die Ergebnisse sind

Hinweis auf einen direkten Zusammenhang zwischen Nephronanzahl und frühen kardialen Veränderungen.

Die Untersuchungen des myokardialen Calciumstoffwechsels zeigen, dass sich bei den MWF-Tieren auf mRNA-Ebene ein fetales genetisches Expressionsmuster für die SERCA2a und den NCX1 manifestiert. Dieses fetale Expressionsmuster ist pathognomisch für den Übergang einer LV-Hypertrophie zu einer manifesten Herzinsuffizienz. Ein Anstieg der NCX1-Expression tritt bereits bei geringem Nephronmangel und leichter systolischer Blutdruckerhöhung in der MWF-Kontrollgruppe auf. Nur in der Gruppe mit massivem Nephronmangel (MWF-Nx) kommt es zusätzlich zu einer Verminderung der SERCA2a-Expression. Im Gegensatz zum MWF-Stamm kommt es bei den nephrektomierten Wistar-Tieren keiner veränderten Expression des NCX1 und der SERCA2a. Dies ist Hinweis für einen deutlichen Stammunterschied zwischen Wistar- und MWF-Tieren hinsichtlich der kardialen Suszeptibilität bei Nephrondefizit.

Die funktionellen Untersuchungen zeigen, dass die Transportaktivität von SERCA2a in keiner der Gruppen wesentlich verändert ist. Im Gegensatz dazu ist die NCX1-Transportkapazität in allen Gruppen mit Nephrondefizit erhöht. Die ACE-Hemmung hatte keine Wirkung auf die Ca^{2+} -Transportkapazität des NCX1. Unabhängig von der Nephronanzahl besteht eine umgekehrte Proportionalität zwischen SERCA2a-Aktivität und NCX1-Aktivität.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse klar, dass bei chronischer Niereninsuffizienz aufgrund eines zunehmenden Nephronmangels die kardiale Ca^{2+} -Homöostase stabil gehalten werden kann. Trotzdem lassen sich bei geringem genetischem Nephrondefizit im MWF-Stamm charakteristische Veränderungen des myokardialen Calciumstoffwechsels nachweisen.

Weder experimentell noch klinisch ist es aktuell möglich die Nephronanzahl *in vivo* zu bestimmen. Es ist deshalb notwendig, neue diagnostische Methoden zur exakten Bestimmung der Nephronzahl im Tiermodell und/oder am Patienten zu entwickeln, um die zentrale Rolle eines Nephrondefizits für die kardiovaskuläre Morbidität evaluieren zu können. Dies kann neue präventive und therapeutische Perspektiven in der kardiovaskulären Medizin eröffnen.