

2 Literaturübersicht

2.1 Die urämische Kardiomyopathie

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache bei Dialysepatienten [1].

Ischämische Herzerkrankungen, Herzversagen und Kardiomyopathie sind die häufigsten Ursachen für einen Herztod bei urämischen Patienten.

Zahlreiche Studien betonen die linksventrikuläre Hypertrophie als wichtige Determinante für Überleben oder Mortalität bei Dialysepatienten [10].

2.1.1 Linksventrikuläre Hypertrophie

Die linksventrikuläre Hypertrophie ist sehr häufig bei azotämischen Patienten und beginnt meist schon in einem frühen Stadium der chronischen Nierenerkrankung [11].

Die Unterteilung der linksventrikulären Hypertrophie in die exzentrische und die konzentrische Form ist bei Dialysepatienten schwierig, da zyklische Veränderungen im extrazellulären Flüssigkeitsvolumen und in der Elektrolytbalance keine konstanten Bedingungen gewährleisten. Da die internen Größenverhältnisse des linken Ventrikels vom Volumenstatus beeinflusst werden, erniedrigt die Reduktion des Blutvolumens während einer Dialysebehandlung den linksventrikulären Diameter und induziert „akute“ Veränderungen in der linksventrikulären Wanddicke (steigendes Wand-zu-Lumen-Verhältnis).

Für gewöhnlich jedoch rührt die Steigerung der linksventrikulären Masse bei azotämischen Patienten aus einer dezenten Vergrößerung des linksventrikulären enddiastolischen Diameters und einer erhöhten Wanddicke her. So werden die Merkmale der exzentrischen und konzentrischen Hypertrophie miteinander kombiniert [12]

Obwohl die hämodynamischen Faktoren nicht alleine für linksventrikuläre Hypertrophie bei azotämischen Patienten verantwortlich sind, rührt sie doch hauptsächlich von einer chronisch erhöhten Auswurfarbeit und Herzminutenleistung her. Diese resultieren aus einer Mischung von Druck und Volumenüberlastung [13].

2.1.2 Linksventrikuläre Hypertrophie bei Dialysepatienten

Nur wenige Dialyse-Patienten haben ein normales Echokardiogramm. Die konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie ist mit einem Vorkommen bei fast 40% der Patienten, die mit einer Dialyse-Behandlung beginnen, sehr häufig [14].

Asymmetrische Septum-Hypertrophie ist auch ein häufiger Befund bei Dialyse-Patienten, der auf Hypertension zurückzuführen sein mag, denn eine erhöhte Nachlast setzt das linksventrikuläre Septum einer größeren Belastung aus als die Herzaußenwände [15].

Grundsätzlich ist die dilatative Kardiomyopathie mehr durch eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion gekennzeichnet, während die konzentrische Kardiomyopathie eher die diastolische Phase beeinträchtigt [16]. Sowohl systolische als auch diastolische linksventrikuläre Dysfunktionen können zu Lungenödem und Hypotension bei Dialysepatienten führen. Zwischen beiden Erkrankungen zu unterscheiden ist wichtig, da ihre Pathogenese und Therapie grundsätzlich verschieden sind.

2.1.3 Atherosklerose

Auch das Vorkommen von Atherosklerose ist häufig bei azotämischen Patienten, was teilweise auf Unausgewogenheiten im Lipidstoffwechsel zurückzuführen ist. Hyperlipoproteinämie ist bei Dialysepatienten weit verbreitet. Sie rührt von einem verminderten Katabolismus von Serumtriglyceriden her, der auf eine reduzierte Aktivität der hepatischen Triglycerid-Lipase und der Lipoprotein-Lipase (lokalisiert im Kapillarendothel von Muskel- und Fettgewebe) beruht. Dies führt zu verminderter Hydrolyse von very-low-density Lipoproteinen und so zu einer geringen Konzentration an high-density Lipoproteinen [17]. Ob diese Fakten von großer Bedeutung für die Entstehung von Atherosklerose sind, bleibt unklar. Viele Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen ischämischer Herzerkrankung, kardiovaskulärer Mortalität und Bluthochdruck während die Beziehung zu Lipid-Unausgewogenheiten weniger betont wird [18].

2.1.4 Interstitielle Myokardfibrose

Diastolische und systolische Dysfunktionen bei urämischer Kardiomyopathie werden unter anderem durch Veränderungen im Aufbau der ventrikulären Struktur bedingt. Verschiedene zelluläre Mechanismen wie kardiale Fibrose, Proliferation von Cardiofibrozyten und Hypertrophie von Cardiomyozyten tragen dazu bei [9]. Kardiale Fibrose entsteht, wenn die Produktion von extrazellulärer Matrix dauerhaft gesteigert ist. Die Akkumulation von Kollagenfibrillen im extrazellulären Raum führt nicht nur zu einer Vergrößerung des Herzens, sondern beeinträchtigt auch die elektromechanischen Eigenschaften des Myokards [19]. Überdies triggert und fördert die vermehrte Einlagerung von extrazellulären

Matrixproteinen die Proliferation von Kardiofibrozyten und die Hypertrophie von Kardiomyozyten [20].

Im Urämie-Modell mit 5/6-nephrektomierten Ratten zeigte sich bereits nach drei Wochen eine deutliche Vergrößerung der nicht-endothelialen interstitiellen Zellen wie Fibrozyten und Perizyten unter Einschluss des rauen endoplasmatischen Retikulums. Die Zellvergrößerung beruht also nicht auf einem Zellödem, sondern auf einer Zellaktivierung. Die Herzmuskelzellen hingegen waren histologisch und elektronenmikroskopisch nur wenig verändert.

Auch nach drei Monaten zeigte sich eine signifikante Reaktion des Interstitiums, die sich im Übrigen durch Anwendung eines ACE- Hemmers (Ramipril) nicht verhindern ließ. Elektronenmikroskopisch war eine distinkte Kollagenvermehrung zu erkennen.

Nach zwölf Monaten hatte sich eine diffuse, fein gesponnene Fibrose ausgebildet. Auch zu diesem Zeitpunkt war die Ultrastruktur der Myozyten nicht wesentlich verändert [2].

Diese Untersuchungen bestätigen die Myokardfibrose als Folge der Azotämie, in ihrer Entstehung unabhängig von arterieller Hypertonie, denn nach drei Wochen findet man eine geringe Blutdruckerhöhung, während die Aktivierung der interstitiellen Zellen bereits ein beträchtliches Ausmaß erreicht hat. Darüber hinaus finden sich die Myokardveränderungen eben auch bei Tieren, deren Blutdruck mittels ACE-Hemmer gesenkt worden ist.

Auch bei retrospektiv-autoptischen Untersuchungen in den Archiven der Pathologischen Institute der Universitäten Heidelberg und Zürich durch G. Mall et al. im Jahr 1989 wurde die Urämie mit und ohne Dialyse-Behandlung als unabhängige Determinante einer interstitiellen Myokardfibrose ermittelt [2].

Die interstitielle Fibrose wird in kausalen Zusammenhang gebracht mit der gestörten diastolischen Dehnbarkeit der Ventrikel bei Dialyse-Patienten [21].

Bei den biomechanischen Problemen, die von einer Myokardfibrose herrühren, spielt nicht allein die Quantität (Relation Kollagenfaser zu Myozytenmasse) eine Rolle, sondern auch die viskoelastischen Eigenschaften des Kollagens und die dreidimensionale Architektur der Kollagenbündel, d.h. die Feinstruktur des Endomysiums [22].

Kollagen Typ I hat eine hohe Reißfestigkeit bei geringer Elastizität. Die ultrastrukturellen Befunde von Mall et al. 1989 legen nahe, dass ein signifikanter Teil des fibrotischen Materials tatsächlich aus Kollagen Typ I besteht [2].

Des Weiteren kann die Myokardfibrose die Erregungsausbreitung beeinflussen und das Auftreten ventrikulärer Herzrhythmusstörungen begünstigen [23]. Eine Einlagerung von interstitiellem Material mit einem hohen elektrischen Widerstand könnte zu einer Dissoziation der Erregungsausbreitung führen und das Auftreten von Reentry-Effekten begünstigen. Es wurde berichtet, dass bei diabetischen Hunden interstitielle Myokardveränderungen mit einer

elektrischen Instabilität des Herzens korreliert werden konnten [24]. Man bedenke auch, dass die häufigste kardiale Todesursache bei Dialyse-Patienten der plötzliche Tod ist [18].

Die interstitielle Myokardfibrose kann zu myokardialer Ischämie beitragen durch Verlagerung von Kapillaren und Vergrößerung der interkapillären Diffusionsdistanz [25]

Die interstitielle Myokardfibrose wird nicht durch Muskelfasernekrosen verursacht; sie ist also nicht als narbiger Ersatz untergegangener Myozyten zu werten. Wenn die Fibrose jedoch ein fortgeschrittenes Stadium erreicht und die Myozyten von breiten Kollagenbündeln umfasst werden, kann es aufgrund von Diffusionsstörungen sekundär zu Myozytendegeneration und zu Muskelfaseruntergängen kommen [2].

Hyperphosphatämie (prä-dialytische Werte von $> 6,5$ mg/dl) ist mit erhöhter Mortalität [26], speziell kardialer Mortalität [27], verbunden. In einer Studie haben Amann et al. belegt, dass der hyperphosphatämische Zustand die interstitielle Fibrose signifikant begünstigt [28].

Die Steigerung der interstitiellen Fibrose bei Niereninsuffizienz ist auf das Herz beschränkt und nicht als generalisierte Zunahme von interstitiellem Gewebe und von Kollagenfasern zu betrachten. Untersuchungen an Lebergewebe urämischer Tiere ergaben beispielsweise weder eine Expansion der Glisson'schen Dreiecke noch wurde vermehrt intralobuläres Kollagen gefunden [29].

2.1.5 Myokardinfarkt und ischämische Herzerkrankungen

Der Myokardinfarkt ist relativ wenig verbreitet bei Dialysepatienten. Obwohl Bluthochdruck und Abweichungen im Lipidstoffwechsel, beides prädisponierende Faktoren, bei azotämischen Patienten sehr häufig sind, rühren nur 10-15% aller Todesfälle von einem Myokardinfarkt her [30].

Viele azotämische Patienten leiden unter ischämischen Herzerkrankungen, aber Atherosklerose wird als Ursache dafür bei ihnen für weniger wahrscheinlich gehalten als bei anderen Infarktpatienten. Die Diagnose der myokardialen Ischämie wird kompliziert durch die Tatsache, dass bei Dialysepatienten ohnehin häufig unspezifische Veränderungen im Elektrokardiogramm und erhöhte Spiegel an Creatin-Phosphokinase im Plasma vorkommen. 60% der Dialysepatienten weisen eine signifikante Verengung der Koronararterien auf; 28-47% der azotämischen Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen zeigen jedoch keine explizite Erkrankung der Koronararterien [31]. Das häufige Auftreten der linksventrikulären Hypertrophie könnte dieses Paradox teilweise erklären: Angina pectoris liegt vor, wenn der myokardiale Sauerstoffbedarf die verfügbare Menge an Sauerstoff übersteigt. Wegen der größeren myokardialen Masse ist der Sauerstoffbedarf bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie erhöht. Dadurch entstehen die üblichen Beschwerden in der Brust mit dem

Gefühl der „Enge“ auch ohne signifikante Verengungen an den Koronararterien. Verstärkt wird dies durch Vorliegen einer Anämie, die bei azotämischen Patienten häufig auftritt [32].

2.1.6 Systolische Dysfunktion

Eine eingeschränkte systolische Funktion ist häufig mit einer dilatativen Kardiomyopathie verbunden. 53% der Dialyse-Patienten mit kongestiven Herzerkrankungen haben eine dilatative Kardiomyopathie [33]. Bei diesen Patienten liegt die 2-Jahres-Überlebensrate bei 67% im Gegensatz zu 90% bei Patienten mit einem normalen Echokardiogramm.

Zwei Hauptfaktoren bedingen die linksventrikuläre systolische Dysfunktion: reduzierte myokardiale Kontraktilität und ein hyperzirkulatorischer Status.

2.1.6.1 Reduzierte myokardiale Kontraktilität

Ein Mangel an Carnitin, einem essentiellen Faktor für den Transport der langkettigen Fettsäuren vom Zytoplasma in die Mitochondrien, ist häufig bei azotämischen Patienten. Die daraus entstehende Störung der Energieversorgung des Herzens könnte zur Verringerung der myokardialen Kontraktilität beitragen. Jedenfalls wurde eine Verbesserung der Herzfunktion bei azotämischen Patienten nach Carnitin-Supplementierung erreicht [34].

Obwohl der Myokardinfarkt nur bei wenigen urämischen Patienten die Todesursache ist, sollte die Möglichkeit eines stillen Infarktes mit Gewebsuntergang im Myokard nicht außer Acht gelassen werden.

Ungeachtet der Ursache kann eine reduzierte myokardiale Kontraktilität zu Stauungen in der Lunge führen. Dem Frank-Starling-Mechanismus gehorchend ist eine erhöhte Vordehnung der Myokardfibrillen erforderlich, um das erforderliche Schlagvolumen zu erhalten. Somit wird der Ausstoß des Herzens auf Kosten eines erhöhten linksventrikulären Volumens aufrechterhalten. Dafür ist wiederum ein erhöhter linksventrikulärer Druck erforderlich, der möglicherweise ein Lungenödem begünstigt [10].

2.1.6.2 Hyperzirkulatorischer Status

Der Zustand der Hyperzirkulation bei Dialyse-Patienten kann zum einen aus einer chronischen Volumenüberlastung aufgrund unkorrekter Dialyse herrühren [35].

Die Druckbelastung des Herzens resultiert in einer Zunahme der Wandspannung, die den Hypertrophieprozess auslöst. Bei der sog. konzentrischen Hypertrophie verdickt sich die Ventrikelwand, doch der Kammerradius steigt nicht an. In diesem Stadium der Kompensation ist, dem Gesetz von Laplace folgend, die Wanddicke vergrößert, aber die Wandspannung,

i.e. die Kraft pro Muskelquerschnitt, wieder normalisiert. Zur Herzinsuffizienz kommt es, wenn das hypertrophierte Herz zusätzlich dilatiert. In diesem Fall nimmt die Wandspannung proportional mit dem Radius zu, was eine energetisch ungünstige Situation darstellt. Der Ventrikel ist dann nicht mehr in der Lage, die erhöhten Anforderungen aufgrund der Volumenüberlastung zu erfüllen [36].

Auch eine korrekt durchgeführte Dialyse kann die Herzfunktion beeinflussen. Bei Patienten ohne bereits bestehende myokardiale Schädigung, kann die Dialyse die Herzfunktion steigern: durch Reduktion der Nachlast, durch Entfernen urämischer Toxine oder durch Einstrom von ionisiertem Calcium mit dem Dialysat [37]. Bei Patienten mit kardiovaskulärer Dysfunktion ist zu beachten, dass der Gebrauch von Acetat als Dialysat-Puffer signifikant die linksventrikuläre Kontraktilität schädigen kann. Dies kann auf die direkte kardiodepressive Wirkung des Acetats, Hypoxämie oder unvollständige Korrektur der Azidose während der Dialyse zurückzuführen sein [38]. Außerdem verursacht Acetat eine periphere Vasodilatation während der Dialyse-Behandlung, was zu einer hypotensiven Phase bei empfindlichen Patienten führen kann [39].

Eine Anämie kann ebenfalls einen hyperdynamischen Status erzeugen, der in einer linksventrikulären Dilatation resultiert. Tatsächlich kann eine Korrektur der Anämie durch Erythropoetingabe eine Reduktion des linksventrikulären Volumens und der Wanddicke bewirken und die systolische Funktion verbessern [40].

2.1.7 Diastolische Dysfunktion

Diastolische Dysfunktion beim azotämischen Patienten kann definiert werden als unzureichende Fähigkeit des Ventrikels, auf eine Volumenerhöhung ohne eine unverhältnismäßige Erhöhung des ventrikulären Drucks zu reagieren. Wegen des engen Volumen-Druck-Verhältnisses kann eine geringe Erhöhung der Vorlast schon zu einer Lungenstauung führen, während eine geringe Reduktion des kardialen Füllungsdruckes eine deutliche Verkleinerung des linksventrikulären Schlagvolumens zur Folge haben kann [41]. Dieser Mechanismus scheint von großer Bedeutung in der Entstehung von hypotensiven Phasen während der Dialyse-Behandlung zu sein, insbesondere in Kombination mit reduzierter venöser Compliance, bei der die Beziehung zwischen Plasmavolumenänderungen und venösem Druck sehr eng ist. Deswegen haben diese Patienten einen sehr kleinen Spielraum zwischen klinischer Hyper- und Hypohydratation und kongestive Herzerkrankungen können schnell die Folge sein [42].

2.1.8 Nephrogene Anämie

Bei azotämischen Patienten liegt häufig eine Anämie vor, deren Ausmaß mit dem Schweregrad der Nierenfunktionseinschränkung korreliert. Pathogenetisch relevant sind neben einer verminderten Produktion von Erythropoetin und einer leicht verkürzten Erythrozytenlebensdauer häufig auch chronische Blutverluste aufgrund gastrointestinaler Blutungen bei Thrombozytenfunktionsstörungen durch Dialyse-Behandlung [43].

Die Anämie hat eine Reihe von negativen sowohl direkten als auch indirekten Effekten auf das kardiovaskuläre System. Anämie wird als eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung linksventrikulärer Hypertrophie und die Notwendigkeit stationärer Behandlungen betrachtet [44]. Sie führt zu einer erhöhten Arbeitsbelastung des Herzens, die von einer relativen Organischämie herrührt und zu einer linksventrikulären Hypertrophie führen kann. Anhaltende Anämie hat häufig eine exzentrische Hypertrophie zur Folge im Gegensatz zur konzentrischen Hypertrophie, die mit Bluthochdruck oder erhöhtem Füllungsdruck zusammenhängt [14].

2.1.9 Bluthochdruck und urämische Kardiomyopathie

Die meisten Dialysepatienten haben einen isolierten systolischen Bluthochdruck und einen erhöhten Pulsdruck als Folge einer Versteifung großer Arterien, die von einer diffusen Atherosklerose herrührt [45]

Rambausek et al. haben die Entstehung der urämischen myokardialen Hypertrophie vom gesteigerten basalen Blutdruck klar abgegrenzt. Die Verwendung von Beta-Blockern in Kombination mit Furosemid konnte den Blutdruck normalisieren, aber eine myokardiale Hypertrophie nicht verhindern [46].

Dennoch stellt der Bluthochdruck einen Risikofaktor dar.

2.1.10 Der Einfluss von Parathormon

Parathormon (PTH) ist für den Einstrom von Kalzium in verschiedene Zellen verantwortlich. Eine chronisch erhöhte Freisetzung von PTH induziert einen erhöhten Basallevel an zytosolischem Kalzium in vielen Zellen, darunter auch Herzmuskelzellen [47].

Sekundärer Hyperparathyroidismus ist ein typisches Merkmal der chronischen Niereninsuffizienz. Da durch die verminderte Ausscheidungsleistung der Niere eine Hyperphosphatämie vorliegt, wird die Nebenschilddrüse permanent angeregt, zu deren Ausgleich Kalzium zu mobilisieren[43].

Schon in den 1960er Jahren wird eine Beteiligung von Parathormon (PTH) an der urämischen Kardiomyopathie beschrieben. Es werden Herzschädigungen bei Ratten mit experimentell erzeugter akuter Urämie beschrieben, die durch Kalzium-Einlagerungen charakterisiert sind. Applikation von PTH steigert die Entwicklung dieser Schäden, während eine Parathyroidektomie sie verringert beziehungsweise gänzlich verhindert [48].

Jüngere Studien zeigen, dass Dialysepatienten mit fortgeschrittenem sekundären Hyperparathyroidismus eine deutliche Verbesserung der linksventrikulären Auswurfraction und des Herzindex innerhalb von 14 Tagen nach Parathyroidektomie aufweisen [49]

London et al. studierten an Dialysepatienten ohne Hypertension oder andere kardiovaskuläre Risikofaktoren und stellten den Zusammenhang zwischen sekundärem Hyperparathyroidismus und linksventrikulärer Hypertrophie her [50].

Es wurde ein erhöhter Kalziumgehalt im Myokard urämischer Hunde mit intakter Nebenschilddrüse gefunden und auch hier verhinderte die Parathyroidektomie die Akkumulation von Kalzium im Herzen [48].

Auch die interstitielle Myokardfibrose bei chronischer Niereninsuffizienz wird durch PTH beeinflusst. Im Tiermodell mit urämischen Ratten entwickelte sich eine interstitielle Fibrose, die durch Parathyroidektomie unterbunden wurde. Eine Infusion mit PTH führte wieder zu einer Vermehrung des Bindegewebes. Dies verdeutlicht die vermittelnde Rolle des PTH bei der Aktivierung der Fibroblasten und Entstehung der interstitiellen Myokardfibrose bei Urämie [51].

2.1.11 Ursachen auf ultrastruktureller Ebene

Die exakten Mechanismen, die zur Entstehung der urämischen Kardiomyopathie führen, sind noch weitgehend unklar. Es ist unbestritten, dass die Integrität der Basalmembran Voraussetzung für eine normale Funktion myokardialer Zellen ist. Bei chronischer Niereninsuffizienz werden ultrastrukturelle Veränderungen in Verbindung mit Störungen der anionischen molekularen Anordnung der Basalmembran an Kardiomyozyten nachgewiesen, die in einer veränderten Permeabilität derselben resultieren [52]. Dies kann eine relevante Rolle in der Pathogenese der urämischen Kardiomyopathie spielen.

Interessanterweise wird bei Tieren mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz ein normaler Na^{2+} -Transport am Herzen aufrechterhalten, während dieser bereits in anderen Geweben (Skelettmuskel, Erythrozyten) aufgrund der Urämie verändert ist [53].

2.2 Adenosin und Adenosinrezeptoren

Adenosin ist ein aus der Base Adenin und dem Zucker β -D-Ribose bestehendes Purin-Nucleosid. Es entsteht beim intra- und extrazellulären Zerfall von Adenin-Nukleotiden oder bei der Hydrolyse von S-adenosyl-L-homocystein [54]. Wegen der ubiquitären Natur der Adenin-Nukleotide sind alle Zellen mögliche Adenosin-Quellen [55].

Adenosin ist ein wirksamer autokriner und parakriner Regulator von Gewebefunktionen, besonders dann, wenn die verfügbare Menge an Energie den aktuellen Bedarf der Zellen nicht deckt. Adenosin wird vom Gewebe unter Stressbedingungen vermehrt freigesetzt, um die Energiebereitstellung zu erhöhen (über Vasodilatation) und gleichzeitig den Energiebedarf in demselben Gewebe zu senken (negativer feedback-Mechanismus) [56].

Neben dieser Fähigkeit, einer Ischämie vorzubeugen, übt Adenosin auch eine protektive Wirkung gegen Zellschädigungen, die durch bereits bestehende Mangel durchblutung hervorgerufen werden, aus. Diese Effekte entfaltet Adenosin hauptsächlich in Organen wie Herz, Nieren und Gehirn, die besonders zu Schädigungen durch Ischämie neigen [57].

2.2.1 Adenosinrezeptoren

Die extrazellulären Wirkungen von Adenosin werden durch vier verschiedene Typen von Rezeptoren vermittelt: A_1 -, A_{2a} -, A_{2b} - und A_3 -Adenosin-Rezeptoren (A_1AR , $A_{2a}AR$, $A_{2b}AR$, A_3AR). Die Expression der Rezeptor-Subtypen im Organismus ist, den vielfältigen Wirkungen des Adenosins entsprechend, weit verbreitet.

AR sind integrale Membranproteine von 37 kDa mit sieben transmembranären Domänen. Die Bindungsstelle für das Adenosin liegt auf der Membranaußenseite. Die Rezeptoren sind an ein bestimmtes second-messenger System gekoppelt. Es handelt sich dabei um ein guanosinbindendes Protein, die Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelt [56]. Die guanosinbindenden Proteine bilden eine Gruppe von Proteinen, die an der Membraninnenseite liegen und an weitere second-messenger Systeme gekoppelt sind. Nach Bindung eines Rezeptoragonisten wird das G-Protein vom Rezeptor aktiviert und kann so zum Beispiel die Adenylatzyklase aktivieren (G_s -Protein) [58] oder hemmen (G_i -Protein) [59] oder eine Phospholipase C aktivieren [60].

Die beiden bestcharakterisierten Adenosin-Rezeptor-Untertypen, A_1 -AR und A_2 -AR, wurden aus Coronar- Lungen- und systemischen Gefäßen sowie aus Herzmuskel- und Nierengewebe isoliert [6].

Auchampach et al. beschreiben, dass alle Rezeptorsubtypen auf Kardiomyozyten exprimiert werden [61]. A_{2a} -AR werden allerdings vorherrschend auf Koronargefäßen gefunden und es wird diskutiert über das Vorhandensein und die Funktion von A_{2a} -AR auf Kardiomyozyten.

A_{2a}-AR-mRNA wurden mittels RT-PCR in Rattenherzen [62] und mit Northern Blot im menschlichen Ventrikel [63] nachgewiesen. In diesen Studien wurde jedoch nicht zwischen Myozyten und anderen Zellen unterschieden.

Auch Mubagwa et al. beschreiben die Lokalisation von A₁-AR auf Kardiomyozyten [64].

Studien an Präparaten von präglomerulären Gefäßen wie Aa. arcuatae und Aa. interlobares sowie afferenten Arteriolen wiesen A₁-AR-mRNA und -proteine nach. Dieser Versuch konnte jedoch nicht das Muster der Rezeptor-Expression über die gesamte Länge der präglomerulären Gefäße demonstrieren. [65].

Über in situ Hybridisierung wurde corticale A₁-AR-mRNA am glomerulären Gefäßpol gefunden, nicht jedoch auf dem Glomerulum selbst [66]. Obwohl unklar ist, ob das Signal seinen Ursprung in granulären, extraglomerulären mesangialen oder glatten Gefäßmuskelzellen hat, kann man davon ausgehen, dass einige Zellen am glomerulären Gefäßpol A₁AR in wesentlich größerer Anzahl exprimieren als irgendein anderes Gefäß.

Die Untersuchung mittels RT-PCR belegte die Expression von A₁AR-mRNA in zerlegten Glomeruli [67].

Das Muster der Adenosinrezeptor-Expression in den efferenten Arteriolen wurde noch nicht zuverlässig bestimmt. In absteigenden Vasa recta des Nierenmarks wurde mittels RT-PCR die Expression von A₁AR und A₂AR gezeigt. Diese Beobachtung wurde mit Southern Blotting untermauert [68].

Zwar sind die funktionellen Anhaltspunkte, die man aus den oben beschriebenen Studien herleiten kann, recht begrenzt, doch es wird deutlich, dass A₁AR in afferenten Arteriolen in überwiegender Anzahl exprimiert werden. A₂AR, vor allem A_{2b}AR, sind in allen präglomerulären und in absteigenden Vasa recta vorhanden [69].

2.2.2 Systemische Wirkung von Adenosin

In den meisten Blutgefäßen bewirkt Adenosin eine Vasodilatation, die über A_{2a}AR und A_{2b}AR vermittelt wird. Die Adenosin vermittelte Vasodilatation verdeutlicht das Überwiegen der A₂AR in den Blutgefäßen der meisten Gewebe und Organe. Im Gegensatz dazu aktiviert Adenosin über den A₁AR die motorische Aktivität von glatten Gefäßmuskelzellen in einigen Muskelgeweben, aber dieser Rezeptor-Subtyp ist in den Blutgefäßen des gesamten Organismus nicht sehr häufig [69]

2.2.3 Wirkung von Adenosin am Herzen

Adenosin werden wichtige elektrophysiologische Effekte am Herzen zugeschrieben. Dazu gehören ein negativ chronotroper Effekt auf den Schrittmacher und ein negativ dromotroper Effekt auf den Atrioventrikularknoten [70], beide vermittelt über den A₁-AR. Diese Effekte bewirken eine Reduktion der Herzarbeit und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs [64]. Darüber hinaus verzögert Adenosin über Aktivierung des A₁-AR ischämische Kontraktoren [71] und verbessert die Glucosebereitstellung über Stimulation der anaeroben Glykolyse [72]. Adenosin wird in wirksamen Mengen direkt in der Herzwand synthetisiert. Verschiedene Zelltypen sind daran beteiligt: Kardiomyozyten, glatte Gefäßmuskelzellen, Endothelzellen und auch Cardiofibroblasten [73].

Seinen Effekt entfaltet das Adenosin am Herzen sowohl direkt durch Wirkung auf Kardiomyozyten, glatte Gefäßmuskelzellen und Endothelzellen, als auch indirekt über Synapsen im autonomen Nervensystem oder Entzündungszellen (Neutrophile) vermittelt [74], [75].

Die kardiovaskulären Effekte einer A₁AR-Blockade im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz sind nicht vollständig geklärt, aber die Entstehung und Progression von Herzinsuffizienz ist mit einer erhöhten Menge an zirkulierendem Adenosin verbunden. Dies begründet sich in Veränderungen im myokardialen Stoffwechsel. Speziell die verminderte Produktion von ATP führt zu einem erhöhten Anfall bioaktiver Substanzen, zu denen auch Adenosin zählt [76].

In einem Ischämie-Modell nimmt die Konzentration an Purin- und Uridin-Nukleotiden im Herzmuskel kontinuierlich ab. Dephosphorylierte Abbauprodukte reichern sich in entsprechender Menge an. Die Adenin-Nukleotide werden hauptsächlich über Adenosin abgebaut [77].

Adenosin wird als endogene Determinante der myokardialen Toleranz gegenüber Ischämie und Reperfusion betrachtet [78].

Sowohl der A₁-AR als auch der A₃-AR vermitteln eine cardioprotektive Wirkung des Adenosins während ischämischer Phasen. Eine Überexpression von A₁-AR wird in Zusammenhang gebracht mit erhöhter Resistenz gegenüber Ischämie, während Herzfrequenz und Kontraktilität nicht beeinflusst werden [79].

Über den A_{2b}AR hemmt Adenosin die Kollagen- und Proteinsynthese von Cardiofibrozyten [9].

2.2.4 Proliferation glatter Koronar-Gefäßmuskelzellen

Das abnorme Wachstum und die Migration glatter Gefäßmuskelzellen spielen eine wichtige Rolle in der Entstehung von vasoocclusiven Erkrankungen wie Atherosklerose und

Bluthochdruck [80]. Diese Komponenten finden sich, wie bereits beschrieben, auch bei der urämischen Kardiomyopathie.

In verschiedenen Studien wird grundsätzlich beschrieben, dass vasokonstriktorische Substanzen einen mitogenen Effekt und Vasodilatoren einen antimitogenen Effekt auf glatte Gefäßmuskelzellen haben [81].

In einer jüngeren Studie wurde die mitogene Eigenschaft von Adenosin an porcinen glatten Koronar-Gefäßmuskelzellen entdeckt, die über den A_1 -AR vermittelt wird [82].

Des Weiteren wurde die Signalübermittlung vom Rezeptor zur glatten Gefäßmuskelzelle untersucht und die mitogene Wirkung von Adenosin über Aktivierung des A_1 -AR belegt [83].

2.2.5 Wirkung von Adenosin an der Niere

An der Niere ist Adenosin ein parakrin wirkender Mediator nierenspezifischer und lokaler Gefäßreaktionen [54].

Seit den 1960er Jahren ist belegt, dass sich die Blutgefäße der Niere von anderen im Körper unterscheiden durch die vasokonstriktorische Wirkung, die exogenes Adenosin dort ausübt [84].

Es ist nachgewiesen, dass eine Bolusinjektion von Adenosin eine sofortige Reduktion des renalen Blutflusses durch Aktivierung des A_1 AR bewirkt [85]. Dieser Effekt wird nicht durch systemische Wirkungen von Adenosin wie beispielsweise eine Senkung des systemischen Blutdrucks vermittelt, da man diese Beobachtung macht, wenn Adenosin direkt in die A. renalis injiziert wird [86].

Auch während einer kontinuierlichen Applikation von Adenosin wurde eine Reduktion des renalen Blutflusses beobachtet, aber diese war nur von kurzer Dauer und verschwand nach 1-2 Minuten. Dieser vorübergehende vasokonstriktorische Effekt wurde verhindert durch unspezifische und A_1 AR-spezifische Rezeptorblocker, was darauf schließen lässt, dass er von A_1 AR vermittelt wird [87]. Auch die anhaltende Reduktion des renalen Blutflusses, induziert durch Infusion des A_1 AR-spezifischen Agonisten Cyclohexyladenosin, bestätigt diese Aussage [88].

Bei der Betrachtung der hämodynamischen Gegebenheiten, wird einer A_1 AR-vermittelten Konstriktion der afferenten Arteriolen die Verminderung der Nierendurchblutung zugeschrieben [89].

Adenosin ist über den A_1 AR ein obligatorischer Bestandteil des TGF. Das Fehlen des TGF bei Mäusen mit einem A_1 AR-knock-out belegt dies [54].

Die Aktivierung von A_{2a} AR bewirkt eine Vasodilatation der afferenten und efferenten Arteriolen. Bei der Betrachtung der Interaktion von A_1 AR und A_{2a} AR stellt man fest, dass die A_{2a} AR vermittelte Vasodilatation die A_1 AR vermittelte Vasokonstriktion der afferenten Arteriolen kompensiert [90].

Die Aktivierung der A_1 AR erhöht die Na-Resorption aus dem distalen und proximalen Tubulus, was wiederum die Diurese herabsetzt. Die Diurese, die mit A_1 AR-Blockade erreicht wird, ist zweimal so groß wie durch Hydrochlorothiazid, aber geringer als durch Furosemid [91].

Die spezifischen Effekte einer A_1 -AR-Blockade auf renale Funktionen im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz sind nicht geklärt. In einem Modell mit experimentell erzeugter Herzinsuffizienz zeigen sich jedoch folgende Effekte einer A_1 -Rezeptor-Blockade: Die Urinproduktion stieg um das 6-fache, die Natriumexkretion um das 10-fache. Die Creatinin-Clearance steigerte sich ebenfalls. Die Kaliumexkretion stieg kurzfristig an und kehrte dann wieder zum Ausgangswert zurück [6].

Haghi et al. berichten von einer durch A_1 -AR-Antagonisierung gesteigerten Diurese bei herzinsuffizienten Patienten [92].

Desweiteren ist Adenosin über den A_1 AR an der Steuerung der Renin-Sekretion beteiligt. Grundsätzlich wird beschrieben, dass eine sinkende NaCl-Konzentration im distalen Tubulus eine erhöhte Renin-Sekretion zur Folge hat [93]. Es besteht demnach ein signifikant umgekehrt proportionales Verhältnis zwischen NaCl-Konzentration im distalen Tubulus und Plasma-Renin-Konzentration [94].

Adenosin hemmt die Renin-Sekretion über Aktivierung des A_1 AR. Die Plasma-Renin-Aktivität ist signifikant höher bei A_1 AR-knockout Mäusen verglichen mit Wildtypen und heterozygoten Tieren [95].

2.2.6 Signalübermittlung an der Niere, Funktion der Macula-densa-Zellen

Ein Weg, über den die Niere die glomeruläre Filtrationsrate kontrolliert, ist der Mechanismus des tubuloglomerulären Feedback (TGF). Dabei fungieren die Zellen der Macula densa (MD) als Sensor, die die Zusammensetzung des distalen Tubulusharns erfassen, und die afferenten Arteriolen als Effektor. Die Übermittlung der Informationen wird von Zellen des juxtaglomerulären Apparates, insbesondere extraglomerulären Mesangiumzellen, reguliert. Mehrere Studien untersuchten den sensorischen Mechanismus des TGF. Es wird angenommen, dass die Konzentration von NaCl im distalen Tubulusharn die Signalgebung in den Zellen der Macula densa beeinflusst.

Die NaCl-Konzentration wird auf der Ebene eines Na-K-Cl-Cotransport-Mechanismus erfasst. Eine Erhöhung der Elektrolytkonzentration könnte eine Steigerung der metabolischen Rate, des Verbrauchs von ATP und damit des Anfalls von Adenosin bewirken [96].

Die Übermittlung der Information zur Effektorseite wird auf unterschiedliche Art erklärt: Eine Möglichkeit ist eine Art metabolische Kontrolle, bei der die intrazelluläre Entstehung von

Adenosin, dessen Austritt aus der Zelle und Funktion als Mediator die Antwort hervorruft. Der vermehrte Anfall von Adenosin beruht auf gesteigertem ATP-Verbrauch, der in Zusammenhang mit der hohen NaCl-Konzentration gebracht wird [97]. Daran knüpft eine andere Erklärung an: in der Membran von Zellen des corticalen dicken aufsteigenden Astes des Henle'schen Schleife wurde ein K-Kanal zu Wiederverwendung von K entdeckt, der von ATP gehemmt wird. Wenn also ein ähnlicher Kanal in den Zellen der MD existieren würde und ein gesteigerter NaCl-Transport den Verbrauch von ATP erhöhen würde, wäre der K-Kanal weniger blockiert. Das Recycling von K wäre erhöht und zur selben Zeit könnte Adenosin vermehrt aus der Zelle austreten und das Signal übermitteln [98].

2.3 Das 5/6-Nephrektomie-Modell der Ratte

2.3.1 Das Modell

Zahlreiche Tiermodelle für chronische Niereninsuffizienz (CNI) wurden in einer noch größeren Anzahl von Studien untersucht und diskutiert. Verschiedene Techniken wurden beschrieben [4].

Toxische Substanzen wie Lithium-Salze oder Substanzen, die eine schwere Proteinurie hervorrufen, können in einer CNI enden, aber Effekte auf andere Organe können nicht ausgeschlossen werden. Auch mit Infektionen des Nierenparenchyms wurde gearbeitet, aber auch hier ist keine exklusive Wirkung auf die Niere gegeben. Uretrale Obstruktionen führen naturgemäß zu einer Reihe weiterer Erkrankungen und die Reinfusion von Urin führt eher zu einer abnormen Volumenbelastung der Niere als zu einer CNI [3].

Das meistgebrauchte Modell bietet die umfassende Reduktion von Nierenparenchym. Es wird bereits 1932 von Chanutin et al. beschrieben und besteht aus einer chirurgischen Prozedur in zwei Stufen.

In der ersten Operation wird nach Dekapsulation der Niere eine partielle Nephrektomie durchgeführt. Es gibt verschiedene Methoden: Ligatur von Ästen der A. renalis, Resektion beider Nierenpole inklusive eines Teils des verbleibenden Cortex, entweder unter Verwendung von Scheren mit Blutungsstillung per Fingerdruck oder mittels Elektrokoagulatoren. Weitere Möglichkeiten sind die Ligatur beider Nierenpole oder die Kältekoagulation größerer Cortexbereiche. Diesem Eingriff kann man eine Bestrahlung folgen lassen, um die Hypertrophie des verbliebenen Nierengewebes zu vermindern.

In der zweiten Operation einige Tage später wird eine totale Nephrektomie der dekapulierten contralateralen Niere vorgenommen [3].

Ganz gleich welcher Methode man sich bedient, das Ziel ist eine Zerstörung oder Entfernung von 75-90 % des funktionellen Nierengewebes. Die Standardisierung des Modells stellt, wie bei vielen biologischen Modellen, sicherlich ein Problem dar.

2.3.2 Histologische Veränderungen

Unmittelbar nach der Reduktion des Nierengewebes setzen Anpassungsvorgänge an die erhöhte Belastung für den verbliebenen Nierenanteil ein. Diese Phase ist charakterisiert durch eine Steigerung der Filtrationsoberfläche und eine Hypertrophie der Glomeruli [99]

Morphologische Veränderungen bestehen in einer deutlichen Vergrößerung des glomerulären Durchmessers, einer Dilatation von Kapillarschlingen und einer Zunahme der Kapillaroberfläche. Das Maximum dieses Prozesses scheint zehn Wochen nach 5/6 Nephrektomie erreicht zu sein [100].

Zum Zeitpunkt der Glomerulumhypertrophie kann auch eine Dilatation der Tubuli beobachtet werden. Es liegen eine Vergrößerung der inneren und äußeren Diameter sowie eine zelluläre Hypertrophie und Hyperplasie vor. Zuweilen werden auch eine Abflachung der Tubuluszellen und ein fokaler Verlust des tubulären Bürstensaums festgestellt [99].

Während der folgenden Wochen findet ein ungleichmäßiger Anstieg der mesangialen Matrix und mesangialer Zellen statt: entlang einzelner Kapillarschlingen findet man morphologisch eine Vakuolisierung von Podozyten und große Podozyten mit zahlreichen Proteintröpfchen. Die mesangiale Ausdehnung wird begleitet von umschriebenen Regionen der Ablösung von Endothel- und Epithelzellen von der glomerulären Basalmembran [100].

Die progressive mesangiale Expansion und der Zusammenfall kapillärer Lumina resultiert in Glomerulosklerose. Anfangs finden sich die Läsionen typischerweise segmental mit einer Lokalisation entweder am Gefäßpol oder in der Umgebung der Konvolute proximaler und distaler Tubuli. Mit der Zeit steigt die Größe und Anzahl der sklerotischen Läsionen und führt zu einem vollständigen Funktionsverlust des Glomerulums [99].

Tubuläre Dilatation ist die Konsequenz einer erhöhten glomerulären Filtrationsrate des einzelnen Nephrons. Aufgrund der gesteigerten Proteinurie und relativen Reabsorptionsüberlastung entstehen in den Tubuli Proteinansammlungen. Die tubuläre Einengung resultiert in der Entstehung von mikrozystischer Dilatation und progressiver Tubulusatrophie vergesellschaftet mit interstitieller Fibrose und mononuklearer Zellinfiltration. An Blutgefäßen entwickeln sich eine Verdickung der Media kleiner und mittelgroßer Arterien und subendotheliale fibrinoide Einlagerungen in arteriolären Wänden. Diese Veränderungen scheinen in hohem Maße abhängig zu sein vom Blutdruck und der Länge der Zeit, die seit der 5/6 Nephrektomie vergangen ist.

Die verschiedenen histologischen Läsionen existieren nebeneinander zur gleichen Zeit und die Stärke und Ausprägung intensiviert sich mit der Zeit. Trotz des grundsätzlich progressiven Charakters der Veränderungen ist das Ausmaß der Zerstörung in den einzelnen Nieren unterschiedlich.

Die wichtigste Determinante für die histologische Schädigung ist die Menge an Nierengewebe, die entfernt wird. Besonders deutlich machen dies die unterschiedlichen morphologischen Läsionen bei unilateral bzw. 5/6 nephrektomierten Ratten.

Auch die Überlebensrate gestaltet sich vielfältig. Einfluss darauf hat auch das Alter der Ratten: junge wachsende Tiere haben eine hohe metabolische Rate, die in einer raschen Selbstintoxikation und damit einer kürzeren Überlebenszeit resultiert, während bei älteren Tieren die metabolische Rate niedriger ist. Das Alter beeinflusst auch das Ausmaß Hypertrophie. Es gilt, je jünger die Ratten, desto mehr Hypertrophie.

Das Geschlecht führt zu speziellen Unterschieden: weibliche Ratten fressen weniger als männliche. Dies mag, neben hormonellen Einflüssen, den Grad der Hyperfiltration beeinflussen [99].

Erheblichen Einfluss hat auch die Auswahl des Rattenstammes; es gibt beispielsweise Stämme, die nahezu keine Glomerulosklerose nach Nierenschädigung ausbilden [101].

2.3.3 Funktionelle Veränderungen

Die postoperative Zeit kann in vier Stadien eingeteilt werden: akutes Nierenversagen, Verbesserung der Nierenfunktion, „stabile“ chronische Niereninsuffizienz und Verschlechterung der Nierenfunktion mit folgendem finalen Nierenversagen. Die Dauer und Ausprägung der einzelnen Phasen variiert stark [3].

Sofort nach der Operation wird ein drastischer aber vorübergehender Anstieg des Plasmakreatininlevels beobachtet. Dieser sinkt innerhalb weniger Tage wieder [102].

Das initiale akute Nierenversagen ist von kurzer Dauer, hat aber viele Konsequenzen. Es verursacht eine frühe Sterblichkeit in Abhängigkeit vom Alter der Ratten (junge Tiere sind empfindlicher), der Menge des entfernten Nierengewebes und der Fütterung [103]. Diese Phase ist mit einem Gewichtsverlust assoziiert [104] und das lineare Wachstum stagniert. Die azotämischen Tiere erreichen zwar eine normale Wachstumsrate, bleiben aber insgesamt kleiner als die gesunden Tiere.

Diese ersten Folgen der 5/6 Nephrektomie sind zu einem Teil natürlich auch dem Stress durch die Operation an sich zuzuschreiben.

Die Nierenfunktion verbessert sich etwas 24 Stunden nach der Operation, anfangs zügig, dann progressiv und ist begründet in der funktionellen Hypertrophie des verbliebenen Nierengewebes. Die Dauer dieser Phase reicht von einer bis zu sechs Wochen. Sie wird

bestimmt von 2 opponierenden Faktoren: der Hypertrophie des Nierenrestes und der gleichzeitig voranschreitenden Entwicklung von Läsionen in dem verbliebenen Nierengewebe.

Es folgt die Phase der „stabilen“ chronischen Niereninsuffizienz. Da eine renale Hypertrophie vorliegt, entwickelt sich meist eine milde bis moderate Form, besonders wenn die Überlebenszeit sechs Wochen überschreitet. Die GFR beträgt 20-40 % der GFR von den Kontrollgruppen. Ratten mit einem schwereren Verlauf der Niereninsuffizienz sterben innerhalb weniger Wochen.

Die folgende Verschlechterung der Nierenfunktion rührt von der Entwicklung unspezifischer Läsionen im Nierenrest her (siehe histologische Veränderungen).

Meist entwickelt sich außerdem ein Bluthochdruck, der in seiner Intensität und dem Zeitpunkt seines Auftretens stark variiert, oftmals jedoch mit dem Absinken der GFR korreliert [3].