

## **4. Diskussion**

### **4.1. Konsequenzen der Nierenmassenreduktion**

#### **4.1.1. Renaler Hypertonus**

##### **4.1.1.1 Eigene Daten**

Im vorliegenden Versuch kam es nach 5/6-Nephrektomie bei männlichen Wistar-Ratten im Zeitraum von 28 Tagen zu einem deutlichen Anstieg des systolischen Blutdrucks sowie der linksventrikulären Muskelmasse (als Ausdruck einer Druck- und Volumenbelastung) gegenüber unbehandelten gesunden Kontrolltieren.

##### **4.1.1.2.Historie des renalen Hypertonus**

Die Geschichte der systematischen Auseinandersetzung mit Nierenerkrankungen und ihren Auswirkungen für den Gesamtorganismus beginnt im Jahre 1836. Der Londoner Klinikarzt Richard Bright veröffentlicht in der Hauszeitschrift des Londoner Guy's-Hospitales Krankheitsmerkmale von 100 seiner Patienten. Gemeinsames Symptom all dieser Patienten: eine Albuminurie. Bright beschreibt deren Assoziation mit Ödembildung, kardialer Hypertrophie und einer diffusen bilateralen Nierenerkrankung, welche er zunächst rein morphologisch in entzündlich, degenerativ und vaskulär bedingte Formen unterteilt. [Bright,1836]

Die rein deskriptive Annäherung an diesen Krankheitskomplex bestimmte die weitere wissenschaftliche Diskussion in der zweiten Hälfte des neunzehnten Jahrhunderts: Eine Vielzahl von pathologischen Begriffen und Konzepten wurde in kurzem Zeitraum geprägt und ebenso schnell wieder verlassen. Eine in sich schlüssige Klassifikation renaler Erkrankungen, welche klinische und pathologische Beobachtungen auf funktioneller Ebene in Einklang brachte, existierte jedoch nicht.

Bezeichnenderweise erforderte es die enge Zusammenarbeit eines Pathologen und eines Klinikarztes, um eine derartige funktionelle Klassifikation von Nierenerkrankungen zu entwickeln. Franz Volhard und Theodor Fahr lieferten sie in ihrer berühmten Monographie „Die Bright'sche Nierenkrankheit. Klinik, Pathologie und Atlas“. [Volhard, 1914]

Insbesondere ihre Einteilung der Nephrosklerose in eine benigne (protrahierte arterielle Hypertension ohne wesentliche renale Funktionseinschränkung) und eine maligne Form (mit klinisch massivem Hypertonus, progredientem Nierenversagen, Albuminurie und Hämaturie) waren über einen langen Zeitraum von Gültigkeit und wurden erst durch den flächendeckenden Einsatz der Nierenbiopsie sowie verbesserter licht- und elektronenmikroskopischer Techniken weiter verfeinert.

Interessanterweise waren schon Volhard wie auch Fahr von der zentralen Rolle der Niere in der Genese der arteriellen Hypertension überzeugt. Volhard führte diese auf die Wirkung eines humoralen Faktors zurück, welcher „somit einen Circulus vitiosus mit der Konsequenz der Aggravierung von Hypertension und Nephrosklerose induziert“.

Hartwich, ein Schüler Volhards, erhärtete diesen Verdacht durch Induktion eines zumindest transienten Hypertonus nach chirurgischer renaler Gefäßablation in Hasen und Hunden [Hartwich, 1930]. Ein von Goldblatt et al. im Jahre 1934 durch veränderte Operationstechniken weiterentwickelter ähnlicher Versuch erbrachte den experimentellen Beleg für die pathogenetische Modellvorstellung eines „renalen Hypertonus“ durch partielle Konstriktion beider Nierenarterien in Hunden, welche mit einer deutlichen und protrahierten Blutdrucksteigerung einherging (Goldblatt-Effekt) [Goldblatt,1934].

Diese Beobachtungen wurden fünf Jahre später durch die nähere funktionelle Charakterisierung des Renin-Angiotensin-Systems durch Page [Page,1939] und Braun-Mendenez [Braun-Mendenez, 1939] weiter gestützt und bildeten die Grundlage für die weitere pathophysiologische Differenzierung dieses Krankheitskomplexes im Lauf der Nachkriegsjahre.

In jüngerer Zeit wurde ein weiterer überzeugender experimenteller Beleg für den Zusammenhang von arteriellem Hypertonus und eingeschränkter Nierenfunktion von Rettig et al. erbracht. In dessen Versuchen führte die Transplantation der Niere einer genetisch hypertensiven Spenderratte innerhalb weniger Wochen zur Entwicklung eines Hypertonus bei primär normotensiven Empfängertieren. Umgekehrt beobachtete Rettig bei Patienten, welche auf dem Boden eines Hypertonus eine Niereninsuffizienz entwickelt hatten, nach Implantation der Niere eines normotensiven Spenders eine damit einhergehende dauerhafte Normotension bzw. eine protrahierte, behandlungsbedürftige Hypertension in Empfängern von Organen entsprechend vorbelasteter Spender [Rettig, 1993].

#### 4.1.1.3. Blutdruckanstieg unter Nephrektomie

In der vorliegenden Studie beruht die Entwicklung eines arteriellen Hypertonus in primär normotensiven Ratten auf der vorhergehenden chirurgischen Ablation weiter Teile vitalen Nierengewebes. Dieser Zusammenhang wurde in den letzten Jahrzehnten in einer Vielzahl von Studien mit ähnlichem Versuchsaufbau immer wieder belegt und darf als gesichert gelten. Einen beispielhaften Überblick über die Studienlage gibt Tabelle 5.

**Tab.5:** arterielle Hypertension als Folge von Nierenablation

| Tierstamm      | Ablationssausmaß | SAB ± SEM (mmHg) | Studienbeleg       |
|----------------|------------------|------------------|--------------------|
| SHR-Izumo      | 5/6              | 265 ± 8          | [Kanazawa, 2006]   |
| Sprague-Dawley | 5/6              | 178 ± 7,8        | [Ardiles, 2002]    |
| Munich-Wistar  | 5/6              | 156 ± 5          | [Fujihara, 2000]   |
| Wistar         | 5/6              | 180 ± 8          | [Brochu, 1999]     |
| Wistar         | 5/6              | 184 ± 7          | [Fitzgibbon, 1999] |
| Munich-Wistar  | 5/6              | 185 ± 5          | [Lafayette, 1992]  |
| Long-Evans     | 5/6              | 215 ± 5          | [Brooks, 1990]     |
| Sprague-Dawley | 5/6              | 155 ± 8,4        | [Ikeda, 1989]      |
| Munich-Wistar  | 5/6              | 177 ± 7          | [Anderson, 1986]   |
| Sprague-Dawley | 5/6              | 155 ± 8,3        | [Yuhara, 1989]     |
| Munich-Wistar  | 5/6              | 160 ± 9          | [Garcia, 1987]     |
| Sprague-Dawley | 7/8              | 190 ± 3,9        | [Purkerson, 1985]  |

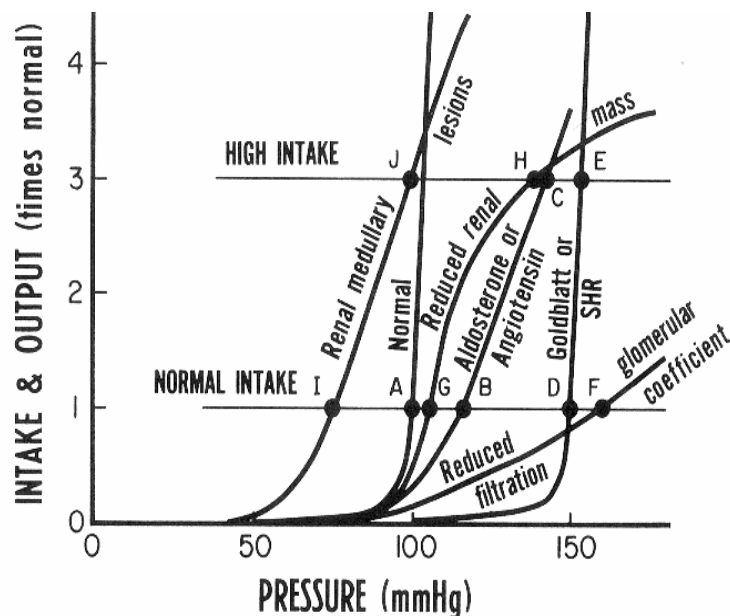
SAB, systolischer arterieller Blutdruck; SEM, Standardfehler des Mittelwertes; SHR, spontan hypertensive Ratte

Welche Mechanismen kommen also aus heutiger Sicht für die Erklärung dieses Phänomens auf Ebene des renalen Parenchyms in Betracht?

Ein klassischer Ansatz zur Begründung dieses Zusammenhangs basiert auf dem durch den amerikanischen Physiologen Guyton etablierten Konzept der Drucknatriuresebeziehung auf Nierenebene: Sinkt die Masse funktionsfähigen Nierengewebes infolge von Parenchymuntergang oder chirurgischer Ablation, so „benötigen“ die verbleibenden Nephrone einen erhöhten Perfusionsdruck, um die mit der Nahrung zugeführte Kochsalzmenge wieder auszuscheiden. Eine ausgeglichene Natrium- und Wasserbilanz ist

demzufolge (neben der Einfuhrmenge) abhängig vom arteriellen Blutdruck. (vgl. Abb.10)  
 Diese Beobachtung erklärt die bei chronischen Nierenerkrankungen häufig vorliegende Kochsalzsensitivität des Hypertonus (vor dem Hintergrund einer reduzierten GFR) und die therapeutische Konsequenz einer alimentären Kochsalz- und Flüssigkeitsrestriktion [Guyton, 1972].

**Abb.10: Druck-Natriurese-Beziehung auf Nierenebene**



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, 1972]

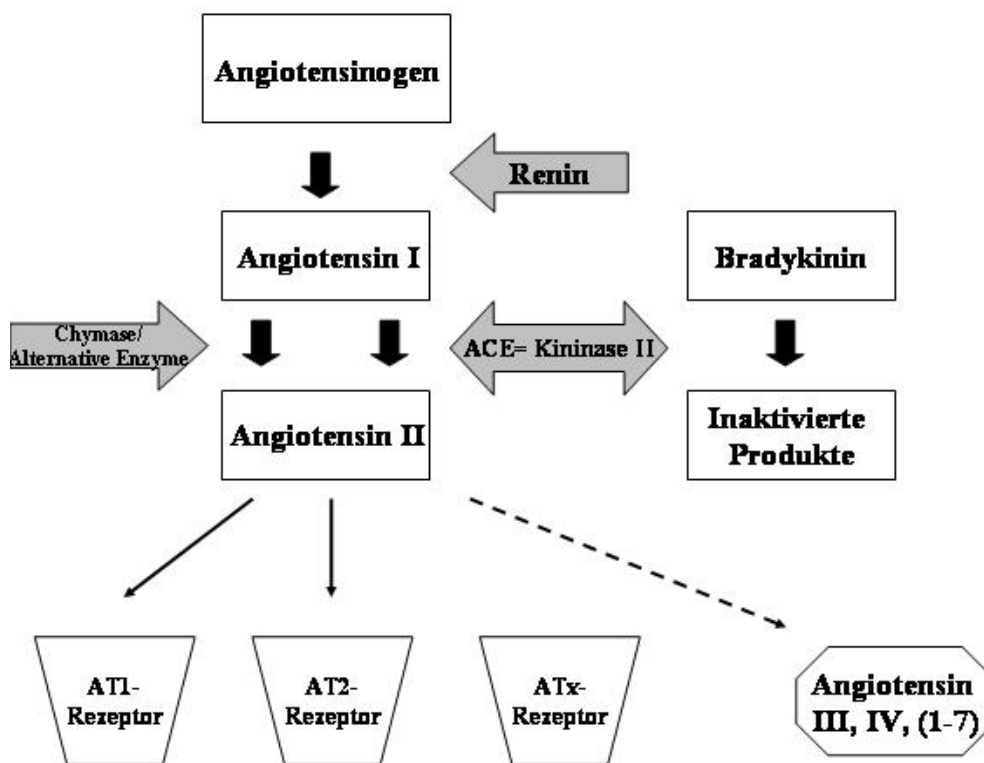
Welche Mechanismen sind nun denkbar, die zu einem derartigen reaktiv gesteigerten Systemdruck führen bzw. diesen im Organismus vermitteln könnten?

Gemäß Abb.10 kann eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate einen arteriellen Hypertonus zur Folge haben. Häufige Ursache ist ein erworbener Nephronmangel durch chirurgische Gewebsreduktion oder Parenchymuntergang. Brenner et al. postulierten in einer 1982 veröffentlichten Studie die Möglichkeit einer bereits kongenital determinierten verminderten Anzahl funktionsfähiger Nephrone in entsprechend belasteten Individuen und sahen in diesem Phänomen eine Ursache für die Entwicklung der „essentiellen“ Hypertension und der chronischen Nephropathie gemäß dem oben beschriebenen Pathomechanismus [Brenner, 1982]. Diese Hypothese hat in den letzten Jahren zunehmend Unterstützung gefunden. Da eine Bestimmung der Nephronzahl im vitalen Zustand noch nicht möglich ist,

wurde hierbei vor allem auf Obduktionsbefunde zurückgegriffen. In einer interessanten Veröffentlichung aus dem Jahr 2003 konnten Keller et al. eine deutliche negative Korrelation zwischen individueller Nephronzahl und positiver kardiovaskulärer Anamnese (arterieller Hypertonus oder linksventrikuläre Hypertrophie) gegenüber normotensiven Individuen demonstrieren (Median, 702379 vs. 1,492200) [Keller, 2003].

Ein zweiter wichtiger Aspekt ist die bei Patienten mit Nierenerkrankung regelhaft zu beobachtende Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems.(RAS). Einen Überblick über die in diesem System bisher bekannten Substanzen gibt Abb 11.

**Abb.11: das Renin-Angiotensin-System**



ACE, Angiotensin-Konversionsenzym; AT1-Rezeptor, Angiotensin II-Subtyp1-Rezeptor; AT2-Rezeptor, Angiotensin II-Subtyp2-Rezeptor; ATx-Rezeptor, noch nicht identifizierte Rezeptor-Subtypen

Diese Aktivierung wird in erster Linie durch auf dem Boden der Nierenerkrankung entstehende lumenverengende Umbauvorgänge von einzelnen präglomerulären Gefäßen erklärt, welche einen Druckabfall hinter einer solchen Verengung bewirken. Es kommt zur Registrierung eines falsch-niedrigen Blutdrucks in juxtaglomerulären Barorezeptoren und einer konsekutiv gesteigerten Sekretion von Renin sowie seiner kaskadenartig nachgeschalteten Effektorsubstanzen: Sowohl die Effekte von Angiotensin II als potenter

Vasokonstriktor wie auch von Aldosteron (via Natrium- und Volumenretention am proximalen Tubulus aller Nephrone) tragen somit zu einem protrahiert erhöhten Systemdruck bei [Sealey, 1988]. Diese Gegebenheiten erklären die Effizienz einer ACE- bzw. Angiotensin-Rezeptor-Antagonisierung bei Patienten mit renoparenchymaler Hypertension auf dem Boden eines derart übermäßig aktivierten Renin-Angiotensin-Systems sowie die in jüngster Zeit immer wieder nachgewiesenen günstigen Effekte auf die Progression einer Niereninsuffizienz. [Douglas, 2003].

Ein in diesem Zusammenhang bedeutsamer Effekt mit Einfluß auf das Blutdruckniveau ist die verminderte endothelzellvermittelte Vasodilatation, welche auf der renalen Retention einer im Nettoeffekt vasopressorischen Substanz, dem asymmetrischen Dimethyl-L-Arginin (ADMA), beruhen soll (vgl. Abb.4). Dessen Wirkung wird durch Antagonisierung der NO-Synthase und damit einhergehender verminderter Konzentration des endogenen Vasodilatators NO (Stickstoffmonoxid) erklärt. Es bestehen Anhaltspunkte, dass auch die Sekretion dieser Substanz durch das RAS moduliert wird [Böger, 2005].

Der pathophysiologische Ansatz aller bisher dargestellten Konzepte stellt anatomische Strukturen der Nierenrinde, d.h. die Glomeruli (deren Gesamtzahl die gesamte renale Filtrationsfläche repräsentieren) sowie den juxtaglomerulären Apparat (welcher für die Sekretion des Renin verantwortlich ist) in den Mittelpunkt der Betrachtung. Für die endgültige Beschaffenheit des Harnes (und damit die tatsächliche Exkretionsleistung) von ganz entscheidender Bedeutung sind jedoch ebenso jene Vorgänge, welche sich im Bereich des Nierenmarks, d.h. dem System aus proximalem und distalem Tubulus sowie der zwischengeschalteten Henle'schen Schleife abspielen. Auf welche Weise können diese Strukturen zur Entwicklung einer arteriellen Hypertension beitragen?

Der experimentelle Beleg für deren Bedeutung zur Aufrechterhaltung der Wasser- und Elektrolyt-Homöostase wurde durch die Möglichkeit der selektiven Applikation vasoaktiver Substanzen in das medulläre Interstitium sowie der voneinander unabhängigen Registrierung kortikaler und medullärer Perfusionsdrücke erbracht. Cowley et al. beobachteten unter Anwendung dieser von ihnen entwickelten Methoden einen deutlichen Zusammenhang zwischen Perfusion innerer Markbereiche und arteriellem Systemdruck. [Cowley, 1995]

Eine Arbeitsgruppe um Johnson et al. erkannte in körpereigenen Katecholaminen eben jene vasoaktive Substanz: Erhöhte Konzentrationen in frühen Phasen einer Hypertonie und deren fatale Wirkung auf die peritubulären Kapillaren und Tubuluszellen durch Ischämieinduktion sei der entscheidende Schritt zur „renalen Fixierung“ des Hypertonus auf dem Boden einer dann entstehenden Salz- und Volumenretention. [Johnson, 1997]

Im 5/6-Nephrektomiemodell der Ratte konnten erhöhte Katecholaminkonzentrationen in Blut und Urin demonstriert werden, zudem bestand eine positive Korrelation zwischen diesen Konzentrationen und der Entwicklung eines arteriellen Hypertonus sowie eine negative Korrelation zur registrierten 24h-Kreatinin-Clearance [Yuhara, 1989], so dass dem sympathischen Nervensystem mit großer Wahrscheinlichkeit eine eigene Rolle in der Pathogenese des chronischen Nierenversagens zukommt.

## **4.1.2. Reduzierte Nephronmasse und Niereninsuffizienz**

### **4.1.2.1. Eigene Befunde**

Die in unserem Versuch durchgeführte operative Reduktion von Nieren- und damit Nephronmasse hatte eine Verschlechterung aller Nierenfunktionsparameter zur Folge. Hierbei bestand jedoch keine geradlinige Korrelation zwischen Ausmaß der chirurgischen Reduktion und Einschränkung der Nierenfunktion: Die Ablation von 5/6 des Nierengewebes hatte eine Verminderung der GFR (als Maß für die Nierenfunktionseinschränkung) auf lediglich 1/3 des Ausgangswertes gesunder Tiere zur Folge. Diese Beobachtung legt die Annahme nahe, dass Kompensationsmechanismen auf Ebene der kleinsten funktionellen Einheit, dem Nephron, existieren. Das Verständnis der Natur dieser Kompensationsmechanismen und ihrer Implikationen für den Funktionserhalt des Restorgans sind von großer Bedeutung für die Weiterentwicklung rationaler Behandlungsstrategien im klinischen Alltag.

### **4.1.2.2. Kompensationsmechanismen**

Die Charakterisierung der veränderten intraglomerulären Hämodynamik als Reaktion auf den Verlust funktionstüchtiger Nephrone ist schon seit einigen Jahrzehnten Gegenstand von Studien. Im Jahre 1947 demonstrierten Braun-Menendez et al. die Konsequenzen einer unilateralen Nephrektomie auf den Organismus der Ratte. Die Maßnahme hatte eine rapide Funktionsanpassung des Restorgans, repräsentiert durch die GFR zur Folge: Diese belief sich auf etwa 70-85% des präoperativ durch zwei Nieren geleisteten Ausgangswertes [Braun-Menendez, 1947]. Da in adulten Organismen ein Anstieg der absoluten Zahl funktionstüchtiger Nephrone als unmöglich gilt [Imbert, 1974], ist diese Beobachtung allein durch eine erhöhte glomeruläre Filtrationsrate des Einzelnephrons (SNGFR) zu erklären. Die im Lauf der letzten Jahrzehnte etablierten Methoden zu deren Bestimmung [Deen, 1974]

fürhte zur wiederholten Demonstration dieses Zusammenhangs und zur näheren Charakterisierung der hämodynamischen Anpassungen und ihrer Konsequenzen im Tiermodell [Kaufman,1974 und 1975], [Hostetter, 1981].

Sind nun diese Befunde auf den menschlichen Organismus übertragbar? Baudoin et al. bestimmten die Nierenfunktion in einer 111-köpfigen Patientengruppe mit unilateraler Nephrektomie in der Kindheit über einen Zeitraum von 7-52 Jahren. Auch in diesem Kollektiv bestand ein kompensatorischer Anstieg der GFR auf etwa 75 % des Ausgangswertes, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Prinzipien der intraglomerulären Kompensation als Antwort auf den Verlust von intaktem Nierengewebe auch in der menschlichen Physiologie gültig sind.[Baudoin, 1993]

#### **4.1.2.3. Nephronreduktion und Niereninsuffizienz**

Die chronische Niereninsuffizienz ist ein im klinischen Alltag sehr großes, mit hoher Morbidität und Mortalität behaftetes Krankheitsbild, insbesondere aufgrund der Tatsache, dass schädigende Stimuli, welche zu einer Zerstörung von intaktem Gewebe führen, eben nicht mit einer dauerhaften Kompensation durch vitale Organanteile einhergehen. Vielmehr stellt die chronische renale Insuffizienz ein in vielen Fällen progredientes Geschehen dar, welches in einer großen Zahl der Fälle in einem terminalen und damit annähernd vollständigen Versagen der Organfunktion mündet.

Insbesondere im Tiermodell ist dieser Zusammenhang deutlich: Eine initiale Schädigung führt in vielen Fällen zu einer Progression der Niereninsuffizienz, ungeachtet der Tatsache, dass der schädigende Stimulus beendet wurde [Brenner, 1997]. Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass die Kompensationsmechanismen der Niere selbst auf lange Sicht zu einem Fortschreiten des Organschadens beitragen.

Im Rahmen der durch Deen et al. durchgeführten Studien wurden die veränderten intraglomerulären Druckverhältnisse nach renaler Massenablation einer näheren Untersuchung unterzogen. Hierbei wurde deutlich, dass im Zuge einer solchen Maßnahme die glomeruläre Plasmaperfusionsrate ( $Q_a$ ) durch Abnahme von afferentem und efferentem Arteriolen-tonus anstieg. Zusätzlich konnte eine proportional größere Abnahme des afferenten Arteriolenwiderstandes demonstriert werden, welche einen Anstieg des hydraulischen Druckes im intraglomerulären Kapillarnetz ( $P_{gc}$ ) zur Folge hatte.[Deen, 1974].

Die pathophysiologische Folge einer derartigen Einschränkung der renalen Autoregulation war bereits Anfang der dreißiger Jahre des vorigen Jahrhunderts auf dem Boden von

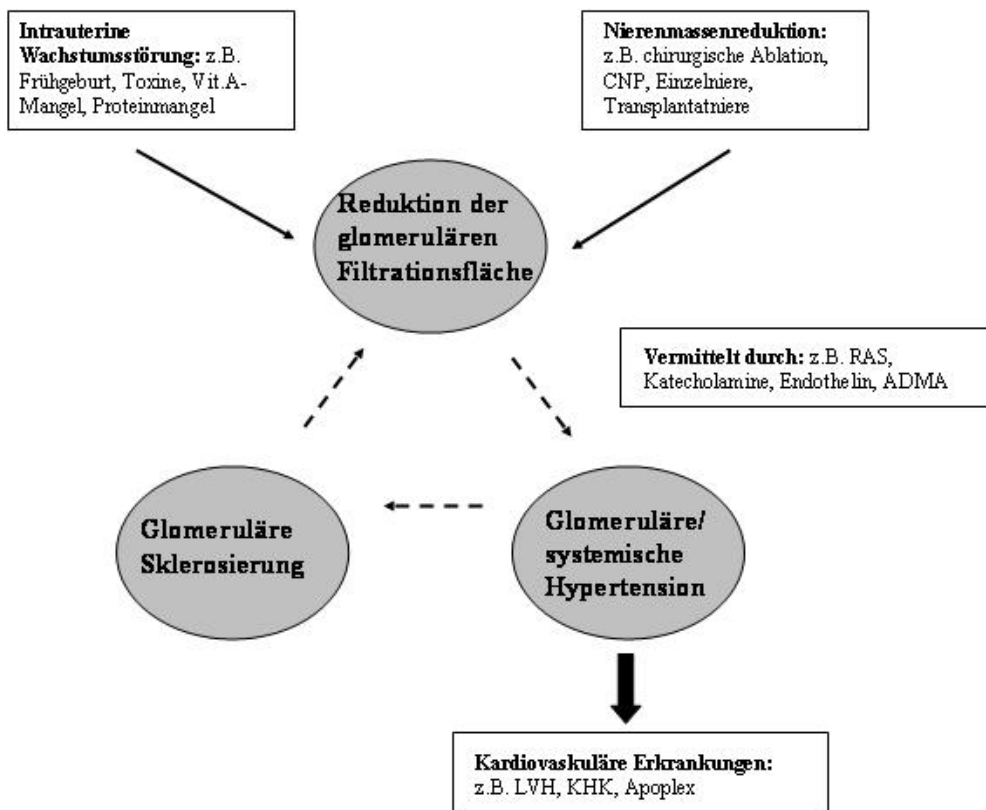


histologischen Veränderungen der Glomeruli angedeutet worden: 1933 dokumentierten Wood und Etheridge ausgedehnte sklerotische Veränderungen in Glomeruli nephrektomierter Ratten. Diese gingen einher mit deutlicher arteriolärer Sklerose, tubulärer Atrophie und fibrotischen Veränderungen im Bereich des renalen Interstitiums [Wood, 1933]. Der Nachweis der Progression derartiger Veränderungen sowie ihre nähere Charakterisierung auf histologischem und ultrastrukturellem Niveau wurde im Jahre 1975 von Shimamura et al. erbracht: Man demonstrierte die Entwicklung einer Hypertrophie der Glomeruli, Expansion mesangialer Matrixsubstanz mit Okklusion kapillärer Lumina und Einengung des Bowman'schen Raumes sowie im Endstadium die Formation funktionsloser Glomeruli bei Wistar-Ratten über einen Zeitraum von 50 Wochen [Shimamura, 1975].

Interessanterweise sind diese pathologischen Charakteristika auch in ähnlichen Modellen mit weniger ausgedehntem Resektionsausmaß nachweisbar, allerdings in wesentlich geringerem Umfang [Elema, 1975]. Diese Beobachtung lässt annehmen, dass der Grad einer derart induzierten Schädigung der Glomeruli nicht nur mit der Zeitdauer, sondern ebenso mit dem Ausmaß der vorgenommenen Nierenmassenreduktion korreliert.

All diese Befunde führten zur Etablierung eines Pathomechanismus, welcher primär durch die oben beschriebenen hämodynamischen Kompensationsmechanismen auf Ebene des Einzelglomerulus mit Anstieg der SNGFR in Gang gebracht wird. Die auf diese Weise erreichte Anpassung an den Verlust an intakter Filtrationsoberfläche wird jedoch mit schwerwiegenden Veränderungen der glomerulären Architektur im Sinne einer fokal-segmentalen Glomerulosklerose und Hyalinose erkaufte, welche zu einem weiteren Untergang von intaktem Gewebe führt und so die bereits bestehende Hyperfiltration im Sinne eines Circulus Vitiosus unterhält („Brenner-Hypothese“, vgl. Abb.12) [Brenner, 1982] [Brenner, 1985].

**Abb.12: die Brenner-Hypothese**



Eine initiale Schädigung der Niere mit Verlust an funktionstüchtigen Glomeruli führt zu kompensatorischer glomerulärer Hypertension und -filtration mit der Folge des Untergangs weiterer Glomeruli im Sinne eines Circulus vitiosus. CNP, chronische Nephropathie; RAS, Renin-Angiotensin-System; ADMA, asymmetrisches Dimethylarginin; LVH, linksventrikuläre Hypertrophie; KHK, koronare Herzerkrankung

Dieses Konzept einer „gemeinsamen Endstrecke“ in der Entwicklung einer progredienten Niereninsuffizienz auf dem Boden eines Verlustes der renalen Autoregulation überzeugt auch insofern, als sich therapeutische Interventionen zur Unterbrechung dieses Prozesses, wie z.B. Blutdruckkontrolle, ACE-Antagonisierung und zum Teil auch Proteinrestriktion (siehe Abschnitt 4.1.3.), als probate und effektive Maßnahmen erwiesen haben.[Meyer, 1983] [Anderson, 1985]

### **4.1.3. Reduzierte Nephronmasse und Proteinurie**

#### **4.1.3.1. Eigene Befunde**

Die in der vorliegenden Studie durchgeführte operative Reduktion von zuvor intaktem Nierengewebe hatte große Auswirkungen auf die Selektivität der glomerulären Filterfunktion: Gegenüber sham-operierten gesunden Tieren konnte ein deutlicher Anstieg der renalen Albumin- (0,2 vs. 77 mg/24h) und Gesamtproteinexkretion (8 vs. 113 mg/24h) dokumentiert werden. Zur Erklärung dieser Beobachtung ist eine Beschreibung der im Rahmen des Filtrationsprozesses einander entgegenstehenden physikalischen Kräfte sowie der möglichen Filtrationsdeterminanten notwendig. Weiterhin muss ihre Bedeutung für Diagnose und Verlauf von Nierenerkrankungen gewürdigt werden.

#### **4.1.3.2. Die glomeruläre Ultrafiltration**

Der Prozess der glomerulären Ultrafiltration ist ein passiver Vorgang: Zusammensetzung und Menge des Primärfiltrates sind allein von der Beschaffenheit der glomerulären Kapillarwand, der Perfusionsrate und von den intraglomerulären Druckverhältnissen abhängig. Aufgrund des semipermeablen Charakters des Kapillarendothels entstehen hierbei onkotische Drücke sowohl intrakapillär wie auch im Bereich der Bowman'schen Kapsel, welche den jeweiligen hydraulischen Druckverhältnissen entgegenstehen. Durch den Vorgang der Ultrafiltration steigt der intrakapilläre onkotische Druck in dem Maße, in dem der hydraulische Druck durch „Abpressung“ von Primärfiltrat in den Bowman'schen Kapselraum sinkt. Somit limitiert eine Balance beider Kräfte den Vorgang der Filtration.

Da der onkotische Druck des Plasma im wesentlichen durch das Albumin (Molekulargewicht 69 Kd) aufrecht erhalten wird, muss dieses Protein bestimmte Eigenschaften aufweisen, welche die Überwindung der glomerulären Kapillarbarriere verhindern. Hierbei stand schon in den dreißiger Jahren des vorigen Jahrhunderts sein Molekulargewicht (69 Kd) im Blickpunkt des Interesses: Im Jahre 1933 berichteten Bayliss et al., dass intravenös injizierte Proteine mit einem Molekulargewicht von weniger als 68 Kd im Urin von verschiedenen Säugetieren wie Katzen und Hunden nachweisbar waren, oberhalb dieser Größe jedoch nicht. [Bayliss, 1933] Dieser Zusammenhang wurde im Rahmen vieler weiterer Studien belegt und durch den Nachweis einer negativen Korrelation von fraktioneller Protein-Clearance und steigendem Molekulargewicht von Protein verfeinert. [Pappenheimer, 1953]

Chang et al. etablierten im Jahre 1975 die molekulare, und hier insbesondere die negative Ladung als einen weiteren, neben der Molekülgröße bedeutsamen Faktor für die Selektivität der glomerulären Filterfunktion.[Chang , 1975]

#### **4.1.3.3. Nephrektomie und Proteinurie**

Dass eine Proteinurie und Albuminurie im Anschluss an die operative Ablation von 5/6 der Niere von zuvor gesunden Ratten regelhaft auftritt wurde bereits vor etwa 50 Jahren von Chanutin und Ferris erkannt. In ihren Versuchen war diese (ähnlich wie in der vorliegenden Studie) zudem syndromal mit einer arteriellen Hypertension sowie mit einer progredienten Nephrosklerose vergesellschaftet [Chanutin, 1932].

Diese Befunde wurden im Jahre 1982 von Olson et al. bestätigt. Zudem gelang durch den Einsatz von makromolekularen Tracern und der Analyse der Folgen ihrer glomerulären Prozessierung der Nachweis eines Verlustes von Größen- und Ladungsselektivität in den verbleibenden Glomeruli. Diesem Phänomen wurde eine entscheidende Bedeutung in der Pathogenese der entstehenden Proteinurie zugeschrieben [Olson, 1982].

#### **4.1.3.4. Proteinurie nach Nephrektomie und Niereninsuffizienz**

Die Mikroalbuminurie (definiert als eine Albuminexkretion von 30- 300mg/24h) als Sonderform der Proteinurie gilt im Anfangstadium einer chronischen Nierenfunktionsstörung (klassifiziert nach der GFR) als klinisches Frühsymptom. Sie weist eine deutliche Assoziation mit kardiovaskulären Risikofaktoren auf und wird zudem als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität aufgefasst [Dell'Omo, 2002].

Im Tiermodell sind Auftreten und Progredienz von Proteinurie und Albuminurie nach operativ induzierter Niereninsuffizienz gut belegt, jedoch ist die genaue Bedeutung dieser Phänomene unklar: Entstehen sie als Komplikation eines glomerulären Endotheluntergangs auf dem Boden des weiter oben beschriebenen Circulus vitiosus (primär in Gang gebracht durch Hyperfiltration auf Ebene des Einzelneurons), oder kommt ihnen vielmehr eine eigene pathogenetische Rolle bei der Progression einer chronischen Nephropathie zu?

Gemäß Abschnitt 4.1.2.2. stellt der Anstieg der SNGFR und damit die Hyperfiltration des einzelnen Glomerulus den Ausgangspunkt der progredienten chronischen Niereninsuffizienz dar. Die damit einhergehende erhöhte Wandspannung der Kapillaren resultiert aufgrund ihrer hohen mechanischen Compliance in einer Dehnung der kapillären Wand [Cortes, 1996].

Ausgehend von dieser Beobachtung existieren verschiedene pathogenetische Modelle, welche neben der Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems auf dem Boden eines mechanisch induzierten Endothelschadens [Guijarro, 1995] und der Proliferation mesangialer Zell- und Matrixsubstanz [Riser, 1992] auch den Zusammenbruch der Barrierefunktion des glomerulären Filters aufgrund der erhöhten Wandspannung in den Mittelpunkt der Diskussion rücken.

Es bestehen experimentelle Hinweise, dass die exzessive Filtration von höhermolekularen Plasmaproteinen und ihre Rückresorption im proximalen Tubulus für die tubulären Epithelien tiefgreifende Konsequenzen hat und mit der Geninduktion verschiedener vasoaktiver und inflammatorischer Chemo- und Cytokine einhergeht, welche den Prozess der renalen Gewebeerstörung in Gang halten [Remuzzi G, 1998]. Neben den in der Einleitung der vorliegenden Studie vorgestellten Substanzen Angiotensin II und TGF $\beta$  ist in diesem Zusammenhang das stark vasokonstriktorisch wirksame Endothelin zu nennen. Diese verhältnismäßig gut untersuchte Substanz entfaltet ihre Wirksamkeit unter anderem durch Hemmung des endogenen Vasodilatators NO (Stickstoffmonoxid) [Bruzzi, 1997].

Im letztgenannten pathophysiologischen Modell kommt also der im Rahmen von chronischen Nierenerkrankungen auftretenden Proteinurie eine eigene pathogenetische Rolle zu. Ihre Behandlung vor diesem Hintergrund wäre demnach nicht symptomatisch, sondern kausal begründet.

## **4.2. Therapieversuch mit Nebivolol**

### **4.2.1. Experimentelle Betablockade**

Die im Rahmen der vorliegenden Studie erhobenen Blutdruckdaten ergaben keine signifikante Reduktion des arteriellen Systemdrucks, so dass angenommen werden muss, dass die unter 3.3. und 3.4. dargestellten Effekte auf die Nierenfunktion blutdruckunabhängig entstanden sind. Gleichzeitig waren die registrierten Herzfrequenzdaten unter Behandlung mit Nebivolol im wachen Tier signifikant erniedrigt, so dass von einer effektiven systemischen Dosis ausgegangen werden kann.

Der Grund für die fehlende antihypertensive Wirkung der in der vorliegenden Studie durchgeführten Betablockade ist letztlich unbekannt. Eine mögliche Erklärung liegt im Einfluss des angewendeten Modells auf die Produktion verschiedenartiger vasokonstriktorisch wirksamer Substanzen, welche den peripheren Widerstand auf unterschiedlichen pathophysiologischen Wegen erhöhen (z.B. Katecholamine, Angiotensin II, Endothelin). Die Summe der hämodynamischen Effekte dieser Substanzen ist möglicherweise nicht durch einen einzigen pharmakologischen Ansatzpunkt inhibierbar.

Die geringe Effektivität einer Betablockade auf den systemischen Blutdruck in unterschiedlichen Hypertensionsmodellen und Tierstämmen ist dokumentiert. Einen Überblick über verschiedene Studien und die Effektivität der jeweils durchgeführten experimentellen Betablockade gibt Tabelle 6.

**Tab.6: Experimentelle Betablockade**

| <b>Tierstamm</b>          | <b>Substanz</b>        | <b>Kontroll-<br/>gruppe<br/>SAB ± SEM<br/>(mmHg)</b> | <b>Behandlungs-<br/>gruppe<br/>SAB ± SEM<br/>(mmHg)</b> | <b>Effekt</b> | <b>Studien-<br/>beleg</b> |
|---------------------------|------------------------|--|---|---------------|---------------------------|
| Sprague-Dawley            | Metoprolol             | 109 ± 16   | 111 ± 16  | k.t.E.        | [Sun , 2006]              |
| SHR                       | Bisoprolol             | 205 ± 15   | 176 ± 16  | s.t.E.        | [Mougenot, 2005]          |
| Sprague-Dawley            | Propranolol            | 154 ± 19   | 150 ± 12  | k.t.E.        | [Perlini, 2005]           |
| SHR                       | Atenolol               | 179 ± 12   | 171 ± 15  | k.t.E.        | [Xu, 2004]                |
| SHR                       | Carvedilol             | 152 ± 2  | 134 ± 1   | s.t.E.        | [Kett, 2004]              |
| Dahl salt-sensitive       | Metoprolol             | 160-170  | Nicht angegeben   | k.t.E.        | [Kobayashi, 2004]         |
| SHR-Stroke Prone          | Carvedilol             | 250  | 255   | k.t.E.        | [Wong, 2001]              |
| SHR-Stroke Prone          | Carvedilol, Metoprolol | 238 ± 3  | Nicht angegeben   | k.t.E.        | [Intengan, 2000]          |
| SHR-Stroke Prone          | Carvedilol             | 294 ± 6  | 288 ± 8   | k.t.E.        | [Barone, 1998]            |
| SHR                       | Propranolol            | 193 ± 12   | 185 ± 12  | B.-S.         | [Nguyen, 1998]            |
| SHR                       | Carvedilol             | 172 ± 6  | 156 ± 3   | s.t.E.        | [Granstam, 1998]          |
| SHR                       | Metoprolol             | 155 ± 4  | 154 ± 4   | k.t.E.        | [Mervaala, 1997]          |
| Hypertensive Wistar-Kyoto | Propranolol            | 158 ± 21   | Nicht angegeben   | k.t.E.        | [Slaiby, 1994]            |

Kontrollgruppe, unbehandelte Tiergruppe; Behandlungsgruppe, mit dem entsprechenden  $\beta$ -Blocker behandelte Tiergruppe; SAB, systolischer arterieller Blutdruck; SEM, Standardfehler des Mittelwertes; SHR, spontan hypertensiver Ratte;k.t.E.; kein therapeutischer Effekt, s.t.E., signifikanter therapeutischer Effekt; B.-S., Borderline-Signifikanz

## **4.2.2. Bedeutung und Behandlungsstrategien der Proteinurie**

### **4.2.2.1. Proteinurie und arterieller Hypertonus**

Eine quantitativ pathologische Eiweissexkretion kann für die Niere direkte toxische Konsequenzen nach sich ziehen [Remuzzi G,1990] und ist als Progressionsmarker der kompromittierten Nierenfunktion etabliert. So wurde im Rahmen der REIN-Studie (Ramipril Efficacy in Nephropathy) die Proteinexkretion als einzige unabhängige Basis-Variable benannt, welche einen Prediktionsmarker der sinkenden GFR und der Entwicklung eines terminalen Nierenversagens darstellte [Ruggenti, 1997]. Diese Befunde wurden in den letzten Jahren immer wieder in verschiedenen Populationen (z.B.[ Hoy, 2001]), in jüngster Zeit auch für Patienten mit zugrunde liegendem Typ2-Diabetes [de Zeeuw, 2004] bestätigt, so dass eine offensive Behandlung dieses Phänomens angebracht erscheint, zumal es zudem immer wieder mit einem deutlich erhöhten Risiko hinsichtlich der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkt und Apoplex in Verbindung gebracht wurde.(z.B.[Irie, 2006])

Weiterhin darf der Einfluß des arteriellen Hypertonus auf die Progression der chronischen Niereninsuffizienz als gesichert gelten. Im Rahmen der bekannten, im Jahre 1996 veröffentlichten MRFIT-Studie (Multiple Risk Factor Intervention Trial) konnte sowohl der systolische wie auch der diastolische Blutdruck als unabhängiger Einflussfaktor für die Entwicklung eines terminalen Nierenversagens identifiziert werden [Klag, 1996]. Ein möglicher Zusammenhang zwischen arteriellem Hypertonus und Proteinurie wurde im Rahmen dieser Studie jedoch nicht untersucht. Es ist letztlich nicht abschließend geklärt, auf welchem pathogenetischen Weg der arterielle Hypertonus einen renalen Parenchymschaden herbeiführt.

Eine mögliche Erklärung (neben einer direkten Schädigung des glomerulären Endothels durch erhöhte Wandspannung) ist die Übersetzung eines erhöhten Systemdrucks in einen erhöhten intraglomerulären hydrostatischen Druck mit darauf folgender gesteigerter Protein clearance und deren (nachgewiesenen) negativen Implikationen für den Krankheitsverlauf. Entscheidend für die Progression einer chronischen Niereninsuffizienz wäre demnach weniger ein erhöhter arterieller System- als vielmehr ein gesteigerter intraglomerulärer Druck; seine therapeutische Senkung wäre das vornehmliche Therapieziel. Wichtigste Determinante des intraglomerulären hydrostatischen (Filtrations)drucks ist jedoch das Verhältnis von afferentem und efferentem glomerulärem Arteriolentonus: Der Widerstand der afferenten



Arteriole „schützt“ den Glomerulus vor einem erhöhten arteriellen Systemdruck.

Zur Veranschaulichung der Diskussion um die optimale medikamentöse Therapiestrategie folgt eine Würdigung der unterschiedlichen zur Zeit gebräuchlichen Substanzklassen hinsichtlich ihrer Effekte auf Proteinurie und systemische wie intraglomeruläre Hämodynamik.

#### **4.2.2.2. Behandlungsstrategien**

Die derzeit wichtigste Substanzgruppe zur medikamentösen Therapie der Proteinurie stellen die ACE-Hemmer dar. Im Rahmen der oben erwähnten REIN-Studie konnte der (blutdruckunabhängige) nephroprotektive Wirksamkeitsnachweis für den ACE-Hemmer Ramipril eindrucksvoll erbracht werden. [GISEN-group, 1997] Zudem wurde eine negative Korrelation zwischen GFR-Verlust und verringerter Proteinurie sowie eine positive Korrelation zwischen GFR-Verlust und residueller Proteinurie demonstriert; ein weiteres Indiz für einen kausalen Zusammenhang beider Parameter. [Ruggenti, 2003] Andere ACE-Antagonisten wie Captopril, Enalapril oder Benazepril scheinen ähnlich positive Effekte auf das Ausmaß der Proteinurie zu haben. Medikamentöse Alternative zu den ACE-Inhibitoren stellen die AngiotensinII-Antagonisten dar, deren antiproteinurische Wirksamkeit für die diabetischer Nephropathie belegt ist (für Losartan [Brenner, 2001] bzw. Irbesartan [Lewis, 2001])

Die im Rahmen der REIN-Studie Studie mit dem ACE-Inhibitoren Ramipril erzielten Therapieeffekte waren in der statistischen Analyse unabhängig vom arteriellen Systemdruck nachweisbar und in ihrer nephroprotektiven Wirkung einer konventionellen antihypertensiven Therapie überlegen. Insofern bilden die relaxierenden Effekte dieser Pharmaka an der efferenten glomerulären Arteriole mit darauf folgender Senkung des intraglomerulären Drucks eine mögliche Erklärung für ihren nephroprotektiven Effekt [Zatz, 1986]. Zudem ist der durch ACE-Antagonisierung induzierten Reduktion des proinflammatorisch wirksamen Angiotensin II mit hoher Wahrscheinlichkeit ein von der systemischen und glomerulären Hämodynamik unabhängiger günstiger Effekt auf Proteinurie und Nierenfunktion zuzuschreiben [Dagenais, 2005].

Die zweite pharmakologische Substanzklasse mit nachgewiesenen positiven Effekten auf die Nierenfunktion sind die Kalziumantagonisten. Hierbei ist in aller Deutlichkeit zwischen den Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ und vom Nicht-Dihydropyridin-Typ zu unterscheiden. So war der Dihydropyridin-Vertreter Amlodipin in einem klinischen

Follow-up über zweieinhalb Jahre dem Angiotensin-Antagonisten Irbesartan hinsichtlich der positiven Beeinflussung der Nierenfunktion deutlich unterlegen. Unter Medikation mit Irbesartan war etwa das relative Risiko der Progression zum terminalen Nierenversagen (als ein primärer Endpunkt der Studie ) gegenüber der Amlodipin- und Placebo-Gruppe um 23% geringer, während die Amlodipin-Medikation dieses relative Risiko gegenüber der Placebo-Gruppe nicht minimieren konnte [Lewis, 2001]. Im Kontrast zu diesem Befund stehen die Beobachtungen einer italienischen Arbeitsgruppe, welche im Rahmen der DIAL-Studie antiproteinurische und antihypertensive Effekte des langwirkenden Dihydropyridin-Vertreters Lercanidipin ähnlich denen des Ramipril nachweisen konnte [Dalla Vestra, 2004].

Im Gegensatz hierzu scheinen Vertreter vom Nicht-Dihydropyridin-Typ, bei ähnlicher Effektivität hinsichtlich ihrer antihypertensiven Eigenschaften durchaus intrinsische antiproteinurische Effekte aufzuweisen und gelten daher in Kombination mit ACE-Antagonisten als Medikation der ersten Wahl bei hypertensiven Patienten mit proteinurischer Nephropathie [Bakris, 2004].

Eine mögliche Erklärung für die geringe Effektivität der meisten Dihydropyridin-Vertreter hinsichtlich der Unterdrückung einer Proteinurie liegt in der im Tiermodell dokumentierten Inhibition der renalen Autoregulation durch relaxierende Effekte an der afferenten Arteriole, welche wie oben beschrieben durch daraus folgende Transmission eines erhöhten Systemdrucks zu intraglomerulärer Hypertension und gesteigerter Proteinclearance führen könnte. Nicht-Dihydropyridine scheinen diese Wirkung nicht oder in geringerem Maße aufzuweisen. [Griffin, 1999]

Die dritte wichtige pharmakologische Substanzklasse zur Blutdruckkontrolle im Rahmen der chronischen Nephropathie stellen die  $\beta$ -Blocker dar. Insbesondere bei zusätzlich bestehender kardialer Vorerkrankung, z.B. nach durchgemachtem Myokardinfarkt, ist ein positiver Einfluss auf die Mortalität dieser Patienten gut belegt. Der Nachweis eines günstigen Effekts auf die Progression einer Nierenerkrankung ist jedoch bislang nicht erbracht. Im direkten Vergleich mit einem antihypertensiv wirksamen Mittel mit zusätzlicher intrinsischer Wirkung auf die Proteinurie sind  $\beta$ -Blocker unterlegen.(z.B. Enalapril vs.Metoprolol: [Bjorck, 1990])

Hilfreich sind diese Substanzen bisher insbesondere zur Blutdruckeinstellung gemäß der Therapierichtlinien, wobei derzeit das Carvedilol als überlegene Substanz gilt. Im direkten Vergleich mit dem  $\beta$ -Blocker Metoprolol konnte eine optimierte Reduktion des Risikofaktors der Albuminurie in Kombination mit ACE-Antagonisierung demonstriert werden, welche auf antioxidative Eigenschaften dieses Mittels zurückgeführt werden. [Bakris, 2005]

### **4.2.3. Behandlung mit Nebivolol nach Nephrektomie**

#### **4.2.3.1. Eigene Befunde**

In der vorliegenden Studie kam es unter Behandlung mit dem  $\beta$ -Adrenorezeptor-Antagonisten Nebivolol zu einer deutlichen Verbesserung der Nierenfunktion: Gegenüber der 5/6-nephrektomierten unbehandelten Kontrollpopulation konnte eine deutliche Verringerung der Protein- und Albuminexkretion (113 vs. 38 mg/d bzw. 77 vs. 21 mg/d), des weiteren ein positiver Effekt auf die Kreatinin-Clearance (0,95 vs. 1,93 ml/min) als angenähertes Maß der GFR nachgewiesen werden. Zur Erklärung dieser Befunde ist dem letzten Abschnitt dieser Studie ein Überblick über die Rolle des Stickstoffmonoxid (NO) hinsichtlich der systemischen und glomerulären Hämodynamik vorangestellt, da nach gegenwärtigem Kenntnisstand ein Teil der pharmakologischen Mechanismen des Nebivolol durch Einfluss auf die Biosynthese dieser Substanz vermittelt werden. Die aktuelle Vorstellung von der Natur dieser Wirkmechanismen sowie ihre Bedeutung für das zukünftige Indikationsgebiet der Substanz werden daran anschließend näher diskutiert.

#### **4.2.3.2. NO und sein Einfluss auf die Nierenfunktion**

Der Vasodilatation als Ausdruck einer intakten Endothelfunktion wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine große Bedeutung als Schutzmechanismus gegen die Progression einer renalen Schädigung zugesprochen [King, 1991]. Grundlage dieser Hypothese ist das in den letzten Jahrzehnten entwickelte (und in Abschnitt 4.1. dieser Studie beschriebene) Verständnis für glomeruläre Schädigungsmuster und -mechanismen, deren Genese in glomerulärer Hypertension und Hyperfiltration begründet sein könnten [Brenner, 1982].

Die verschiedenen Effektorsubstanzen sind unterschiedlich gut charakterisiert: Während die Struktur und Wirkungsweise eines „Endothelium-derived hyperpolarising Factors“ noch unzureichend verstanden ist, existieren für andere, synergistisch wirksame Substanzen wie verschiedene Prostaglandin-Derivate und NO gute experimentelle Studien.

Insbesondere das NO ist seit seiner Charakterisierung als ubiquitär vorhandener Mediator verschiedener endothelabhängiger physiologischer Prozesse Gegenstand einer Vielzahl von Untersuchungen im Bereich der Medizin und anderer Forschungsgebiete, dem jungen Forschungsfeld der „NO-Biologie“. Die gegenwärtigen Erkenntnisse zum Verständnis der

Funktionen dieser Substanz beruhen im wesentlichen auf Beobachtungen, welche auf dem Boden einer Limitierung der NO-Biosynthese durch den Einsatz synthetischer Präkursoren (Arginin-Derivate) gewonnen werden konnten.

NO entsteht unter Einfluss der oben erwähnten NO-Synthase aus der Aminosäure L-Arginin, wobei diese zu Citrullin umgewandelt wird. Es existieren sowohl körpereigene (z.B. das asymmetrische Dimethyl-Arginin oder ADMA, siehe Abschnitt 4.1.3. und Abb.4) wie auch synthetische Antagonisten dieser NO-Synthase. Rees et al. berichteten bereits im Jahre 1989, dass eine abrupte Unterbrechung der NO-Synthese mithilfe des synthetischen Analogons N-Monomethyl-L-Arginin (L-NMMA) zu einer deutlichen Erhöhung des arteriellen Blutdrucks von Hasen führte [Rees, 1989]; eine Beobachtung, welche in der Folgezeit in anderen Spezies wie auch dem Menschen bestätigt werden konnte [Haynes, 1993] [Wolzt, 1997] und die Rolle des NO als bedeutsamen Modulator der zirkulatorischen Regulation durch Promotion eines tonischen vasorelaxierenden Effektes betonte. Auf Ebene der Nieren demonstrierten Zatz und de Nucci durch Einsatz einer Mikropunktionstechnik der Glomeruli, dass dieser vasopressorische Effekt einer systemischen NO-Synthesehemmung in einer Vasokonstriktion sowohl der afferenten wie auch der efferenten Arteriole mit Anstieg des glomerulären Filtrationsdrucks mündeten. [Zatz, 1991].

Die Entwicklung eines durch perorale Aufnahme aktiven synthetischen Arginin-Analogons, des N-Nitro-L-Arginin-methylester (L-NAME), führte zur Untersuchung der Folgen einer chronischen NO-Synthesehemmung auf die systemische und glomeruläre Hämodynamik in der Ratte. So hatte in Studien von Baylis et al. die NO-Synthesehemmung mittels L-NAME über einen Zeitraum von acht Wochen die Entwicklung eines stabilen arteriellen Hypertonus und einer Glomerulosklerose zur Folge [Baylis, 1992]. In den Untersuchungen von Ribeiro et al. führte die Administration einer erhöhten Dosis zudem zu ausgeprägter und progressiver arterieller Hypertension sowie zu glomerulärer Ischämie und Glomerulosklerose [Ribeiro, 1992]. Die Untersuchungen weiterer Arbeitsgruppen bestätigten diese Befunde [Arnal, 1992] [Lahera, 1992] und führten in der Folgezeit zur Entwicklung eines Modells der chronischen NOS-Inhibition, dessen unmittelbare Folgen die fundamentale Rolle des NO in der Regulation der systemischen und intrarenalen Hämodynamik bestätigten. Hierbei war seit den ersten Versuchen der akuten NOS-Inhibition die Vorstellung etabliert, dass die Folgen einer solchen Maßnahme die abrupte Unterdrückung eines tonischen vasodilatativen Effektes reflektierten, welcher zuvor in Balance mit endogenen Vasokonstriktoren eine Normotension aufrechterhalten hatte. Diese Vorstellung fand Unterstützung durch die Beobachtung, dass die unmittelbaren Folgen einer NO-Inhibition durch die simultane Antagonisierung

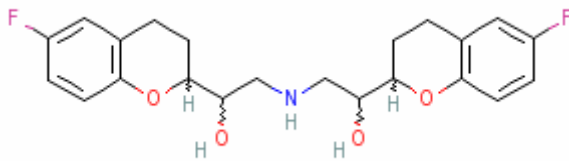
vasokonstriktiver Substanzen wie Angiotensin II [Sigmon, 1992], Vasopressin [Manning, 1994] oder Endothelin [Qiu, 1995] zumindest teilweise reversibel waren. Jedoch scheint die Inhibition der NOS in vielen Fällen relativ frühzeitige irreversible Konsequenzen auf das Blutdruckniveau zu haben [Morton, 1993], so dass angenommen werden kann, dass die Inhibition der NO-Synthese als Initiationsfaktor relativ frühzeitig eine dauerhafte Aktivierung anderer Regulatorsysteme nach sich zieht. Die pathogenetischen Mechanismen dieser „späten autonomen Phase“ der NO-Inhibition sind komplex, vielseitig und in der Art ihrer Interaktion unverstanden. Diskutiert werden strukturelle Endothelveränderungen [Morton, 1993][Deng, 1993], renale Parenchymveränderungen wie Glomerulosklerose und glomeruläre Obliteration [Baylis, 1992][Ribeiro, 1992] sowie protrahierte Überaktivierung des RAS und des sympathischen Nervensystems.

Für die Erklärung der in der vorliegenden Studie gemachten Beobachtungen von großer Bedeutung ist das Verhältnis zwischen „Tonus“ des Arginin/NO-Systems (einem Angriffspunkt des Nebivolol) und Einfluss auf das Ausmaß einer Proteinurie (als nachgewiesenem Progressionsparameter der chronischen Niereninsuffizienz). Dieser Zusammenhang konnte in jüngster Zeit in den Versuchen einer niederländischen Arbeitsgruppe um Gschwend et al. nachgewiesen werden: Hierbei korrelierte das Ausmaß der im 5/6-Nephrektomie-Modell entstehenden Proteinurie und Albuminurie invers mit der interindividuellen NO-Empfindlichkeit, so dass Tiere mit einer individuell stark ausgeprägten NO-induzierten Gefäßrelaxation besser vor einer erhöhten Eiweißexkretion geschützt waren [Gschwend, 2002].

#### **4.2.3.3. Nebivolol**

Das Nebivolol wird gegenwärtig einer Gruppe von Drittgenerationsbetablockern zugeordnet. Diese Klassifizierung bezieht sich einerseits auf den relativ späten Zeitpunkt seiner Entwicklung in den achtziger Jahren, andererseits auf seine vielschichtigen Wirkmechanismen, welche es von älteren Vertretern dieser Substanzklasse mit selektiverer Wirkung auf einzelne Rezeptorsubpopulationen unterscheidet. Die nähere Charakterisierung dieser unterschiedlichen Mechanismen ist noch stets Gegenstand einer Vielzahl von experimentellen und klinischen Studien. Insbesondere die Differenzierung der unterschiedlichen Effekte seiner beiden Enantiomere ist in diesem Zusammenhang von großer Bedeutung. Eine Vorstellung von der chemischen Struktur dieser Substanz liefert Abb.13.

**Abb13: Nebivolol-Strukturformel (Quelle: [www.wikimedia.org](http://www.wikimedia.org))**



Nebivolol weist klassische  $\beta_1$ -antagonistische Eigenschaften (ähnlich jenen des Atenolol) auf, welche gemeinhin seinem d-Enantiomer zugeschrieben werden [Van de Water, 1988]. Weiterhin sind vasodilatierende Effekte des Racemates (d- und l-Nebivolol) beschrieben [Van Lommen, 1990], deren Ausprägung von der Anwesenheit von Endothel abhängig ist [Gao, 1991]. In einer im Jahr 2000 durchgeführten Studie konnte zudem nachgewiesen werden, dass diese Effekte durch Gabe von Antagonisten der löslichen Guanylatcyclase sowie der NO-Synthase inhibierbar sind [Altwegg, 2000], so dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt von einem NO-abhängigen Mechanismus der Vasodilatation ausgegangen wird, welcher auf der verstärkten Aktivität einer endothelialen NO-Synthase (eNOS) sowie Aktivierung des second messengers cGMP beruht und somit zur Gefäßrelaxation führt.

Die nähere Beschreibung des genauen Signaltransduktionsweges ist in vollem Gange. In jüngster Zeit lenkte eine belgische Arbeitsgruppe um Dessy et al. die Aufmerksamkeit auf einen endothelialen Betarezeptorsubtypen, den  $\beta_3$ -Rezeptor. Hierbei wurden Proben von menschlichen Koronararterien auf verschiedenen pharmakologischen Wegen kontrahiert, um eine intrinsische vasodilatatorische Komponente des Nebivolol an diesen spezifischen Geweben zu demonstrieren. In einem zweiten Schritt erfolgte eine Vorbehandlung mit dem selektiven  $\beta_{1,2}$ -Blocker Nadolol, welcher den Nebivolol-Effekt jedoch nicht antagonisieren konnte und somit einen von diesen Rezeptoren unabhängigen Angriffspunkt nahe legte.

Zur weiteren Charakterisierung der Rolle des  $\beta_3$ -Rezeptors wurde der Versuchsaufbau unter Einsatz von Koronararterien von Ratten und deren Inkubation mit dem  $\beta_{1,2,3}$ -Antagonisten Bupranolol wiederholt. Diese Maßnahme führte zu einer signifikanten Abschwächung des vasodilatatorischen Effekts nach Zugabe von Nebivolol. Ähnliche Versuche an Koronararterien  $\beta_3$ -Rezeptor-defizitärer Mäuse bestätigten diese Befunde und etablierten die Hypothese eines partiellen Agonismus des Nebivolol am  $\beta_3$ -Rezeptor, welcher via Aktivierung der eNOS und intrazellulärer Vermittlung durch cGMP die vasodilatativen Effekte erklären könnte [Dessy, 2005].

Die unter Nebivolol beobachtete Reduktion der Eiweißsekretion ist also nach gegenwärtigem

Kenntnisstand auf einen  $\beta_3$ -Rezeptor-vermittelten, NO-induzierten gefäßrelaxierenden Effekt an der efferenten Arteriole des Glomerulus zurück zu führen. Dieser Mechanismus bietet einen Ausweg aus dem primär durch adaptive glomeruläre Hypertension und Hyperfiltration in Gang gebrachten Circulus vitiosus mit positiven Konsequenzen für den längerfristigen Erhalt der Organfunktion.

#### **4.2.3.4. klinische Perspektive**

Das Spektrum der zum gegenwärtigen Zeitpunkt klinisch eingesetzten Betablocker umfasst drei Gruppen von Pharmaka mit unterschiedlicher Selektivität auf verschiedene  $\beta$ -Rezeptor-Subpopulationen. Ältere Vertreter aus der Gruppe der Erstgenerationsbetablocker antagonisieren relativ unspezifisch  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -adrenerge Rezeptorsubtypen, wohingegen Zweitgenerationsvertreter selektivere  $\beta_1$ -antagonistische Eigenschaften aufweisen. Weiterhin existieren Mittel mit  $\alpha$ -antagonistischen (Labetolol, Carvedilol), intrinsisch sympathomimetischen (Pindolol) und antiarrhythmischen Effekten (Klasse3-Antiarrhythmika, z.B. Sotalol). Nebivolol als Vertreter der Drittgenerationsbetablocker weist zusätzlich vasodilatierende Eigenschaften auf und wird klinisch zunehmend zur Behandlung der arteriellen Hypertension, der Herzinsuffizienz und der koronaren Herzerkrankung eingesetzt [Flather, 1995]. Insbesondere die Kombination von  $\beta_1$ -antagonistischen („Ökonomisierung der Herzarbeit“) und (möglicherweise  $\beta_3$ -vermittelten) vasodilatierenden Effekten ergeben ein zur Behandlung kardialer Ischämiezustände wünschenswertes Wirkprofil.

In der vorliegenden Studie demonstrieren wir zum ersten Mal einen intrinsischen antiproteinurischen Effekt des Drittgenerationsbetablockers Nebivolol. Für die Erweiterung des Indikationsgebietes der Substanz sind großangelegte prospektive Wirksamkeitsstudien in der Praxis notwendig; insbesondere, um mögliche „Add-on-Effekte“ von Nebivolol in Kombination mit den etablierten Behandlungsregimen zur Behandlung proteinurischer Nierenerkrankungen nachweisen zu können .