

1 Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz [1].

Zu den auftretenden Komplikationen zählen unter anderem linksventrikuläre Hypertrophie, interstitielle Myokardfibrose, Myokardinfarkt, Atherosklerose und Anämie. Diese Patienten sterben demnach nicht an ihrer Nierenerkrankung, sondern an den Folgen der urämischen Kardiomyopathie. Bis heute sind die kardiovaskulären Erkrankungen im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz nicht befriedigend therapierbar.

Insbesondere die Folgen der interstitiellen Myokardfibrose sind sehr vielfältig. Sie reichen von gestörter diastolischer Dehnbarkeit des Ventrikels über Beeinträchtigungen in der Erregungsausbreitung bis hin zur Ischämie mit folgendem Myokardinfarkt. Diese einzelnen Komponenten lassen sich nicht ausreichend symptomatisch behandeln, sondern erfordern eine Bekämpfung der Ursache.

Die biochemischen Vorgänge, die konkret die interstitielle Myokardfibrose im urämischen Organismus auslösen, sind nicht umfassend geklärt. Es ist jedoch nachgewiesen, dass es sich um eine eigenständige Komponente der urämischen Kardiomyopathie handelt, die in ihrer Entstehung unabhängig ist von beispielsweise einer ebenfalls auftretenden Hypertonie [2].

Die 5/6 Nephrektomie stellt ein geeignetes Modell für die chronische Niereninsuffizienz dar [3]. Sie resultiert in fokaler und segmentaler Glomerulosklerose und ähnelt damit renalen Läsionen, wie sie bei Menschen beispielsweise bei unilateraler Nephrektomie, kortikaler Nekrose, unilateraler renaler Agenesie, proliferativer Glomerulonephritis, membranöser Glomerulonephritis oder Diabetes mellitus vorkommen [4]. Diese Erkrankungen werden, wie oben beschrieben, von der urämischen Kardiomyopathie begleitet. Somit hat man ein brauchbares Modell, um Ursachen und Therapiemöglichkeiten nephrogener Herzerkrankungen zu untersuchen.

Adenosin ist ein endogen gebildetes Nucleosid und kommt in jeder lebenden Zelle vor. Neben seiner Rolle im zellulären Metabolismus hat es eine Bedeutung als Signaltransduktor im kardiovaskulären System [5].

Man unterscheidet zwischen vier verschiedenen Adenosinrezeptor (AR) -Subtypen: A₁-AR, A_{2a}-AR, A_{2b}-AR und A₃-AR. Sie sind im Organismus weit verbreitet. Die beiden bestcharakterisierten Rezeptor-Subtypen A₁-AR und A₂-AR wurden aus Coronar-, Lungen- und systemischen Gefäßen sowie aus Herzmuskel- und Nierengewebe isoliert [6].

Im Herzen wird Adenosin während Hypoxiephasen und unter adrenerger Stimulation vermehrt gebildet [7]. Adenosin wirkt am Herzen über Adenosinrezeptoren an der

Zelloberfläche und kann während ischämischer Phasen das Ausmaß der Zellnekrosen verringern und die Funktion des Herzens nach der Reperfusion verbessern [8].

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

In der vorliegenden Studie wird die Wirkung des A₁-Adenosinrezeptor-Antagonisten SLV320 auf die Progression der interstitiellen Myokardfibrose im Organismus mit experimentell erzeugter chronischer Niereninsuffizienz untersucht.