

1 Einleitung

1.1 Arterielle Hypertonie

Die krankhafte Erhöhung des arteriellen Blutdruckes bezeichnet man allgemein als arterielle Hypertonie. Sie zählt zu den häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit. Dabei ist die Prävalenz der arteriellen Hypertonie einerseits von der ethnischen Zusammensetzung der untersuchten Bevölkerung, andererseits von den zugrunde liegenden Definitionskriterien abhängig. Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie nimmt mit dem Lebensalter zu. In Industrienationen sind 25 bis 35 % der erwachsenen Bevölkerung von einer dauerhaften pathologischen Blutdruckerhöhung betroffen. Bei den über siebzig Jährigen steigt die Prävalenz auf Werte zwischen 60 bis 70 %.

Es existiert kein natürlicher Schwellenwert, ab welchem der arterielle Blutdruck als pathologisch zu werten wäre. Umfangreiche Studien haben jedoch gezeigt, dass das allgemeine kardio-vaskuläre Risiko mit dem arteriellen Blutdruck steigt. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) sowie internationale (International Society of Hypertension [ISH]) und nationale Organisationen (Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks) haben deshalb den Grenzwert willkürlich dort festgesetzt, ab welchem das Risiko einer Schädigung kardio-vaskulärer Endorgane signifikant zu steigen beginnt. Dieser Wert wird aktuell bei einem systolischen Blutdruck von 140 mmHg (Millimeter Quecksilbersäule) und einem diastolischen Wert von 90 mmHg angesehen¹. Bei diesem Blutdruck ist die Mortalität aufgrund kardio-vaskulärer Erkrankungen um 50 % gegenüber niedrigeren Blutdruckwerten erhöht. Überschreitet der arterielle Blutdruck diese festgelegten Grenzen, so liegt definitionsgemäß eine pathologische Blutdruckerhöhung und somit eine arterielle Hypertonie vor. Die arterielle Hypertonie gilt als einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung verschiedener Krankheitsbilder, welche sich an den einzelnen Zielorganen wie Niere, Herz, Gehirn und Gefäßsystem manifestieren. Die Daten großer epidemiologischer Studien wie der Framingham-Studie belegen, dass es mit zunehmendem arteriellem Blutdruck zu einem kontinuierlichen Anstieg der Erkrankungen dieser Zielorgane kommt^{2,3}. Mit dem Überschreiten der festgelegten Grenzwerte ist die Indikation für den Beginn einer Therapie, konventioneller oder medikamentöser Art, erfüllt.

Die Ursachen der chronischen Blutdruckerhöhung sind trotz jahrelanger intensiver Forschungsarbeit nicht ausreichend bekannt. Dies wird durch die Tatsache unterstrichen, dass nur bei ca. 10 % der erwachsenen Hypertoniker eine spezifisch organische Ursache für die Blutdruckerhöhung zu finden ist. In den übrigen 90 % bleibt der Ursprung der Erkrankung unbekannt. Diese

weitaus häufigere Form der Bluthochdruckerkrankung bezeichnet man als essentielle Hypertonie. Synonym werden die Begriffe primäre oder ideopathische Hypertonie verwendet. Als sekundäre Hypertonie werden die Formen der Blutdruckerhöhung bezeichnet, bei denen eine spezifische organische Veränderung für die Hypertonie verantwortlich ist. Ursächlich finden sich vor allem renale Erkrankungen (z.B. Glomerulonephritis, chronische Pyelonephritis) und endokrine Störungen (z.B. primärer Hyperaldosteronismus, Phäochromozytom, Cushing-Syndrom). Anatomische Veränderungen wie bei der Aortenisthmusstenose können ebenfalls für die Entstehung einer sekundären arteriellen Hypertonie verantwortlich sein.

An der Regulation des arteriellen Blutdruckes sind neben peripheren, zentralen, renalen und adrenergen auch hormonelle sowie gefäßassoziierte Systeme beteiligt. Diese Komplexität der Blutdruckregulation stellt ein Hauptproblem bei der Aufdeckung der ätiologischen Faktoren der essentiellen Hypertonie dar. Aufgrund der Vielzahl von ineinander greifenden Regelsystemen scheint es unwahrscheinlich, dass die pathologische Erhöhung des Blutdruckes sich auf einen Fehler in nur einem System beschränkt. Seit langem ist jedoch bekannt, dass der Niere eine zentrale Rolle vor allem in der Langzeit-Blutdruckregulation zukommt. Vieles deutet darauf hin, dass die Niere in der Pathophysiologie der essentiellen Hypertonie eine herausragende Stellung einnimmt. Sir Richard Bright⁴ war der Erste, der im Jahre 1836 die Niere als Ursprung für die pathologische Erhöhung des arteriellen Blutdruckes erkannte. Diese zentrale Position der Niere in der Blutdruckregulation sowie in der Genese der arteriellen Hypertonie wurde durch Guyton erneut in den Mittelpunkt gestellt⁵. Die Niere ist das zentrale Organ für die Regulation und die Aufrechterhaltung einer normalen Wasserhomöostase. Diese Aufgabe innehabend sieht Guyton die Niere als Hauptregulator des Langzeitblutdruckes. Für die Aufrechterhaltung eines konstanten Blutdruckes ist es von entscheidender Bedeutung, dass zwischen der Salz- und Wassereinfuhr auf der einen und der renalen Ausscheidung selbiger Stoffe auf der anderen Seite ein fein abgestimmtes Gleichgewicht besteht. Ein nur geringes Abweichen aus dieser Balance würde zu einer starken Volumenexpansion mit arterieller Hypertonie bzw. zur Hypovolämie mit folgender Hypotonie führen. Beim gesunden Menschen sorgen neurohumorale und intrinsische renale Mechanismen für die Aufrechterhaltung der normalen Salz- und Wasserhomöostase. Nach Guyton kann über den Mechanismus der Druck-Natriurese im Sinne eines Rückkopplungssystems das Gesamtkörperwasser und damit der arterielle Blutdruck in engen Grenzen konstant gehalten werden. Eine verstärkte orale Aufnahme von Flüssigkeit sowie Natrium führt nach erfolgter Resorption im Darm über die Erhöhung des intravasalen Volumens und des Schalgvolumens zur Zu-

nahme des Herzzeitvolumens. Nach der Gleichung $SBD = HMV \cdot TPW$, wobei SBD für den systolischen Blutdruck, HMV für Herzminutenvolumen und TPW für totaler peripherer Widerstand stehen, kommt es zum Anstieg des arteriellen Blutdruckes. Die Erhöhung des Blutdruckes wiederum führt bei erhaltener Funktionsfähigkeit der Nieren über die Steigerung des intraglomerulären Druckes zu einer Erhöhung des Filtrationsdruckes. Die Druck-Natriurese und somit die Diurese nehmen zu. Der arterielle Blutdruck führt somit zu einer Zunahme der renalen Ausscheidung von Natrium und konsekutive Wasser. Solange die renale Flüssigkeitsexkretion die Salz- und Wasseraufnahme des Organismus übersteigt, sinkt das extrazelluläre Volumen. Der venöse Rückstrom zum Herzen nimmt ab. Die Reduzierung des Herzzeitvolumens führt letztendlich zur Reduzierung des systemischen Blutdruckes. Die Druck-Natriurese wird bis zum Erreichen des Ausgangsblutdruckes aufrechterhalten. Bei diesem normalen Blutdruck stehen Druck-Natriurese und Diurese mit der Flüssigkeitseinfuhr im Gleichgewicht. Bei Blutdruckabfall kommt es umgekehrt zu einer Abschwächung der Druck-Natriurese. Die Niere retiniert Salz und Wasser. Das extrazelluläre Volumen und mit ihm der arterielle Blutdruck nehmen zu. In dieser Weise handelt es sich bei der Druck-Natriurese um ein Rückkopplungssystem zur Aufrechterhaltung der Wasserhomöostase und des normalen Blutdruckes. Nach der Theorie von Guyton wird dieser *normale* Zielblutdruck durch die Niere festgelegt und durch zahlreiche intrinsische wie neurohumorale Mechanismen, welche die renale Exkretionskapazität steuern, beeinflusst^{5,6}. Liegt eine renale Funktionseinschränkung vor, welche die Exkretion von Salz und Wasser vermindert, muss zur Aufrechterhaltung der Salz- und Wasserhomöostase eine Erhöhung des arteriellen Blutdruckes erfolgen. Sieht man das Produkt aus Ausscheidungskapazität und arteriellem Blutdruck als konstant an, so muss bei Reduzierung der Ausscheidungskapazität der arterielle Blutdruck kompensatorisch zunehmen, um die Gesamtausscheidung auf einem unveränderten Niveau zu halten. Die Niere kann somit das Gleichgewicht zwischen Flüssigkeitszufuhr und renaler Ausscheidung aufrechterhalten. Die Folge ist eine langfristige Erhöhung des arteriellen Blutdruckes^{7,8,9}. In Guytons „*renal function curve*“ ist dieser pathologische Anpassungsmechanismus durch eine Verschiebung der Kurve nach rechts zu höheren Blutdruckwerten gekennzeichnet (siehe Abbildung 1.1). In dieser Sichtweise ist die Steigerung des arteriellen Blutdruckes der biologische Preis für die Aufrechterhaltung einer normalen Natriumausscheidung bei reduzierter Nierenfunktion. Guyton et al.^{10,11} wiesen 1987 zur Bestätigung ihrer Theorie nach, dass die Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen Blutdruck und Natriurese bei allen von ihnen untersuchten Patienten mit essentieller Hypertonie zu finden war.

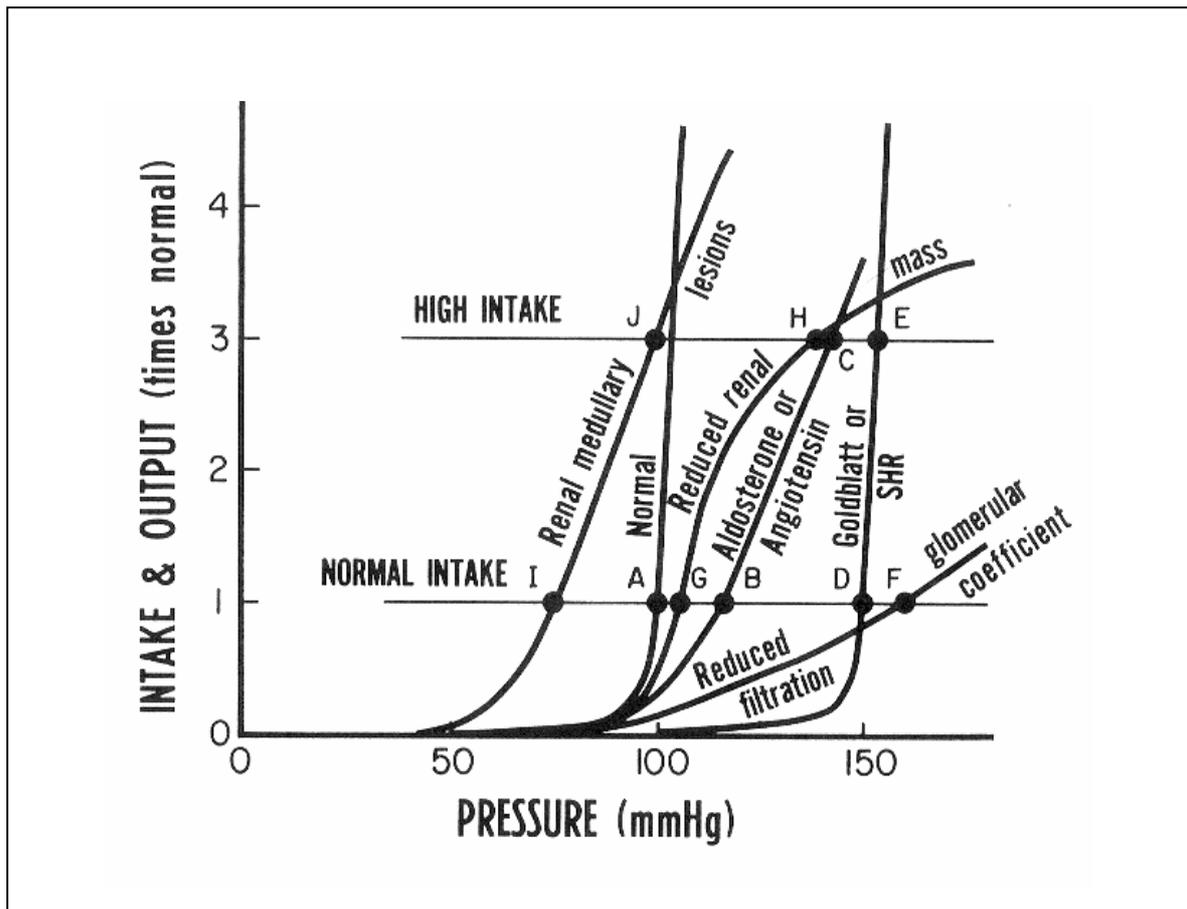


Abbildung 1.1: Druck-Natriurese-Beziehung zur langfristigen Blutdruckregulation. An der Ordinate ist die Höhe des Natrium/Wasser-Durchsatzes (Einfuhr=Ausfuhr), an der Abszisse der mittlere arterielle Blutdruck dargestellt. Jeder pathologischen Funktionseinschränkung der Niere ist eine charakteristische *renal function curve* zugeordnet (nach Guyton¹⁰).

Die entscheidende Bedeutung der Nieren in der Pathogenese der arteriellen Hypertonie konnte eindrücklich durch Transplantationsversuche belegt werden. Frühere Studien von Bianchi et al.¹² und weitere experimentelle Studien von Rettig et al.¹³ sowie Patschan et al.¹⁴ zeigten, dass der arterielle Blutdruck "mit der Niere geht". Die Transplantation einer Niere von einer spontan hypertensiven Ratte führt zur progressiven Blutdruckerhöhung im präoperativ normotensiven Empfängertier. Im Vergleich dazu führt die Transplantation einer Niere von einem normotensiven Tier zu normotensiven Blutdruckwerten in der Empfängerratte. Ähnliche Ergebnisse finden sich beim Menschen. Patienten mit einer Transplantatnieren eines hypertensiven Spenders benötigten nach der Transplantation zur optimalen Blutdruckeinstellung eine aggressivere anti-hypertensive Therapie als Patienten, welche die Niere von einem normotensiven Spender erhalten hatten¹⁵. Diese Untersuchungen können jedoch nicht ausschließen, dass bereits der erhöhte arterielle Blut-

druck des Spenders die Nieren geschädigt hat. Somit wäre die Niere Opfer und nicht Täter. Beindruckend waren deswegen die Untersuchungen von Curtis et al.¹⁶. Afroamerikanische Patienten, welche aufgrund einer hypertensiven Nephropathie dialysepflichtig wurden und eine Spenderniere erhielten, hatten auch vier Jahre nach erfolgter Transplantation normotensive Blutdruckwerte, sofern der Spender normale Blutdruckwerte hatte und das Spenderorgan einwandfrei funktionierte.

Zahlreiche experimentelle wie klinische Hinweise unterstützen die Hypothese, dass keine globale Dysfunktion der Niere vorliegt, welche zur Entstehung des Bluthochdruckes führt. Vielmehr scheinen strukturelle Veränderungen zu bestehen, die mit einer Abnahme der Nierenmasse und mit einer Reduzierung der Gesamtzahl an funktionsfähigen Nephronen einhergehen. Eine schwere Dysgenese der Nieren bei Oligomeganephronie z.B. ist mit der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie und einer Anfälligkeit für hypertensive Nierenerkrankungen vergesellschaftet^{17,18,19}.²⁰. Brenner et al.²¹ entwickelten als erste Arbeitsgruppe ein pathophysiologisches Gesamtkonzept, in welchem eine verringerte Gesamtnephronzahl beider Nieren als ursächlich für die pathologische Erhöhung des Blutdruckes im Mittelpunkt steht. Dieses postulierte Nephrondefizit in Patienten mit arterieller Hypertonie bezeichneten sie als Oligonephronie. Die verminderte Anzahl an Nephronen ist gleichbedeutend mit einer reduzierten Anzahl an Glomerula. Die glomeruläre Basalmembran wiederum ist der Ort der Primärharnbildung. Die Gesamtfläche aller glomerulären Basalmembranen ergibt die Gesamfiltrationsoberfläche (FSA) beider Nieren und bestimmt die Gesamtexkretionskapazität der Nieren. Somit ergibt sich bei Oligonephronie eine Reduktion der Gesamfiltrationsoberfläche. Nach Guytons *renal function curve* (Abbildung 1.1) ist bei reduzierter Exkretionskapazität zur Aufrechterhaltung der Natrium- und Wasserhomöostase eine Steigerung des arteriellen Blutdruckes notwendig. Im Rahmen des Rückkopplungssystems kommt es demzufolge zur Retention von Natrium und Wasser. Der arterielle Blutdruck steigt bis zu dem Niveau, ab welchem ein neues Gleichgewicht zwischen Wasser- und Natriumaufnahme auf der einen und renaler Ausscheidung beider Stoffe auf der anderen Seite erreicht wird. Letztendlich führt die Steigerung des arteriellen Blutdruckes über die Erhöhung des intraglomerulären Druckes zur Zunahme des effektiven Filtrationsdruckes über der glomerulären Basalmembran. Diese chronische glomeruläre Hypertonie ist zwar zur Aufrechterhaltung der Natrium- und Wasserhomöostase notwendig, führt jedoch aufgrund der chronischen Druckbelastung des Glomerulums zur Glomerulosklerose. Diese wiederum führt über lange Sicht zur Zerstörung des Glomerulums. Die Steigerung des arteriellen Blutdruckes ist zwar der notwendige

Preis für die Aufrechterhaltung einer normalen Natrium- und Wasserhomöostase. Letztendlich führt sie jedoch über eine gesteigerte Glomerulosklerose zur weiteren Verringerung der Filtrationsoberfläche und somit zum weiteren Anstieg des arteriellen Blutdruckes. Diesen Teufelskreis zeigt die Abbildung 1.2.

Spätere Studien bestätigten den pathophysiologischen Zusammenhang zwischen einer reduzierten Nephronanzahl und der arteriellen Hypertonie. Bei Ratten führt unilaterale Nephrektomie im fetalen oder neonatalen Lebensabschnitt im späteren Leben zur Entwicklung eines Bluthochdruckes. Da sich zu Beginn der pathologischen Blutdruckerhöhung in erwachsenen Ratten an den Glomerula mikroskopisch keine pathologischen Veränderungen nachweisen lassen, scheinen zumindest primär keine morphologischen Veränderungen der Einzelnephrone als Ursache für den arteriellen Hypertonus vorzuliegen^{22,23}.

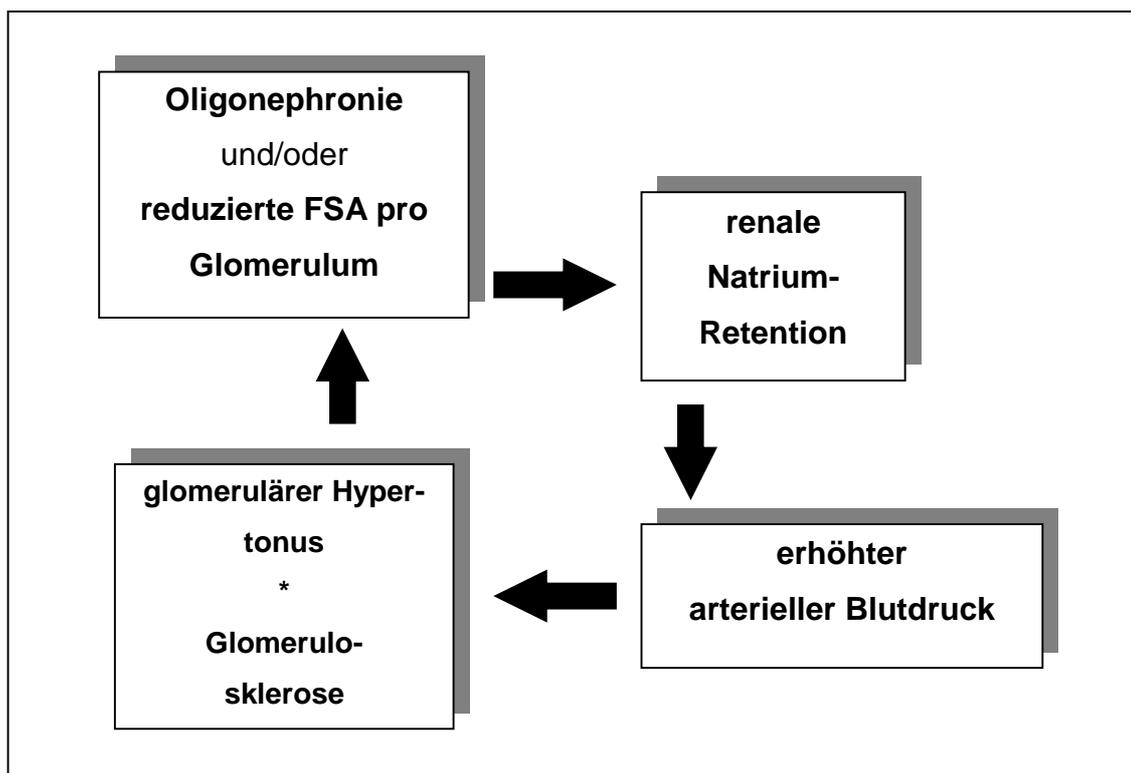


Abbildung 1.2: Teufelskreis aus Oligonephronie, arteriellem Hypertonus und Glomerulosklerose; FSA: Filtrationsoberfläche.

Die Bestätigung der Brenner-Hypothese am Menschen gelang Keller et al.²⁴ im Jahre 2003. Ihre Arbeitsgruppe untersuchte die Nieren von zehn verunfallten Patienten mit bekanntem essentiellen Hypertonus. Diese Nieren verglichen sie mit Nieren von Verstorbenen mit zu Lebzeiten

normotensiven Blutdruckwerten. Es zeigte sich eine signifikant reduzierte Anzahl an Nephronen und Glomerula in Hypertonikern im Vergleich zu Normotonikern. Die Mechanismen, welche dieser Reduzierung zugrunde liegen, sind nicht bekannt. Mackenzie und Brenner stellten die Hypothese auf, dass eine verminderte Anzahl an Nephronen bereits zum Zeitpunkt der Geburt vorliegt und die wesentliche Ursache für die Hypertonusentwicklung im höheren Lebensalter darstellt^{25,26}. Während der Embryogenese entwickeln sich beim Menschen von kranial nach kaudal drei sich teils überlappende Nierensysteme: die Vorniere (Pronephros), die Urnieren (Mesonephros) und die Nachnieren (Metanephros). Die Vorniere wird nur rudimentär angelegt und hat keine Funktion. Die Urnieren scheidet für eine kurze Zeit während der Fetalperiode Harn aus. Bis zur 16. Schwangerschaftswoche bildet sie sich jedoch vollständig zurück. Aus der Nachnieren entsteht die definitive Niere. Bei Spezies, welche zum Zeitpunkt der Geburt relativ reif sind ist die Nephrogenese vor der Geburt bereits vollständig abgeschlossen²⁷. Beim Menschen werden ca. 60 % der Nephronen erst im letzten Trimenon der Schwangerschaft gebildet²⁸. Dies macht die Nephrogenese vor allem in diesem Abschnitt anfällig für störende Einflüsse. Ihren Abschluss findet die Nephrogenese in der 34. bis 36. Schwangerschaftswoche. Die Gesamtausstattung des Menschen mit Nephronen ist somit vor der Geburt determiniert. Nach Abschluss der Nephrogenese in der 36. Schwangerschaftswoche findet keine Neubildung mehr statt. Früher wurde angenommen, dass die menschliche Niere ungefähr 1.000.000 Nephronen besitzt. Studien zeigten jedoch, dass die Nephronpopulation stark variiert. So ergaben sich Werte zwischen 300.000 bis zu 1.000.000 Nephronen pro Niere²⁹. Durchschnittlich fanden sich 600.000 Nephronen pro Niere. Diese starke Variabilität bestärkte die Hypothese, dass die Qualität des intra-uterinen Umfeldes die Anzahl an Nephronen beeinflusst. Ausgangspunkt für diese Überlegungen waren Studien an Neugeborenen, welche kurz nach der Geburt verstarben und einer intrauterinen Mangelversorgung ausgesetzt waren. Hinchliffe et al.³⁰ untersuchten die Nieren von totgeborenen, wachstumsretardierten Kindern im Vergleich zu normgewichtigen totgeborenen Kindern. Dabei fanden sie eine um 35 % reduzierte Anzahl an Nephronen in der Gruppe der wachstumsretardierten Kinder im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die gleichen Ergebnisse lieferte eine im Jahre 2000 von Manalich et al.³¹ veröffentlichte Studie. In beiden Arbeiten fand sich eine starke Korrelation zwischen dem Ausmaß der renalen Veränderungen und dem Geburtsgewicht. Die Ergebnisse waren unabhängig von Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit. Arbeiten von Barker et al.^{32,33} zeigten darüber hinaus, dass Individuen mit intra-uteriner Mangelversorgung im späteren Leben häufiger an einer arteriellen Hypertonie und koronarer Herzkrankheit erkrankten als normgewichtige Neuge-

borene. Barker postulierte, dass die Prädisposition für chronische Erkrankungen des mittleren und hohen Erwachsenenalters wie arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit sowie Diabetes mellitus bereits in utero determiniert wird³². Dieses Phänomen bezeichnete er als fetale Programmierung von Erkrankungen („*fetal programming of diseases*“). Weitere epidemiologische Studien bestätigten den Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie im späteren Leben. Die meisten dieser Studien zeigten, dass ein geringes Geburtsgewicht einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie darstellt^{34,35}. Das Risiko scheint nicht durch die Unreife des Kindes per se definiert zu sein. Vielmehr ist die Relation zwischen niedrigem Geburtsgewicht und Gestationsalter von entscheidender Bedeutung³⁶. Interessant ist die Beobachtung, dass die Korrelation zwischen Geburtsgewicht und Blutdruck mit steigendem Lebensalter zunimmt³⁵. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Faktoren, welche das Größenwachstum in utero beeinflussen, neben der Erhöhung des Blutdruckes³⁷, die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung³⁸ begünstigen sowie eine nicht-genetisch bedingte Prädisposition für Diabetes mellitus Typ II³⁹ und Asthma^{40,41} provozieren.

Eine Vielzahl von Studien konnte die dominante Rolle der Niere in der Blutdruckregulation sowie in der Ätiologie der essentiellen Hypertonie bestätigen. Dabei scheint eine entscheidende Weichenstellung in der Hypertonusentwicklung bereits vor der Geburt zu erfolgen. In den letzten Jahren bestätigten eine Vielzahl von Studien den Zusammenhang zwischen einer intra-uterinen Mangelversorgung und der späteren Prädisposition von chronischen Erkrankungen wie essentiellen Hypertonus, koronarer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus Typ II, wie durch die Barker-Hypothese³² postuliert. Dabei scheint die intra-uterine Mangelversorgung ein möglicher Mechanismus für eine gestörte Nephrogenese zu sein. Die durch eine intra-uterine Mangelversorgung bedingte Oligonephronie führt nach der Brenner-Hypothese²¹ zu arteriellem Hypertonus im erwachsenen Lebensalter. Die Verbindung zwischen diesen beiden wichtigen Hypothesen der Hypertonusforschung zeigt sich in den Veröffentlichungen der letzten Jahre deutlich.

1.2 Linksventrikuläre Hypertrophie und Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz ist in den Industrienationen eine der häufigsten chronischen Erkrankungen mit ungünstiger Prognose. In mehr als drei Viertel der Fälle ist die chronische Herzinsuffizienz Folge einer langjährig bestehenden arteriellen Hypertonie bei häufig gleichzeitig vorliegender koronarer Herzkrankheit^{42,43}. Das Vorliegen eines nicht ausreichend behandelten arteriellen Hypertonus verdreifacht das Risiko des Auftretens einer manifesten Herzinsuffizienz⁴⁴. Seltener sind Klappenvitien, Myokarditiden oder sekundäre Myokardbeteiligungen bei verschiedenen Grundkrankheiten. Etwa 70 bis 80 % der Patienten, die eine chronische Herzinsuffizienz aufgrund eines arteriellen Hypertonus entwickeln, haben dabei Blutdruckwerte von systolisch mehr als 160 mmHg und diastolisch mehr als 100 mmHg. Wird der Blutdruck durch anti-hypertensive Therapie um nur 10 mmHg gesenkt, reduziert sich das Risiko eine Herzinsuffizienz zu entwickeln um 50 %⁴⁵. Eine konsequente anti-hypertensive Therapie stellt somit die wichtigste Präventionsmaßnahme zur Verhinderung der chronischen Herzinsuffizienz dar. Nach der Framingham-Studie liegt die Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz bei etwa 0,5 bis 1 % der Bevölkerung⁴⁶. Mit zunehmendem Lebensalter nimmt die Häufigkeit überproportional zu. Bei Menschen, die das achtzigste Lebensjahr überschritten haben, liegt die jährliche Inzidenz zwischen 25 und 30 Neuerkrankungen pro 1000 Einwohner. Treten Symptome der Herzinsuffizienz auf, liegt die Sterblichkeit innerhalb der nächsten fünf Jahre bei ca. 60 %. Auch bei optimaler Therapie ist in fortgeschrittenen Fällen mit einer Letalität von 20 % pro Jahr zu rechnen⁴⁷. Die Herzinsuffizienz ist somit in der Prognose mit malignen Erkrankungen vergleichbar.

Die linksventrikuläre Hypertrophie ist die häufigste Manifestationsform einer hypertensiven Herzerkrankung. Sie entwickelt sich unter dem Einfluss einer Vielzahl von biomechanischen, hämodynamischen und hormonalen Stimuli. Die Hypertrophie der Herzmuskulatur ist Ausdruck der Adaptation des Körpers an einen chronisch erhöhten arteriellen Blutdruck. Diese biologische Adaptation ist ein grundlegender Prozess, bei dem ein Organ oder Organismus durch Expression eines neuen genetischen Programms versucht, sich an veränderte Umweltbedingungen anzupassen, die seinen thermodynamischen Status aus dem Gleichgewicht gebracht haben⁴⁸. Die Expression eines solchen Programms bedingt einen verbesserten neuen thermodynamischen Status, sofern die biologisch determinierten Grenzen des Systems nicht überschritten werden. Die myokardiale Hypertrophie führt laut dem Laplaceschen Gesetz trotz höherer Druckbelastung zu einer unveränderten Wandspannung. Gleichzeitig führen strukturelle Veränderungen an den myokardialen Fibrillen zu einer verlangsamten Kontraktion. Die maximale Kontraktionsgeschwindigkeit

sinkt. Das Herz schlägt mit einer anderen, für die neuen Bedingungen effizienteren Kraft-Geschwindigkeits-Kurve^{49,50}. Beide adaptiven Veränderungen ermöglichen dem Herzen, trotz steigender Druckbelastung mit normaler Effizienz zu schlagen. Klassischerweise unterteilt man die linksventrikuläre Hypertrophie in zwei phenotypische Hauptformen. Druckbelastung führt zur konzentrischen Hypertrophie, Volumenbelastung zur exzentrischen Hypertrophie. Die konzentrische Hypertrophie ist durch die parallele Anordnung zusätzlich gebildeter Sarkomere charakterisiert. Histologisch findet sich ein laterales Wachstum der Kardiomyozyten. Dieses führt zu einer Zunahme der Dicke der Ventrikelwand bei gleich bleibendem oder sogar reduziertem linksventrikulären Volumen. Volumenbelastung führt zu exzentrischer Hypertrophie des Herzens. Zusätzlich gebildete Sarkomere werden in Serie angeordnet. Das Wachstum der Kardiomyozyten erfolgt eher longitudinal^{51,52}. Das Ventrikelvolumen vergrößert sich bei gleichzeitig proportionaler Zunahme der linksventrikulären Masse. Die exzentrische Hypertrophie ist somit durch die Dilatation der Herzhöhlen definiert. Die Myokardhypertrophie wird, wie oben beschrieben, seit langem als Kompensationsmechanismus zur Reduzierung der erhöhten Wandspannung angesehen. Durch die erhöhte Anzahl von Sarkomeren ist die Belastung des einzelnen Sarkomers trotz gesteigerter Belastung normal, da die Spannung sich gleichmäßig auf alle Sarkomere verteilt. Der Sauerstoffverbrauch bleibt im Normbereich. In dieser Phase der kompensierten Adaptation ermöglicht die Hypertrophie des Herzens die Aufrechterhaltung der normalen kardialen Funktion trotz erhöhter Belastung. Diese adaptiven Prozesse am Herzen werden durch eine quantitative Änderung der Expression spezifischer Gene eingeleitet. Dabei haben bereits kurzfristige Veränderungen der äußeren Bedingungen eine Veränderung der Proteinsynthese zur Folge. Schreiber et al.⁵³ konnten zeigen, dass es innerhalb von drei Stunden nach Erhöhung des Aortendruckes zu einer signifikanten Zunahme der Proteinsynthese vor allem von Myosin und Kollagen kommt. Auf zellulärer Ebene sind hypertrophierte Kardiomyozyten durch eine erhöhte Zellgröße, eine gesteigerte Proteinsynthese sowie eine effektivere Organisation der Sarkomere charakterisiert. Ursächlich für diese grundlegenden strukturellen Veränderungen des Myokards bei Druck- bzw. Volumenbelastung sind mechanische Stimuli, lokal gebildete Wachstumsfaktoren sowie vasoaktive Substanzen^{54,55}.⁵⁶ Dabei kommt dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, abgekürzt RAAS, dem Endothelin-System und dem sympathischen Nervensystem eine besondere Rolle zu⁴⁸. Am Ende des 19. Jahrhunderts konnte gezeigt werden, dass Extrakte der Niere in der Lage waren, den Blutdruck zu steigern. Diese Substanz wurde nach ihrem Ursprungsort in der Niere als Renin bezeichnet⁵⁷. Das Konzept eines RAAS konnte jedoch erst

im 20. Jahrhundert etabliert werden⁵⁸ (Abbildung 1.3). Nach diesem klassischen Konzept des endokrinen RAAS erfolgt die Aktivierung des Systems durch die Freisetzung von Renin aus den Nieren. Die Protease Renin wird in den juxtaglomerulären Zellen der Niere gebildet. Durch die enzymatische intravasale Aktivität des Renins kommt es zur Umwandlung des in der Leber synthetisierten Angiotensinogens in das Dekapeptid Angiotensin I. Angiotensin I wiederum wird durch das Angiotensin-Konversions-Enzym (ACE) im pulmonalen Kreislauf proteolytisch in das Oktapeptid Angiotensin II überführt. Der Abbau von Angiotensin II erfolgt über verschiedene Enzyme wie Aminopeptidasen und Endopeptidasen zu aktiven und inaktiven Fragmenten⁵⁹.

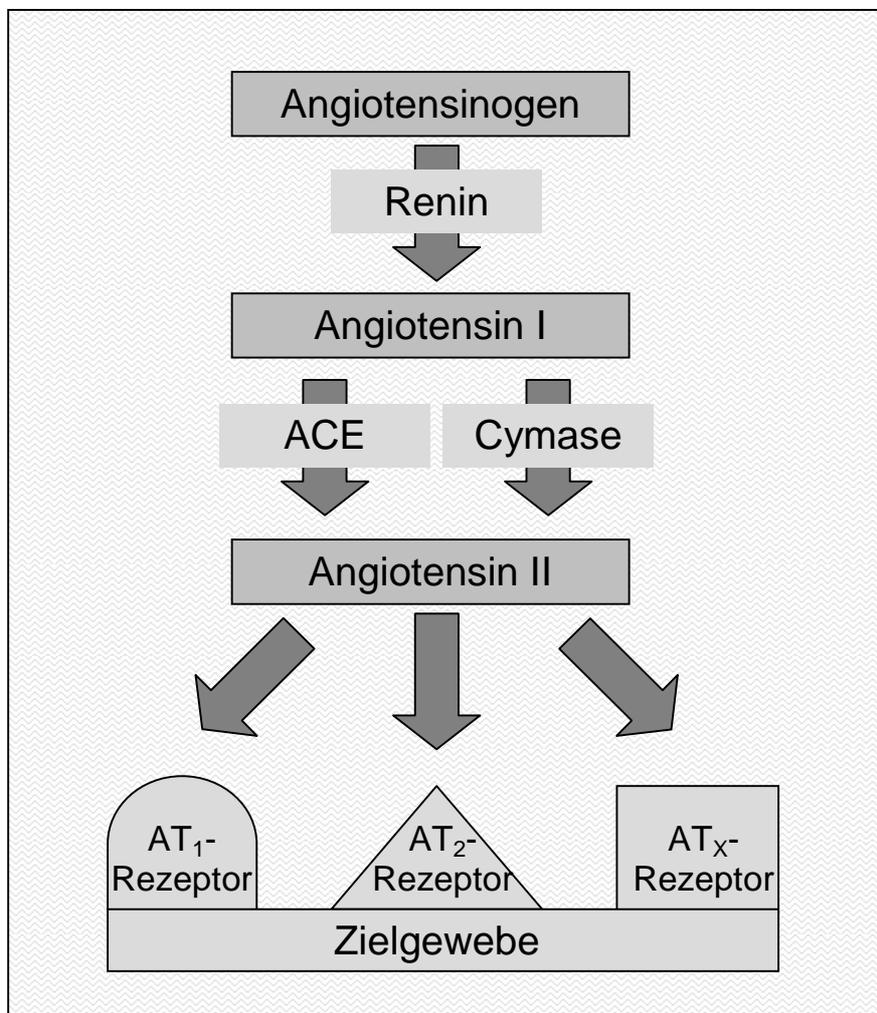


Abbildung 1.3: Darstellung des Renin-Angiotensin-Systems. ACE: Angiotensin Konversionsenzym, AT₁-Rezeptor: Angiotensin II Subtype-1-Rezeptor, AT₂-Rezeptor: Angiotensin-II-Subtype 2 Rezeptor; AT_X-Rezeptor: noch nicht identifizierte Angiotensin-II-Rezeptor Subtypen.

Dieses traditionelle Konzept des endokrinen RAAS mit systemischer Wirkung wurde in den letzten Jahren um ein in vielen Organen zu findendes Renin-Angiotensin-System (RAS) mit ausschließlich lokaler Wirkung erweitert. Dies betrifft insbesondere das Herz und die Gefäße⁶⁰. In den letzten Jahren konnte vor allem in kardialen und vaskulären Myozyten und Fibroblasten jede einzelne Komponente des RAS nachgewiesen werden^{61,62}. Die Angiotensin II Bildung kann in einigen Geweben über alternative Wege erfolgen. Im Herzgewebe findet sich neben dem ACE eine Chymase⁶³. Hauptsächlich erfolgt die Angiotensin II Bildung im Herzen jedoch über das ACE⁶⁴. Unabhängig von seiner Herkunft oder seines Bildungsweges entfaltet Angiotensin II seine Wirkungen über zwei Rezeptorsubtypen, welche man als Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp 1 bzw. Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp 2 (AT₁- bzw. AT₂-Rezeptoren) bezeichnet. Diese beiden Rezeptorsubtypen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Funktion und Gewebeverteilung⁶⁵. Über AT₁-Rezeptoren vermittelt Angiotensin II eine Vasokonstriktion. Es kommt zur Katecholamin- und Aldosteronfreisetzung sowie Wachstumseffekten. An der Niere führt Angiotensin II zu einer Natrium- und Bikarbonatretention. Hypertrophie und Hyperplasie von kardialen und vaskulären Myozyten scheint ebenfalls durch die agonistische Wirkung von Angiotensin II am AT₁-Rezeptor stimuliert zu werden.

Die Wirkungen des AT₂-Rezeptors sind bisher nur unzureichend untersucht. In zahlreichen pathologischen Zuständen, die mit einem Gewebeumbau einhergehen, konnte jedoch eine erhöhte AT₂-Rezeptor-Expression nachgewiesen werden^{66,67}. Es wird angenommen, dass in vielen Fällen die Stimulation des AT₂-Rezeptors eine Reaktion erzeugt, die der AT₁-Rezeptorwirkung entgegengesetzt ist, also antiproliferativ und vasodilatativ.

Die mechanische Dehnung von Kardiomyozyten bei chronischer Druck- bzw. Volumenbelastung führt zur verstärkten autokrinen Freisetzung von Angiotensin II im lokalen myokardialen RAS. Dies konnte sowohl in vivo im Tiermodell, als auch in vitro an isolierten, auf Silikonmembranen gedehnten Kardiomyozyten gezeigt werden⁶⁸. Das lokal freigesetzte Angiotensin II stimuliert sowohl AT₁- als auch AT₂-Rezeptoren. Dabei scheint die Hypertrophie der Kardiomyozyten durch AT₁-Rezeptoren vermittelt zu sein⁶⁹. Weiterhin führt Angiotensin II zur Aktivierung kardialer Fibroblasten⁷⁰. Die Folge ist eine vermehrte Freisetzung extrazellulärer Matrixproteine wie Kollagen, die Komponenten der perizellulären Matrix (Fibronectin und Proteoglykane), Bestandteile der Basalmembran (Laminin, Kollagen Typ IV), verschiedene Proteasen sowie Wachstumsfaktoren. Die wichtigste Komponente stellt jedoch Kollagen Typ-I dar. Die extrazelluläre Matrix ist ein fibrilläres Netzwerk, welches neben den Myofibrillen sämtliche kardiale

Strukturen einbettet. Sie besteht aus den drei Hauptkomponenten Epimysium, Perimysium und Endomysium. Beim Epimysium handelt es sich um die äußere Hülle des Herzmuskels. Sie verläuft am Epi- und Endokard. Das Perimysium besteht aus dünnen Bindegewebssepten, die vom Epimysium in das Muskelinnere eindringen und die Muskelfaserbündel gegeneinander abgrenzen. Das Endomysium fungiert als Hülle jedes einzelnen Myozyten und stellt eine Verbindung zu den Kapillaren her. Unter normalen Bedingungen stellt die extrazelluläre Matrix eine für die normale mechanische Herzarbeit unverzichtbare Komponente dar. Die extrazelluläre Matrix ermöglicht als Grundstruktur die mechanisch notwendige Aufreihung von Myozyten und Blutgefäßen und verhindert während der Kontraktion ein Gleiten der Myozyten gegeneinander. Während der Systole fungiert die extrazelluläre Matrix als Kraft übertragende Struktur. Als passiv funktionale Komponente trägt sie den Hauptbeitrag zur diastolischen Steifheit bei⁷¹. Bei einer pathologischen Zunahme der Matrixproteine und vor allem des Kollagen Typ-I kommt es zur Ausbildung einer kardialen Fibrose. Als Fibrose bezeichnet man eine über die Norm erhöhte Kollagen-Konzentration im Gewebe⁷². Fibrose tritt bei einer Vielzahl kardialer Erkrankungen auf. Sie findet sich bei kardialer Ischämie oder Hypoxie, in entzündlichen Prozessen sowie bei Diabetes mellitus. Sie kann als Folge der Wirkung bestimmter Hormone oder durch den Einfluss von vasoaktiven Substanzen vermittelt werden⁷³. Unter diesen eine Fibrose induzierenden Hormonen nimmt vor allem Angiotensin II eine herausragende Stellung ein. Die Rolle des Angiotensin II bei der Induktion einer kardialen Fibrose ist durch das Zusammenwirken sowohl fibrogener als auch vasokonstriktiver Wirkungen des Angiotensin II zu sehen. AT₂-Rezeptoren finden sich sowohl auf Kardiomyozyten als auch auf Fibroblasten. Durch die starke vasokonstriktorische Wirkung von Angiotensin II kommt es auf lokaler Ebene zum ischämischen Untergang von Kardiomyozyten. Parallel hat Angiotensin II eine proliferative Wirkung auf Fibroblasten. Die myokardiale Fibrose erhöht die Steifigkeit des Ventrikels, da Kollagen Typ I ein relativ starres Protein ist. Die Spannungsbelastbarkeit von Kollagen I beträgt 50-100 Mega Pascal und ist mit der Belastbarkeit von Stahl vergleichbar. Die mit der Erhöhung der Kammersteifigkeit einhergehende Verschlechterung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels führt zu einer Verminderung der Koronarreserve und zu einer Verschiebung der diastolischen Druck-Volumen-Kurve: Bei identischen diastolischen Volumina und normaler Auswurffraktion sind die diastolischen Druckwerte erhöht. Es kommt zur Einschränkung der diastolischen Ventrikelfüllung⁷⁴. Vor allem Patienten mit bestehender arterieller Hypertonie zeigen bereits vor dem Auftreten einer Myokardhypertrophie Zeichen der diastolischen Funktionseinschränkung. Die diastolische Dysfunk-

tion kann somit als frühe Manifestation einer Herzinsuffizienz gewertet werden. Ursache der diastolischen Störung ist meistens eine Compliancestörung des Myokards, welche insbesondere aus der oben beschriebenen verstärkten Fibrose resultiert. Hinzu kommen Störungen der aktiven, Energie verbrauchenden Relaxation⁷⁵. Die klinische Manifestation einer systolischen Dysfunktion stellt den Beginn der terminalen hypertensiven Herzerkrankung dar. Charakterisiert wird die systolische Dysfunktion durch eine Erhöhung des enddiastolischen Kammerdruckes bei parallel bestehender Verminderung der Auswurfraction. Im Unterschied zur diastolischen Dysfunktion tritt eine systolische Dysfunktion erst bei Vorliegen einer exzentrischen Hypertrophie auf⁷⁶. Es ist zu vermuten, dass die myokardiale Fibrose eine wichtige biologische Determinante beim Übergang der linksventrikulären Hypertrophie in eine manifeste Herzinsuffizienz darstellt⁴⁸. Die Ausbildung ausgedehnter fibrotischer Bereiche mit interstitieller Fibrose und Zelluntergängen führt zur physiologischen und morphologischen Desorganisation im insuffizienten Ventrikel mit einer verminderten Zahl von Kardiomyozyten für den Kontraktionsprozess und Störungen der elektrischen Synchronisation. Die weitere Zunahme der linksventrikulären Dilatation führt zu einem Überschreiten der Adaptationsmöglichkeiten des Herzens. Da die Herzmuskulatur überwiegend in der Diastole perfundiert wird, führt die Zunahme der diastolischen Wandspannung zu einer herabgesetzten myokardialen Durchblutung. Eine vor allem perivaskuläre Fibrose vermindert die Durchblutung des Herzmuskels zusätzlich. Fibrose steigert des Weiteren die Anfälligkeit für Arrhythmien⁷⁶. Eine gleichzeitige vermehrte Sklerose der großen epikardialen Koronargefäße (Makroangiopathie) sowie der kleinen intrakardialen Widerstandsgefäße (Mikroangiopathie) führt zu einem zunehmenden Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot am hypertrophierten Herzen. Als Folge ist die Koronarreserve herabgesetzt. Der Schwellenwert einer myokardialen Ischämie sinkt. Die Inzidenz für einen Myokardinfarkt, Arrhythmien, Plötzlichen Herztod sowie einer manifesten Herzinsuffizienz mit mechanischem Pumpversagen steigt stark an⁷⁷.

Zusammengefasst durchläuft das Herz bei chronischer arterieller Hypertonie drei Stadien der morphologischen und funktionellen Veränderungen. Im ersten Stadium findet sich die physiologische Adaptation mit linksventrikulärer Hypertrophie. Im zweiten Stadium stellt sich eine zunehmende diastolische Dysfunktion ein, welche nach komplexen Veränderungen auf myokardialer wie vaskulärer Ebene in das dritte und letztlich terminale Stadium, der systolischen Dysfunktion übergeht. Jeder biologischen Adaptation sind natürliche Grenzen gesetzt. Die manifeste Herzinsuffizienz signalisiert den Endpunkt der möglichen kardialen Adaptation⁷⁸.

Therapie der linksventrikulären Hypertrophie und chronischen Herzinsuffizienz

Ein positiver Einfluss nicht-medikamentöser Maßnahmen auf die linksventrikuläre Hypertrophie ist für eine Reduktion des Körpergewichtes⁷⁹ und eine salzarme Kost belegt⁸⁰. Meist sind diese therapeutischen Maßnahmen nicht ausreichend umsetzbar, so dass eine zusätzliche medikamentöse Behandlung eingeleitet werden muss. In der gängigen Literatur findet man eine Vielzahl von klinischen Studien, welche Unterschiede im therapeutischen Nutzen zwischen den einzelnen Antihypertensiva untersuchten. Zusätzliche Metaanalysen sollten die Aussagekraft hinsichtlich der unterschiedlichen Effekte der einzelnen Substanzgruppen vergrößern. Insgesamt kommen die veröffentlichten großen Meta-Analysen zum übereinstimmenden Schluss, dass ACE-Hemmer, Calciumantagonisten und Diuretika hinsichtlich ihres Einflusses auf die linksventrikuläre Hypertrophie β -Blockern überlegen sind^{81,82,83,84}. AT_1 -Blocker sind in ihrer Wirksamkeit bei deutlich höheren Kosten gleichwertig zu ACE-Hemmern^{85,86}. Die Rolle der α -Blocker hingegen ist umstritten. In der Meta-Analyse von Jennings et al. sind α -Blocker die effektivste Substanzgruppe zur Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie⁸⁷. Andererseits wurde der ursprüngliche α -Blocker-Arm der ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) Studie wegen des ungünstigen Effektes des α -Blockers Doxazosin auf die kardio-vaskuläre Morbidität und Mortalität vorzeitig abgebrochen⁸⁸. Die Ergebnisse der ALLHAT-Studie (vom National Heart, Lung and Blood Institute [NHLBI] der USA durchgeführt) belegen darüber hinaus, dass ein Thaziddiuretikum in der Verminderung kardio-vaskulärer Ereignisse bei Hypertonikern einem ACE-Hemmer und/oder einem Ca-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ gleichwertig oder sogar überlegen ist⁸⁸. Die gute Wirksamkeit der AT_1 -Blocker ist durch mehrere doppelblind-randomisierte klinische Studien belegt^{89,90,91}. In der LIFE-Studie (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) konnte bei gleicher Blutdruckreduktion eine Überlegenheit von Losartan gegenüber dem β -Blocker Atenolol hinsichtlich der linksventrikulären Hypertrophie und der kardio-vaskulären Morbidität und Mortalität nachgewiesen werden⁹². Grundsätzlich hat sich der Stellenwert der β -Blocker bei der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz in den letzten Jahren gewandelt. Während die β -Blocker früher wegen ihrer negativ inotropen Wirkung als kontraindiziert bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz galten, konnte erst kürzlich für Metoprolol, Carvedilol und Bisoprolol der Nachweis eines deutlichen Nutzens erbracht werden^{93,94,95}. β -Blocker scheinen ihre positive Wirkung aufgrund eines bei Herzinsuffizienz deutlich erhöhten Sympathikotonus mit Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu haben.

Durch die Vielzahl der in die Genese der linksventrikulären Hypertrophie und der Herzinsuffizienz beteiligten Pathomechanismen ist zusammenfassend nicht einer Substanzgruppe der unmittelbare Vorzug zu geben. Insgesamt scheint jedoch durch eine adäquate Senkung des arteriellen Blutdruckes die Hauptwirkung erzielt zu werden.

1.3 Kardiale Veränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz ist ein pathophysiologischer Prozess mit verschiedenen Ursachen, der mit einer stetigen Verringerung der Zahl und Funktion von Nephronen einhergeht. Unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie stellt das terminale Nierenversagen den gemeinsamen Endpunkt dieses Prozesses dar. Das terminale Nierenversagen ist durch den irreversiblen Verlust der endogenen Nierenfunktion gekennzeichnet. Die Vermeidung einer lebensbedrohlichen Urämie ist nur durch die Aufnahme einer Nierenersatztherapie (Dialyse oder Nierentransplantation) möglich. Zu den häufigsten Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz zählen die diabetische Nephropathie (33 %), hypertoniebedingte Nierenschäden (24 %), Glomerulonephritiden (17 %) sowie zystische Nierenerkrankungen (5 %). Die chronische Niereninsuffizienz ist ein mit der Zeit voranschreitender Prozess. Dabei existieren unabhängig der zugrunde liegenden Ätiologie einige Progressionsmechanismen, die als Resultat einer länger bestehenden Reduktion der Nierenmasse angesehen werden können⁹⁶. Die dauerhafte Reduktion der Nierenmasse und somit der Gesamtzahl an funktionsfähigen Nephronen bedingt eine funktionelle und strukturelle Hypertrophie der verbleibenden Nephronen, aus welcher eine so genannte Hyperfiltration resultiert. Die Filtrationsleistung pro Glomerulum nimmt zu⁹⁷. Diese sich einstellende Hyperfiltration kompensiert zunächst den fortschreitenden renalen Funktionsverlust. Der bezahlte Preis ist jedoch die stärkere Belastung jedes einzelnen Glomerulum. Bei länger bestehender Hyperfiltration kommt es über eine verstärkte Glomerulosklerose zum Untergang weiterer Nephronen. Die Gesamtzahl funktionsfähiger Nephronen nimmt ab. Die renale Funktionseinschränkung schreitet voran. Vereinfacht lässt sich die Progression der chronischen Niereninsuffizienz als mit der Zeit voranschreitender Verlust an funktionsfähigen Nephronen ansehen. In unserem Modell der definierten Nephronosisreduktion werden somit unterschiedliche Stadien der chronischen Niereninsuffizienz dargestellt.

Die Progression von einer normalen renalen Funktion bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz ist charakterisiert durch eine Vielzahl von metabolischen und pathophysiologischen Veränderungen, die einen direkten oder indirekten Einfluss auf die kardiale Funktion und Morphologie haben. Der hohe Stellenwert myokardialer Veränderungen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz spiegelt sich darin wieder, dass kardio-vaskuläre Komplikationen die häufigste Todesursache bei Patienten mit chronischem Nierenversagen sind. Sie sind für 40 % der Todesfälle in diesem Patientenkollektiv verantwortlich⁹⁸. Dabei zählen koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie zu den häufigsten Ursachen des Herztodes^{99,100,101}. In urämischen

Patienten ist das Risiko des Plötzlichen Herztodes um den Faktor 20 höher als in der Normalbevölkerung. Bei Diabetikern, einer anerkannten Risikogruppe für den Plötzlichen Herztod, ist dieses Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung nur dreifach erhöht. In der Vergangenheit wurde angenommen, dass vor allem die exzessive Arteriosklerose in diesem Patientenkollektiv für die enorme Mortalität verantwortlich sei^{102,103}. Eine Reihe von Studien haben jedoch gezeigt, dass der akute Myokardinfarkt nur für 30 bis 50 % der Fälle bei Plötzlichem Herztod verantwortlich ist¹⁰⁴. 30-40 % der urämischen Patienten mit ischämischer Herzerkrankung haben potente koronare Arterien, so dass weitere strukturelle Veränderung im Myokard an der Ischämieentstehung beteiligt sein müssen^{105,106,107}. Als häufigste pathologische myokardiale Veränderung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz findet sich eine linksventrikuläre Hypertrophie¹⁰⁸. Das Auftreten der linksventrikulären Hypertrophie ist ein bedrohliches prognostisches Zeichen. Sie führt letztendlich in eine diastolische und später systolische Dysfunktion des Ventrikels. Die linksventrikuläre Hypertrophie ist ein unabhängiger Risikofaktor und begünstigt die Entwicklung von Arrhythmien, Plötzlichem Herztod, Herzinsuffizienz und myokardialer Ischämie^{100,109}. Die Hauptursache der linksventrikulären Hypertrophie bei chronischer Niereninsuffizienz resultiert aus der chronischen Druck- und Volumenüberlastung des Myokards. Die wichtigsten prädisponierenden Faktoren bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sind systemische Hypertonie, Anämie, Hypervolämie und in Patienten unter Hämodialyse die Existenz einer arterio-venösen Fistel (AV-Fistel)^{110,111}. Diese Veränderungen unterstützen den Zustand eines über die Norm erhöhten Herzminutenvolumens, auch als Hyperzirkulation bezeichnet. Der systemisch-vaskuläre Widerstand ist bei Patienten mit essentiellen Hypertonus normalerweise erhöht. Trotzdem finden sich in Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eher niedrigere Werte als zu einem vorgegebenen Blutdruck zu erwarten wäre, da der Einfluss des Hochdruckes durch die Wirkung der Anämie und der AV-Fistel mehr als aufgehoben wird. Fehlen Hypervolämie oder Flüssigkeitsretention schlägt das Herz mit einer normalen Frequenz. Dies bedeutet, dass die Erhöhung des Herzminutenvolumens nur durch die Zunahme des Schlagvolumens bedingt sein kann. Dabei führen renale Anämie, Hypervolämie und das Vorhandensein einer arterio-venösen Fistel im Sinne einer Volumenbelastung zur linksventrikulären Dilatation¹¹². Diese linksventrikuläre Dilatation findet sich relativ früh im Krankheitsverlauf bei chronischer Niereninsuffizienz. Sie wird begleitet von einer linksventrikulären Hypertrophie. Diese Zunahme der linksventrikulären Masse ist die Folge einer leichten Vergrößerung des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers sowie einer erhöhten Wanddicke. Der linksventrikuläre enddiastolische

Druck (LVEDP), der pulmonal-arterielle Druck sowie der rechtsventrikuläre Druck sind bei bestehender Flüssigkeitsretention und Hypervolämie erhöht. Morphologisch liegt somit eine Mischform aus beiden Grundtypen der linksventrikulären Hypertrophie vor^{99,113} (Abbildung 1.4). Weitere metabolische Faktoren wie Azidose, Hypoxie, Hypocalcämie, erhöhte Parathormon-Spiegel sowie Hyperphosphatämie beeinträchtigen zusätzlich die linksventrikuläre Funktion⁹⁹. Erkrankungen des Perikards oder Veränderungen an den Herzklappen, beides bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz häufig zu findende pathologische Veränderungen, beeinträchtigen die kardiale Funktion ebenfalls negativ.

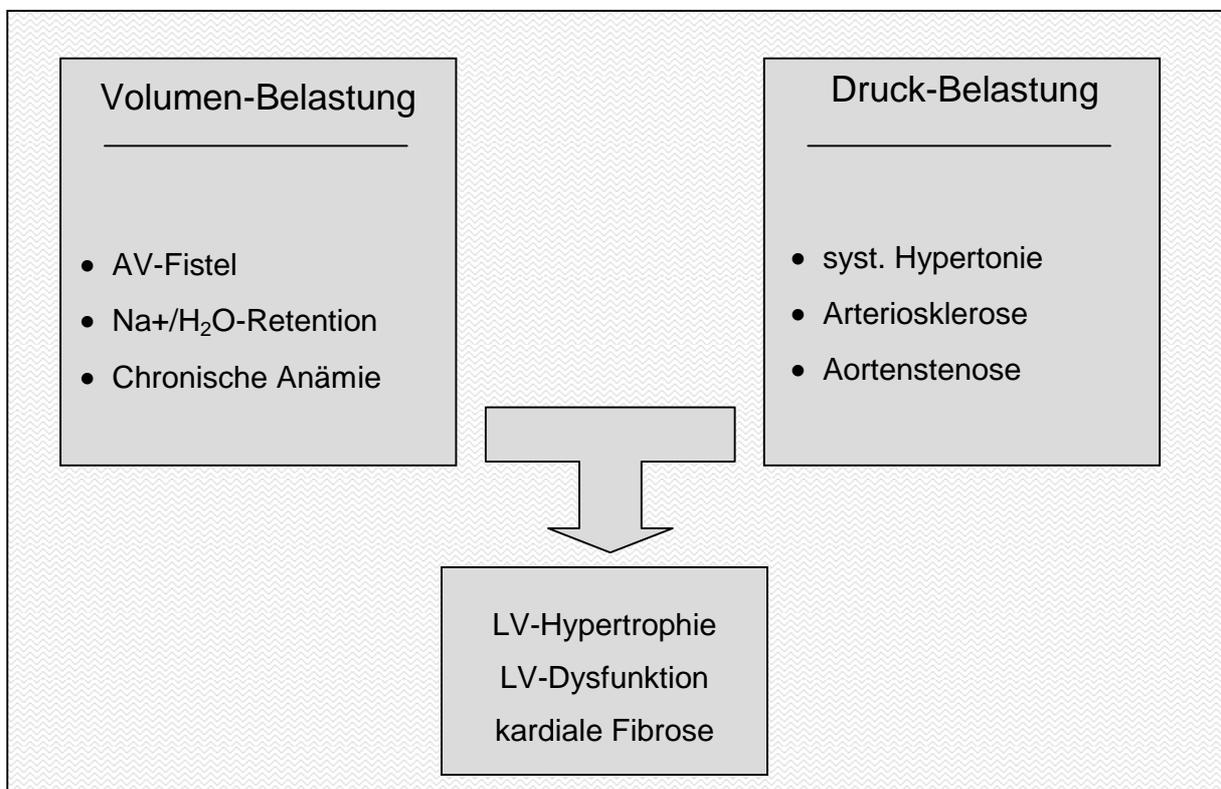


Abbildung 1.4.: Ursachen für Veränderungen der linksventrikulären Struktur und Funktion bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. LV: linksventrikulär. AV-Fistel: arterio-venöse Fistel. H₂O: Wasser. Na⁺: Natrium-Ion.

1.4 Modell der definierten Nephronosisreduktion

Die Tierversuche, welche dieser Arbeit zugrunde liegen, wurden an zwei Rattenstämmen durchgeführt. Beim ersten Stamm handelt es sich um die in den Einrichtungen der Charité, Universitätsmedizin-Berlin, gezüchteten und gehaltenen Munich-Wistar-Frömter-Ratte (MWF-Ratte). Als gängige Kontrollgruppe entschieden wir uns für den Wistar-Rattenstamm. Das MWF-Rattenmodell ist das einzige bisher morphologisch und funktionell ausreichend charakterisierte Rattenmodell mit ausgeprägter kongenitaler Verminderung der Gesamtnephronzahl, welche als Oligonephronie bezeichnet wird. Es vereint in sich die klinisch bedeutsamen Risikofaktoren der Progression der chronischen Niereninsuffizienz: spontaner salz-sensitiver arterieller Hypertonus und Proteinurie. Der MWF-Stamm entstammt einer Sublinie der Ivanovas-Wistar-Ratten und wurde ursprünglich von Professor Frömter, Frankfurt am Main, etabliert und ab 1978 im Tierlaboratorium der Medizinischen Hochschule Hannover als MWF/Ztm-Stamm über fünf Generationen auf subkapsulär gelegene Glomerula selektiert¹¹⁴. MWF-Ratten weisen über 50 kapselberührende Nierenkörperchen pro Niere auf¹¹⁵. Diese phenotypische Eigenschaft machte sie für experimentelle Untersuchungen interessant, da durch Mikropunktion der kapselnahen Glomerula Ultrafiltrat gewonnen werden kann. In nachfolgenden Untersuchungen ließen sich weitere interessante phenotypische Befunde des MWF/Ztm-Stammes nachweisen. Männliche Tiere entwickeln relativ früh eine arterielle Hypertonie und Proteinurie. Diese pathologischen Befunde treten bei weiblichen Tieren verzögert und nur abgeschwächt auf. In den letzten Jahren hat die Arbeitsgruppe der Dres. Guiseppa und Andrea Remuzzi, Bergamo, wesentliche Untersuchungen bei MWF-Ratten durchgeführt^{116,117,118,119,120,121}. Die Untersucher haben in einer gemeinsamen Arbeit mit der Arbeitsgruppe um B. Brenner, Boston, auf die Bedeutung der MWF-Ratte zum Studium der Pathogenese des arteriellen Hypertonus und der progredienten chronischen Niereninsuffizienz hingewiesen¹²².

Als zweiten Rattenstamm wurden Wistar-Ratten für die Untersuchungen verwendet. Diese liegen genetisch sehr nahe am Ursprungstamm der MWF-Ratte. Die Wistar-Ratte stellt ein gesundes Rattenmodell dar. Die Tiere präsentieren sich im Alter von zwölf bis vierzehn Wochen mit gesunder Niere und normotonen Blutdruckwerten. Eine Proteinurie fehlt. Wistar-Ratten werden aufgrund ihrer genetischen Nähe regelmäßig als Referenzstamm bei Untersuchungen an MWF-Ratten verwendet¹²³. Der Hauptunterschied beider Rattenstämme liegt in der Gesamtzahl an funktionsfähigen Nephronen. Unabhängig von unserer Arbeitsgruppe konnte bereits gezeigt werden, dass im Vergleich zur Wistar-cryptorchic-(WC/Ztm-) Ratte die Glomerulumanzahl bei

MWF/Ztm-Tieren um 27 % reduziert ist¹¹⁵. In unserer Arbeitsgruppe fand sich bei männlichen MWF-Ratten eine um 40 % reduzierte Gesamtnephronzahl gegenüber männlichen Wistar-Ratten¹²⁴. Ausgehend von diesem genetischen Unterschied führten wir an beiden Rattenstämmen eine einzeitige 5/6-Nephrektomie durch, um die Gesamtzahl an Nephronen weiter zu reduzieren. Durch die Wahl der Rattenstämme sowie die durchgeführte 5/6-Nephrektomie erhielten wir vier Rattengruppen mit stetig abnehmender Gesamtnephronzahl. Um die Ergebnisse in Abhängigkeit der unterschiedlichen Nephronanzahl zu diskutieren soll der Begriff der Nephrondosis (ND) eingeführt werden. Dazu setzt man die Gesamtzahl der Nephrone in beiden Nieren der Wistar-Ratten gleich 1,0. Für Wistar-Ratten ergibt sich somit eine Nephrondosis von ND=1,0. Ausgehend von den vorbeschriebenen Veröffentlichungen und den Ergebnissen aus unserer Arbeitsgruppe liegt bei MWF-Ratten eine Reduzierung der Nephrondosis um 40 % vor. Die Nephrondosis bei MWF-Ratten liegt bei ND=0,6. 5/6-Nephrektomie reduziert die Nephrondosis in Wistar auf ND=0,16 bzw. in MWF auf ND=0,10. Zur besseren Verständlichkeit zeigt die Abbildung 1.5 die abnehmende Nephrondosis innerhalb der vier Gruppen.

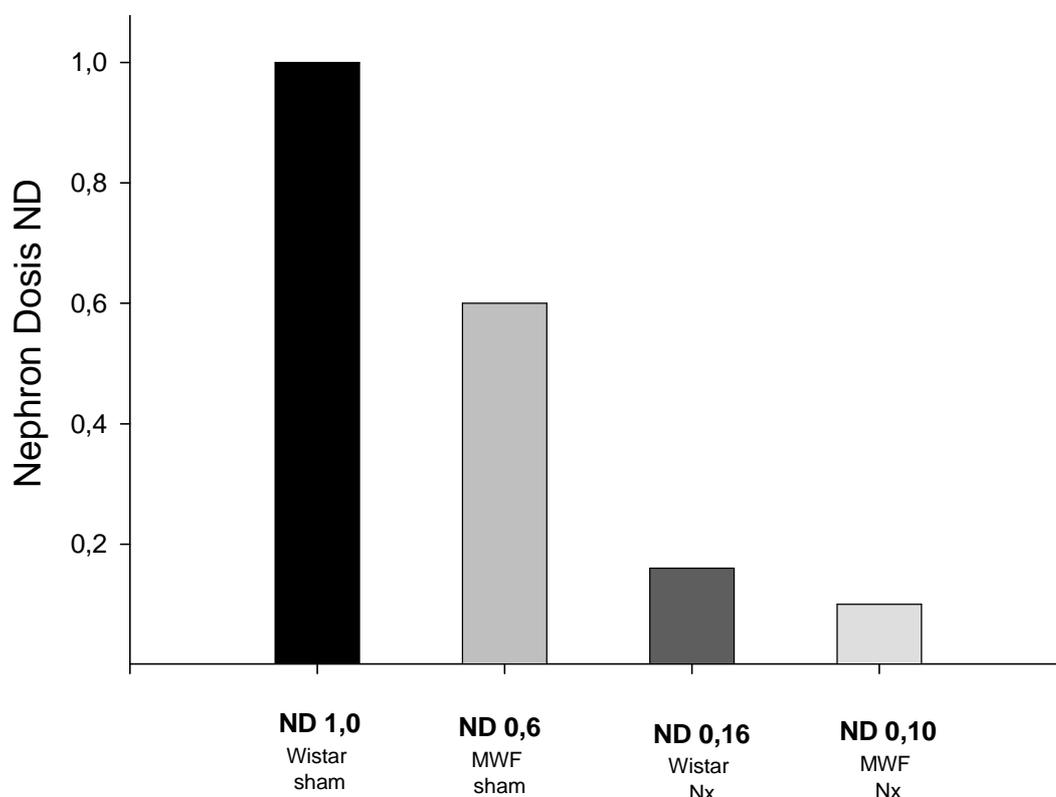


Abbildung 1.5.: Darstellung des Modells der definierten Nephrondosisreduktion mittels Munich-Wistar-Frömter (MWF)- und Wistar-Ratten unter Berücksichtigung der Gruppen mit 5/6-Nephrektomie. (N=9 bis 15 Ratten). Nephrondosis (ND). sham: schein-operiert. Nx: 5/6-Nephrektomie.

1.5 Hypothese

Die Ätiologie der essentiellen Hypertonie ist trotz jahrzehntelanger intensiver Forschungsarbeit nicht ausreichend bekannt. Durch Barry Brenner, Boston, wurde 1988 postuliert, dass die Höhe des arteriellen Blutdruckes von der Anzahl funktionsfähiger Nephrone bestimmt wird.

Erstes Ziel der vorgelegten Arbeit soll es sein, anhand des mit dieser Arbeit etablierten Modells der definierten Nephronosisreduktion den Zusammenhang zwischen dem arteriellen Blutdruck und der Gesamtzahl an funktionsfähigen Nephronen zu zeigen.

Zweitens soll untersucht werden, welche funktionellen und morphologischen linksventrikulären Veränderungen mit einer definierten Abnahme funktionsfähiger Nephrone einhergehen. Neben der Abhängigkeit der linksventrikulären Masse von der Nephronanzahl soll anhand hämodynamischer Messungen mittels einer Herzkatheteruntersuchung in vivo am schlagenden Rattenherz die mit der linksventrikulären Hypertrophie einhergehenden diastolischen wie systolischen Funktionseinschränkungen untersucht werden. Diese sollen in Abhängigkeit der Nephronosis diskutiert werden.

Drittens soll mit Hilfe des Modells der definierten Nephronosisreduktion untersucht werden, ob der kardio-protective Nutzen einer ACE-Hemmung trotz reduzierter Nephronosis zum Tragen kommt.