

4 Diskussion

4.1 Das methodische Vorgehen

Als Modell für die chronische Niereninsuffizienz wurde in dieser Arbeit das Tiermodell der 5/6-Nephrektomie verwendet. Der operative Eingriff erfolgte einseitig. Bei der Durchführung der Nephrektomie wurde die gewünschte Reduktion des Nierenparenchyms durch Ligatur von ein oder zwei Seitenästen der linken Arteria renalis mit weiterer totaler Entfernung der rechten Niere erzielt. Der Vorteil dieses Verfahrens besteht zum einen in der direkten optischen Kontrollmöglichkeit des Operationserfolges anhand der ischämischen Verfärbung der Niere. In Vorversuchen zeigte sich, dass diese ischämische Zone gut mit dem späteren Verlust an Nierenparenchym korreliert. Des Weiteren war bei den Operationen der Blutverlust minimal, so dass durch dieses Vorgehen für alle Versuchstiere gleiche Ausgangsbedingungen gewährleistet waren. Vor allem die teils ausgeprägten Blutungen bei der direkten Entfernung des Nierenparenchyms führten bei Probe-Nephrektomien zu teils erheblichen Blutverlusten in den nephrektomierten Ratten. Dieser Blutverlust machte einen Vergleich zwischen den schein-operierten Tieren ohne Blutverlust und den nephrektomierten Tieren mit teils erheblichem Blutverlust unmöglich.

Studien mit Linksherzkatheteruntersuchungen an lebenden Ratten sind relativ selten. Zur Durchführung der hämodynamischen Messungen erfolgte die direkte Punktion des linken Ventrikels mittels einer Nadel, welche apexnah durch das Myokard eingestochen wurde. Über die liegende Nadel konnte die Katheterspitze direkt in den linken Ventrikel eingeführt werden. Durch die Echtzeitaufzeichnung war eine Kontrolle über die korrekte Position der Katheterspitze zu jedem Zeitpunkt der Messung möglich. Die mit der Punktion einhergehende Schädigung der apexnahen Anteile des Myokards stellte sicherlich eine gewisse Beeinträchtigung für das schlagende Herz dar. Da jedoch bei allen Tieren das gleiche Prozedere eingehalten wurde, lagen für alle Untersuchungen identische Bedingungen vor. Bei jedem Tier wurde der linke Ventrikel nur einmalig punktiert. Bei Fehlpunktion wurde auf einen weiteren Versuch verzichtet. Die Katheterisierung wurde abgebrochen. Insgesamt waren die Blutverluste während der Messungen gering. Die Stabilität des kardio-vaskulären Systems während der Ermittlung der Werte konnte anhand der Echtzeitmessung mit unverzögerter Darstellung der Druckkurven am Computer-Monitor kontrolliert werden. Eine weitere Möglichkeit der Linksherzkatheterisierung besteht in der Punktion der rechten Arteria carotis communis. Über den Aortenbogen und die Aortenklappe wird der Kathe-

ter in den linken Ventrikel vorgeschoben. In Vorversuchen zeigte sich jedoch, dass vor allem durch die sehr engen arteriellen Gefäße bei kleineren Ratten beim Verschieben des Katheters die Gefahr einer traumatischen Schädigung der Gefäßwand mit Dissektion bestand. Zum anderen stellte die Passage der Aortenklappe häufig größere Probleme dar. Die Beschädigung der Taschenklappen mit nachfolgender Insuffizienz machte die Durchführung von hämodynamischen Messungen unmöglich.

4.2 Arterielle Hypertonie

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass zwischen den beiden Rattenstämmen MWF und Wistar bereits zu Beginn unserer Versuche signifikante Unterschiede des arteriellen Blutdruckes bestanden. Höhere Blutdruckwerte liegen bei MWF-Ratten vor. 5/6-Nephrektomie verstärkte die bestehenden Unterschiede und führte in beiden Rattenstämmen innerhalb des vierwöchigen Untersuchungszeitraumes zur Ausprägung einer schweren arteriellen Hypertonie. Die Gabe des ACE-Hemmers Ramipril verhinderte ein Ansteigen des Blutdruckes nach subtotaler Nephrektomie in beiden Rattenstämmen. Diese Ergebnisse stimmen mit verschiedenen Arbeiten überein, in denen ebenfalls eine Blutdruckerhöhung am Rattenmodell der 5/6-Nephrektomie¹²⁸, am Modell der gesunden MWF-Ratte¹²² sowie der uninephrektomierten MWF-Ratte gezeigt werden konnte¹²³. Die in dieser Studie ermittelten systolischen Blutdruckwerte sind ebenfalls mit denen der zitierten Arbeiten vergleichbar. Unabhängig vom Rattenstamm geht das Modell der 5/6-Nephrektomie bei Ratten mit der Entwicklung eines arteriellen Hypertonus einher^{129,130,122}. Durch die Wahl der Rattenstämme sowie die zusätzlich durchgeführte subtotale Nephrektomie gelang die definierte Abnahme der Nephrondosis. Vergleichbare Untersuchungen mit oligonephrenen Versuchstieren lassen sich in der aktuellen Literatur nicht finden. Durch das in dieser Arbeit etablierte Modell der definierten Nephrondosisreduktion kann eine direkte quantitative Abhängigkeit des arteriellen Blutdruckes von der Anzahl an funktionsfähigen Nephronen nachgewiesen werden. Die Abbildung 4.1 stellt diese Abhängigkeit graphisch dar. Diese Arbeit stellt die erste dieser Art dar, in welcher die Abhängigkeit des arteriellen Blutdruckes von der Nephrondosis und somit der Gesamtnephronzahl auf quantitativer Ebene dargestellt werden konnte. „*More of one, less the other*“, die bereits in der Einleitung beschriebene Brenner-Hypothese^{21,25}, wird durch diese Studie bestätigt und durch den direkt gemessenen quantitativen Aspekt zwischen der Gesamtzahl an funktionsfähigen Nephronen und dem arteriellen Blutdruck erweitert. Bereits Ots et al.¹³¹ zeigten, dass sich bei einer Gruppe 5/6-nephrektomierter Ratten durch die zusätzliche Transplantation von Nierengewebe eine deutliche Senkung des zuvor erhöhten arteriellen Blutdruckes erzielen ließ. Als Ursache der Blutdrucksenkung wurde hier ebenfalls der enge Zusammenhang zwischen Nephronanzahl und Höhe des Blutdruckes diskutiert. Der Zusammenhang zwischen einer reduzierten Nephronzahl und dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie konnte in weiteren tierexperimentellen Arbeiten aus den letzten Jahren belegt werden. Moritz et al. zeigten, dass unilaterale Nephrektomie beim Rattenfetus die Entwicklung einer

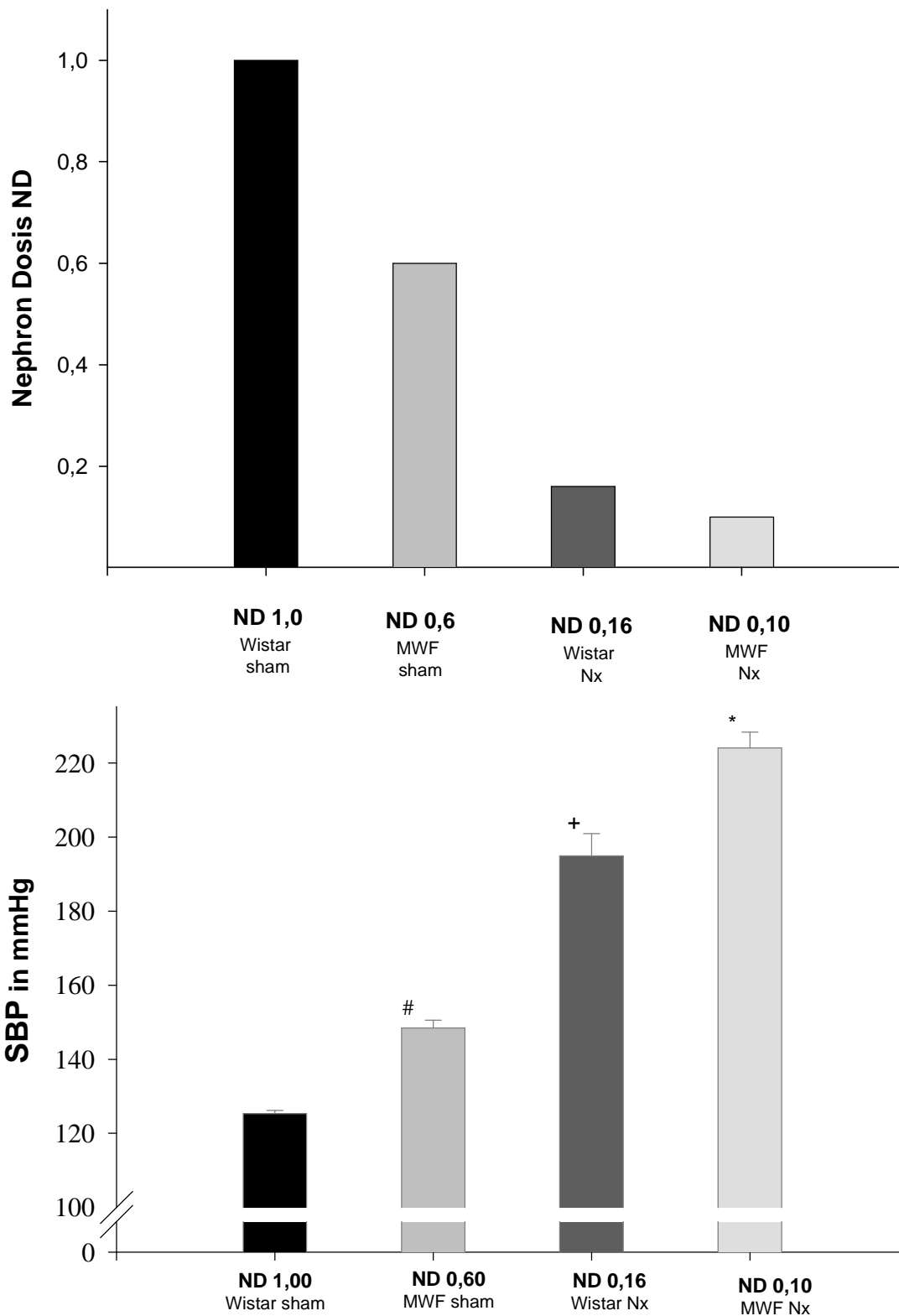


Abbildung 4.1: Darstellung der Nephrondosis (ND) [obere Abbildung] und des systolischen Blutdruckes (SBP) [untere Abbildung] im Modell der definierten Nephrondosisreduktion (N=9 bis 15 Ratten). Nx: subtotale Nephrektomie; sham: schein-operiert. #: $p < 0,05$ versus ND=1,0; +: $p < 0,05$ versus ND=0,6; *: $p < 0,05$ versus ND=0,16.

arteriellen Hypertonie im erwachsenen Tier bedingt¹³². Sie beobachteten eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate sowie die Neigung zur Natrium- und Wasserretention.

Eine ähnliche Arbeit veröffentlichten Woods et al.¹³³ im Jahr 2001. Sie konnten ebenfalls durch unilaterale Nephrektomie an der neonatalen Ratte zeigen, dass die Entwicklung eines Hypertonus sich allein durch adäquate Reduktion der Nephronzahl erzielen lässt. Signifikante strukturelle Veränderungen an den Glomerula stellten sich erst im weiteren Verlauf als Folge der systemischen Hypertonie ein. Neben diesen an Ratten durchgeführten Versuchen finden sich weitere Untersuchungen, die die Korrelation zwischen einer reduzierten Nephronzahl und dem arteriellen Blutdruck bestätigen. Am Schaf zeigte sich durch die Gabe von Glukokortikoiden an schwangere Schafe eine signifikante Reduktion der Nephronzahl im Neugeborenen. Zusätzlich kam es zum signifikanten Anstieg des arteriellen Blutdruckes¹³⁴. Cullen-McEwan et al. konnten 2003 demonstrieren, dass Mäusen, die für GDNF (glial cell-derived nerve growth factor) heterozygot sind, eine um 30 % reduzierte Nephronanzahl im Vergleich zum Wildtyp aufweisen. GDNF nimmt eine Schlüsselrolle in der Nierenentwicklung ein. Es ist verantwortlich für die Ausknospung des Ureters aus dem Wolff'schen Gang und stimuliert die Verästelung des ureteralen Epithels im metanephrogenen Mesenchym. Zusätzlich stimuliert GDNF die Bildung neuer Glomerula am Ende der Ureterknospen^{135,136,137}. Die Zugabe von exogenem GDNF ins metanephrogene Mesenchym führt zu einer Erhöhung sowohl der ureteralen Aufzweigungen als auch der Anzahl sich entwickelnder Nephrone¹³⁷. Knock-out Studien an homozygoten Null-Mutanten für GDNF im Jahr 1990 zeigten eine bilaterale Agenesie der Nieren. Die Tiere verstarben kurz nach der Geburt¹³⁸. Die heterozygoten Mäuse entwickelten im weiteren Verlauf eine arterielle Hypertonie¹³⁹.

Des Weiteren findet man Studien, die den von B. Brenner, Boston, postulierten Zusammenhang zwischen Nephronzahl und arteriellem Blutdruck nicht bestätigen konnten. In einer Arbeit von Zimanyi¹⁴⁰ führte die Mangelernährung einer schwangeren Ratte zu einer 20%igen Reduktion der Nephronanzahl in den neugeborenen Ratten. Dieser geringe Nephronverlust führte jedoch nicht zu einem signifikanten Anstieg des arteriellen Blutdruckes im weiteren Verlauf. Sie beobachteten jedoch eine Größenzunahme der funktionsfähigen Glomerula. Dies werteten sie als adaptive Hypertrophie, um bei reduzierter Glomerulumanzahl die Gesamtexkretionskapazität der Nieren konstant zu halten. Das gleiche Ergebnis erzielten dieselben Autoren in einer Veröffentlichung aus dem Jahre 2004¹⁴¹. Eine milde Reduktion der Nephronzahl um 20 Prozent hatte keinen Einfluss auf den arteriellen Blutdruck. Im Grunde stellen diese Arbeiten keinen Widerspruch zu den

Ergebnissen dieser Arbeit dar. Im Modell der definierten Nephronreduktion, welche dieser Arbeit zugrunde liegt, führt die 60%ige Reduktion an funktionsfähigen Nephronen zwar zu einem signifikanten, aber nur moderaten Anstieg des arteriellen Blutdruckes. Die erwähnte Studie von Zimanyi und die Ergebnisse dieser Arbeit legen die Existenz einer kritischen Gesamtnephronzahl nahe, bei dessen Unterschreiten es zum signifikanten Anstieg des arteriellen Blutdruckes kommt. In der Einleitung wurde bereits darauf hingewiesen, dass die Regulation des arteriellen Blutdruckes multifaktoriell erfolgt. In diesem Sinne kann möglicherweise auch eine leichte Reduktion der Nephronzahl als Prädisposition für die Entwicklung eines arteriellen Hypertonus gewertet werden. Kommen weitere den Blutdruck steigernde Faktoren hinzu, entwickelt sich eine arterielle Hypertonie. Unsere Studie konnte jedoch am Tiermodell eindeutig zeigen, dass die Reduktion der Nephronzahl auf $ND=0,6$ mit der Entstehung eines arteriellen Hypertonus assoziiert ist.

Eine in den letzten Jahren viel beachtete Studie am Menschen zur Ätiologie des arteriellen Hypertonus stammt von Keller et al. aus dem Jahre 2003²⁴. Sie untersuchten die Morphologie der Nieren von verunfallten Patienten. Ihnen gelang der Nachweis, dass die Gesamtnephronzahl bei Patienten mit arteriellem Hypertonus erniedrigt war im Vergleich zur Nephronzahl von Verunfallten mit zu Lebzeiten normalem Blutdruck. Neben einer reduzierten Gesamtanzahl der Glomerula konnten sie zusätzlich eine signifikante Größenzunahme der einzelnen Glomerula nachweisen, welche sie im Sinne einer kompensatorischen Anpassungsreaktion der funktionsfähigen Glomerula interpretierten, wie bereits von B. Brenner beschrieben⁹⁷. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass das durchschnittliche Volumen der einzelnen Glomerula invers mit der Gesamtanzahl an Nephronen korreliert^{142,143}. Die signifikant vergrößerten Glomerula werteten Keller et al. somit als weiteren Hinweis auf das Vorliegen einer Oligonephronie in Individuen mit arteriellem Hypertonus. Bisher unveröffentlichte Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe bestätigen die Beobachtung von Keller et al. Die Glomerula der oligonephrenen MWF-Ratten sind signifikant größer als die Glomerula der Wistar-Ratten. Insgesamt muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass jede Reduktion der Nephronzahl zu einer signifikanten Größenzunahme der Glomerula führt, egal welche Kausalität für die Reduktion verantwortlich ist. Die Größe der Glomerula wird somit nur durch die zum Zeitpunkt der Untersuchung bestehende Anzahl an funktionsfähigen Nephronen bestimmt. Sie lässt keine Rückschlüsse auf eine bereits in der Vergangenheit bestehende Verminderung der Gesamtnephronzahl zu.

Als Argument gegen die Brennerhypothese weisen Querfeld and Niaudet in einer Korrespondenz im New England Journal¹⁴⁴ darauf hin, dass ein zufälliger Versuch der Natur, die Oligomeganephronie, den kausalen Zusammenhang zwischen der Nephronzahl und dem arteriellen Blutdruck nicht unterstützt. Kinder mit dieser seltenen kongenitalen Erkrankung kommen mit bilateral hypoplastischen Nieren auf die Welt. Die Gesamtnephronzahl ist dabei auf 20 bis 25 % der normalen Anzahl reduziert. Querfeld et al. weisen auf zwei Studien aus dem Jahre 1962 von Royer et al.¹⁴⁵ sowie Broyer¹⁴⁶ hin, in welchen die Entwicklung eines arteriellen Hypertonus bei dieser seltenen Erkrankung nicht beschrieben wird. Man findet jedoch in der Literatur weitere Studien über die Oligomeganephronie, welche die Hypothese einer kausalen Verbindung zwischen dem Blutdruck und der Nephronzahl eher bestätigen denn widerlegen. So beschrieben Fettermann et al.¹⁷, McGraw et al.¹⁸ und Liebermann¹⁹ das signifikante Auftreten eines arteriellen Hypertonus im Verlauf dieser Erkrankung.

Einen, im Vergleich zum Modell der definierten Nephronreduktion ähnlichen Zustand, findet man bei Patienten, die zu Lebzeiten eine Niere spenden. Analog zum Modell der definierten Nephronreduktion liegt nach unilateraler Nephrektomie eine Reduktion der Nephronreduktion auf 0,5 vor. In diesem Zusammenhang wichtig erscheint eine Untersuchung von Goldfarb et al.¹⁴⁷ aus dem Jahre 2001. Sie untersuchten den Einfluss unilateraler Nephrektomie auf den Gesamtorganismus bei freiwilligen Organspendern einer Niere. Aufgrund des langen Untersuchungszeitraumes von durchschnittlich 25 Jahren nach erfolgter operativer Entnahme der Niere ist diese Studie interessant. Nach 25 Jahren kam es zu einer Abnahme der 24-Stunden Kreatinin-Clearance auf 72 % des Wertes vor der Spende. Sowohl das Serum-Kreatinin als auch der arterielle Blutdruck stiegen im Vergleich zu den Werten vor der Operation signifikant an. In unserem Rattenmodell der reduzierten Nephronreduktion machten wir parallele Beobachtungen. Die einer unilateralen Nephrektomie fast entsprechende Verminderung der Nephronreduktion auf $ND=0,6$ im Rattenmodell dieser Arbeit führte zu einer zwar signifikanten, aber nur moderaten Erhöhung des systolischen Blutdruckes. Goldfarb et al. werteten ihre Arbeit eher als Beweis gegen die Brennerhypothese, denn als Bestätigung, da die arteriellen Blutdruckwerte auch nach 25 Jahren im oberen Normbereich blieben. Im Vergleich zur Normalbevölkerung fand sich in diesem speziellen Patientenkollektiv trotz bestehender Reduktion der Gesamtnephronzahl um 50 % keine Zunahme der Inzidenz einer arteriellen Hypertonie. Man muss jedoch bedenken, dass jegliche Form von Normwerten willkürlich festgelegt ist. Das Über- bzw. Unterschreiten dieser Normen ist somit von der Natur des Blutdruckes vollständig zu trennen. Der für diese Arbeit wichtige As-

pekt der Studien von Goldfarb ist die Beobachtung einer zwar moderaten, aber doch signifikanten Erhöhung des arteriellen Blutdruckes nach unilateraler Nephrektomie. Die Reduktion der Nephrondosis führt also auch beim Menschen zum Anstieg des arteriellen Blutdruckes.

Wie bei allen komplexen Regelsystemen ist eine Unikausalität fast ausgeschlossen. Die Änderung der Regelgröße kann somit Folge einer Vielzahl von Einfluss nehmenden Größen sein. Es wird somit neben der Nephronanzahl weitere Faktoren geben, die einen Einfluss auf die Regulation des Blutdruckes und somit auch auf die Entwicklung eines arteriellen Hypertonus haben werden. Erst kürzlich konnte sowohl im Tierversuch^{148,149} als auch beim Menschen^{150,151,152} nachgewiesen werden, dass bei renalen Erkrankungen intrarenale Chemorezeptoren und Barorezeptoren aktiviert sind. Diese stimulatorischen Signale werden in den Hypothalamus fortgeleitet und verursachen dort eine Erhöhung des Noradrenalinsatzes. Diese Steigerung findet sich im gesamten sympathischen Nervensystem. Eine Bestätigung des renalen Ursprungs der sympathischen Überaktivität gelang Converse et al. Durch Mikroneurographie bestimmten sie die sympathische Aktivität im Nervus suralis. Diese verschwand bei dialysepflichtigen Patienten nach beidseitiger Nephrektomie. Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch bei Nierentransplantierten. Nach erfolgter Transplantation blieb die sympathische Aktivität im Empfänger erhöht. Erst die Entfernung der nicht funktionsfähigen Empfängernieren führte zu einer Abnahme der sympathischen Aktivität¹⁵³. In den Versuchen dieser Doktorarbeit wurde die rechte Niere komplett entfernt. Bei der linken wurde jedoch ein erhebliches Trauma gesetzt. Dies zum einen durch die Manipulation an der Nierenkapsel mit möglichen Mikrotraumen der Nierenrinde. Einen ungleich stärkeren Reiz setzte man durch die Unterbindung von Seitenästen der Arteria renalis und der sich daraus entwickelnden ischämischen Nekrose im renalen Parenchym. Nach den oben beschriebenen Ergebnissen stellen möglicherweise diese ischämischen Areale einen weiteren wichtigen Stimulus für die Erhöhung des arteriellen Hypertonus dar. Die sympathische Aktivität in den efferenten Nerven oder die lokale Aktivität im Hypothalamus wurde nicht bestimmt, so dass eine Aussage zu diesem Sachverhalt durch diese Untersuchung nicht gemacht werden kann. Die gesetzte Schädigung an den Nieren ist jedoch in beiden Rattenstämmen gleichwertig gewesen. Somit ließe sich ein Teil der post-operativen Blutdruckerhöhung durch eine Steigerung des Sympathikotonus erklären. Die signifikant höheren systolischen Blutdruckwerte der MWF-Ratte im Vergleich zur Wistar-Ratte in allen Operationsgruppen erklären sich jedoch durch diesen Sachverhalt nicht.

Die Gabe von Ramipril war sowohl bei Wistar_{Nx} als auch bei MWF_{Nx} in der Lage, den Blutdruck auf das stammspezifische Ausgangsniveau zu senken. Auch in der Gruppe MWF_{Nx} mit der niedrigsten Nephrondosis von ND 0,10 hatte die Gabe des ACE-Hemmers keinen negativen Einfluss, sondern erfüllte volle protektive Wirkung trotz deutlich reduzierter Nephrondosis und somit stark verminderter glomerulärer Filtrationsrate (GFR). Diese Arbeit bestätigt Ergebnisse anderer Arbeiten, in denen ebenfalls eine Senkung des Blutdruckes mittels Gabe eines ACE-Hemmers (Enalapril, Captopril) für 5/6-nephrektomierte Ratten^{154,155} und für uninephrektomierte MWF-Ratten¹¹⁷ gezeigt werden konnte. Dies ist von Interesse, da das operative Modell der 5/6-Nephrektomie ein klassisches Niedrig-Renin-Hochdruck-Modell darstellt¹⁵⁴. Auch der genetische Nephronmangel der MWF-Tiere geht mit einem salzsensitiven Niedrig-Renin-Bluthochdruck einher (unpublizierte Daten der AG Prof. Kreutz, Klinische Pharmakologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin, CBF). Die gute Senkbarkeit des arteriellen Blutdruckes mittels ACE-Hemmer in beiden Modellen spricht daher für eine Rolle des (lokalen) RAS in der Entstehung des arteriellen Bluthochdruckes.

Durch das in dieser Arbeit etablierte Tiermodell der definierten Nephrondosisreduktion gelang der Nachweis einer direkten quantitativen Abhängigkeit des arteriellen Blutdruckes von der Gesamtzahl funktionsfähiger Nephrene. Darüber hinaus konnte der protektive Nutzen einer Therapie mit ACE-Hemmern auch bei starker Reduktion der Nephrondosis nachgewiesen werden.

4.3 Kardiale Veränderungen in Abhängigkeit der Nephrondosis

Nach subtotaler Nephrektomie kam es im vierwöchigen Untersuchungsintervall zur Entwicklung eines Nierenversagens mit deutlichem Anstieg der serologischen Retentionsparameter. Parallel stieg der systolische Blutdruck auf teils schwere hypertensive Werte an. Es entwickelte sich eine deutliche Zunahme vor allem der linksventrikulären Masse, welches durch die Zunahme des Verhältnisses von Herzgewicht zu Körpergewicht widerspiegelt wird. Mit steigendem Herzgewicht kam es im Verlauf zur Entwicklung einer diastolischen wie systolischen linksventrikulären Funktionseinschränkung als Ausdruck der kardialen Endorganschädigung. Die Gabe von Ramipril normalisierte den Blutdruck in den 5/6-nephrektomierten Ratten auf das Blutdruckniveau der schein-operierten Kontrollgruppen. Parallel konnte die linksventrikuläre Hypertrophie sowie die Entwicklung einer ventrikulären Dysfunktion durch die Gabe von Ramipril im Untersuchungszeitraum verhindert werden. Lediglich bei $MWF_{N \times ACEi}$ zeigte sich unter dem Einfluss des ACE-Hemmers trotz erfolgreicher Blutdrucksenkung weiterhin eine signifikante Einschränkung der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion bei jedoch erhaltener systolischer Funktion.

Durch die Wahl der Rattenstämme sowie die durchgeführte 5/6-Nephrektomie erhielt man vier Rattengruppen mit stetig abnehmender Gesamtnephronzahl. Dieses Modell der definierten Nephrondosisreduktion wurde bereits im Methodikteil beschrieben und graphisch dargestellt (siehe Abbildung 1.5). Die Abnahme der Nephrondosis spiegelt sich in den ermittelten Serum-Kreatininwerten wieder. Mit abnehmender Nephrondosis kommt es zu einem Anstieg des Serum-Kreatinins, welcher jedoch erst bei einer Nephrondosisreduktion auf $ND=0,16$ zu signifikanten Unterschieden im Vergleich zur vorherigen Stufe führt. Die weitere Reduktion der Nephronanzahl auf $ND=0,10$ bedingt ein erneutes signifikantes Ansteigen des Serum-Kreatinins. Kreatinin ist ein Produkt des Muskelstoffwechsels. Es wird über die Niere durch glomeruläre Filtration sowie tubuläre Sekretion ausgeschieden. Bei nur gering gradiger Reduzierung der Nephrondosis mit folgender Abnahme der glomerulären Filtration des Serum-Kreatinins entwickelt sich eine kompensatorische Steigerung der tubulären Sekretion des Kreatinins. Zusätzlich geht die Reduzierung der Gesamtnephronzahl mit einer kompensatorischen Volumenzunahme der verbleibenden Glomerula einher. Die sich einstellende Hyperfiltration stellt einen weiteren Kompensationsmechanismus zur Aufrechterhaltung der glomerulären Filtrationsleistung dar⁹⁷. Erst nach Ausschöpfung dieser Adaptationsmechanismen ist eine Steigerung des Serum-Kreatinins laborchemisch nachweisbar⁹⁶. Dieser pathophysiologische Zusammenhang erklärt,

warum die Reduzierung der Nephronosis auf nur 0,60 zu keiner signifikanten Zunahme des Serum-Kreatinins führt. Die Ergebnisse dieser Arbeit decken sich mit entsprechenden Beobachtungen beim Menschen. Aufgrund der hyperbolen Funktion zwischen der glomerulären Filtrationsrate und der Kreatinin-Konzentration im Serum ist das Serum-Kreatinin erst ab einer glomerulären Filtrationsrate von 60 bis 40 ml/min/1,73m² ein Indikator einer eingeschränkten Nierenfunktion¹⁵⁶. Gering gradige Einschränkungen führen somit nicht zu einer Steigerung des Serum-Kreatinins. Der hyperbole Verlauf bedingt jedoch bei weiterer Reduzierung der glomerulären Filtrationsrate den immer schneller werdenden Anstieg des Serum-Kreatinins, wie es in im Modell der definierten Nephronosisreduktion bei einer Nephronosis von ND=0,10 zu beobachten ist. Der arterielle Hypertonus einen wichtigen Progressionsfaktor der chronischen Niereninsuffizienz dar⁹⁶. Die Glomerulosklerose bei langjährig bestehender essentieller Hypertonie ist in der westlichen Welt neben dem Diabetes mellitus die häufigste Ursache einer chronischen Niereninsuffizienz. Das Ausmaß der glomerulären Schädigung steigt mit der Schwere des arteriellen Hypertonus. Im Rahmen einer hypertensiven Krise können sich an der Niere schwere hypertensive Schäden entwickeln. Die Folge ist ein akutes Nierenversagen, welches durch den Verlust funktionsfähiger Nephrone zur Dialysepflichtigkeit führen kann⁹⁶. Neben der weiteren operativen Reduktion an funktionsfähigen Nephrone führt die ausgeprägte Steigerung des arteriellen Blutdruckes in der Rattengruppe mit der niedrigsten Nephronosis zu einem weiteren Verlust an Nephrone. Bei dieser ausgeprägten Nephronosisreduktion auf nur noch 0,10 der Ausgangssituation scheint sich ein sich selbst verstärkender Kreislauf zu entwickeln, dessen Auswirkungen bereits innerhalb des vierwöchigen Beobachtungsintervalls nachzuweisen sind. Das mit dieser Arbeit etablierte Modell der definierten Nephronosisreduktion zeigt, dass das Ausmaß des Nephronverlustes die Geschwindigkeit dieses sich selbst verstärkenden Kreislaufes bestimmt. Bei bereits deutlich reduzierter Nephronosis von ND=0,16 bedingt ein weiterer Verlust an Nephrone eine deutliche Verstärkung dieses Circulus vitiosus. Die Daten dieser Arbeit zeigen, dass die Progression des Nierenversagens auch bei hochgradiger Reduktion der Nephronosis durch die Gabe eines ACE-Hemmers in $MWF_{N \times ACEi}$ gebremst werden kann. Dies spiegelt sich durch den geringeren Anstieg des Serum-Kreatinins in $MWF_{N \times ACEi}$ wieder. Diese positive Wirkung scheint zum einen durch die Senkung des arteriellen Blutdruckes bedingt zu sein. Remuzzi et al. konnten zusätzlich nachweisen, dass Lisinopril positive Wirkungen an der Niere entfaltet, welche über die reine Senkung des arteriellen Blutdruckes hinausgehen. In ihren Veröf-

fentlichungen konnten sie eine partielle Regression an glomerulärer Sklerose unter ACE-Hemmung durch Lisinopril an MWF-Ratten nachweisen¹⁵⁷.

Anhand unseres Modells der definierten Nephronosisreduktion konnte in dieser Arbeit nachgewiesen werden, dass mit abnehmender Nephronzahl das Ausmaß der morphologischen wie funktionellen Veränderungen am Herzen zunimmt. Mit Abnahme der Nephronosis kommt es zu einer stetigen Zunahme der linksventrikulären Hypertrophie, dargestellt in Abbildung 4.2. Die Reduktion der Nephronosis führt auf jeder Stufe zu einer signifikanten Zunahme des linksventrikulären Gewichtes. Bei einer Restnephronosis von $ND=0,10$ geht die bestehende schwere linksventrikuläre Hypertrophie mit einer diastolischen wie systolischen Dysfunktion des Myokards einher. Dies ist Ausdruck der schweren myokardialen Endorganschädigung. Den Zusammenhang zwischen der Nephronzahl und der myokardialen linksventrikulären Funktion veranschaulicht Abbildung 4.3. Die Ergebnisse dieser Arbeit decken sich mit Befunden mehrerer Arbeitsgruppen, bei denen am Modell der 5/6-Nephrektomie die Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie gezeigt werden konnte^{158,159}. Diese Arbeit ist die erste, in welcher eine 5/6-Nephrektomie an oligonephrenen MWF-Ratten etabliert wurde. Vergleichsdaten zur subtotalen Nephrektomie bei MWF-Ratten liegen somit in der gängigen Literatur nicht vor. Die Prävalenz linksventrikulärer Veränderungen inklusive linksventrikulärer Hypertrophie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz jeden Alters ist im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht^{100,109}. Dabei resultiert die Erhöhung der linksventrikulären Masse aus einer Kombination aus exzentrischer und konzentrischer linksventrikulärer Hypertrophie¹¹³. Kardiale Veränderungen findet man bereits am Beginn einer renalen Erkrankung. Im Verlauf der Progression der renalen Erkrankung kommt es zu einer parallelen Progression der linksventrikulären Veränderungen¹⁶⁰, so dass bei 75 % der erwachsenen Patienten, die dialysepflichtig werden, eine linksventrikuläre Hypertrophie vorliegt. Sie ist in 42 % konzentrisch und in 44 % exzentrisch. Bei der exzentrischen Form dominiert die Dilatation des linken Ventrikels. Zusätzlich liegt eine systolische Dysfunktion vor¹¹³. Das Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie konnte beim Dialysepatienten als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden¹⁰⁸. Diese morphologischen kardialen Veränderungen können durch diese Untersuchungen bestätigt werden. Die erste nachweisbare kardiale Veränderung bei schrittweiser Nephronosisreduktion stellt eine linksventrikuläre Hypertrophie dar. Diese ist bereits nach Nephronosisreduktion auf $ND=0,6$ nachweisbar. Jede weitere Reduktion der Nephronosis verstärkt das Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie.

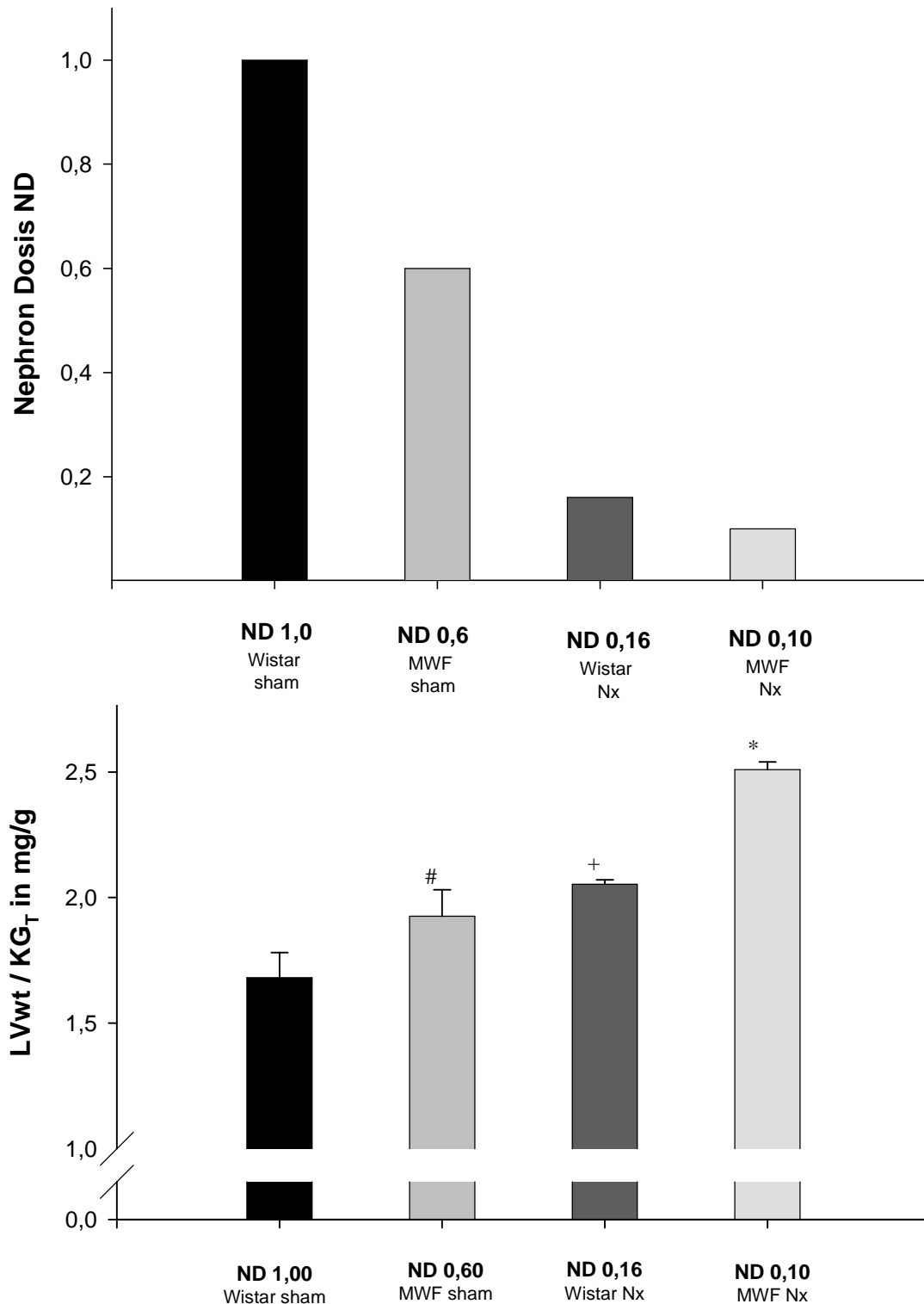


Abbildung 4.2: Darstellung der Nephrondosis (ND) [obere Abbildung] und des nach dem Körpergewicht (KG_T) normalisierten linksventrikulären Gewichtes (LVwt) [untere Abbildung] im Modell der definierten Nephrondosisreduktion. (N= 9 bis 16). MWF: Munich-Wistar-Frömter-Ratte; sham: schein-operiert; Nx: subtotale Nephrektomie; #: p<0,05 versus ND=1,0; +: p<0,05 versus ND=0,6; *: p<0,05 versus ND=0,16.

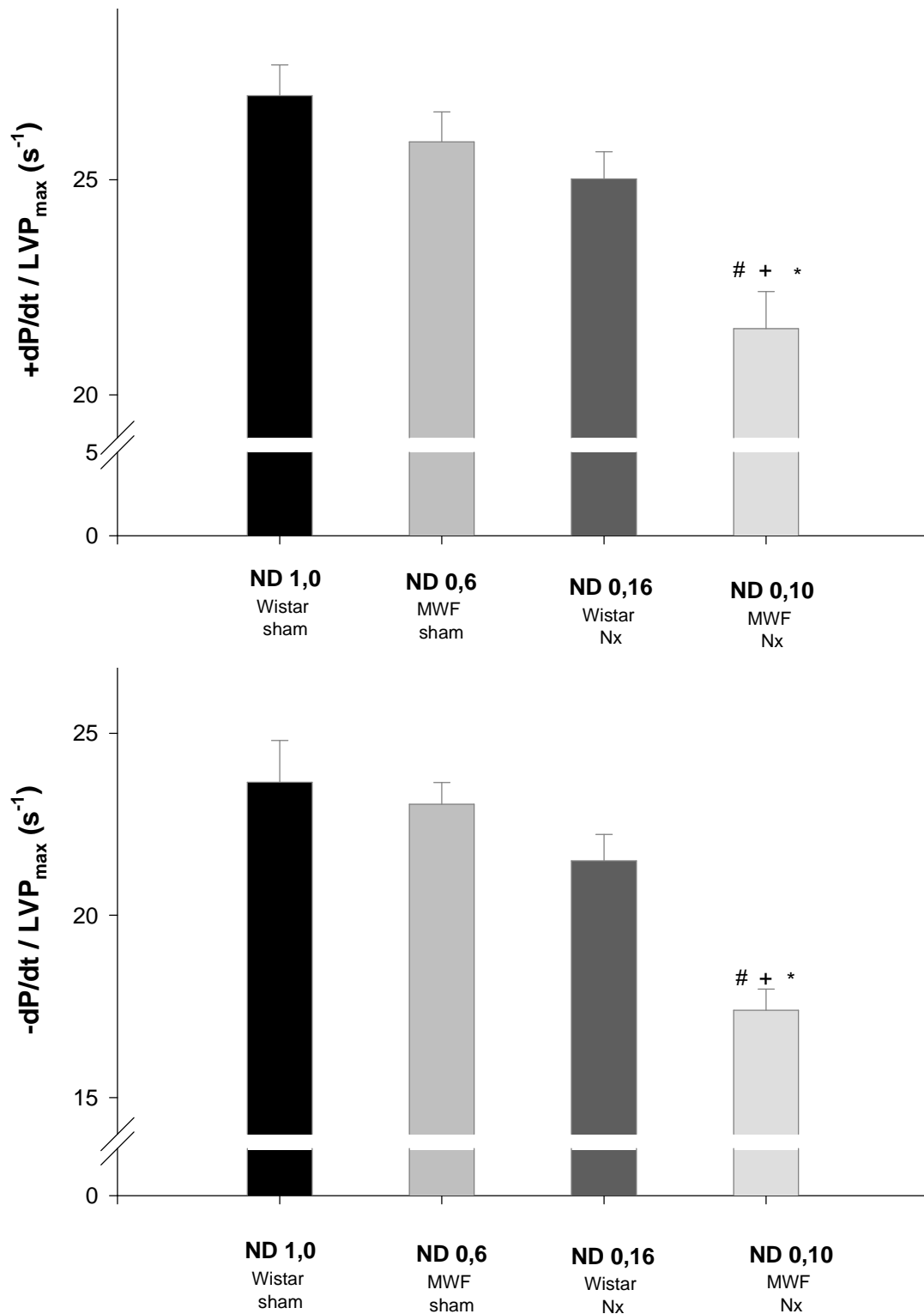


Abbildung 4.3: Abhängigkeit der linksventrikulären systolischen ($+dP/dt/LVP_{max}$) wie diastolischen ($-dP/dt/LVP_{max}$) Funktion von der Nephrondosis (ND). Dargestellt in den vier Rattengruppen des Modells der definierten Nephrondosisreduktion. MWF: Munich-Wistar-Frömter-Ratte; sham: schein-operiert; Nx: subtotale Nephrektomie; (N=9 bis 16 Ratten). #: $p < 0,05$ versus ND=1,0; +: $p < 0,05$ versus ND=0,6; *: $p < 0,05$ versus ND=0,16.

Als Hauptursache der linksventrikulären Hypertrophie in Patienten mit chronischer Nierenerkrankung konnte in der Canadian Cohort Study der Anstieg des arteriellen Blutdruckes sowie die Abnahme des Hämoglobinspiegels identifiziert werden¹⁶¹. Darüber hinaus führen eine gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems sowie eine bei chronischer Niereninsuffizienz vorliegende Hyperhydratation zur verstärkten Ausprägung der linksventrikulären Hypertrophie¹⁶².

Der gesteigerte systolische Blutdruck ist sicherlich im Modell der definierten Nephronreduktion einer der Hauptinduktoren der linksventrikulären Hypertrophie. Die Ratten entwickelten trotz subtotaler Nephrektomie keine relevante Anämie. Diesen Befund bestätigte die AG-Eckart in Nürnberg/Erlangen nach Rücksprache. Anämie scheint somit als weiterer Progressionsfaktor der linksventrikulären Hypertrophie in unserem Modell eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Darüber hinaus existieren weitere vom Blutdruck unabhängige Größen, welche das Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie und Dysfunktion zusätzlich beeinflussen. Durch klinische Studien ist es bereits seit längerem bekannt, dass ein besonderer Typ der interstitiellen Fibrose in urämischen Patienten ausgeprägter ist, als in Patienten mit alleinigem arteriellen Hypertonus bzw. Diabetes mellitus^{163,164}. Multivariate Analyse zeigte, dass Urämie deutlich mit interstitieller Fibrose korreliert ist. Durch Mall et al. konnte bereits 1988 gezeigt werden, dass es nach 5/6-Nephrektomie zu einer schnellen Aktivierung von interstitiellen Kardiofibroblasten kommt, welche mit einer Größenzunahme des Zellkerns, Expansion des endoplasmatischen Retikulums sowie Aktivierung des Golgi-Apparates einher geht¹⁶⁴. Dies konnte durch Arbeiten von Amann et al. bestätigt werden¹⁶⁵. Unsere Arbeitsgruppe konnte ebenfalls zeigen, dass bei MWF_{N_x} ein hohes Ausmaß an interstitieller Fibrose im Myokard nachzuweisen ist (Abbildung 4.4).

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 werden⁷¹. Unter diesen fibroseinduzierenden Hormonen nimmt vor allem Angiotensin II eine herausragende Stellung ein. Die fibroseinduzierende Wirkung des Angiotensin II umfasst neben einem ischämischen Zelluntergang durch die vasokonstriktorische Wirkung von Angiotensin II, einen direkt trophischen Einfluss auf Myozyten sowie proliferative Wirkung an Fibroblasten. Zweiwöchige Gabe von Angiotensin II an normale Ratten führt zu arteriellem Hypertonus, induziert eine linksventrikuläre Hypertrophie und provoziert den Untergang von Myozyten^{166,167}. Die Gabe niedriger, nicht hypertensiver Dosen von Angiotensin II führt ebenfalls zur myokardialen

Fibrose. Weitere Untersuchungen legen den Schluss nahe, das Angiotensin II die Kollagensynthese direkt aktiviert¹⁶⁸. Dieses lokale Renin-Angiotensin-System (RAS) nimmt somit eine zentrale Rolle bei der Entwicklung der druckbelastungsinduzierten Myokardhypertrophie sowie der

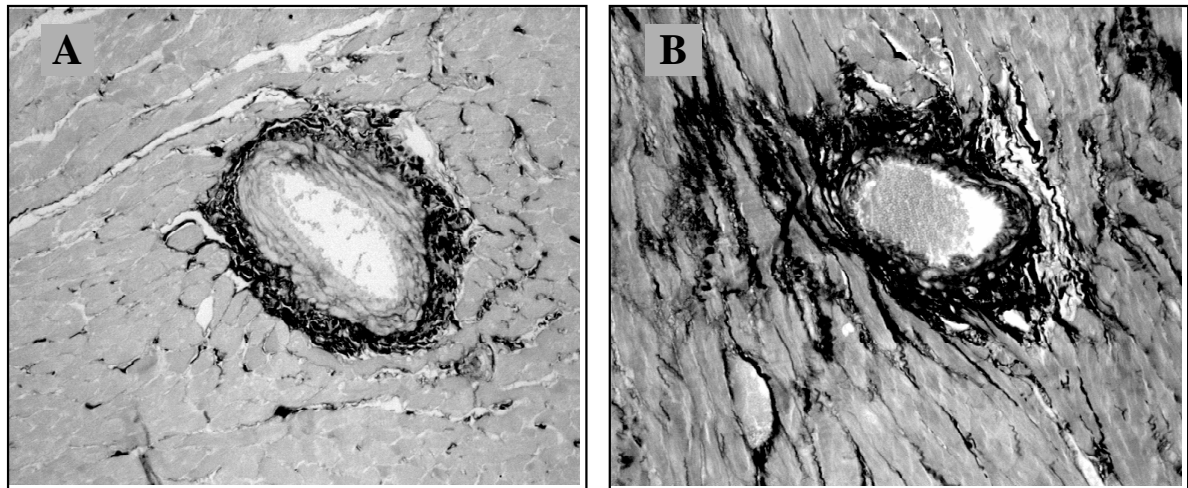


Abbildung 4.4: Histologie des Myokards bei linksventrikulärer Fibrose. **A:** normotensive Wistar-Ratten mit Nephrondosis ND=1,0. **B:** Hypertensive MWF_{Nx} -Ratte mit einer Nephrondosis ND=0,16 mit ausgeprägter linksventrikulärer Hypertrophie und manifester linksventrikulärer Herzinsuffizienz. Deutlich erkennbar die starke Zunahme der extrazellulären Matrix mit ausgeprägter interstitieller und perivaskulärer Fibrose. Sirius-Rot Färbung des Kollagens (Fibrose hier schwarz) 200-fache Vergrößerung.

linksventrikulären Dysfunktion ein¹⁶⁹. Insgesamt erhöht die myokardiale Fibrose die Steifigkeit des Ventrikels, da Kollagen Typ I ein relativ starres Protein ist. Fibrose erhöht die Anfälligkeit für Arrhythmien und führt zur Beeinträchtigung der diastolischen Füllung wie systolischen Ejektion. Es ist zu vermuten, dass die myokardiale Fibrose eine wichtige biologische Determinante beim Übergang der linksventrikulären Hypertrophie in eine manifeste Herzinsuffizienz darstellt⁴⁸. 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 nach links. Bei identischen diastolischen Volumina und normaler Auswurffraktion sind die diastolischen Drücke erhöht und führen zur Einschränkung der diastolischen Ventrikelfüllung⁷⁴. Es ist mittlerweile bekannt, dass die frühe klinische Symptomatik bei Patienten mit Herzinsuffizienz durch eine diastolische Funktionsstörung bedingt ist. Im Rahmen der linksventrikulären hämodynamischen Messungen am schlagenden Rattenherz zeigte sich das Auftreten einer linksventrikulären diastolischen Dysfunk-

tion erst bei einer Reduktion der Nephrosen auf $ND=0,10$. Im vierwöchigen Untersuchungsintervall treten diastolische wie systolische Dysfunktion parallel als Zeichen der schweren kardialen Beeinträchtigung unter maximaler Nephrosenreduktion auf $ND=0,10$ auf. Dies bestätigten Untersuchungen von DeMarchi et al.¹⁷⁰ welche zunächst zeigten, dass eine direkte Korrelation zwischen dem Ausmaß der linksventrikulären Myokardhypertrophie und der Entwicklung einer diastolischen wie systolischen Dysfunktion besteht. Darüber hinaus deuten ihre Ergebnisse darauf hin, dass vor allem Patienten mit bestehender arterieller Hypertonie bereits vor dem Auftreten einer Myokardhypertrophie Zeichen der diastolischen Funktionseinschränkung haben. Aufgrund ihres frühen Auftretens werteten DeMarchi et al. die diastolische Dysfunktion als frühe Manifestation einer Herzinsuffizienz. Dies deckt sich nicht exakt mit den Ergebnissen dieser Arbeit, da sich vor dem Auftreten einer signifikanten diastolischen Dysfunktion eine signifikante linksventrikuläre Hypertrophie nachweisen lässt. Eine Progression der kardialen Funktionseinschränkung über eine zunächst isolierte diastolische Dysfunktion zu einer späteren kombinierten diastolischen und systolischen Einschränkung lässt sich durch diese Arbeit ebenfalls nicht bestätigen. Einige Veröffentlichungen der letzten Jahre konnten belegen, dass bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz die systolische myokardiale Funktion bei Erreichen des terminalen Stadiums häufig normal bzw. gesteigert ist, sofern keine kardialen Vorerkrankungen bestehen⁹⁹. Dies erklärten sie unter anderem durch die Erhöhung des Sympathikotonus. Des Weiteren führt der erhöhte Füllungsdruck der Ventrikel bei chronischer Hyperhydratation über den Frank-Starling-Mechanismus zu einer Zunahme der Kontraktilität. Weitere Studien kamen allerdings zu entgegengesetzten Ergebnissen. Parfrey et al.¹⁰⁹ und Harnett et al.¹⁰¹ fanden bei ihren Patienten bereits vor Erreichen des terminalen Stadiums der Niereninsuffizienz eine diastolische wie systolische Dysfunktion. Ursache der diastolischen Störung ist meistens eine Kombination aus Compliancestörung des Myokards, insbesondere durch die bereits oben beschriebene verstärkte Fibrose sowie eine Störung der aktiven, Energie verbrauchenden Relaxation¹⁷¹. Eine Fehlregulation des Ca^{2+} -Metabolismus in der Herzmuskelzelle ist ein wesentlicher Faktor für systolische und diastolische Funktionsstörungen des hypertrophierten und insuffizienten linken Ventrikels¹⁷². Intrazelluläres Calcium nimmt sowohl bei der Kontrolle des Kontraktionsprozesses als auch bei der Koordinierung des Zusammenspiels zwischen mechanischer Aktivität, Energiemetabolismus und Proteinsynthese teil⁴⁸. Sowohl im Tiermodell als auch bei humaner terminaler Herzinsuffizienz sind erhöhte diastolische Ca^{2+} -Spiegel, verlängerte Ca^{2+} -Transienten sowie verminderte Kraft-Frequenz-Beziehungen zu beobachten^{173,174}. Eine intrazelluläre Ca^{2+} -

Überladung kann neben den oben genannten Störungen der diastolischen Funktion zu Ca^{2+} -abhängigen Zelluntergängen mit Lyse der Myozyten führen¹⁷⁵. Untersuchungen zum intrazellulären Calciumstoffwechsel in unserem Modell der definierten Nephronosisreduktion sind jedoch Gegenstand einer weiteren Promotionsarbeit unserer Arbeitsgruppe und werden deswegen hier nicht weiter besprochen.

Die klinische Manifestation einer systolischen Dysfunktion stellt den Beginn der terminalen Herzerkrankung dar. Die pathophysiologischen Mechanismen, die den Übergang von der linksventrikulären Hypertrophie zur Herzinsuffizienz mit Pumpversagen verursachen, sind nicht ausreichend geklärt. Erklärungsansätze sehen die im Rahmen der Manifestation der linksventrikulären Hypertrophie aufgetretenen Veränderungen der extrazellulären Matrix und/oder der verminderten kardialen Kapillardichte als mögliche pathophysiologische Ursache an¹⁷⁶. Während der maladaptiven Phase übersteigt der Energiebedarf der überlasteten Kardiomyozyten die Energiebereitstellung. Dieses Ungleichgewicht zwischen Energiebedarf und Energiebereitstellung führt zu einem chronischen Sauerstoffdefizit der Herzmuskelzellen. In Folge kommt es zum Absterben dieser Zellen. Der zusätzliche Verlust funktionsfähiger Myozyten führt zu einer steigenden Belastung der verbleibenden Herzmuskelzellen. Es entwickelt sich ein Teufelskreis aus progressiver Kardiosklerose und Herzinsuffizienz. In den Ratten der Gruppe mit der stärksten Nephronosisreduktion liegt eine ausgeprägte Urämie vor, wie sich anhand des stark erhöhten Serumkreatinins zeigen lässt. An isolierten Herzmuskelzellen konnte gezeigt werden, dass Serum von urämischen Patienten negativ inotrop auf isolierte Kardiomyozyten wirkt¹⁷⁷. Die insgesamt zunehmende systolische Dysfunktion zeigt sich in Form eines erhöhten enddiastolischen Kammerdruckes bei verminderter Auswurfraction. Im Unterschied zur diastolischen Dysfunktion tritt eine systolische Dysfunktion erst bei Vorliegen einer exzentrischen Hypertrophie auf¹⁷⁸. Diese Beobachtung eines steigenden linksventrikulären enddiastolischen Druckes findet sich in unserer Arbeit parallel zum Auftreten der linksventrikulären diastolischen wie systolischen Dysfunktion. Die höchsten LVEDP-Werte liegen somit in der Gruppe der Ratten mit der geringsten Nephronosis. Im vierwöchigen Untersuchungszeitraum zeigt sich somit eine signifikante Reduktion der kardialen Funktion bei einer Nephronosisreduktion auf ND=0,10. Auf niedrigeren Reduktionsstufen lassen sich außer der Zunahme der linksventrikulären Masse keine Einschränkungen nachweisen. Weitere Arbeiten unserer Arbeitsgruppe sollen die Auswirkungen der definierten Nephronosisreduktion auf die kardiale Morphologie und Funktion über einen längeren Untersuchungszeitraum klären.

Eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion durch Hemmung des Renin-Angiotensin-systems (RAS) mittels ACE-Hemmer ist gut belegt¹⁷⁹. Wahrscheinlich spielen dabei neben der Senkung der Nachlast auch andere blutdruckunabhängige lokale Wirkungen des RAS auf Proliferation der Kardiomyozyten und die Zusammensetzung der extrazellulären Matrix des Herzens eine Rolle. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen konnte die Gabe von Ramipril in unserem Tiermodell die Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie verhindern. Die Regression der linksventrikulären Hypertrophie durch Ramipril erfolgte trotz der Tatsache, dass die untersuchten Tiere beider Stämme nachweislich Niedrigreninmodelle darstellen. Daher ist zu vermuten, dass der Effekt von Ramipril neben der Senkung des arteriellen Blutdruckes zusätzlich durch direkte antiproliferative Einflüsse auf das lokale RAS im Myokard zustande kommt. Solche über die reine Blutdrucksenkung hinausgehende Effekte von Ramipril auf die Regression der linksventrikulären Hypertrophie konnten außerdem am experimentellen Modell¹⁵⁹ sowie an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz^{180,181} und in der HOPE-Studie¹⁸² gezeigt werden. Dies legt den Schluss nahe, dass bei der chronischen Niereninsuffizienz vom arteriellen Blutdruck unabhängige Faktoren zu einer zusätzlichen Progression der linksventrikulären Dysfunktion beitragen.

Shulham war im Jahre 1989 der erste, der durch eine epidemiologische Studie belegen konnte, dass bereits eine geringgradige Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) zu einer Zunahme des kardio-vaskulären Risikos führt¹⁸³. Dabei zeigte sich mit steigendem Serum-Kreatinin eine Zunahme der Mortalität. Interessant war die Beobachtung, dass die Risikozunahme bereits bei Kreatininwerten ab 1,2 mg/dl zu registrieren war. In der Hoorn-Studie konnte gezeigt werden, dass die Abnahme der GFR um 5 ml/min/1,73m² mit einer Zunahme der Gesamtmortalität um 11 % vergesellschaftete war. Gleichzeitig nahm die kardio-vaskuläre Mortalität um 26 % zu¹⁸⁴. Die Abnahme der GFR von 90 auf 60 ml/min/1,73m² führte somit zu einer Vervierfachung des Risikos eines kardio-vaskulären Todesereignisses. Zu ähnlichen Ergebnissen kam man in der HOPE-Studie. Eine Erhöhung des Serum-Kreatinins mit Werten zwischen 1,4 bis 2,3 mg/dl führte zu einer 40%igen Zunahme des Risikos für ein kardio-vaskuläres Todesereignis, Herzinfarkt und Schlaganfall¹⁸⁵. Die größte in der letzten Zeit durchgeführte Studie untersuchte an über 1.000.000 Menschen in Kalifornien die Zusammenhänge zwischen renalen Erkrankungen und kardio-vaskulärem Risikoprofil¹⁸⁶. Die vorherigen Studien bestätigend, zeigte sich bei einer berechneten GFR zwischen 45 und 59 ml/min/1,73m² ein um 40 % gesteigertes Risiko an kardio-vaskulären Ereignissen im Vergleich zu einer GFR<60 ml/min/1,73m². Alle diese Studien zeig-

ten, dass das allgemeine kardio-vaskuläre Risiko sowie die Gesamt-Morbidität und Mortalität mit abnehmender GFR steigt. Ähnliches findet sich in unserem Rattenmodell. Lediglich in der Rattengruppe mit der stärksten Nephrondosisreduktion mussten Tiere zum Ende der Untersuchungen aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes eingeschläfert werden. Nimmt man das Körpergewicht der Tiere als Marker des allgemeinen Wohlbefindens und Gesundheitszustandes, findet man ähnliche Verhältnisse. Eine moderate Nephrondosisreduktion auf $ND=0,6$ führt zu keiner größeren Beeinträchtigung des Ernährungszustandes. Bei weiterer Reduktion entwickelt sich jedoch als Ausdruck des abnehmenden Allgemeinzustandes eine deutliche Verschlechterung des Ernährungszustandes. Innerhalb der Gruppe der MWF_{Nx} stellt sich sogar ein Gewichtsverlust ein.

In dieser Studie gelingt der Nachweis eines quantitativen Zusammenhanges zwischen der linksventrikulären Hypertrophie und der Gesamtzahl funktionsfähiger Nephrone. Im Modell der definierten Nephrondosisreduktion ist bei starker Reduktion der Nephrondosis auf $ND=0,10$ die schwere linksventrikuläre Hypertrophie begleitet von einer linksventrikulären Dysfunktion, welche sowohl die diastolische als auch die systolische Funktion betrifft. Trotz starker Reduktion der Nephrondosis kann die Gabe eines ACE-Hemmers die morphologischen und funktionellen kardialen Veränderungen verhindern und entfaltet somit volle kardio-protective Wirkung.