

Vor vielen Jahren führte Claude Bernard (1878) die Konzepte des *milieu extérieur* (der Umgebung, in der ein Organismus lebt) und des *milieu intérieur* (der Umgebung, in der die Gewebe des Organismus leben) ein. Er führte an, dass sich das milieu intérieur nur wenig verändert und dass es lebensnotwendige Faktoren gibt, die dieses innere Milieu konstant halten. Später erweiterte Walter B. Cannon diese Konzepte, weil er erkannte, dass die Konstanz des internen Status, den er als *homöostatischen Status* bezeichnete, physiologische Mechanismen widerspiegelt, die seine minimale Variabilität sicherstellen. Bei höher entwickelten Tieren ist die Plasmazusammensetzung inter- und intraindividuell erstaunlich konstant. Die Nieren spielen dabei eine wesentliche Rolle. Sie verändern die Zusammensetzung des Urins, um das Elektrolyt- und Säure-Basen-Gleichgewicht aufrechtzuerhalten und können Hormone produzieren, die für einen konstanten Spiegel von Hämoglobin und Mineralstoffhaushalt sorgen. Bei Nierenschäden ist das verbliebene funktionelle Nierengewebe bemüht, das interne Milieu zu bewahren. Es ist erstaunlich, wie gut die verbliebenen Nephronen diese Aufgabe wahrnehmen, sodass die Homöostase in vielen Fällen erhalten bleibt, bis die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) auf sehr niedrige Werte absinkt. An diesem Punkt kann das funktionelle Gewebe nicht mehr kompensieren. In diesem Kapitel werden einige dieser kompensatorischen Anpassungen der Niere als Reaktion auf Schäden beschrieben, mit denen sie sich selbst und das interne Milieu schützt. Allerdings können diese Anpassungen auch fehlgerichtet sein, die Nierenfunktionsstörung verstärken und einen positiven Feedback-Prozess begünstigen, der in sich instabil ist.

#### REAKTIONEN DER NIERE AUF EINE REDUZIERTE ANZAHL VON NEPHRONEN WÄHREND DER ENTWICKLUNG

Nierenkrankheiten gehen mit einer Reduktion der Anzahl funktionsfähiger Nephronen einher. Der Rest der Niere passt sich an diese Abnahme an, indem die Durchblutung und die Größe der verbliebenen Glomeruli sowie die Größe und Aktivität der verbliebenen Tubuli erhöht werden. Im Jahr 1936 stellte Robert Platt fest, dass „... ein hoher glomerulärer Druck in Verbindung mit einem Untergang von Nephronen (zerstört durch Krankheit) eine Erklärung für die Besonderheiten der Nierenfunktion in diesem Stadium der Niereninsuffizienz liefert“. Durch den erhöhten glomerulären Druck vergrößert sich das von jedem Nephron produzierte Filtrat, sodass die partielle Destruktion der Niere kompensiert wird. Irgendwann reicht aber die Anzahl der verbliebenen Nephronen nicht mehr aus, um ein adäquates Filtrat herzustellen, obwohl sie mit dem höchstmöglichen Druck und bei hohem systemischem Blutdruck arbeiten. Die Anpassungen der Niere können adaptiv und maladaptiv sein und oft werden zunächst adaptive Reaktionen im Laufe der Zeit maladaptiv, sodass es zur progredienten Verschlechterung der anatomischen und funktionellen Integrität der Niere kommt. Wie bereits beschrieben, ist das Ziel der frühen Reaktionen meist die Aufrechterhaltung des milieu intérieur, um das Überleben des Organismus sicherzustellen (Claude Bernard).

In den 1960er und 1970er Jahren führte Barry Brenner Mikropunkturexperimente durch, um den Druck in den glomerulären Kapillaren sowie den afferenten und efferenten Widerstand zu messen und Verhaltensmodelle der Faktoren, die bei Gesundheit und Krankheit zur glomerulären Filtration beitragen, aufzustellen. Gemäß der Hyperfiltrationshypothese von Brenner führt eine Reduktion der Anzahl der Nephronen zu glomerulärer Hypertonie, Hyperfiltration und Vergrößerung der Glomeruli; die Hyperfiltration schädigt diese Glomeruli im Laufe der Zeit, bis schließlich die Nierenfunktion abnimmt. Laut dieser Hypothese wird ein positiver Feedback-Mechanismus in Gang gesetzt, durch den die Schädigung der Glomeruli zur Hyperfiltration in anderen Glomeruli führt und damit deren Schädigung beschleunigt. Da die Nephronen beim Menschen nach der 34.–36. Entwicklungswoche oder postnatal (sofern die Geburt vor der 34.–36. Schwangerschaftswoche erfolgt ist) nicht mehr gebildet werden, impliziert diese Hypothese eine deterministische Wirkung einer geringen Nephronzahl bei der Geburt. Die Anzahl der Nephronen pro Niere

schwankt in der Gesamtbevölkerung um das mehr als 10-Fache (200.000 bis > 2,5 Millionen). Diese Variation lässt sich beim Erwachsenen nicht durch die Nierengröße erklären. Kinder mit geringem Geburtsgewicht neigen im Erwachsenenalter vermehrt zu Nierenerkrankungen. Es gibt viele Gründe für eine bei der Geburt reduzierte Nephronzahl: Fehlbildungen, genetische Prädisposition und Umgebungsfaktoren, wie Mangelernährung. Vermutlich gibt es Interaktionen zwischen diesen Faktoren. Außerdem entsteht eine reduzierte Nephronmasse beim Erwachsenen im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz (CKD) und hierbei reagiert die Niere qualitativ ähnlich mit einer Hyperfiltration der verbliebenen Nephronen.

#### ■ FEHLBILDUNGEN

Es gibt zahlreiche Fehlbildungen der Niere und der Harnwege. Dysplastische Nieren weisen unterschiedlich starke Veränderungen auf, die ihre Funktion stören. Anatomisch veränderte Nieren gehen oft mit Anomalien der unteren Harnwege einher. Fehlbildungen der Harnwege, die zur Obstruktion oder zum vesikoureteralen Reflux führen, können die normale Entwicklung der Nephronen erheblich stören. Dysplastische oder hypoplastische Nieren können zystisch so verändert sein, dass sie sich nicht von der polyzystischen Nierenerkrankung unterscheiden. Natürlich kann eine autosomal rezessive Nierenerkrankung zu einer weit ausgebreiteten Zystenformation führen.

Hypoplastische Nieren enthalten weniger funktionierende Nephronen. Eine Definition der Nierenhypoplasie lautet: „Nierenmasse weniger als zwei Standardabweichungen unter dem altersentsprechenden Normwert oder eine kombinierte Nierenmasse von weniger als der Hälfte des altersentsprechenden Normwerts“. Die Nierenagenese und die zystische Dysplasie betreffen oft nur eine Niere. Die Folge ist eine Hypertrophie der anderen Niere, sofern diese nicht ebenfalls Fehlbildungen aufweist. Ob diese Größenzunahme der Niere auch mit einer Zunahme der Nephronanzahl einhergeht, ist unbekannt.

Die Prävalenz von Fehlbildungen der Niere und der Harnwege beträgt abhängig von der untersuchten Population 0,003–0,2 %. Ausgenommen davon sind Feten mit einer transienten Dilatation der oberen Harnwege, die wahrscheinlich durch eine hohe fetale Urinflussrate verursacht ist. Im U.S. Renal Data System (USRDS) für erwachsene Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz weisen etwa 0,6 % der Betroffenen als primäre Krankheitsursache dysplastische oder hypoplastische Nieren auf. Dieser Wert ist aber vermutlich eine Unterschätzung, weil bei vielen Patienten mit „kleinen Nieren“ die Fehldiagnose einer chronischen Glomerulonephritis oder chronischen Pyelonephritis gestellt wird.

#### ■ BEITRÄGE DER UMWELT ZUR REDUZIERTEN NEPHRONMASSE

Der wichtigste Umweltfaktor, der zu einer Reduktion der Nephronzahl beiträgt, ist die intrauterine Wachstumsretardierung, die mit Krankheiten der Mutter, wie einem Diabetes mellitus, aber auch mit einer ausgeprägten genetischen Disposition in Verbindung gebracht wurde. Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht haben meistens Mütter, die ebenfalls ein niedriges Geburtsgewicht hatten. Daneben gibt es natürlich noch weitere externe Faktoren. Eine Kalorienrestriktion während der Schwangerschaft wurde beim Menschen mit veränderten Blutzuckerspiegeln im Erwachsenenalter und einem erhöhten Risiko für eine Hypertonie in Verbindung gebracht. In einer Studie wurde festgestellt, dass die Kalorienrestriktion im 2. Trimenon, dem Zeitpunkt, zu dem die Nephrogenese am raschesten verläuft, die Inzidenz einer Albuminurie im Erwachsenenalter erhöht. Faktoren, wie ein Mangel an Vitamin A, Natrium, Zink oder Eisen sollen für eine gestörte Nierenentwicklung prädisponieren. Weitere externe Faktoren, die sich auf die Nierenentwicklung auswirken können, sind von der Mutter eingenommene Medikamente, wie Dexamethason, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorantagonisten (Tab. 333e-1). Bei der Maus reduziert eine Proteinrestriktion während der Trächtigkeit die Lebenserwartung der Nachkommen um

**TABELLE 333e-1** Arzneimittel, welche die Nephrogenese hemmen

Dexamethason
Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
Angiotensin-Rezeptorblocker
Gentamicin
Nicht steroidale Antiphlogistika

200 Tage. Die Adipositas scheint eine wichtige Rolle für das Langzeitergebnis der Niere bei reduzierter Nierenmasse zu spielen. Es wurde gezeigt, dass Mäuse mit reduzierter Nephronzahl bei fettreicher Ernährung häufiger eine Hypertonie und eine Nierenfibrose entwickeln.

**AUSWIRKUNGEN EINER GERINGEN NEPHRONZAHL BEI DER GEBURT**

David Barker beschrieb als erster den Zusammenhang zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht und dem späteren kardiovaskulären Tod. Dem schlossen sich Studien an, in denen die Assoziation zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht und dem Risiko für Diabetes mellitus, Schlaganfälle, Hypertonie und chronische Niereninsuffizienz untersucht wurde. Dabei wurde festgestellt, dass es beim Erwachsenen eine inverse Korrelation zwischen Nephronanzahl und Blutdruck gibt. Diese Beziehung fand sich bei Kaukasiern, nicht aber bei Afroamerikanern. Etwa ein Drittel der Kinder mit nur einer funktionierenden Niere wies im Alter von 10 Jahren Zeichen einer Nierenschädigung mit Hypertonie, Albuminurie oder dem Einsatz renoprotektiver Substanzen auf. Eine weitere Studie ergab, dass 20–40 % der Patienten, die mit nur einer funktionierenden Niere geboren wurden, im Alter von 30 Jahren unter einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz litten.

**FÜR DIE CHRONISCHE NIERENINSUFFIZIENZ TYPISCHE ANPASSUNGSREAKTIONEN DER NIERE AN EINE REDUZIERTE NIERENMASSE**

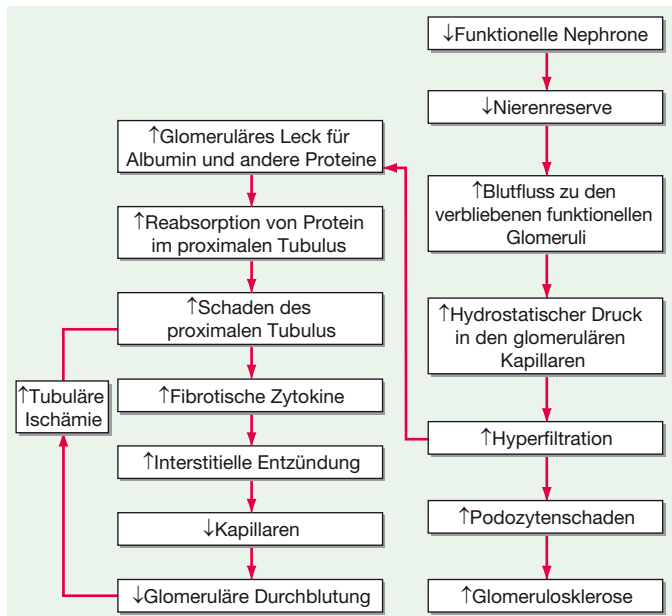
In den Frühstadien der chronischen Niereninsuffizienz finden viele strukturelle und funktionelle Anpassungen statt, mit denen die Folgen des Nephronverlusts auf die Homöostase des Körpers ausgeglichen werden. In den späteren Stadien reichen diese Anpassungen jedoch nicht mehr aus, um den Folgen des Nephronverlusts entgegenzuwirken oder sie werden sogar maladaptiv.

**COUNTERBALANCE**

Das renale Gegengewicht („Counterbalance“) wurde 1923 von Hinman als „Versuch einer Übernahme der Arbeit des stärker geschädigten Nierenanteils durch den weniger stark oder nicht geschädigten Anteil“ definiert. Hinman definierte zwei Formen von Nierenreserven: „Die native Reserve entspricht der normalen physiologischen Reaktion auf eine Stimulation ... und die erworbene Reserve umfasst ein Wachstum oder eine Kompensation durch Überstimulation.“ Es war bekannt, dass die Größe einer Niere nach dem Entfernen der anderen Niere zunimmt. Sofern eine Niere nicht entnommen, sondern von der Durchblutung abgeschnitten wird und die andere intakt bleibt, atrophiert die postischämische Niere. Wird die andere intakte Niere jedoch entfernt, bevor die Atrophie zu ausgeprägt ist, vergrößert sich die postischämische Niere erheblich. Bleibt die andere intakte Niere in situ, kommt es in der postischämischen Niere zu Vasokonstriktion und reduzierter Durchblutung. Dieser Prozess wird sofort umgekehrt, wenn die andere intakte (normale) Niere entfernt wird. Die Faktoren, die für die persistierende initiale (vor der Nephrektomie) Vasokonstriktion und für die rasche Vasodilatation und das vermehrte Wachstum nach kontralateraler Nephrektomie verantwortlich sind, sind unbekannt.

**HYPERTROPHIE**

Da sich die Nephrene von Säugetieren im Gegensatz zu denen der Fische nicht regenerieren können, führt der Verlust von funktionellen Einheiten der Niere durch Krankheiten oder Operationen zu anatomischen und funktionellen Veränderungen der verbliebenen Nephrene. Wie bereits beschrieben, nimmt der Blutfluss zu den verbliebenen Glomeruli zu, wobei die Größenzunahme und Hyperfiltration der verbliebenen Glomeruli mit potenziellen unerwünschten Langzeiteffekten einhergeht (Abb. 333e-1). Außerdem hypertrophieren die Tubuli. Einige der Mediatoren dieser Hypertrophie der verbliebenen funktionsfähigen Tubuli sind in Tabelle 333e-2 aufgeführt. Bei Er-



**Abbildung 333e-1** Einige der pathophysiologischen Mechanismen, die an der maladapten Reaktion auf die Reduktion der Anzahl funktionierender Nephrene durch pränatale Faktoren oder Krankheiten beteiligt sind.

**TABELLE 333e-2** Faktoren, die zum kompensatorischen Nierenwachstum nach Nephronverlust beitragen

Erhöhter renaler Blutfluss
Erhöhte tubuläre Natriumresorption und reduzierter afferenter arterieller Widerstand aufgrund des adaptiven tubuloglomerulären Feedbacks
Hepatozyten-Wachstumsfaktor
Glukosetransporter
Erhöhte Aktivität der Nierenerven
Insulinähnliche Wachstumsfaktoren
Aktivierung des Signalwegs des mammalian Target of Rapamycin (mTOR) p21 <sup>Waf1</sup> , p27 <sup>kip1</sup> und p57 <sup>kip2</sup>
Transforming Growth Factor β

wachsen steigt die GFR wenige Wochen nach einer unilateralen Nephrektomie zur Nierenspende auf 70 % des Wertes vor der Nephrektomie. Dort bleibt er bei den meisten Patienten für 15–20 Jahre relativ stabil. Die Hyperfiltration hängt mit einer Zunahme des Blutflusses zusammen, die wiederum durch eine Dilatation der afferenten Arteriolen möglicherweise aufgrund der vermehrten Produktion von Stickoxid (NO) entsteht. Bei Erwachsenen steigt die GFR nach Nephrektomie langsamer als bei Kindern. Für die kompensatorische Hypertrophie nach der Entfernung funktionsfähiger Nephrene wurden zahlreiche Faktoren auf zellulärer und Nephrenebene verantwortlich gemacht (Tab. 333e-2).

Durch die vermehrte Nierendurchblutung kommt es zur glomerulären Hypertonie (d. h. einer Zunahme des glomerulären Kapillardrucks). Die erhöhte Wandspannung und auf die Kapillarwand einwirkende Kraft wird durch die Kontraktilität des Endothels und die Elastizität der glomerulären Basalmembran ausgeglichen. Die Podozyten reagieren auf die einwirkende Kraft mit einem Arrest des Zellzyklus und verstärkten Zelladhäsionen, um die feine Architektur der interdigitierenden Fußfortsätze aufrechtzuerhalten. Im Laufe der Zeit führen diese aufgrund der glomerulären Hypertonie erhöhten Kräfte jedoch zum Podozytenschaden und zur Glomerulosklerose.

**WEITERE SYSTEMISCHE UND RENALE ANPASSUNGEN AN EINE REDUZIERTE NEPHRONFUNKTION**

Bei einer Reduktion der funktionierenden Nephrene z. B. bei einer chronischen Niereninsuffizienz gibt es viele andere systemische Anpassungen zur Konstanzhaltung des internen Milieus, weil die Niere an vielen Regelkreisen beteiligt ist, die bei einer renalen Funktionsstörung in Mitleidenschaft gezogen werden. In den 1960er Jahren führte

Neil Bricker die „intact nephron hypothesis“ ein. Demzufolge muss sich jedes verbliebene Nephron bei einer sinkenden Anzahl funktionierender Nephrene daran anpassen, dass es stärker durch Transport, Syntheseleistungen und regulatorische Funktionen belastet wird.

### Kalium

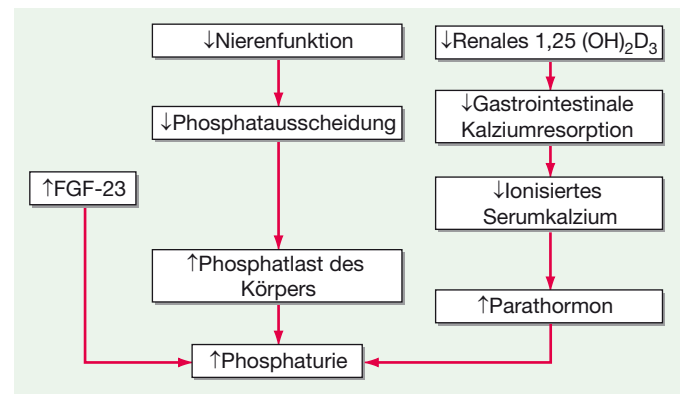
Unter normalen und abnormalen Bedingungen wird der Großteil des filtrierten Kaliums im proximalen Tubulus reabsorbiert, sodass die Ausscheidung von der Sekretion im distalen Nephron bestimmt wird. Bei der chronischen Niereninsuffizienz geht die Niere anders mit Kaliumionen um, damit der Organismus vor einer tödlichen Hyperkaliämie geschützt wird. Die Hyperkaliämie ist eine häufige Begleiterscheinung der chronischen Niereninsuffizienz. Sofern sie nicht sehr schwer und gefährlich ist, fördert die Hyperkaliämie die Kaliumsekretion in den Hauptzellen des Sammelrohres, ist also adaptiv. Bei der Kaliumbelastung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz scheiden diese Kalium mit derselben Rate aus wie Nierengesunde, wobei aber ihr Serumkaliumspiegel höher ist, da die Hyperkaliämie die Kaliumausscheidung erleichtert. Der direkte Effekt der Hyperkaliämie auf die Kaliumausscheidung durch das distale Nephron ist unabhängig von Veränderungen des Aldosteronspiegels, allerdings kann sich die Hyperkaliämie nur bei „normalem“ Aldosteronspiegel auf die Kaliumausscheidung auswirken. Erhöhte Kaliumwerte stimulieren auch bei chronischer Niereninsuffizienz die Produktion von Aldosteron. Dieses erhöht die Dichte und die Aktivität der basolateralen  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase sowie die Anzahl der epithelialen Natriumkanäle in der Apikalmembran des Sammelrohres. Bei der chronischen Niereninsuffizienz erfolgt die Ausscheidung des mit der Nahrung aufgenommenen Kaliums auf Kosten eines Anstiegs des Serumkaliumspiegels.

### Natrium

Da die Nierenfunktion bei der chronischen Niereninsuffizienz reduziert ist, kann die Niere auch nur wenige Natriumionen ausscheiden. Daher besteht bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung häufig eine Flüssigkeitsbelastung. Früh im Krankheitsverlauf gibt es jedoch funktionelle Anpassungen der Niere zur Aufrechterhaltung des internen Milieus. Nach dem Verlust funktionierender Nephrene steigt die Durchblutung und Filtrationsleistung der verbliebenen Nephrene abhängig von der Eiweißaufnahme mit der Nahrung. Eine Proteinrestriktion kann diese kompensatorische Hyperperfusion zwar reduzieren, trotzdem werden aber in den verbliebenen Nephronen mehr Natriumionen und Wasser filtriert und angeschwemmt. Durch die vermehrte Reabsorption von Natriumionen und Wasser im proximalen Tubulus und die erhöhten Mengen der  $\text{Na}/\text{H}$ -Austauscher in den Apikalmembranen des Tubulus wird die glomerulotubuläre Balance bis zu einem gewissen Grad aufrechterhalten. Das tubuloglomeruläre Feedback der verbliebenen Nephrene wird durch die Natriumzufuhr beeinflusst. Bei normaler Nierenfunktion kommt es bei hoher Natriumzufuhr zu einem negativen Feedback, durch das die erhöhte distale Natriumionenanzufuhr zu einer reduzierten GFR und somit zur reduzierten Filtration von Natriumionen führt. Bei chronischer Niereninsuffizienz wird das tubuloglomeruläre Feedback positiv, sodass die vermehrte distale Natriumionenanzufuhr zu einer erhöhten Filtration führt und dadurch die Nephrene vermehrt Natriumionen ausscheiden müssen. Diese Umstellung von einem negativen auf ein positives Feedback könnte auf der Konversion eines von Adenosin abhängigen vasokonstriktiven Feedbacks auf ein  $\text{NO}$ -abhängiges vasodilatatorisches Feedback an der afferenten Arteriole beruhen. Wie so viele der Anpassungsmechanismen kann auch dieser maladaptiv werden und zu höheren intraglomerulären hydrostatischen Drücken führen. Dadurch steigt die mechanische Belastung der Wand der glomerulären Kapillare und der Podozyten und es kommt in der Folge zur Glomerulosklerose.

### Säure-Basen-Haushalt

Die Nieren scheiden bei normaler Ernährung täglich etwa 1 mEq/kg der mit der Nahrung aufgenommenen Säuren aus. Bei reduzierter funktioneller Nierenmasse erhöhen die verbliebenen funktionellen Nephrene die  $\text{H}^+$ -Exkretion. Dies erfolgt in Form einer vermehrten Ammoniumgenese durch das Nephron und die vermehrte Sekretion von  $\text{H}^+$ -Ionen im distalen Nephron, die durch das Renin-Angiotensin-System und von Endothelin-1 reguliert wird. Durch die Deamidierung von Glutamin wird im proximalen Tubulus  $\text{NH}_3$  hergestellt und im Sammelrohr in  $\text{NH}_4^+$  umgewandelt, wo es das sezernierte  $\text{H}^+$



**Abbildung 333e-2** Modifikation der Trade-off-Hypothese von Slatopolsky und Bricker auf die Anpassung des Körpers an eine reduzierte funktionierende Nierenmasse, um die Kalzium- und Phosphatspeicher sowie die Serumspiegel von Kalzium und Phosphat zu stabilisieren.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  = 1,25-Dihydroxyvitamin  $\text{D}_3$ ; FGF-23 = Fibroblast Growth Factor-23.

abpuffert. Allerdings wird angeführt, dass diese mechanistischen Anstrengungen zur Erhöhung der  $\text{H}^+$ -Sekretion maladaptiv sein können, da sie zur Nierenentzündung und -fibrose beitragen und damit die Progredienz der chronischen Niereninsuffizienz beschleunigen.

### Kalzium- und Phosphathaushalt

Bei chronischer Niereninsuffizienz sinkt die Fähigkeit der Niere zur Ausscheidung von Phosphat und zur Produktion von 1,25-Dihydroxyvitamin  $\text{D}_3$  [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ]. Dadurch steigt der Serumspiegel von Phosphat und sinkt der Serumspiegel von Kalzium (Abb. 333e-2). Darauf reagiert der Körper mit der vermehrten Produktion von Parathormon (PTH) und Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23), um vermehrt Phosphat mit dem Urin auszuschleiden. Der erhöhte Parathormonspiegel verstärkt die Knochenresorption und erhöht die FGF-23-Expression von Osteozyten. Erhöhte Parathormonspiegel steigern die FGF-23-Expression durch das Aktivieren der Proteinkinase A und des Wnt-Signalweges in osteoblastenartigen Zellen. Bei der chronischen Niereninsuffizienz erhöhen noch mehrere andere Faktoren die FGF-23-Produktion im Knochen, wie die systemische Azidose, der veränderte Stoffwechsel von Hydroxylapatit, Veränderungen der Knochenmatrix und die Freisetzung von FGFs mit niedrigem Molekulargewicht. Obwohl die Produktion von Parathormon und FGF-23 initial adaptiv ist, um den Phosphatspiegel durch die vermehrte renale Phosphatexkretion zu normalisieren, wird sie bei zunehmender Verschlechterung der Nierenfunktion irgendwann durch systemische Effekte auf das kardiovaskuläre System und den Knochen maladaptiv. Parathormon und FGF-23 reduzieren die Reabsorption von Phosphat in der Niere, indem sie die Menge der Natrium-Phosphat-Kotransporter  $\text{NaPi}2\text{a}$  und  $\text{NaPi}2\text{c}$  in der apikalen und basolateralen Membran des Tubulus reduzieren. Außerdem beeinträchtigt FGF-23 die Produktion von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  in der Niere. In der Nebenschilddrüse wird der FGF-23-Rezeptor, der Klotho-fibroblast growth factor 1 complex, herabreguliert, sodass die normale Wirkung von FGF-23 – die Herabregulierung der Parathormonproduktion – wegfällt. Parathormon und FGF-23 sollten zu den für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz typischen kardiovaskulären Komplikationen beitragen. Bei chronischer Niereninsuffizienz sinkt die Klotho-Expression in der Niere und den Nebenschilddrüsen. Der Klotho-Mangel trägt auch zur Weichgewebekalkifikation bei chronischer Niereninsuffizienz bei. FGF-23 spielt eine Rolle bei der erhöhten Mortalität der chronischen Niereninsuffizienz und soll kausal an der Entwicklung der linksventrikulären Hypertrophie beteiligt sein. Auch Parathormon hat eine direkte Wirkung auf die Myokardzellen von Ratten und trägt durch eine Erhöhung des Kalziumioneneinstroms in diese Zellen zu deren Absterben bei.

### AUSWIRKUNGEN EINER AKUTEN NIERENSCHÄDIGUNG AUF DIE SUSZEPTIBILITÄT FÜR SPÄTERE SCHÄDEN (PRÄKONDITIONIERUNG)

Die Präkonditionierung ist die Aktivierung intrinsischer Verteidigungsmechanismen des Körpers zur Bewältigung von pathologischen Veränderungen. Bei der ischämischen Präkonditionierung wird ein Organ durch einen vorausgegangenen ischämischen Insult resistent gegenüber späteren ischämischen Insulten. Diese renoprotektive Wir-

kung bei Nierenschäden wurde bereits vor mehr als 100 Jahren im Jahr 1912 von Suzuki beschrieben, der feststellte, dass die Niere resistent gegenüber der toxischen Wirkung von Uran wird, wenn das Tier zuvor nicht letale Dosen von Uran erhalten hat. Diese Resistenz des Nierenepithels gegenüber rezidivierenden toxischen Schäden wurde als Verteidigungsmechanismus interpretiert. Inzwischen wurden zahlreiche Studien dazu durchgeführt, die für eine ganze Reihe renaler Toxine einen Schutz bei der zweiten Exposition mit demselben oder einem anderen Nephrotoxin ermitteln konnten. Allerdings ist es nicht grundsätzlich so, dass Toxine eine Resistenz gegenüber künftigen Insulten vermitteln.

Die ischämische Präkonditionierung der Niere schützt die Niere durch subletale Ischämiephasen vor einer Ischämie. In einigen Experimenten an Nagetieren waren diese Expositionen kurz (z. B. 5 min) und wiederholt oder länger. Der nachfolgende Schutz war in der Regel nach 1–2 h oder bis zu 48 h nachweisbar und es gibt Berichte über Mäuse, die auch 12 Wochen nach der Präkonditionierung noch geschützt waren. Auch die unilaterale Ischämie, bei der die kontralaterale Niere ausgespart wurde, schützte die postischämische Niere vor nachfolgenden ischämischen Insulten, sodass für diesen Schutzeffekt keine Urämie erforderlich ist.

**■ ISCHÄMISCHE REMOTE-PRÄKONDITIONIERUNG**

Die ischämische Remote-Präkonditionierung ist ein Therapieverfahren, bei dem ein Gefäßbett durch eine Ischämie in einem anderen Gefäßbett desselben oder eines anderen Organs vor einer Ischämie geschützt wird. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Ischämie eines Organs ein anderes Organ vor einer Ischämie schützen kann. Es gibt nur sehr wenige mechanistische Studien zur Remote-Präkonditionierung der Niere. In einer Studie blockierte Naloxon die Präkonditionierung der Niere, was vermuten lässt, dass Opiate Effektoren sind. Die ischämische Remote-Präkonditionierung eines Oberarmmuskels durch eine Blutdruckmanschette kann die Niere bei Menschen vor einem nachfolgenden Insult, z. B. durch Kontrastmittel, schützen. Einige der zellulären Prozesse und Signalwege, die zur Erklärung der Präkonditionierung der Niere und anderer Organe vorgeschlagen wurden, sind in **Tabelle 333e-3** aufgeführt. Zu diesen protektiven Prozessen, von denen die meisten am Herzen identifiziert wurden, gehören zahlreiche Signalwege, wie Beeinflussung von Apoptose, Hemmung der mitochondrialen Permeability-transition-Poren, Aktivierung von Überlebenswegen, Autophagie, sowie anderer Signalwegen, die an der Reduktion des Energieverbrauchs oder der reaktiven Sauerstoffproduktion beteiligt sind. In einer Studie erwies sich die induzierbare NO-Synthetase als wichtiger Faktor bei der Anpassungsreaktion auf Nierenschädigungen, die vor nachfolgenden Insulten schützt. Die Identifikation des für die günstige Anpassungsreaktion

auf eine ischämische Remote-Präkonditionierung verantwortlichen Faktors würde einen therapeutischen Ansatz zur Prävention akuter Nierenschäden führen oder eine protektive Anpassung an Nierenschäden erleichtern.

**ANPASSUNGSREAKTIONEN DER NIERE AN AKUTE SCHÄDEN**

**■ ANPASSUNG AN HYPOXISCHE SCHÄDEN**

Die Hypoxie spielt bei ischämischen, septischen und toxischen akuten Nierenschädigungen eine Rolle. Viele Krankheiten führen zu einer allgemeinen oder regionalen Störung der Sauerstoffversorgung. Von besonderer Bedeutung ist das für das äußere Nierenmark, in der die Sauerstoffspannung grundsätzlich reduziert ist und die ein komplexes Kapillarnetz besitzt, das schon von Natur aus störanfällig ist. Außerdem hängt das S3-Segment des proximalen Tubulus stark vom oxidativen Stoffwechsel ab, während sich der medulläre dicke aufsteigende Teil des Nephrons, der auch das äußere Mark durchquert, durch die Umstellung auf die Glykolyse als primäre Energiequelle an eine Hypoxie anpassen kann.

Eine vorgeschlagene adaptive Reaktion auf die Hypoxie ist eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate mit anschließender Abnahme der für die Reabsorption löslicher Substanzen im Tubulussystem. Dieser Mechanismus wurde vor vielen Jahren von Thureau als *akuter renaler Erfolg* bezeichnet. Allerdings wurde dessen Bedeutung infrage gestellt, weil sich bei Patienten mit akuter Nierenschädigung nach Herzoperationen trotz reduzierter GFR und reduziertem renalen Blutfluss keine signifikante Reduktion des renalen Sauerstoffverbrauchs nachweisen lässt.

Sofern eine Hypoxie oder andere Faktoren, wie Toxine, durch eine Schädigung des proximalen Tubulus die Reabsorption von Natriumionen und Wasser behindern, muss sich die Niere so anpassen, dass eine starke Natriuresis verhindert wird, da sich diese negativ auf das intravaskuläre Volumen und den Blutdruck auswirken würde. Dies erreicht die Niere teilweise durch einen tubuloglomerulären Feedback-Mechanismus. Durch die vermehrte distale Anflutung von Salz und Wasser kommt es hierbei zu einer homöostatischen Anpassung, d. h. zur Senkung der glomerulären Filtration, wodurch weniger Salz und Wasser aus dem Glomerulus in den Tubulus und damit auch in das distale Nephron gelangen. Diese Anpassungsreaktion an akute Nierenschäden unterscheidet sich von der Rolle des tubuloglomerulären Feedbacks bei chronischer Niereninsuffizienz (siehe oben), weil bei letzterer durch die reduzierte Nephronfunktion ständig vermehrt Natrium ausgeschieden werden muss, während die Natriumausscheidung bei akuter Schädigung reduziert wird.

Durch eine Hypoxie werden viele Gene aktiviert, die Anpassungsmechanismen zum Schutz von Zelle und Organ steuern. Durch die Hemmung der Hypoxie-induzierbare-Faktor(HIF)-Prolylhydroxylasen, die HIF1α normalerweise proteasomal abbauen, akkumuliert der Hypoxie-induzierbare Faktor (HIF) 1α rasch. Anschließend dimerisiert HIF1α mit HIF1β und wandert das Dimer in den Nukleus, in dem es mehrere Gene heraufreguliert, deren Proteinprodukte am Energiestoffwechsel, der Angiogenese und der Apoptose beteiligt sind und dadurch die Sauerstoffversorgung und die metabolische Anpassung an die Hypoxie verbessern. Dafür ist ein komplexes Zusammenspiel der Faktoren, welche die Perfusion, den zellulären Redoxstatus und die mitochondriale Funktion steuern, erforderlich. So führt die Heraufregulation der NO-Produktion bei Sepsis zur Vasodilatation, Reduktion der mitochondrialen Respiration und zum Sauerstoffverbrauch. Außerdem ist die HIF1-Aktivierung in Endothelzellen vermutlich für den adaptiven Erhalt der Mikrovasculatur während und nach der Hypoxie wichtig. Durch das bessere Verständnis der Bedeutung von HIF bei der protektiven Adaptation konnten von biotechnologischen und pharmakologischen Firmen HIF-Prolylhydroxylase-Hemmer für den klinischen Einsatz entwickelt werden. Neuere Befunde lassen vermuten, dass epithelial NF-κB und transient receptor potential channels (TRPV1, TRPV4) als zukünftige therapeutische Zielstrukturen fungieren könnten.

**■ ADAPTIVE ANPASSUNG AN TOXISCHE SCHÄDEN DES PROXIMALEN TUBULUS**

Durch die genetische Insertion eines Simian-Diphtherietoxin-Rezeptors in den proximalen Tubulus und die anschließende Gabe einer oder mehrere Dosen Diphtherietoxin lässt sich ein Modell der akuten Nierenschädigung erzeugen. Nach einer Einzeldosis von Diphtherie-

**TABELLE 333e-3** Faktoren und Prozesse, die als protektive Mediatoren bei der ischämischen Präkonditionierung vorgeschlagen wurden

Adenosin
AKT (Proteinkinase B)
Antioxidanzien
Autophagie
Bradykinin
Abnahme der entzündungsregulierenden Gene (Zytokinsynthese, Leukozyten-Chemotaxis, Adhäsion, Exozytose, Signalwege der angeborenen Immunität)
Extracellulär Signal-related Kinase (ERK)
Hitzeschockproteine
Hypoxie-induzierbare Faktoren (HIF)
JAK-STAT-Signalweg
Jun-N-terminal-Kinase (JNK)
Mitochondrialer ATP-sensitiver Kaliumkanal (K <sup>+</sup> -ATP-Kanal)
Mitochondriales Connexin 43
Stickoxid
Opioide
Proteinkinase C (PKC)
Sirtuinaktivität (SIRT1)

toxin erfolgt eine adaptive Nierenreparatur mit wenigen Langzeitfolgen. Es gibt eine sehr robuste proliferative Reaktion der Zellen im proximalen Tubulus, um die durch Diphtherietoxin abgestorbenen Zellen zu ersetzen. Am Ende klingt die Entzündung ab und gibt es eine nur geringe oder gar keine residuelle interstitielle Entzündung, Expansion oder Matrixablagerung.

#### ■ RENALE FEHLANPASSUNGEN NACH AKUTER NIERENSCHÄDIGUNG

Im Gegensatz zur oben dargestellten adaptiven Reparatur, die nach einer einzelnen Verletzung auftritt, kommt es nach drei Dosen Diphtherietoxin im Abstand von jeweils einer Woche zu einer maladaptiven Reparatur. Im Laufe der Zeit kommt es in der 5. Woche, also 2 Wochen nach der letzten Injektion, bei den Tieren zu einem chronischen interstitiellen Infiltrat, einer vermehrten Proliferation von Myofibroblasten, einer tubulointerstitiellen Fibrose und Tubulusatrophie sowie zum Anstieg des Serumkreatinins ( $0,6 \pm 0,1$  mg/dl vs.  $0,18 \pm 0,02$  mg/dl bei Kontrollmäusen). Die Anzahl der interstitiellen Zellen, die Platelet-derived Growth Factor Receptor  $\beta$  (Perizyten/perivaskuläre Fibroblasten),  $\alpha$ SMA (Myofibroblasten), FSP-1/S100A4 (Fibroblast Specific Protein-1) und F4/80 (Makrophagen) exprimierten, stieg sehr stark an. Außerdem kommt es zum Untergang von Endothelzellen und interstitiellen Kapillaren sowie zur Entwicklung einer fokalen globalen und segmentalen Glomerulosklerose. Aufgrund von groß angelegten epidemiologischen Studien wird immer deutlicher, dass selbst leichte akute Nierenschäden mit ungünstigen kurz- und langfristigen Folgen einhergehen, wie dem Beginn oder der Progression einer chronischen Niereninsuffizienz und einem rapid progressiven Verlauf zu einem terminalen Nierenversagen. Experimentelle Tiermodelle, wie das oben beschriebene Diphtherietoxinmodell, liefern pathophysiologische Erklärungen darüber, wie ein akuter Schaden zu chronischer Entzündung, Rarefizierung der Gefäße, Tubuluszellatrophie, interstitieller Fibrose und Glomerulosklerose führen kann. Bestimmte rezidivierende Tubulusschäden führen zu einem Muster, das für die chronische Niereninsuffizienz des Menschen sehr typisch ist: Tubulusatrophie, chronische interstitielle Entzündung und Fibrose, Rarefizierung der Gefäße und Glomerulosklerose. Die Entstehung Glomerulosklerose im Gefolge der primären Tubulusschädigung erfolgt vermutlich multifaktoriell. Durch Schädigung von Neph-

ronsegmenten können Zellen in das Lumen abgeschilfert werden und eine Tubulusobstruktion verursachen. Die progrediente Verschlackung des proximalen Tubulus nahe dem Glomerulum kann zu einem sklerotischen, atubulären Glomerulus führen, wie sie bei der Ureterstenose auftreten. Möglicherweise gibt es eine parakrine Signalgebung durch die verletzten und regenerierenden/undifferenzierten Epithelzellen, die sich direkt auf den Glomerulus auswirkt. Alternativ könnte eine progrediente tubulointerstitielle Reaktion, die von atrophierten und nicht differenzierten Tubuli ausgeht, den Glomerulus direkt beeinträchtigen. Durch den Verlust der interstitiellen Kapillaren wird die glomeruläre Durchblutung immer weiter reduziert, bis es zur Ischämie des Glomerulus und der von den postglomerulären Kapillaren versorgten Nierenbereiche kommt. Dies spricht dafür, dass der primäre Tubulusschaden eine Reaktion auslösen kann, die sich auf zahlreiche Nierenkompartimente negativ auswirkt und zu einem positiven Feedback führt, zu dem der Verlust der Kapillaren, die Glomerulosklerose, die persistierende Ischämie, die Tubulusatrophie, die vermehrte Fibrose und schließlich das Nierenversagen gehören.

#### WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- BRENNER BM: Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 249:F324–37, 1985
- CHEN L, MARKÓ L, KASSMANN M, ZHU Y, WU K, GOLLASCH M: Role of TRPV1 channels in ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury. *PLoS One* 9(10):e109842, 2014
- HOY WE, HUGHSON MD, BERTRAM JF, DOUGLAS-DENTON R, AMANN KJ: Nephron number, hypertension, renal disease, and renal failure. *J Am Soc Nephrol* 16:2557–64, 2005
- KASSMANN M, HARTENECK C, ZHU Z, NÜRNBERG B, TEPEL M, GOLLASCH M: Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1), TRPV4, and the kidney. *Acta Physiol (Oxf)* 207(3):546–64, 2013
- LUYCKX VA, BRENNER BM: Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int* 97:S68–77, 2005
- MARKÓ L, VIGOLO E, HINZE C et al: Tubular Epithelial NF- $\kappa$ B Activity Regulates Ischemic AKI. *J Am Soc Nephrol pii: ASN.2015070748*, 2016