

Praxis der Nephrologie

Bearbeitet von
Christine Keller, Steffen Geberth

3., vollst. aktual. u. erw. Aufl. 2010. Buch. xxvi, 494 S. Hardcover
ISBN 978 3 642 10212 7
Format (B x L): 16,8 x 24 cm

[Weitere Fachgebiete > Medizin > Klinische und Innere Medizin > Nephrologie](#)

Zu [Inhaltsverzeichnis](#)

schnell und portofrei erhältlich bei

beck-shop.de
DIE FACHBUCHHANDLUNG

Die Online-Fachbuchhandlung beck-shop.de ist spezialisiert auf Fachbücher, insbesondere Recht, Steuern und Wirtschaft. Im Sortiment finden Sie alle Medien (Bücher, Zeitschriften, CDs, eBooks, etc.) aller Verlage. Ergänzt wird das Programm durch Services wie Neuerscheinungsdienst oder Zusammenstellungen von Büchern zu Sonderpreisen. Der Shop führt mehr als 8 Millionen Produkte.

Die normale Niere

1.1 Anatomie – 2

1.1.1 Makroanatomie – 2

1.1.2 Mikroanatomie – 3

1.2 Physiologie – 6

1.2.1 Mechanismen – 6

1.2.2 Homöostase – 9

1.2.3 Endokrine Funktionen – 10

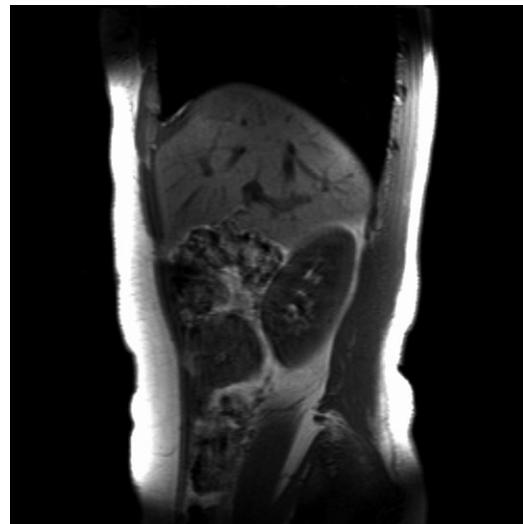
Internet-Links – 12

Literatur – 12



Zu den Aufgaben der Niere zählt neben der Ausscheidung von Wasser und Stoffwechselabbauprodukten auch eine Vielzahl von regulativen Aufgaben:

- Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes im Salz-, Volumen- und Säure-Basen-Haushalt
- Hydroxylierung des Vorläufermoleküls zu aktivem Vitamin D₃
- Bildung von Erythropoietin
- Regulation des Blutdrucks durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)
- Konservierung lebenswichtiger Stoffe: Glukose, Aminosäuren, Salze



■ Abb. 1.1. Kernspintomographie einer gesunden rechten Niere im Sagittalschnitt. (Mit freundlicher Genehmigung von G. v. Kaick und S. Schoenberg, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Forschungsschwerpunkt: Radiologische Diagnostik und Therapie)

1.1 Anatomie

1.1.1 Makroanatomie

Die Nieren eines Erwachsenen sind durchschnittlich 11 cm lang, 2,5 cm dick und 5 cm breit. Sie wiegen 120–170 g und sind von rötlich-brauner Farbe. Die beste Korrelation zwischen anthropomorphen Maßen und der Niere besteht zwischen Nierenvolumen einerseits und Gewicht bzw. Körperoberfläche andererseits. Das zu erwartende Nierenvolumen kann grob durch Multiplikation des Gewichts mit dem Faktor 2 geschätzt werden. Sie liegen zwischen dem 12. Brustwirbel und dem 3. Lendenwirbel retroperitoneal in der Lumbalregion (■ Abb. 1.1). Bedingt durch die Größe der Leber liegt die rechte Niere etwas tiefer. Der Hilus zeigt nach medial und leicht nach ventral. Eine glänzende, bindegewebige Faszie umhüllt das Organ direkt, eine weitere das sich nach außen anschließende Fettgewebe. Letztere wird als Gerota-Faszie bezeichnet und hat Bedeutung beim Staging von Nierentumoren und Lymphomen. Im Gefäßstiel befindet sich die Nierenarterie dorsokranial, die Nierenvene ventral, der Ureter dorsokaudal.

Auf der Schnittfläche des bohnenförmigen Organs kann man von innen (Gefäßstiel) nach außen eine Unterteilung in Nierenbecken, Nierenmark und Nierenrinde vornehmen (■ Abb. 1.2a). Die makroskopisch homogene Nierenrinde weist beim genaueren Hinsehen kleine, rote Stippchen auf, die

den Glomeruli entsprechen. Die Pyramiden im Nierenmark enthalten die Sammelrohre. Auf ihrer Richtung Nierenbecken zeigenden »Spitze« befindet sich die Area cribrosa. Hier öffnen sich die Sammelrohre in den drainierenden Kelch. Die einzelnen Pyramiden werden von Columnae renales (Bertini-Säulen) unterbrochen, in welchen die Henle-Schleifen verlaufen. Die Markstrahlen reichen von der Basis der Pyramiden zur Rinde und bestehen aus Tubuli.

Gefäßversorgung

Die Nierenarterien (A. renalis dextra bzw. sinistra) gehen direkt von der Aorta ab, gelegentlich findet sich eine arterielle Mehrfachversorgung (■ Abb. 1.3). Die A. renalis teilt sich nacheinander in Segmentarterien, Interlobärarterien, Bogengefäße (Aa. arcuatae) und Interlobulararterien auf (■ Abb. 1.4). Aus Letzteren entstehen in der Nierenrinde die Glomeruli (■ Abb. 1.5). Im Nierenmark findet sich ein peritubuläres Kapillarnetz. Dies setzt sich zusammen aus den direkt aus den Bogengefäßen abgehenden Vasae rectae und den aus dem Glomerulum austretenden arteriolären Vasae efferentes. Die venöse Drainage der Niere

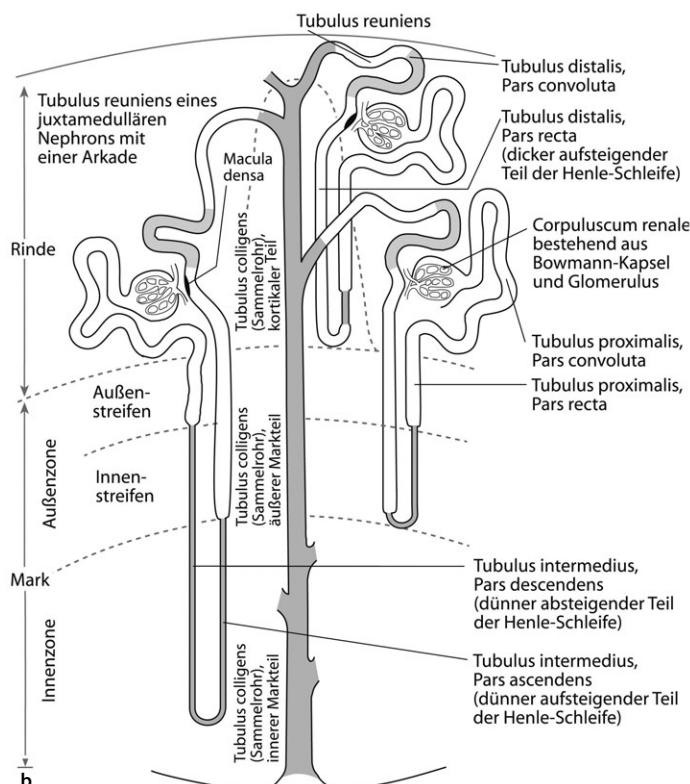
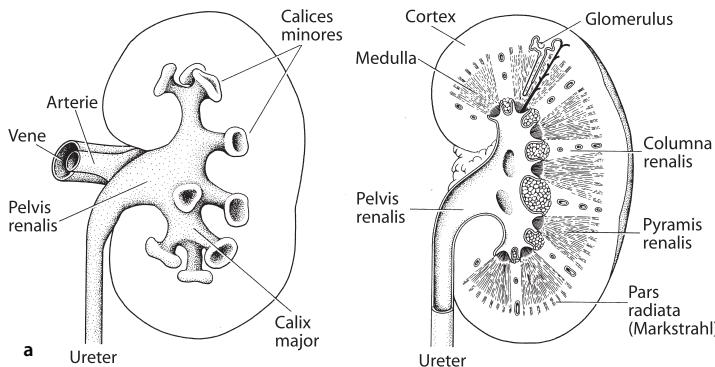


Abb. 1.2a,b.

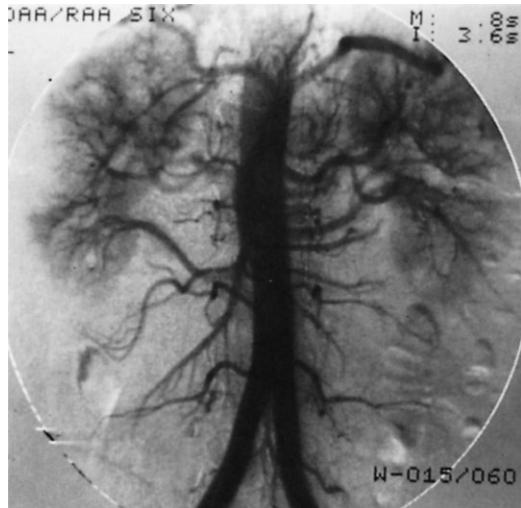
a Schematische Darstellung des Aufbaus der Niere, Ansicht von hinten.
b Schema eines rindennahen (subkortikalen), eines midkortikalen und eines marknahen (juxtamedullären) Nephrons. (Aus: Schiebler TH, Peiper U: Histologie. Springer, Heidelberg 1996)

erfolgt über die Vv. interlobulares, Vv. arcuatae, Vv. interlobares und die Vv. renales dextra et sinistra in die V. cava inferior. Die linke Nierenvene kreuzt die Aorta ventral. In letztere mündet die V. ovarica bzw. testicularis sinistra. Dies ist klinisch bedeutsam bei Nierenvenenthrombosen (Rückstau in den linken Hoden oder Eierstock) oder als hämatogener Metastasierungsweg.

1.1.2 Mikroanatomie

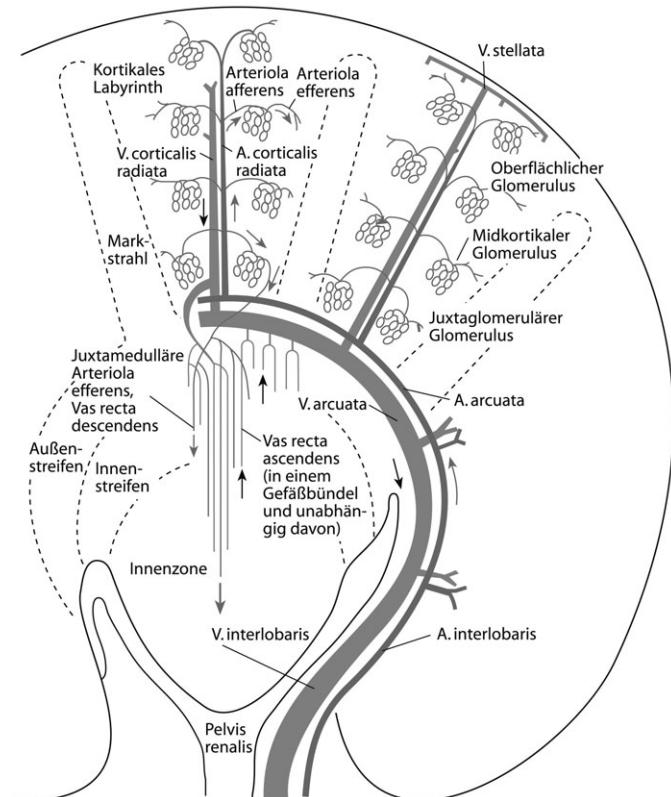
Die kleinste funktionelle Einheit in der Niere ist das Nephron (Abb. 1.2b). Es besteht aus Glomerulus, Bowman-Kapsel und dem dazugehörigen Tubulussystem.

Den ersten Abschnitt des Nephrons bildet das Glomerulum (Abb. 1.5), in welchem die Filtration



■ Abb. 1.3. Mehrfachanlage der Nierenarterien, Häufigkeit 30% (Prozentsatz inkl. früher Aufteilung). Mit freundlicher Genehmigung von J. Allenberg, Sektion Gefäßchirurgie, Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg. Aus: Diehm/Allenberg/Eckert/Vath: Color atlas of vascular disease. Springer, Heidelberg 2000

des Primärharnes stattfindet. Aus den Interlobulärarterien entstehen die glomerulären Gefäßschlingen, die vor ihrer Verzweigung im Glomerulum als Vas afferens, beim Austritt aus dem Glomerulum als Vas efferens bezeichnet werden. Die sich aus dem Vas afferens entwickelnden Gefäßschlingen stülpen sich in die zweiblättrige Bowman-Kapsel, deren viszerales Blatt mit den Podozyten den Schlingen aufliegt. Die Wand der Gefäßschlingen bildet die glomeruläre Filtrationsstrecke. Deren Ultrastruktur entscheidet darüber, welche Substanzen zusammen mit Wasser in den Primärharn filtriert werden. Die Gefäßwand des Glomerulum besteht aus gefenstertem Endothel, der dreischichtigen Basalmembran sowie dem von den Podozyten gebildeten viszeralen Blatt der Bowman-Kapsel. Zwischen den verzahnten sekundären Zellausläufern (Füßchen) der Podozyten (lat.: pes, pedis, der Fuß) liegen Filtrationssschlitz mit ca 5 nm Abstand. Rein rechnerisch stellen sie für Moleküle von 5–6000 Dalton kein Hindernis dar. Die dreischichtige Basalmembran (Lamina rara externa,



■ Abb. 1.4. Schema des Blutgefäßsystems der Niere. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind keine peritubulären Kapillaren eingezeichnet. (Aus: Schiebler TH, Peiper U: Histologie. Springer, Heidelberg 1996)

Lamina densa, Lamina rara interna) ist jedoch durch einen hohen Gehalt negativ geladenen Heparansulfats auch für kleine Moleküle wenig durchlässig, wenn diese ebenfalls negativ geladen sind.

Als Mesangium bezeichnet man das zwischen den Gefäßschlingen liegende Bindegewebe (Abb. 1.6). Das mit flachen Zellen ausgekleidete, parietale Blatt der Bowman-Kapsel bildet einen

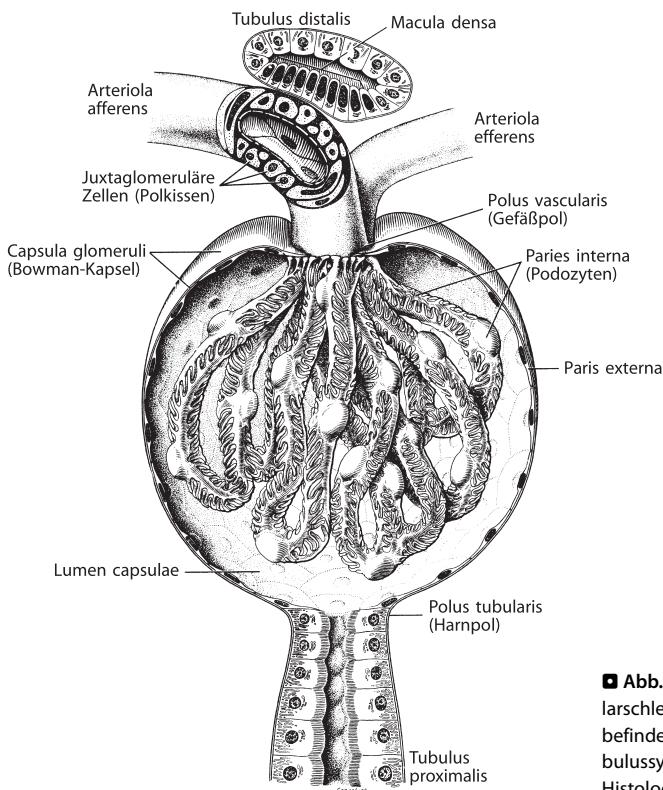


Abb. 1.5. Nierenkörperchen, bestehend aus Kapillarschleifen und Bowman-Kapsel. In der Skizze oben befindet sich der Gefäßpol, unten der Beginn des Tubulussystems, der Harnpol. (Aus: Schiebler TH, Peiper U: Histologie. Springer, Heidelberg 1996)

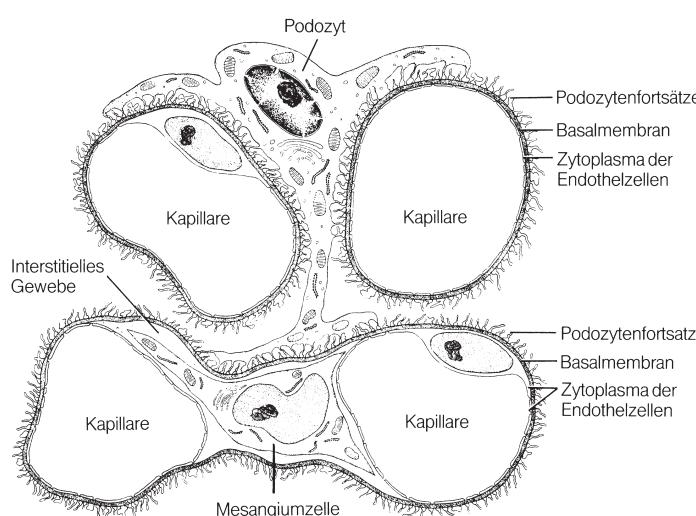


Abb. 1.6. Podozyten, Mesangiumzelle und Kapillaranschnitt eines Glomerulums. (Aus: Schiebler TH, Peiper U: Histologie. Springer, Heidelberg 1996)

kugelförmigen Hohlraum und öffnet sich an der dem Gefäßpol entgegengesetzten Seite in das Tubulussystem. Dieses besteht aus mehreren Abschnitten, in denen die Aufbereitung des Filtrats über Sekretions- und Resorptionsmechanismen stattfindet. Der proximale, gewundene Tubulus besitzt metabolisch hochaktive Zellen. Entlang der ins Mark absteigenden und wieder aufsteigenden Henle-Schleife besteht unterschiedliche Durchlässigkeit für Salze und Wasser. Der gewundene distale Tubulus liegt etwa in Höhe des Glomerulum, hat an einer Stelle (Macula densa; □ Abb. 1.5) Kontakt mit dem Vas afferens und mündet schließlich in ein Sammelrohr.

1.2 Physiologie

Pro Minute fließen ca. 1,2 l Blut durch die Nieren, also etwa 1800 l/Tag. Ungefähr 1% (120 ml/min, ca. 180 l/Tag) wird als Primärharn abfiltriert. Das Primärfiltrat wird durch Sekretions- und Resorptionsprozesse in den Tubuli aufbereitet und ankonzentriert. Schließlich wird etwa 1% (1,8 l) des Ausgangsfiltrates ausgeschieden.

1.2.1 Mechanismen

Glomeruläre Filtration

Die glomeruläre Filtrationsrate ist abhängig von der Permeabilität der Glomerulumwand, sowie der hydrostatischen und onkotischen Druckdifferenz zwischen Kapillarlumen und Bowman-Kapsel. Diese beträgt im Normalfall ca. 40 mmHg in Richtung der Bowman-Kapsel.

Die Wand der glomerulären Kapillaren hält im Normalfall alle zellulären Partikel und hochmolekularen Plasmabestandteile zurück. Die obere Größenbegrenzung auf max. 70 kD wird durch die Filtrationsschlitz gegeben. Die beiden Laminae rarae haben dabei eher elektrostatische, die Lamina densa mechanisch-physikalische Filterfunktion.

Tubuläre Sekretion/Rückresorption

Die einzelnen Tubulusabschnitte haben unterschiedliche Aufgaben. Sekretion und Rückresorption sind

dabei aktiv oder passiv und z. T. hormonellen Einflüssen unterworfen. Es gibt Substanzen, die

- nur glomerulär filtriert werden (Inulin),
- filtriert und im Tubulus sezerniert werden (para-Aminohippursäure),
- filtriert und fast vollständig wieder rückresorbiert werden (Glukose),
- filtriert, sezerniert und z. T. wieder rückresorbiert werden (Kalium, Kreatinin) (□ Tab. 1.1).

Am Ende des proximalen Tubulus sind bereits mehr als die Hälfte des abfiltrierten Wassers, der größte Anteil des filtrierten Bikarbonats sowie Glukose und Aminosäuren rückresorbiert. Viele Transportprozesse sind Natriumkotransporte. Die an der basolateralen Membran befindliche Na-K-ATPase baut einen Natriumgradienten auf, der die Richtung vieler passiver Transportprozesse beeinflusst.

Die Henle-Schleife, insbesondere ihr dicker, aufsteigender Anteil, ist von entscheidender Bedeutung für den Aufbau des Konzentrationsgradienten. Kennzeichen dieses sog. Verdünnungssegmentes ist die Wasserundurchlässigkeit sowie der durch Furosemid hemmbare Natrium-Kalium-Chlorid-Transporter.

Der Gegenstromkonzentrationsgradient wird durch die Wasserundurchlässigkeit und Ionenresorption im distalen Tubulus noch verstärkt.

Zusätzlich bauen Transportvorgänge in den Tubulus- und Kapillarschleifen im Nierenmark einen Konzentrationsgradienten auf. Dieser ermöglicht zusammen mit dem antidiuretischen Hormon (ADH) eine flexible Regulation der Harnkonzentration. Diese kann zwischen 50 und 1300 mosm/kg H₂O, bzw. einem spezifischen Gewicht zwischen 1,001 und 1,028 g/cm³ variiert werden (□ Abb. 1.7).

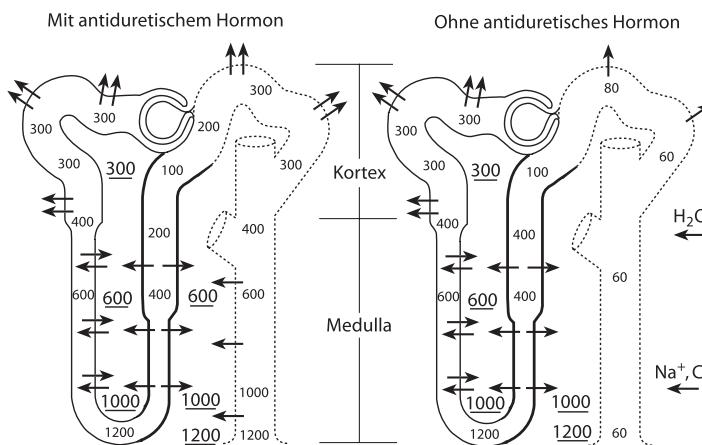
Im kortikalen Sammelrohr wird die Wasserundurchlässigkeit durch ADH reguliert. Aldosteron, ein Mineralokortikoidhormon der Nebennierenrinde steuert die Natriumrückresorption und die Kalium- bzw. Wasserstoffsekretion. Im medullären Sammelrohr besteht eine natrium- und aldosteronunabhängige, hohe Wasserstoffsekretionskapazität.

Transport einzelner Substanzen

Wasser (H₂O) wird im proximalen Tubulus durch einen hauptsächlich durch Bikarbonat erzeugten, interstitiell gerichteten, osmotischen Druck rück-

■ Tab. 1.1. Lokalisation der Transportprozesse

Lokalisation	Nettoeffekt	Substanzen
Proximaler Tubulus	Rückresorption	H_2O , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , K^+ , H^+ , HCO_3^- , Harnstoff, Glukose, Aminosäuren, Phosphat, Sulfat, Mono und Dikarboxylsäuren
	Sekretion	NH_3 , H^+ , HCO_3^- , organische Basen, organische Säuren
Dünne absteigende Henle-Schleife	Rückresorption	H_2O
Dünne aufsteigende Henle-Schleife	Diffusion ins Lumen	Harnstoff
	Diffusion ins Interstitium	NH_3
Dicke aufsteigende Henle-Schleife	Rückresorption	Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+
Distaler Tubulus	Rückresorption	H_2O , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , K^+ , H^+ , HCO_3^-
Sammelrohr	Rückresorption	H_2O , Na^+ , Harnstoff
	Sekretion	H^+
	Diffusion ins Interstitium	Harnstoff
	Diffusion ins Lumen	NH_3



■ Abb. 1.7. Zwischen den verschiedenen Abschnitten der Henle-Schleife und dem Sammelrohr bestehen Gegenstromprinzipien. Die wasserundurchlässigen Abschnitte der Henle-Schleife sind durch dicke Linien gekennzeichnet. Die ADH-empfindlichen, distalen Abschnitte des Mittelstücks und die Sammelrohre sind als durchgezackte Linien gekennzeichnet. (Aus: Schiebler TH, Peiper U: Histologie. Springer, Heidelberg 1996)

resorbiert. Der dicke, aufsteigende Teil der Henle-Schleife ist für Wasser undurchlässig, er wird deswegen auch Verdünnungssegment genannt. Im Sammelrohr ist die Wasserdurchlässigkeit vom **antidiuretischen Hormon »ADH«** abhängig.

Bei Infusion hochosmotischer, schwer resorbierbarer Substanzen kann eine Diurese von bis zu 40% des Primärharnvolumens erreicht werden. Die diuretische Wirkung von Alkohol beruht auf der Suppression von ADH.

Harnstoff wird im Glomerulum frei filtriert. Die Rückresorption hängt bei freier Diffusion weit-

gehend vom tubulären Wasserfluss ab. Bei maximaler Diurese werden ca. 40% des Harnstoffes, bei maximaler Antidiurese bis zu 70% in das Blut rückresorbiert.

Die aktive Veränderung des Urin-pH-Wertes hat insbesondere bei der **Rückresorption von schwachen Säuren** Bedeutung. Deren geladene Form diffundiert wesentlich schlechter als die elektroneutrale Form. Bei Intoxikationen mit schwachen Säuren (z. B. Sulfonamide) können diese durch Alkalisierung des Urins mit Kalium-Natrium-Hydrogenzitrat (z. B. Uralyt U) oder Zitro-

nensäure-Natriumzitrat (Blemaren N) in die geladene, hydrophilere und damit schlechter (rück-)diffundierende Form überführt werden. Dies führt zu verstärkter Ausscheidung.

Die maximale Kapazität des aktiven Rücktransports von **Glukose** ist ab einer Plasmakonzentration von 180 mg/dl erreicht. Dann muss im proximalen Tubulus 2 mmol/min (bei Frauen 1,7 mmol/min) rückresorbiert werden. Höhere Mengen werden ausgeschieden, da Glukose weiter distal nicht rückresorbiert werden kann.

Normalerweise ist der Urin glukosefrei. Erst ab dem »Schwellenwert« von 180 mg/dl und höher scheidet die Niere Glukose aus. Die **Nierenschwelle** liegt nicht bei jedem Menschen gleich hoch, sondern zeigt individuelle Unterschiede. So kann sie z. B. deutlich unter oder über 180 mg/dl liegen. Harnzuckerausscheidungen können z. B. bei Schwangeren bereits deutlich unter einem Glukosewert von 180 mg/dl auftreten; ist die Nierenschwelle erhöht (bei älteren Menschen z. B. auf 200 mg/dl) tritt erst ab diesem Wert eine Glukosurie auf.

Die maximale Rückresorptionskapazität kann individuell schwanken und bei Erniedrigung zur Fehldiagnose eines Diabetes mellitus führen. Überschüssige Glukose übt im weiteren Verlauf des Tubulussystems eine osmotische Wirkung aus, die zur diabetestypischen Polyurie und Durstgefühl führt.

Phosphat ist von Bedeutung für die Knochenmineralisation, als Puffer im Säure-Basen-Haushalt und bei Phosphorylierungen (z. B. ADP → ATP). Die Ausscheidung von Phosphat wird über verschiedene Feedbackmechanismen gesteuert:

- Parathormon und Kalzitonin vermindern die proximal-tubuläre Phosphatresorption.
- Erhöhte Phosphatzufuhr mit der Nahrung führt zu vermehrter Phosphatausscheidung.

Harnsäure wird über unspezifische Transporter für organische Säuren ausgeschieden. Mit der Harnsäuresekretion interferieren viele Medikamente (► Tab. 1.2).

Autoregulation der Durchblutung

Als »Autoregulation« bezeichnet man die Fähigkeit der Niere, den intraglomerulären Druck und damit die Filtratleistung über einen weiten Bereich des

► Tab. 1.2. Veränderung der Harnsäuresekretion

Substanzen, welche die Harnsäureausscheidung vermindern	Substanzen, welche die Harnsäureausscheidung steigern
Laktat	Hoch dosierte Salizylate (>3 g)
β-Hydroxybuttersäure	Phenylbutazon
Niedrig dosierte Salizylate	Benzbromaron
Ethambutol	Kontrastmittel
Blei, Beryllium	Hohe Dosen Vitamin C
Nikotinat	
Alkohol	

systemischen Blutdrucks (90–180 mmHg) konstant zu halten. Dies geschieht durch Veränderung des Widerstandes in den Aa. interlobares, den afferenten und den efferenten Arteriolen des Glomerulum. Steigert man die Perfusion, nimmt die Durchblutung des Nierenmarks zu und es kommt zur vermehrten druckabhängigen Ausscheidung von Natrium und Wasser. Dieser Mechanismus wird als »Druckdiurese« bezeichnet.

Aufgrund der energieverbrauchenden Stoffwechselleistungen proximaler Tubuluszellen sind nachgeschaltete Tubulusabschnitte oft am Rande der Hypoxämie. Wenn unterhalb eines Systemdruckes von 80 mmHg der glomeruläre Druck absinkt, setzt sich dieser Druckabfall bis in die Vasae rectae fort. Dies führt in einem nachgeschalteten Tubulusabschnitt (sog. S3-Segment) und auch in der aufsteigenden Henle-Schleife zur Hypoxämie. Intrarenale NO-, Prostaglandin E₂ und Urodilatin-Synthese können durch lokale Vasodilatation diese Ischämie mindern.

Cave

Nichtsteroidale Antiphlogistika und Röntgenkontrastmittel hemmen diese Schutzmechanismen und können dadurch ein akutes Nierenversagen verursachen.

Bei einem Systemdruck von mehr als 180 mmHg können die arteriolären Widerstandsgefäße den Systemdruck nicht mehr abfangen, der intraglomeruläre Druck steigt, und es kommt zur Schädigung der glomerulären Kapillaren u. a. durch Scherkräfte.

Tubuloglomeruläres Feedback

Der Begriff »tubuloglomeruläres Feedback« bezieht sich auf die Tatsache, dass die tubuläre Flussrate die glomeruläre Filtrationsrate beeinflussen kann. Vermittelnde anatomische Struktur sind spezialisierte Zellen der Macula densa am Ende der dicken aufsteigenden Henle-Schleife (Abb. 1.5). Das tubuloglomeruläre Feedback spielt eine wichtige Rolle in der Autoregulation der Nierendurchblutung. Eine Erhöhung des Nierenperfusionsdrucks aktiviert über einen Anstieg der Filtrationsrate den Feedbackmechanismus. Im Rahmen der erhöhten GFR steigt die Chloridkonzentration im oben genannten Tubulusabschnitt. Dies führt zu einer Konstriktion der afferenten Arteriole; über eine Abnahme des intraglomerulären hydraulischen Drucks sinkt die GFR.

Die Blockade des Na-K-Cl-Kotransporters durch Schleifendiuretika verschlechtert diesen Autoregulationsmechanismus.

1.2.2 Homöostase

Wasser- und Elektrolythaushalt

Die Niere reguliert den Volumenhaushalt und die Zusammensetzung der Extrazellulärflüssigkeit. Für die Wasserausscheidung spielt das im Hypophysenhinterlappen produzierte Hormon **ADH** (Vasopressin) eine entscheidende Rolle. Bei Fehlen von ADH in der Zirkulation sind das distale Tubuluskonvolut und die Sammelrohre weitgehend wasserundurchlässig und es wird hypotoner Urin ausgeschieden. Anreiz für die Sekretion von ADH ist der Anstieg der Plasmaosmolarität, der über Osmorezeptoren im Hypothalamus registriert wird.

Die Tatsache, dass trotz der minütlich filtrierten **Natrium**menge von 18 mmol, nur ca. 75 mmol Natrium pro Tag ausgeschieden werden, deutet auf effektive Resorptionsmechanismen hin. Im letzten Abschnitt der Henle-Schleife sind 97% der Natriumionen des Primärharns resorbiert. Für die Ausscheidung der Restmenge von Natrium spielt das Nebennierenrindenhormon Aldosteron eine wichtige Rolle. Aldosteron bewirkt eine verzögert einsetzende Steigerung der Natriumrückresorption im distalen Tubulus, aber auch im Dickdarm und in den Speichel- und Schweißdrüsen jeweils

im Austausch gegen Kalium oder Wasserstoff. Ein Ausfall der Nebennierenrinde führt zur Addisonkrise mit Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Adynamie und Kreislaufversagen. Die Behandlung erfolgt mit Natriumchlorid und NNR-Hormonen.

Bei **osmotischer Diurese** wird die NaCl-Rückresorption gehemmt. Das Volumen, welches die Sammelrohre erreicht, nimmt zu und die Osmolarität nähert sich der des Plasmas. **Druck- und Koffeindiurese** werden auf vermehrte Markdurchblutung zurückgeführt.

Atriales natriureisches Peptid (ANP oder auch ANF, atrialer natriuretischer Faktor) ist ein in der Wand der Herzvorhöfe bei Volumenbelastung und Vorhofdehnung produziertes Hormon, welches die Natriumausscheidung steigert.

Durch das sog. **Gegenstromprinzip** entsteht durch die Summation kleiner Konzentrationseffekte ein beträchtlicher Konzentrationsgradient zwischen Nierenrinde und -mark (Abb. 1.7). Dieser wird durch die strukturelle Anordnung von Henle- und Kapillarschleifen ermöglicht und ist umso größer, je länger die Henle-Schleifen sind. Manche Wüstennager können ihren Harn auf das 10fache der Plasmaosmolarität ankonzentrieren, Menschen immerhin auf das 3-bis 4fache. Die höchste osmotische Konzentration (bis zu 4-mal Plasmaosmolarität = 1200 mmol/l) besteht dabei in den Papillenspitzen.

Treibende Kräfte für den Aufbau des Gradienten sind:

- In der äußeren Markzone ein Auswärtstransport von Natriumchlorid
- In der dünnen Henle-Schleife alle Prozesse, die dafür sorgen, dass mehr Wasser als gelöste Stoffe in die aufsteigenden Schenkel gelangen
- In den proximalen Tubulusabschnitten die Diffusion von Harnstoff aufgrund der höheren Verdünnung immer wieder von den abführenden in die zuführenden Schleifenschenkel, wodurch ein Konzentrationsgefälle aufgebaut wird
- In der inneren Markzone lokal entstehende Stoffwechselprodukte wie Milchsäure, die zum osmotischen Druckanstieg beitragen, indem sie vom aufsteigenden in den absteigenden Schenkel diffundieren und deswegen das Mark nicht verlassen

Der intrarenale Harnstoffkreislauf trägt zusammen mit den unterschiedlichen Permeabilitäten der einzelnen Tubulusabschnitte entscheidend dazu bei, dass der Endharn weit über die Plasmaosmolarität hinaus ankonzentriert werden kann.

Säure-Basen-Haushalt

Säureäquivalente sind Endprodukte hauptsächlich des Eiweißstoffwechsels. Werden sie nicht entsorgt, verschiebt sich der pH-Wert des Extrazellulär- und Intrazellulärraumes. Den raschen Ausgleich des Säure-Basen-Gleichgewichts reguliert die Lunge über die Aufrechterhaltung der Kohlendioxidkonzentration des Plasmas. Die Niere reguliert den pH-Wert langsamer, jedoch kann sie wesentlich größere Säuremengen bewältigen. Grundlegende Mechanismen dabei sind Bikarbonatresorption, Wasserstoffionensekretion und Ammoniumbildung im Tubulussystem.

An Urinpuffer gebundene Säureäquivalente sind für den Wasserstoffionengradienten nicht mehr wirksam. Urinpuffer erlauben somit eine pH-Wert-Regulation über den maximal erzielbaren Wasserstoffionengradienten (zwischen Tubulusslumen und Tubuluszelle) freier Säureäquivalente hinaus. Bei Azidose kann z. B. nur ein minimaler Urin-pH von 4,4, bei Alkalose ein maximaler Urin-pH von 8,2 gegen das Plasma erzeugt werden.

Bei metabolischer Azidose wird das filtrierte Bikarbonat fast vollständig rückresorbiert, die distale H^+ -Ausscheidung ist gesteigert. Bei chronischer Azidose – wie z. B. in der chronischen Niereninsuffizienz – steigt die Säureelimination mittels Ammoniumausscheidung, bei chronischer Alkalose, kann die Ausscheidung von Ammonium fast sistieren.

1.2.3 Endokrine Funktionen

Erythropoietin

Erythropoietin ist ein Glykoprotein, welches im Knochenmark die Vorläuferzellen der Erythrozyten zur Differenzierung in Normoblasten und schließlich Erythrozyten stimuliert. Das Hormon wird hauptsächlich in der Niere, in geringem Maß aber auch in der Leber produziert. In der Niere findet

die Produktion in interstitiellen Fibroblasten und vermutlich auch in proximalen Tubuluszellen statt.

Stimulus für die Erythropoietinsynthese ist ein Abfall der O_2 -Konzentration, als Sensor hierfür dient vermutlich ein Häm-Eiweiß. Die »renale« Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz beruht auf der verminderten Erythropoietinproduktion und auf einer verminderten Lebensdauer der Erythrozyten (► Kap. 11). Die Verabreichung von Erythropoietin an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist mit einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität verbunden. Leider wird das Hormon von manchen Hochleistungssportlern auch illegal als Dopingmittel verwendet.

Vitamin D

(Siehe auch ► Kap. 11)

Vitamin D reguliert zusammen mit Parathormon und Kalzitonin den Kalziumhaushalt des Körpers. Es fördert die Kalziumresorption im Darm, sowie die Verkalkung von Knochen und Zähnen.

Hauptquelle des Vitaminvorläufers ist normalerweise die körpereigene Produktion. Ultraviolette Strahlung synthetisiert bereits bei geringer Sonnenexposition in der Haut ausreichende Mengen Vitamin D₃ (Cholecalciferol) aus 7-Dehydrocholesterol. Dieses wird zusammen mit im Dünndarm resorbiertem Vitamin D₃ zur Leber transportiert, wo eine Hydroxylierung zu 25-OH-Vitamin-D₃ (Calcidiol) stattfindet. Calcidiol wird proteingebunden zur Niere transportiert. Dort entsteht dann durch eine weitere Hydroxylierung in Position 1 das Endprodukt Calcitriol (aktives Vitamin D, 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃). Die Plasmakonzentration von Calcitriol ist zum einen von der Verfügbarkeit von Calcidiol, zum anderen von der Aktivität der Hydroxylasen abhängig. Die Aktivität der renalen 1- α -Hydroxylase ist abhängig von den Plasmakonzentrationen von Parathormon, Phosphat und Calcitriol, sowie von der Vitamin-D-Rezeptordichte auf Zelloberflächen. Erhöhtes PTH und Hypophosphatämie stimulieren die Calcitriolsynthese. Die inaktivierende Hydroxylierung von Calcidiol an Position 24 wird u. a. durch Calcitriol stimuliert (negatives Feedback) und durch PTH gebremst.

Calcitriol trägt zur Homöostase des Kalzium- und Phosphatspiegels und damit indirekt

zu Normalisierung der Knochenmineralisation bei. Calcitriol wirkt über intrazelluläre Bindung an Rezeptoren der Zielzellen und damit Regulation von Gentranskription. Es fördert die intestinale Kalziumresorption über eine Enterozytendifferenzierung, auf ähnlichem Wege wird die enterale Phosphatresorption gebremst. Weiterhin unterdrückt es die Ausschüttung von Parathormon aus der Nebenschilddrüse. Außerdem reguliert es die Osteoblastenaktivität. Bei granulomatösen Systemerkrankungen (Sarkoidose, Tuberkulose) können Makrophagen Calcitriol synthetisieren. Dies kann zu einer Hyperkalzämie führen.

(Richtlinien zur Vitamin-D-Therapie bei Niereninsuffizienz ► Kap. 11)

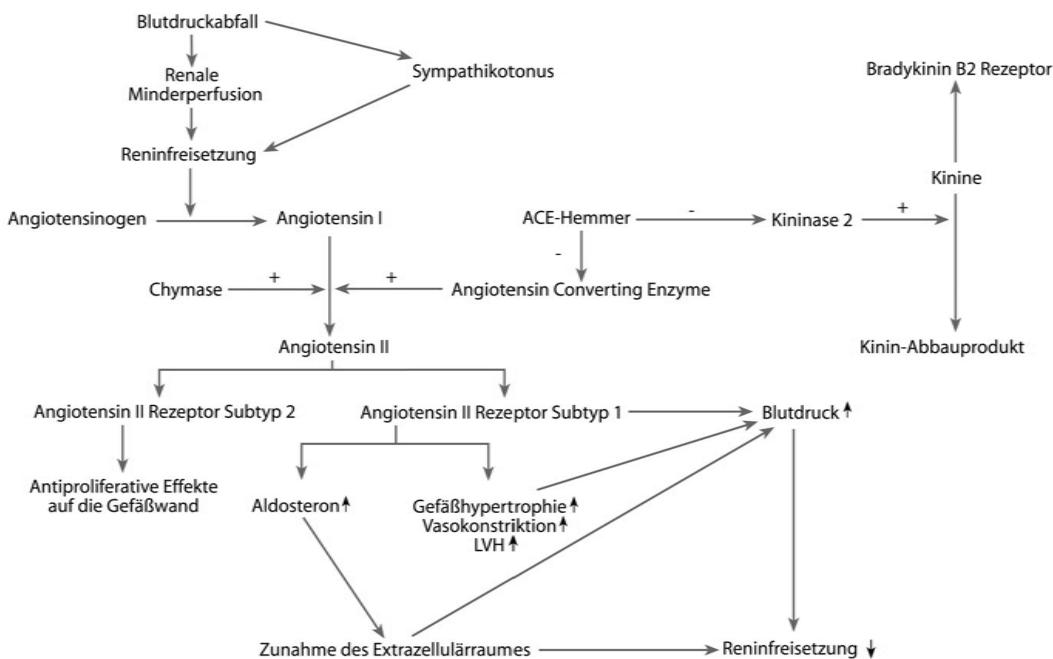
Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist entscheidend an der Blutdruckregulation beteiligt (► Abb. 1.8). So kommt es z. B. beim Abfall der renalen Durchblutung zur Reninfreisetzung aus den Zellen des juxtaglomerulären Apparates. Renin

setzt das in der Leber, aber auch an vielen anderen Stellen produzierte α_2 -Globulin Angiotensinogen zu Angiotensin I um. Dieses wird dann hauptsächlich durch das »Angiotensin-konvertierende Enzym« (»angiotensin converting enzyme« = ACE) zu Angiotensin 2 umgewandelt. ACE wird in der Lunge, der luminalen Membran von Gefäßwandzellen, in Glomeruli und verschiedenen anderen Organen produziert.

Die Blutdrucksteigerung durch Angiotensin 2 erfolgt über mehrere Mechanismen. Angiotensin 2 ist ein sehr starker Vasokonstriktor. Durch die Stimulation der Aldosteronsekretion wird die Natriumrückresorption im distalen Tubulus gefördert. Renin spielt in der Schwangerschaft und im Besonderen während einer EPH-Gestose eine wichtige Rolle bei der plazentaren Durchblutung.

lokale Renin-Angiotensin-Systeme haben Bedeutung für regionale Durchblutung und Blutdruckregulation. Die Bestimmung des Plasmaproteins ist kein sicherer Parameter zur Bestimmung der Gewebeaktivität von ACE. In der Niere z. B. führt Volumenmangel oder auch reduzierte Salzzufuhr zur vermehrten Produktion



► Abb. 1.8. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (Erklärung s. Text)

von »messenger«-RNA für Angiotensin und Renin. In den peritubulären Kapillaren und proximalen Tubuli findet man dann bis zu 1000-mal höhere Konzentrationen von Angiotensin 2 als im systemischen Kreislauf. Manche Krankheitsbilder können mit einem speziell intrarenal aktivierten RAAS einhergehen. Dazu gehören z. B. die stabile Herzinsuffizienz und ein Teil der Patienten mit essentieller Hypertonie.

Angiotensin 2 hat 2 Haupteffekte, die beide auf die Beseitigung von Hypovolämie und Hypotension zielen:

1. Die renale Ausscheidung von Wasser und Natrium wird gesenkt. Dies geschieht zum einen durch direkte Stimulation der Natriumrückresorption im proximalen Tubulus, zum anderen durch Stimulation der Aldosteronsekretion in der Nebennierenrinde. Aldosteron führt zur Natriumrückresorption im distalen Tubulus und kortikalen Sammelrohranteil.
2. Eine arteriolare Vasokonstriktion durch direkte Wirkung auf die glatte Muskulatur der Gefäßwände und vermutlich Erleichterung der Noradrenalinausschüttung. Eventuell stimuliert Angiotensin 2 auch die Endothelinsynthese.

Die Regulation der glomerulären Filtrationsrate ist neben der Regulation des systemischen Blutdrucks die zweite wichtige Aufgabe von Angiotensin 2. Die GFR wird durch Modulation des intraglomerulären hydraulischen Drucks verändert. Dies geschieht u. a. über die lokale Bildung von Thromboxan A₂, welches zur Konstriktion der afferenten und efferenten Arteriolen und auch der Interlobulararterien führt. Grund für den resultierenden, intraglomerulären Druckanstieg ist hauptsächlich der geringere Durchmesser der efferenten Arteriole. Zur Regulation der eigenen, vasokonstriktiven Wirkung stimuliert Angiotensin 2 gleichzeitig die Produktion vasodilatierender Prostaglandine. Deswegen kann die Einnahme von Prostaglandinsynthesehemmern bei aktiviertem RAAS ein akutes Nierenversagen hervorrufen. Zwei weitere Mechanismen, mittels derer Angiotensin 2 die GFR beeinflusst, sind die Kontraktion von Mesangialzellen mit konsekutiver Verminderung der Filtrationsoberfläche, sowie auch die Sensibilisierung des tubuloglomerulären Feedbacks. Die Re-

gulation der Reninsekretion wird hauptsächlich durch die Natriumzufuhr gesteuert, wobei geringe Natriumzufuhr oder Flüssigkeitsverluste über eine Reduktion des Extrazellulärsvolumens die Reninsekretion stimulieren. Hohe Salzzufuhr hingegen und Volumenexpansion vermindern über den atrialen natriuretischen Faktor die Reninsekretion.

Internet-Links

- <http://www.unifr.ch/histologie/elearningfree/allemand/rein/niere02.html>
eLearning Aufbau der Niere, Einführung und Wiederholung der Physiologie, Département de Médecine, Division d'Histologie; Université de Fribourg
- http://www.dialyseforum.de/patient/theorie/dialyseaz/anatomie_niere.htm
Aufbau und Anatomie der Niere
- <http://www.niere.org/Public/Niere/Nierenfunktion.html>
Anatomie und Funktion der Niere
- <http://www.uptodate.com>
Die ausführlichste evidenzbasierte klinisch-wissenschaftliche Informationsquelle für Nephrologen weltweit. Kostenpflichtig
- http://www.anatomie.net/Unterricht/Skripte/his_harn.htm
Histologie der Harnorgane, Dr. Rolf Kötter, Zentrum für Anatomie und Hirnforschung, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Literatur

Besarab A, Bolton WK, Browne JK (1998) The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoietin. *N Engl J Med* 339: 584–592

Dzau VJ (1988) Circulationg versus local renin-angiotensin systems in cardiovaskular homeostasis. *Circulation* 77(6 Pt 2): 14–15

Ersley JA (1991) Erythropoietin. *N Engl J Med* 324: 1339–1345

Radermacher J, Hiss M, Eisenberger U, Haller H. Ultrasonographic determination of normal renal size in relation to anthropometric indices. Abstract ASN Annual Meeting, Philadelphia 2002. *JASN* (Sep) 20: 632 A

Ichikawa I, Harris RC (1991) Angiotensin actions in the kidney: Renewed insight into the old hormone. *Kidney Int* 40: 583–589

Reichel H, Koeffler HP, Norman AW (1989) The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 320:980–985