

# JOURNAL FÜR HYPERTONIE

AMANN K

*Herz- und Gefäßveränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz:  
strukturelle Ursachen für einen vernachlässigten kardiovaskulären  
Risikofaktor*

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2000;  
4 (2), 49-60*

Homepage:

[www.kup.at/hypertonie](http://www.kup.at/hypertonie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

### **Datenschutz:**

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

### **Lieferung:**

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

### **Abbestellen:**

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

### Das e-Journal

### **Journal für Hypertonie**

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

# HERZ- UND GEFÄSSVERÄNDERUNGEN BEI CHRONISCHER NIERENINSUFFIZIENZ: STRUKTURELLE URSACHEN FÜR EINEN VERNACHLÄSSIGTEN KARDIOVASKULÄREN HOCHRISIKOFAKTOR\*

HERZ- UND GEFÄSSVERÄNDERUNGEN BEI CHRONISCHER NIERENINSUFFIZIENZ

## Summary

Cardiovascular complications are a major clinical problem in uremic patients. Death from cardiac causes is the most common cause of death in these patients. The risk of cardiac death is up to 20 times higher than in comparable segments of the normal population. This high cardiovascular risk is not fully explained by classical risk factors, ie, arterial hypertension and accelerated atherosclerosis due to hyperlipidemia or other metabolic disturbances. In chronic uremia apart from frequent coronary lesions, further abnormalities of the heart recently reported include (i) left ventricular hypertrophy, not completely explained by

hypertension, (ii) interstitial myocardial fibrosis, for which parathyroid hormone is a permissive factor and (iii) reduced myocardial perfusion reserve, secondary to functional and structural changes of intramyocardial arteries and to reduced capillary density. In addition, abnormalities of myocardial metabolism act in concert with restriction of blood flow by microvascular alterations to reduce ischemic tolerance.

Apart from myocardial arterial alterations structural changes of extracardiac vessels, ie, wall thickening of arteries and veins, may play a role in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in renal failure.

veränderungen an der Entstehung der prognostisch ungünstigen Myokardhypertrophie bei chronischer Niereninsuffizienz diskutiert. Diese bestehen v. a. in einer Gefäßwandverdickung der Aorta und der peripheren Arterien und Venen mit Zunahme der Gefäßsteifigkeit und Abnahme der aortalen Compliance.

## ZUSAMMENFASSUNG

Der kardiale Tod ischämischer Ursache, der nicht notwendigerweise in Zusammenhang mit koronararteriellen Veränderungen steht, stellt die Haupttodesursache chronisch niereninsuffizienter Patienten dar.

Die vorliegende Übersichtsarbeit stellt neuere Befunde über strukturelle und funktionelle Veränderungen des Herzens und der Gefäße bei Urämie zusammen, die eine potentielle Auswirkung auf die Ischämietoleranz des Myokards haben und somit helfen, die hohe kardiovaskuläre

Mortalität bei chronischer Niereninsuffizienz zu erklären.

Diese Strukturveränderungen umfassen (i) eine linksventrikuläre Myokardhypertrophie, deren Entstehung nicht allein durch einen erhöhten Blutdruck erklärbar ist, (ii) eine interstitielle Myokardfibrose und (iii) Veränderungen der myokardialen Mikrozirkulation, wie z. B. eine Rarifizierung der intramyokardialen Kapillaren mit Zunahme der interkapillären Sauerstoffdiffusionsstrecke und Gefäßwandverdickung intramyokardialer Arterien.

Weiterhin wird auch eine Beteiligung extramyokardialer Gefäß-

## EINLEITUNG

Der kardiale Tod ist die Haupttodesursache chronisch niereninsuffizienter Patienten; er ist bei diesem Patientenkollektiv bis zu zwanzig Mal häufiger als in alters- und geschlechtsgleichen Segmenten der Normalbevölkerung. Um die Bedeutung dieser Erhöhung richtig einordnen zu können, müssen diese Zahlen mit der nur dreifach erhöhten kardialen Todesrate bei Patienten mit Diabetes mellitus, einem bekannten kardiovaskulären Hochrisikofaktor, verglichen werden [1].

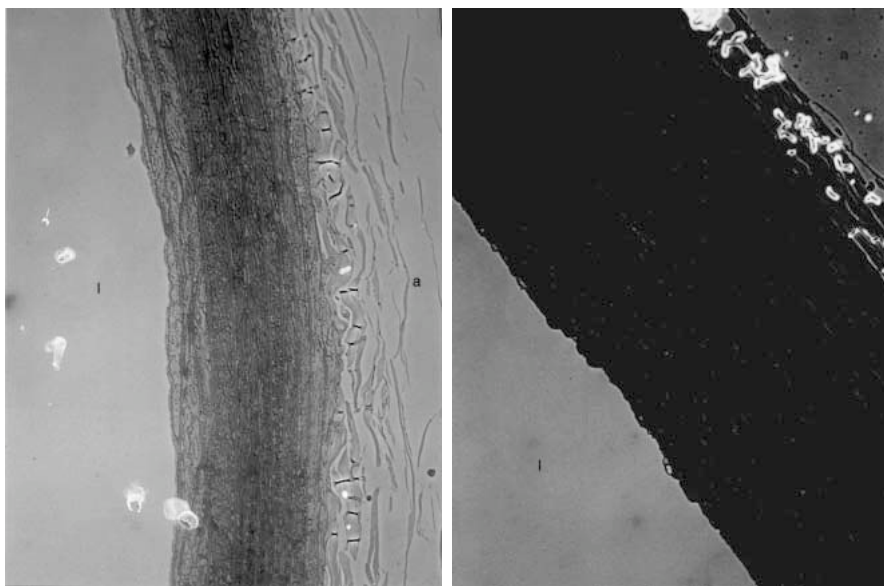
Bislang wurde immer davon ausgegangen, daß diese erhöhte kardiovaskuläre Mortalität einzig dem Vorhandensein einer atherosklerotischen Herzgefäßerkrankung zuzuschreiben sei; man ging insbesondere davon aus, daß sich bei urämischen Patienten atherosklerotische Veränderungen frühzeitiger manifestieren als bei Nierengesunden und sprach in diesem Zusammenhang von einer „akzelerierten Atherogenese bei Urämie“ [2].

\* Herrn Prof. Dr. med. B. Sterzel zum 60. Geburtstag gewidmet.

Abbildung 1: Morphologie der Aorta.

a) Aorta eines scheinoperierten Kontrolltieres mit normaler Morphologie der Aortenwand. Halbdünner Kunststoffschnitt, Vergrößerung: 1:1300 (l: lumenwärts, a: adventitiaseitig).

b) Aorta eines subtotal nephrektomierten Tieres mit 8-wöchiger Niereninsuffizienz. Deutlich zu erkennen ist eine Wandverdickung der Aorta mit Zunahme der Zahl glatter Gefäßmuskulzellen und des Anteils an extrazellulärer Matrix. Halbdünner Kunststoffschnitt, Vergrößerung: 1:1300 (l: lumenwärts, a: adventitiaseitig).



Eine Anzahl neuerer Untersuchungen zeigte jedoch, daß nur ca. 30–50 % aller kardialen Todesfälle auf einem Myokardinfarkt beruhen [1] und daß umgekehrt immerhin 30–40 % der niereninsuffizienten Patienten mit ischämischer Herzerkrankung, d. h. pektanginösen Beschwerden, im Koronarangiogramm unauffällige Koronararterien zeigen [3]. Offenbar ist also im Gegensatz zu früheren Annahmen davon auszugehen, daß bei chronischer Niereninsuffizienz selbst bei fehlenden koronaren Veränderungen die Ischämietoleranz des Myokards reduziert ist.

Im folgenden sollen nun einige strukturelle Herz- und Gefäßbefunde diskutiert werden, die zur Entstehung dieser erniedrigten myokardialen Ischämietoleranz

beitragen bzw. diese erklären können.

## 1. LINKSVENTRIKULÄRE HYPERTROPHIE (LVH)

Die LVH ist besonders im Endstadium der Niereninsuffizienz ein sehr häufiger Befund bei chronisch niereninsuffizienten Patienten [4, 5]. In einer experimentellen Studie [6] konnte gezeigt werden, daß ihre Entstehung nicht vollständig durch (i) erhöhten systolischen Blutdruck, (ii) Hypervolämie, (iii) Überaktivität des sympathischen Nervensystems bzw. (iv) Anämie erklärt wird. Dies wurde dadurch bewiesen, daß der Quotient Herzgewicht / Körpergewicht trotz

medikamentöser Senkung des Blutdrucks durch Antihypertensiva, diuretischer Therapie, Sympathikusblockade ( $\alpha$ - und  $\beta$ -Blockade) und Korrektur der Anämie bei experimenteller Niereninsuffizienz erhöht blieb [6].

Vor dem Hintergrund dieser experimentellen Ergebnisse stellt sich nun die Frage, ob es auch klinische Anhaltspunkte dafür gibt, daß die Entstehung einer LVH bei chronischer Niereninsuffizienz (zumindest teilweise) blutdruckunabhängig ist.

Zunächst muß festgestellt werden, daß die LVH bei chronisch niereninsuffizienten Patienten außerordentlich häufig ist [4]. Parfrey und Mitarbeiter [7] stellten fest, daß eine LVH bei 75 % der Patienten schon vor Beginn der Dialysetherapie nachweisbar ist und daß immerhin schon 37 % der Patienten, die in ein Dialyseprogramm aufgenommen werden, bereits Symptome eines kongestiven Herzversagens zeigen. Von Silberberg und Mitarbeitern [5] wurde gezeigt, daß die LVH bei urämischen Patienten wie auch bei Patienten mit primärem Hypertonus einen wichtigen Prädiktor des kardialen Todes darstellt. Dialysepatienten mit einem linksventrikulären Massenindex (LVMI)  $> 125 \text{ g/mm}^2$  hatten eine signifikant höhere 5 Jahres-Mortalitätsrate (52 %) als Patienten mit  $\text{LVMI} < 125 \text{ g/mm}^2$  (23 %). In einer multivariaten Analyse wurde der LVMI als unabhängiger Prädiktor des kardialen Überlebens identifiziert. Auch neuere Untersuchungen bestätigen, daß es möglich ist, anhand des Vorhandenseins einer LVH frühzeitig eine Aussage über die Überlebenswahrscheinlichkeit der

Patienten an der Dialyse zu treffen.

Man könnte nun annehmen, daß die LVH in erster Linie auf einen bei Dialysepatienten erhöhten mittleren arteriellen Blutdruck zurückzuführen ist. Wie jedoch in mehreren experimentellen Studien [6, 8, 9] gezeigt wurde, kann die Entstehung der LVH zumindest teilweise von einer Erhöhung des mittleren arteriellen Blutdrucks dissoziiert werden. Weiterhin wurde in einer Studie von Hüting und Mitarbeitern [10] selbst bei strikt normotensiven Dialysepatienten eine progressive Zunahme der linksventrikulären Septum- und Hinterwanddicke des Herzens festgestellt. Im Hinblick auf diese experimentellen und klinischen Beobachtungen erhebt sich die Frage, welche alternativen Faktoren an der Pathogenese der LVH beteiligt sind.

Die Anämie scheint klinisch ein wichtiger Faktor für die Entstehung der LVH des chronisch niereninsuffizienten Patienten zu sein. Zum einen wurde eine positive Korrelation zwischen LV-Masse und Hämoglobin-Konzen-

Abbildung 2: Venöse Gefäßveränderungen bei Patienten mit langjähriger chronischer Niereninsuffizienz.

a) Periphere Vene (Unterschenkel). Paraffinschnitt, Bindegewebsfärbung, Vergrößerung 1:160. b) Periphere Vene (Unterschenkel). Paraffinschnitt, Elastica-van Gieson Färbung, Vergrößerung 1:600. Patientin mit chronischer Niereninsuffizienz und knapp 20jähriger Dialysedauer. Auch die Unterschenkelvene zeigt einen ausgeprägten Gefäßwandumbau mit Verdickung der Gefäßwand und vermehrter Bindegewebeinlagerung.

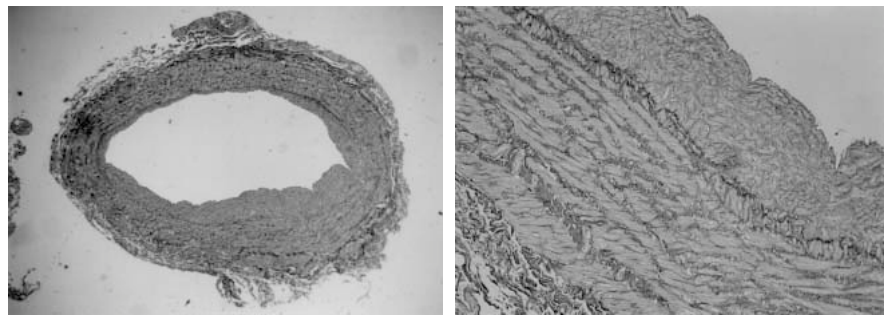


Abbildung 3: Arterielle Gefäßveränderungen bei Patienten mit langjähriger chronischer Niereninsuffizienz.

a) Intramyokardiale Arterie. Paraffinschnitt, Bindegewebsfärbung, Vergrößerung: 1:800. b) Periphere (subkutane) Arterie. Paraffinschnitt, HE-Färbung, Vergrößerung: 1:800. Patient mit chronischer Niereninsuffizienz und 20jähriger Dialysedauer. Deutlich erkennbar ist eine Wandverdickung beider Arterien mit Media- und Intimahypertrophie.

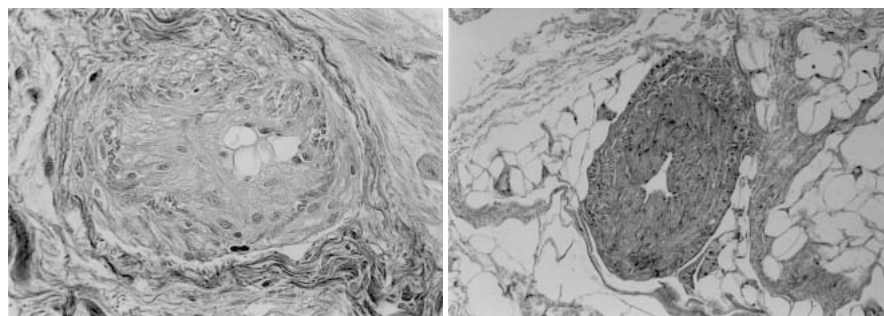


Tabelle 1: Blutdruckunabhängige Strukturveränderungen intramyokardialer Arterien, der Aorta, der Mesenterialarterien und -venen bei kurzzeitiger experimenteller Niereninsuffizienz (3 Wochen, vgl. [8])

Gruppe	Wanddicke intra-myokardialer Arterien (µm)	Wand-Lumen-Verhältnis intra-myokardialer Arterien (µm/µm)	Mediadicke der Aorta (µm)	Wanddicke der Mesenterialarterien (µm)	Wanddicke der Mesenterialvenen (µm)
Unbehandelte Kontrolle+)	1,71 ± 0,27 <sup>+</sup>	0,056 ± 0,01§	103 ± 14 <sup>§</sup>	10,8 ± 1,53 <sup>§</sup>	3,36 ± 1,01 <sup>§</sup>
Behandelte*) Kontrolle++)	1,61 ± 0,131	0,052 ± 0,0061	110 ± 15§	10,1 ± 3,40§	3,70 ± 0,69
Unbehandelte SNX+)	2,33 ± 0,35*	0,077 ± 0,011*	138 ± 29*	15,5 ± 2,82*	5,22 ± 0,69*
Behandelte*) SNX++)	2,15 ± 0,19*	0,066 ± 0,007*	130 ± 19*	15,2 ± 3,45*	5,57 ± 1,97*
Varianzanalyse	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,005	p < 0,001	p < 0,01

\*) und +) paargefütterte Gruppen; #) antihypertensive Behandlung (Dihydralazin und Furosemid); \* p < 0,05 vs. Kontrolle; + p < 0,05 vs. behandelte SNX; § p < 0,05 vs. unbehandelte SNX

Tabelle 2: Änderungen der Gefäßgeometrie bei experimenteller Niereninsuffizienz (8 Wochen): Therapieeffekte (vgl. [9])

Gruppe	Mediafläche der Aorta (mm <sup>2</sup> )	Wanddicke der Aorta (µm)	Zahl der aortalen Gefäßwandzellen pro 1 mm <sup>3</sup> Aortensegment (x 10 <sup>3</sup> )	Mittleres Volumen der glatten Gefäßwandzellen (µm <sup>3</sup> )	Wand-Lumen-Verhältnis intramyokardialer Arterien
Scheinoperierte Kontr.	0,563 ± 0,058*	0,088 ± 0,008*	281 ± 60*	85,5 ± 14,8	0,089 ± 0,014
Unbehandelte subtotale Nephrektomie	0,724 ± 0,169 <sup>+</sup>	0,102 ± 0,020*	470 ± 110 <sup>+</sup>	97,7 ± 5,8	0,117 ± 0,025
Subtotale Nephrektomie + Ramipril	0,556 ± 0,074*	0,085 ± 0,009*	390 ± 50**	84 ± 6,0	0,103 ± 0,023
Subtotale Nephrektomie + Nifedipin	0,560 ± 0,10*	0,084 ± 0,01*	260 ± 60*	102 ± 14,6	0,116 ± 0,028
Subtotale Nephrektomie + Moxonidin	0,552 ± 0,065*	0,089 ± 0,011*	240 ± 30*	122 ± 24,7**	0,091 ± 0,028
Varianzanalyse	p < 0,01	p < 0,05	p < 0,001	p < 0,01	p < 0,025

\* p < 0,05 vs. unbehandelte subtotale Nephrektomie; <sup>+</sup> p < 0,05 vs. scheinoperierte Kontrolle

Tabelle 3: Volumendichte der elastischen Fasern und der extrazellulären Matrix in der Aorta bei chronischer Niereninsuffizienz (8 Wochen): Therapieeffekte

Gruppe	Volumendichte der aortalen Gefäßwandzellen (%)	Volumendichte der elastischen Fasern (%)	Volumendichte der extrazellulären Matrix (%)	Gesamtvolumen der glatten Gefäßwandzellen pro 1 mm <sup>3</sup> Aortensegment (x 10 <sup>-2</sup> mm <sup>3</sup> )
Scheinoperierte Kontr.	4,23 ± 0,53*	63,9 ± 3,9*	31,9 ± 4,0*	2,39 ± 0,27*
Unbehandelte subtotale Nephrektomie	6,23 ± 0,70 <sup>+</sup>	52,3 ± 2,5 <sup>+</sup>	41,4 ± 2,3 <sup>+</sup>	4,55 ± 1,22 <sup>+</sup>
Subtotale Nephrektomie + Ramipril	5,91 ± 0,50 <sup>+</sup>	44,5 ± 3,0**	49,6 ± 3,1**	3,33 ± 0,60**
Subtotale Nephrektomie + Nifedipin	4,39 ± 0,85*	44,0 ± 4,9**	51,5 ± 5,03**	2,50 ± 0,56*
Subtotale Nephrektomie + Moxonidin	5,22 ± 1,17**	43,7 ± 3,6**	51,1 ± 3,1**	2,85 ± 0,90*
Varianzanalyse	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

+ ) ohne elastische Fasern; \* p < 0,05 vs. unbehandelte subtotale Nephrektomie; <sup>+</sup> p < 0,05 vs. scheinoperierte Kontrolle

tration festgestellt [11]. Zum anderen führt umgekehrt die Korrektur der Anämie durch Therapie mit rekombinantem humanem Erythropoetin (rhEPO) zu einer Verbesserung (wenngleich nicht zur kompletten Normalisierung) der LVH des chronisch niereninsuffizienten Patienten.

Eine weitere und gänzlich neuartige Erklärung für die Entstehung der LVH bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wurde von London und Mitarbeitern vorgeschlagen [12]. Er konnte zeigen, daß die Elastizität der Aorta, gemessen anhand der Pulswellengeschwindigkeit, bei chronisch niereninsuffizienten Patienten deutlich reduziert ist.

Diese reduzierte Aortenelastizität führt zu einer Erhöhung der Blutdruckamplitude und zur Überhöhung des systolischen Spitzendrucks, ohne den mittleren arteriellen Druck zu beeinflussen. Eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks erhöht so die pulsatile Herzarbeit, d. h. die kinetische Energie, die notwendig ist, um das systolisch ausgeworfe-

ne Blut in der Aorta zu beschleunigen. Die Bedeutung dieses Punktes wird anhand einer experimentellen Untersuchung deutlich, bei der die Aorta reseziert und ein unelastischer Plastiktubus zwischen Herz und peripheren Arterien interponiert wurde. Bei derartig behandelten Hunden erhöhte sich die linksventrikuläre Masse trotz unverändertem mittlerem arteriellem Blutdruck. Neuere experimentelle Untersuchungen [13] bestätigen die Befunde von London. Bei subtotal nephrektomierten Tieren wurde bereits nach 2 Wochen eine signifikante Zunahme der aortalen Gefäßwanddicke im Vergleich zu Kontrolltieren gefunden wurde (Abb. 1, Tab. 1, 2). Stereologische und ultrastrukturelle Untersuchungen zeigten darüber hinaus, daß diese Gefäßwandverdickung auf einer Zunahme der extrazellulären Matrix und der Anzahl glatter Gefäßmuskelzellen bei gleichzeitiger Abnahme des Anteils an elastischen Fasern beruht (Tab. 3). Falls diese Befunde auf den Menschen übertragbar sind, würde sich hierdurch die bei chronisch niereninsuffizienten Patienten festgestellte Zunahme der aortalen Pulswellengeschwindigkeit mit gleichzeitiger Abnahme der aortalen Compliance erklären lassen.

Des Weiteren konnte in experimentellen Untersuchungen [8] eine signifikante Zunahme der Wanddicke peripherer Arterien und Venen (Mesenterialarterien und -venen) festgestellt werden (Tab. 1). Diese experimentell gewonnenen Befunde lassen sich durch Untersuchungen an humanem Gewebe bestätigen, wo eine deutliche Gefäßwandverdickung

kleiner subkutaner Arterien sowie peripherer Venen mit Media- und Intimaproliferation und vermehrter Kollageneinlagerung in der Gefäßwand festgestellt werden konnte (Abb. 2, 3). Weiterhin konnte in einer autoptischen Studie bei alters- und geschlechtsgematchten Patienten mit und ohne chronische Niereninsuffizienz eine deutliche, nicht atherosklerotisch bedingte Gefäßwandverdickung der Koronarien, die v.a. auf einer Mediahypertrophie beruht, festgestellt werden (Abb. 4). Im Gegensatz dazu waren die Flächen der atherosklerotischen Plaques vergleichbarer Gefäßprovinzen in beiden Gruppen vergleichbar.

Ein weiterer für die Pathogenese der LVH potentiell wichtiger Faktor ist die gesteigerte Aktivität des lokalen Renin-Angiotensin-Systems bei chronischer Niereninsuffizienz [14]. Obwohl die Plasma-Renin-Aktivität (PRA) normalerweise bei chronischer Niereninsuffizienz niedrig ist, bewirkt eine Langzeitbehandlung mit Captopril bzw. Enalapril zwar eine signifikante Abnahme, jedoch keine komplette Normalisierung der LVH. Dieser ACE-Hemmer-Effekt wurde sowohl bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz [15] als auch bei experimenteller Niereninsuffizienz (Tab. 4) nachgewiesen.

Worin liegt nun die besondere Bedeutung der LVH bei chronisch niereninsuffizienten Patienten und was sind mögliche funktionelle Konsequenzen?

Unter den zahlreichen Folgen der LVH, die auch bei nieren-gesunden Patienten identifiziert wurden, sind die im folgenden angeführten offenbar bei Patien-

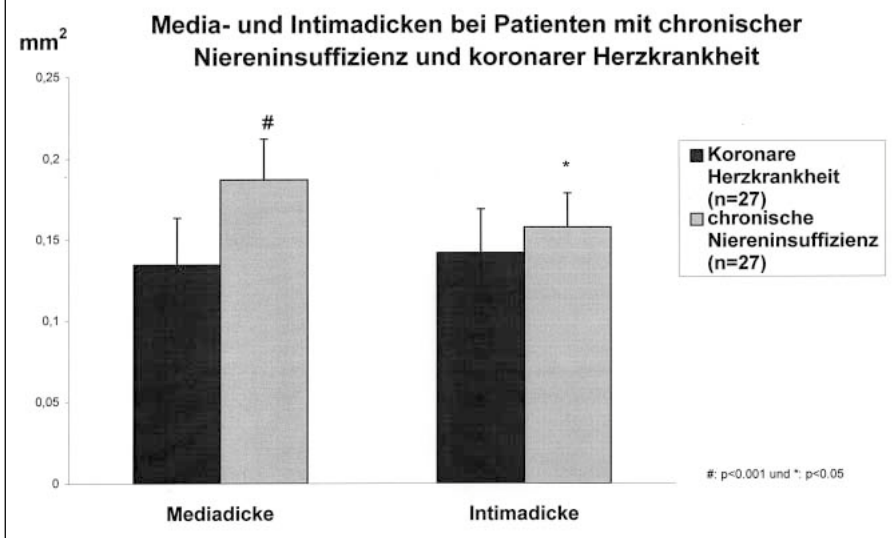
ten mit chronischer Niereninsuffizienz von besonderer Bedeutung:

1. eine veränderte Compliance mit einer erhöhten Abhängigkeit der linksventrikulären Füllung von den linksventrikulären Füllungsdrücken,
2. eine Reduktion der Koronarreserve und
3. eine erhöhte Arrhythmie-neigung.

Ruffmann und Mitarbeiter [16] untersuchten Dialysepatienten, die häufig hypotensive Episoden während Ultrafiltration zeigten, und fanden eine Erhöhung des Quotienten LVM / Herzvolumen im Vergleich zu Patienten ohne Hypotonie-Neigung. Diese Beobachtung läßt sich recht einfach durch die erhöhte Abhängigkeit der linksventrikulären Füllung vom linksatrialen Füllungsdruck bei gestörter LV-Compliance erklären. In Übereinstimmung mit dieser Erklärung wurde bei Patienten mit Hypotonie-neigung ein geringerer E/A-Quotient, d. h. eine Abnahme des Verhältnisses der Geschwindigkeit des frühdiastolischen passiven Einstroms zur aktiven atrialen Kontraktion, gefunden [16]. Der linksatriale Füllungsdruck steigt stärker an, wenn bei Patienten mit mangelnder Compliance des linken Ventrikels eine Hypervolämie auftritt. Diese Druckerhöhung prädisponiert dann wiederum zum Lungenödem.

Eine weitere wichtige Folgeerscheinung der LVH ist die Reduktion der Koronarreserve. Obwohl bislang keine direkten Messungen der Koronarreserve chronisch niereninsuffizienter Patienten mit LVH vorliegen, gibt es hierfür zahlreiche indirekte Hinweise [3].

Abbildung4: Media- und Intimadicken der Koronararterien alters- und geschlechtsgleicher Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz: Chronisch niereninsuffiziente Patienten zeigen eine signifikant höhere Intima- und v.a. Mediadicke der Koronararterien als nierengesunde Kontrollpatienten.



Es ist weiterhin bekannt, daß die LVH bei Patienten mit essentiell Hypertonus hochsignifikant mit der Entstehung von Kammerarrhythmie und Sekundenherztod (sudden death) vergesellschaftet ist. Beide Phänomene sind auch

bei Dialysepatienten sehr häufig und mit ischämischer Herzkrankheit assoziiert [17].

Eine LVH prädisponiert zur Entstehung von Arrhythmien v.a. wegen der erhöhten Leitfähigkeit

hypertrophierter Kardiomyozyten, wegen der persistierenden Erhöhung des zytosolischen Kalziums nach stattgehabter Erregung und wegen der verminderten Wiederaufnahme von Norepinephrin, was zu einem lokalen Katecholaminexzeß führt.

## 2. INTERSTITIELLE MYOKARDFIBROSE

Eine Expansion des kardialen Interstitiums wurde bereits Mitte dieses Jahrhunderts von Rössle [18] und Langendorf [19] beschrieben, geriet danach jedoch lange Zeit in Vergessenheit. Erst kürzlich wurde dieser Befund wieder in experimentellen und klinischen Untersuchungen aufgezeigt und näher charakterisiert [20, 21].

Klinisch-autoptische Untersuchungen zeigten, daß die interstitielle Fibrose bei Patienten mit

Tabelle 4: Längendichte der intramyokardialen Kapillaren, interkapilläre Distanzen und relatives linksventrikuläres Gewicht bei experimenteller Lang- (12 Monate) und Kurzzeitorämie (8 Wochen): Effekte einer antihypertensiven Behandlung (vgl. [9, 25])

Gruppen	Längendichte der Kapillaren (12 Mo.) (mm/mm <sup>3</sup> )	Längendichte der Kapillaren (8 Wo) (mm/mm <sup>3</sup> )	Interkapilläre Distanzen (µm)	Relatives linksventr. Gewicht (mg/g)
Scheinoperierte Kontrollen	3329 ± 194 <sup>+</sup>	3915 ± 645 <sup>+</sup>	17,4 ± 1,60*	1,89 ± 0,16 <sup>+</sup>
Unbehandelte subtotale Nephrektomie	2485 ± 264*	3036 ± 885	20,3 ± 3,94 <sup>+</sup>	2,31 ± 0,4*
Subtotale Nephrektomie + Ramipril	–	3452 ± 952	18,8 ± 2,58	1,79 ± 0,13*
Subtotale Nephrektomie + Nifedipin	–	3729 ± 594*	17,8 ± 1,49*	2,15 ± 0,52
Subtotale Nephrektomie + Moxonidin	–	3102 ± 575 <sup>+</sup>	18,01 ± 1,77 <sup>+</sup>	2,09 ± 0,38
Varianzanalyse	p < 0,01	p < 0,025	p < 0,025	p < 0,01

<sup>+</sup> p < 0,05 vs. unbehandelte subtotale Nephrektomie; \* p < 0,05 vs. scheinoperierte Kontrolle

chronischer Niereninsuffizienz stärker ausgeprägt ist, als bei Patienten mit primärem Hypertonus und Diabetes mellitus (Tab. 5). Weiterhin konnte dokumentiert werden, daß es sich hierbei nicht um den narbigen Ersatz von Parenchymnekrosen handelt, sondern um das Ergebnis einer primären Aktivierung der kardialen interstitiellen Fibrozyten. Mittels multivariater Regressionsanalyse konnte die chronische Niereninsuffizienz als unabhängige Determinante für das Vorliegen einer interstitiellen Myokardfibrose identifiziert werden [21]. Experimentelle Untersuchungen belegten auch nach subtotaler

Nephrektomie eine früh auftretende Aktivierung der interstitiellen Fibroblasten mit Kernschwellung, Expansion des Ergastoplasmas und Aktivierung des Golgi-Apparates [20]. Offenbar spielt insbesondere Parathormon (PTH) eine wichtige permissive Rolle bei der Aktivierung des kardialen Interstitiums bei chronischer Niereninsuffizienz (Tab. 6) [22].

Immunhistologische Untersuchungen mit dem Proliferationsmarker PCNA (proliferating cellular nuclear antigen) zeigen eine signifikante Zunahme der Zahl PCNA-positiver interstitieller Zellen bei experimenteller

Niereninsuffizienz [23]. Weiterhin wurde eine signifikant höhere interstitielle Expression des Wachstumsfaktors PDGF-AB (platelet derived growth factor) sowie der Matrixkomponenten Integrin- $\beta$  und Laminin bei subtotal nephrektomierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren beobachtet [23]. Darüberhinaus konnte mittels nicht-radioaktiver *in situ*-Hybridisierung eine Hochregulation der Renin-mRNA-Expression im Interstitium von Tieren mit akuter Niereninsuffizienz sowie eine Aktivierung der Angiotensinogen-mRNA-Bildung in der Leber nachgewiesen werden [23].

Tabelle 5: Myokardfibrose bei urämischen Patienten im Vergleich zu Patienten mit essentiellm Hypertonus (nach Mall et al. [21])

Grad der Myokardfibrose	Essentieller Hypertonus (n = 41)	Urämie ohne Dialyse (n = 33)	Urämie mit Kurzzeitdialyse (n = 42)	Urämie mit Langzeitdialyse (n = 60)
0	12,2 %	0	19,1 %	1,7 %
1	73,2 %	9,1 %	42,9 %	20,0 %
2	14,6 %	84,9 %	38,1 %	58,3 %
3	0	6,1 %	0	20,0 %

Tabelle 6: Effekt von Parathormon auf myokardiales Interstitium und intramyokardiale Arterien (vgl. [22, 29])

Gruppe	Volumendichte des nicht-vask. Interstitiums (Vol%)	Volumendichte der intramyokardialen Kapillaren (Vol%)	Volumendichte der Kardiomyozyten (Vol%)	Min. Wanddicke der intrakardialen Arterien ( $\mu\text{m}$ )	Wand-Lumen-Verhältnis intramyokardialer Arterien ( $\mu\text{m}/\mu\text{m}$ ) $\times 10^{-2}$
Scheinoperierte Kontrollen	1,36 $\pm$ 0,55 <sup>§</sup>	9,13 $\pm$ 1,45	89,6 $\pm$ 1,41	2,22 $\pm$ 0,25 <sup>+</sup>	6,6 $\pm$ 0,91 <sup>+</sup>
SNX unbehandelt, PT intakt	4,46 $\pm$ 0,74 <sup>*</sup>	7,12 $\pm$ 2,09	88,5 $\pm$ 1,69	2,76 $\pm$ 0,41 <sup>*</sup>	12,4 $\pm$ 3,90 <sup>*</sup>
SNX + PTX-Solvens	1,49 $\pm$ 0,49 <sup>§</sup>	7,94 $\pm$ 2,62	88,7 $\pm$ 2,64	2,08 $\pm$ 0,42 <sup>§</sup>	8,2 $\pm$ 2,34 <sup>§</sup>
SNX + PTX-1,34 rattenspez. PTH	4,71 $\pm$ 0,87 <sup>*</sup>	8,07 $\pm$ 1,54	87,6 $\pm$ 1,44	2,59 $\pm$ 0,54 <sup>*</sup>	10,5 $\pm$ 2,73 <sup>*</sup>
Varianzanalyse	p < 0,001	ns.	ns.	p < 0,05	p < 0,05

SNX: subtotale Nephrektomie; PT: Parathyroideae; PTX: Parathyroidektomie; <sup>+</sup> p < 0,05 versus SNX + PTX-1,34 rattenspez. PTH; <sup>\*</sup> p < 0,05 versus scheinop. Kontrolle; <sup>§</sup> p < 0,05 versus unbehandelt SNX, PT intakt

Diese Befunde sprechen für eine pathogenetische Rolle des Renin-Angiotensin-Systems in der Entstehung der interstitiellen Myokardaktivierung und werden weiter gestützt durch experimentelle Beobachtungen, die zeigen, daß die Expansion des kardialen Interstitiums durch frühzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern vollständig verhindert werden kann [9]. Sie wird auch durch Behandlung mit Endothelinantagonisten in nicht-blutdruckwirksamer Dosis vollständig verhindert, so daß daneben auch eine pathogenetische Rolle des Endothelinsystems zu diskutieren ist [23].

Zwar ist der Anstieg des Volumenanteils des interstitiellen Bindegewebes nach subtotaler Nephrektomie quantitativ eher bescheiden (d. h. von 1,4 % bei Kontrolltieren auf 4,5 % bei niereninsuffizienten Tieren, vgl. Tab. 6). Die absolute Zunahme der Volumenfraktion spiegelt jedoch nicht unbedingt die Auswirkung auf die Herzfunktion wider. Vielmehr sind für die funktionellen Konsequenzen die räumliche Anordnung der Bindegewebsfasern und die Zusammensetzung der Fasern (z. B. Kollagenisotypen) entscheidend. Wie von Weber und Mitarbeitern [24] ausführlich beschrieben, hat die Entstehung einer kardialen Fibrose erhebliche funktionelle Auswirkungen auf (i) die Dehnungs-Spannungs-Beziehung (stress-strain) während der systolischen Kontraktion, (ii) die linksventrikuläre Compliance während der diastolischen Füllung und (iii) die Entstehung von Arrhythmien. Letzteres ist zurückzuführen auf die Tatsache, daß die Ausbreitung der Erregungs-

welle durch den linken Ventrikel inhomogen wird, wenn Kollagenfasern mit hohem Widerstand zwischengeschaltet sind. Die Erregungsfront des Aktionspotentials wird dadurch fragmentiert. Dies begünstigt die Entstehung von Arrhythmien vom Reentry-Typ.

### 3. VERÄNDERUNGEN DER INTRAMYOKARDIALEN GEFÄSSE

Die Beobachtung, daß bei urämischen Patienten trotz unauffälliger Koronararterien kardiale Ischämien auftreten können [3], hat das Interesse am Befund struktureller bzw. funktioneller Veränderungen des intramyokardialen Gefäßbetts distal der epikardialen Zubringerarterien geweckt. Zur Zeit sind die Daten über die funktionellen Eigenschaften dieser Gefäße, z. B. bezüglich der Produktion von pressorischen Substanzen und Autacoiden (wie z. B. Endothelin und Stickstoffmonoxid) bzw. der Reaktion auf deren Freisetzung, widersprüchlich. Im Gegensatz dazu gibt es neuere Beobachtungen zu strukturellen Veränderungen dieser Gefäße, z. B. Reduktion der intramyokardialen Kapillarisation mit Erhöhung der interkapillären Sauerstoffdiffusionsstrecke und Wandverdickung kleiner intramyokardialer Arterien [8, 9, 25]. Die minimale Sauerstoffspannung ( $PO_2$ ) in Kardiomyozyten hängt von der maximalen Diffusionsstrecke, d. h. dem Abstand zwischen dem Zentrum der intramyokardialen Kapillaren und dem Zentrum des Kardiomyozyten, ab. Wie kürzlich gezeigt, ist die Längendichte der intramyokar-

dialen Kapillaren, d. h. die Gesamtlänge aller Kapillaren pro Volumen Myokard, im linken Ventrikel chronisch niereninsuffizienter Tiere im Vergleich mit Kontrollen bzw. Tieren mit renovaskulärem Hypertonus und vergleichbarer linksventrikulärer Hypertrophie signifikant vermindert [25]. Dies bedeutet, daß die chronische Niereninsuffizienz offenbar spezifisch die Angiogenese hemmt, die während der Massenzunahme des linken Ventrikels nach Hypertrophieinduktion nötig ist, um eine adäquate Kapillarisation des Myokards zu gewährleisten. Als Folge hiervon steigt die mittlere Diffusionsstrecke von 24  $\mu\text{m}$  bei Kontrolltieren auf 30  $\mu\text{m}$  bei chronischer Niereninsuffizienz (Tab. 4). Eine gleichartige Reduktion der intramyokardialen Kapillarisation des linken Ventrikels wurde in einer autoptischen Studie auch im Herzen chronisch niereninsuffizienter Patienten gesehen (Abb. 5).

Diese Befunde sind von großer Bedeutung für die Ischämietoleranz des Herzens und für die Frage der optimalen Hämoglobinkonzentration bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Letztere Frage ist von besonderer Bedeutung bei der Behandlung der Anämie chronisch niereninsuffizienter Patienten mit rekombinantem humanem Erythropoetin.

Die Mechanismen, welche bei experimenteller Niereninsuffizienz und bei chronisch niereninsuffizienten Patienten die Angiogenese im linken Ventrikel hemmen, sind gegenwärtig noch nicht geklärt. Die Tatsache, daß die Reduktion der intramyoko-

kardialen Kapillaren tierexperimentell durch Gabe von ACE-Hemmern, Endothelinrezeptorblockern und sympatholytischen Substanzen verhindert werden kann, spricht indirekt jedoch für eine Beteiligung dieser Systeme (Tab. 4).

Bei nierengesunden Patienten mit dem sog. Syndrom X [26], d. h. Patienten mit pektanginösen Beschwerden und reduzierter Koronarreserve trotz unauffälliger Koronararterien, wurde als histologisches Korrelat eine Wandverdickung kleiner intramyokardialer Arterien festgestellt [27]. In diesem Zusammenhang erhält die experimentelle Beobachtung einer Wandverdickung kleiner intramyokardialer Arterien bei

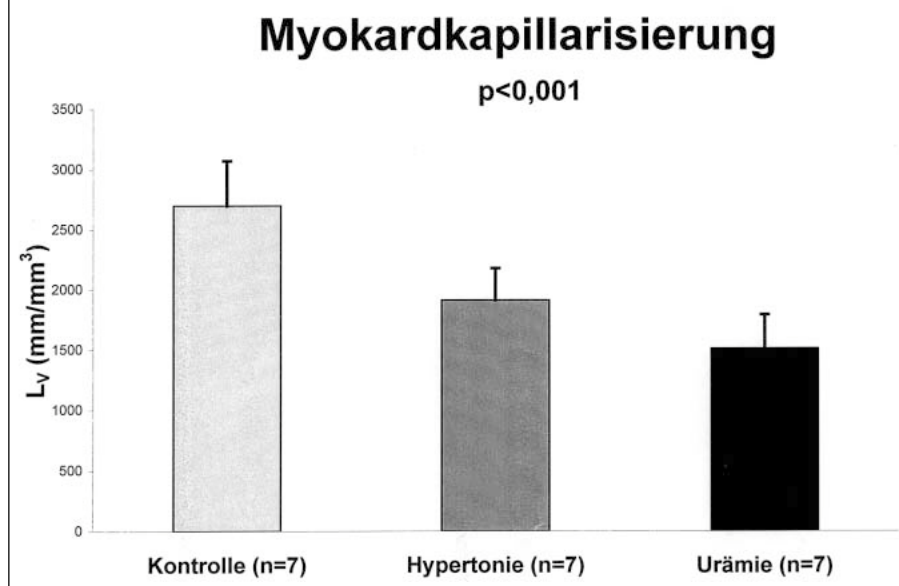
Niereninsuffizienz eine besondere Bedeutung [8, 9]. Dieser Befund könnte das häufige Vorkommen von Angina pectoris trotz unauffälliger Koronarien bei niereninsuffizienten Patienten erklären. Neuere Untersuchungen zeigten, daß die Verdickung der Gefäßwand mit einer deutlichen Hypertrophie der glatten Gefäßwandzellen sowie einer geringen Zunahme der Zellzahl einhergeht [28]. Offenbar ist Parathormon [29] auch für die Genese dieser Strukturveränderung ein wichtiger permissiver Faktor (Tab. 6). Eine Wandverdickung kleiner intramyokardialer und peripherer Arterien konnte sowohl in klinischen Untersuchungen [30] als auch histologisch bei Patienten mit langjähriger Dialysedauer

nachgewiesen werden (Abb. 2 und 3).

Immunhistologische Untersuchungen zeigen bei subtotal nephrektomierten Tieren eine signifikante Zunahme der Zahl PCNA-positiver, d. h. potentiell proliferationsaktiver Gefäßwandzellen, sowie eine signifikante Zunahme der Expression der Wachstumsfaktoren VEGF (vascular endothelial growth factor) und PDGF-AB sowie von Laminin, Integrin- $\beta$  und Aktin in der Wand kleiner intramyokardialer Arterien [23].

Experimentelle Untersuchungen zeigten darüber hinaus, daß sich die Gefäßwandverdickung der intramyokardialen Arterien durch eine frühzeitige antihypertensive Behandlung mit Endothelinrezeptorblockern und Kalzium-Antagonisten vollständig und mit ACE-Hemmern größtenteils verhindern läßt [9], was indirekt wiederum für eine pathogenetische Rolle dieser Systeme spricht.

Abbildung 5: Myokardkapillarisation bei nierengesunden, normotonen Patienten, Patienten mit Hypertonus und chronischer Niereninsuffizienz: Bei Patienten mit Hypertonus und linksventrikulärer Myokardhypertrophie ist die intramyokardiale Kapillarisation gemessen als Längendichte der Kapillaren signifikant geringer als bei nierengesunden, normotonen Patienten. Chronisch niereninsuffiziente Patienten zeigen eine linksventrikuläre Hypertrophie mit wiederum signifikant geringerer Kapillarlänge als hypertensive Patienten. Der Kapillarisationsgrad ist hierbei unabhängig vom Ausmaß der Myokardhypertrophie und der Myokardfibrose.



#### 4. SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK

In der Vergangenheit herrschte die naive Vorstellung, daß das erhöhte kardiale Risiko chronisch niereninsuffizienter Patienten nur auf eine beschleunigte Atherosklerose der Koronararterien zurückzuführen sei. Deren häufiges Vorkommen bei Niereninsuffizienz ist zwar unbestritten, doch zeigen neuere Untersuchungen, daß zusätzliche Faktoren eine wichtige Rolle in der Entstehung der erhöhten Ischämie-

empfindlichkeit des Myokards chronisch niereninsuffizienter Patienten spielen.

Unter diesen sind vor allem kardiovaskuläre Strukturveränderungen wie erhöhte linksventrikuläre Masse (LVH), interstitielle Myokardaktivierung mit kardialer Fibrose, strukturelle Abweichungen der intramyokardialen Mikrozirkulation sowie Veränderungen der Wand elastischer und peripherer Arterien von großer Bedeutung. Für den gegenwärtigen Stand der Diskussion ist von Interesse, daß diese strukturellen Herz- und Gefäßveränderungen sowohl in klinischen als auch in experimentellen Untersuchungen nachgewiesen und erfolgreich verhindert bzw. behandelt werden konnten.

Im Hinblick auf die Behandlung chronisch niereninsuffizienter Patienten ist es wichtig zu betonen, daß die Entstehung der LVH nicht allein durch einen erhöhten arteriellen Blutdruck bzw. eine Anämie zu erklären ist. Vielmehr spielen auch andere, insbesondere hormonelle Faktoren und aortale Gefäßveränderungen, die zu einer verminderten aortalen Compliance und erhöhter kinetischer Herzarbeit führen, eine wichtige pathogenetische Rolle. Diese Veränderungen treten sehr frühzeitig, d. h. im Stadium der kompensierten Retention bzw. bei moderater experimenteller Niereninsuffizienz, auf und zeigen unbehandelt einen progressiven Verlauf.

Die interstitielle Myokardfibrose bei chronischer Niereninsuffizienz, die das Ausmaß der Fibrose bei arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus weit

überschreitet, beeinflußt vor allem die mechanischen und elektrischen Eigenschaften des Herzens, während die mikrovaskulären Veränderungen den intramyokardialen Blutfluß kompromittieren und somit eine wesentliche Voraussetzung für die Entstehung einer Myokardischämie darstellen.

Ob und wie diese Veränderungen durch eine Erhöhung des Hämoglobingehalts beeinflußt werden können, ist eine wichtige Fragestellung, die jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht geklärt ist.

Bezüglich weiterer therapeutischer Maßnahmen sind aufgrund der experimentellen Ergebnisse und weniger klinischer Studien im Moment vor allem der Einsatz von ACE-Hemmern, sympatholytischen Substanzen und Kalzium-Antagonisten als sog. Strukturprotektiva zu diskutieren.

Aufgrund neuerer experimenteller Untersuchungen ist darüberhinaus zukünftig auch eine wichtige Rolle der Endothelinantagonisten in der Prävention und Therapie kardiovaskulärer Veränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz denkbar.

---

## DANKSAGUNG

---

Die vorliegende Arbeit wurde unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Am 93/23), der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg, der Fa. Baxter Healthcare, USA und der Else-Kröner-Fresenius Stiftung.

Herrn Professor Dr. Dr. h.c. H. F. Otto, Ärztlicher Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Heidelberg, gebührt an dieser Stelle herzlicher Dank für die kontinuierliche Unterstützung der zugrundeliegenden Forschungsaktivitäten.

Herrn Professor Dr. G. Mall, Direktor des Pathologischen Instituts der Städtischen Kliniken Darmstadt, und Herrn Professor Dr. Dr. h.c. mult. E. Ritz, Ärztlicher Leiter der Sektion Nephrologie der Medizinischen Klinik der Universität Heidelberg, sei herzlich für die hervorragende langjährige Zusammenarbeit gedankt.

Dres. G. Kronenberg, C. Nichols, S. R. Orth, U. Schwarz und J. Törnig seien für ihre Hilfe bei der Durchführung der experimentellen Untersuchungen bedankt.

Frau Zlata Antoni, Herrn Dipl. Ing. Harald Derks, Frau Gudrun Gorsberg, Frau Diana Lutz, Herrn Peter Rieger und Frau Dipl. Biol. Sabine Wessels gebührt Dank für ihre exzellente technische Unterstützung.

## Literatur:

1. US Renal Data System. Causes of death. Annual Data Report. The National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 1995; 14: 79–90.
2. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 697–701.
3. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA. Dialysis ischemic heart disease: insights from coronary angiography. *Kidney Int* 1984; 25: 653–9.
4. Foley RN, Parfrey PS, Hefferton D, Singh I, Simms A, Barrett BJ. Advance prediction of early death in patients starting maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 836–45.
5. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 36: 286–90.
6. Rambašek M, Ritz E, Mall G, Mehls O, Katus H. Myocardial hypertrophy in rats with renal insufficiency. *Kidney Int* 1985; 28: 775–87.
7. Parfrey PS, Foley KN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1277–85.
8. Amann K, Wiest G, Neusüß R, Irzyniec T, Ritz E, Mall G. Vascular hypertrophy in uremia is independent of hypertension. *Am J Hypert* 1995; 8: 409–17.
9. Törnig J, Amann K, Ritz E, Nichols C, Zeier M, Mall G. Arteriolar wall thickening, capillary rarefaction and interstitial fibrosis in the heart of rats with renal failure: the effects of ramipril, nifedipine and moxonidine. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 667–75.
10. Hüting J, Kramer W, Schütterle G, Wizemann V. Analysis of left ventricular changes associated with chronic hemodialysis. *Nephron* 1988; 49: 284–90.
11. Silberberg JS, Rahal DP, Patton DR, Sniderman AD. Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 1989; 64: 222–4.



## Prof. Dr. med. Kerstin Amann

Von 1983 bis 1989 Studium der Humanmedizin an der Ruprechts-Karls-Universität, Heidelberg. Von 1990 bis 1991 AIP am Pathologischen Institut der Universität Heidelberg (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. H. F. Otto). Von 1991 bis 1992 wissenschaftliche Assistentin in der

Herzchirurgischen Abteilung der Universität Heidelberg (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. S. Hagl) im Rahmen der pathologischen Facharzt-ausbildung. Von 1992 bis 1999 wiss. Assistentin am Pathologischen Institut der Universität Heidelberg. Seit 1.9.1999 Extraordinaria (C3) für Nephropathologie am Pathologischen Institut der Universität Erlangen-Nürnberg.

Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, Deutsche Gesellschaft für Herz-Kreislaufforschung, Internationale Akademie für Pathologie (IAP), European Dialysis and Transplantation Association/European Renal Association (EDTA/ERA), American Society of Nephrology (ASN), International Society of Heart Research (ISHR) und European Council for Blood Pressure and Cardiovascular Research (ECCR).

## Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Kerstin Amann  
Pathologisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg  
D-91054 Erlangen, Krankenhausstraße 8–10  
E-mail: kerstin.amann@patho.imed.uni-erlangen.de

12. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F, Chedid K, London AM. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1990; 37: 137–42.
13. Amann K, Wolf B, Nichols C, Törnig J, Schwarz U, Zeier M, Mall G, Ritz E. Aortic changes in experimental renal failure – hyperplasia of hypertrophy of smooth muscle cells? *Hypertension* 1997; 29: 770–5.
14. Kakinuma Y, Kawamura T, Bills T, Yoshioka T, Ichikawa I, Fogo A. Blood pressure independent effect of angiotensin inhibition on vascular lesions of chronic renal failure. *Kidney Int* 1992; 42: 46–55.
15. Cannella G, Paoletti E, Delfino E, Pelosos G, Molinari S, Traverso GB. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive dialysed uremic patients on long term antihypertensive therapy. *Kidney Int* 1993; 44: 881–6.
16. Ruffmann K, Mandelbaum, Bommer J, Schmidly M, Ritz E. Doppler echocardiographic findings in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 426–31.
17. Wizemann V, Blank S, Kramer W. Diastolic dysfunction of the left ventricle in dialysis patients. *Contrib Nephrol* 1994; 106: 106–9.
18. Rössle R. Über die seröse Entzündung der Organe. *Virchows Arch* 1943; 311: 252–84.
19. Langendorf K, Pirani CL. The heart in uremia. *Am Heart J* 1947; 33: 282–307.
20. Mall G, Rambašek M, Neumeister A, Kollmar S, Vetterlein F, Ritz E. Myocardial interstitial fibrosis in experimental uremia. Implications for cardiac compliance. *Kidney Int* 1988; 33: 804–11.

21. Mall G, Huther W, Schneider J, Lundin P, Ritz E. Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 39–44.
22. Amann K, Wiest G, Klaus G, Ritz E, Mall G. The role of parathyroidhormone in the genesis of interstitial cell activation in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1814–9.
23. Ritz E, Amann K, Törnig J, Schwarz U, Stein G. Some cardiac abnormalities in renal failure. *Advances in Nephrology*, Vol. 27. Mosby, St. Louis, USA, 1998; 85–103.
24. Weber KT, Sun Y, Tyagi SC, Cleutjens J-P. Collagen network of the myocardium: function, structural remodeling and regulatory mechanisms. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 279–92.
25. Amann K, Wiest G, Zimmer G, Gretz N, Ritz E, Mall G. Reduced capillary density in the myocardium of uremic rats. A stereological study. *Kidney Int* 1992; 42: 1111–7.
26. Opherk D, Mall G, Zebe H, Schwarz F, Weihe E, Manthey J, Kübler W. Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation* 1984; 69: 1–7.
27. Schwarzkopff B, Motz W, Frenzel H, Vogt M, Knauer S, Strauer BE. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation* 1993; 88: 993–1003.
28. Törnig J, Gross ML, Simonaviciene A, Mall G, Ritz E, Amann K. Hypertrophy of intramyocardial arteriolar smooth muscle cells in experimental renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 77–83.
29. Amann K, Törnig J, Flechtenmacher Ch, Nabokov A, Mall G, Ritz E. Blood pressure independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uremia – evidence for a permissive action of PTH. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2043–8.
30. Barenbrock M, Spieker C, Laske V, Heidenreich S, Hohage H, Bachmann J, Hoeks APG, Rahn KH. Studies of vessel wall properties in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1994; 45: 1397–400.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)