



UNIVERSITÄT  
LEIPZIG

# Die Niere- Ein Beitrag zum Lernprogramm „Toxnetz-Explorer“

**Abschlussarbeit im Postgradualstudium  
Toxikologie und Umweltschutz der  
Universität Leipzig**

Eingereicht von

Dr. rer. nat. Dipl.-Ing. Regina Sander

(Chemikerin)

aus Darmstadt

**Abgabedatum: 05. September 2019**



## Inhaltsverzeichnis

Ausgearbeitete Themenschwerpunkte zur Niere für das Lernprogramm „Toxnetz-Explorer“

Die einzelnen Kapitel sind in der elektronischen Version über Hyperlinks direkt anwählbar.

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	5
1. <a href="#">Einleitung</a>	11
2. <a href="#">Anatomische Lage der Niere</a>	12
2.1. <a href="#">Aussehen und Form</a>	12
2.2. <a href="#">Anatomische Lage im menschlichen Körper</a>	12
2.3. <a href="#">Aufbau und morphologische Gliederung der Niere</a>	14
2.4. <a href="#">Feinbau und funktionelle Einheiten der Niere</a>	16
2.4.1. <a href="#">Nephron</a>	16
2.4.2. <a href="#">Juxtaglomerulärer Apparat</a>	23
2.5. <a href="#">Blutversorgung und Innervation</a>	24
2.5.1. <a href="#">Gefäßversorgung der Niere</a>	24
2.5.2. <a href="#">Innervation</a>	26
3. <a href="#">Funktion und Aufgaben der Niere</a>	26
3.1. <a href="#">Glomeruläre Filtration und Autoregulation des renalen Blutdrucks</a>	27
3.2. <a href="#">Resorption und Sekretion - Transportmechanismen</a>	29
3.3. <a href="#">Regulation des Wasser-Elektrolyt-Haushaltes</a>	32
3.3.1. <a href="#">Resorption von Wasser und Konzentrierung des Harns</a>	32
3.3.2. <a href="#">Resorption und Sekretion von organischen Stoffen</a>	36
3.3.2.1. <a href="#">Resorption und Sekretion von Harnstoff</a>	36
3.3.2.2. <a href="#">Resorption von Zucker: Glucose</a>	37
3.3.2.3. <a href="#">Resorption von Aminosäuren, Peptiden und Proteinen</a>	38
3.3.2.4. <a href="#">Sekretion von organischen Anionen und Kationen</a>	42
3.3.3. <a href="#">Resorption und Sekretion von verschiedenen anorganischen Stoffen und Ionen</a>	45
3.3.3.1. <a href="#">Resorption von Natrium- und Chlorid-Ionen</a>	45
3.3.3.2. <a href="#">Resorption von Phosphat, Calcium- und Magnesium- Ionen</a>	47
3.3.3.3. <a href="#">Resorption und Sekretion von Kalium-Ionen</a>	50
3.4. <a href="#">Regulation des Säure-Base-Haushalts</a>	52
3.4.1. <a href="#">Sekretion von Protonen und Resorption von Hydrogencarbonat</a>	53
3.4.2. <a href="#">Ausscheidung von Ammoniak und Ammonium-Salzen</a>	55
3.4.3. <a href="#">Ausscheidung von titrierbaren Säuren</a>	56

3.5. <a href="#">Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)</a>	57
3.6. <a href="#">Beteiligung an Glucose-Synthese als Gluconeogenese</a>	60
3.7. <a href="#">Bildung von Calcitriol</a>	62
4. <a href="#">Nephrotoxizität</a>	63
4.1. <a href="#">Pathologische Mechanismen von nephrotoxisch bedingten Nierenschäden</a>	63
4.2. <a href="#">Renale Wirkungsorte nephrotoxischer Stoffe</a>	68
4.2.1. <a href="#">Schäden am Glomerulus</a>	69
4.2.2. <a href="#">Schäden am proximalen Tubulus</a>	70
4.2.3. <a href="#">Schäden an der Henle-Schleife, am distalen Tubulus und Sammelrohr</a>	70
4.2.4. <a href="#">Schäden an den Papillaren</a>	71
4.3. <a href="#">Biochemische Mechanismen der renalen Zellschädigung</a>	71
4.4. <a href="#">Spezifische nephrotoxische Substanzen</a>	75
4.4.1. <a href="#">Schwermetalle</a>	75
4.4.1.1. <a href="#">Quecksilber</a>	76
4.4.2. <a href="#">Halogenierte Kohlenwasserstoffe</a>	78
4.4.2.1. <a href="#">Chloroform</a>	79
4.4.3. <a href="#">Arzneimittel</a>	80
4.4.3.1. <a href="#">Antibiotika- Aminoglykoside</a>	81
4.4.3.2. <a href="#">Analgetika- Paracetamol</a>	82
4.4.3.3. <a href="#">Zytostatika- Cis-Platin</a>	83
5. <a href="#">Glossar</a>	87
6. <a href="#">Literaturverzeichnis</a>	95
7. <a href="#">Zusammenfassung</a>	107
<b>Anhang</b>	
Eidesstattliche Erklärung	109
Lebenslauf	111

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

**Abbildung 1:** Struktureller Aufbau der Arbeit.

**Abbildung 2:** handelsübliche Schweineniere.

**Abbildung 3:** Lage der Nieren im Retroperitonealraum eingelagert in die Capsula adiposa und die Faszis renalis im Sagittalschnitt durch das Hilum renalis

**Abbildung 4:** Lage der Nieren im Retroperitonealraum unterhalb der Rippenbögen auf Höhe der 11-12. Rippe

**Abbildung 5:** Kontaktflächen der Nieren zu den verschiedenen Bauchorganen.

**Abbildung 6:** Anatomische Lage der Nieren beim Menschen.

**Abbildung 7:** Makroskopischer Aufbau der Niere. Rechte Niere von hinten betrachtet

**Abbildung 8:** Schematische Darstellung der funktionalen Anatomie der Niere.

**Abbildung 9:** Schematische Darstellung des Nierenkörperchens mit Kapillarknäuel und Bowman-Kapsel.

**Abbildung 10:** REM Aufnahmen eines Glomerulus. Obere Reihe: REM-Aufnahmen eines Kapillarknäuels in verschiedenen Vergrößerungen. Unter Reihe: REM-Aufnahme einer gebrochenen Kapillare mit Blick in das Innere der Kapillare.

**Abbildung 11:** Verschiedene Anschnitte eines Kapillarknäuels. Erkennbar sind die Mesangiumzellen zwischen benachbarten Kapillaren.

**Abbildung 12:** links: Schematische Darstellung eines Nierenkörperchens mit den fenestrierten Endothel der Kapillarschlingen mit den Filtrationschlitzten; rechts: REM-Aufnahme der gefenesterten Endothels einer glomerulären Kapillare; unten: Schematische Darstellung einer Kapillarschlinge mit einer Vergrößerung der Kapillarmembran. Zu sehen sind die Schlitzmembranen auf der Harnseite der Membranwand.

**Abbildung 13:** Schematischer Aufbau der Säugerniere. Links ist der Querschnitt der Niere gezeigt. In der weiteren Vergrößerung ist der Glomerulus mit den zu- und abführenden Blutgefäßen und weiter ein Ausschnitt einer Kapillare dargestellt. Rechts zeigt die Kapillare mit den aufliegenden Podozyten, die dreischichtige glomeruläre Filtrationsbarriere gezeigt. Diese besteht aus fenestrierten Endothel, glomerulärer Basalmembran (GBM) und Podozyten, zwischen deren Fußfortsätzen die Schlitzmembran ausgebildet wird.

**Abbildung 14:** Schematische Darstellung der Nierenkanälchen mit den verschiedenen Abschnitten.

**Abbildung 15:** Histologie der Niere. Schematische Darstellung der unterschiedlichen Epithelzellen in den verschiedenen funktionellen Abschnitten der Niere

**Abbildung 16:** Querschnitt durch den geraden Teil (Pars recta) des proximalen Tubulus und durch mehrere distale Tubuli. Durch den hohen Bürstensaum aus dichtstehenden Mikrovilli ist der proximale Tubulus gut von den distalen Tubuli zu unterscheiden. (Färbung: Azan; Präparat von Prof. Dr. Wilhelm Kriz, Heidelberg; Vergrößerung 800-fach.)

**Abbildung 17:** Schematische Darstellung der Nierenarterien und Nierenvenen

**Abbildung 18:** Schematische Darstellung der Verzweigung der Nierenarterie am bzw vor den Nierenhilum

**Abbildung 19:** Schematische Darstellung des intrarenalen Gefäßsystems und die Anordnung der Gefäße in Bezug zum Tubulussystem.

**Abbildung 20:** grafischer Zusammenhang zwischen renaler Durchblutung (RBF) und der glomerulären Filtrationsrat (GFR). Im Bereich des systemischen Blutdrucks zwischen 80 und 180 mmHg liegt der Autoregulationsbereich der Niere. In diesem Bereich ist die RFB annähernd konstant und ermöglicht eine konstante GFR.

**Abbildung 21:** Schematische Darstellung des effektiven Filtrationsdrucks in den Nierenkapillaren. Sowohl der kolloidosmotische Druck im Blut als auch der hydrostatische Druck in der Bowman-Kapsel wirken dem Blutdruck entgegen. Aus diesem Grund liegt der effektive Filtrationsdruck bei lediglich 18 mmHg am Kapillaranfang.

**Abbildung 22:** Schematische Darstellung der verschiedenen Transportprozess im Tubulus. Es wird zwischen der aktiven, energieverbrauchenden (1, rot) und passiven (2, orange bzw. 3, gelb) Resorption unterschieden. Die passive Resorption kann bei neutralen findet bei negativ geladenen Stoffen über ein vorgelagertes Gleichgewicht zwischen der negativ geladenen Spezies und der neutralen Spezies des Stoffes statt. Wobei die neutrale Spezies einfacher die Membranwände überwinden kann (2, orange). Die Sekretion kann in eine tranzelluläre und eine zelluläre Sekretion eingeteilt werden. Bei einer tranzelluläre Sekretion müssen immer zwei verschiedene Membranen überwunden wobei meist eine Membran meist über einen aktiven Transportprozess passiert wird (4, blau). Die zelluläre Sekretion kann wieder passiv (5, grün) und aktiv (6, violett) erfolgen.

**Abbildung 23:** Schematische Darstellung der verschiedenen Stofftransporte entlang des Nephrons. Die verschiedenen Transportvorgänge (passiver oder aktiver Transport) werden in Abbildung 22 erläutert. In Rot sind die aktiven und in Gelb die passiven Resorptionsvorgänge dargestellt. Grüne Pfeile stellen die passive zelluläre Sekretion und violette Pfeile die aktive zelluläre Sekretion dar. In blau sind die aktiven tranzellulären Transportvorgänge gezeigt.

**Abbildung 24:** Schematische Darstellung der Transportvorgänge in verschiedenen Nephronabschnitten. In jeden Abschnitt finden bestimmte Transportvorgänge statt.

**Abbildung 25:** Schematische Darstellung der Resorptionsorte verschiedener Stufe entlang des Nephrons. Wasser wird im proximalen Tubulus, im absteigenden Teil der Henle-Schleife, sowie im gewundenen Teil des distalen Tubulus, Verbindungsstück und im Sammelrohr rückresorbiert. Der aufsteigende Teil der Henle-Schleife ist undurchlässig für Wasser.

**Abbildung 26:** oben: Schematische Darstellung des Osmolalitätsverlaufes von der Nierenrinde in das Nierenmark in Richtung der Papillen. Unten: Verlauf der Harn-Osmolalität über die verschiedenen Abschnitte des Nephrons

**Abbildung 27:** Wassertransport im absteigenden Teil der Henle-Schleife sowie im Sammelrohr erfolgt über Aquaporine

**Abbildung 28:** Schematische Darstellung der Wasserpermeabilität in den verschiedenen Nephron-Abschnitten. Die Abszisse ist logarithmisch abgebildet. Im proximalen Tubulus und im absteigenden Teil der Henle-Schleife ist die Permeabilität der Membran für Wasser am höchsten. Im distalen Tubulus ist sie am geringsten. Im Sammelrohr ist die Permeabilität stark Vapsporin abhängig, was durch die grünen Balken dargestellt ist.

**Abbildung 29:** Chemische Struktur von Harnstoff.

**Abbildung 30:** Schematische Darstellung der Harnstoff-Zirkulation über das Nephron

**Abbildung 31:** Chemische Struktur von Glucose.

**Abbildung 32:** Darstellung der resorbierten und ausgeschiedenen Menge an Glucose

**Abbildung 33:** Schematische Darstellung des Glucose-Transports im proximalen Tubulus luminal über SGLT1/2-Transporter und basolateral über GLUT2-Uniporter

**Abbildung 34:** Chemische Struktur der 20 natürlichen proteinogenen Aminosäuren

**Abbildung 35:** Chemische Struktur von oben Glutathion und unten von Angiotensin II.

**Abbildung 36:** Schematische Darstellung der Resorption von Oligopeptiden nach der Spaltung mit extrazellulären Peptidasen in Form der jeweiligen freien Aminosäuren

**Abbildung 37:** Chemische Struktur von Carnosin.

**Abbildung 38:** Schematische Darstellung des Membran-Transportes von Dipeptiden über Peptidtransporter mittels eines gerichteten  $H^+$ -Gradienten und von Oligopeptiden nach der Spaltung mit extrazellulären Peptidase als freie Aminosäuren

**Abbildung 39:** Schematische Darstellung des Resorptionsprozesses von Proteinen über Rezeptor-vermittelte Endozytose

**Abbildung 40:** Schematische Darstellung der Transport-Prozesse von organischen anionischen Stoffen vom Blut in das Lumen der proximalen Tubulus-Zellen

**Abbildung 41:** Schematische Darstellung der Transport-Prozesse von organischen kationischen Stoffen vom Blut in das Lumen der proximalen Tubulus-Zellen. Stoffen vom Blut in das Lumen der proximalen Tubulus-Zellen.

**Abbildung 42:** Schematische Darstellung der Ausbildung des Natrium-Gradienten im proximalen Tubulus.

**Abbildung 43:** Schematische Darstellung der Natrium- und Chlorid-Transport-Mechanismen in den unterschiedlichen Abschnitten des Tubulus.

**Abbildung 44:** Schematische Darstellung der Resorption von anorganischen Phosphaten im Tubulus und verschiedene Einflussfaktoren, die die Ausscheidung erhöhen oder erniedrigen können.

**Abbildung 45:** Schematische Darstellung der Resorptionsorte in Nephron für Phosphat-, Calcium und Magnesium-Ionen. Während Phosphate fast ausschließlich im proximalen Tubulus resorbiert werden, findet die Resorption von Calcium- und Magnesium-Ionen über den gesamten Tubulus statt.

**Abbildung 46:** Schematische Darstellung der aktiven Calcium-Resorption im distalen Konvolut und im Verbindungsstück.

**Abbildung 47:** Schematische Darstellung der aktiven Magnesium-Resorption im distalen Konvolut und im Verbindungsstück.

**Abbildung 48:** Schematische Darstellung der Resorption und Sekretion von Kalium-Ionen entlang des Nephrons. Während in proximalen Tubulus und in der Henle-Schleife ausschließlich die Resorption stattfindet, kann im Verbindungstubulus und im Sammelrohr neben der Resorption auch die Sekretion von Kalium-Ionen stattfinden.

**Abbildung 49:** Schematische Darstellung verschiedener Einflussfaktoren auf der Sekretion von Kalium-Ionen.

**Abbildung 50:** Schematische Darstellung der Sekretionsorte von Protonen und die der Protonen-Sekretion zugrunde liegenden Mechanismen.

**Abbildung 51:** Schematische Darstellung der Reaktionen und Transportprozesse von Hydrogencarbonat.

**Abbildung 52:** Sekretion und Ausscheidung von Ammoniak und Ammonium-Ionen entlang des Nephrons.

**Abbildung 53:** Schematische Darstellung des Säure-Base-Umsatzes einer durchschnittlichen Person mit normaler Ernährung.

**Abbildung 54:** Bändermodell des Enzyms Renin.

**Abbildung 55:** Schematische Darstellung der Bildung von Angiotensin II aus Angiotensinogen. Struktur von Angiotensinogen aus

**Abbildung 56:** Abfolge der Aminosäuren-Sequenz des Vasopressin. Das Peptidhormon besteht aus neun Aminosäuren und besitzt eine intramolekulare Disulfidbindung und einen amidierten C-Terminus.

**Abbildung 57:** Chemische Struktur von Aldosteron (links) und Adrenalin (rechts).

**Abbildung 58:** Schematische Darstellung der Reaktionskaskade im Citratzyklus bei der Umsetzung von  $\alpha$ -Ketoglutarat zu Oxalacetat.

**Abbildung 59:** Schematische Darstellung der Gluconeogenese in den Nieren.

**Abbildung 60:** chemische Struktur von dem Calcitriol-Vorläufer 25(OH)Vitamin-D<sub>3</sub> (rechts) und Calcitriol (links).

**Abbildung 61:** Die verschiedenen Mechanismen der Reduktion der GFR. A) die GFR hängt allgemein von 4 Faktoren ab. B) Verringerung der GFR als Folge einer afferente arteriolarer Verengung mit reduziertem Blutfluss. C) Die Bildung von Blockaden im Tubulus erhöht den Druck in den Tubulus-Röhren. D) Rückfluss des glomerulären Filtrates.

**Abbildung 62:** Schematische Darstellung der morphologischen und strukturellen Veränderungen, welche zu einer Abnahme der GFR in einer akuten renalen Schädigung führen können.

**Abbildung 63:** Postulierter Mechanismus der Bildung von Zell-Aggregaten, welche zu einer Tubulus-Obstruktion führen können.

**Abbildung 64:** Zelluläre Antwort auf Wachstumsfaktoren. Schematische Darstellung der unterschiedlichen Wirkungen von Wachstumsfaktoren.

**Abbildung 65:** Übersicht von ortsspezifischen Biomarker, verbreitete nephrotoxische Substanzen und Schädigungsmechanismen.

**Abbildung 66:** Nephrotoxische Substanzen mit den Glomerulus als primären Wirkungsort. Links: Cyclosporin; Mitte: Amphoricin B; rechts: Gentamicin C1.

**Abbildung 67:** Chemische Strukturen von nephrotoxischen Stoffen toxische Wirkung am distalen Tubulus. Link: Cis-Platin; Rechts: Methoxyfluran.

**Abbildung 68:** potentielle Stellen, wo eine nephrotoxische Substanz die strukturellen und funktionellen Einheiten stören kann.

**Abbildung 69:** Schematische Darstellung der beiden Mechanismen des Zelltods

**Abbildung 70:** Vergleich der Konzentrationsabhängigkeit der beiden Mechanismen des Zelltodes.

**Abbildung 71:** Schematische Darstellung der verschiedenen Wege zu einer Schädigung der Zellen über kovalente oder nicht-kovalente Bindung an zelluläre Makromoleküle vor oder nach der Metabolisierung oder über oxidativen Stress.



**Abbildung 72:** vereinfacht schematische Darstellung der Lipidperoxidation durch reaktive Sauerstoffspezies.

**Abbildung 73:** Schematische Darstellung von mitochondrialen Zielen von nephrotoxischen Substanzen. 1) NADH-Dehydrogenasen; 2) Succinat-Dehydrogenasen; 3) Coenzym-Q-Cytochrom C-Reduktasen; 4) Cytochrom C; 5) Cytochrom C Oxidasen; 6) Cytochrom Aa<sub>3</sub>; 7) H<sup>+</sup>-P<sub>i</sub>-Cotransporter; 8) F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>-ATPasen; 9) ATP/ADP-Translokasen; 10) Protonophore; 11) Substrat-Transporter

**Abbildung 74:** Schematische Darstellung der verschiedenen Mechanismen des transmembranen Transports von Quecksilber

**Abbildung 75:** Schematische Darstellung der Aufnahmen von halogenierten Kohlenwasserstoffen und den Glutathion- und Cystein-Konjugaten in die Zelle des proximalen Tubulus

**Abbildung 76:** Metabolisierung von Chloroform

**Abbildung 77:** Chemische Struktur der Aminoglykoside Streptomycin (links) und die Grundstruktur der Gentamicine (rechts).

**Abbildung 78:** Hauptmetabolisierungswege von Paracetamol.

**Abbildung 79:** Cis-Platin Aktivierung und Induktion von DNA-Schäden. A) Die Aktivierung erfolgt über einen Ligandenaustausch von einem oder beiden Chlor-Liganden mit Wasser. B) die gebildeten Hydrate bilden mit der DNA kovalente Bindungen aus. Hauptsächlich werden Intrastang-Addukte gebildet, aber auch die Bildung von Interstang-Verknüpfungen sind möglich

**Tabelle 1:** Abschnitte des Nierenkanälchens sowie die Lage und Funktion der einzelnen Abschnitte

**Tabelle 2:** Aminosäuren im menschlichen Plasma (tabellarische Zusammenstellung)

**Tabelle 3:** Übersicht verschiedener organische Anionen und Kationen

**Tabelle 4:** verschiedene Klassen von nephrotoxischen Stoffen und typische Vertreter

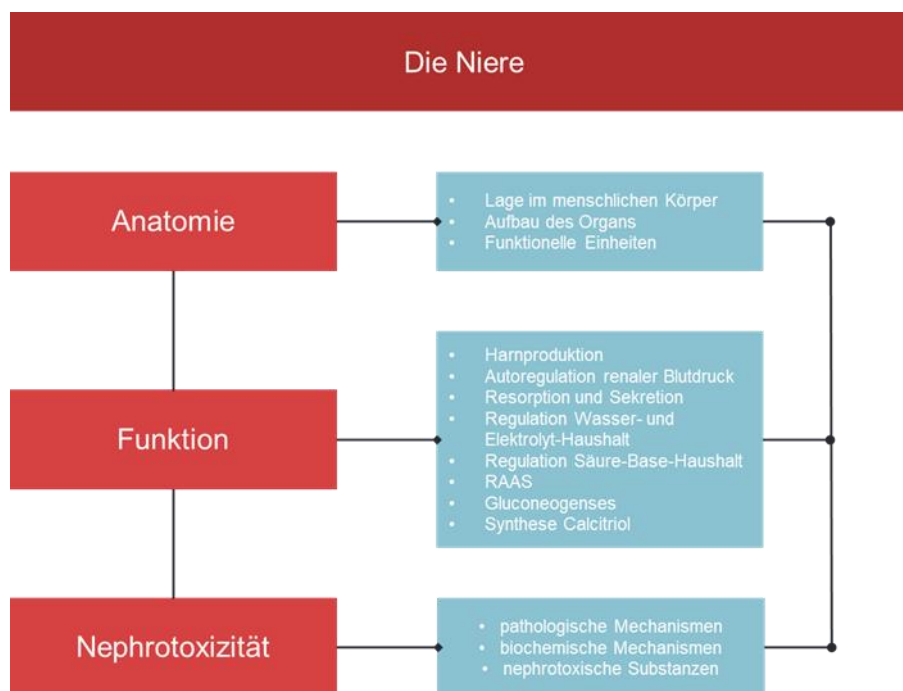


## 1. Einleitung

Im Rahmen des Postgradualen Studiengangs „Toxikologie und Umweltschutz“ der Universität Leipzig wird ein interaktives Lernprogramm- der „Toxnetz-Explorer“- in Zusammenarbeit mit der Firma EFFIGOS AG entwickelt. Dieser soll den Studenten des Aufbaustudiums eine Unterstützung im selbstständigen Erarbeiten von relevanten Inhalten bieten. Ein Explorer der Firma EFFIGOS ist eine interaktive Lern-, Lehr- und Präsentationsanwendung, welche für ein bestimmtes Themengebiet unterschiedliche Inhalte in Form von graphischen, animierten und textbasierten Darstellungsformen bereithält und dem Nutzer durch verschiedene Präsentationstools, Mediatheken und animierten Sequenzen eine individuelle Lern- und Weiterbildungsmöglichkeit bietet.

Der „Toxnetz-Explorer“ soll den Studierenden des Postgradual Studiengangs „Toxikologie und Umweltschutz“ der Universität Leipzig im Allgemeinen ein umfängliches Bild des menschlichen Körpers und im Speziellen seiner einzelnen Organe und deren physiologischen Funktionen, sowie den spezifischen Intoxikationen geben.

In dieser Arbeit soll die inhaltliche Grundlage des Lernprogramms „Toxnetz-Explorer“ für die Niere bereitgestellt werden. Die Arbeit ist in verschiedenen, logisch aufeinander aufbauenden Kapiteln gegliedert, welche aber auch alleine für sich Einblicke in einen bestimmten Bereich der Niere hinsichtlich ihres Aufbaus, ihrer funktionellen Einheiten, Funktion und letztendlich auch in die Nephrotoxizität geben.



**Abbildung 1:** Struktureller Aufbau der Arbeit.

Die unterschiedlichen Kapitel enthalten Hyperlinks zur Verknüpfung von zusammenhängenden Inhalten und erlauben somit dem Nutzer und Entwickler eine einfache Navigation. Darüber hinaus wurden weitere Hyperlinks in die Kapitel mit kurzen Erläuterungen und Begriffsbestimmungen eingefügt, welche in der Explorer-Anwendung in Form von Tool-Tipps (Mouse-Over-Pop Up-Fenster) genutzt werden können. Die verschiedenen Arten an Links sind in unterschiedlichen Farben im Dokument dargestellt. In [blauer](#) Farbe sind die Hyperlinks für die Tool-Tipp-Inhalte, in [orange](#) sind die Hyperlinks mit inhaltlichen Verknüpfungen dargestellt.

## 2. Anatomische Lage der Niere

### 2.1. Aussehen und Form

Die Nieren sind paarig angelegte Organe des Harnsystems und haben bei einem Erwachsenen eine Länge von etwa 12 cm, eine Breite von 5-6 cm eine Dicke von ca. 4 cm. Sie haben die charakteristische Form einer Bohne und wiegen jeweils 120-200 g, wobei die rechte Niere meist etwas kleiner als die Linke ist. Die Nieren weisen eine physiologische Beweglichkeit mit der Atmung auf, dabei kann eine Differenz von bis zu 3 cm zwischen Ein- und Ausatmung entstehen. Die gesunde Niere hat eine rot-braune Farbe.



Abbildung 2: handelsübliche Schweineniere.

### 2.2. Anatomische Lage im menschlichen Körper

Beim Menschen liegen die Nieren außerhalb der Bauchfellhöhle im **Retroperitonealraum** unterhalb des Zwerchfells. Sie sind von einer Fettkapsel (**Capsula adiposa**) und einer sackartigen Faszie, der sogenannten **Fascia renalis** umschlossen. Zusammen mit den **Blutgefäßen** stützen und stabilisieren die **Nierenfaszie** und das **retroperitoneale** Fettgewebe die Nieren (Abbildung 3). Die architektonische Einheit aus Niere, **Capsula adiposa** und **Faszia renalis** wird oft auch als Nierenlager bezeichnet.

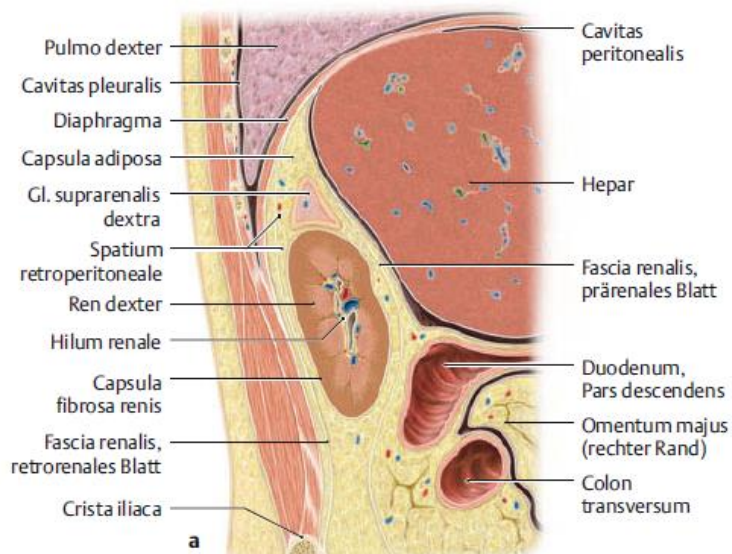
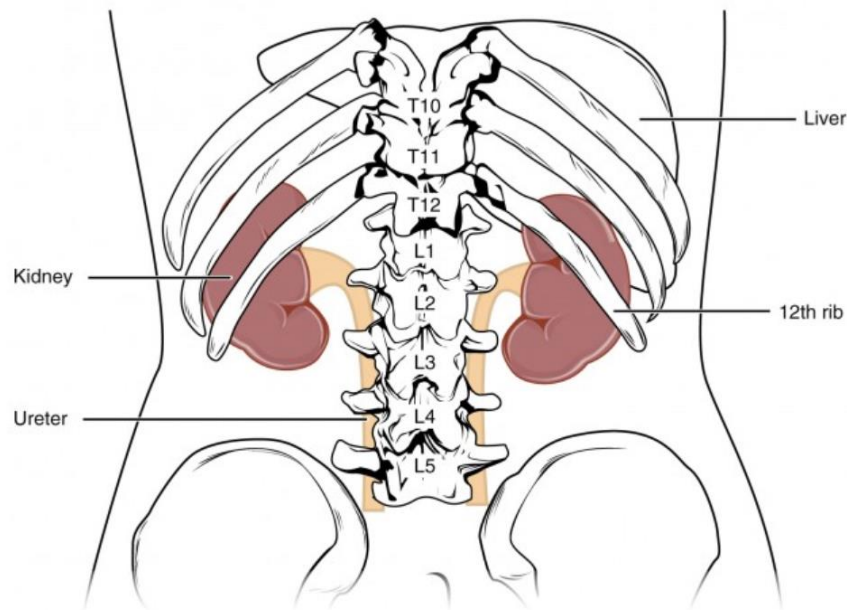


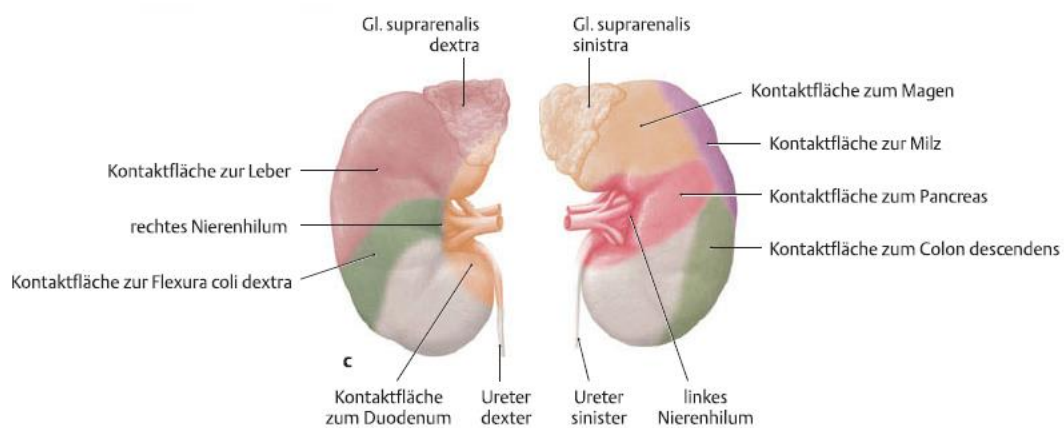
Abbildung 3: Lage der Nieren im Retroperitonealraum eingelagert in die Capsula adiposa und die Faszis renalis im Sagittalschnitt durch das Hilum renalis. [1]

Die Nieren liegen rechts und links neben der Wirbelsäule, wobei sich der obere Rand auf der Höhe des untersten Brustwirbels in Bereich der 11.-12. Rippe befindet. Die unteren Pole der Niere liegen auf der Höhe des 2.-bzw 3. Lendenwirbels (Abbildung 4).



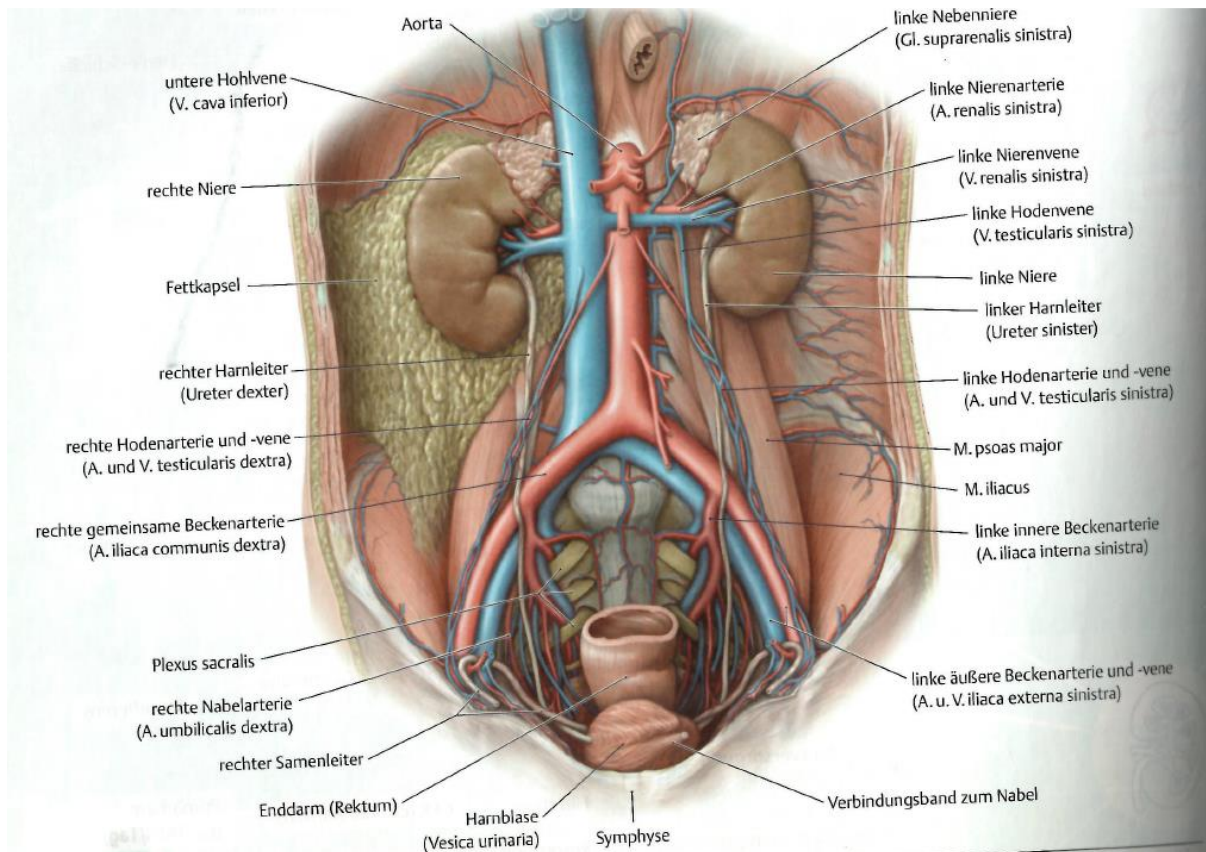
**Abbildung 4:** Lage der Nieren im Retroperitonealraum unterhalb der Rippenbögen auf Höhe der 11-12. Rippe. [2]

Auf den oberen Polen der Nieren sitzen jeweils die [Nebennieren](#), wie kleine Hauben. Neben dem unmittelbaren Kontakt zu den [Nebennieren](#) haben die Nieren Kontaktflächen zu mehreren Organen des Bauchraums (Abbildung 5). Die linke Niere wird von Magen, Milz, Pancreas und dem mittleren Teil des Dickdarms, dem Grimmdarm (Colon descendens) überlagert und hat über eine kleine dreieckige Fläche Kontakt zum Bauchfell (graue Fläche in Abbildung 5). Die rechte Niere wird größtenteils von der Leber überlagert (braune Fläche in Abbildung 5), hat aber auch kleinere Kontaktflächen zu Grimmdarm und Duodenum.



**Abbildung 5:** Kontaktflächen der Nieren zu den verschiedenen Bauchorganen. [1]

Bedingt durch die Größe und räumliche Nähe der Leber liegt die rechte Niere etwa 2 cm tiefer als die linke Niere (Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Anatomische Lage der Nieren beim Menschen. [3]

### 2.3. Aufbau und morphologische Gliederung der Niere

Makroskopisch besitzt die Niere einen oberen und einen unteren Nierenpol, sowie einen äußeren und inneren Nierenrand. Mittig am inneren Nierenrand liegt das **Nierenhilum**, an dem **Blutgefäße** und Harnleiter (Ureter) ein- und austreten. Die Oberfläche der Niere ist von einer festen bindegewebsartigen Organkapsel überzogen, der **Capsula fibrosa**. Die **Capsula fibrosa** lässt sich bei einem gesunden Organ leicht abziehen und gibt die darunterliegende Capsula subfibrosa frei, welche nicht abgezogen werden kann und sich im Fasergestüt der **Nierenpyramiden** fortsetzt.

Im Längsschnitt der Niere lassen sich von außen nach innen drei Teilbereiche erkennen: im äußeren Bereich die **Nierenrinde** (**Cortex renalis**) gefolgt von dem **Nierenmark** (**Medulla renalis**) und die Nierenkelche, welche in das Nierenbecken münden (Abbildung 7).

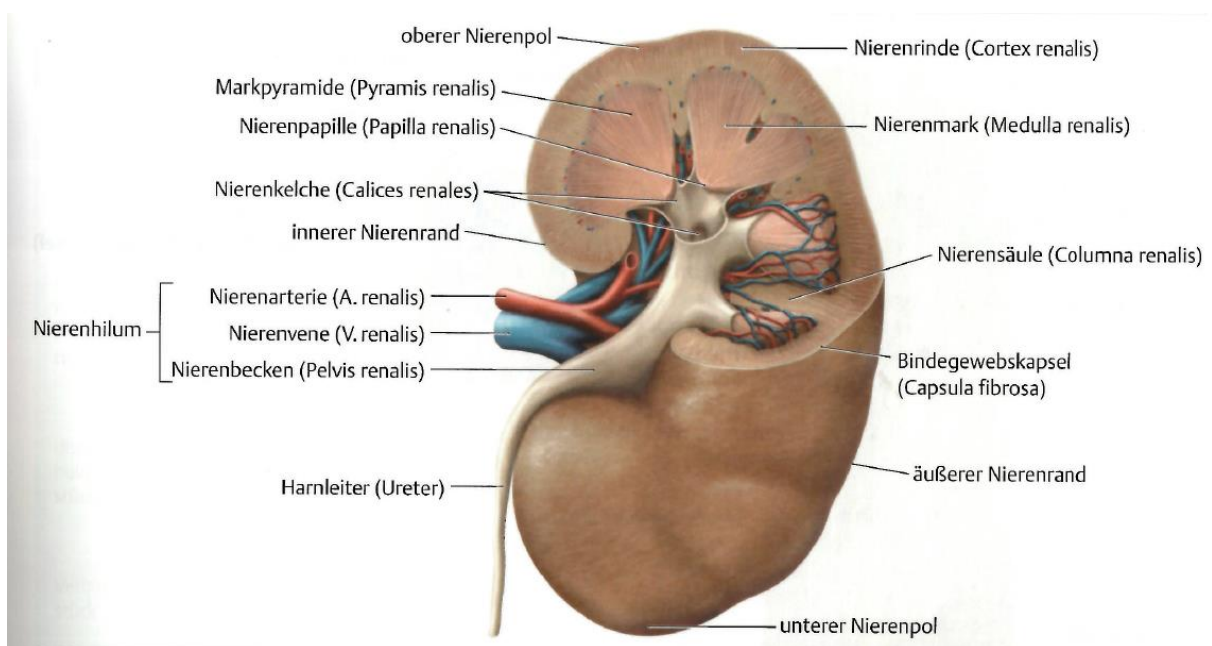
Die **Nierenrinde** teilt das **Nierenmark** durch sogenannte Nierensäulen (Bertinische Säulen; Columnae renalis) in **Nierenpyramiden** (Pyramides renalis) und umgibt diese fast vollständig. Das **Nierenmark** verläuft zwischen der Pyramidenbasis und der **Capsula fibrosa** sowie zwischen den Seitenflächen der **Markpyramiden**. Nur die Nierenpapillen an den Spitzen der Markpyramiden sind nicht von der **Nierenrinde** umgeben.

Das **Nierenmark** besteht aus 8-14 kegelförmigen Pyramiden (Pyramides renalis). Diese Pyramiden enthalten parallel verlaufende Kanälchen, welche im Längsschnitt des Organs für eine feine Längsstreifung der Markpyramiden sorgen.

Die Markpyramiden zeigen im Sagittalschnitt unterschiedliche Gebiete, die auf die Anordnung der verschiedenen Abschnitte der **Nierenkanälchen** zurückzuführen ist. Es wird zwischen einer hellen

inneren Zone und einer dunkleren äußeren Zone unterschieden. Die Basis der Pyramiden zeigt in Richtung der Nierenkapsel und der sich verjüngende Teil der Pyramiden, die Pyramidenspitzen (Papillare renalis) öffnen sich in die Nierenkelche (Calices renalis). Die Papillare renalis sind kegelförmig und haben zahlreiche kleine Öffnungen, die Foramina papillaria. Diese entsprechen den Öffnungen kleiner Gänge (Ductus papillares), durch welche der Harn in die Nierenkelche abfließen kann. Durch diese vielen Öffnungen sind die Pyramidenspitzen löchrig wie ein Sieb, weshalb sie auch Area cribrosa genannt werden. Die Nierenkelche vereinigen sich zum Nierenbecken (Pelvis renalis) und stellen bereits den ersten Teil des [ableitenden Harnsystems](#) dar.

Von den [Markpyramiden](#) ziehen sich [Markstrahlen](#) als eine Art Ausläufer in die [Nierenrinde](#) in Richtung der Bindegewebskapsel, wodurch in den Rindenbereichen zwischen diesen [Markstrahlen](#) das sogenannte [Rindenlabyrinth](#) entsteht. Die [Nierenrinde](#) erhält dadurch ihre typische streifenartige Struktur.



**Abbildung 7:** Makroskopischer Aufbau der Niere. Rechte Niere von dorsal betrachtet. [3]

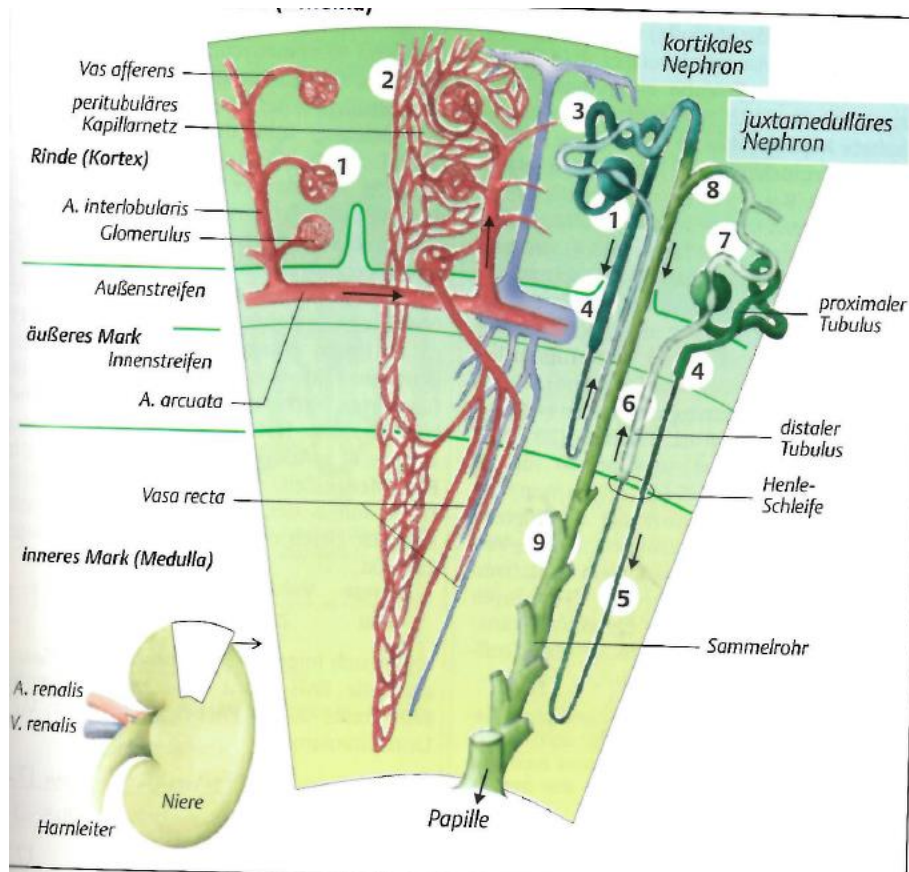
Das [Nierenmark](#) und die [Nierenrinde](#) sind deutlich unterscheidbare Bereiche, welche sich aus der Anordnung der [funktionalen Baueinheiten](#) der Niere, der [Nephronen](#) ergeben. Morphologisch werden die [Markpyramiden](#) und die sie umgebenden [Nierenrinde](#) als eine größere funktionelle Einheit betrachtet, den Nierenlappen (Lobus renalis oder Renculus). Eine weitere morphologische Einheit, die sogenannten [Nierenläppchen](#), werden aus den [Markstrahlen](#) und dem umgebenen [Rindenlabyrinth](#) gebildet.

## 2.4. Feinbau und funktionelle Einheiten der Niere

Die Hauptfunktionen der Niere werden durch drei morphologische Strukturen bestimmt:

[Nephronen](#), [intrarenale Blutgefäße](#) und [juxtaglomerulärer Apparat](#).

Die [Nephronen](#) sind die kleinste Funktionseinheit in der Niere und hauptverantwortlich für die Produktion und die [Aufkonzentrierung](#) des Harns. Die intrarenalen [Blutgefäße](#) sind durch ihre spezielle Anordnung an den in den Nephronen ablaufenden Prozesse der Harnproduktion und -konzentration beteiligt. Der [juxtaglomeruläre Apparat](#) dient hauptsächlich der [Autoregulation](#) der Niere (Abbildung 8).



**Abbildung 8:** Schematische Darstellung der funktionalen Anatomie der Niere. [4]

### 2.4.1. Nephron

In einer Niere existieren rund 1-1,4 Millionen Nephronen, welche die grundlegende funktionelle Einheit für die Bildung des letztendlich aus dem Körper ausgeschiedenen Harns ist.

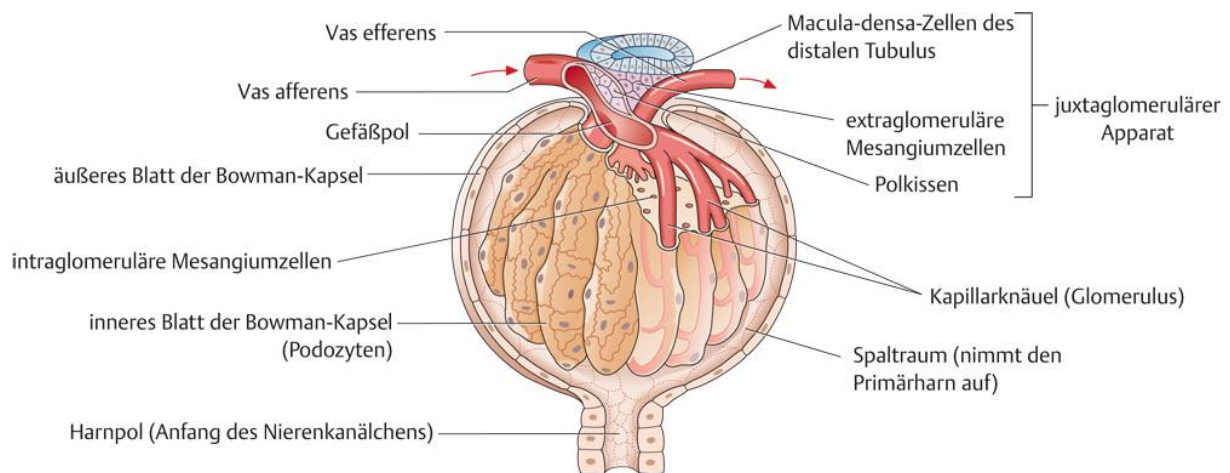
In den Nephronen können zwei funktionelle Strukturen unterschieden werden, die [Nierenkörperchen](#) ([Corpusculum renale](#)) und die [Nierenkanälchen](#) (Tubulus renalis). Je nach Lage des Nephrons werden zwischen zwei verschiedenen Populationen unterschieden. In den Nierensäulen zwischen den [Markpyramiden](#) sind die sogenannten juxtamedullären Nephronen vermehrt zu finden, welche von den oberflächennahen, kortikalen Nephronen morphologisch unterschieden werden (siehe hierzu [Abbildung 8](#) und auch [Henle-Schleife](#)).

Die Nierenkörperchen liegen in der [Nierenrinde](#) und bilden den [Primärharn](#), eine Vorstufe des ausgeschiedenen Urins. Sie lassen sich ebenfalls in zwei verschiedene Abschnitte einteilen, welche

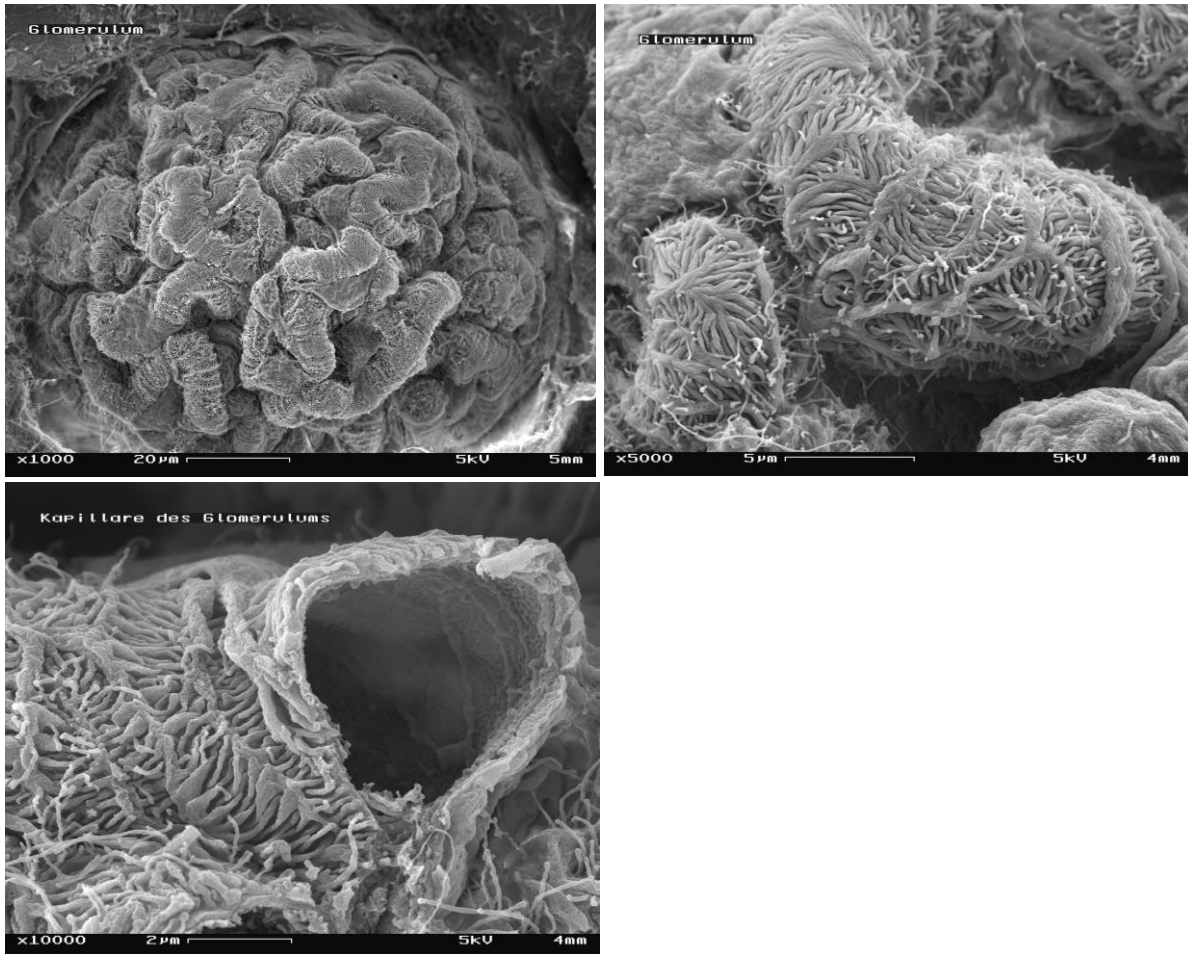


jeweils unterschiedliche Funktionen ausführen. Der schematische Aufbau eines Nierenkörperchen bestehend aus dem Kapillarknäul (**Glomerulus**) und der den Glomerulus umschließenden Bowman-Kapsel (Abbildung 9). Die Bowmankapsel besteht aus einem inneren, viszeralem Blatt und einem äußeren, parietalen Blatt, mit einem dazwischen liegenden schmalen Spalt. Das innere Blatt der Bowmankapsel umschließt das Kapillarknäul und liegt diesem direkt auf (siehe Abbildung 9). Das parietale Blatt der Bowman-Kapsel grenzt das Nierenkörperchen gegenüber dem umliegenden Gewebe ab. Zwischen den beiden Blättern liegt ein kleiner Spalt, in welchem das Ultrafiltrat des **Primärharns** aus dem Blutplasma abgegeben wird. Die Bowman-Kapsel ist am Harnpol in die **Nierenkanälchen** geöffnet. Diese Öffnungen zeigen immer in Richtung des **Nierenmarks**.

Der Glomerulus ist ein komplexes Knäul aus ca. 30-40 parallelen, sehr feinen Kapillarschlingen. Die Blutversorgung des **Nierenkörperchens** wird über die **Vas afferens** (zuführendes Gefäß) und die **Vas efferens** (abführendes Gefäß) gewährleistet. Das über die Arteriola glomerularis efferens abgeführte Blut hat einen fast unveränderten Sauerstoffgehalt. Die Eintrittsstellen beider Gefäße liegen räumlich sehr dicht beieinander und bilden zusammen den Gefäßpol des **Nierenkörperchen**. Der Gefäßpol ist immer in Richtung äußere Nierenkapsel orientiert.

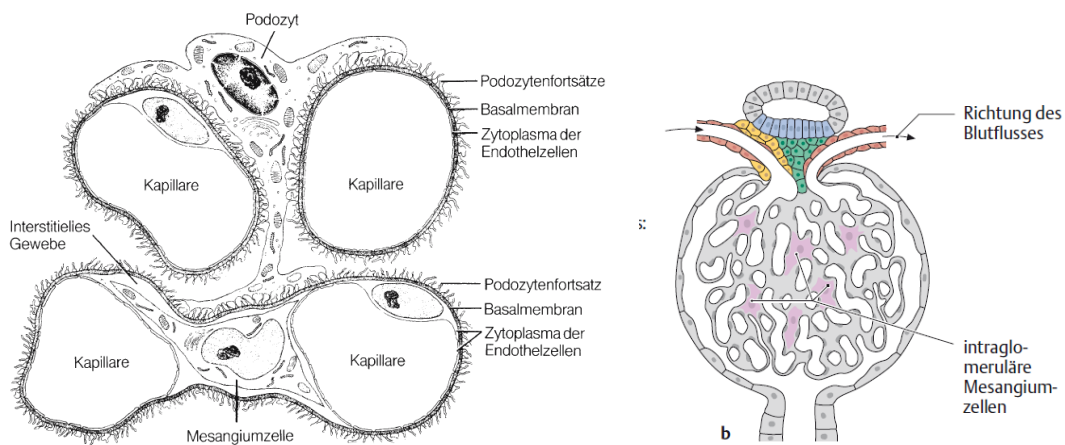


**Abbildung 9:** schematische Darstellung eines Nierenkörperchens mit Kapillarknäul und Bowman-Kapsel. [3]



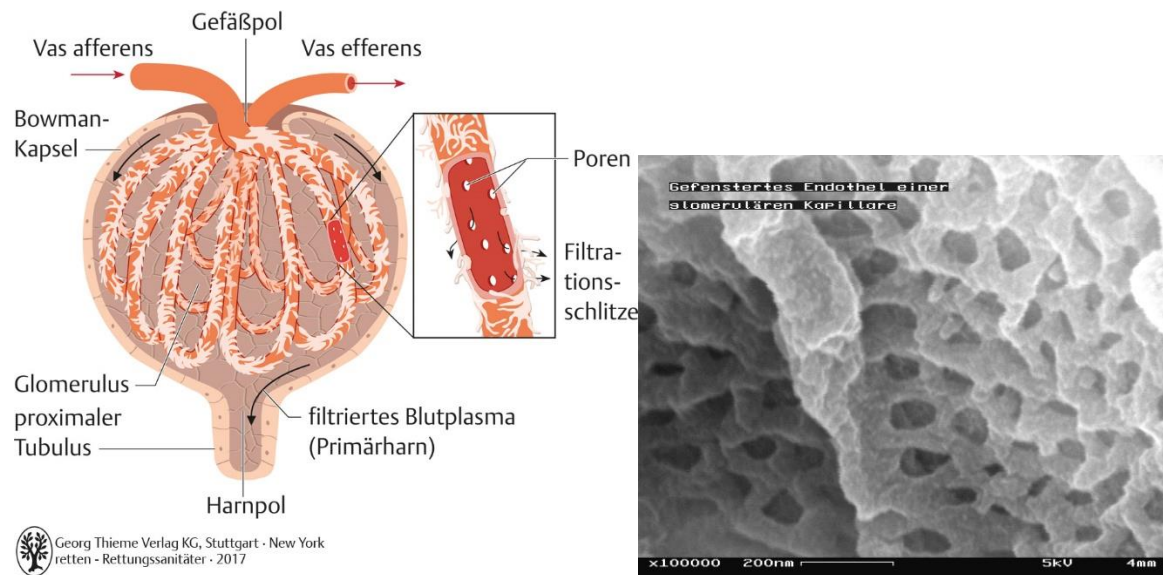
**Abbildung 10:** REM Aufnahmen eines Glomerulus. Obere Reihe: REM-Aufnahme eines Kapillarknäuls in verschiedenen Vergrößerungen. Unter Reihe: REM-Aufnahme einer gebrochenen Kapillare mit Blick in das Innere der Kapillare. [5]

Zwischen den Kapillarschlingen liegen die intraglomeruläre Mesangiumzellen, welche die Kapillarschlingen stützen und phagozytosefähig sind. Sie sind in der Lage, die Basalmembran der **Bowmankapseln** abzubauen zu können (Abbildung 11).

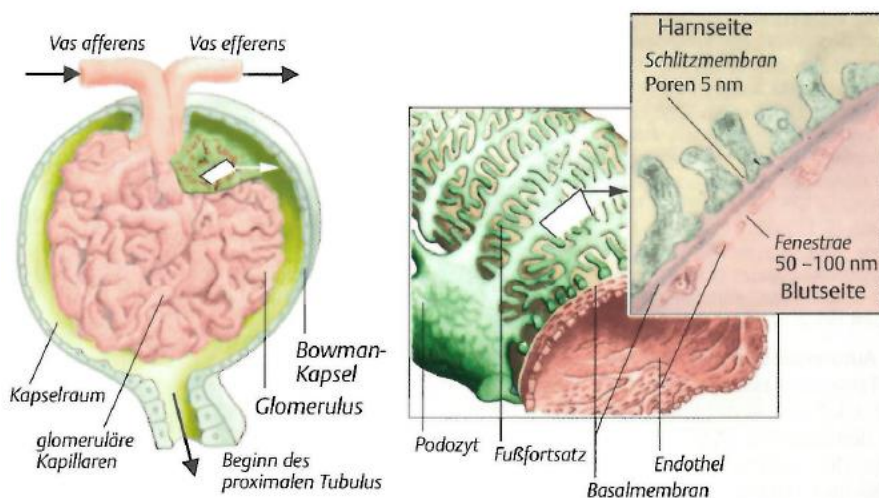


**Abbildung 11:** Verschiedene Anschnitte eines Kapillarknäuls. Erkennbar sind die Mesangiumzellen zwischen benachbarten Kapillaren. links [6] ; rechts [7]

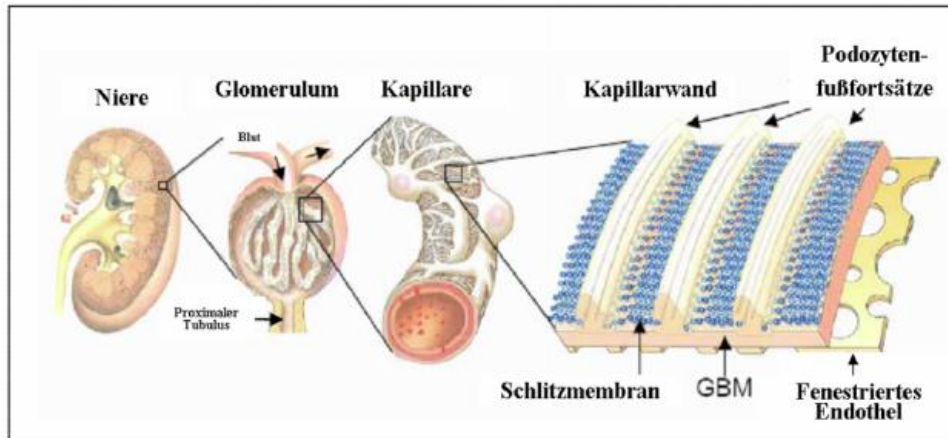
Die Wand der glomerulären Kapillarschlingen besteht aus mit Poren versehenen Endothel und einer dicken Basalmembran, welche von Podozyten (Füßchenzellen) des innersten Blattes der **Bowman-Kapsel** überzogen ist. Die Podozyten haben kleine Poren zwischen ihren Fortsätzen, welche als eine Art Filtrationsschlitz dienen und mit einer Schlitzmembran verschlossen sind. Dieser spezielle Aufbau der Wand der Kapillarschlingen erlaubt den **Durchtritt** von Wasser und anderen Plasmabestandteilen bis zu 70 kDa (Abbildung 12).



Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart - New York  
retten - Rettungsanleiter · 2017

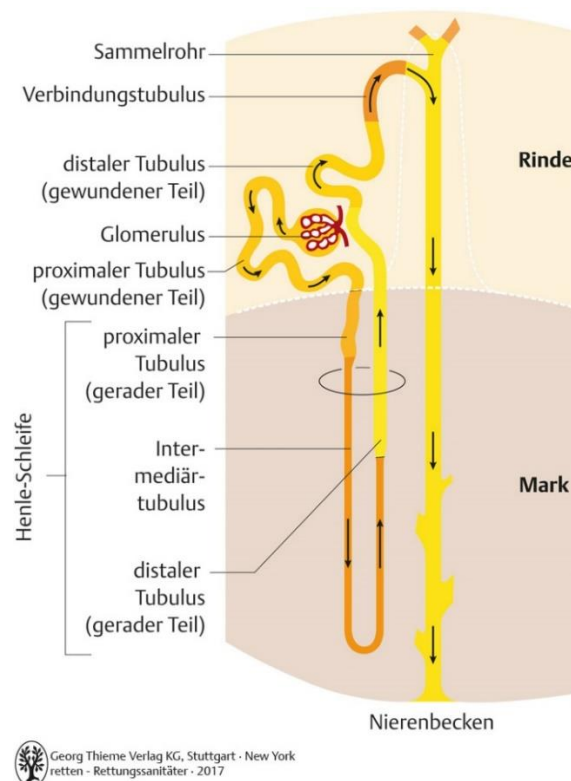


**Abbildung 12:** links: Schematische Darstellung eines Nierenkörperchen mit dem charakteristischen Endothel der Kapillarschlingen und den Filtrationsschlitzten. [8]; rechts: REM-Aufnahme des gefenesterten Endothels einer glomerulären Kapillare. [5]; unten: schematische Darstellung einer Kapillarschlinge mit einer Vergrößerung der Kapillarmembran. Zu sehen sind die Schlitzmembranen auf der Harnseite der Membranwand. [4]



**Abbildung 13:** Schematischer Aufbau der Säugerniere. Links ist der Querschnitt der Niere gezeigt. In der weiteren Vergrößerung ist der Glomerulus mit den zu- und abführenden Blutgefäßen und weiter ein Ausschnitt einer Kapillare dargestellt. Rechts ist der Aufbau der dreischichtige glomeruläre Filtrationsbarriere gezeigt. Diese besteht aus mit Poren versehenen Endothel, glomerulärer Basalmembran (GBM) und Podozyten, zwischen deren Fußfortsätzen die Schlitzmembran ausgebildet wird [9].

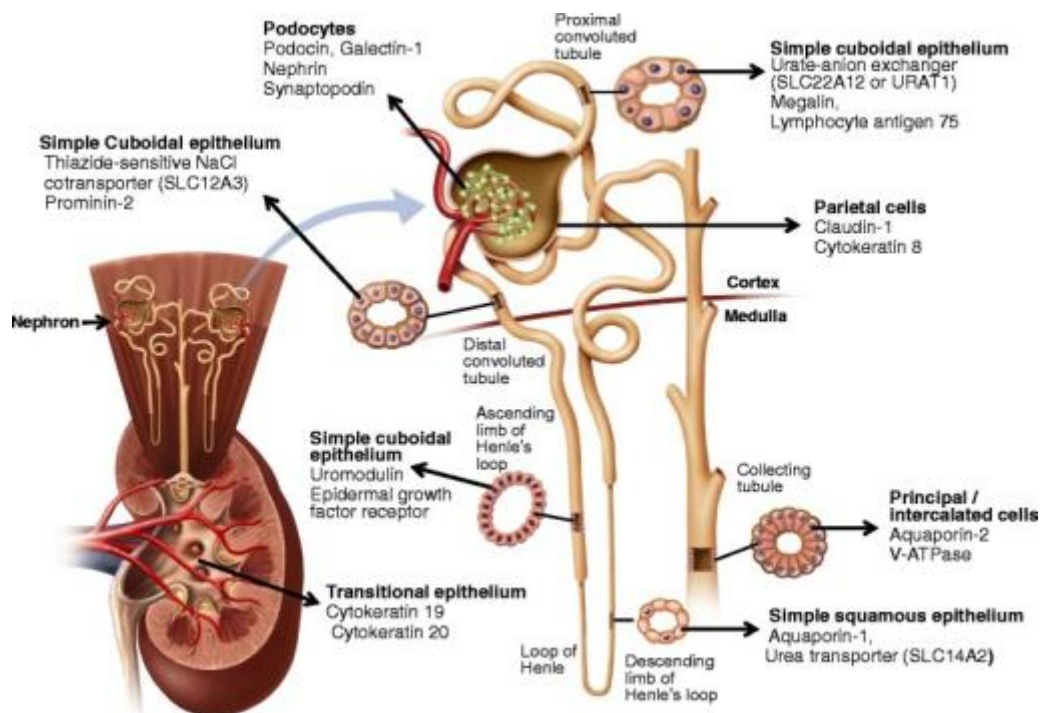
Die Nierenkanälchen übernehmen am Harnpol den Primärharn und verändert dessen Zusammensetzung durch die Stoffabgabe in den Harn (Sekretion) und die Aufnahme von Stoffen aus dem Harn (Resorption). In den Nierenkanälchen wird der Primärharn auf ein Volumen von 1% des Anfangsvolumens konzentriert und somit die Bildung des Sekundärharns, welcher aus dem Körper ausgeschieden wird, forciert. Die Nierenkanälchen liegen teilweise in der Nierenrinde und in dem Nierenmark. Die Nierenkanälchen können in mehrere Abschnitte eingeteilt werden (siehe Tabelle 1). In Abbildung 14 sind die verschiedenen Abschnitte und deren Verlauf schematisch dargestellt.



**Abbildung 14:** Schematische Darstellung der Nierenkanälchen mit den verschiedenen Abschnitten. [10]

Der proximale Tubulus (Hauptstück, in Abbildung 14 in dunkelgelb dargestellt) schließt direkt an den Harnpol der **Bowman-Kapsel** an und verläuft mit seinem gewundenen Teil (**Pars convoluta proximalis**) im Bereich des **Glomerulus** in der **Nierenrinde**, bis er später in das **Nierenmark** mit seinem geraden Abschnitt (**Pars recta proximalis**) zieht. Hier geht er über in den intermediären Tubulus (in Abbildung 14 in orange dargestellt), dem Übergangsstück zwischen dem proximalen und dem distalen Tubulus.

Der Durchmesser des intermediären Tubulus ist im Vergleich zu den anderen Tubulusabschnitten deutlich geringer und mit einem sehr flachen Epithel ausgekleidet. Er verläuft gerade weiter in das **Nierenmark** hinein (**Pars descensens**) und steigt parallel (**Pars ascendens**) nach einer **Haarnadelkurve** wieder in Richtung **Glomerulus**. Der distale Tubulus (Mittelstück) ist die Verlängerung des intermediären Tubulus und verläuft bis etwas auf die Höhe des **Glomerulus** gerade (**Pars recta distalis** in Abbildung 14 gelb dargestellt) und geht anschließend in einen gewundenen Teil über (**Pars convoluta distalis** in Abbildung 14 in dunkelgelb dargestellt). Das Verbindungsstück (Tubulus reuniens in Abbildung 14 orange dargestellt) verbindet den distalen Tubulus mit dem **Sammelrohr**, dem letzten Abschnitt der **Nierenkanälchen**. In einem Sammelrohr münden die Verbindungsstücke von ca. 10 Nephronen. Das Sammelrohr verläuft gerade von der **Nierenrinde** zurück in das **Nierenmark**. Im **Nierenmark** verlaufen die Sammelrohre in den **Markpyramiden** weiter und münden letztendlich auf einer Nierenpapille in einen Nierenkelch. Pro Nierenkelch werden etwa 15-20 **Sammelrohre** aufgenommen.



**Abbildung 15:** Histologie der Niere. Schematische Darstellung der unterschiedlichen Epithelzellen in den verschiedenen funktionellen Abschnitten der Niere. [11]

Alle gewundenen Anteile der Tubuli und die **Nierenkörperchen** an sich liegen im **Rindenlabyrinth**, während die geraden Anteile der Tubuli im **Nierenmark** und in den Markstrahlen angesiedelt sind.

Die gewundenen Abschnitte der Tubuli werden häufig als proximales und distales Konvolut bezeichnet.

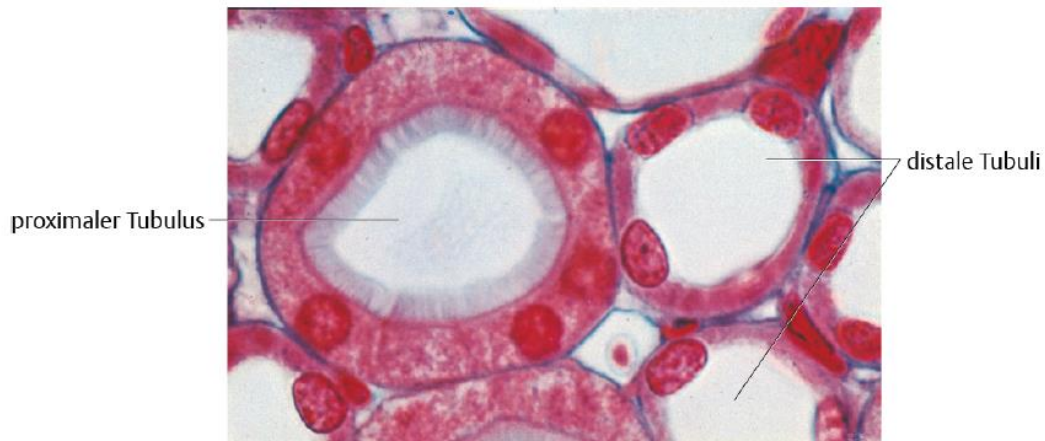
**Tabelle 1:** Abschnitte des Nierenkanälchens sowie die Lage und Funktion der einzelnen Abschnitte

Abschnitt des Nierenkanälchens	Anteile	Lage	Bestandteil von	Funktion
<u>Proximaler Tubulus</u> (Hauptstück)	Gewundener Anteil (Pars convoluta proximalis)	Bereich des Glomerulus in der Nierenrinde	Proximales Konvolut	<u>Harnkonzentrierung</u> ; <u>Resorption von:</u> <u>Wasser, Glukose,</u> <u>Harnsäure,</u> <u>Aminosäuren,</u> <u>Natrium-, Kalium-,</u> <u>Phosphat-, und</u> <u>Chlorid-Ionen</u>
	Gerader Anteil (Pars recta proximalis)	Nierenmark	<u>Henle-Schleife</u>	<u>Harnkonzentrierung</u> <u>mittels transzellulärer</u> <u>Wasserrückresorption</u>
Intermediärer Tubulus (Übergangsstück)	Dünnere gerade absteigender Teil (Pars descensens)	Nierenmark		
	Dünnere gerade aufsteigender Teil (Pars ascensens)	Nierenmark		
<u>Distaler Tubulus</u> (Mittelstück)	Dicker gerader aufsteigender Teil (Pars recta distalis)	Nierenmark		
	Gewundener Teil (Pars convoluta distalis)	Bereich des Glomerulus in der Nierenrinde	Distales Konvolut	<u>Resorption von</u> <u>Natrium- und</u> <u>Chlorid-Ionen</u>
Verbindungsstück	Tubulus reuniens	Nierenrinde		
<u>Sammelrohr</u>		Nierenrinde bis ins Nierenmark		<u>Rückresorption von</u> <u>Wasser</u>

Die funktionelle Einheit der im Nierenmark gelegenen schleifenförmigen geraden Tubuli-Abschnitte wird auch als Henle-Schleife bezeichnet. Durch die parallele Anordnung der ab- und aufsteigenden Schenkel kann ein osmotischer Gradient aufgebaut werden und dadurch erhält die Henle-Schleife eine zentrale Bedeutung in der Harnkonzentrierung und Rückresorption von Wasser und anderen essentiellen Substanzen. Es kann zwischen 2 morphologischen Typen der Henle-Schleife unterschieden werden. Abhängig von der Art des Nephrons unterscheiden sich die Nierenkanälchen mit ihren verschiedenen Tubulus-Abschnitten in der Länge und Anordnung, dadurch entstehen lange und kurze Schleifen. Die langen Schleifen sind den juxtamedullären Nephronen zugeordnet. Bei diesem Typ bildet der intermediäre Tubulus den Scheitelpunkt der Schleife. Im Gegensatz hierzu besitzen die kapselwärts orientierten Nephronen kurzen Schleifen. Hier ist der Pars recta der Scheitelpunkt der Schleife.

Allgemein können die Epithelzellen vom Tubulus und dem Sammelrohr als polare Zellen beschrieben werden, bei denen die luminale Membran auf der Harnseite sich funktionell von der basolateralen Membran auf der Blutseite unterscheidet. Die Nierenkanälchen sind mit einem einschichtigen Endothel ausgekleidet, welches die umfangreiche Transportleistung ermöglicht.

Der proximale Tubulus hat eine sehr hohe Wasserpermeabilität und resorbiert ca. 2/3 des Primärharns. Hierbei findet die Rückresorption vieler Stoffe aus dem Primärharn statt. Es werden neben Wasser auch Glukose, Harnstoff, verschiedene Aminosäuren, sowie Natrium-, Kalium-, Phosphat-, und Chlorid-Ionen zurückresorbiert. Weiter findet hier die Sekretion aller harnpflichtigen Stoffe statt. Der proximale Tubulus ist mit einem isoprismatischen Epithel mit Tight Junction, hohem Bürstensaum und einem basalem Labyrinth mit tiefen Einfaltungen der Membran auf der Blutseite ausgekleidet. Hier besteht Kontakt mit den Mitochondrien, welche ATP für die in der basolateralen Membranseite lokalisierten  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPasen bereitstellen. Die resorbierte Stoffmenge nimmt im Verlauf des Tubulus stetig von proximalen nach distalen Tubulus ab, sodass die postproximalen Tubuluszellen keinen Bürstensaum benötigen. Der distale Tubulus ist mit einem sehr ähnlichen Epithel wie der proximale Tubulus, allerdings ohne Bürstensaum, ausgekleidet (Abbildung 16). Im geraden Anteil des distalen Tubulus (Pars recta) finden sich  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ - $2\text{Cl}^-$ -Cotransporter (NKCC), ein spezifisches Transportprotein der Henle-Schleife, für die Resorption von Natrium, Kalium und Chlorid und somit der Harnkonzentrierung. Auch im gewundenen Anteil (Pars convoluta) ist die Resorption von Natrium- und Chlorid-Ionen möglich, allerdings bei einer deutlich geringeren Wasserpermeabilität in Vergleich zu dem proximalen Tubulus. Im Sammelrohr wird der Harn durch die Rückresorption von Wasser über eine ADH-sensible Wasserpermeabilität der Hauptzellen aufkonzentriert.



**Abbildung 16:** Querschnitt durch den geraden Teil (Pars recta) des proximalen Tubulus und durch mehrere distale Tubuli. Durch den hohen Bürstensaum aus dichtstehenden Mikrovilli ist der proximale Tubulus gut von den distalen Tubuli zu unterscheiden. (Färbung: Azan; Präparat von Prof. Dr. Wilhelm Kriz, Heidelberg; Vergrößerung 800-fach.) [12]

#### 2.4.2. Juxtaglomerulärer Apparat

Neben den Nephronen ist der juxtaglomeruläre Apparat eine weitere wichtige funktionelle Einheit der Niere. Hier werden mehrere funktionelle Baueinheiten der Autoregulation der Niere zusammengefasst. Die Niere ist kompensatorisch in der Lage, auf systemische Schwankungen des Blutdrucks zu reagieren. Im weitesten Sinne kann von einem konstanten internen Nierenblutdruck ausgegangen werden. Der juxtaglomeruläre Apparat besteht aus den folgenden Einheiten (siehe auch Abbildung 9): Polkissen, Macula densa und extraglomeruläre Mesangiumzellen.

Das Polkissen liegt in der Gefäßwand der Vas afferens direkt am Übergang in das Kapillarknäul. Hier ersetzen große basophile Zellen, also spezialisierte Gefäßmuskelzellen, die normalen Gefäßmuskelzellen. Die Polkissen enthalten Sekretgranula mit dem Enzym Renin. Renin kann neben dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) des systemischen Blutdrucks auch den Natriumhaushalt der Niere beeinflussen (siehe Funktion der Niere). Die Macula densa ist der

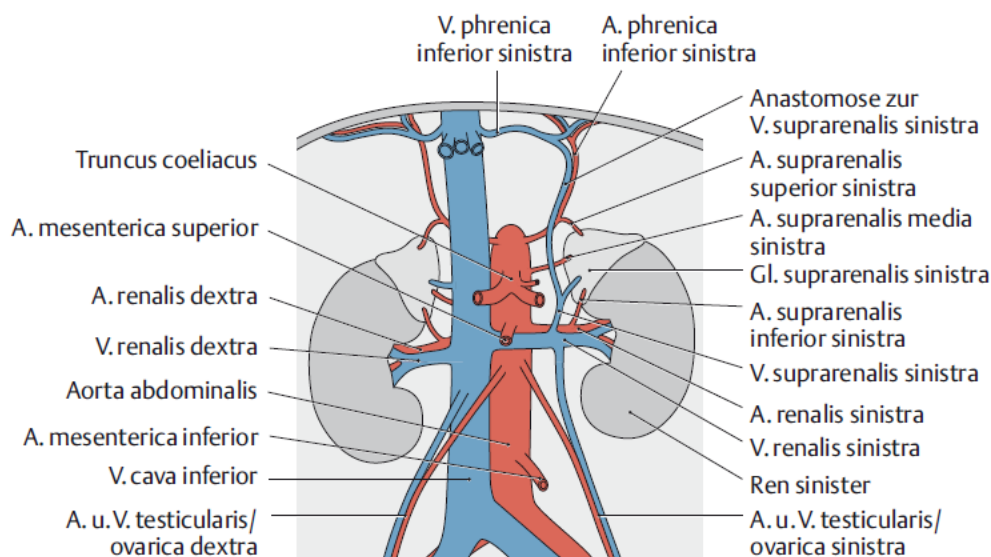
Berührungspunkt von [Pars recta](#) des [distalen Tubulus](#) und den [Nierenkörperchen](#). An der Macula densa sind die Epithelzellen deutlich schlanker und ermöglichen somit die Annäherung der Zellkerne. Sie grenzt direkt an das extraglomeruläre Mesangium und dient der Bestimmung der Natrium-Ionen-Konzentration im tubulären Harn.

## 2.5. Blutversorgung und Innervation

### 2.5.1. Gefäßversorgung der Niere

Die Niere ist trotz ihres recht geringen Gewichts eines der stärksten durchbluteten Organe des menschlichen Körpers. Der mittlere Blutfluss beträgt ca. 1,2 L/Min, was etwa 25% des Herzminutenvolumens entspricht. Diese starke Durchblutung lässt sich darauf zurückführen, dass die Niere nur ein Gefäßsystem besitzt und die Nierenarterie eine Doppelfunktion als Vasa privata und Vasa publica übernimmt. Das bedeutet, dass die Niere nicht wie andere Organe, wie zum Beispiel Lunge, Herz oder Leber, über zwei getrennte Gefäßsysteme für Versorgung und Funktionalität verfügt. Als Vasa privata ist die Nierenarterie für die Zufuhr von Stoffen und Sauerstoff für den Nierenstoffwechsel zuständig und gleichzeitig als Vasa publica für die Blutversorgung der [Klär- und Regulationsfunktion](#) der Niere.

Die rechte und linke Nierenarterie (Arteria renalis dextra und Arteria renalis sinistra) entspringen etwa auf der Höhe des zweiten Lendenwirbels aus der Aorta abdominales. Die Arteria renalis dextra ist mit ihren 3-5 cm deutlich länger als die Arteria renalis sinistra, welche nur 1-2 cm lang ist. Die rechte Arterie verläuft [dorsal](#) der Vasa cava inferior zur rechten Niere. Beide Nierenarterien verzweigen sich in ihrem Verlauf in verschiedene Äste, welche zur [Nebenniere](#) (Arteria suprarenalis inferior), Nierenkapsel (Rami capsulares), zum kranialen Ureter (Rami ureterici) sowie in verschiedene kleine Gefäße in die [Capsula adiposa](#) führen (Abbildung 17).

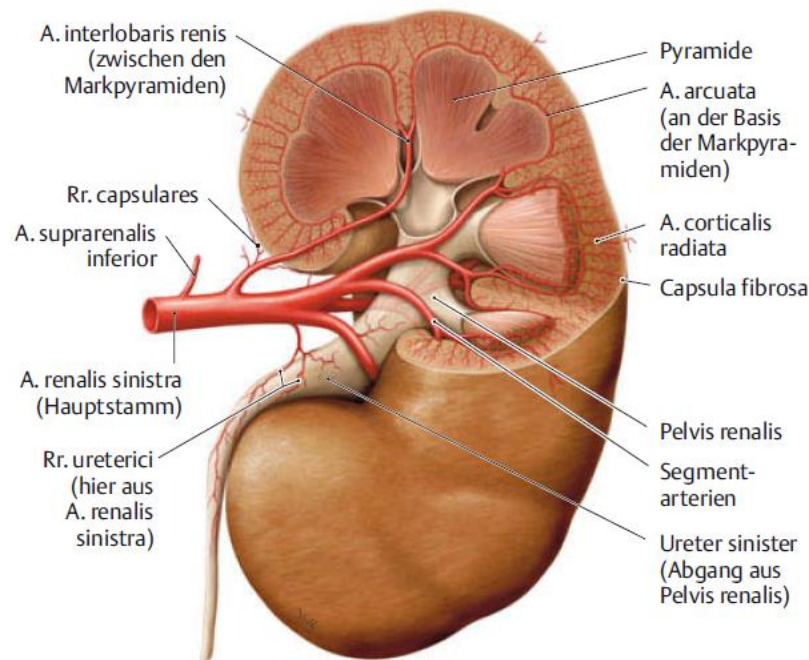


**Abbildung 17:** Schematische Darstellung der Nierenarterien und Nierenvenen. [7]

Vor dem Eintritt in das [Nierenhilum](#) teilen sich die Nierenarterien in 5 Segmentarterien, welche sich im Nierengewebe weiter verzweigen. Die Zwischenlappchen-Arterie (Arteriae interlobares) verläuft zwischen den [Nierenmarkpyramiden](#) in den Rindensäulen mittig in Richtung der Nierenkapsel. Auf der Höhe der [Pyramidenbasis](#), etwa an der Grenze zwischen [Nierenmark](#) und [Nierenrinde](#), teilt sich die Zwischenlappchen-Arterie in zwei sogenannte Bogenarterien (Arteriae arcuatae), die bogenförmig bis



zur Mitte der [Pyramidenbasis](#) verlaufen und anschließend dann kapselwärts in Richtung Nierenkapsel verlaufen. Sie geben die Vasa afferentes zu den [Nierenkörperchen](#) ab (Abbildung 18).



**Abbildung 18:** Schematische Darstellung der Verzweigung der Nierenarterie am bzw. vor dem Nierenhilum. [7]

Das Blut durchfließt anschließend das erste Kapillarnetz in den [Glomerulus](#). Das Kapillarnetz ist ein rein arterielles Netz in welchem nur [Filtrationsvorgänge](#) und kein Stoffaustausch stattfinden. An das erste Kapillarnetz schließt sich die Vasa efferens an, welche immer noch sauerstoffreiches Blut führt.

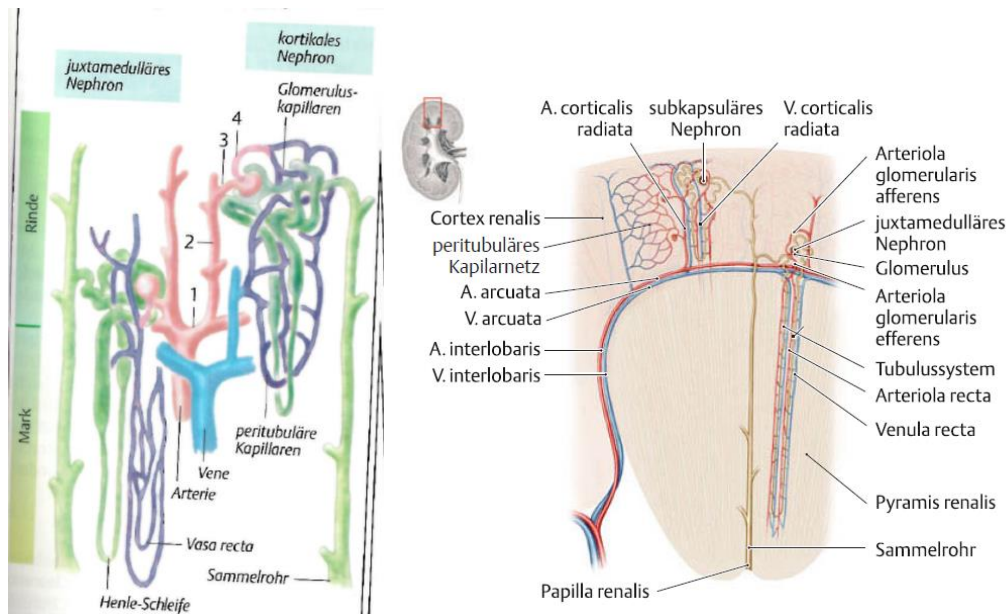
Bei oberflächennahen [Glomeruli](#) wird das noch arterielle Blut der Vasa efferents für die Versorgung der [Nierenrinde](#) genutzt. Hierfür fließt das Blut erst in ein weiteres, [zweites Kapillarnetz](#), welches sich zwischen Arterien und Venen aufspannt und parallel zu den Nierenkanälchen verläuft (Abbildung 19).

Bei marknahen [Glomeruli](#) zieht die Arteriolen efferentes als Arteriolen rectae in das [Nierenmark](#) und gelangt über das [Kapillarsystem](#) in die Venulae rectae und über die Vena interlobaris schließlich in die Nierenvene (Vena renalis) (Abbildung 19).

Das zweite peritubuläre Kapillarnetz schmiegt sich in seinem Verlauf um die [Nierenkanälchen](#) und übernimmt mit den dort stattfindenden [Gas- und Stoffaustausch](#) eine zentrale Rolle in der [Harnkonzentrierung](#). Die Kapillaren vereinigen sich am Ende zu der Vena interlobulares, über welche das Blut im weiteren Verlauf über die linke bzw. rechte Nierenvene in die untere Hohlvene fließt.

Im [Nierenmark](#) dient das Gefäßsystem der Vasa recta nicht nur der klassischen Ernährung, sondern nimmt wie bereits kurz erwähnt ebenfalls eine zentrale Rolle in der [Harnkonzentrierung](#) ein. Durch den parallelen Verlauf von arteriellen und venösen Blutgefäßen (Arteriolen und Venolen, zwischen welchen sich das [zweite Kapillarnetz](#) aufspannt) baut sich über den Gegenstrom des Blutes zusammen mit dem [Pars recta](#) im Tubulussystem ein osmotischer Gradient für verschiedene Stoffe auf, was letztendlich zu Konzentrierung des Harn führt (siehe auch Abschnitt über die [Funktionen der Niere](#)).

Die linke Nierenvene ist mit 6-7 cm deutlich länger als die rechte Nierenvene, welche nur eine Länge von etwa 1-2 cm hat. Außerhalb der Niere münden die Venen der [Nebenniere](#) und Venen von Hoden bzw. Ovar in die Vena renalis.



- 1 Aa arcuatae: Verlauf zwischen Nierenrinde und Nierenmark;
- 2 Aa interlobulares;
- 3 Vasa afferentia (im Anschluss daran 2 Kapillarnetze);
- 4 Vasa efferens

**Abbildung 19:** Schematische Darstellung des intrarenalen Gefäßsystems und die Anordnung der Gefäße in Bezug zum Tubulussystem. rechts [4]; links [7]

### 2.5.2. Innervation

Gemeinsam mit der **Nierenarterie** ziehen sympathische Nerven über das **Hilum** in die Niere. Diese versorgen sowohl die Gefäße und den **juxtaglomerulären Apparat** und fördern die Freisetzung von **Renin** aus den Polkissen und über die Verengung der **Vas afferentes** die Reduktion der **Filtrationsrate** in den **Glomeruli**. Im Allgemeinen ist eine parasympathische Innervation der Niere umstritten.

### 3. Funktion und Aufgaben der Niere

Die Nieren sind neben der Bildung von Harn auch an vielen Körperfunktionen beteiligt und übernehmen verschiedene Aufgaben in der Regulation von Körperfunktionen, Resorption/ Sekretion und Bildung von Substanzen.

- **Bildung von Harn,**
- **Regulation des Wasser-Haushaltes** des Körpers,
- **Regulation des Säure-Basen-Haushaltes** des Körpers,
- **Regulation der Konzentration von verschiedenen Elektrolyten** im Blut,
- Langfristige **Regulation des Blutdrucks,**
- **Ausscheiden von harnpflichtigen Stoffen,**
- Bildung von **Renin** und somit die **kurzfristige Regulation des Blutdrucks,**
- Bildung von Erythropoetin, **Calcitriol**, Kinine und **Prostaglandine,**
- Beteiligung an Glucose-Synthese als **Gluconeogenese**

### 3.1. Glomeruläre Filtration und Autoregulation des renalen Blutdrucks

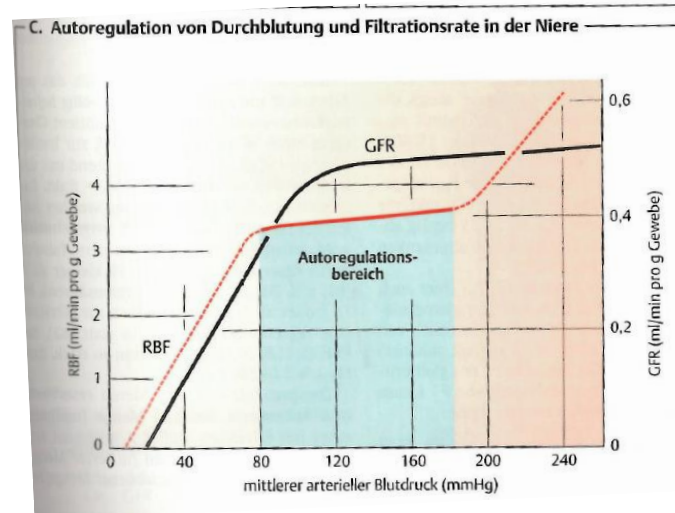
Der gesunde Mensch scheidet am Tag ca. 1,5 L Urin aus, bei krankhaften Veränderungen kann die täglich ausgeschiedene Urinmenge auch unter 0,5 L oder über 2,0 L liegen. Der Urin setzt sich aus ca. 95% Wasser und 5% urinpflichtige Stoffe, wie z.B. Harnstoff, Harnsäure, Kreatin aber auch Phosphate, verschiedene Säuren und Salze zusammen. Die typische gelbe Farbe des Urins kommt von verschiedenen Stoffwechselprodukten, wie z.B. Abbauprodukte des Hämoglobins, den sogenannten Urochromen [13]. Die exakte Zusammensetzung für Urochrome gibt es nicht, es werden immer verschiedene Stoffwechselprodukte unter diesem Begriff zusammengefasst.

Die Bildung des Urins, welcher letztendlich über die Harnwege ausgeschieden wird, kann in 2 Stufen beschrieben werden. In der ersten Stufe wird der Primärharn in den [Nierenkörperchen](#) über die [glomeruläre Filtration](#) gebildet. Dieser Primärharn wird in der zweiten Stufe in den [Nierenkanälchen](#) mittels [Sekretion und Resorption](#) von verschiedenen Substanzen und Wasser in den Sekundärharn überführt, welcher letztendlich ausgeschieden wird.

Die glomeruläre Filtration ist durch das mit Poren versehene [Membranendothel](#) der [Glomerulus-Kapillaren](#) möglich. Mit dem Glomerulus-Filtrat werden auch im Blutplasma enthaltene Moleküle durch Ultrafiltration abfiltriert. Die Kapillarmembran ist für die verschiedenen Blutplasmabestandteile unterschiedlich durchlässig. Kleine Moleküle mit einem Molekülradius  $< 1,8$  nm und einer Molekülmasse von  $< 10$  kDa können die Kapillarmembran barrierefrei überwinden. Allgemein sind Substanzen oder Stoffe mit einem Molekülradius von  $> 4,4$  nm und einer Molekülmasse von  $> 80$  kDa nicht mehr filtrierbar und können die Kapillarmembran nicht passieren. Aufgrund der negativen Membranwandladung sind negativ geladene Moleküle deutlich schlechter filtrierbar als neutrale Moleküle vergleichbarer Größe [14] [4].

Ein wichtiger Parameter in der Bildung des Primärharns ist die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) [15]. Sie ist definiert als das Flüssigkeitsvolumen, welches von allen Glomeruli in beiden Nieren pro Zeit filtriert wird. Ein gesunder junger Erwachsener hat eine GFR von ca. 120 mL/min, was pro Tag etwa 180 L Primärharn entspricht. Am Tag durchläuft das austauschbare extrazelluläre Volumen [16] (bei Menschen ca. 17 L) somit mindestens 10-mal die Nierentubuli.

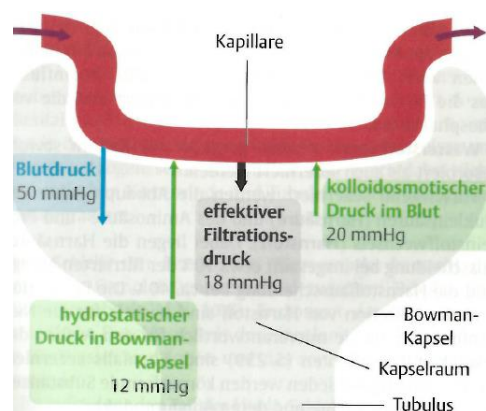
Der Blutdruck in den Glomerulus-Gefäßen des [ersten Kapillarsystemes](#) ist eine entscheidende Größe für die glomeruläre Filtration (GFR) [17]. Der systemische Blutdruck unterliegt Schwankungen bedingt durch z.B. Stress oder körperlicher Belastungen. Der Blutdruck in den Nierengefäßen hingegen ist weitestgehend konstant und unterliegt nur geringfügigen Schwankungen. Die Niere verfügt über [autoregulatorisch Mechanismen](#) ([Bayliss-Effekt](#) [18]) und ist dadurch in der Lage, den eigenen Blutdruck im Kapillarnetz konstant zu halten und somit eine gleichbleibende glomeruläre Filtrationsrate sicher zu stellen (Abbildung 20).



**Abbildung 20:** Grafischer Zusammenhang zwischen renaler Durchblutung (RBF) und der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Im Bereich des systemischen Blutdrucks zwischen 80 und 180 mmHg liegt der Autoregulationsbereich der Niere. In diesem Bereich ist die RFB annähernd konstant und ermöglicht eine konstante GFR. [4]

Die Autoregulation in der Niere erfolgt drucksensorisch über die Änderung der Wanddehnung der Gefäße bzw. der Gefäßweite durch eine Veränderung des systemischen Blutdrucks in den zu- und abführenden Blutgefäßen der Niere. Steigt der systemische Blutdruck verengen sich die renalen Arterien. Dadurch bleibt der renale Blutfluss näherungsweise unverändert und somit auch der Druck in den afferenten Blutgefäßen konstant. Sinkt die Filtrationsrate wird gleichzeitig der Wandwiderstand in den efferenten Gefäßen erhöht und der in den afferenten Gefäßen gesenkt. Dadurch wird die effektive Filtrationsrate unabhängig vom renalen Blutfluss.

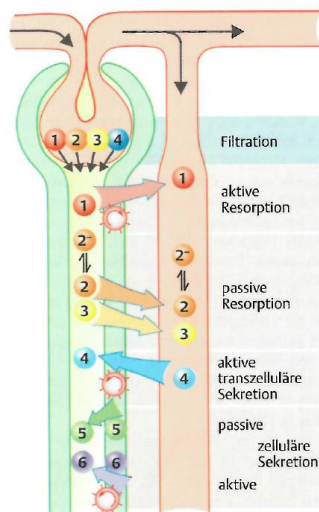
Im Wesentlichen wird die glomeruläre Filtration (GFR) von 3 Faktoren beeinflusst. Dem Blutdruck im Glomerulus selbst (50 mmHg), dem kolloidosmotischen Druck der Eiweißmoleküle im Blut (20 mmHg) und letztendlich auch dem hydrostatischen Druck in der Bowman-Kapsel (12 mmHg). Dem Blutdruck in den Nierengefäßen wirken der kolloidosmotische Druck entgegen, sodass am Kapillaranfang ein effektiver Filtrationsdruck von 18 mmHg einstellt [3](Abbildung 21). Im Verlauf des Glomerulus steigt die Konzentration der Eiweiße im Blut durch die stetige Wasser-Sekretion und somit kann der kolloidosmotische Druck über 20 mmHg steigen und der effektive Filtrationsdruck am Ende der Kapillare gegen Null sinken.



**Abbildung 21:** Schematische Darstellung des effektiven Filtrationsdrucks in den Nierenkapillaren. Sowohl der kolloidosmotische Druck im Blut als auch der hydrostatische Druck in der Bowman-Kapsel wirken dem Blutdruck entgegen. Aus diesem Grund liegt der effektive Filtrationsdruck bei lediglich 18 mmHg am Kapillaranfang. [3]

### 3.2. Resorption und Sekretion - Transportmechanismen

Täglich werden ca. 180 L Primärharn in den **Glomeruli** filtriert und lediglich 1,5 L Urin ausgeschieden. Aus dem **Primärharn** müssen neben Wasser verschiedene Stoffe und Ionen zurückgewonnen werden, damit sie dem Körper nicht verloren gehen. Die Aufnahme von Stoffen aus dem Primärharn in das umliegende Nierengewebe wird Resorption genannt. Die Abgabe von Stoffen aus dem umliegenden Nierengewebe in den Primärharn wird Sekretion genannt. Beide Vorgänge finden parallel im gesamten Nephron statt [19] (Abbildung 23). Es werden zwischen aktiven und passiven Transportvorgängen unterschieden. Bei einem passiven Transport liegt ein Konzentrationsgradient zwischen Tubulus und dem umliegenden Gewebe vor, welche die Resorption und Sekretion verschiedener Stoffe entlang dieses Gradienten ermöglicht. In Gegenzug hierzu wird die Stoff-Ab- oder Übergabe bei einem aktiven Transport mit energieverbrauchenden Prozessen, wie Ionen-Pumpen im Tubulusgewebe, realisiert (Abbildung 22).



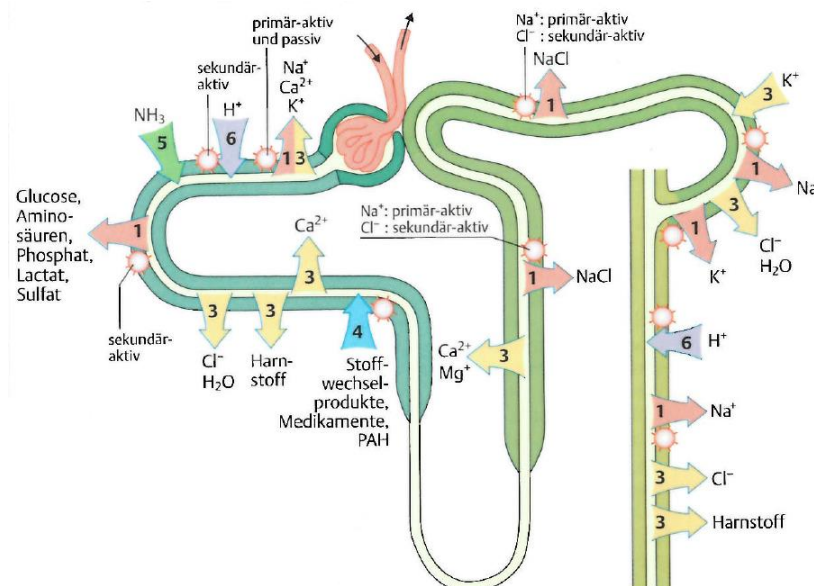
**Abbildung 22:** Schematische Darstellung der verschiedenen Transportprozesse im Tubulus. [4] Es wird zwischen der aktiven, energieverbrauchenden (1, rot) und passiven (2, orange bzw. 3, gelb) Resorption unterschieden. Die passive Resorption findet bei negativ geladenen Stoffen über ein vorgelagertes Gleichgewicht zwischen der negativ geladenen Spezies und der neutralen Spezies des Stoffes statt, wobei die neutrale Spezies einfacher die Membranwände überwinden kann (2, orange). Die Sekretion kann in eine transzelluläre und eine zelluläre Sekretion eingeteilt werden. Bei einer transzellulären Sekretion müssen immer zwei verschiedene Membranen überwunden werden, wobei eine Membran meist über einen aktiven Transportprozess passiert wird (4, blau). Die zelluläre Sekretion kann wieder passiv (5, grün) und aktiv (6, violett) erfolgen.

Die tubuläre Resorption (in Abbildung 22, Schritte 1-3) findet (neben Wasser) für viele Stoffe statt. Es werden sowohl **organische Stoffe** und Ionen, wie **Harnstoff**, **Hydrogencarbonat-Ionen** ( $\text{HCO}_3^-$ ), **Glucose**, Lactat, Vitamin C, **verschiedene Aminosäure**, **Peptide** und **kleine Proteine** als auch anorganische Ionen, wie **Natrium**, **Chlorid**, **Kalium**, **Calcium** und Magnesium resorbiert. Mittels transzellulärer Sekretion werden körpereigene Stoffwechselprodukte, wie Harnsäure, Glucuronide, Hippurate und Sulfate und körperfremde Substanzen, wie Penicillin oder Diuretika im Tubulus in den Urin sezerniert [20].

Aktive und passive Transportprozesse können in der Regel nicht ausschließlich alleine betrachtet werden. In vielen Fällen sind die Transportprozesse eng miteinander verbunden, interagieren und bedingen sich gegenseitig [19] [21]. Wasser wird passiv resorbiert, wenn z.B. durch eine aktive Resorption ein gelöster Stoff, wie Natrium-Ionen, einen osmotischen Konzentrationsgradienten entsteht. Die dem Gradienten folgende Wasser-Resorption zieht weitere gelöste Stoffe mit sich (**Solvent-Drag**) und sorgt somit für eine Konzentrationsänderung von anderen gelösten Stoffen, welche entlang ihres eigenen Konzentrationsgefälles ins Blut resorbiert werden können [22] [21] [23]. Einige Stoffe werden

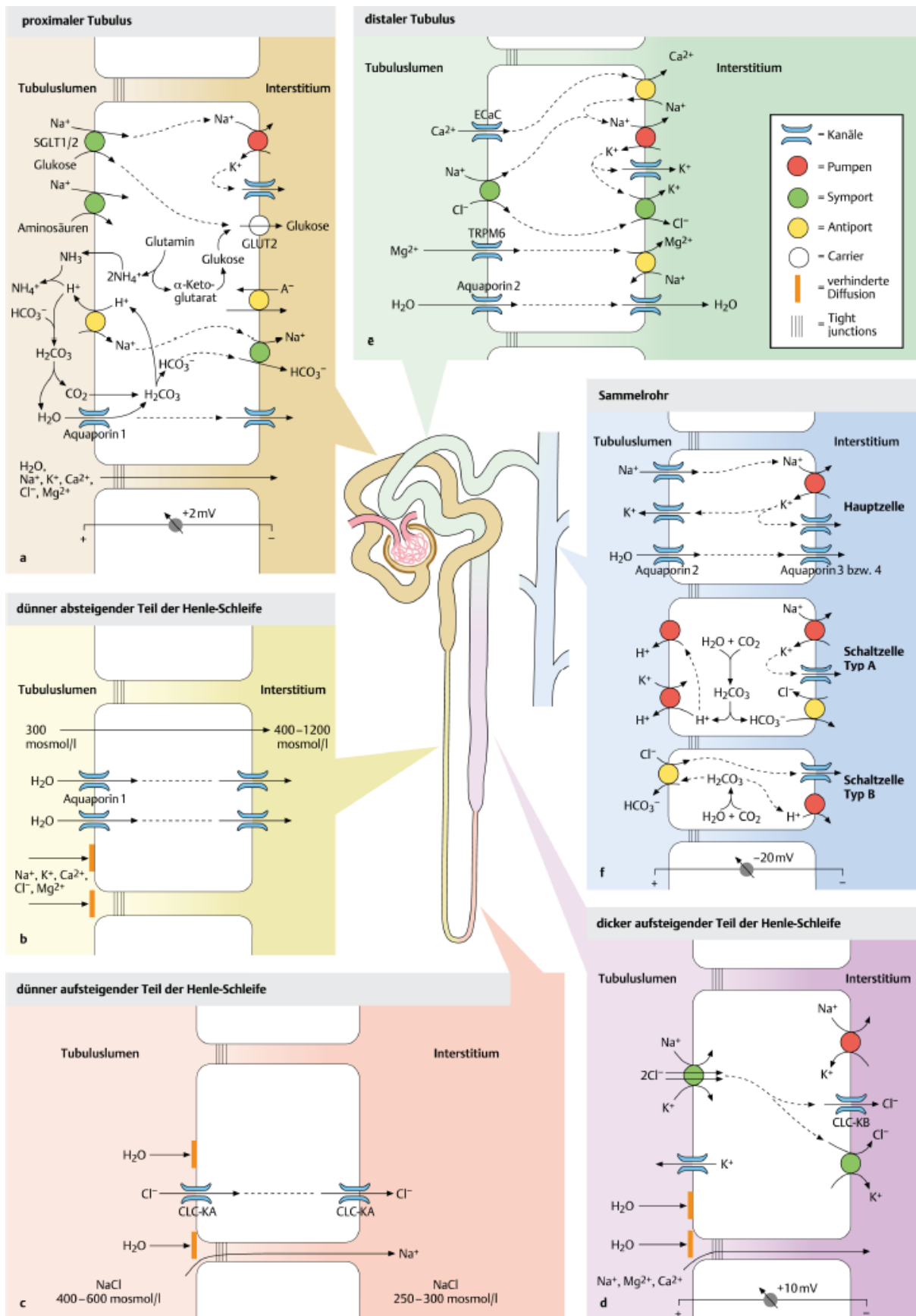
erst im Stoffwechselprozess der Tubuluszellen gebildet und gelangen durch zelluläre Sekretion in den Tubulus, wie z.B. **Ammoniak** ( $\text{NH}_3$ ) (passive Diffusion) und Wasserstoffionen ( $\text{H}^+$ ) (primär- und sekundär aktive Sekretion). Die Triebkraft für die meisten Transportprozesse ist oft der Natrium-Kalium-Transport durch  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPasen der **baslateralen** Membranen in **Tubulus** und **Sammelrohr**. Die  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPasen pumpen Natrium-Ionen ( $\text{Na}^+$ ) primär-aktiv, also unter direktem **ATP**-Verbrauch aus dem Inneren der Zelle nach außen ins Blut und Kalium-Ionen ( $\text{K}^+$ ) in die Gegenrichtung von außen in das Innere der Zellen. Dadurch entsteht zum einen ein chemischer Gradient, in dem die Natrium-Konzentration im Zellinneren kleiner wird als die Natrium-Konzentration außerhalb der Zelle ( $[\text{Na}^+, \text{innen}] < [\text{Na}^+, \text{außen}]$ ) und zum anderen auch ein elektrischer Gradient durch die Wanderung der Kalium-Ionen von außen nach innen in die Zelle ( $[\text{K}^+, \text{innen}] > [\text{K}^+, \text{außen}]$ ) [19] [22].

Im **proximalen Tubulus** finden die Resorption und Sekretion von **Wasser** sowie Ionen und anderen Stoffen statt. Neben anorganischen Kationen, wie **Natrium**, **Calcium** und **Kalium** werden auch verschiedene Anionen, wie **Chlorid** und organische Säure-Anionen zwischen Tubulus und Gewebe ausgetauscht. Im sich anschließenden aufsteigenden Teil der **Henle-Schleife** finden ebenfalls verschiedene Resorptionsvorgänge statt.



**Abbildung 23:** Schematische Darstellung der verschiedenen Stofftransporte entlang des Nephrons. Die verschiedenen Transportvorgänge (passiver oder aktiver Transport) werden in Abbildung 22 erläutert. [4] In rot sind die aktiven und in gelb die passiven Resorptionsvorgänge dargestellt. Grüne Pfeile stellen die passive zelluläre Sekretion und violette Pfeile die aktive zelluläre Sekretion dar. In blau sind die aktiven transzellulären Transportvorgänge gezeigt.

Viele der verschiedenen Vorgänge bedingen, beeinflussen und inhibieren sich gegenseitig, sodass eine isolierte Betrachtung einzelner Transporte nicht immer möglich ist. Entlang des **Nephrons** können den verschiedenen Abschnitten bestimmte Funktionen zugeschrieben werden. Im **proximalen Tubulus** findet so etwa der größte Teil der Resorption von Elektrolyten, Zuckern und Aminosäuren statt. Hier spielt beispielsweise **Harnstoff** eine zentrale Rolle für die anderen ablaufenden Transportvorgänge. Ebenfalls im proximalen Tubulus findet die Sekretion von Protonen, Harnsäure und Ammoniak statt. Im dünnen absteigenden Teil der **Henle-Schleife** wird hauptsächlich Wasser resorbiert, während im dünnen aufsteigenden Teil Natrium- und Chlorid-Ionen resorbiert werden. Im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife und im **distalen Tubulus** werden weiter Wasser und verschiedene Ionen resorbiert. Im **Sammelrohr** findet letztendlich die Harnkonzentrierung statt (Abbildung 24) [24].

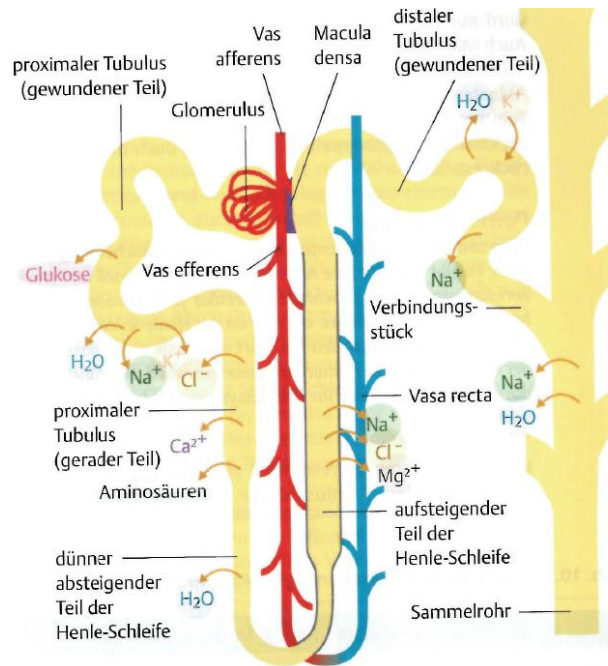


**Abbildung 24:** Schematische Darstellung der Transportvorgänge in verschiedenen Nephronabschnitten. In jedem Abschnitt finden bestimmte Transportvorgänge statt. [24]

### 3.3. Regulation des Wasser-Elektrolyt-Haushaltes

#### 3.3.1 Resorption von Wasser und Konzentrierung des Harns

Insgesamt werden nur 1% des im **Glomerulus** filtrierten Wassers über den Sekundärharn ausgeschieden. 99% des im **Primärharn** enthaltenen Wassers wird in den Nieren rückresorbiert. Der größte Anteil von ca. 65% werden im **proximalen Tubulus** rückresorbiert. Weitere 20% werden in dem dünnen absteigenden Teil der **Henle-Schleife** und ca. 14% des Wassers werden im gewundenen Teil des **distalen Tubulus**, **Verbindungsstück** und **Sammelrohr** resorbiert. Im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife findet dahingegen keine Wasser-Resorption statt, dieser Teil ist für Wasser undurchlässig (Abbildung 25; grauen Striche entlang dieses Nephron-Teils).



**Abbildung 25:** Schematische Darstellung der Resorptionsorte verschiedener Stoffe entlang des Nephrons. Wasser wird im proximalen Tubulus, im absteigenden Teil der Henle-Schleife, sowie im gewundenen Teil des distalen Tubulus, Verbindungsstück und im Sammelrohr rückresorbiert. Der aufsteigende Teil der Henle-Schleife ist undurchlässig für Wasser.

Der **Wasser- und auch Elektrolythaushalt** des Körpers wird über die Zusammensetzung des Sekundärharns gesteuert. In der Niere wird die Rückresorption von Wasser so gesteuert, dass die **Osmolalität** der extrazellulären Flüssigkeit (Plasma und Primärharn) unverändert bei ca. 290-300 mosm/kg Wasser liegt (1 kg Wasser entspricht etwa 1L, daher kann die Einheit auch als mosm/L geschrieben werden). In der Niere wird dem **Primärharn** das Volumen an Wasser entzogen, welches der Körper benötigt. Die Menge an harnpflichtigen Stoffen bleibt im Tubulus hingegen konstant und in Abhängigkeit der rückresorbierten Menge an Wasser ergeben sich schwankende Konzentration der harnpflichtigen Stoffe im Urin. Die Harnkonzentrierung ist abhängig von der resorbierten Menge an Wasser. Wird dem Primärharn viel Wasser entzogen, ist der entstehende Sekundärharn konzentrierter, es liegen mehr harnpflichtige Stoffe in einem kleineren Endvolumen vor. Niedrigkonzentrierter Urin liegt dann vor, wenn nur geringe Mengen Wasser resorbiert werden und sich somit die harnpflichtigen Stoffe in einen großen Endvolumen ausgeschieden werden. Die **Osmolalität** des Sekundärharns kann je nach Wasseranteil zwischen 50 und 1200 mosm/L liegen.

Die Konzentrierung des Harns findet im **Nierenmark** in den Abschnitten der **Nierenkanälchen** nach dem **proximalen Tubulus** statt.



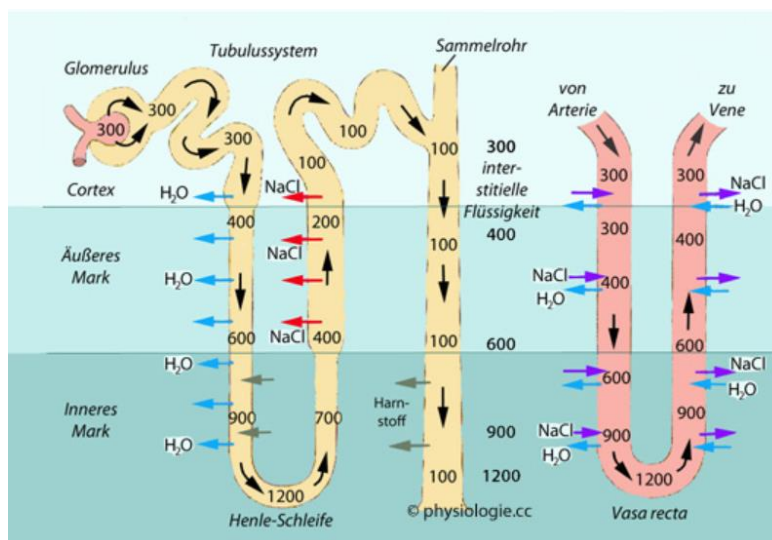
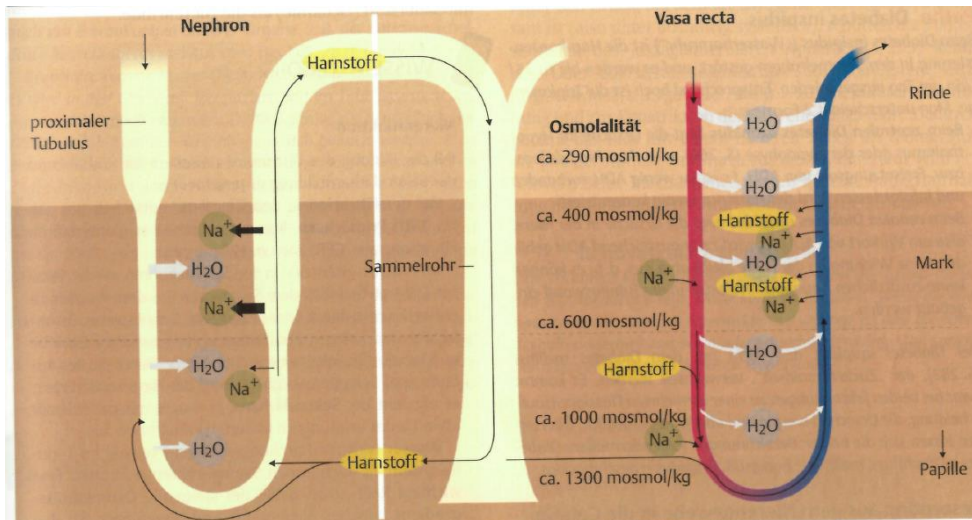
Im [proximalen Tubulus](#) werden zwar große Mengen Wasser resorbiert, der Harn aber nicht konzentriert. In diesen Abschnitten folgt das Wasser lediglich den dort [resorbierten Natrium-Ionen](#) und [Glucose](#) aus dem Tubulus in das umliegende Gewebe über parazellulären Transport oder über [Wasserkanäle \(Aquaporine\)](#). Die Konzentration an Natrium und Glucose steigt im Gewebe während sie im Tubulus sinkt. Eine Konsequenz daraus ist die Erhöhung des osmotischen Druckes in diesem Bereich und die Steigerung der Wasserdurchlässigkeit der Tubulus-Membran für Wasser. Wasser fließt gegen den osmotischen Druck ins Gewebe ab, was wiederum dem Harn Wasser und Elektrolyte über den [Solvent Drag](#) entzieht. Es entsteht an dieser Stelle kein [Osmolalitätsgradient](#) zwischen der [Nierenrinde](#) und dem Tubulus.

In den im [Nierenmark](#) gelegenen Bereichen des Tubulus hingegen herrscht ein [Osmolalitätsgradient](#) zwischen dem Gewebe und dem Tubulus. Dieser entsteht letztendlich auf Grund der unterschiedlichen Durchlässigkeiten der verschiedenen Tubulus-Abschnitte für Wasser, Ionen (Natrium) und Harnstoff, sowie dem Gegenstromprinzip [19] [22]. (Der Verlauf der [Osmolalität](#) von der [Nierenrinde](#) in das [Nierenmark](#) in Richtung der Papillen ist in Abbildung 26 gezeigt). In der [Nierenrinde](#) besteht eine [Osmolalität](#) von ca. 290 mosm/L, diese steigt im [Nierenmark](#) bis auf 1300 mosm/L an. Im [proximalen Tubulus](#) hat der [Primärharn](#) eine [Osmolalität](#) von ca. 300 mosm/L.

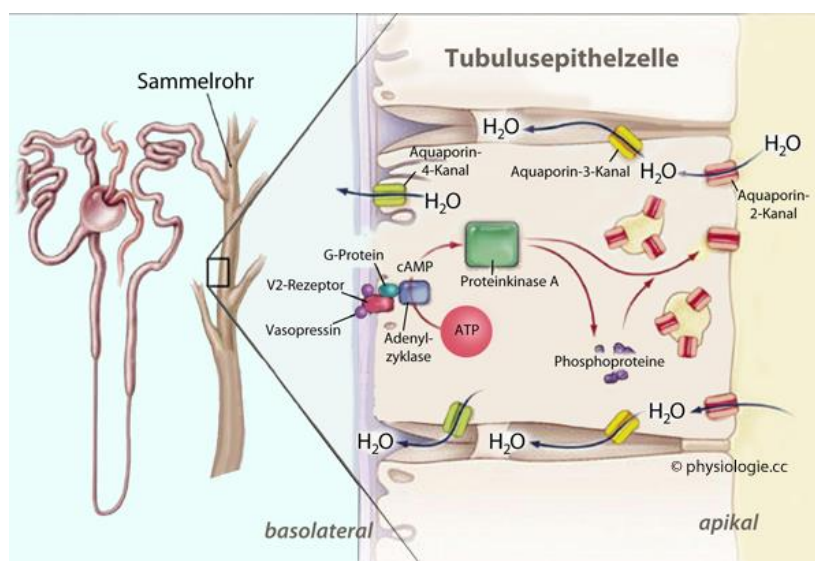
Im aufsteigenden Teil der [Henle-Schleife](#) wird über einen aktiven [Natrium-Transport](#) ein Natrium-Gradient aufgebaut. Wasser kann den Natrium-Ionen über die wasserundurchlässige Tubulusmembran nicht ins Gewebe folgen. Demgemäß sinkt die [Osmolalität](#) des Harns und die des umliegenden Gewebes steigt. Im absteigenden, parallel-verlaufenden Teil der Henle-Schleife ist die Flussrichtung des Harns umgekehrt zum aufsteigenden Teil der Henle-Schleife, wodurch eine Art Gegenstrom entsteht. Über die [wasserdurchlässige Membran \(Aquaporine\)](#) fließt nun Wasser ebenfalls in das umliegende Gewebe ab, wodurch die [Osmolalität](#) im Harn steigt.

Am Ende des aufsteigenden Teils der Henle-Schleife hat der Harn mit einer [Osmolalität](#) von ca. 120 mosm/L eine geringere [Osmolalität](#) als noch im [proximalen Tubulus](#) (ca. 300 mosm/L). Der erste Schritt der Harnkonzentrierung steht somit erstmal in der Verdünnung des Primärharns (siehe Abbildung 26 unten).

Nach dem aufsteigenden Teil der [Henle-Schleife](#) fließt der nun hypotone Primärharn in die in der [Nierenrinde](#) gelegenen Teile des [distalen Tubulus](#) und das [Verbindungsstück](#), die wieder wasserdurchlässige Membranen besitzen. Auf Grund der geringeren [Osmolalität](#) des Harns im Tubulus im Vergleich zum Interstitium tritt Wasser in das Gewebe über und die Harn-[Osmolalität](#) gleicht sich dem Gewebe an. Im Anschluss gelangt der Harn in das [Sammelrohr](#)- dem eigentlichen Ort der Regulation der Wasser-Resorption. Das [Sammelrohr](#) verläuft parallel zur Henle-Schleife vom [Nierenmark](#) in Richtung Nierenbecken und somit auch durch den [Osmolalitätsgradienten](#) im [Nierenmark](#), sodass auch hier (analog dem absteigenden Teil der Henle-Schleife) Wasser osmotisch entzogen wird. Der Durchtritt des Wassers vom Sammelrohr in das Gewebe erfolgt durch kleine Poren in der Tubuluswand, den [Aquaporinen](#) (siehe Abbildung 27).

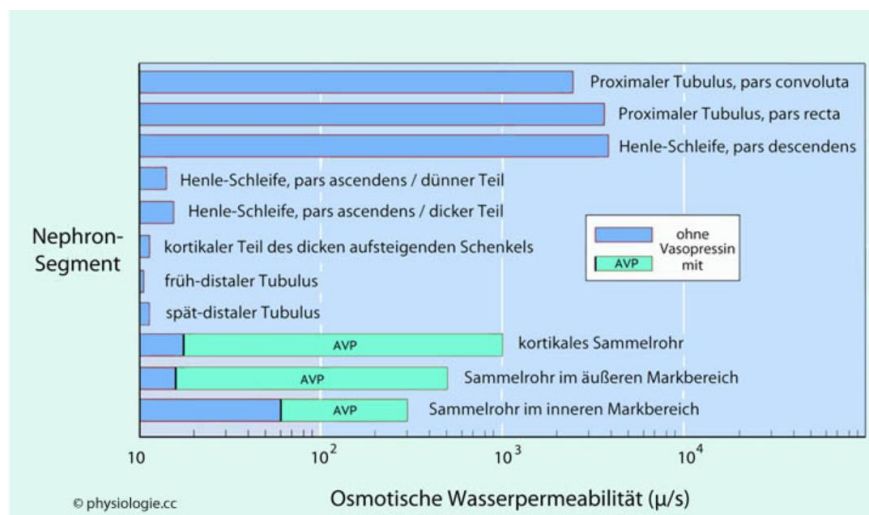


**Abbildung 26:** oben: Schematische Darstellung des Osmolalitätsverlaufes von der Nierenrinde in das Nierenmark in Richtung der Papillen. Unten: Verlauf der Harn-Osmolalität über die verschiedenen Abschnitte des Nephrons [20].



**Abbildung 27:** Wassertransport im absteigenden Teil der Henle-Schleife sowie im Sammelrohr erfolgt über Aquaporine. [20]

[Aquaporine](#) sind hochselektive integrale Membranproteine, welche die Wasserdurchlässigkeit von Zellmembranen deutlich steigern. Über [Aquaporine](#) kann eine Durchlässigkeit der Zellmembran bis zu 3 Milliarden Moleküle/s erreicht werden. Wasser, und je nach Aquaporin Typ auch kleine organische Moleküle, wie Harnstoff oder Glycerin, kann den Wasserkanal bidirektional, nahe zu ungehindert in Richtung des Gradienten durchwandern. Der Transport durch den Wasserkanal erfolgt dabei energieneutral [25] [26] [27] [28] [29]. Die Anzahl der [Aquaporine](#) in der Membranwand wird in Abhängigkeit der Wassermenge über das antidiuretische Hormon ([ADH](#) oder auch Adiuretin, Vasporin oder Arginin-Vaspressin (AVP) genannt) ausgeschüttet und dadurch der Einbau von weiteren [Aquaporinen](#) in die Membranwand des [Sammelrohrs](#) bewirkt. In Gegenzug hierzu kann die [ADH](#)-Ausschüttung auch reduziert werden und so eine Verringerung der Wasserkanäle in der Membran bewirkt werden [30] [31]. [Aquaporine](#) werden durch verschiedene Schwermetall-Ionen inhibiert. Insbesondere [Quecksilber](#), Silber und Gold-Ionen binden nicht spezifisch an Cysteine-Bausteine in der Aminosäuresequenz der [Aquaporine](#), welche im Öffnungsbereich des Kanals liegen und blockieren diesen somit für Wasser [32]. Die Wasserpermeabilität, sowie die Vasopressin-abhängige Permeabilität der Membran ist in den verschiedenen Nephron-Segmenten unterschiedlich (Abbildung 28).



**Abbildung 28:** Schematische Darstellung der Wasserpermeabilität in den verschiedenen Nephron-Abschnitten. Die Abszisse ist logarithmisch abgebildet. Im proximalen Tubulus und im absteigenden Teil der Henle-Schleife ist die Permeabilität der Membran für Wasser am höchsten. Im distalen Tubulus ist sie am geringsten. Im Sammelrohr ist die Permeabilität stark Vasopressin abhängig, was durch die grünen Balken dargestellt ist [20].

Das in das Gewebe gelangte Wasser wird durch den Übergang in die Blutgefäße wieder dem Körper zur Verfügung gestellt. Auch hier wird mit dem Gegenstromprinzip gearbeitet. Die [Vasa recta](#) verlaufen parallel zur [Henle-Schleife](#), sodass das Blut in den Arteriolen in Richtung Nierenbecken fließt und nach einer 180° Umkehr in den Venolen in umgekehrter Richtung vom Nierenbecken durch das [Nierenmark](#) zurück in Richtung [Nierenrinde](#). Das Blut in der arteriellen Vasa recta besitzt im Bereich der [Nierenrinde](#) eine [Osmolalität](#) von etwa 300 mosm/L und ist weitestgehend isoton zum umliegenden Gewebe. Im [Nierenmark](#) steigt die [Osmolalität](#) des umliegenden Gewebes stetig und aus den Gefäßen fließt Wasser in das Gewebe ab, was zu einer Konzentrationserhöhung der Plasmakomponenten führt. Im Blut ist die Konzentration von gelösten Stoffen, wie Harnstoff und Natrium-Ionen jedoch geringer als im Gewebe, sodass hier ein Übergang dieser Stoffe in das Blut stattfindet und dadurch auch die [Osmolalität](#) des Blutes im Verlauf in Richtung Nierenbecken steigt.

Am Umkehrpunkt erreicht die Blut-Osmolalität einen Höchstwert von ca. 1200 mosm/L und ist wieder isoton zum umliegenden Gewebe.

Durch den Richtungswechsel der Blutgefäße entsteht wieder ein Osmolalitätsgradient zwischen Blutgefäßen und Gewebe zu dessen Ausgleich Wasser in die venösen Gefäße eintritt und Natrium-Ionen und Harnstoff austreten. Auf der Höhe der Nierenrinde besitzt das Blut wieder eine zum Gewebe isotone Osmolalität von ca. 300 mosm/L. Der Gegenstrom von arteriolen und venösen Abschnitten der Vasa recta ermöglicht die Blutversorgung der Niere ohne den sensiblen Osmolalitäts-Gradienten im Nierenmark zu stören. Zudem gelangt über diesen Mechanismus das resorbierte Wasser vom Interstitium in die Blutgefäße, steht somit dem Körper zur Verfügung [23]. Man spricht hierbei auch von einem Gegenstrom-Multiplikationsprinzip.

### 3.3.2. Resorption und Sekretion von organischen Stoffen

#### 3.3.2.1 Resorption und Sekretion von Harnstoff

Harnstoff ist ein Abbauprodukt aus dem Proteinstoffwechsel in der Leber und wird als harnpflichtige Substanz über die Niere ausgeschieden. Das Diamid der Kohlensäure ist ein kleines, ungeladenes organisches Molekül und kann glomerulär frei filtriert werden. Etwa 40% der filtrierten Menge Harnstoff wird ausgeschieden. Harnstoff ist essentiell an der Ausbildung und Aufrechterhaltung der Osmolalitätsgradienten im Nierenmark beteiligt. Somit ist der Harnstofftransport in der Niere wichtig für die allgemeine Nierenfunktion.

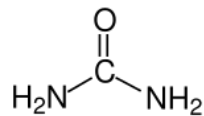


Abbildung 29: Chemische Struktur von Harnstoff.

Die verschiedenen Tubulus-Abschnitte weisen eine unterschiedliche Permeabilität der Membran für Harnstoff auf. Neben dem proximalen Tubulus haben auch der dünne, absteigende Teil der Henle-Schleife, sowie das Sammelrohr eine Permeabilität für Harnstoff. Der aufsteigende Teil der Henle-Schleife, der distale Tubulus und der Anfang des Sammelrohrs sind hingegen nahezu undurchlässig für Harnstoff.

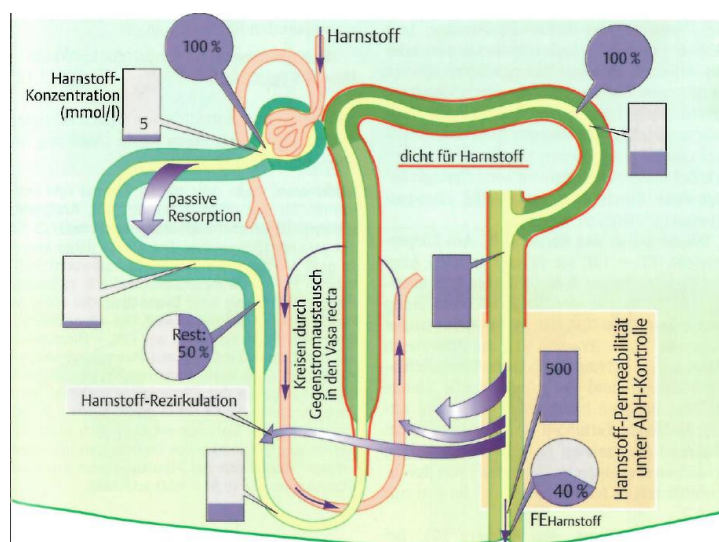
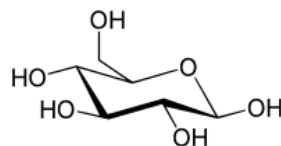


Abbildung 30: Schematische Darstellung der Harnstoff-Zirkulation über das Nephron [4].

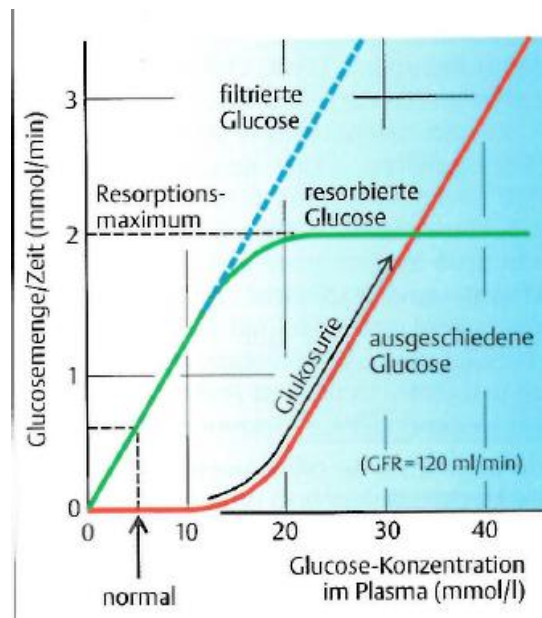
Etwas 50% des filterten Harnstoffs werden im **proximalen Tubulus** über den **Solvent Drag** des Wassers passiv resorbiert. In den nachfolgenden Abschnitten des Nephrons ist die Membran undurchlässig für Harnstoff und somit steigt die Konzentration stromabwärts an. Erst in den papillennahen Stück des Sammelrohr wird die Membran **ADH**-abhängig erneut durchlässig für Harnstoff. In Abhängigkeit von Vasopressin werden spezifische Urea-Transporter (UT1 Transporter sind membran-ständige Transporter Proteine) in die **luminale** Membran des Sammelrohrs eingebaut. Über diese Transporter gelangen ca. 70% des filterten Harnstoffs in das Interstitium und die Konzentration von Harnstoff kann bis auf 60 mmol/L ansteigen, was einen essentiellen Einfluss auf den im **Nierenmark** vorliegenden **Osmolalitäts**gradienten hat. Im Interstitium diffundiert Harnstoff entlang seines Konzentrationsgradienten zum dünnen, absteigenden Teil der **Henle-Schleife**, wo über UT2-Transporter die Sekretion zurück in den Tubulus gewährleistet ist [33] [34].

### 3.3.2.2. Resorption von Zucker: Glucose

Für einige Stoffe, wie Glucose, findet eine vollständige Resorption aus dem Primärharn statt, so dass der Urin eines gesunden Menschen keine Glucose enthalten sollte. Sobald die Konzentration von Glucose im Blut einen krankhaft kritischen Wert von ca. 10 mmol/L (Nierenschwelle für Glucose liegt bei ca. 2 mmol/Min) übersteigt (wie bei Diabetes mellitus), wird Glucose nicht mehr vollständig resorbiert und über den Urin ausgeschieden (Glukosurie) [35](Abbildung 32).



**Abbildung 31:** Chemische Struktur von Glucose.

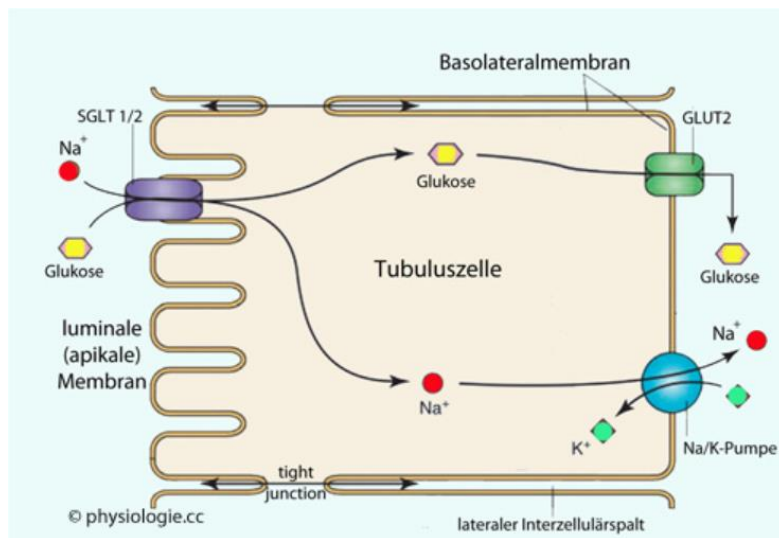


**Abbildung 32:** Darstellung der resorbierten und ausgeschiedenen Menge an Glucose [4].

Glucose wird zu 95% im **proximalen Tubulus** über einen sekundär-aktiven Transporter resorbiert. Die Resorption von Glucose wird mit einem niedrig-afferenten  $\text{Na}^+$ -Glucose-Transporter gewährleistet (Sodium-Glucose-Transporter Typ 2, SGLT2) in der **luminalen** Zellmembran des gewundenen Teils des proximalen Tubulus und einem hoch-afferenten Transporter (SGLT1) im geraden Teils des proximalen Tubulus. Beide Transporter co-transportieren Glucose und Natrium-Ionen in einem

Verhältnis von 1:1 (SGLT1) bzw. 1:2 (SGLT2). Die SGLT-Proteine erhalten die benötigte Energie für den Transport von Glucose durch die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, welche auf der **basolateralen** Membran des proximalen Tubulus 3 Natrium-Ionen aus der Zelle in das Blut abgeben und gleichzeitig 2 Kalium-Ionen in die Zelle bringen. Der resultierende Natrium-Gradient wirkt als Triebkraft von den SGLT-Transportern für den Transport von Glucose und Natrium-Ionen. Der Transport von Natrium-Ionen und Glucose findet in die gleiche Richtung statt, weshalb SGLT1 und SGLT2 auch Symporter genannt werden [36] [37]. **Basolateral** wird die resorbierte Glucose über Natrium-unabhängige Uniporter (Glucosetransporter Typ2; GLUT2-Transporter) mittels erleichterter Diffusion aus der Zelle in das Interstitium geschleust [38].

Ebenfalls über den SGLT2-Carrier werden andere Zucker-Moleküle, wie Galaktose resorbiert (Abbildung 33) [39].



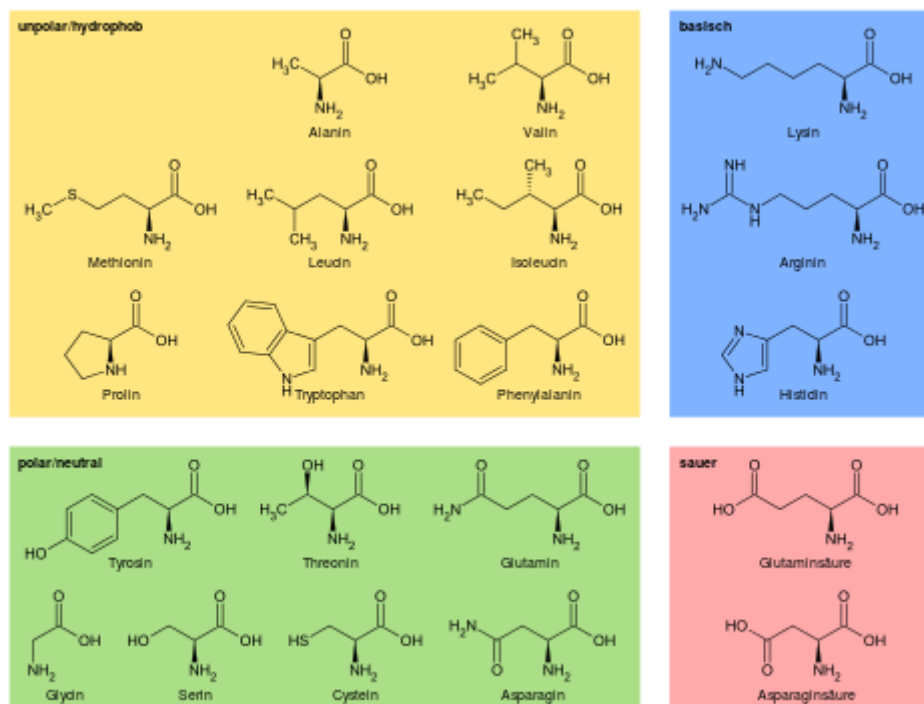
**Abbildung 33:** Schematische Darstellung des Glucose-Transports im proximalen Tubulus luminal über SGLT1/2-Transporter und basolateral über GLUT2-Uniporter [39].

### 3.3.2.3. Resorption von Aminosäuren, Peptiden und Proteinen

Im menschlichen Plasma sind mehr als 30 unterschiedliche Aminosäuren zu finden, von diesen Aminosäuren werden täglich ca. 70 g glomerulär filtriert. Die Resorption der filtrierten Aminosäuren erfolgt nach einem ähnlichen Mechanismus wie bei **Glucose** über einen sekundär-aktiven Natriumgekoppelten Transport in die proximale Tubuluszellen. In der Membran sind verschiedene Transporter-Proteine für die unterschiedlichen Aminosäure-Gruppen (saure, basische, neutrale Aminosäuren) mit teilweiser überschneidender Spezifität eingebaut. Für die zu resorbierenden Aminosäure und Carrier existieren unterschiedliche Sättigungskurven und Resorptionsraten [40]. Liegt eine Aminosäure in einer bestimmten Gruppe in einem großen Überschuss vor, kann sie die Resorption anderer Aminosäuren aus dieser Gruppe kompetitiv hemmen [41]. Ein Überangebot von Arginin kann zu einer erhöhten Ausscheidung von Lysin und Ornithin führen, da diese Aminosäuren den selben Transporter verwenden.

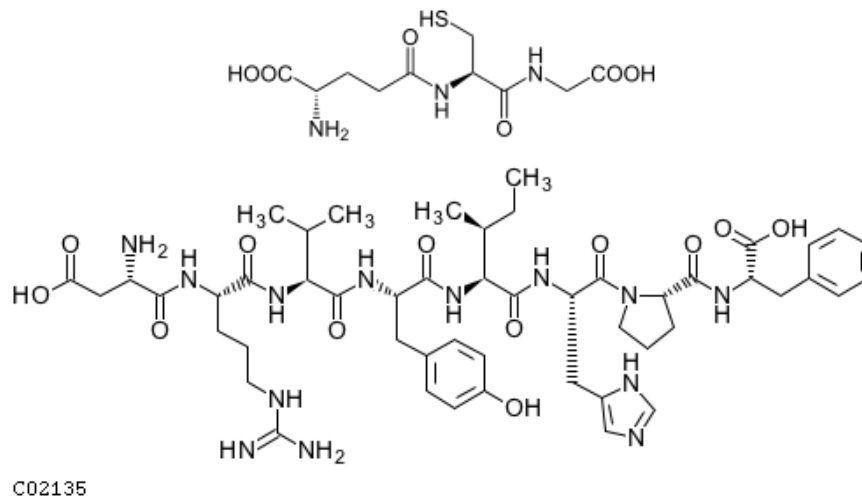
**Tabelle 2:** Aminosäuren im menschlichen Plasma (tabellarische Zusammenstellung nach [42] [35])

Aminosäure im Plasma	Aminosäure im Plasma
1-Methylhistidin	Glycin
3-Methylhistidin	Histidin
$\alpha$ -Alanin	Hydroxylysin
$\beta$ -Alanin	Hydroxyprolin
Allo-Isoleucin	Isoleucin
$\alpha$ -Aminoadipinsäure	Leucin
$\alpha$ -Aminobuttersäure	Methionin
$\beta$ -Aminobuttersäure	Ornithin
Gamma-Aminobuttersäure	Phenylalanin
Anserin	Phosphoethanolamin
Asparagin	Phosphoserin
Asparaginsäure	Prolin
<a href="#">Carnosin</a>	Sarcosin
Citrullin	Serin
Cystanthionin	Taurin
Cystin	Threonin
Ethanolamin	Tryptophan
Glutamin	Tyrosin
Glutaminsäure	Valin
Arginin und Derivate	Lysin

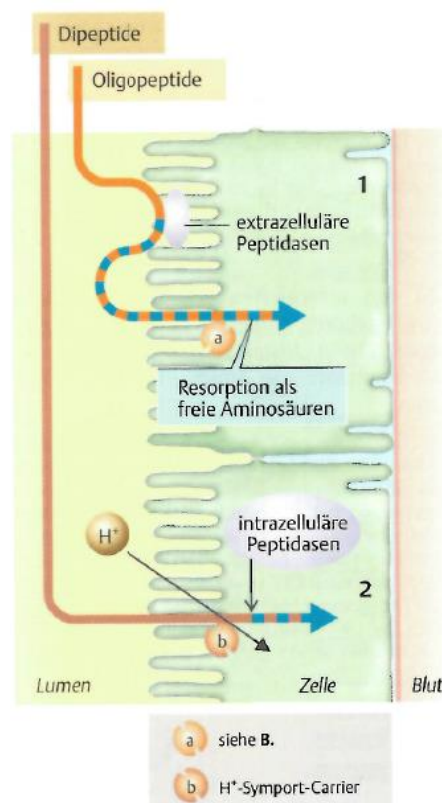


**Abbildung 34:** Chemische Struktur der 20 natürlichen proteinogene Aminosäuren [35].

Oligopeptide, wie [Glutathion](#) oder [Angiotensin II](#) (Struktur siehe Abbildung 35) werden durch Petidasen (gamma-Glutamyltransferase, Aminopetidasen oder Endopeptidasen) des [luminalen Bürstensaums](#) sehr schnell in die entsprechenden Aminosäuren gespalten und in der Form der freien Aminosäuren resorbiert (Abbildung 36).



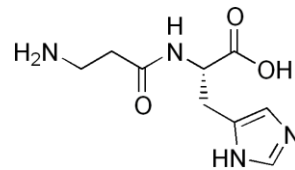
**Abbildung 35:** Chemische Struktur von Glutathion (oben) und von Angiotensin II (unten).



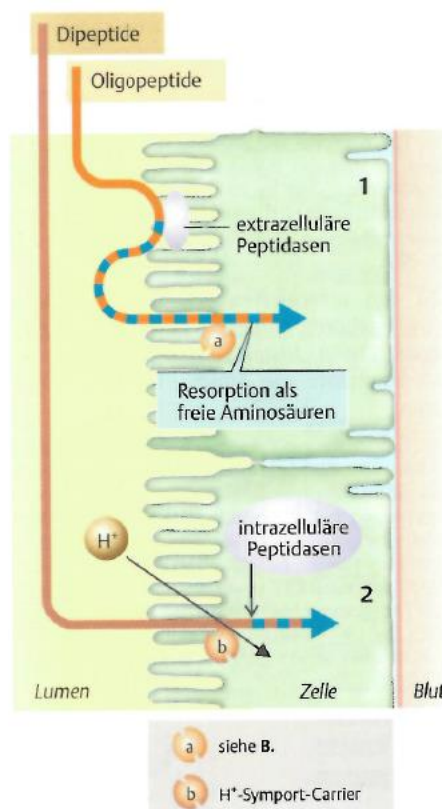
**Abbildung 36:** Schematische Darstellung der Resorption von Oligopeptiden nach der Spaltung mit extrazellulären Peptidasen in Form der jeweiligen freien Aminosäuren [4].



Kleinere Dipeptide, wie das [Carnosin](#) ( $\beta$ -Alanyl-L-histidin, Struktur siehe Abbildung 37), welche nicht an der [luminalen](#) Zellmembran hydrolysiert werden, können über Peptidtransporter (PepT1) als vollständiges Molekül über einen gerichteten  $H^+$ -Gradienten in einem klassischen tertiär-aktiven Transport resorbiert werden [43] [44] [45].

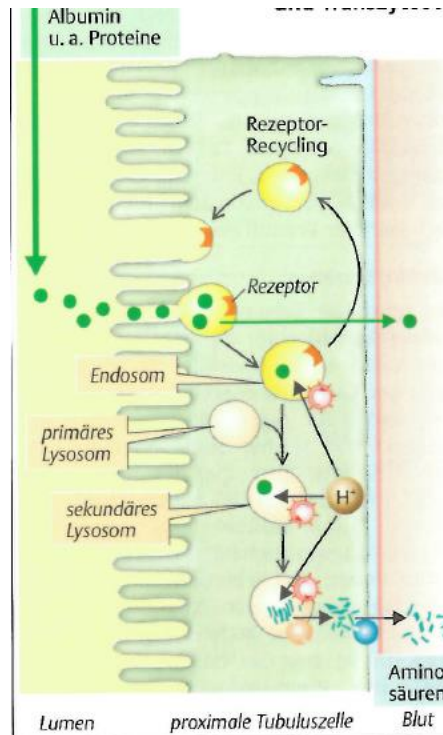


**Abbildung 37:** Chemische Struktur von Carnosin.



**Abbildung 38:** Schematische Darstellung des Membran-Transportes von Dipeptiden über Peptidtransporter mittels eines gerichteten  $H^+$ -Gradienten und von Oligopeptiden nach der Spaltung mit extrazellulärer Peptidase als freie Aminosäuren [4].

Proteine können in der Regel nicht die glomeruläre Filtrationsbarriere überwinden. Einige Proteine, wie z.B. Albumin werden auf Grund ihrer Größe und Ladung nicht vollständig zurückgehalten und ein kleiner Anteil des Proteins gelangt in den [Primärharn](#). Im [proximalen Tubulus](#) können diese Proteine über eine Rezeptor-vermittelte Endozytose resorbiert werden und gehen dem Körper somit nicht verloren [46] [9]. Über die beiden Rezeptoren des [Megalin-Cubilin-Komplexes](#) gelangen Proteine in die proximale Tubuluszelle und können dort [lysosomal](#) verdaut werden [47] (Abbildung 39).



**Abbildung 39:** Schematische Darstellung des Resorptionsprozesses von Proteinen über Rezeptorvermittelte Endozytose [4].

### 3.3.2.4. Sekretion von organischen Anionen und Kationen

Organische Anionen oder Kationen sind Moleküle, welche bei dem physiologischen pH-Wert von 7,4 eine oder mehrere elektrische Ladungen besitzen. Viele Stoffwechselendprodukte, Pharmaka und Pflanzeninhaltsstoffe fallen unter diese Gruppe (Tabelle 3). Die Sekretion führt die Ionen aus dem Blut über die basolaterale Membran in die proximalen Tubuluszellen und über die apikale Membran schließlich in den Primärharn [48].

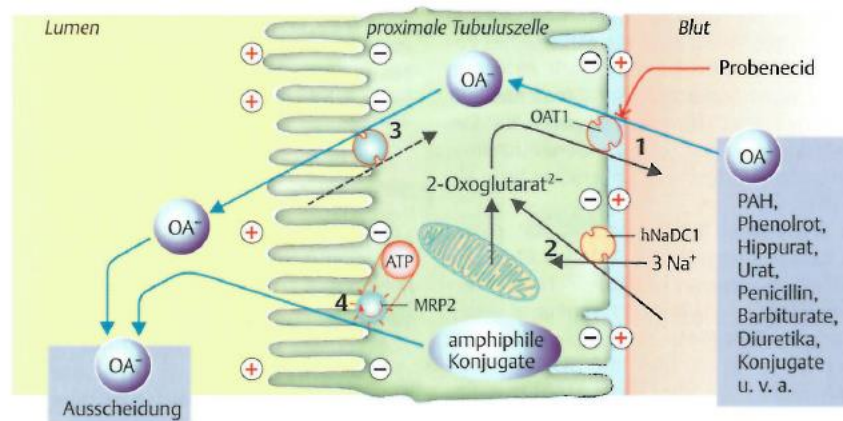
**Tabelle 3:** Übersicht verschiedener organische Anionen und Kationen

	Klasse	Beispiele
Pharmazeutika	Antibiotika	Penicilline β-Lactam-Antibiotika
	Antiviralika	Aciclovir Cidofovir Azidothymidin
	nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID)	Acetylsalicylsäurederivate Arylpropionsäurederivate: Ibuprofen, Naproxen, Flurbiprofen Arylessigsäurederivate: Diclofenac Indolessigsäurederivate: Indometacin Anthranilsäurederivate: Flufenamin-, Mefenaminsäure Oxicame: Piroxicam, Tenoxicam
	Diuretika	Schleifendiuretika <a href="#">Thiazide</a>
	Antihypertonika	ACE Hemmer Sartane
	Zytostatika	Methotrexat
	Antikonvusiva	Valproat
	Urikosurika	<a href="#">Probenecid</a> Benzbromaron
	Körpereigene Stoffe	Oxalate Urate (Salze der Harnsäure) Hippurate Adrenalin Cholin Histamin
<a href="#">Konjugate</a> mit <a href="#">Glucuronat</a> , Sulfat, Glutathion		
Pflanzeninhaltsstoffe	<a href="#">Atropin</a> <a href="#">Chinin</a> <a href="#">Morphin</a>	

In den meisten Fällen findet die Sekretion der organischen Kationen und Anionen über aktive Transport-Mechanismen, z.B. über Carrier-Proteine statt. Bei dem Transport können gleichzeitig auftretende Stoffe in eine wechselseitige Interaktion und letztendlich auch in Konkurrenz um den Transport treten [49]. So wirkt beispielsweise [Probenecid](#) als ein starker Hemmer auf die Sekretion von organischen Anionen auf Grund der hohen Affinität zum Transportsystem.

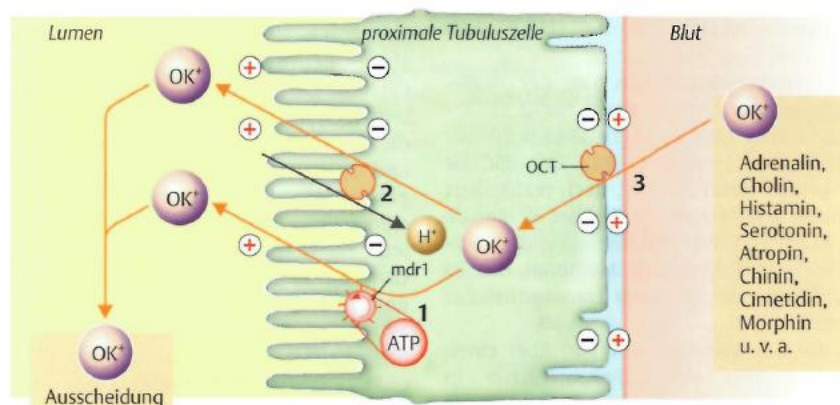
Der erste Schritt im Transport von organischen Anionen vom Blut über die Zellmembranen in das Lumen ist die aktive Überwindung der [basolateralen](#) Membran mittels des organischen Anionen-Transporters (OAT1). Der OAT1-Carrier hat eine breite Spezifität und nimmt organische Anionen vom Blut im Austausch mit Dicarboxylaten, wie Succinat<sup>2-</sup>, 2-Oxoglutarat<sup>2-</sup> in die Tubuluszellen auf. 2-Oxoglutarat<sup>2-</sup> wird entweder aus dem Glutamin-Stoffwechsel in den zelleigenen Mitochondrien

gebildet oder gelangt mittels eines tertiär-aktiven Transports über den human  $\text{Na}^+$ -Dicarboxylat-Transporter (hNaDc-1-Carrier) zusammen mit 3 Natrium-Ionen in die Zelle. Der Übergang der organischen Anionen in das Lumen erfolgt passiv mit einer erleichterten Diffusion. Die Sekretion von amphiphilen Konjugaten erfolgt über eine ATP-abhängige Konjugatpumpe (multi-drug resistance protein MRP2) in der luminalen Membran (Abbildung 40) [50] [51] [52] [53].



**Abbildung 40:** Schematische Darstellung der Transport-Prozesse von organischen anionischen Stoffen vom Blut in das Lumen der proximalen Tubulus-Zellen [4].

Viele körpereigene Substanzen (Adrenalin, Cholin, Histamin, Serotonin) und auch pflanzliche Bestandteile (Atropin, Morphin) liegen im Blut als Kationen vor. Im Gegensatz zum Transport von organischen Anionen ist der aktive Transportschritt bei organischen Kationen von der Zelle über die luminale Membran in das Lumen. Der Transport kann sowohl direkt, primär-aktiv über ATP-abhängige Carrier (multi-drug resistance protein MDR1) oder über einen tertiär-aktiven Transport mittels polyspezifischen Kationen- $\text{H}^+$ -Austauscher-Proteinen erfolgen (Abbildung 41). Der Transport vom Blut in das innere einer Zelle erfolgt passiv über polyspezifische organische Kationen-Transporter (OCT) [54].



**Abbildung 41:** Schematische Darstellung der Transport-Prozesse von organischen kationischen Stoffen vom Blut in das Lumen der proximalen Tubulus-Zellen [4].

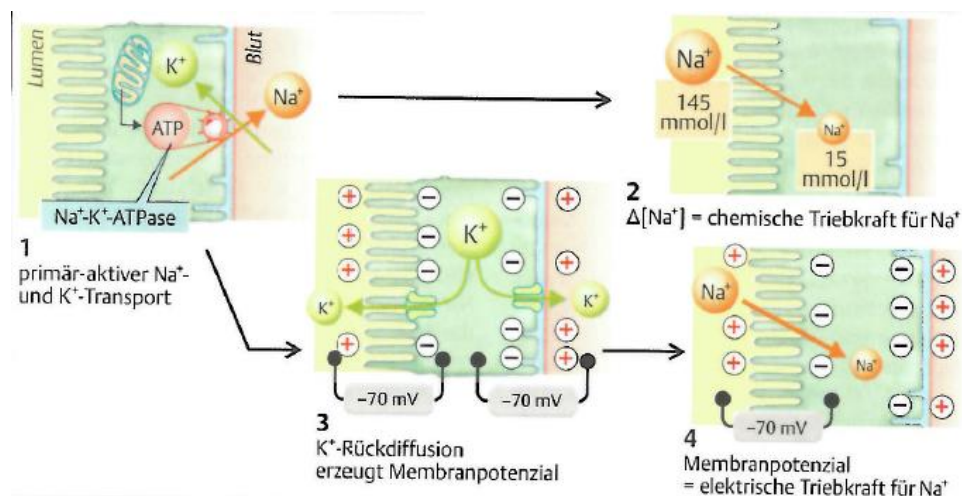
### 3.3.3. Resorption und Sekretion von verschiedenen anorganischen Stoffen und Ionen

#### 3.3.3.1. Resorption von Natrium- und Chlorid-Ionen

Täglich werden ca. 27 mol Natrium in den **Glomeruli** der Nieren filtriert und fast 99% davon anschließend resorbiert. Natrium-Ionen werden im gesamten Tubulus und im Sammelrohr resorbiert, wobei etwa 2/3 im proximalen Tubulus resorbiert werden. Die Resorption von Natrium wird in der Niere auch für den Rücktransport von **Glucose**, **Aminosäuren** und Wasser genutzt. Die Resorptionen von Natrium-Ionen und Chlorid-Ionen sind stark miteinander verbunden, bedingen und hemmen sich gegenseitig.

Die Resorption von Natrium findet in mehreren Schritten statt (Abbildung 42). Im ersten Schritt wird über Natrium-Kalium-ATPase Natrium aus der Zelle transportiert und somit ein Natrium-Gradient zwischen Lumen und Zellinneren induziert (Abbildung 42, 1 und 2). Die Natrium-Kalium-ATPase ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase oder Natrium-Kalium-Pumpe) ist ein in die Zellmembran verankertes Transmembranprotein, welches den gegenläufigen Transport von  $3 \text{ Na}^+$  gegen  $2 \text{ K}^+$  über die Zellmembran entgegen eines bestehenden Konzentrationsgefälles ermöglicht. Die benötigte Energie für diesen aktiven Transport wird über die Hydrolyse von **ATP** gewonnen [55] [56] [57].

Durch die **Kalium-Rückdiffusion** wird zusätzlich ein elektrisches Membranpotential induziert (Abbildung 42, 3). In der Summe entsteht dadurch ein hoher elektrochemischer Natrium-Gradient, welcher einen passiven Natrium-Ionen Einstrom in die Zelle ermöglicht [58].



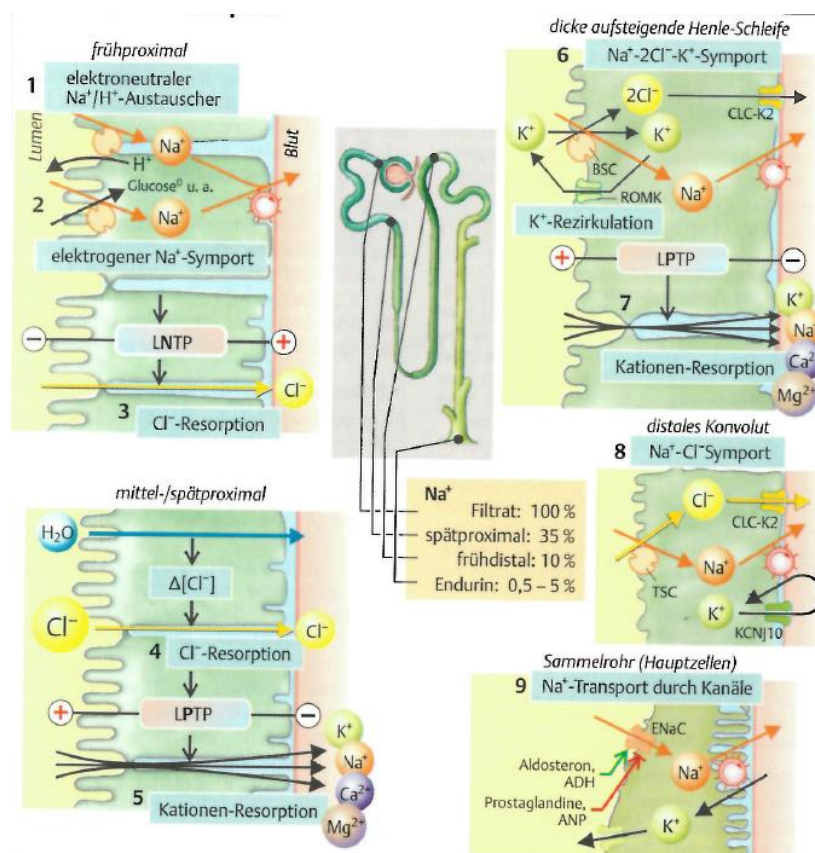
**Abbildung 42:** Schematische Darstellung der Ausbildung des Natrium-Gradienten im proximalen Tubulus [4].

Mechanistisch unterscheiden sich die verschiedenen Abschnitte des Tubulus voneinander (Abbildung 43). Die **passiven Transportschritte** an der **luminalen** Membran sind alle an **aktive Transportschritte** auf der **basolateralen** Membranseite gekoppelt, sodass der gesamte transepitheliale Transport von Natrium-Ionen einen aktiven Charakter erhält. Für den Transport von 3 Natrium-Ionen wird ein **ATP** verbraucht.

Im **proximalen Tubulus** muss zwischen den früh- und spätproximalen Abschnitten unterschieden werden, wobei Natrium in beiden Abschnitten passiv vom Lumen zurück in die Zelle gelangen kann. Frühproximal erfolgt der Transport elektroneutral über Natrium<sup>+</sup>/Protonen-Antiporter ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -exchanger, NHE3) oder über verschiedene  $\text{Na}^+$ -Symportproteine, welche Natrium in den sekundär aktiven Transporten von anderen Stoffen, wie Glucose transportieren [59]. Der elektrogene Transport über Symportproteine führt zu einer Depolarisation der **luminalen** Zellmembran, es entsteht ein

lumen negatives transepitheliales Potenzial (LNTP) (Abbildung 43, 1). In der Membran des dicken aufsteigende Teils der **Henle-Schleife** befinden sich **Bumetanid**-sensitive Cotransporter (BSC,  $\text{Na}^+$ - $2\text{Cl}^-$ - $\text{K}^+$ -Cotransporter (**NKCC**)), welche elektronenneutral Natrium-, Kalium- und Chlorid-Ionen vom Lumen in die Zelle befördern [60]. Die Kalium-Ionen rezirkulieren über bestimmte Kalium-Kanäle in der **luminalen** Membran zurück ins Lumen und erzeugen so ein lumenpositives transepitheliales Potenzial (LPTP) (Abbildung 43, 6). Im **distalen Konvolut** sind elektroneutrale **Thiazid**-sensitive Cotransporter-Proteine (TSC,  $\text{Na}^+$ - $\text{Cl}^-$ -Symportcarrier) in die Zellmembran eingebaut [61]. Über diese Proteine gelangen Natrium-Ionen in die Zellen und werden über  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase auf der **basolateralen** Membranseite aus der Zelle ins Blut abgegeben. Das aufgenommene Kalium kann über bestimmte  $\text{K}^+$ -Kanäle zurück ins Interstitium gelangen, sodass der Natrium-Austritt ungehindert und kontinuierlich ist (Abbildung 43, 8) [62] [63]. Im **Sammelrohr** gelangt Natrium über spezielle epitheliale Natrium-Kanäle (ENaC) in die Tubulus-Zellen (Abbildung 43, 9) und **basolateral** über  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase aus der Zelle hinaus. ENaC-Kanäle sind konstitutiv aktive Kanäle, welche durch die Rückresorption von  $\text{Na}^+$ -Ionen aus dem **Primärharn** essentiell an der Aufrechterhaltung von  $\text{Na}^+$  und  $\text{K}^+$ -Konzentrationen im Blut, Epithelien sowie extra-epithelialen Flüssigkeiten beteiligt sind. Sie können durch **Aldosteron** und **ADH** aktiviert und **ANP** und **Prostaglandine** gehemmt werden. [64] [65] [66] [67] [68] [22] [69] [70]

Das lumenpositive transepitheliale Potenzial (LPTP) im späten **proximalen Tubulus** (Abbildung 43, 5) und in der **Henle-Schleife** (Abbildung 43, 7) sorgt für eine passive, parazelluläre Natrium-Resorption. Die Polarisierung der Membran bewirkt durch den elektrochemischen Gradienten die Wanderung von Kationen, wie Natrium von der Harnseite auf die Blutseite der Zelle. Auch werden über den **Solvent Drag** von Wasser verschiedenen gelöste Stoffe und Ionen, darunter auch Natrium, aus dem **Primärharn** gespült. [68] [25] [20]. **Basolateral** kann Natrium die Zelle neben der  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase auch tertiär-aktiv über einen  $\text{Na}^+$ - $3\text{HCO}_3^-$ -Transporter verlassen.



**Abbildung 43:** Schematische Darstellung der Natrium- und Chlorid-Transport-Mechanismen in den unterschiedlichen Abschnitten des Tubulus [4].

Die Resorption von Chlorid-Ionen findet ebenfalls im [proximalen Tubulus](#) statt. Im frühproximalen Tubulus wird Chlorid durch das lumennegative transepitheliale Potenzial (LNTP) parazellulär aus dem [Primärharn](#) in die Tubuluszelle resorbiert, wobei ein Konzentrationsgradient zwischen Lumen und Plasma entsteht. Die Chlorid-Konzentration im Lumen ist um ein vielfaches höher als die Konzentration im Plasma (Abbildung 43, 3). Der Übergang von Wasser und dem damit verbundenen [Solvent Drag](#) aus dem [Primärharn](#) verstärkt die Bildung des Konzentrationsgradienten zusätzlich. Dieser chemische Gradient führt in späteren Abschnitten des [proximalen Tubulus](#) zu einer parazellulären Diffusion von Chlorid-Ionen aus dem Lumen, was letztendlich eine Potenzialumkehr an der Zellmembran führt und ein lumenpositives transepitheliales Potenzial (LPTP) erzeugt (Abbildung 43, 4 und 5). In der [Henle-Schleife](#) (mittels [NKCC](#)) und im distalen Konvolut (mittels [TSC](#)) tritt Chlorid über sekundär-aktive Transporte in die Tubuluszelle ein und an der [basolateralen](#) Membran passiv über Chlorid-Kanäle (Cl<sup>-</sup>-K<sup>+</sup>-Kanäle) passiv über die [basolaterale](#) Membran aus [71] [72] [73] [74] [75] [76].

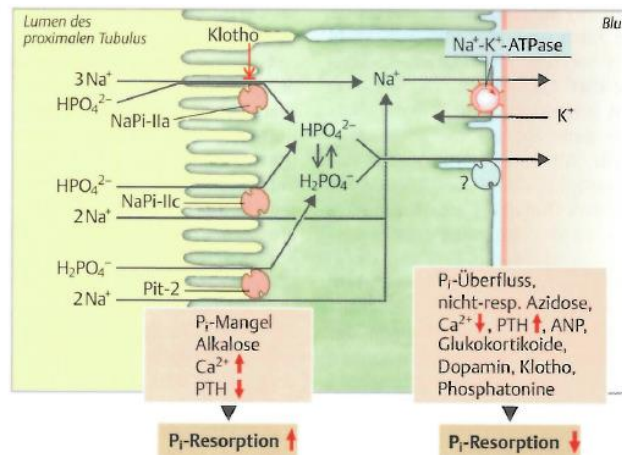
Die sekundär-aktive Resorption von Chlorid-Ionen kann kompetitiv durch die Hemmung des [NKCC2](#)-Cotransporters durch [Bumetanid](#) und Furosemid gehemmt werden [60].

### 3.3.3.2. Resorption von Phosphat, Calcium- und Magnesium- Ionen

Calcium und Phosphate liegen im menschlichen Körper in größeren Mengen vor. Hauptspeicherort für Calcium und Phosphat sind die Knochen, in welchen kristallines Calcium-Phosphat eingelagert ist und ca. 99% der Calcium- und ca. 86% der Phosphor-Vorräte umfassen. Die extrazelluläre Flüssigkeit enthält bei einem gesunden Erwachsenen etwa 900 mg Calcium, wovon etwa 1/3 im Blutplasma vorliegt. Phosphor liegt intrazellulär größtenteils organisch gebunden als Nukleinsäuren, Nukleotiden oder Phospholipiden vor, so dass lediglich 1 % extrazellulär verfügbar ist. Calcium und Phosphor sind allerdings nicht ausschließlich essentielle Bestandteile der Knochen, sie sind daneben auch äußerst wichtig für die Erhaltung verschiedener Funktionen der Zellmembranen.

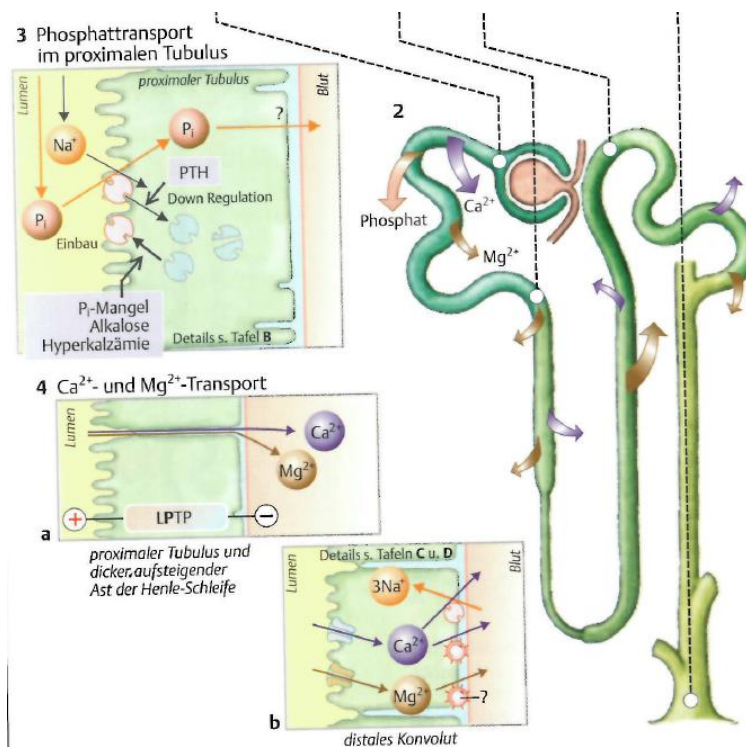
Calcium ist beispielsweise ein Second Messenger, welcher Informationen von der Zellmembran in die Zelle weiterleitet. Basis hierfür ist die Öffnung von Calciumkanälen ausgelöst von Spannungsänderungen innerhalb der Zellmembran oder Liganden, welche an die Kanäle binden. Phosphate (Salze der Phosphorsäure) sind bei dem physiologischen pH-Werte exzellenter Puffer (pK<sub>s</sub>-Wert für Übergang von Dihydrogenphosphat (H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>) zu Hydrogenphosphat (HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>) liegt bei 7,2). Eine zentrale Bedeutung hat der Phosphat-Puffer daher in den Nieren und im ausgeschiedenen Harn [21] [25] [20].

In den Nieren werden täglich ca. 0,5-3% des filtrierte Calciums und ca. 5-20% des filtrierte Phosphats ausgeschieden. Die schwankende fraktionelle Ausscheidung von anorganischen Phosphaten dient einerseits der Bilanzierung von Phosphaten selbst, der Bilanzierung von Protonen und letztendlich auch der Bilanzierung von Calcium.



**Abbildung 44:** Schematische Darstellung der Resorption von anorganischen Phosphaten im Tubulus und verschiedene Einflussfaktoren, die die Ausscheidung erhöhen oder erniedrigen können [4].

Phosphate werden im **proximalen Tubulus** mittels Natrium-Phosphat-Transporter (NaPi-IIa und NaPi-IIc) in einem sekundär-aktiven Transport in die Tubulus-Zelle resorbiert. Während der NaPi-IIa-Transporter elektrogen arbeitet, in dem er mit einem Phosphat-Anion drei Natrium-Ionen transportiert, arbeitet der NaPi-IIc-Transporter elektroneutral. Die Resorption von Phosphaten kann über viele Faktoren gesteuert werden. Besteht ein Mangel an Phosphaten im Plasma oder in Falle einer Hyperkalzämie und niedrigen **Parathyrin**-Konzentrationen (PTH) wird der Einbau von NaPi-Transporter erhöht und somit mehr Phosphat resorbiert. Umgekehrt bedingt ein Phosphat-Überschuss, Glucocorticoide, **ANP** oder Hypokalzämie eine erhöhte **Parathyrin**-Konzentration bzw. Dopamin eine Reduktion der NaPi-Transporter in der Tubulus-Membran [77] [78] [79] [80]. Der Übergang von Phosphaten in das Blut ist gegenwärtig noch nicht vollständig aufgeklärt.

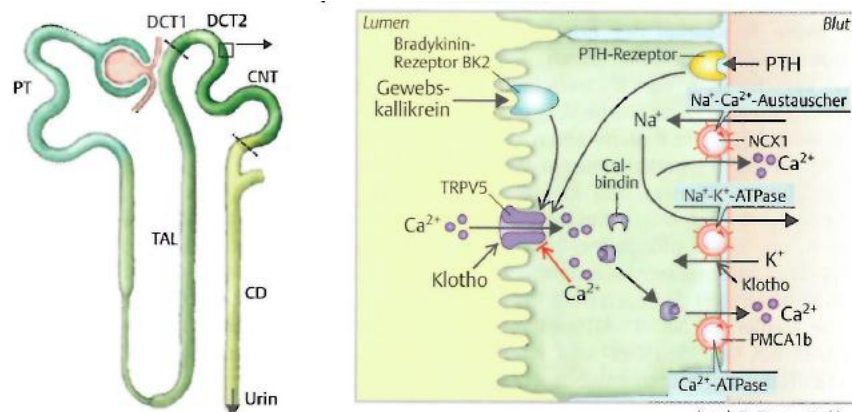


**Abbildung 45:** Schematische Darstellung der Resorptionsorte in Nephrom für Phosphat-, Calcium und Magnesium-Ionen. Während Phosphate fast ausschließlich im proximalen Tubulus resorbiert werden, findet die Resorption von Calcium- und Magnesium-Ionen über den gesamten Tubulus statt [4].



Im Gegensatz zum Phosphat wird Calcium über den gesamten Tubulus hinweg resorbiert. Etwa 60% der glomerulär filtrierten Mengen wird im **proximalen Tubulus** und weitere 20-25% im dicken, aufsteigenden Teil der **Henle-Schleife** passiv unter der Mitwirkung des **Tight-Junction**-Proteins Claudin 16 resorbiert [80] [81] [82]. Bedingt wird die Resorption von Calcium-Ionen durch das lumenpositive transepitheliale Potenzial (LTP) und ist somit abhängig von der **Resorption von Natrium-Ionen** in diesem Bereich.

Die Resorption im **distalen Tubulus** und im **Verbindungsstück** findet hingegen über drei Transportschritte aktiv statt. Calcium-Ionen können über einen passiven Einstrom mittels **luminaler Calcium-Kanäle** (transient receptor potential Vanilloid 5; TRPV5) vom Lumen in die Tubulus-Zelle gelangen. Intrazellulär findet der Transport durch das Protein **Calbindin-D(28k)** (CALB) statt. An der **basolateralen** Seite gelangen Calcium-Ionen über einen primär aktiven Transport mit Calcium-ATPasen (PMCA1b) und über einen sekundär-aktiven Natrium-Calcium-Austauscher (NCX1) in die Blutgefäße. Das für den sekundär-aktiven Transport benötigte Natrium wird über Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasen aus der Tubulus-Zelle transportiert (Abbildung 46).



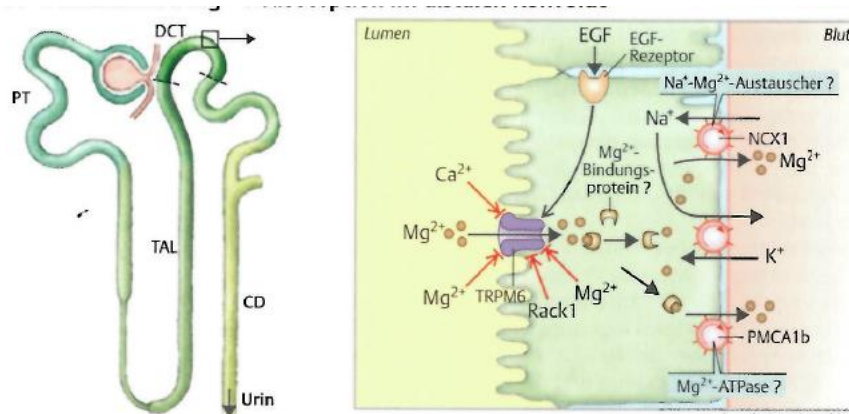
**Abbildung 46:** Schematische Darstellung der aktiven Calcium-Resorption im distalen Konvolut und im Verbindungsstück [4].

Die Calcium-Resorption kann über die Anzahl von Calcium-Kanälen (**TRPV5**), **Calbindin** und Natrium-Calcium-Austauscher (**NCX1**) gesteuert werden. Eine Expression dieser Transport-Systeme wird beispielsweise durch Calcitriol und Östrogene gefördert. Zusätzlich kann die Anzahl an Calcium-Kanälen (**TRPV5**) noch zusätzlich durch **PTH** erhöht werden. Magnesium- und Calciumionen in Zytosol senken hingegen über einen negativen Rückkopplungs-Mechanismus die Aktivität der Calcium-Kanäle, während **Klotho** die Aktivität steigern kann [83] [84].

Magnesium-Ionen liegen im Plasma teilweise gebunden an Proteine vor, weshalb das Filtrat der glomerulären Filtration eine Magnesium-Konzentration von lediglich 80% der Magnesium-Plasma-Konzentration hat. Die Resorption von Magnesium-Ionen findet ähnlich der des Calciums fast über den gesamten Tubulus hinweg statt. Lediglich 15% der filtrierten Magnesium-Menge wird im **proximalen Tubulus** resorbiert, während der größte Teil (ca. 70%) im dicken, aufsteigenden Teil der **Henle-Schleife** resorbiert werden. Analog der Calcium-Resorption findet ist auch die Resorption von Magnesium-Ionen im **proximalen Tubulus** statt, getrieben über das lumenpositive transepitheliale Potenzial (LTP) unter der Mitwirkung eines **Tight-Junction**-Proteins (Paracellin-1) statt [81].

Im **distalen Konvolut** werden (auch) Magnesium-Ionen transzellulär aktiv transportiert. In der **luminalen** Membranwand befindet sich hierfür ein Magnesium-Kanal (transient receptor potential melastatin, TRPM6). Der Weg der Magnesium-Ionen durch die Zelle und der Übertritt an der **basolateralen** Membranseite ist aktuell noch nicht eindeutig geklärt. Die Magnesium-Resorption kann mit Östrogenen und über einen Magnesium-Mangel gesteigert werden. Die Aktivität der Magnesium-

Kanäle wird durch EGF (epidermal growth factor) gesteuert und hemmt extrazelluläre Magnesium- und Calcium-Ionen (Abbildung 47).



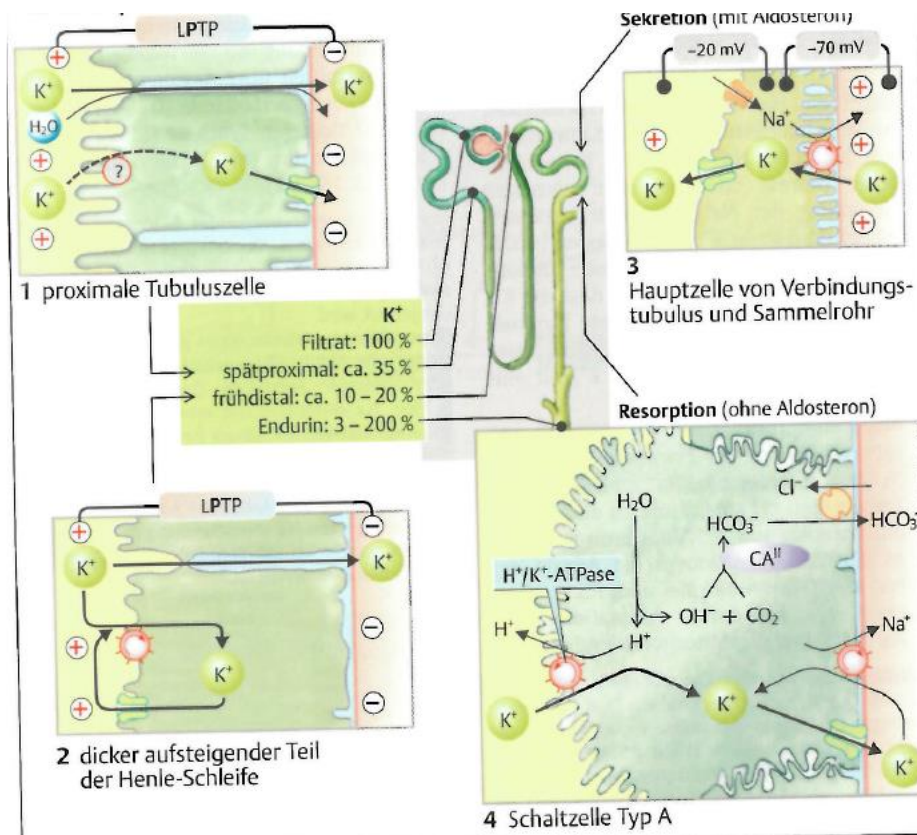
**Abbildung 47:** Schematische Darstellung der aktiven Magnesium-Resorption im distalen Konvolut und im Verbindungsstück [4].

### 3.3.3.3. Resorption und Sekretion von Kalium-Ionen

Kalium ist für den Menschen ein essentielles Mineral, welches als intrazelluläres Ion an vielen wichtigen physiologischen Prozessen beteiligt ist. Kalium ist beispielsweise entscheidend für die Regulation des Membran-Potenzials. Etwa 98% des im Körper vorhandenen Kaliums befindet sich in der Zelle, lediglich 2% sind extrazellulär verfügbar. Dennoch wird über diese geringe Konzentration (ca. 4 mmol/L) der gesamte Kalium-Haushalt geregelt, sodass eine erhöhte Kalium-Konzentration (Hyperkaliämie) zum Herzstillstand führen kann. Kalium ist der natürliche Gegenspieler zum Natrium. Die vorhandenen Konzentrationsunterschiede zwischen diesen beiden Ionen werden durch die Na/K-ATPase aufrechterhalten und sind für die Funktion der Zelle lebenswichtig. Kalium-Ionen sind auch wichtig für den Aufbau und Erhalt des osmotischen Drucks in den Zellen und somit für den Wassergehalt der Zellen [21] [20] [23].

Die Regulation der Kalium-Ionen-Homöostase muss sowohl die Verteilung von Kalium zwischen intrazellulärem und extrazellulärem Raum bewerkstelligen, als auch die Aufnahme an die Ausscheidung von Kalium anpassen. Eine akute Regulation kann durch das Verschieben von Kalium-Ionen zwischen extrazellulären und intrazellulären Raum erfolgen. Die chronische Regulation des Kalium-Haushaltes findet allerdings in der Niere statt. Ein wichtiger Bestandteil im Kalium-Haushalt ist das Hormon Aldosteron. Aldosteron erhöht gleichzeitig die renale Ausscheidung als auch die intrazelluläre Aufnahme von Kalium, beide Mechanismen dienen der Reduzierung der Kalium-Konzentration im extrazellulären Raum.

In der Niere werden Kalium-Ionen zunächst glomerulär frei filtriert und größtenteils wieder resorbiert. Im proximalen Tubulus werden gut 65% der filtrierten Menge resorbiert. Der Transport in diesem Tubulus-Abschnitt ist hauptsächlich passiver Natur und folgt neben dem Solvent Drag entscheidend dem lumenpositiven transepithelialen Potential (LTP) im mittleren- und spätproximalen Teil. Über die gesamte Henle-Schleife werden weitere 15% der filtrierten Kalium-Menge trans- und parazellulär resorbiert (Abbildung 47,1 und 2). Im Verbindungsstück und im Sammelrohr wird schließlich die Kalium-Menge, welche über den Urin ausgeschieden werden soll, eingestellt. In diesen Abschnitten des Tubulus kann Kalium weiter resorbiert, aber auch sezerniert werden (Abbildung 47, 3 und 4).

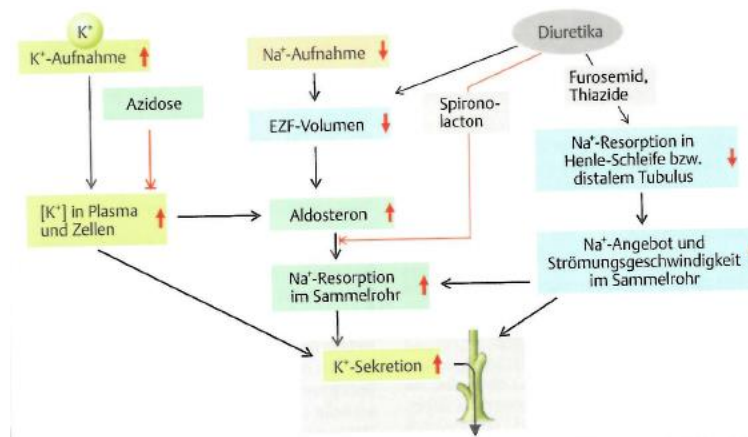


**Abbildung 48:** Schematische Darstellung der Resorption und Sekretion von Kalium-Ionen entlang des Nephrons. Während in proximalen Tubulus und in der Henle-Schleife ausschließlich die Resorption stattfindet, kann im Verbindungstubulus und im Sammelrohr neben der Resorption auch die Sekretion von Kalium-Ionen stattfinden [4].

Die Resorption von Kalium-Ionen findet in den Schaltzellen (Typ A Schaltzellen) des Verbindungstubulus und des Sammelrohrs in Verbindung mit der Sekretion von Protonen statt. Mittels einer in der luminalen Membran verankerten  $H^+/K^+$ -ATPase gelangen Kalium-Ionen in die Zelle und können diese über einen Kalium-Kanal in der basolateralen Membran verlassen (Abbildung 48, 4). In den Hauptzellen des Verbindungstubulus und des Sammelrohrs findet die Sekretion von Kalium-Ionen in Verbindung mit der Resorption von Natrium-Ionen statt. Die Hauptzellen sind in der luminalen Membran mit ebenfalls einem Kalium- sowie Natrium-Kanal ausgestattet. Über den Natrium-Kanal strömen Natrium-Ionen in die Tubuluszelle und sorgen für eine starke Depolarisation der Membran. Auf der basolateralen Membranseite verfügen die Hauptzellen über eine  $Na^+/K^+$ -ATPase, welche Natrium-Ionen aus der Zelle und Kalium-Ionen in die Zelle befördert. Das in der Zelle akkumulierte Kalium gelangt über den Kalium-Kanal in das Lumen. Begünstigt wird die Sekretion durch die von dem Natrium-Ionen-Strom verursachte Membranpotenzial-Differenz, so dass die Kalium-Sekretion direkt an die Natrium-Resorption gekoppelt ist. Je mehr Natrium von den Hauptzellen resorbiert wird, desto mehr Kalium-Ionen können sezerniert werden. Weiter begünstigt der resorptionsbedingte Anstieg der Natrium-Ionen in der Tubulus-Zelle die Reduktion der Aktivität des Natrium-Calcium-Austauschers (NCX1) in der basolateralen Membran, was zu einer Erhöhung der zytosolischen Calcium-Konzentration führt. Dies stellt seinerseits ein weiteres Signal für die Öffnung von Kalium-Kanälen dar [85] [86] [87].

Auf die Sekretion von Kalium können unterschiedlich Faktoren einen Einfluss nehmen. Eine erhöhte Aufnahme von Kalium erhöht gleichermaßen die Plasma-Konzentration und führt somit zu einer Steigerung der Sekretion. Auch der pH-Wert des Blutes spielt eine Rolle in der letztendlich sezernierten Menge an Kalium. Während eine Azidose die Kalium-Konzentration reduziert, erhöht

eine Alkalose die Konzentration in den Zellen und führt so zu einer Vermehrten Ausscheidung über die Nieren. Ein weiterer wichtiger Faktor ist Aldosteron, welches den Natrium- und Kalium-Ionen-Transport in vielen Organen steuert. Die Ausschüttung von Aldosteron steigert die Natrium-Resorption und bewirkt so eine Depolarisation der luminalen Zellmembran im Sammelrohr, was wiederum die Sekretion von Kalium-Ionen in das Tubulus-Lumen steigert und zu einer Hyperkaliämie führt.



**Abbildung 49:** Schematische Darstellung verschiedener Einflussfaktoren auf die Sekretion von Kalium-Ionen.

### 3.4. Regulation des Säure-Base-Haushalts

Unter Säure-Base-Haushalt werden eine Reihe von physiologischen Mechanismen zusammengefasst, die der Konstanthaltung (Homöostase) des Blut-pH-Wertes dienen. Der physiologische pH-Wert des menschlichen Blutes beträgt konstant 7,4, was einer Protonen (H<sup>+</sup>)-Konzentration von etwa 40 nmol/L entspricht. Abweichungen werden Azidose (Übersäuerung, eine Verschiebung zu niedrigeren pH-Werten), bzw. Alkalose (Untersäuerung, eine Erhöhung des pH-Wertes) genannt. Die tolerierbaren Schwankungen des Blut-pH-Wertes sind äußerst gering, da eine Änderung der Protonen im Blut einen direkten Einfluss auf den Protonierungsgrad von Proteinen und Stoffen sowie den Ablauf verschiedener physiologischer Prozesse hat.

Es existieren im Körper unterschiedliche Kontroll-Mechanismen um Schwankungen des pH-Wertes zu unterbinden. Hierzu zählen Puffersysteme im Blut (z.B. Hämoglobine), Gasaustausch über die Lunge und die Ausscheidung von Säuren und Basen über die Nieren. In der Niere selbst stehen ebenfalls verschieden Mechanismen zum Ausgleich des Säure-Base-Haushaltes zur Verfügung:

- Sekretion von Protonen
- Resorption und Ausscheidung von Hydrogencarbonat (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)
- Ausscheidung von Ammoniak und Ammoniumsalzen (NH<sub>3</sub> und NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)
- Ausscheidung als titrierbare Säuren
- Phosphat-Puffer

Die wichtigste physiologische Puffer-Reaktion ist die Gleichgewichtsreaktion von Wasser und Kohlenstoffdioxid zu Protonen und Hydrogencarbonat:

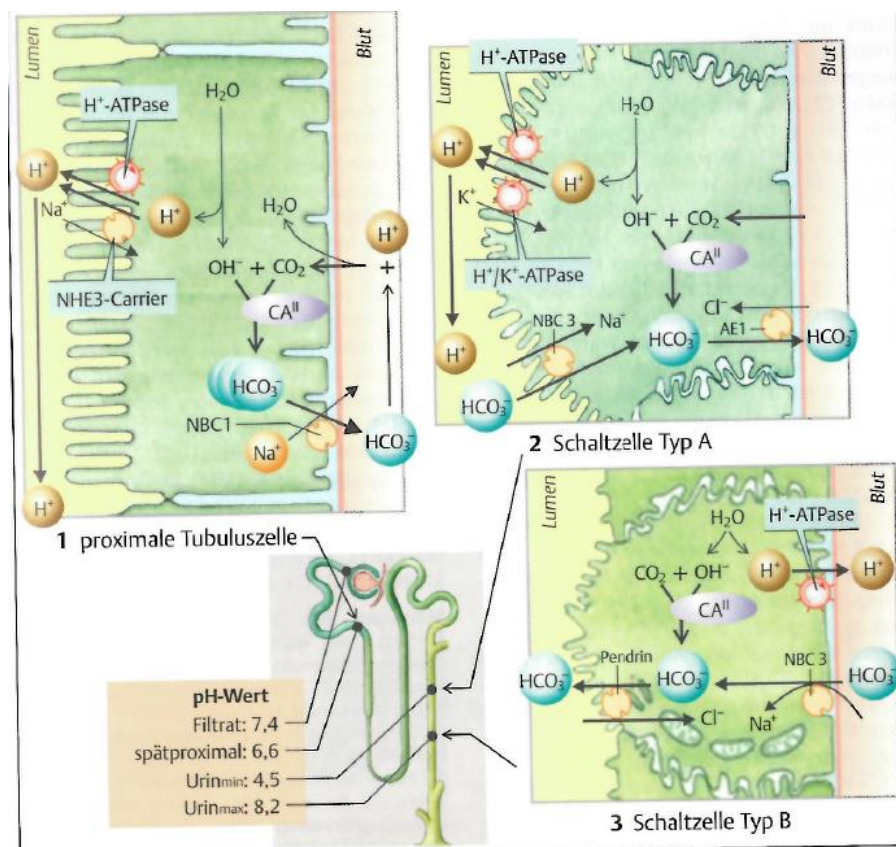


Alle Reaktionspartner dieser Brutto-Gleichgewichtsreaktion (Hydrogencarbonat-Puffer) können vom Körper einzeln und unabhängig voneinander reguliert werden. Überschüssiges Hydrogencarbonat kann in den Nieren und teilweise in der Leber verarbeitet werden und  $\text{CO}_2$  kann einfach über die Lunge abgeatmet werden.

Das oben gezeigte Carbonat-Puffersystem kann auf diese Weise bei Azidosen die Rückresorption von Hydrogencarbonat-Ionen aus dem Tubuluslumen und bei Alklosen die Ausscheidung von überschüssigen Hydrogencarbonat-Ionen fokussieren.

### 3.4.1. Sekretion von Protonen und Resorption von Hydrogencarbonat

Die Sekretion von Protonen in der Niere lässt sich lokal auf zwei Hauptorte einschränken (Abbildung 50). Im **proximalen Tubulus** können große Mengen an Protonen sezerniert werden. Zu Einem geschieht die Sekretion primär-aktiv über  $\text{H}^+$ -ATPasen in der **luminalen** Membran und zum anderen auch sekundär-aktiv über elektroneutrale  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Antiporter (NHE3), welcher Protonen aus der Zelle in das Lumen und gleichzeitig Natrium-Ionen aus dem Lumen in die Tubuluszelle schleust (Abbildung 50, 1) [88] [89]. Durch das vermehrte Einbringen von Protonen in das Tubuluslumen sinkt der pH-Wert des Filtrates von 7,4 auf ca. 6,6.



**Abbildung 50:** Schematische Darstellung der Sekretionsorte von Protonen und die der Protonen-Sekretion zugrunde liegenden Mechanismen [4].

Die sezernierten Protonen stammen aus einer Gleichgewichtsreaktion von Wasser in Protonen und Hydroxid-Ionen ( $\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HO}^-$ ) und lassen pro ausgeschleusten  $\text{H}^+$  ein  $\text{HO}^-$  in der Tubuluszelle zurück. Nach der **Hydrogencarbonat-Puffer-Reaktion** reagiert dieses Hydroxid-Ionen mit einem  $\text{CO}_2$ -Molekül zu einem Hydrogencarbonat-Anion, welche die **basolaterale** Membran in das Blut über

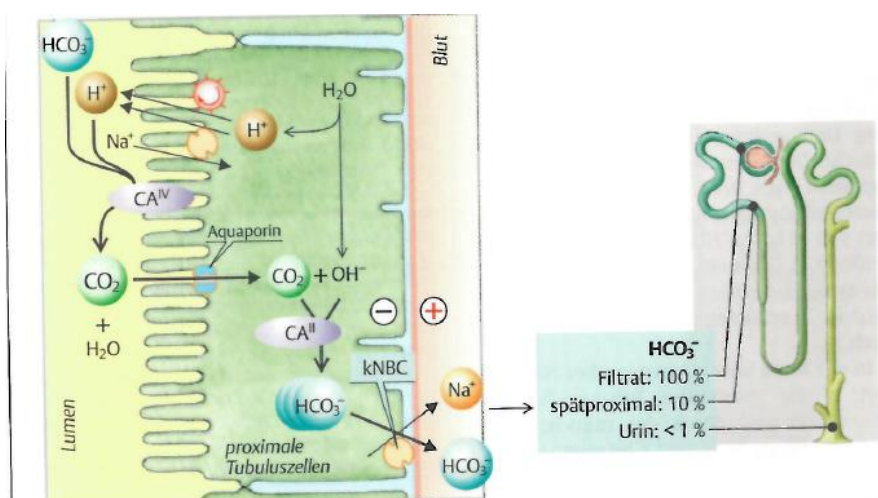
Natrium-Hydrogencarbonat Cotransporter (NBC1-Carrier) verlässt. Dort reagiert es weiter mit einem Proton zu Wasser und  $\text{CO}_2$ .

Der Natrium-Hydrogencarbonat-Transporter beschreibt einen elektroneutralen Transport, welcher 3 Hydrogencarbonate und ein Natrium-Ionen gekoppelt über die Zellmembran transportiert. Er ist entscheidend für die intrazelluläre pH-Regulation und für die Sekretion von Hydrogencarbonat-Anionen [90] [91].

Im **Sammelrohr** und **Verbindungstubulus** werden Protonen in Schaltzellen von Typ A sowohl über einfach  $\text{H}^+$ -ATPasen also auch über  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATPasen über die Zellmembran in das Lumen sezerniert.

Schaltzellen von Typ A sind renale Zellen, welche zwischen den Hauptzellen des Verbindungstubulus und des Sammelrohrs vorhanden sind. Sie dienen der Produktion von Hydrogencarbonat-Überschüssen in dem sie Protonen ausstoßen, um den pH-Wert des Blutes zu regulieren (Abbildung 50, 2). Sie verfügen an ihrer **luminalen** Seite einen **ATP-abhängigen  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATPasen**, eine **ATP-abhängigen Protonen-Uniporter ( $\text{H}^+$ -ATPase)** sowie einen Natrium-Bicarbonat-Transporter (NBC3). In der **basolateralen** Membran befindet sich zudem ein Hydrogencarbonat-Chlorid-Anionenaustauscher (AE1). Die Sezernierung von Protonen in das Tubuluslumen senkt den pH-Wert weiter auf einen Wert von ca. 4,5. Die in der Zelle zurückbleibenden  $\text{HO}^-$ -Ionen reagieren mit  $\text{CO}_2$  zu Hydrogencarbonat-Ionen ab, welche die Zelle in Richtung Blut über den Anionen-Austauscher AE1 verlassen können. Ebenso kann darüber das auf der **luminalen** Seite mit den Natrium-Bicarbonat-Transporter resorbierte Hydrogencarbonat die Tubuluszelle wieder verlassen. In **alkalischen Stoffwechselsituationen** können zusätzlich Schaltzellen von Typ B über **Pendrin** auch Hydrogencarbonat sezernieren und den Blut pH-Wert regulieren (Abbildung 50, 3).

Im Lumen des **proximalen Tubulus** sammeln sich die sezernierten Protonen an und reagieren dort mit ca. 90% des insgesamt filtrierte Hydrogencarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) zu  $\text{CO}_2$  und Wasser, katalysiert von membranverankerten Carboanhydrasen ( $\text{CA}^{\text{IV}}$ ). Das entstehende  $\text{CO}_2$  kann leicht über **Aquaporine** in der Zellmembran in die Tubuluszelle gelangen, wo es, katalysiert durch zytoplasmatischen Carboanhydrase ( $\text{CA}^{\text{II}}$ ), mit intrazellulären Hydroxid-Ionen zu Protonen und Hydrogencarbonat reagiert. Die Protonen werden sezerniert, während das Hydrogencarbonat die Zelle **basolateral** über Natrium-Hydrogencarbonat Cotransporter (NBC1-Carrier) verlässt (Abbildung 51) [93] [94] [95].



**Abbildung 51:** Schematische Darstellung der Reaktionen und Transportprozesse von Hydrogencarbonat [4].

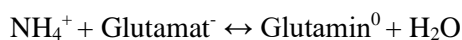
### 3.4.2. Ausscheidung von Ammoniak und Ammonium-Salzen

Ammoniak und Ammonium-Ionen sind ein wichtiger Bestandteil in der Eliminierung von Protonen aus dem Körper.

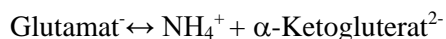
Bei dem Abbau von Proteinen entstehen im menschlichen Körper in etwa äquimolaren Mengen Ammonium-Ionen ( $\text{NH}_4^+$ ) und Hydrogencarbonat-Ionen ( $\text{HCO}_3^-$ ). In der Leber reagiert ein Großteil davon unter der Bildung von Harnstoff ab, sodass täglich 25-50 mmol freie Ammonium-Ionen ( $\text{NH}_4^+$ ) anfallen.



Die verbleibenden freien Ammonium-Ionen reagieren in der Leber in einer [ATP](#)-abhängigen enzymatischen Katalyse durch die Glutaminsynthetase mit Glutamat-Anionen zu Glutamin (Abbildung 52, 1).



Glutamin kann in den [Glomeruli](#) der Nieren frei filtriert werden. Nur sehr wenige Ammonium-Ionen erreichen die Nieren in der freien ionischen Form. Im [proximalen Tubulus](#) wird Glutamin über Natrium-Symporter in die Tubulus-Zelle gebracht, wo es durch mitochondriale Glutaminasen in einer Desaminierung zu Ammonium-Ionen und Glutamat-Anionen gespalten wird. Das entstandene Glutamat-Anion wird in einer weiteren enzymatisch katalysierten Desaminierung mit Glutamatdehydrogenase in ein weiteres Ammonium-Ion und  $\alpha$ -Ketoglutarat<sup>2-</sup> (oder 2-Oxoglutarat<sup>2-</sup>) abgebaut.



2 Mol  $\alpha$ -Ketoglutarat<sup>2-</sup> wird über die Gluconeogenese in 1 Mol Glucose umgewandelt.

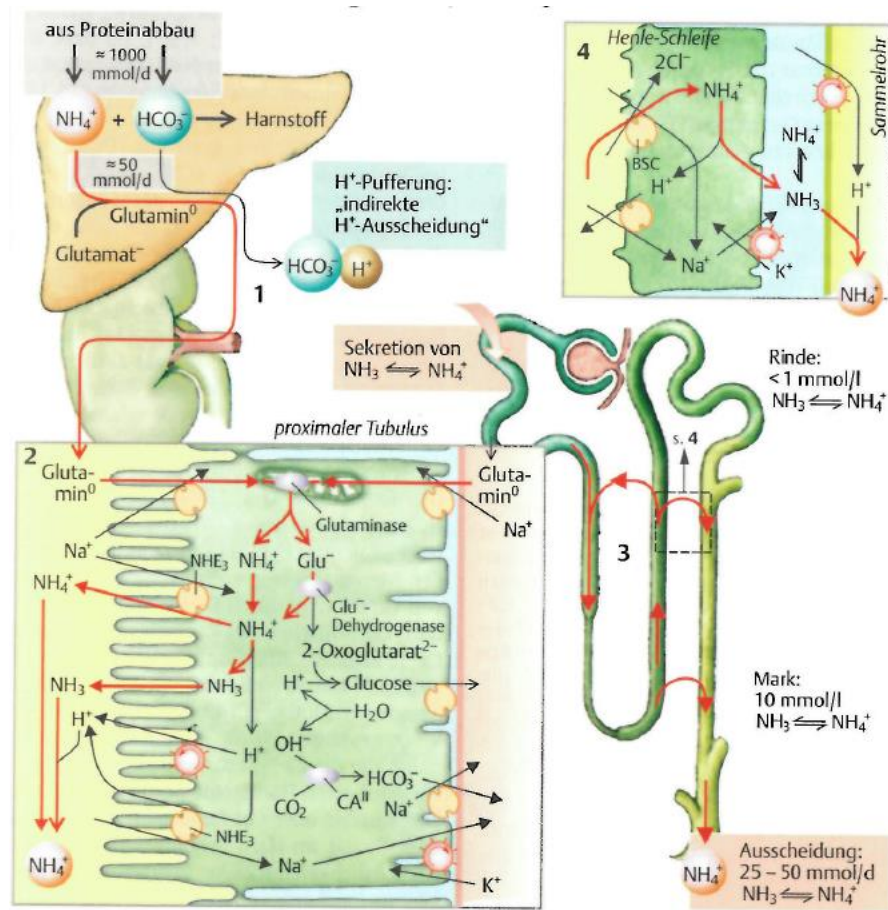
Die entstandenen Ammonium-Ionen stehen in einem dissoziativen Gleichgewicht mit Ammoniak und freien Protonen. Ammoniak kann, im Gegensatz zu den Ammonium-Ionen, frei über die [luminale](#) Membran ins Lumen diffundieren.



Im Lumen reagiert Ammoniak schließlich mit getrennt sezernierten Protonen zu Ammonium-Ionen, welche letztendlich über den Urin ausgeschieden werden.

Den geladenen Ammonium-Ionen in der Tubulus-Zelle steht noch ein weiterer Weg ins Lumen offen. Über elektroneutrale  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Antiporter (NHE3) in der Membran kann das Ion anstelle von Protonen in das Lumen transportiert werden (Abbildung 52, 2).

Im dicken aufsteigenden Teil der [Henle-Schleife](#) können Ammonium-Ionen als Ion über den [Bumetanid](#)-sensitive Cotransporter (BSC,  $\text{Na}^+-2 \text{Cl}^- - \text{K}^+$ -Cotransporter ([NKCC](#))) an Stellen von Kalium-Ionen resorbiert werden. Über die Rezirkulation von bzw. über die Dissoziation Ammoniak und Protonen in der [Henle-Schleife](#) reichern sich größere Mengen von Ammonium-Ionen im [Nierenmark](#) an. Protonen können über [aktive Transport-Prozesse](#) in das [Sammelrohr](#) gelangen, während Ammoniak wahrscheinlich über eine Diffusion dorthin gelangt. Im Sammelrohr reagieren Ammoniak und Protonen wieder zu Ammonium-Ionen, welche ausgeschieden werden [19] [21] [20] [35].



**Abbildung 52:** Sekretion und Ausscheidung von Ammoniak und Ammonium-Ionen entlang des Nephrons [4].

### 3.4.3 Ausscheidung von titrierbaren Säuren

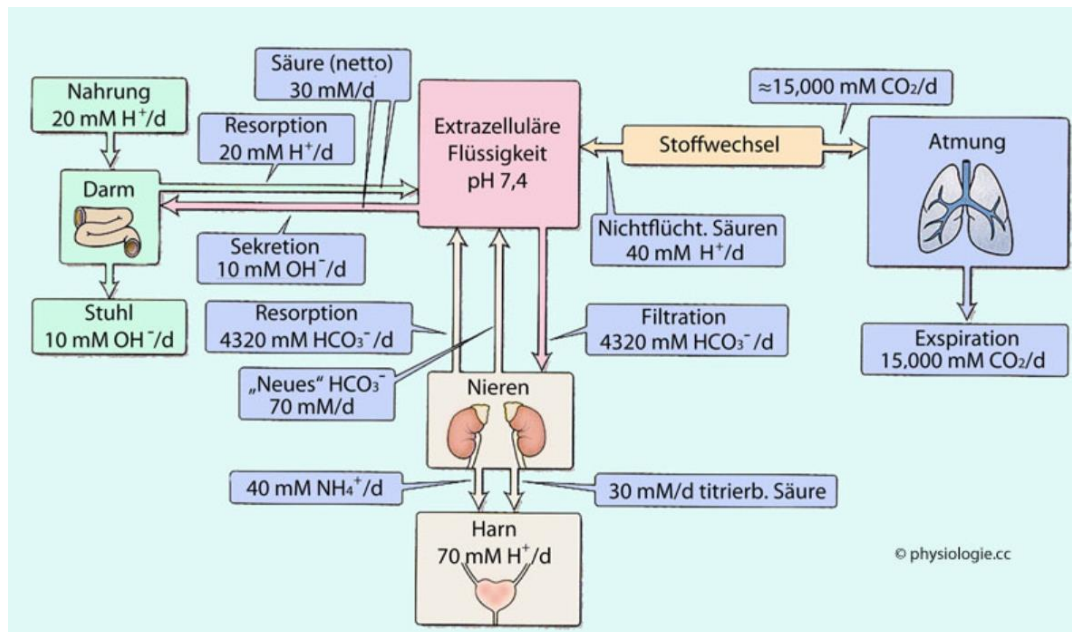
Täglich werden im menschlichen Körper ca. 190 mmol Protonen gebildet, welche über ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Prozesse entweder über die Lunge als flüchtige Säure abgeatmet werden können oder renal ausgeschieden werden müssen. Alle Stoffwechselfvorgänge im Körper können einen Einfluss auf den pH-Wert haben, da sie entweder Protonen selbst freisetzen (Säurebildung: Verbrauch von Hydrogencarbonat oder Puffer) oder Protonen verbrauchen (Basenbildung: Freisetzung von Hydrogencarbonat oder Puffer). Eine dritte Gruppe an Stoffwechselfprozessen verläuft pH-neutral ab, wie beispielsweise der Abbau von Zuckern zu  $\text{CO}_2$ , hier werden weder Protonen gebildet noch verbraucht. Nicht-flüchtige Säuren, welche in der Form von titrierbaren Säuren renal ausgeschieden werden, hauptsächlich beim Abbau von phosphorhaltigen Stoffen, oder der unvollständigen Oxidation von Kohlenhydraten und Fetten (Lactat, Ketosäuren), oder bei der Oxidation von schwefelhaltigen Aminosäuren (Methionin und Cystein) oder aber auch beim Aminosäure-Stoffwechsel von Arginin, Lysin und Histamin in der Leber anfallen.

Etwa 130 mmol dieser anfallenden Protonen können beim Abbau von verschiedenen organischen Anionen (Anionen von Glutamt, Aspartat, Lactat) verbraucht werden, sodass die Netto-Protonenproduktion bei ca. 60 mmol/d liegt. Die entstehenden Protonen werden bereits am Entstehungsort von verschiedenen Puffersystemen gepuffert, allerdings müssen diese Puffer regeneriert und so die Protonen letztendlich ausgeschieden werden.

Die Ausscheidung über den Urin als freie Protonen ist insgesamt eine eher zu vernachlässigende Größe. Der pH-Wert des Urins kann zwar in Bereichen zwischen pH 4,5-8 liegen, allerdings können



nur etwas 0,03 mmol Protonen/L Urin maximal ausgeschieden werden. Die sogenannte titrierbare Säure ist eine relevante Ausscheidungsform (10-30 mmol/d) von Protonen. Die titrierbare Säure im Urin setzt sich in etwa aus 80% Phosphat, 20% Harnsäure und Zitronensäure zusammen. Titrierbar bedeutet, dass die so ausgeschiedene Menge an Protonen über den Urin durch die Titration des Urins mit Natronlauge (NaOH) bis zum isotonischen Plasma-pH-Wert bestimmt werden kann.



**Abbildung 53:** Schematische Darstellung des Säure-Base-Umsatzes einer durchschnittlichen Person mit normaler Ernährung [21].

Filtrierte Phosphate (Salze der Phosphorsäure) liegen im leicht basischen Blut hauptsächlich als HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> vor und werden zu maximal 80% resorbiert. Nicht-resorbierte Phosphate werden zusammen mit sezernierten Protonen als H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> ausgeschieden. Der Primärharn wird durch die Sekretion von Protonen mit den voranschreitenden Durchtritt durch den Tubulus immer saurer, der pH-Wert sinkt im proximalen Tubulus von 7,4 auf 6,6 und weiter im Sammelrohr auf bis 4,5 ab.

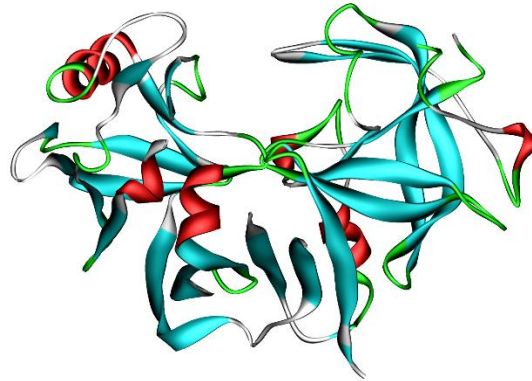
### 3.5. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist eine Reaktionskaskade von verschiedenen Hormonen und Enzymen mit dem Ziel der Regulation des Blutdrucks und des Zellvolumens über den Wasser- und Salzgehalt im Körper.

Der juxtaglomeruläre Apparat ist im Nephron die Kontaktstelle zwischen versorgendem Blutgefäß (Vas afferens) und dem distalen Tubulus. Hier werden der Blutdruck in den Vas afferentes und der Salzgehalt im Harn der Nierenkanälchen gemessen. Die Freisetzung von Renin erfolgt nach verschiedenen Schlüsselreizen im juxtaglomerulären Apparat. Einer dieser Schlüsselreize ist der Blutdruck in den zuführenden Blutgefäßen. Sinkt der Blutdruck in den Vas afferens unter einen Wert von 80-90 mmHg, kann die myogene Autoregulation den Blutdruck nicht mehr konstant halten und die Durchblutung in den Nierenkörperchen und die glomeruläre Filtrationsrate würden absinken. Auch eine zu geringe Natrium-Konzentration im Primärharn im distalen Tubulus führt zu einer Renin-

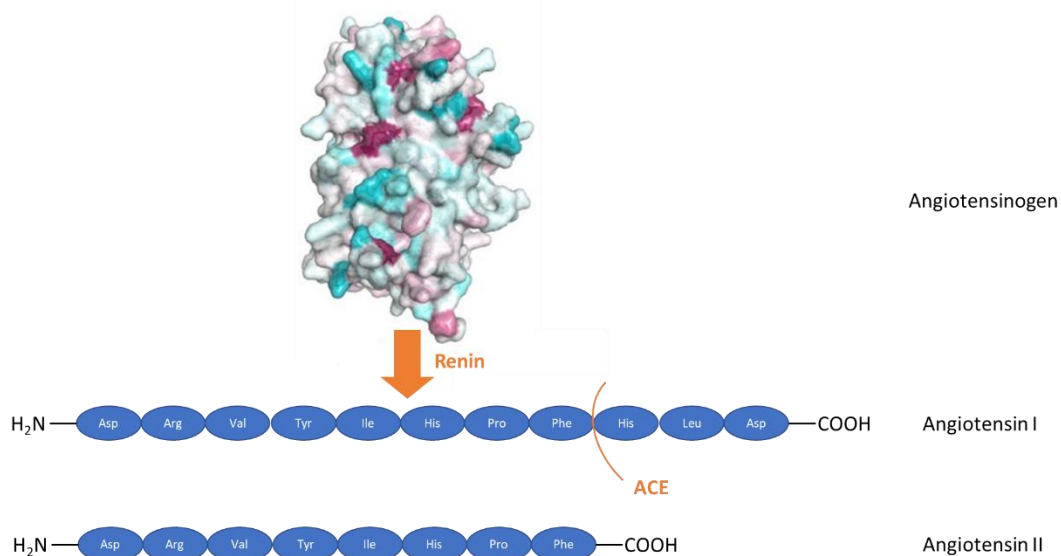
Freisetzung. Darüber hinaus können Katecholamine über  $\beta$ -Adrenorezeptoren zu einer erhöhten [Renin](#)-Freisetzung führen.

[Renin](#) ist ein hormonähnliches Enzym zur Steuerung des Elektrolyt- und Wasserhaushalts und des Blutdrucks (Abbildung 54).



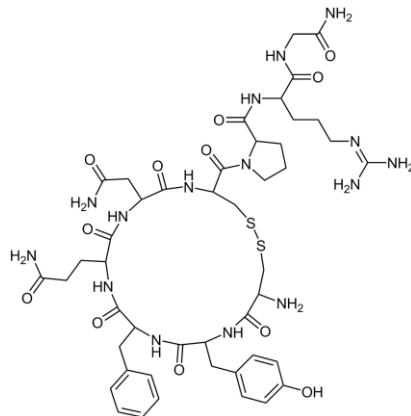
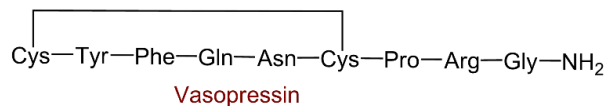
**Abbildung 54:** Bändermodell des Enzyms Renin [96].

[Renin](#) wirkt als ein eiweißspaltendes Enzym (Protease) und spaltet von dem in der Leber gebildeten Angiotensinogen in das Dekapeptid [Angiotensin I](#) ab. [Angiotensin I](#) selbst ist ein aktives Prohormon, welches in Gegenwart vom Angiotensin Converting Enzym (ACE) in das Oktapeptid [Angiotensin II](#) und zwei Aminosäuren gespalten wird. [Angiotensin II](#) ist ein zu den Gewebshormonen zählenden Peptidhormon mit der zentralen Position im [RAAS](#) (Abbildung 55).



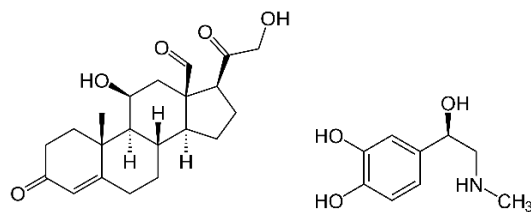
**Abbildung 55:** Schematische Darstellung der Bildung von Angiotensin II aus Angiotensinogen. Struktur von Angiotensinogen aus [97].

[Angiotensin II](#) sorgt für eine starke Verengung der feinen Blutgefäße (Vasokonstriktion) über die Interaktion mit Angiotensin-II-Rezeptoren (Aktivierung des  $AT_1$ -Rezeptores), in dessen Folge der Blutdruck ansteigt. Die Konstriktion der efferenten Blutgefäße in der Niere sorgt über die Erhöhung des Gefäßwiderstandes für eine Steigerung des Blutdrucks in den Kapillarschlingen und somit für eine stabile glomeruläre Filtrationsrate. In der Hirnanhangsdrüse führt [Angiotensin II](#) zur Freisetzung des antidiuretischen Hormons ([ADH oder Vasopressin](#)) (Abbildung 56), welches die renale Ausscheidung von Wasser reduziert.



**Abbildung 56:** Abfolge der Aminosäuren-Sequenz von Vasopressin. Das Peptidhormon besteht aus neun Aminosäuren und besitzt eine intramolekulare Disulfidbindung und einen amidierten C-Terminus.

In der [Nebenniere](#) sorgt [Angiotensin II](#) für die Freisetzung von [Aldosteron](#) und Adrenalin (Abbildung 57). Das Steroidhormon [Aldosteron](#) sorgt für eine Zunahme der [Rückresorption von Natrium-Ionen](#) und Wasser im Sammelrohr und dadurch zu einer Erhöhung des Blutvolumens und damit auch des Blutdrucks. Zudem wird über [Angiotensin II](#) das Durstgefühl und der Salzappetit gesteigert. Alle Wirkungen des [Angiotensin II](#) führen letztendlich zu einer Erhöhung der Wasser und Natrium-Konzentration im Körper und so zu einer Vergrößerung des Blutvolumens und eines höheren Blutdrucks.

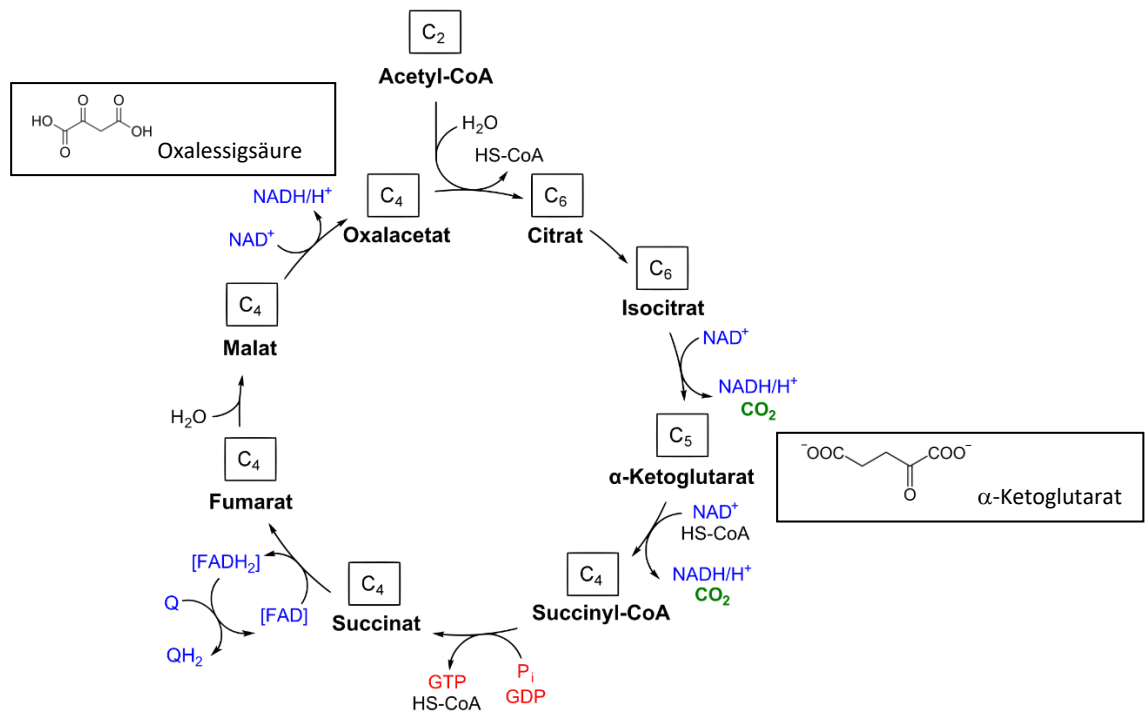


**Abbildung 57:** Chemische Struktur von Aldosteron (links) und Adrenalin (rechts).

Das [RAAS](#) wird über eine negative Rückkopplung von [Angiotensin II](#), [Aldosteron](#) und einen höheren Blutdruck reguliert [98] [99] [100] [101].

### 3.6. Beteiligung an Glucose-Synthese als Gluconeogenese

In der enzymatischen Spaltung von Glutamat in den Zellen des [proximalen Tubulus](#) entstehen ein Ammonium-Ion und 2-Oxoglutarat<sup>2-</sup> ( $\alpha$ -Ketoglutarat). Über den Citratzyklus kann 2-Oxoglutarat<sup>2-</sup> über eine Kaskade an chemisch-enzymatischen Umsetzungen zu Oxalacetat umgesetzt werden, welches in der Gluconeogenese für die Synthese von D-Glucose verwendet werden kann.



**Abbildung 58:** Schematische Darstellung der Reaktionskaskade im Citratzyklus bei der Umsetzung von  $\alpha$ -Ketoglutarat zu Oxalacetat [103].

Die Gluconeogenese ist die Synthese von D-Glucose aus organischen Nicht-Kohlenhydrat-Vorstufen, wie Pyruvat, Oxalacetat und Dihydroxyacetonphosphat in der Leber und der [Nierenrinde](#). Sie findet in drei Zell-Kompartimenten, dem Cytosol, den Mitochondrien und im glatten endoplasmatischen Retikulum statt. Zunächst wird in den Mitochondrien aus Oxalacetat, welches die Membran der Mitochondrien nicht frei passieren kann, das Phosphoenolpyruvat (PEP) gebildet. PEP gelangt über spezielle Anionen-Shuttlesysteme ins Cytosol, wo es in einer komplexen Reaktionskaskade in vielen enzymatischen Umsetzungen über die Gluconeogenese in D-Glucose umgesetzt werden kann (Abbildung 59) [35] [102] [103].

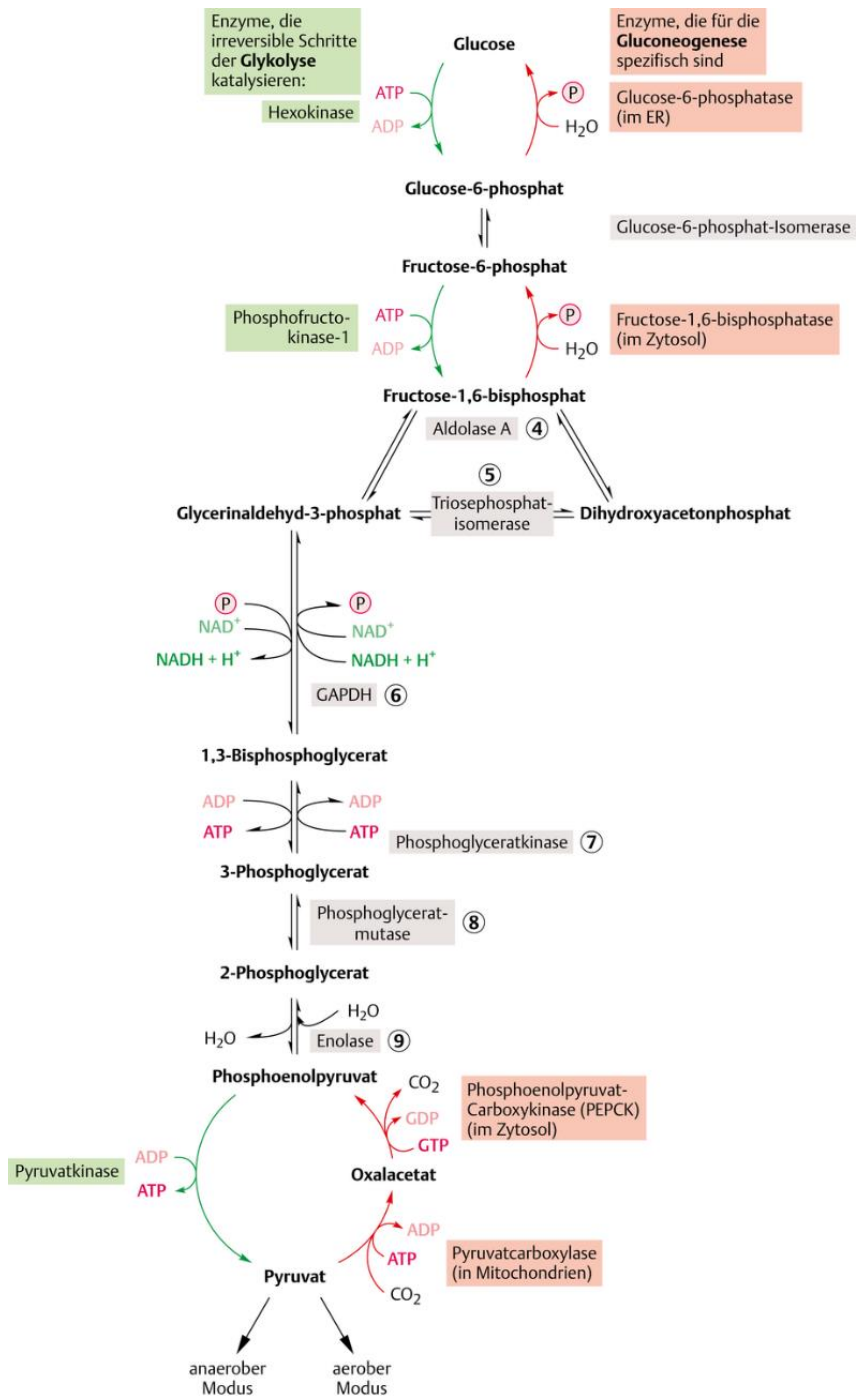
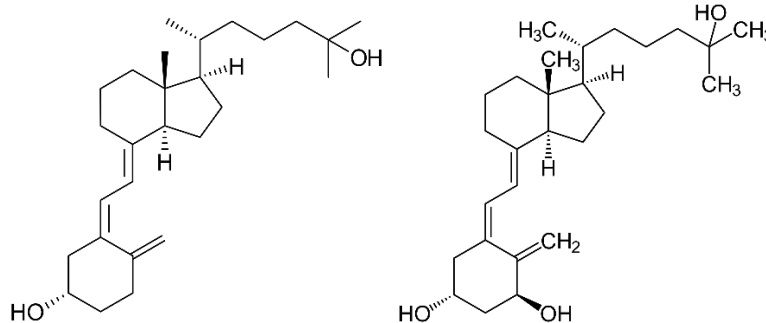


Abbildung 59: Schematische Darstellung der Gluconeogenese in den Nieren [103].

### 3.7. Bildung von Calcitriol

Calcitriol ( $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{Vitamin D}_3$ ) ist die physiologisch aktive Form des Prohormons Vitamin D<sub>3</sub>. Das Sterosteroid wird in den Mitochondrien der Nieren (in den Zellen des [proximalen Tubulus](#)) durch die  $1\alpha$ -Hydroxylase aus dem Calcitriol-Vorläufer  $25(\text{OH})\text{Vitamin-D}_3$  aktiviert.



**Abbildung 60:** chemische Struktur vom Calcitriol-Vorläufer  $25(\text{OH})\text{Vitamin-D}_3$  (rechts) und Calcitriol (links).

Einer der wichtigsten Effekte des Calcitriols in den Nieren ist die Kontrolle der eigenen [Homöostase](#) über die Hemmung der eigenen Bildung mittels der  $1\alpha$ -Hydroxylase. Zudem Erhöht Calcitriol die [Resorption von Calcium-Ionen im proximalen Tubulus](#) durch einen erhöhte Einbaerate von Calcium-Kanälen ([TRPV5](#)) in die Tubulus-Wand. Ebenso beschleunigt Calcitriol die Parathormon-abhängige [Calciumreabsorption im distalen Tubulus](#). Auch sorgt es für eine gesteigerte Resorption von Phosphaten. Im [Renin-Angiotensin-Aldosteron-System](#) ist die Hemmung von Calcitriol ein Parameter für die Freisetzung von [Renin](#) [104].

## 4. Nephrotoxizität

Die Nieren sind auf Grund ihrer starken Durchblutung sehr anfällig für eine toxikologische Schädigung durch verschiedene exogene aber auch endogene Stoffe. Neben vielen Arzneimitteln können insbesondere Chemikalien eine nephrotoxische Wirkung haben. In Tabelle 4 sind verschiedene nephrotoxische Stoffe aufgeführt. Eine große Anzahl an Nephrotoxika können klinische [Syndrome](#), wie akutes Nierenversagen, chronisches Nierenversagen, nephrotisches [Syndrom](#), Hypertonie und Niereninsuffizienz auslösen. Diese [Schäden lassen sich auf glomeruläre, tubuläre, interstitielle oder vaskuläre Läsionen](#) zurückführen.

**Tabelle 4:** Verschiedene Klassen von nephrotoxischen Stoffen und typische Vertreter [105].

EXOGENOUS AND ENDOGENOUS CHEMICALS THAT CAUSE ACUTE RENAL FAILURE			
<b>Antibiotics</b>	<b>Immunosuppressive agents</b>	<b>Vasoactive agents</b>	<b>Other drugs</b>
Aminoglycosides (gentamicin, tobramycin, amikacin, netilmicin)	Cyclosporin A Tacrolimus (FK 506)	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	Acetaminophen Halothane
Amphotericin B	<b>Antiviral agents</b>	Ibuprofen	Methoxyflurane
Cephalosporins	Acyclovir	Naproxen	Cimetidine
Ciprofloxacin	Cidovir	Indomethacin	Hydralazine
Demeclocycline	Foscarnet	Meclofenamate	Lithium
Penicillins	Valacyclovir	Aspirin	Lovastatin
Pentamidine	<b>Heavy metals</b>	Piroxicam	Mannitol
Polymixins	Cadmium	Angiotensin-converting enzyme inhibitors	Penicillamine
Rifampin	Gold	Captopril	Procainamide
Sulfonamides	Mercury	Enalapril	Thiazides
Tetracycline	Lead	Lisinopril	Lindane
Vancomycin	Arsenic	Angiotensin receptor antagonists	Endogenous compounds
<b>Chemotherapeutic agents</b>	Bismuth	Losartan	Myoglobin
Adriamycin	Uranium		Hemoglobin
Cisplatin	<b>Organic solvents</b>		Calcium
Methotrexate	Ethylene glycol		Uric acid
Mitomycin C	Carbon tetrachloride		Oxalate
Nitrosoureas (eg. streptozotocin, lomustine)	Unleaded gasoline		Cystine
<b>Radiocontrast media</b>			
Ionic (eg. diatrizoate, iothalamate)			
Nonionic (eg. metrizamide)			

### 4.1 Pathologische Mechanismen von toxisch bedingten Nierenschäden

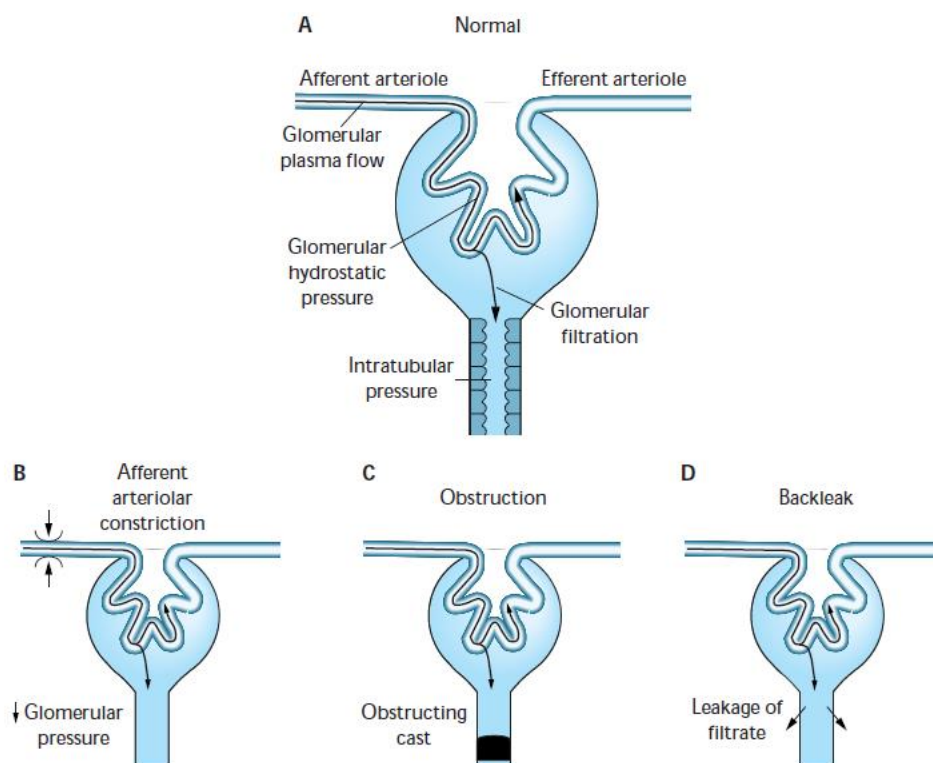
Auf Grund des hohen renalen Blutflusses durchfließen alle systemisch zirkulierenden Stoffe die Nieren mehrfach, werden [filtriert](#) und können sich so über die verschiedenen Prozesse in der [Harnkonzentrierung](#) im Tubuluslumen anreichern. Während Wasser und verschiedene Stoffe wie Elektrolyte oder Aminosäuren aus dem glomerulären Filtrat resorbiert werden, reichern sich nephrotoxische Stoffe, aber auch nicht direkt-toxische Substanzen, im Tubuluslumen an und können eine toxische Konzentration erreichen. Die Konzentrierung von nephrotoxischen Stoffen kann einerseits zu einer intraluminalen Fällung von unlöslichen Verbindungen führen und andererseits die [passive Diffusion](#) in die Tubuluszellen fördern. Neben den Transportvorgängen und der Akkumulation kann auch ein renaler Metabolismus zu einer Erhöhung der toxischen Wirkung bestimmter Stoffe beitragen.

Das häufigste Erscheinungsbild von nephrotoxischen Schäden ist das akute Nierenversagen (auch Harnvergiftung oder akute Nierenversagen genannt, ANV) und die akute Nierenschädigung (engl. acute kidney injury, AKI). Eine AKI ist eine komplexe Erkrankung mit einer Gruppe von

unterschiedlichsten **Syndromen**, welche in der klinischen Manifestation von einer minimalen Erhöhung des Serum-**Kreatinin**-Gehalts bis hin zu anurischen Nierenversagen reichen kann. Klassifiziert wird die Schwere der Nierenschädigung anhand des **RIFLE-Systems**, welches auf dem **Kreatinin**-Gehalt im Serum und der Ausscheidungsmenge an Urin basiert. Die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (**GFR**) in Folge einer toxischen Exposition ist komplex und resultiert aus einem Zusammenspiel von prerenalen, postrenalen und interrenalen Faktoren. Die GFR hängt allgemein von **verschiedenen Faktoren** ab (Abbildung 61, A): **adäquater Blutfluss** zum **Glomerulus**, adäquater glomerulärer Filtrationsdruck, **glomeruläre Permeabilität** und intratubulärer Druck.

Eine Verringerung der **GFR** kann in Folge einer afferenten arteriolen Verengung auftreten, wobei der renale Blutfluss reduziert wird. Diese prerenalen Faktoren können neben der renalen Vasokonstriktion, auch ein intravaskulärer Volumenabbau und eine unzureichende Herzleistung sein (Abbildung 61 B). Postrenale Faktoren sind beispielsweise die Bildung von Blockaden im Tubulus, welche den Druck in den Tubulus-Röhren erhöhen. Übersteigt der Tubulusdruck den glomerulären Kapillardruck, nimmt die Filtration drastisch ab oder erliegt (Abbildung 61 C).

Intrarenale Faktoren, wie eine Glomerulonephritis oder interstitielle Nephritis können zu einem Filtrat-Rückfluss führen. Als Folge von Verletzungen beziehungsweise Tod von Tubuluszellen nimmt der parazelluläre Raum zwischen den Zellen zu und das glomeruläre Filtrat kann in den extrazellulären Raum und in den Blutstrom gelangen (Abbildung 61 D) [106].

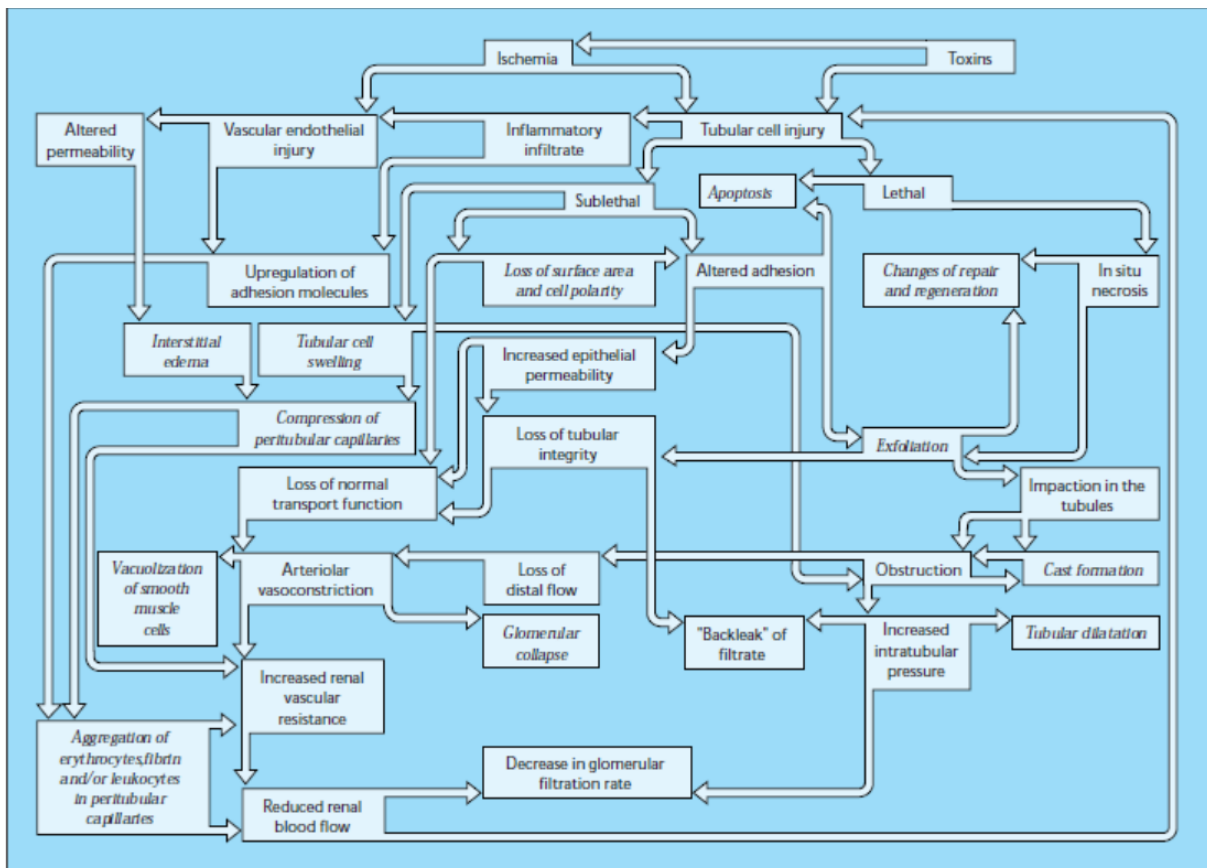


**Abbildung 61:** Die verschiedenen Mechanismen der Reduktion der GFR. A) Die GFR hängt allgemein von 4 Faktoren ab. B) Verringerung der GFR als Folge einer afferente arteriolen Verengung mit reduziertem Blutfluss. C) Die Bildung von Blockaden im Tubulus erhöht den Druck in den Tubulus-Röhren. D) Rückfluss des glomerulären Filtrates [106].

Ein komplexes Zusammenspiel aus verschiedenen Parametern führen zu einer Reduktion der **GFR**. Nach der Exposition mit einem nephrotoxischen Stoff können ein oder mehrere Mechanismen zu einer Reduktion der GFR führen (Abbildung 62). Diese umfassen renale Vasokonstriktion Verstopfungen

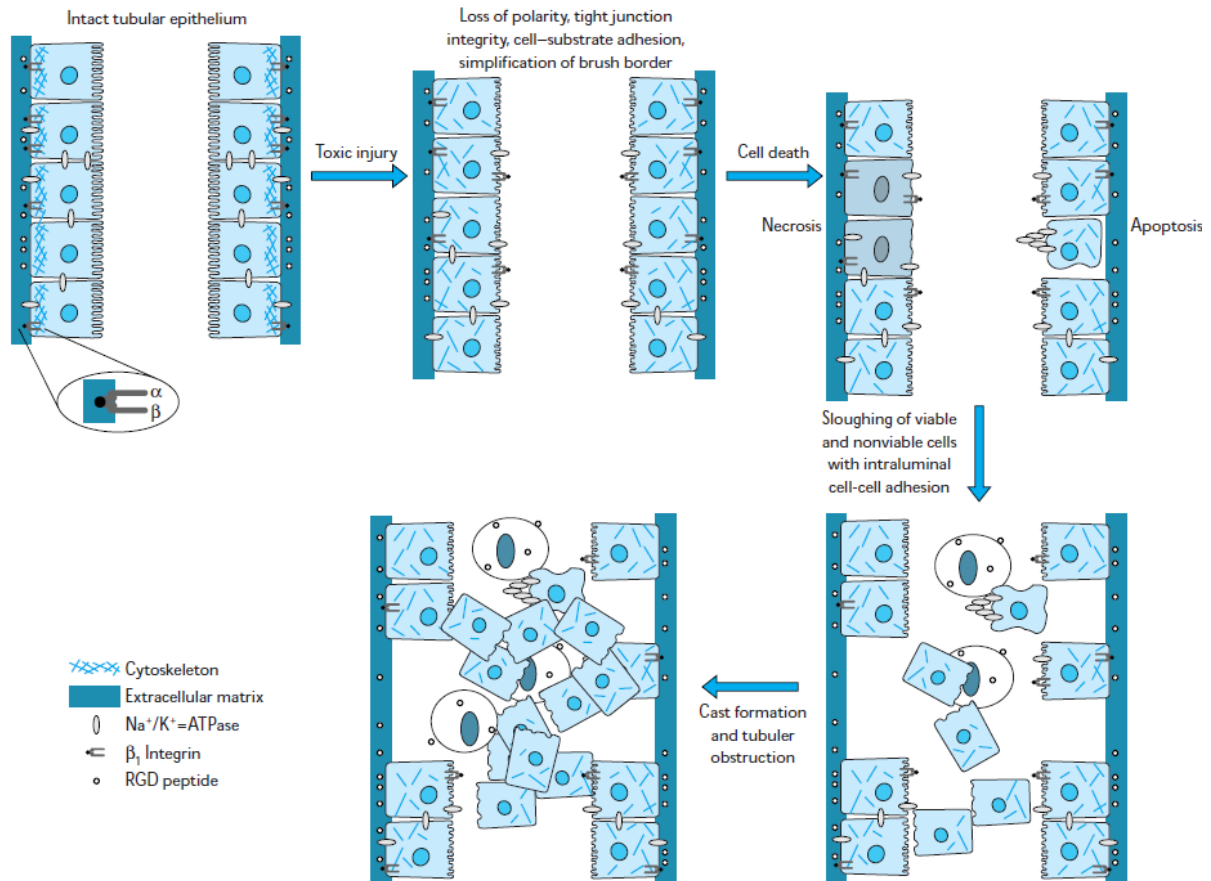


aufgrund der Ausfällung von Fremdstoffen und deren [Konjugate](#) mit körpereigenen Stoffen oder endogenen Verbindungen in der Niere. Zu den intrarenalen Faktoren gehören die direkte tubuläre Verstopfung und Dysfunktion mit oder ohne Entzündung, was zu einem tubulären Rückfluss und erhöhtem Tubulus-Druck führt. Vaskuläre Schäden, mit oder ohne Entzündung, führen zu [hämodynamischen](#) Veränderungen. Änderungen in den Konzentrationen verschiedener vasoaktiver Vermittler können zu einem verringerten Nierenperfusionsdruck oder einen abweichenden Arteriolen-Tonus führen und den afferenten Arteriolen-Tonus erhöhen, was zu einem verringerten hydrostatischen Glomerulus-Druck führt [105].



**Abbildung 62:** Schematische Dargestellung der morphologischen und strukturellen Veränderungen, welche zu einer Abnahme der GFR in einer akuten renalen Schädigung führen können [105].

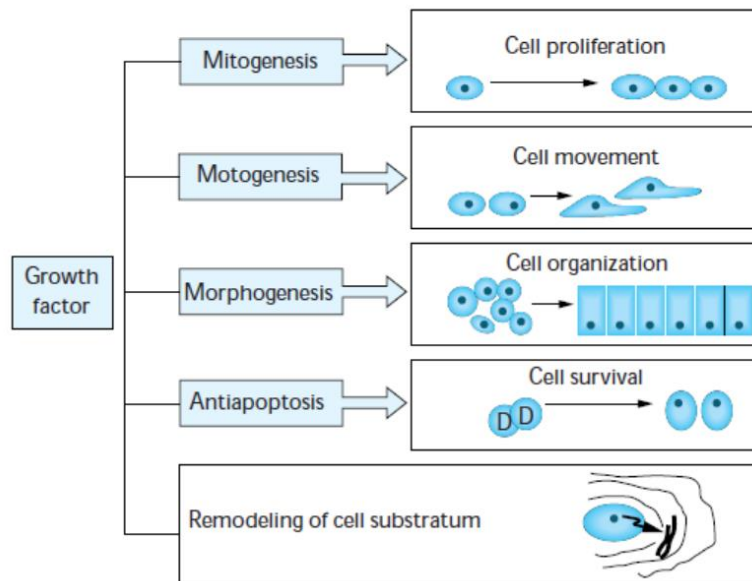
Nach einer toxischen oder hypoxischen Schädigung des Nierengewebes wird die Anhaftung von nicht-tödlich geschädigten, [apoptischen](#) und [onkotischen](#) Zellen an die Basalmembran des Tubulus beeinträchtigt, was dazu führt, dass sie sich von der Basalmembran ablösen und in das Tubuluslumen übergehen. Stark geschädigte Zelle unterwerfen sich der [Onkonese](#) oder der [Apoptose](#) und gehen ebenfalls in das Lumen über. Dadurch kommt es zu einer Veränderung der Polarität der Zellmembran, dem Verlust der [Tight-Junction](#)-Funktion und des [Bürstensaum](#)s, sowie zu einem Verlust von Zell-Substrat-Adhäsionen. Morphologisch führt das zu Löchern in der epithelialen Zelllinie und dadurch zu einem Rückfluss von Filtrat und einer reduzierten [GFR](#). Die gelösten Zellen können im Tubuluslumen aggregieren und letztendlich zu einer Tubulus-Obstruktion führen (Abbildung 63) [105] [107] [108].



**Abbildung 63:** Postulierter Mechanismus der Bildung von Zell-Aggregaten, welche zu einer Tubulus-Obstruktion führen können [105].

Die Nieren haben die Fähigkeit, den Verlust von funktioneller Masse bis zu einem bestimmten Grad zu kompensieren. Mikropunktionen nach einer einseitigen Nephrektomie haben gezeigt, dass die verbleibende Niere eine um bis zu 50% gesteigerte GFR aufweisen kann. Diese Kompensation ist über eine Erhöhung der Plasmaflussrate und des glomerulären Filtrationsdruckes möglich. Die Steigerung der GFR einzelner Nephronen ist proportional zum Anstieg in der proximalen Wasser- und Elektrolyt-Resorption. So können auch toxisch induzierte Schädigungen der Nierenfunktion kompensiert werden. Erst wenn die Schädigung zu einem signifikanten Verlust von Nephronen führt greifen die Kompensationsmechanismen nicht mehr und der entstandene Schaden kann gemessen werden. Zellen, die nicht so stark geschädigt wurden, können dem Zelltod durch Zellreparation oder Zelladaptation entgehen und so zur Erholung des Nephrons beitragen [109].

Es ist noch nicht eindeutig geklärt welche Wachstumsfaktoren bei der Regeneration von renalen Tubuluszellen beteiligt sind. Es wird angenommen, dass verschiedene Wachstumsfaktoren wie epidermale Wachstumsfaktoren (EGF), Heparin-bindende epidermale Wachstumsfaktoren (HB-EGF), Insulin-ähnliche Wachstumsfaktoren (HGF), fibroblastische Wachstumsfaktoren und transformierende Wachstumsfaktoren  $\alpha$  und  $\beta$  an der Regeneration von proximalen Tubuluszellen beteiligt sind [110].



**Abbildung 64:** Zelluläre Antwort auf Wachstumsfaktoren. Schematische Darstellung der unterschiedlichen Wirkungen von Wachstumsfaktoren [111].

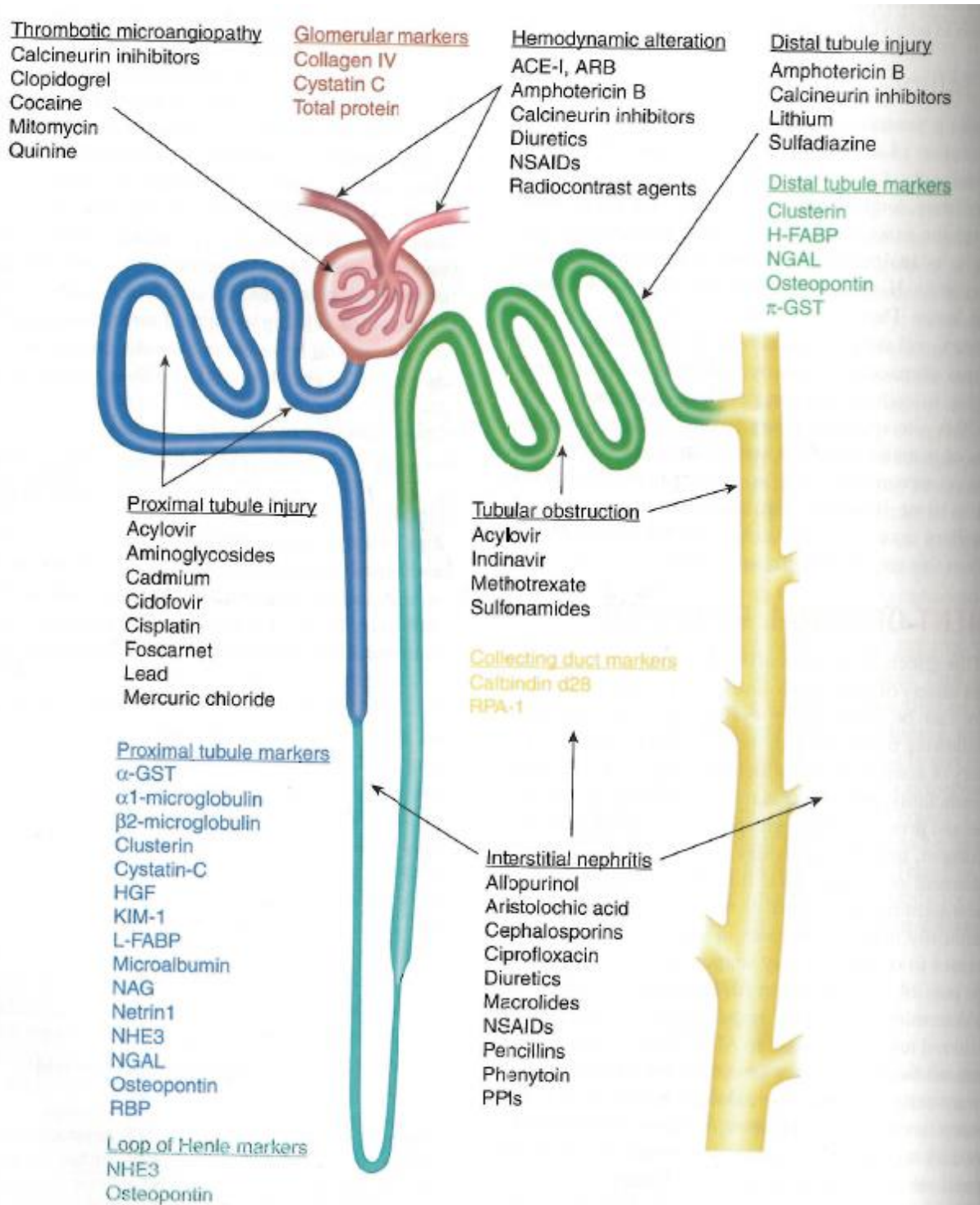
Wachstumsfaktoren besitzen unterschiedlichste Eigenschaften, die diesen eine wichtige Rolle in einer Reihe komplexer biologischer Funktionen zuweisen, einschließlich Entwicklung und Morphogenese von Organen, wie auch der Niere, Angiogenese, Geweberegeneration und maligne Transformation. Sie haben aber auch regulierenden und aktivierenden Charakter auf zahlreiche zelluläre Signalantworten, einschließlich Proliferation (Mitogenese), Motilität (Motogenese) und Zellorganisation (Morphogenese) (Abbildung 64) [111].

Einige der wichtigsten Adaptionsantworten sind Stresshormon-induziert. Hitzeschock-Proteine (HSPs) und glukose-regulierte Proteine sind nur zwei Beispiele für Stresshormon-Familien, die in den Antworten auf viele pathologische Zustände involviert sind. Diese Zustände können durch verschiedene Einflüsse, wie Hitzeschock, oxidativer Stress, die Exposition gegenüber Giftstoffen oder Schwermetallen, ausgelöst werden [112] [113]. Diese Proteine sind bedeutsam für die Protein-Faltung, die Translokation von Proteinen über Membranen, die Verhinderung von Aggregation, Reparatur bzw. Degradation von beschädigten Proteinen. Dadurch sind sie ein wichtiger Bestandteil der zellulären Schutz- und Reparatur-Mechanismen gegen nephrotoxische Stoffe. Eine HSP-Induktion im renalen Gewebe von Ratten wurde nach der Behandlung mit unterschiedlichen Nephrotoxika, wie [Gentamicin](#) [114], [Halogenalkan-Cystein](#)[konjugaten](#) [115] und [Quecksilberchlorid](#) [116] nachgewiesen.

Bei mehr als 90% einer nephrotoxisch bedingten [AKI](#) sind interrenale Faktoren für die Schädigung verantwortlich. Allgemein sind in 55-60% aller auftretenden AKIs prerenale Faktoren, 35-40% intrarenale Faktoren und in lediglich 5% postrenale Faktoren für die AKI verantwortlich [105] [117].

## 4.2 Renale Wirkungsorte nephrotoxischer Stoffe

Viele nephrotoxische Substanzen haben ihren primären Effekt in einem bestimmten Nephron-Abschnitt (Abbildung 65). Der **proximale Tubulus** ist dabei die erste Angriffsstelle von vielen nephrotoxischen **Antibiotika**, Antineoplastika, **halogenierten Kohlenwasserstoffen**, Mycotoxinen und verschiedenen Schwermetallen. Während der **Glomerulus** insbesondere von Immunkomplexen angegriffen wird, ist die **Henle-Schleife** das primäre Ziel von Fluor-Anionen. Die Medulla und die Papillaren werden durch chronisch eingenommene analgetische Mischungen geschädigt.



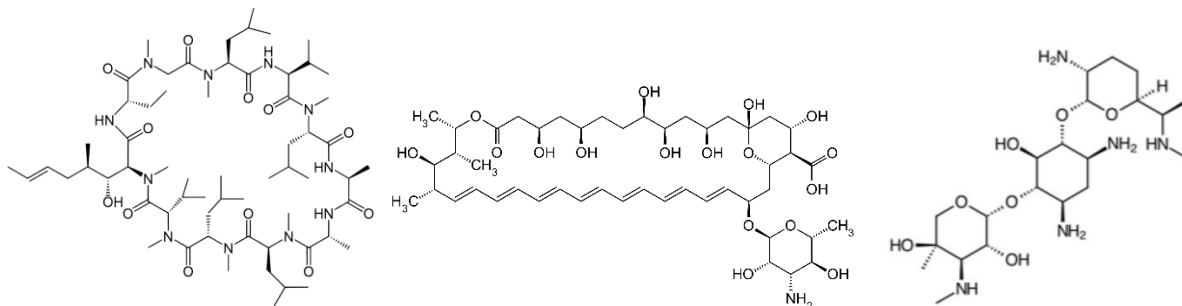
**Abbildung 65:** Übersicht von ortsspezifischen Biomarkern, verbreiteten nephrotoxischen Substanzen und Schädigungsmechanismen.

Die Gründe für diese spezifischen Ortsunterschiede in der Wirkung von nephrotoxischen Stoffen ist sehr komplex, kann aber teilweise mit den ortsspezifischen Unterschieden im [Blutfluss](#), [Transport](#) und Akkumulation von Stoffen und physikalisch-chemischen Eigenschaften des Epithels zurückgeführt werden. Zudem haben die Reaktivität von zellulären Bestandteilen und letztendlich das Zusammenspiel zwischen der Bioaktivität, Biotransformationen und Reparaturmechanismen einen entscheidenden Einfluss auf die spezifischen primären Zielorte der nephrotoxischen Substanzen [118] [119] [120]. Jedem [Nephron](#)-Segment können verschiedene charakteristische Biomarker zugeordnet werden, welche bei einer Schädigung dieses Segments detektiert werden können.

#### 4.2.1 Schäden am Glomerulus

Der [Glomerulus](#) ist die erste Kontaktstelle einer Substanz mit dem Nephron. Eine strukturelle Schädigung am [Glomerulus](#) oder eine Beeinflussung der Funktion ist daher durch viele unterschiedliche Stoffe möglich. Ein wichtiger Parameter der Funktionalität ist die Beeinflussung der [glomerulären Permeabilität gegenüber Proteinen](#). Indem die Größen- und Ladungselektivität verändert wird, wird sensible in die Filtration eingegriffen. Eine Ablösung von Podozyten der [glomerulären Basalmembran](#) sorgt für eine Abnahme der Größenselektivität und ermöglicht so den Durchgang von größeren Molekülen und Proteinen in das Tubuluslumen. Zudem können die abgelösten Podozyten eine Verstopfung des Glomerulus verursachen und so die GFR beeinflussen.

[Cyclosporine](#), [Amphotericin B](#), [Gentamicin](#) sind einige Beispiele für nephrotoxische Stoffe, die die [glomeruläre Filtration](#) beeinträchtigen und die GFR verringern.



**Abbildung 66:** Nephrotoxische Substanzen mit den Glomerulus als primären Wirkungsort. Links: Cyclosporin; Mitte: Amphotericin B; rechts: Gentamicin C1.

[Amphotericin B](#) bewirkt eine [Abnahme der GFR](#) durch das Auslösen einer renalen Vasokonstriktion und der Abnahme des glomerulären Filtrationskoeffizienten, welche wahrscheinlich über die Endothelzellen vermittelt wird. [Gentamicin](#) bewirkt durch die Wechselwirkung mit anionischen Bindungsstellen der Endothelzellen eine Abnahme der Filtrationsrate und der GFR. Auch [Cyclosporin](#) beeinflusst nicht nur die renale Vasokonstriktion, sondern wirkt auch direkt schädlich auf die [Endothelzellen des Glomerulus](#).

Glomeruläre Schäden können auch durch extrarenale Faktoren vermittelt werden. Zum Beispiel können zirkulierende Immunkomplexe in den [Glomerulus](#) eingeschlossen werden und Kompartiment-Bindung, Anziehung von Neutrophilen und Phagozytose zur Folge haben. Einige Schwermetalle, wie Gold und Cadmium oder Kohlenwasserstoffe können über die Freisetzung von Cytokinen und [reaktiven Sauerstoffspezies](#) zur glomerulären Schädigung führen. Anderer nephrotoxische Stoffe, wie flüchtige Lösungsmittel oder [Quecksilberchlorid](#) können eine [Glomerulonephritis](#) auslösen indem sie entweder an ein natives Protein gebunden werden oder als ein eigenständiges Antigen und eine Antikörperreaktion bedingen. Antikörperreaktionen mit Zelloberflächen können zur Bildung von

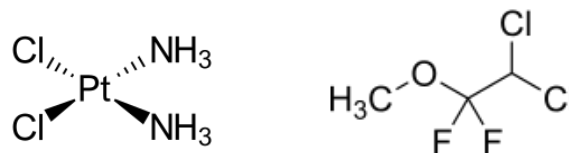
Immunablagerungen im [Glomerulus](#) oder zur Aktivierung von Mediatoren führen, was langfristig eine Schädigung des Gewebes zur Folge hat [121].

#### 4.2.2 Schäden am proximalen Tubulus

Der [proximale Tubulus](#) ist das häufigste Ziel von toxisch-induzierten renalen Schäden. Einer der Gründe ist das durchlässige [Epithel](#), welches Giftstoffe einen einfachen Zutritt in die Tubuluszellen ermöglicht. Zudem sind in diesem Tubulusabschnitt viele [aktive](#) und [passive](#) Transportsysteme unter anderem für organische [Anionen](#) und [Kationen](#) vorhanden, was den Transport von Stoffen über die Membran ermöglicht und zur Akkumulation führen kann. Neben den Segment-spezifischen Besonderheiten beim [Stofftransport](#) gibt es auch segmentale Unterschiede in der Aktivität und Konzentration von Cytochrom P450 und Cystein-[Konjugation](#)- $\beta$ -Lyasen. Beide Enzymsysteme sind fast ausschließlich im [proximalen Tubulus](#) lokalisiert. Das sorgt für eine proximale Anreicherung von vielen Stoffen und bewirkt, dass Toxine hier vermehrt oder exklusiv in diesem Tubulus-Segment eine Schädigung hervorrufen. Die renale Konzentration und Akkumulation von Giftstoffen alleine ist kein Maß für die resultierenden Schäden und das nephrotoxikologische Potential. Im [proximalen Tubulus](#) wirken hauptsächlich Stoffe oder Metabolite, die den renalen Blutfluss, die zelluläre Energiegewinnung und Mitochondriale Funktionen stören. Beispielsweise wird [Chloroform](#) im proximalen Tubulus über Cytochrom P450 in einen reaktiven und schädlichen Metaboliten überführt. Auch die Cystein-[Konjugation](#) von [halogenierten Kohlenwasserstoffen](#) findet im proximalen Tubulus über  $\beta$ -Lyasen statt [122].

#### 4.2.3 Schäden an der Henle-Schleife, am distalen Tubulus und Sammelrohr

Eine Beeinträchtigung an diesen Stellen am [Nephron](#) bewirkt hauptsächlich eine Verschlechterung der [Aufkonzentrierung des Harns](#). Medikamente mit einer akuten Schädigung am [distalen Tubulus](#) sind zum Beispiel [Amphotericin B](#), [Cis-Platin](#) und [Methoxyfluran](#). Alle diese Stoffe stören die Konzentrationsfähigkeit und führen zu einer [ADH](#)-resistenten Polyurie [123].



**Abbildung 67:** Chemische Strukturen von nephrotoxischen Stoffen mit toxischer Wirkung am distalen Tubulus. Link: Cis-Platin; Rechts: Methoxyfluran.

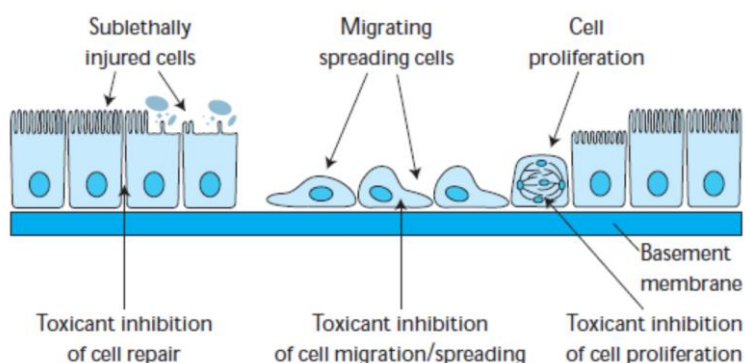
Der zugrunde liegende Mechanismus für eine Schädigung ist bei den aufgeführten Stoffen unterschiedlich. [Amphotericin B](#) ist eine hoch lipophile Substanz und interagiert mit den Lipid-[Sterolen](#) wie [Cholesterol](#) unter der Bildung von transmembralen Tunneln oder Poren, was zu einer Störung der Membranpermeabilität führt. Somit verändert [Amphotericin B](#) die Dichte der distalen Tubulusemembran. Das [Epithel](#) wird durchlässig für Wasser und Ionen, was die gesamte Resorption in diesem Segment stört [124]. [Methoxyfluran](#) und insbesondere die Metabolite haben eine inhibitorische Wirkung auf die [Wasser- und Elektrolyt-Resorption](#). Die [Natriumchlorid-Resorption](#) wird im dicken, aufsteigenden Teil des distalen Tubulus gestört und zusätzlich noch die [ADH-abhängige Wasser-Resorption](#) inhibiert [125].

#### 4.2.4 Schäden an den Papillaren

Die Nierenpapillaren sind insbesondere anfällig für eine Schädigung nach der chronischen Einnahme und Missbrauch von verschiedenen Analgetika. Zuerst werden die medullären Zellen geschädigt, gefolgt von degenerativen Veränderungen der medullären Kapillaren, der [Henle-Schleife](#) und dem [Sammelrohr](#). Der Mechanismus der Papillar-Schädigung ist weitestgehend unbekannt, aber der intrarenale Gradient für die [Prostaglandin-H-Synthase-Aktivität](#) wurde als ein beitragender Faktor ermittelt. Die Aktivität der [Prostaglandin-H-Synthase](#) ist in der Medulla am Höchsten und im Nierenkortex an Geringsten. Beispielsweise metabolisiert die [Prostaglandin-Hydroperoxidase](#) Penicillin zu reaktiven Intermediaten, die eine [kovalente Bindung mit den makromolekularen Strukturen](#) in den Zellen eingehen können. Weiter liegt an den Papillaren die höchste Konzentration von Stoffen vor, so dass allein über diese eine toxische Wirkung entstehen kann [123].

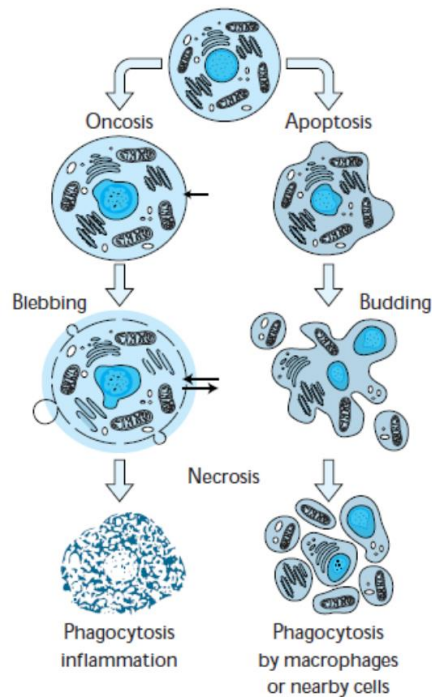
#### 4.3 Biochemische Mechanismen der renalen Zellschädigung

Nephrotoxische Substanzen können an unterschiedlichen Stellen der Membran die strukturellen und funktionellen Einheiten eines [Nephrons](#) beeinträchtigen. Zu Einem können Toxika die Reparatur von nicht-letal verletzten Zellen inhibieren oder die Zellmigration bzw. die Zellausbreitung unterdrücken und so die Anzahl der in den [Zelltod](#) gehenden Zellen erhöhen. Auch kann eine nephrotoxische Substanz in die Zellproliferation eingreifen und den Nachschub an gesunden, neuen Zellen reduzieren (Abbildung 68) [105].



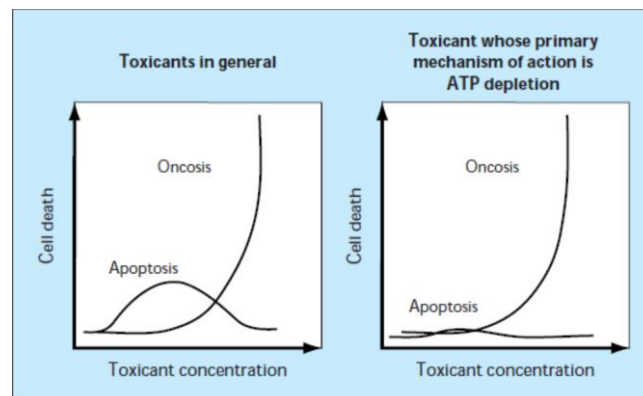
**Abbildung 68:** Potentielle Stellen, wo eine nephrotoxische Substanz die strukturellen und funktionellen Einheiten stören kann [105].

Der Zelltod ist in vielen Fällen der Höhepunkt einer renalen Zellschädigung. Allgemein wird angenommen, dass der Zelltod durch zwei verschiedene Mechanismen ausgelöst wird: Onkose und Apoptose [109]. Onkose und Apoptose unterscheiden sich in der Morphologie und chemischen Charakteristika. Die Apoptose ist ein streng kontrollierter und organisierter Prozess, der üblicherweise nur vereinzelte Zellen ereilt. Die Zelle zerbricht in kleine Fragmente, welche durch benachbarte Zellen oder Makrophagen ohne einen Entzündungsprozess auszulösen phagozytiert werden. Onkose betrifft meist mehrere zusammenhängende, benachbarte Zellen. Die Organellen der Zellen schwellen so stark an, dass sich das Zellvolumen drastisch erhöht und die Zellen am Ende platzen und den gesamten Zellinhalt freigeben, was eine Entzündungsreaktion nach sich zieht [126] [127].



**Abbildung 69:** Schematische Darstellung der beiden Mechanismen des Zelltodes [127].

Viele toxische Stoffe können bereits in geringen Konzentrationen eine Apoptose auslösen, während bei höheren Toxin-Konzentrationen die Onkose an Bedeutung zu nimmt. Bei Toxinen, die Mitochondrien angreifen, ist die Apoptose von eher untergeordneter Bedeutung, da die Apoptose ein [ATP](#)-abhängiger Prozess ist (Abbildung 70) [105].



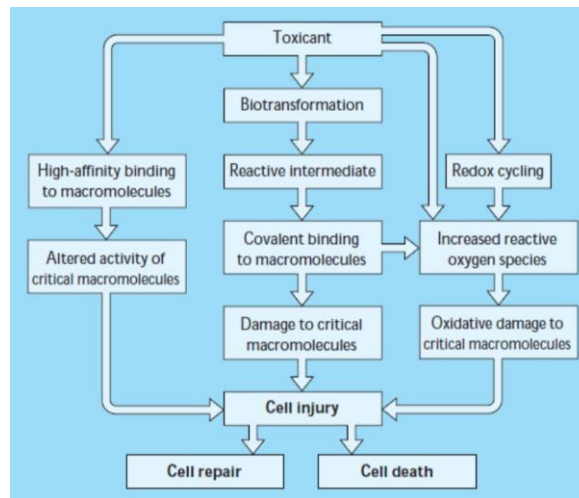
**Abbildung 70:** Vergleich der Konzentrationsabhängigkeit der beiden Mechanismen des Zelltodes [105].

Ein Toxin kann eine Zelle auf unterschiedlichste Weise schaden. Nephrotoxische Stoffe können generelle zelluläre Schäden über drei Mechanismen oder die Kombination verschiedener Wege auslösen.

- Kovalente oder nicht-kovalente [Bindung zu zellulären Makromolekülen](#) vor oder nach Metabolisierung
- [Oxidativer Stress](#)
- [Störung oder Inhibition der Zellatmung durch Schädigung der Mitochondrien](#)



In einigen Fällen hat ein Toxin eine hohe Affinität zu spezifischen Makromolekülen oder einer bestimmten Struktur in einem Makromolekül, was zu einer veränderten Bioaktivität führen kann. Wobei meist die Inhibierung im Vordergrund steht und die Steigerung der Aktivität eine eher untergeordnete Rolle einnimmt. Beide Abweichungen können zu einem Schaden an der Zelle führen.



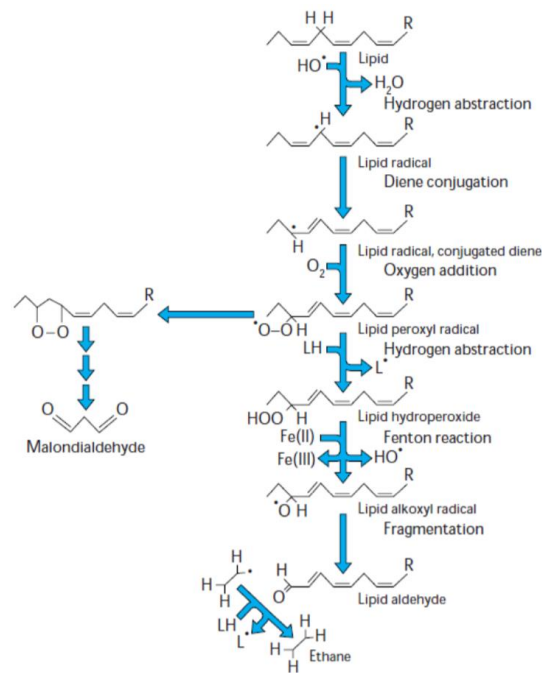
**Abbildung 71:** Schematische Darstellung der verschiedenen Wege zu einer Schädigung der Zellen über kovalente oder nicht-kovalente Bindung an zelluläre Makromoleküle vor oder nach der Metabolisierung bzw. über oxidativen Stress. [105]

Beispiele hierfür sind [Amphotericin B](#), welches mit Membran-ständigen [Sterolen](#) reagiert und dadurch die Membran-Permeabilität erhöht. [Quecksilber](#)-Ionen binden an Sulfhydryl-Gruppen von zellulären Proteinen und beeinträchtigen deren Funktion.

Manche Stoffe sind in ihrer ursprünglichen Form nicht toxisch, sondern entwickeln ein toxisches Potenzial erst nach der Metabolisierung in ein reaktives Intermediat. Biologisch reaktive Metabolite sind [elektrophile](#) Verbindungen, welche an zelluläre [Nucleophile](#) wie Proteine oder Lipide binden können. Beispielsweise werden [Acetaminophen](#) und [Chloroform](#) von renalen Cytochrom P450 zu reaktiven Intermediaten N-Acetyl-p-Benzochinon bzw. Phosgen metabolisiert, welche mit kritischen zellulären Makromolekülen reagieren und die normale Aktivität stören und so zu einem zellulären Schaden führen. Eine extrarenale Biotransformation kann zu einem Metaboliten führen, der im proximalen Tubulus zu einer nephrotoxischen Spezies umgewandelt wird [128].

Zelluläre Schäden durch sogenannten oxidativen Stress werden durch [reaktive Sauerstoffspezies](#) ausgelöst. [Reaktive Sauerstoffspezies](#) können mit vielen zellulären Bestandteilen reagieren und zu einer [Lipid-Peroxidation führen](#), was letztendlich zu einer Veränderung in der Membran-Fluidität und – Permeabilität führt oder die Enzymaktivität beeinflusst. [Reaktive Sauerstoffspezies](#) können auch die Inaktivierung von zellulären Enzymen durch eine Oxidation von kritischen Protein-Sulfhydryl- oder Aminogruppen oder die Depolymerisation von Polysacchariden bewirken.

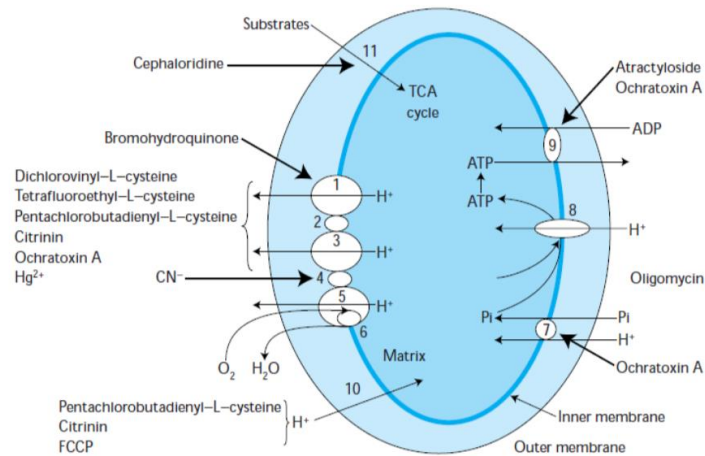
Im ersten Schritt der Lipid-Peroxidation wird durch ein Radikal von dem Lipid ein Wasserstoffatom abstrahiert, wodurch ein Lipidradikal entsteht (Abbildung 72). Über eine intramolekulare Umstrukturierung entsteht ein [konjugiertes Dien](#). Die Addition von Sauerstoff führt zu einem Lipid-Peroxidradikal, welches über eine weitere Wasserstoff-Abspaltung in ein Lipid-Hydroperoxidradikal umgewandelt wird. Über die eisenkatalysierte Fenton-Reaktion mit anschließender Umlagerung entstehen über ein Lipid-Alkoxyradikal ein Lipid-Aldehyd und Ethan. In einer alternativen Seitenreaktion kann das Lipid-Peroxyradikal eine Kaskade an verschiedenen Reaktionen zu Malondialdehyd reagieren [129].



**Abbildung 72:** Vereinfachte schematische Darstellung der Lipidperoxidation durch reaktive Sauerstoffspezies. [105]

Ebenfalls können [reaktive Sauerstoffspezies](#) zu DNA-Strangbrüchen oder Chromosom-Brüchen führen. In allen Fällen ist der Zelltod eine wahrscheinliche Folge. Oxidativer Stress wird beispielsweise von [Gentamicin](#), [Cyclosporin](#), [Cis-Platin](#) und halogenierten Alken-Cystein-[Konjugaten](#) ausgelöst. Bei oxidativem Stress können auch Botenstoffe, sogenannte „Second Messenger zu reaktiven Stickstoffverbindungen reagieren und zu [Zellschäden](#) und [Zelltod](#) beitragen. In Anwesenheit von Hyperoxid-Anion können Stickoxide zu den starken Oxidations- und Nitriermittel Peroxynitrit-Anionen ( $\text{ONOO}^-$ ) reagieren. Peroxynitrite bilden Addukte mit Proteinen, DNA und Lipiden und stören deren normale Funktion. Insbesondere die Bildung von Nitrotyrosin-Protein-Addukten hat eine tragende Rolle in einer renalen [Ischämie](#) [122].

Die Mitochondrien spielen, unabhängig ob sie direkt oder indirekt angegriffen werden, eine zentrale Rolle bei der Entscheidung des Zelltodes durch [Apoptose](#) oder [Onkose](#) (Abbildung 73).



**Abbildung 73:** Schematische Darstellung von mitochondrialen Zielen nephrotoxischer Substanzen. 1) NADH-Dehydrogenasen; 2) Succinat-Dehydrogenasen; 3) Coenzym-Q-Cytochrom C-Reduktasen; 4) Cytochrom C; 5) Cytochrom C Oxidasen; 6) Cytochrom Aa<sub>3</sub>; 7) H<sup>+</sup>-P<sub>i</sub>-Cotransporter; 8) F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>-ATPasen; 9) ATP/ADP-Translokasen; 10) Protonophore; 11) Substrat-Transporter [105]

Über die Hemmung verschiedener Enzyme oder Transportsysteme kann die [ATP](#)-Synthese in den Mitochondrien gestört werden oder ganz zum Erliegen kommen. Der Mangel an [ATP](#) führt zu Zellschäden durch die Abhängigkeit der renalen Funktionen am aeroben Metabolismus. Der Verlust an [ATP](#) führt zu Störungen in den zellulären Ionen-[Homöostase](#) mit einer Reduktion von zellulären Kalium-Ionen und der gleichzeitigen Zunahme an Natrium-Ionen, was zu einer Membran-Depolarisation führt. Die mitochondriale Permeabilitätsänderung ist charakterisiert durch die Öffnung von leitfähigen („high-conductance“) Poren, die einen Durchgang von Proteinen und anderen Molekülen bis zu einem Molekulargewicht von 1500 Dalton ermöglichen. Die Zunahme an zytologisch-freien Calcium-Ionen kann in der frühen, als auch in der späten Phase der Zellschädigung auftreten. Die Zunahme an Calcium-Ionen kann zu der Aktivierung von Calcium-abhängigen degenerativen Enzymen, wie Cystein-Proteasen ([Calpains](#)), Phospholipasen und Proteinasen führen [130] [131].

## 4.4 Spezifische nephrotoxische Substanzen

### 4.4.1 Schwermetalle

Cadmium, Chrom, Blei, [Quecksilber](#), Platin und Uran sind einige nephrotoxische Metalle. Allgemein hängt die Toxizität von der Form und chemischen Natur der Schwermetalle, der Expositionsdauer und -art, dem Metabolismus und letztendlich auch vom intrazellulären Wirkort und Konzentration ab. Anorganisches Quecksilber ist beispielsweise in der Form seiner Salze nephrotoxisch, allerdings deutlich weniger als organische Quecksilber-Verbindungen. Die hohe Toxizität von organischen Quecksilberverbindungen hängt mit der hohen Lipophilie dieser Verbindungen zusammen. Die unterschiedlichen Metalle haben verschiedene Ziele im Körper und speziell in den Nieren. Kaliumdichromat und Cadmium zeigen [toxische Effekte in proximalen Tubulus](#) insbesondere in den Abschnitten des [Pars convoluta](#) und am Übergang zwischen [Pars convoluta](#) und [Pars recta](#) [132] [133]. Metalle können durch ihre Affinität zu Sulfhydryl-Gruppen in Proteinen einen kritischen toxischen Effekt auf die Funktion dieser Proteine und somit auf die gesamte Zelle ausüben. Die Affinität von Quecksilber zu schwefelhaltigen Gruppen in Proteinen ist beispielsweise um einen Faktor 10 höher als die Affinität zu Carbonyl- oder Aminogruppen [134].

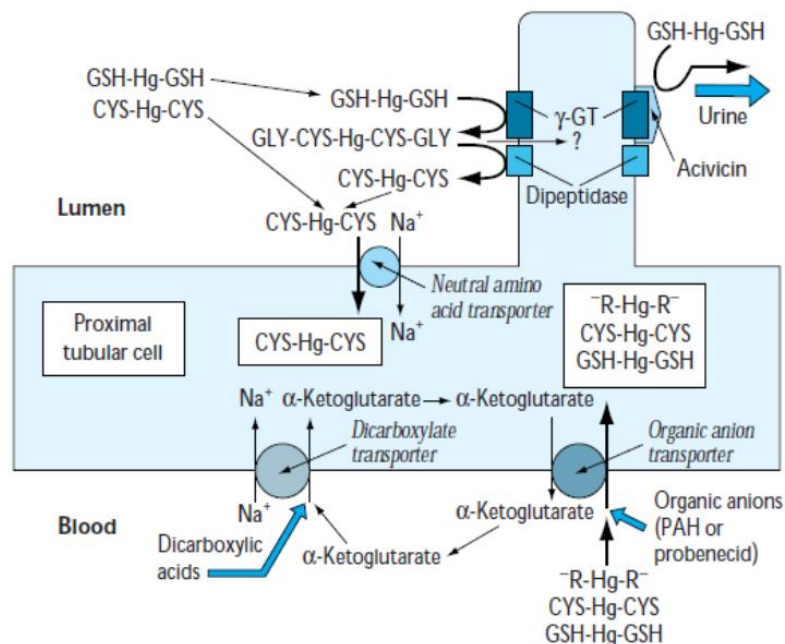
Die Affinität von Metallen zu Metallothionin oder die Kompartimentalisierung in [Lysosomen](#) stellen einerseits eine Möglichkeit der Speicherung und Detoxifizierung von Metallionen dar, aber gleichzeitig auch eine geeignete Transportmöglichkeit [129].

#### 4.4.1.1 Quecksilber

Täglich sind Menschen Quecksilber-Dämpfen, anorganischen Quecksilber-Salzen und auch organischen Quecksilber-Verbindungen über die Umwelt ausgesetzt. Die größte Quecksilberexposition in Deutschland entsteht bei der Förderung von Erdgas und der Verbrennung von Kohle. Gut 70% der deutschen Gesamtquecksilberemission entstehen hierbei [135]. Auch in der Zahnmedizin fanden die Quecksilber-Legierungen Amalgam lange eine breite Anwendung. Industrielle Anwendungen von Quecksilber, wie die Verwendung im Amalgamverfahren bei der Goldgewinnung insbesondere in den Amazonasgebieten von Brasilien sorgt für eine Kontamination der Umwelt mit dem Schwermetall. Eine Quecksilbervergiftung wird meistens durch eine akute Exposition mit dem Schwermetall oder seinen Verbindungen ausgelöst. Eine chronische Vergiftung durch Langzeit-Exposition ist möglich. Die Minamata-Krankheit ist eine chronische Vergiftung mit organischen Quecksilber-Verbindungen, welche Mitte der 1950er-Jahre in der Umgebung der Stadt Minamata auftrat. Die Symptome der Minamata-Krankheit waren zunächst unspezifische Erscheinungen wie Müdigkeit, Kopf- und Gliederschmerzen. Im weiteren Verlauf kamen Ataxie, Lähmungen, sowie Psychosen und in schweren Fällen auch Koma hinzu. Der Auslöser dieser Krankheit war die Einleitung von Methylquecksilberiodid ins Meerwasser, was zu einer drastischen Erhöhung der Konzentration von Quecksilberverbindungen im Wasser, Meeresalgen und Fischen führte [136] [137].

Verabreichtes elementares Quecksilber wird schnell in den Erythrozyten oder anderen Geweben zu anorganischem Quecksilber oxidiert, sodass die Verteilung von elementarem und anorganischem Quecksilber fast identisch ist. Die hohe Affinität von Quecksilber-Ionen ( $\text{Hg}^{2+}$ -Ionen) zu Sulfhydryl-Gruppen sorgt für eine praktisch vollständige Bindung an schwefelhaltige Proteine, wie Albumin, [Glutathion](#) und Cystein-haltige Proteine. In den Nieren findet primär die Akkumulation von  $\text{Hg}^{2+}$ -Ionen statt. Der [Pars recta](#) ist die initiale Stelle der Quecksilber-Toxizität im [proximalen Tubulus](#), mit steigender Dosis und Exposition werden auch die anderen Abschnitte des proximalen Tubulus geschädigt [138] [139] [140].

Die renale Aufnahme von  $\text{Hg}^{2+}$ -Ionen erfolgt sehr schnell, bereits nach wenigen Stunden sind 50% der verabreichten Menge an Quecksilber-Ionen in der Niere zu finden. Beachtet man, dass fast alle  $\text{Hg}^{2+}$ -Ionen im Blut an Proteine gebunden vorliegen, ist es sehr wahrscheinlich, dass der [luminale](#) und [basolaterale](#) Transport von  $\text{Hg}^{2+}$ -Ionen in die proximalen Tubulus-Zellen durch den Co-Transport von  $\text{Hg}^{2+}$ -Ionen mit den endogenen Liganden erfolgt [140]. Verschiedenen Indizien zufolge existieren mindestens zwei Mechanismen, welche an der Aufnahme von  $\text{Hg}^{2+}$ -Ionen in den proximalen Tubulus beteiligt sind [133]. Ein Mechanismus schließt eine [apikale](#) Aktivität von  $\gamma$ -Glutamyl-Transpeptidasen ( $\gamma$ -GT), Cysteinylglycinasen ein und beschreibt den Transport von Cystein- und [Glutathion](#)-Hg-Addukten (Cyc-S-Hg-S-Cyc und GSH-Hg-GHS)) durch Aminosäure-Transporter ein. Der [basolaterale](#) Transport über die Membran erfolgt wahrscheinlich durch [organische Anion-Transporter](#), wobei insbesondere  $\alpha$ -Ketoglutarat – und Dicarboxylat-Transporter eine entscheidende Rolle spielen (Abbildung 74). Die Aufnahme von anorganischen  $\text{Hg}^{2+}$ -Ionen über Endozytose ist hingegen von eher untergeordneter Bedeutung [138] [139] [140].



**Abbildung 74:** Schematische Darstellung der verschiedenen Mechanismen des transmembranen Transports von Quecksilber [105].

Die akute Nephrotoxizität von  $\text{HgCl}_2$  ist charakterisiert durch Nekrosen am proximalen Tubulus und einer AKI innerhalb von 24-48 Stunden nach der Verabreichung [140]. Frühe Biomarker einer  $\text{HgCl}_2$ -induzierten renalen Dysfunktion sind die Zunahme der urinären Ausscheidung von Bürstensaum-Enzymen, wie Alkalinephosphatasen und  $\gamma$ -Glutamyl-Transpeptidasen. Daher ist der Bürstensaum eines der ersten Ziele von  $\text{HgCl}_2$ . Mit einer fortschreitenden Verletzung nimmt die tubuläre Resorption von gelösten Stoffen und Wasser ab und die Ausscheidung von Glukose, Aminosäuren, Albumin und anderen Proteinen nimmt zu. Damit einhergehend ist die progressive Abnahme der GFR mit der zunehmenden Verletzung am proximalen Tubulus. In Ratten konnte eine Reduktion der GFR um 35% innerhalb der ersten 6 Stunden nach der Gabe von  $\text{HgCl}_2$  sowie eine weitere Abnahme auf 32% und 16% innerhalb von 12-24 Stunden beobachtet werden [141]. Die Abnahme der GFR resultiert von glomerulären und tubulären Schäden in Kombination mit einer Vasokonstriktion.

Die Affinität an Protein-Sulphydryl-Gruppen von  $\text{Hg}^{2+}$ -Ionen ist für die zelluläre Toxizität von  $\text{HgCl}_2$  essentiell. Unterschiedliche Studien zeigten, dass in der frühen Phase einer Intoxikation mit Quecksilber-Chlorid eine morphologische und funktionelle Änderung in den Mitochondrien zu beobachten ist und auch oxidativer Stress und die Dysregulation der Calcium- Homöostase wichtige Rollen in einer Hg-induzierten Nierenschädigung darstellen [142] [143] [144].

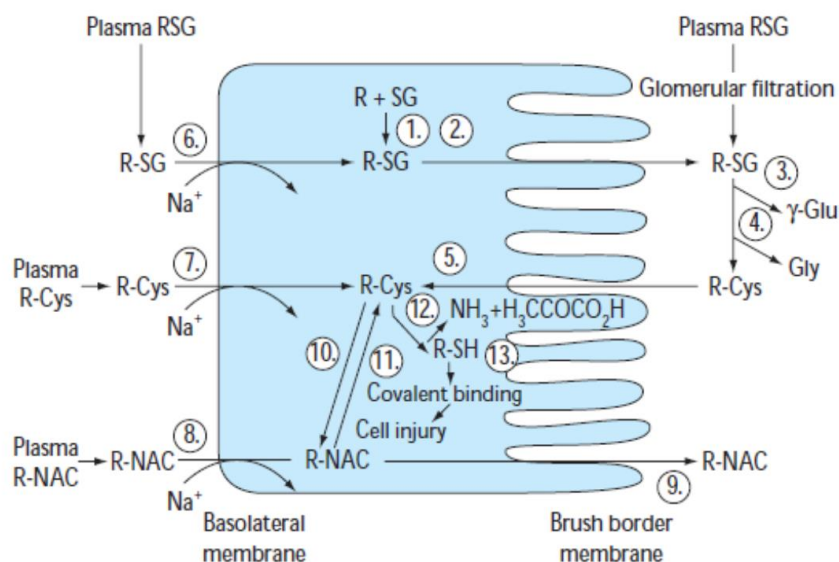
In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass eine chronische Exposition zu anorganischen Quecksilberverbindungen zu einer immunologisch ausgelösten glomerulären Nephritis und sekundär zur Produktion von Antikörpern gegen die glomeruläre Basalmembran führen kann [133].

#### 4.4.2 Halogenierte Kohlenwasserstoffe

Halogenierte Kohlenwasserstoffe sind weit verbreitete Lösungsmittel in Industrie und Forschung. Ihnen können einige schädliche Eigenschaften zugeschrieben werden, darunter eine Nephrotoxizität [145]. Die halogenierten Kohlenwasserstoffe erlangen ihre volle Toxizität durch die Biotransformation in äußerst reaktive Intermediate [146] [147]. Allgemein können zwei Wege der Biotransformation für halogenierte Kohlenwasserstoffe beobachtet werden:

- Metabolisierung durch renales Cytochrom P450
- Extra-renale Glutathion-Konjugation mit anschließendem Transport in die Niere

Die Aufnahme in die Zellen des proximalen Tubulus, die Metabolisierung von halogenierten Kohlenwasserstoffen (R), ihren Glutathion- und Cystein-Konjugaten (R-SG und R-Cys) verläuft in verschiedenen Schritten. Im ersten Schritt wird ein Glutathion-Konjugat aus der halogenierten Verbindung und Glutathion gebildet, welches im zweiten Schritt von der Zelle in das Tubulus-Lumen übergeht. Im Lumen wird im dritten Schritt der  $\gamma$ -Glutathion-Rest durch eine  $\gamma$ -Glutamyl-Transpeptidasen ( $\gamma$ -GT) und anschließend auch der Glutathion-Rest durch eine Dipeptidase entfernt. Diese Schritte betreffen auch freie R-SG-Konjugate im glomerulären Filtrat. Die luminale Aufnahme der Cystein-Konjugate (R-Cys) in die Zelle erfolgt im nächsten Schritt. Auf der basolateralen Seite erfolgt die Aufnahme von R-SG- und R-Cys- Konjugaten sowie die Aufnahmen von Konjugaten der halogenierten Verbindungen mit N-Acetyl-Cystein-Derivaten (R-NAC). N-Acetyl-Cystein-Konjugate können in das Lumen segregiert werden. In einer Gleichgewichtsreaktion können R-Cys und R-NAC-Konjugate in der Zelle acetyliert und deacetyliert werden. Die Biotransformation zur letztendlichen nephrotoxischen Spezies erfolgt aus dem R-Cys-Konjugat. Das R-Cys-Konjugat wird durch eine Cystein-Konjugat- $\beta$ -Lyase in ein reaktives Intermediat (R-SH), Ammoniak und Pyruvat gespalten [148].



**Abbildung 75:** Schematische Darstellung der Aufnahmen von halogenierten Kohlenwasserstoffen und den Glutathion- und Cystein-Konjugaten in die Zelle des proximalen Tubulus [105].

#### 4.4.2.1 Chloroform

Chloroform ( $\text{CHCl}_3$ ) hat in vielen Spezies einen nephrotoxischen Effekt, wobei bestimmte Gattungen deutlich sensibler als andere sind. Es **schädigt die Niere primär am proximalen Tubulus**, ohne einen Schaden am **Glomerulus** und **distalen Tubulus** zu verursachen. Charakteristisch für eine Chloroform-induzierte Schädigung der Nieren sind Proteinurie und Glukosurie.

Die Nephrotoxizität des Chloroforms ist verbunden mit der Metabolisierung durch renales Cytochrom P450 unter der Bildung von sehr reaktiven Intermediaten, wie Phosgen und Dichlormethyl-Radikalen, welche kovalent an **nucleophile** Gruppen in **zellulären Makromolekülen**, wie Fettsäuren und Phospholipiden binden können. Die **Lipidperoxidation** ist einer der Hauptgründe für die Nephrotoxizität von Chloroform [149]. Die Behandlung von Ratten- und Maus-Mikosomen mit radioaktiv markierten  $\text{CHCl}_3$  zeigte kovalente Bindungen an verschiedene Proteine [150].

In der Maus und Ratte wird Chloroform durch das Enzym Cytochrom P450 zu Hydroxytrichlormethan oxidiert, welches dann durch eine Dehydrogenase in Phosgen umgewandelt wird. Phosgen ist sehr reaktiv und reagiert mit Wasser zu Salzsäure und Kohlenstoffdioxid. Weiter kann Phosgen auch mit Cystein unter Bildung von 2-Oxothiazolidin-4-carbonsäure reagieren. Mit **Glutathion** bildet Phosgen S-Chlorcarbonylglutathion, welches in einer weiteren **Konjugation** mit **Glutathion** zu Diglutathionylidithiocarbonat oder zu Glutathiondisulfid und Kohlenmonoxid reagiert. Chloroform kann aber durch Cytochrom P450 zu einem Dichlormethyl-Radikal metabolisiert werden. Das Radikal kann bevorzugt mit Fettsäuren oder Phospholipiden reagieren oder mit anderen Wasserstoff-haltigen Molekülen zu Dichlormethan abreagieren (Abbildung 76) [149] [151].

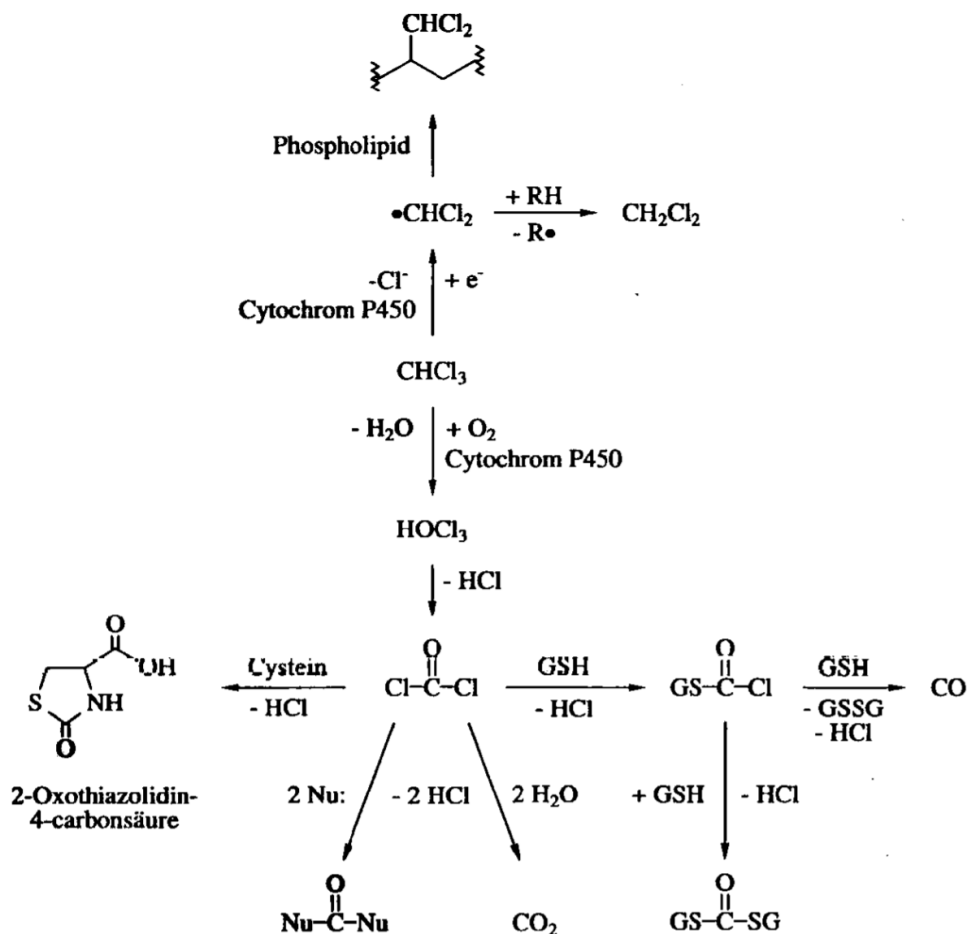


Abbildung 76: Metabolisierung von Chloroform [152].

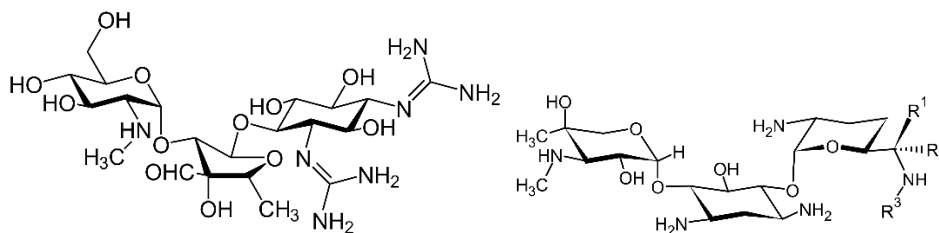
Der Metabolismus ist spezies-, geschlechts- und konzentrationsabhängig und beruht auf der unterschiedlichen Expression und Aktivität von renalem Cytochrom P450. Die männliche Maus ist gegenüber der nephrotoxischen Wirkung von Chloroform deutlich sensitiver als die weibliche Maus. In der Niere von männlichen Mäusen wird Chloroform durch das Enzym P450 2E1 metabolisiert, welches nicht in weiblichen Mäusen vorkommt. Die Kastration von Mäusen zeigte eine deutliche Abnahme an renalem Cytochrom P450 und der Toxizität von  $\text{CHCl}_3$  [153]. In Testosteron-behandelten weiblichen Mäusen konnte eine Steigerung der Cytochrom P450 2E1-Konzentration beobachtet werden, was diese behandelten Mäuse deutlich anfälliger für die nephrotoxischen Effekte macht [120] [154].

#### 4.4.3 Arzneimittel

Viele verschiedene Arzneimittel zeigen als eine unerwünschte Arzneiwirkung einen nephrotoxischen Effekt. Darunter zählen unter anderem Antiinfektiva, welche zur Behandlung von Infektionskrankheiten eingesetzt werden. Antibiotika gegen bakterielle Infekte, Antimykotika gegen Pilzinfektionen, Antiparasitika gegen parasitäre Infekte und Antiviralika gegen virale Infekte [155].

##### 4.4.3.1 Antibiotika- Aminoglykoside

Aminoglykoside sind Antibiotika, welche in die Gruppe der wasserlöslichen Oligosaccharid-Antibiotika zählen. Sie sind strukturell eine Kombination aus einem Aminozucker und einem Cyclohexan-Baustein. Sie werden meist unter den Suffixen -mycin und -micin vertrieben.



**Abbildung 77:** Chemische Struktur der Aminoglykoside Streptomycin (links) und die Grundstruktur der Gentamicine (rechts).

Sie wirken, abhängig von der Konzentration stark bakterizid, indem sie die Proteinbiosynthese eines sich teilenden Erregers hemmen oder bei sich nicht-teilenden Erregern durch die [Kopplung an bestimmte Untereinheiten der Ribosomen](#). Ziel ist die Bildung fehlerhafter Enzyme, welche zum Einbau in die Zellmembran der Bakterien genutzt werden und letztendlich zur Lyse führen. Sie haben ein breites antibakterielles Wirkungsspektrum und wirken gegen gramnegative Stäbchen als auch bei grampositiven Kokken.

Nachteilig an den Aminoglykosiden ist ihre geringe therapeutische Breite, so dass sie mittlerweile eher als intensivmedizinische Antibiotika verwendet werden. Sie neigen schon bei geringen Konzentrationen zu einer Anreicherung in den Nieren und im Innenohr, was sie zu nephrotoxischen und ototoxischen Verbindungen macht. Die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen hängen von verschiedenen Faktoren ab. Neben der Höhe und Frequenz der verabreichten Einzeldosen, sind auch die Behandlungsdauer und die individuelle Disposition des Patienten wichtige Faktoren für die Ausbildung von Nebeneffekten.



Aminoglykoside werden nur zu einem geringen Anteil an Plasmaproteine gebunden und die Ausscheidung erfolgt ohne eine vorherige Metabolisierung nach kurzer Halbwertszeit (meist nach ca. 2 Stunden) hauptsächlich über die Nieren. Die Eliminationshalbwertszeit ist abhängig von der [glomerulären Filtrationsrate](#) und liegt beispielsweise für [Gentamicin](#) bei 1,8 -2,2 Stunden. Die Aminoglykoside wirken gut, wenn der Spitzenspiegel weit über der minimalen Hemmkonzentration des Erregers liegt, die Talspiegel jedoch gering bleiben. Die Nebenwirkungen verstärken sich, sobald hohe Talspiegel auftreten. In diesen Fällen reichert sich der Wirkstoff in den Nieren an und schädigt das Organ nachhaltig. Die Halbwertszeit im Nierenkortex kann für einige Aminoglykoside bis einige 100 Stunden betragen. Die Ausscheidung erfolgt mit dem Harn, auch wenn bereits im Serum über Wochen hinweg kein Nachweis mehr erfolgen kann.

Die Anreicherung von Aminoglykosiden in der [Nierenrinde](#) konnte bei Ratten und beim Menschen nachgewiesen werden. Die Anreicherung in den proximalen Tubuluszellen erfolgt über eine phagozytotische Resorption, sodass sich ein Konzentrationsgefälle vom Kortex über die Medulla und die Papillen ausbildet. Der renale Transport und die Akkumulation folgt einer Sättigungskinetik. Die Schwellenkonzentration liegt bei etwa 200 µg/g Niere, welche beispielsweise nach einer 4 stündigen Behandlung mit [Gentamicin](#) beim Menschen und Ratte erreicht ist und auch nach 7 Stunden unverändert bleibt. In der Rattenniere bleibt die Konzentration auch nach 14, 21 und 28 Stunden konstant. In Rattenstudien konnte gezeigt werden, dass die kortikale Akkumulation bei einer täglichen Einzeldosis mit einem hohen Spitzenspiegel deutlich geringer ist als bei einer Dauerinfusion mit einem geringen Spitzenspiegel und hohen Talspiegel.

Die akute Gabe von [Gentamicin](#) führt zu einer hohen Serumkonzentration mit oft nephrotoxischen Wirkungen. In der Ratte wurden ultrastrukturelle [Veränderungen an proximalen Tubuluszellen](#), wie Verlust des [Bürstensaums](#), Umstrukturierungen von [Lysosomen](#), die Bildung von Myeloid-Körperchen und die Erweiterung des endoplasmatischen Retikulums sowie einer [Schwellung der Mitochondrien](#) beobachtet. Diese Schäden sind nach einer einmaligen Gabe reversibel [156] [157].

Indizien für einen beginnenden Nierenschaden sind Phospholipidurie und die Zunahme der Ausscheidung von N-Acetyl-β-D-Glucosaminidasen. Im weiteren Verlauf nimmt die Ausscheidung von niedermolekularen Proteinen, wie β<sub>2</sub>-Mikroglobulin und [Lysozymen](#) zu und die [Konzentrierungsfähigkeit](#) ab. Am Ende treten Nekrosen im [proximalen Tubulus](#) und eine erhöhte [Ausscheidung von Natrium-](#) und [Kalium-Ionen](#) auf. Renale Schäden sind reversibel bis die Schwellenkonzentration erreicht ist [158].

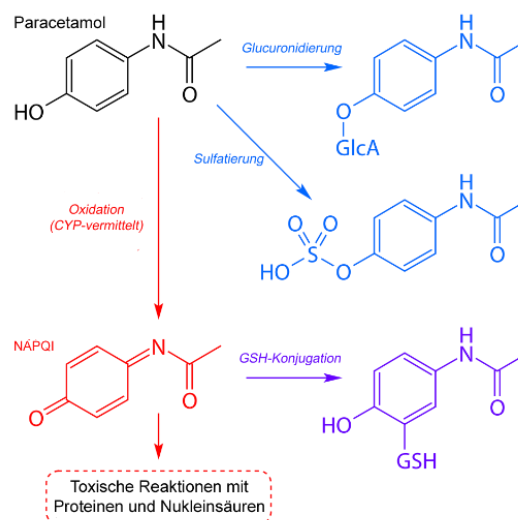
Aminoglykoside sind hoch polare Verbindungen, die fast ausschließlich im [Glomerulus](#) filtriert werden und unverändert ausgeschieden werden. Gefilterte Aminoglykoside werden im [proximalen Tubulus](#) resorbiert. Ein postulierter Mechanismus sieht die Bildung aminoglykosidierter Phospholipiden an anionischen Bindungsstellen von Phosphatidylinositol-Molekülen im [Bürstensaum-Epithel](#) gefolgt von einer Endozytose in den [Lysosomen](#) des [proximalen Tubulus](#) vor. Die Bildung von Phospholipid-Addukten in den [Lysosomen](#) hemmt die Abbauprozesse der Phospholipide und von verschiedenen Proteinen. Bereits früh nach klinisch relevanten Dosen führt die Reduktion der lysosomalen Spaltung von Phospholipiden zu einer intra-lysosomalen Akkumulation unverdauter Phospholipide. Die Unterbindung einer normalen [lysosomalen](#) Verdauung führt zu einer zellulären Verarmung an wichtigen Substraten, die für den Wiederaufbau der Zellmembran und der Aufrechterhaltung von metabolischen Prozessen und letztendlich der Zellorganellen-Funktion nötig sind. Einen direkten Zusammenhang zwischen Anhäufungen von Phospholipiden in [Lysosomen](#) und dem [Zelltod](#) konnte bislang nicht durch Studien oder durch klinisch-experimentelle Daten belegt werden. Eine Hypothese beschreibt, dass sich die [Lysosomen](#) solange ausdehnen bis sie platzen und sich ihr gesamter Inhalt inklusive der [lysosomalen](#) Enzyme in das Zytoplasma ergießt. Der freigesetzte

Inhalt kann mit vielen Membran und Organellen wechselwirken und den [Zelltod](#), z.B. durch die [Beeinträchtigung der mitochondrialen Atmung](#) auslösen. Langzeitexposition mit [Gentamicin](#) kann die [Apoptose](#) der renalen Tubuluszellen zur Folge haben, sodass ein Zusammenhang zwischen der Aminoglykosid-induzierten Apoptose und der Aminoglykosid-induzierten Nephrotoxizität hergestellt werden kann [159] [158] [160] [161].

#### 4.4.3.2 Analgetika- Paracetamol

Paracetamol ist ein klassisches Medikament zur Behandlung von Schmerzen und Fieber. Es ist ein Anilin-Derivat aus der Gruppe der Nicht-Opioiden Analgetika mit einer analgetischen und antipyretischen, jedoch keiner antiphlogistischen Wirkung. [Paracetamol](#) leitet sich vom seinem chemischen Namen [para-\(Acetylamino\)phenol](#) ab. In den USA ist die übliche Bezeichnung der Substanz [Acetaminophen](#), welche sich ebenfalls aus dem chemischen Namen (para-(Acetylamino)phenol) ableitet [162] [159]. Die Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt erfolgt schnell, sodass die maximale Plasma-Konzentration bereits nach 0,5- 2 Stunden nach der oralen Einnahme erreicht ist. [Paracetamol](#) hat eine Plasma-Halbwertszeit von etwa 1-3 Stunden.

Die Voraussetzungen für eine Metabolisierung sind in der Leber besonders günstig, da die Leber einerseits gut durchblutet ist und eine sehr hohe Konzentration an metabolisierenden Enzymen, wie Cytochrom P450 besitzt. [Paracetamol](#) wird so hauptsächlich in der Leber metabolisiert, aber auch in den Nieren kann eine Biotransformation stattfinden. [Paracetamol](#)-Konjugate mit Cystein, Sulfaten und Glucuronsäure werden über den Urin ausgeschieden.



**Abbildung 78:** Hauptmetabolisierungswege von Paracetamol.

Cytochrom P450 metabolisiert [Paracetamol](#) zu dem toxischen Metaboliten N-Acetyl-p-benzochinonimin (NAPQI), welche primär Schäden an der Leber induzieren kann, bei sehr hohen Dosen können auch Schäden an den Nieren, wie akute Nekrosen der [proximalen Tubuluszellen](#) auftreten. N-Acetyl-p-benzochinonimin kann über eine [Konjugation](#) mit [Glutathion](#) unschädlich gemacht und letztendlich als Mercaptursäure ausgeschieden werden (Abbildung 78). Wenn bei einem Glutathionmangel nicht ausreichend [Glutathion](#) für die Detoxifizierung zur Verfügung steht, bilden die reaktiven Metabolite des [Paracetamols](#) [Addukte mit zellulären Makromolekülen](#) und wirken zytotoxisch. In den Nieren findet die Verstoffwechslung von [Paracetamol](#) zu N-Acetyl-p-benzochinonimin im proximalen Tubulus statt, welches an die proximalen Tubuluszellen binden kann oder eine Schädigung durch die Induktion von [oxidativem Stress](#) auslösen kann. Im inneren des

[Nierenmarks](#) wird N-Acetyl-p-benzochinonimin durch die [Prostaglandin](#)-H-peroxidsynthetase zu N-Acetyl-p-benzochinonium metabolisiert, was zu einer Schädigung der Blutgefäße mit [Ischämie](#), Nekrose, Fibrose und Verkalkung der Papillen führen kann [159] [129].

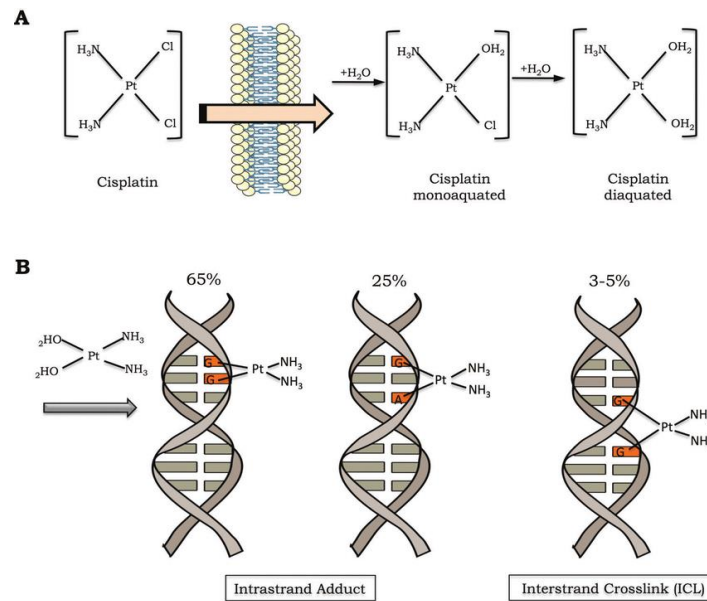
Charakteristisch für die Nephrotoxizität von [Paracetamol](#) ist die Nekrose im proximalen Tubulus mit einem erhöhten Plasma [Kreatinin](#) und [Blut-Harnstoff-Stickstoff](#) (BUN), sowie die [Abnahmen der GFR](#), die erhöhte fraktionelle Ausscheidung von Wasser, Natrium- und Kalium-Ionen. Weitere charakteristische Anzeichen einer toxikologischen Schädigung sind die Erhöhung von Glukose, Protein und Bürstensaumenzymen im Urin [159] [122].

Der Nephrotoxizität von [Paracetamol](#) ist artenspezifisch und unterliegt unterschiedlichen Mechanismen. In der Maus werden beispielsweise primär die [Pars convoluta](#) und der Anfangsteil der [Pars recta](#) geschädigt. In der Ratte wird hingegen primär die [Pars recta](#) geschädigt. Das Cytochrom P450 2E1 wurde in der Maus mit der renalen Biotransformation von [Paracetamol](#) zu N-Acetyl-p-amino-benzochinonimin assoziiert, welches insbesondere zwei unterschiedliche Proteine, ein Selenbindendes Protein und eine Glutamin-Synthetase im proximalen Tubulus aryliert [163] [164]. Auch das über das Cytochrom P450 gebildete [Gluthion-Konjugat](#) spielt eine wichtige Rolle in der Nephrotoxizität von [Paracetamol](#). In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass das Ausschalten von bestimmten [anionischen Transportsystemen](#) in der Niere eine deutlich gesteigerte Nephrotoxizität von [Paracetamol](#) bewirkt [165].

In der Ratte hingegen ist der kritische Schritt die Bildung des para-Aminophenols über eine renale Deacetylierung von N-Acetyl-p-benzochinonimin, welches akute [glomeruläre](#) und [tubuläre Schäden](#) verursachen. In der Ratte können zudem Nekrosen der [Pars recta](#) beobachtet werden, welche mit einem erhöhten Plasma [Creatinin](#)- und Blutstickstoff-Gehaltes einhergehen. Die Bildung des p-Aminophenoxy-Radikal und die Oxidation dieses Radikals zum 1,4-Benzochinonimin kann zu einer [kovalenten Bindung mit zellulären Makromolekülen](#) führen und so deren Funktionalität stören. In der Ratte zeigen auch bestimmte [Glutathion-Konjugate](#), wie 4-Amino-3,5-glutathionylphenol und das 4-Amino-2,5-bis-5-glutathionylphenol eine Tendenz für die Induktion von renalen Nekrosen. Es konnten dosis- und zeitabhängige Vitalitätsverluste der Zellen im Nierenkortex der Ratten beobachtet werden. Der exakte Mechanismus ist bislang nicht geklärt [164].

#### 4.4.3.3 Zytostatika- Cis-Platin

Cis-Diaminodichloro-platin-II oder kurz [Cis-Platin](#) wird in der Tumorthherapie in Einzel- und Kombinationstherapien mit synergistisch wirkenden Zytostatika verwendet. Es ist wirksam bei Hoden-, Ovarkarzinome, Blasen-, Lungen- und Knochentumoren und Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. [Cis-Platin](#) ist eine [elektrophile](#) Verbindung, welche bevorzugt mit den stickstoffhaltigen Basen der DNA, Guanin und Adenin, zu kovalenten DNA-Addukten reagiert. Weitere wichtige Wirkungsprinzipien des [Cis-Platin](#) sind die Auslösung von Punktmutationen, Hemmung der DNA-Reparatur, sowie die Hemmung der Telomeraseaktivität. All diese Wirkmechanismen bewirken die [Apoptose](#) von sich teilenden Zellen (Abbildung 79) [166] [167] [168].




**Abbildung 79:** Cis-Platin Aktivierung und Induktion von DNA-Schäden. A) Die Aktivierung erfolgt über einen Ligandenaustausch von einem oder beiden Chlor-Liganden mit Wasser. B) Die gebildeten Hydrate bilden mit der DNA kovalente Bindungen aus. Hauptsächlich werden Intrastrang-Addukte gebildet, aber auch die Bildung von Interstrang-Verknüpfungen sind möglich [166].

[Cis-Platin](#) hat eine hohe Affinität zur Bindung an Plasmaeiweiß (z.B. Albumin). Wenige Stunden nach einer iv-Gabe liegen 90% an Plasmaeiweiß gebunden vor. Die Ausscheidung erfolgt über die Nieren. Nach der [glomerulären Filtration](#) kann [Cis-Platin](#) über verschiedene Wege in die Tubulus-Zellen gelangen. Neben einer [passiven Diffusion](#), kann Cis-Platin auch aktiv über [kationische Transportersysteme](#) und Ionenkanal-Rezeptoren in die Zellen des [proximalen Tubulus](#) aufgenommen werden [169] [170]. Bei einer normalen Nierenfunktion beträgt die Eliminationshalbwertszeit 30- 107 Stunden. Der Wirkstoff akkumuliert in Tumorzellen, aber auch in verschiedenen Körperzellen. Neben einer Akkumulation in den Zellen der Nieren und Leber, findet auch eine Anreicherung im Ovar und in Knochenzellen statt. Auch 2-4 Wochen nach der Therapie kann [Cis-Platin](#) noch in hohen Konzentrationen in den Nieren nachgewiesen werden. Die Behandlung mit [Cis-Platin](#) hat klassische Nebenwirkungen wie Erbrechen, Übelkeit und Durchfall. In Abhängigkeit der Dosis können auch [Schäden an den Nieren](#) auftreten [171] [172].

Charakteristisch für die [Cis-Platin](#)-induzierte Nephrotoxizität sind [Azotämie](#), Polyurie und ein akutes Nierenversagen bei 15-30% aller Patienten. Es kann ein Anstieg von Harnstoff und [Creatinin](#) im Blut und eine erhöhte Ausscheidung von Natrium-, Kalium-Ionen, Glucose und verschiedenen Enzymen beobachtet werden. Bei einem konstanten systemischen Blutdruck kommt es zu einer Erhöhung des renalen Gefäßwiderstandes und somit zu einer Abnahme des renalen Plasmaflusses und der [GFR](#). Typische Schäden sind morphologische Veränderungen der Basalmembran an den [Glomeruli](#) und nekrotische [Schäden am proximalen](#) und [distalen Tubulus](#). Es kann der Verlust der Bürstensäume, Zellschwellung und die [strukturelle Veränderung der Mitochondrien](#) beobachtet werden.

Mitochondrien schwellen an und bilden eine kugelförmige Struktur aus, was auf der Akkumulation von [Cis-Platin](#) in den Mitochondrien hindeutet. Die Schwellung und strukturelle Veränderung der Mitochondrien führt zu einer Hemmung von mitochondrialen Enzymen in der Atmungskette. Die [Störung der mitochondrialen Atmung](#) hat einen direkten Einfluss auf aktive, [ATP](#)-verbrauchende Prozesse im Tubulus. [Cis-Platin](#) zeigt zudem eine Affinität zum zytosolischen [Glutathion](#) und zu



Cystein-haltigen Proteinen [168] [171] [172]. Der genaue Mechanismus der Nephrotoxizität ist nicht bekannt, allerdings konnte gezeigt werden, dass die Stereochemie des Platin-Komplexes wichtig ist. Während Cis-Platin zur Akkumulation neigt und ein nephrotoxisches Potenzial besitzt ist Transplatin nicht nephrotoxisch [173] [129].



## 5. Glossar

ableitendes Harnsystem: besteht aus Nierenbecken (Pelvis renalis), Harnleiter (Ureter), Harnblase (Vesica urinaria) und Harnröhre (Urethra). Über das ableitende Harnsystem wird der in den Nieren gebildete Urin aus dem Körper geleitet.

Capsula adiposa: retroperitoneales Fettgewebe. Dieses ist hinter und an den Seiten der Niere stärker entwickelt als an der Nierenvorderseite. Dadurch wird die Niere in ihrer Lage stabilisiert. Das Fettgewebe füllt im Hilum renale den Hohlraum zwischen Harnleiter und Blutgefäßen aus. [7]

Aquaporine: Proteine, die Kanäle in der Zellmembran bilden. Sie erleichtern den Membrantransport von Wasser und einigen weiteren Molekülen. Sie werden auch Wasserkanäle genannt. Aquaporine kommen in allen Lebewesen mit Zellmembran vor. Die Proteinfamilie der Aquaporine wird in „gewöhnliche Aquaporine“ und „Aquaglyceroporine“ unterteilt. Gewöhnliche Aquaporine sind reine Wasserkanäle. Aquaglyceroporine leiten zusätzlich kleine organische Moleküle wie Glycerin oder Harnstoff [25] [26] [27] [28] [29].

Nierenfaszie: Fascia renalis besteht aus einem prärenalen und einem retrorenalen Blatt verdichtetem retroperitonealen Bindegewebe. Die Nierenfaszie reicht von Zwerchfell bis zum Darmbein und medial bis zur Wirbelsäule. Sie bildet einen oben und seitlich offenen Faszien­sack mit Zugang für Harnleiter, Gefäße und Nerven am Hilum renale. Die Faszia renalis ist atmerverschieblich und erlaubt so die physiologische Bewegung der Nieren mit der Atmung. Die architektonische Einheit aus Niere, Capsula adiposa und Faszia renalis wird oft auch als Nierenlager bezeichnet. [7]

Nierenläppchen: morphologische Untereinheit der Nieren, die aus Markstrahl und umgebendem Rindenlabyrinth besteht. [7]

Markstrahl: feine streifenartige Strukturen in der Nierenrinde, welche die Fortsetzung der parallelfaserigen Struktur der Nierenpyramiden darstellen. Die Markstrahlen verlaufen von der Basis der Nierenpyramiden zur Nierenkapsel, die sie jedoch nicht erreichen. Gebildet werden die Markstrahlen durch die geraden Anteile der Nierentubuli (Partes rectae) und den Sammelrohren. [7]

Rindenlabyrinth: Teil der Nierenrinde zwischen den Markstrahlen und Nierensäulen. Der Name beruht auf der histologisch labyrinthartigen Anordnung der in diesem Bereich gelegenen Strukturen. Das Rindenlabyrinth enthält neben den gewundenen Anteilen der Nierentubuli auch die Nierenkörperchen. [7]

Nebenniere: paarige Hormondrüsen, die in der Nebennierenrinde Steroidhormone, wie Cortison und im Nebennierenmark (Teil des sympathischen Nervensystems) die Stresshormone Adrenalin und Noradrenalin bilden [7].

isoprismatisches Epithel: Epithelzellen haben nahezu würfelförmige Gestalt, weshalb sie auch kubisches Epithel genannt werden. Diese größeren Zellen sind stoffwechselfähig aktiv und übernehmen aktive Transportaufgaben im Sinne einer Sekretion/Resorption [174].

Tight Junctions: liegen in seitlichen Zellmembranen und stellen einen engen Kontakt zwischen den Membranen zweier benachbarter Zellen her. Diese Kontakte bilden eine Diffusionsbarriere, die den parazellulären Transport von Molekülen über das Epithel verhindert bzw. kontrolliert [174].

Osmolalität: Molarität aller osmotisch wirkender Teilchen in 1 kg Lösung. Osmotisch aktive Teilchen sind beispielsweise Ionen, Proteine und andere lösliche Verbindungen. Einheit mosm/kg. Bei Körperflüssigkeiten wird durch das Gleichgewicht zwischen Aufnahme von Wasser und osmotisch wirkenden Stoffen und Ausscheidung dieser Substanzen der osmotische Druck eingestellt und

aufrechterhalten. Im Allgemeinen diffundiert Wasser aus Bereichen niedriger Osmolalität in Bereiche höherer Osmolalität bis zur Einstellung eines Gleichgewichts. [175]

Bayliss-Effekt: Bei blutdruckbedingten Änderungen des Wandtonus von kleineren Blutgefäßen findet eine Kontraktion der Gefäßmuskelzellen statt, welche zu einer Reduktion des Gefäßradius und eine Steigerung des Gefäßwiderstands führt. Bei Schwankungen des systemischen Blutdrucks in Bereichen zwischen 120-200 mmHg, kann dadurch eine konstante Durchblutung der Organe sichergestellt werden [18].

Solvent Drag: Solvent: engl. Lösungsmittel; drag: engl. Zugkraft. Beschreibt beim parazellulären Wassertransport das mitreißen von kleinen, gelösten Stoffen. Der Solvent Drag ist wichtig bei der Rückresorption verschiedener Stoffe, vor allem für Natrium-Ionen, Chlorid-Ionen und Harnstoff in den proximalen Tubuluszellen der Niere.

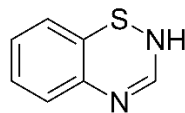
Basolateral: dem Lumen abgewandte Seite einer Zelle [174]

Apikal (luminal): dem Lumen zugewandte Seite einer Zelle [174]

Megalin-Cubilin-Komplex: ist hauptverantwortlich für die Aufnahme von verschiedenen Proteinen und Lipiden und der Rückhaltung in den proximalen Tubuluszellen. Cubilin (auch intrinsic factor-cobalamin receptor) und Megalin (auch Low Density Lipoprotein receptor-related Protein 2) sind Proteine in der Zellmembran mehrerer Gewebe und agieren als Rezeptor. Sie sind die beiden Hauptproteinen, welche an der Endozytose beteiligt sind [47].

Amphiphil: chemische Eigenschaft einer Substanz, sowohl hydrophil (wasserliebend) als auch lipophil (fettliebend) zu sein. Der Stoff ist sowohl in polaren Lösungsmitteln als auch in unpolaren Lösungsmitteln gut löslich. Dies beruht darauf, dass diese Moleküle strukturell hydrophile als auch hydrophobe (wassermeidend) Bereiche besitzen.

Thiazid: Thiazide sind Diuretika basierend auf einem Benzothiadiazin-Grundkörper. Die harntreibenden Stoffe hemmen Transportproteine der frühdistalen Tubuluszellen und bewirken so eine Reduktion der Natrium-Resorption. Benzothiadiazin:



Aldosteron: natürliches Steroidhormon, das in den [Nebennieren](#)rinden produziert wird (Corticosteroid). Aldosteron bewirkt in der Niere die Hemmung der Natrium-Ausscheidung und die Erhöhung der Kalium-Ausscheidung. In Verbindungstubuli und Sammelrohren der Niere bewirkt Aldosteron über die Aktivierung von Mineralokortikoidrezeptoren (MR) einen vermehrten Einbau von Natriumkanälen (ENaC) in die [luminal](#)e Membran und von Natriumtransportern (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase) in die [basolaterale](#) Membran. Dadurch wird ein Anstieg des Extrazellulärvolumens, eine Abnahme der Kaliumkonzentration und ein Anstieg des pH-Wertes im Blut erreicht, was letztendlich der Blutdruckregulation dient. Aldosteron wird durch das [Renin-Angiotensin](#)-Aldosteron-System ([RAAS](#)) reguliert [176] [20]

ADH: Antidiuretische Hormon (ADH), auch Adiuretin, Vasopressin (INN) oder Arginin-Vasopressin (AVP) genannt ist ein Peptidhormon (13 Aminosäuren), welches im Hypothalamus gebildet wird. Als „antidiuretisches“ Hormon bewirkt es die Bewahrung von Körperflüssigkeit. ADH bewirkt die vermehrte Rückgewinnung von Wasser aus dem Primärharn, wodurch der Urin konzentriert wird und sein Volumen abnimmt. In dem Sammelrohr koppelt ADH an V2-Rezeptoren, welche den vermehrten Einbau von [Aquaporinen](#) in die Membran ermöglichen [177] [24].



ANP: Atriales natriuretisches Peptid, auch als atrialer natriuretischer Faktor (ANF) oder Atriopeptin bezeichnet. Das Peptidhormon hat eine blutdrucksenkende Wirkung und bewirkt eine gesteigerte Ausscheidung des Harns. Es bewirkt eine erhöhte Ausscheidung von Natrium-Ionen und über den osmotischen Sog der Ionen auch von Wasser [35].

Prostaglandine: Gewebshormone. Ihre chemische Struktur baut auf die Prostansäure auf.

Bumetanid: Schleifendiuretikum

Probenecid: Urikosurikum zur Behandlung der Hyperurikämie

Alkalischer Stoffwechselsituation: Blut pH-Wert liegt höher als der normale pH-Wert von 7,4.

Parathyrin: Parathyroid Hormon (PTH) ist ein Nebenschilddrüsenhormon zur Regulation der Calcium-Konzentration im Plasma über die Kontrolle der Calcium-Umverteilung und Calcium-Ausscheidung.

Klotho: Proteohormon mit Einfluss auf die Calcium- und Phosphat-Transporte in der Niere. Es bewirkt eine Hemmung der Phosphat-Rückresorption über die Bindung an FGF-Rezeptoren und eine Steigerung der Calcium-Rückresorption über die Stabilisierung der Calcium-Kanäle (TRPV5) im proximalen Tubulus. Darüberhinaus bewirkt Klotho die Hemmung der 1 $\alpha$ -Hydroxylase und somit die Aktivierung von 25(OH)-Vitamin zu Calcitriol [178]

Homöostase: die Aufrechterhaltung eines Gleichgewichtszustandes eines offenen dynamischen Systems durch einen internen regelnden Prozess

RIFLE-Klassifizierung: RIFLE steht für R= Risk; I= Injury; F= Failure; L=Loss; E= end-stage und klassifiziert die verschiedenen Stadien einer Schädigung der Nieren anhand des Serum-Creatininwertes und der ausgeschiedenen Urinmenge. [179]

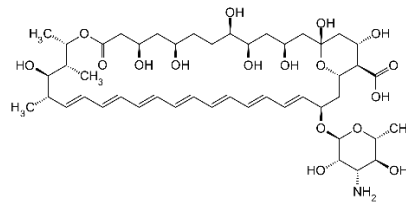
RIFLE-Stadium	AKIN-Stadium	Serum-Kreatinin	Urin-Ausscheidung
Risk	1	"1,5- bis 2-facher Kreatininanstieg (RIFLE/AKIN) oder Kreatininanstieg $\geq 0,3$ mg/dl (AKIN)"	<0,5 ml/kg/h für 6 h
Injury	2	2- bis 3-facher Kreatininanstieg	<0,5 ml/kg/h für 12 h
Failure	3	"> 3-facher Kreatininanstieg oder Serum-Kreatinin > 4 mg/dl mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5$ mg/dl"	"<0,3 ml/kg/h für 24 h oder fehlende Urinausscheidung (Anurie) für 12 h"
Loss	*	Dauerhaftes Nierenversagen für > 4 Wochen	

Hämodynamik: beschreibt die Bewegungen im Blut und den Blutfluss selbst in den Blutgefäßen in Abhängigkeit verschiedener Kräfte. Neben der Geometrie und Elastizität der Blutgefäße haben auch die Drücke in den Gefäßen, das Herzzeitvolumen und die Blutzusammensetzung einen Einfluss auf die Hämodynamik.

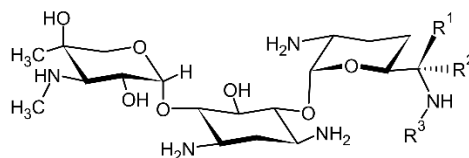
NSAID: nichtsteroidale Antirheumatika (engl. Non-steroidal anti-inflammatory drugs) sind Schmerzmittel, die auf Grund ihrer entzündungshemmenden Wirkung vielseitig verwendet werden. Sie greifen in den Prostaglandin-Stoffwechsel über die Hemmung von Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2) ein. Zu den NSAID zählen: Acetylsalicylsäure, Arylpropionsäure-Derivate (Ibuprofen, Naproxen), Arylessigsäure-Derivat (Diclofenac), Indolessigsäure-Derivate (Indometacin), Anthranilsäure-Derivate (Flufenaminsäure), Oxicame (Piroxicam, Tenoxicam).

Ciclosporin: auch Cyclosporin A genannt ist ein Immunsuppressiva, welcher aus Pilzen isoliert wird. Das zyklische Peptid, das aus elf Aminosäuren besteht, unterdrückt die Immunabwehr, indem es indirekt das Enzym Calcineurin hemmt. Es wird in der Transplantationsmedizin verwendet, um Abstoßungsreaktionen zu vermeiden.

Amphotericin B: Amphotericin B ist ein wichtiges Medikament zur Behandlung systemischer Pilzinfektionen, welches wegen der vielen Nebenwirkungen heute nur noch als Reserve-Antimykotikum eingesetzt wird.



Gentamicin: Aminoglycosidantibiotikum, das als Arzneistoff in Form seines Sulfatsalzes bei bakteriellen Infektionen eingesetzt wird. Aufgrund seiner erheblichen Nebenwirkungen an Niere und Innenohr in der Humanmedizin wird Gentamicin nur noch als Notfallmedikament für schwere bakterielle Infekte eingesetzt. Gentamicin vom Typ C:

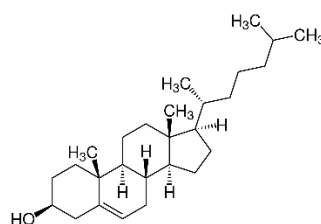


Reaktive Sauerstoffspezies: engl. reactive oxygen species, ROS, werden vereinfacht auch als Sauerstoffradikale bezeichnet. Zu den ROS gehören Radikale wie das Hyperoxid-Anion (Superoxid-Anion)  $O_2^-$ , das Hydroxyl-Radikal  $OH^\cdot$  und die Sauerstoffradikale von Lipiden wie das Peroxylradikal  $ROO^\cdot$  und das Alkoxyradikal  $RO^\cdot$ . Aber auch stabile molekulare Oxidantien wie Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ), Hydroperoxid ( $ROOH$ ), Ozon ( $O_3$ ) und das Hypochlorit-Anion ( $OCl^-$ ) sowie angeregte Sauerstoffmoleküle (Singulett-Sauerstoff  $^1O_2$ ) werden zu den ROS gezählt. [180]

Cis-Platin: cis-Diammindichloridoplatin; DDP; ist ein Arzneistoff zur Hemmung des Zellwachstums bzw. der Zellteilung. Es wird in der Behandlung von Tumorzellen eingesetzt. Die Wirkung beruht auf einer Hemmung der DNA-Replikation durch Querverknüpfungen zweier benachbarter Guanin-Basen eines DNA-Strangs, wodurch der Zellstoffwechsel zum Erliegen kommt und die Zelle in die Apoptose geht [162].

Methoxyfluran: bis in die 1970 Jahre als Inhalationsanästhetikum verwendeter Stoff [162].

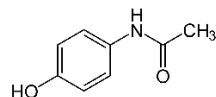
Cholesterol: auch Cholesterin genannt ist ein Naturstoff, welcher in allen tierischen Zellen vorkommt. Cholesterin wird in der Leber gebildet und kommt in der Gallenflüssigkeit, in Gehirn, Nerven und im Blut vor. Bei der Stabilisierung von Zellmembranen und für die Nervenfunktion nimmt es eine zentrale Rolle ein.



**Nucleophile:** Nucleophile sind oft negativ geladen oder besitzen eine starke negative Partialladung oder ein freies Elektronenpaar. Sie reagieren mit **Elektrophilen** unter der Ausbildung einer kovalenten Bindung.

**Elektrophile:** bedeutet elektronenliebend; Elektrophile sind oft positiv geladen oder besitzen eine stark positive Partialladung. Sie reagieren mit **Nucleophilen** unter der Ausbildung einer kovalenten Bindung.

**Acetaminophen:** Paracetamol; der Name leitet sich vom chemischen Namen para-(Acetylamino)phenol ab. Es ist ein schmerzlinderndes und fiebersenkendes Arzneimittel der Gruppe der Nichtopioid-Analgetika. In den USA ist die übliche Bezeichnung der Substanz Acetaminophen, ebenfalls aus dem chemischen Namen abgeleitet (para-(Acetylamino)phenol) [162] [159].



**Ischämie:** (schmerzhafte) Minderdurchblutung oder vollständiger Durchblutungsausfall eines Gewebes, Körperteils oder Organs, die zu einer Funktionsstörung führt [128].

**Konjugation:** Biochemie: Produkt, das durch die kovalente Kopplung von mindestens 2 Molekülen entsteht. Chemie: Konjugation basiert auf der Überlappung von p-Atom-Orbitalen unter Ausbildung eines  $\pi$ -Systemen mit delokalisierten Elektronen bei (mehrfach) ungesättigten Kohlenstoffen. Es entstehen alternierend Mehrfach- und Einfachbindungen.

**Dien:** chemische Verbindung mit zwei Doppelbindungen. Diene zählen zu den Alkenen.

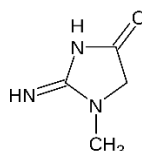
**Calpain:** Protein, das zu der Familie von Calcium-abhängigen, nicht **lysosomalen** Cysteinproteasen gehört [181].

**Lysosom:** Zellorganellen in eukaryotischen Zellen, welche in der Form eines umschlossenen Vesikels mit einfacher Biomembran mit saurem pH-Wert vorliegen. Sie enthalten Verdauungsenzyme, welche Biopolymere zersetzen [128].

**Lysozym:** Enzym, das  $\beta$ -1,4-glycosidische Bindungen zwischen N-Acetylmuraminsäure- und N-Acetylglucosaminresten in Peptidoglycanen, Polyzuckern oder Peptiden hydrolysiert. Lysozyme kommen als Teil des angeborenen Immunsystems bei Tieren vor und können außerdem in Pflanzen, Pilzen, Bakterien und bei Bakteriophagen gefunden werden [182]

**Blood urea nitrogen:** BUN; Maß für den Stickstoffanteil des Stoffwechselendproduktes Harnstoff im Blut

**Kreatinin:** basisches Amid (Lactam), welches als Stoffwechselprodukt aus der Säure Kreatin in wässriger Lösung und im Muskelgewebe entsteht. Im Körper ist es ein harnpflichtiges Stoffwechselprodukt, muss also über die Nieren und den Urin ausgeschieden werden [128].



**Azotämie:** die abnorme Vermehrung von stickstoffhaltigen Endprodukten des Proteinstoffwechsels im Blut.

**Renin:** hormonähnliches Enzym (Endopeptidase); es wird im juxtaglomerulären Apparat gebildet. Reninausschüttung erfolgt entweder bei niedrigem Blutdruck in der afferenten Arteriole oder bei niedriger Natriumkonzentration im distalen Tubulus. Ebenso können Katecholamine via  $\beta$ -

Adrenozeptoren eine Renin-Freisetzung bewirken. Alle drei Auslöser für die Reninsekretion zeigen einen Blutdruckabfall an.

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS): beschreibt einen Regelkreis mit verschiedenen Hormonen und Enzymen, die im Wesentlichen den Volumenhaushalt des Körpers steuern. Zusätzlich ist RAAS ein wichtiges blutdruckregulierendes System im Körper.

Capsula fibrosa: Bindegewebskapsel, aus kollagenem Bindegewebe, welche zur Umhüllung der Erhöhung der mechanischen Stabilität und Abgrenzung von Organen dient.

Mikrovilli: Bürstensaum; fadenförmige Zellfortsätze, die zur Oberflächenvergrößerung von Zellen dienen. Sie formen den typischen Bürstensaum. Mikrovilli befinden sich auf der apikalen Seite der Epithelzelle. Sie sind in ihrer Struktur äußerst gut für die Aufnahme und Abgabe von Stoffen geeignet.

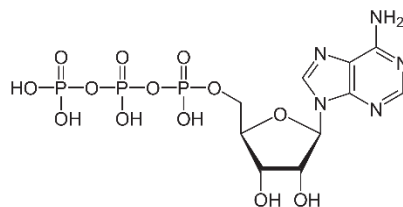
Nierenrinde: äußere Schicht der Niere, sie umgibt das im Inneren liegende Nierenmark. In der Nierenrinde liegen die Nephronen.

Nierenmark: der innere Anteil des Nierenparenchym. Es liegt zwischen Nierenrinde und Nierenbecken und besteht aus 10-12 kegelförmigen Nierenpyramiden.

Retroperitonealraum: Retroperitoneal bedeutet „hinter dem Peritoneum“ und beinhaltet anatomischen Strukturen, die hinter dem Bauchfell (Peritoneum) liegen und nicht vom Bauchfell umschlossen werden.

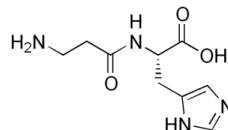
Nierenhilum: äußere rand der Niere mit einer von den Nierenpolen wegweisenden Einziehung, an der alle Leitungsbahnen und Blutgefäße ein- und austreten.

ATP: Adenosintriphosphat, ist das Triphosphat des Nucleosids Adenosin. ATP ist der universelle und unmittelbar verfügbare Energieträger in Zellen und wichtiger Regulator energieliefernder Prozesse. Das Molekül besteht aus einem Adeninrest, dem Zucker Ribose und drei Phosphaten.



Dorsal: allgemein „am Rücken gelegen“ oder „rückenwärts“

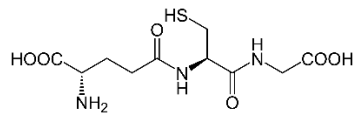
Carnosin: ein Dipeptid, aufgebaut aus den Aminosäuren  $\beta$ -Alanin und L-Histidin



Angiotensin: Dekapeptid und Prohormon. Es ist ein Bindeglied in dem für die Aufrechterhaltung des Blutdrucks und des Wasserhaushalts zuständigen Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Es besteht aus 10 Aminosäuren in der Primärstruktur: (H<sub>2</sub>N-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-COOH).

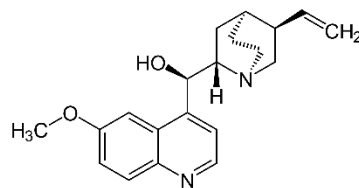
Angiotensin II: Peptidhormon, bestehend aus acht Aminosäuren (Oktapeptid). Es nimmt die Schlüsselposition in dem für die Aufrechterhaltung des Blutdrucks und des Wasserhaushalts zuständigen Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ein. Es besteht aus 8 Aminosäuren in der Primärstruktur: (H<sub>2</sub>N-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-COOH).

**Glutathion:**  $\gamma$ -L-Glutamyl-L-cysteinylglycine (GSH), ist ein Tripeptid, bestehend aus den 3 Aminosäuren Glutaminsäure, Cystein und Glycin. Es ist in vielen Zellen enthalten und gehört zu den wichtigsten Antioxidantien oder dient als Reserve für Cystein.

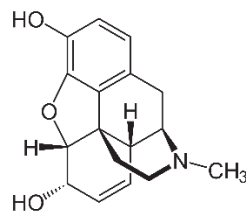


**Atropin:** sehr giftiges Tropan-Alkaloid, welches in verschiedenen Nachtschattengewächsen, wie Alraunen, Engelstropete, Stechapfel und Tollkirschen vorkommt.

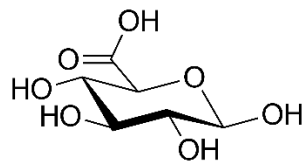
**Chinin:** natürlich vorkommendes Chinolin-Alkaloide aus der Chinarinde, welches in der Behandlung von Malaria eingesetzt wird.



**Morphin:** Hauptalkaloid des Opiums; als Schmerzmittel ist es bei starken und stärksten Schmerzen zugelassen. Als Rauschgift unterliegt es betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften gemäß dem Einheitsabkommen über die Betäubungsmittel.



**Glucuronat:** Glucuronsäure (GlcA) ist die Uronsäure der D-Glucose. In der Phase II Metabolisierung dient GlcA der Entgiftung von Gift- und Arzneistoffen. Die Glucuronidierung führt zu gut wasserlöslichen Konjugaten, welche leichter ausgeschieden werden können.



**Calbindin:** Protein (Calbindin-D(28k) oder CALB), das Calciumionen bindet und so als Transportprotein für diese fungieren kann.

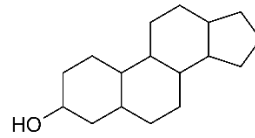
**Glomerulonephritis:** in der Regel beide Nieren befallende nicht-bakterielle Entzündung der Glomeruli

**Pendrin:** Ionenkanal, der im proximalen Teil der Henle- Schleife vorkommt und Chlorid-Ionen im Austausch mit Formiat über die luminal Membran transportiert [162] [92]

**Pars Recta:** gerader Teil eines Tubulus-Abschnitts

**Pars Convoluta:** gekrümmter Teil eines Tubulus-Abschnitts

Sterole: wichtige Membranlipide der Zellmembran aus der Obergruppe der Steroide. Grundgerüst ist das Sterin, ein Steran mit einer 3 $\beta$ -Hydroxygruppe



Syndrom: Kombination von verschiedenen Symptomen, die gleichzeitig und gemeinsam auftreten.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] E. Schulte, M. Schünke, U. Schumacher, M. Voll und K. Wesker, PROMETHEUS LernAtlas der Anatomie: Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem, Stuttgart: Thieme; Auflage: 3., überarbeitete und erweiterte (7. September 2011), 2011.
- [2] „<https://www.lecturio.de/magazin/niere>“, 06 07 2018. [Online].
- [3] C.-H. Bley, M. Centgraf, A. Cieslik, J. Hack und L. Hohloch, I care Anatomie, Physiologie, Stuttgart: Thieme Verlag KG, 2015.
- [4] S. Silbernagel und A. Despopoulos, Taschenatlas Physiologie, Stuttgart: Thieme Verlag KG, 1979, 2012; 8. Auflage.
- [5] SecretDisc, „Wikipedia“, [Online]. Available: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3360479>. [Zugriff am 26 12 2018].
- [6] C. K. Keller und S. K. Geberth, Praxis der Nephrologie, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007.
- [7] G. Aumüller, Duale Reihe Anatomie, 3. Auflage Hrsg., Bd. Teil J Urogenitalsystem und Nebenniere, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2014.
- [8] „Thieme Bilder“, [Online]. Available: [https://www.thieme.de/statics/bilder/thieme/final/de/bilder/tw\\_anaesthesiologie/3.37\\_Nierenkoerperchen.jpg](https://www.thieme.de/statics/bilder/thieme/final/de/bilder/tw_anaesthesiologie/3.37_Nierenkoerperchen.jpg); . [Zugriff am 09 02 2019].
- [9] K. Tryggvason, J. Patrakka und J. Wartiovaara, „Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria“, *N Engl J Med*, Bd. 354, pp. 1387-1401, 2006.
- [10] „Thieme“, [Online]. Available: [https://www.thieme.de/statics/bilder/thieme/final/de/bilder/tw\\_anaesthesiologie/3.38\\_Nephron.jpg](https://www.thieme.de/statics/bilder/thieme/final/de/bilder/tw_anaesthesiologie/3.38_Nephron.jpg) . [Zugriff am 09 02 2019].
- [11] „lecturio“, 09 02 2019. [Online]. Available: <https://www.lecturio.de/magazin/histologie-niere/>. [Zugriff am 09 02 2019].
- [12] Kühnel, „viamedici.thieme; Taschenatlas Histologie, Thieme, 2014“, [Online]. Available: <https://viamedici.thieme.de/lernmodule/physiologie/resorption+und+sekretion+im+tubulus>. [Zugriff am 27 12 2018].
- [13] S. Viswanathan, „Urine bag as a modern day matula“, *ISRN nephrology; Band 2013*, p. 215690ff, 2013.
- [14] H. Oelert, H., K. Baumann und D. Gekle, „Permeabilitätsmessungen einiger schwacher organischer Säuren aus dem distalen Konvolut der Rattenniere“, *Pflugers Arch.*, p. 307: 178, 1969.
- [15] P. Rehberg, „Studies on Kidney Function: The Rate of Filtration and Reabsorption in the Human Kidney“, *Biochem J.*, pp. 20(3):447-60, 1926.

- [16] R. F. Schmidt und F. Lang, Physiologie des Menschen, M. Heckmann, Hrsg., Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2010 (31. Auflage).
- [17] J. E. Lewy und E. E. Windhager, „Peritubular control of proximal tubular fluid reabsorption in the rat kidney,“ *American Journal of Physiology*, pp. Vol. 24; No. 5, p. 943ff., 1968.
- [18] W. M. Bayliss, „On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure,“ *The Journal of Physiology* 28, 1902, S. 220–231, pp. 28, S. 220–231, 1902.
- [19] A. Feigenspan, Exkretorische Mechanismen. In: Prinzipien der Physiologie, Berlin, Heidelberg: Springer Spektrum, 2017.
- [20] H. Hinghofer-Szalkay, „Physiologie,“ [Online]. Available: <http://physiologie.cc/IX.5.htm> . [Zugriff am 17 01 2019].
- [21] W. Boron und E. Boulpaep, Medical Physiology, Philadelphia: 2. Auflage Elsevier, 2012.
- [22] D. Eaton und J. Pooler, Vander’s Renal Physiology, New York: 8. Aufl. McGraw-Hill, 2013.
- [23] R. Pitts, Physiology of the Kidney and Body Fluids, 3. Auflage Year Book Medical, 1974.
- [24] Behrends, „Duale Reihe Physiologie,“ 2010. [Online]. Available: <https://viamedici.thieme.de/lernmodule/physiologie/resorption+und+sekretion+im+tubulus>. [Zugriff am 09 02 2019].
- [25] S. Frings und F. Möhrle, Tier- und Humanphysiologie Eine Einführung. 5., überarb. u. aktualisierte Aufl., Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2015.
- [26] M. Knepper, „The aquaporin family of molecular water channels,“ *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, p. 91 (14): 6255–6258, 1994.
- [27] M. Borgnia, S. Nielsen, A. Engel und P. Agre, „Cellular and molecular biology of the aquaporin water channels,“ *Annu. Rev. Biochem.*, p. 68: 425–58, 2000.
- [28] M. Horster, „Embryonic epithelial membrane transporters,“ *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, p. 279 (6): F982–996, 2001.
- [29] A. Yool und A. Weinstein, „New roles for old holes: ion channel function in aquaporin-1,“ *News Physiol. Sci.*, p. 17: 68–72, 2002.
- [30] G. P. Mavani, M. V. DeVita und M. F. Michelis, „A Review of the Nonpressor and Nonantidiuretic Actions of the Hormone Vasopressin,“ *Frontiers in Medicine*, p. 2, 2015.
- [31] R. Stoop, „Neuromodulation by Oxytocin and Vasopressin,“ *Neuron*, p. 142, 2012.
- [32] R. Macey und R. Farmer, „Inhibition of water and solute permeability in human red cells,“ *Biochim Biophys Acta.*, pp. 211(1): p. 104-106, 1970.
- [33] J. Sands, M. Blount und J. Klein, „Regulation of renal urea transport by vasopressin,“ *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.*, p. 122: 82–92, 2011.
- [34] R. Fenton, „Urea transporter UT-A,“ *UCSD Nature Molecule Pages*, p. 18: 679, 2005.
- [35] L. Stryer, J. Berg und J. Tymoczko, Biochemie, Heidelberg, Berlin: Spektrum Akademischer Verlag GmbH, 2002.



- [36] P. Deetjen und J. W. Boylan, „Glucose Reabsorption in the Rat Kidney,“ *Pflüger's Archiv*, pp. Volume 299, Issue 1, pp 19–29 , 1968.
- [37] V. Vallon, K. A. Platt, R. Cunard, J. Schroth, J. Whaley, S. C. Thomson, H. Koepsell und T. Rieg, „SGLT2 Mediates Glucose Reabsorption in the Early Proximal Tubule,“ *JASN*, pp. 22 (1) 104-112, 2011.
- [38] G. Kellett, E. Brot-Laroche, O. Mace und A. Leturque, „Sugar absorption in the intestine: the role of GLUT2,“ *Annu. Rev. Nutr.*, p. (28) 35–54, 2008.
- [39] G. L. Bakris, V. A. Fonseca, K. Sharma und E. M. Wright, „Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications,“ *Kidney Int.*, p. 75(12): 1272–1277, 2009.
- [40] S. Silbernagl, H. Völkl und G. Vetter, „Amino acid reabsorption in the proximal tubule of rat kidney: Stereospecificity and passive diffusion studied by continuous microperfusion,“ *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, pp. 367, 3 (221-227), 1977.
- [41] S. Silbernagl, E. Foulkes und P. Deetjen, „Renal transport of amino acids,“ *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, pp. Volume 74, Page 105-167, 2005.
- [42] „Medizin Zentrum Dortmund,“ [Online]. Available: <https://www.medizin-zentrum-dortmund.de/de/>. [Zugriff am 17 Februar 2019].
- [43] K. Terada, „Recent advances in structural biology of peptide transporters,“ *Current topics in membranes*, p. (70) 257–274, 2012.
- [44] H. Daniel und G. Kottra, „The proton oligopeptide cotransporter family SLC15 in physiology and pharmacology,“ *Pflugers Arch*, pp. 447(5): p. 610-8, 004.
- [45] S. Silbernagl, V. Ganapathy und F. H. Leibach, „H<sup>+</sup> gradient-driven dipeptide reabsorption in proximal tubule of rat kidney. Studies in vivo and in vitro,“ *American Journal of Physiology*, pp. Volume 253, Issue 3, F448-F457, 1987.
- [46] F. Schweda, „Protein- und Aminosäureresorption in der Niere,“ *Nephrologe*, p. 13: 123, 2018.
- [47] E. Christensen und R. Nielsen, „Role of megalin and cubilin in renal physiology and pathophysiology,“ *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, pp. (158), 1–22, 2007.
- [48] B. Burckhardt und G. Burckhardt, „Transport of organic anions across the basolateral membrane of proximal tubule cells,“ *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, pp. 146, 95-158, 2003.
- [49] A. Rizwan und G. Burckhardt, „Organic anion transporters of the SLC22 family:biopharmaceutical, physiological, and pathological roles.,“ *Pharm Res*, pp. 24, 450-470, 2007.
- [50] J. Pritchard, „Coupled transport of p-aminohippurate by rat kidney basolateral membrane vesicles,“ *Am J Physiol* , pp. 255, F597-F604, 1988.
- [51] J. Perry, N. Dembla-Rajpal, L. Hall und J. Pritchard, „A three-dimensional model of human organic anion transporter 1: aromatic amino acids required for substrate transport,“ *J Biol Chem*, pp. 28, 38071-38079, 2006.

- [52] H. Koepsell und H. Endou, „The SLC22 drug transporter family,“ *Pflügers Arch*, pp. 447, 666-676, 2004.
- [53] M. Hosoyamada, K. Ichida, A. Enomoto, T. Hosoya und H. Endou, „Function and localization of urate transporter 1 in mouse kidney,“ *J Am Soc Nephrol*, pp. 15, 261-268, 2004.
- [54] B. Burckhardt, „Transport organischer Ionen in der Niere,“ *Nephrologe*, p. 10: 322, 2015.
- [55] G. Vogel und U. Tervooren, „Die Bedeutung von Kalium für die renal tubulären Transporte von Natrium und Calcium und für die Wirkung kardiotoxischer Steroide,“ *Pflügers Archiv*, p. 284: 103, 1965.
- [56] T. Chikashi, K. Ryuta und C. Flemming, „First Crystal Structures of Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase: New Light on the Oldest Ion Pump,“ *Structure*, pp. Volume 19, Issue 12, Pages 1732-1738, 2011.
- [57] R. Albers, „Biochemical aspects of active transport,“ *Annu. Rev. Biochem.*, pp. 36, pp. 727-756, 1967.
- [58] F. Lang, V. Vallon, M. Knipper und P. Wangemann, „Functional significance of channels and transporters expressed in the inner ear and kidney,“ *Am J Physiol Cell Physiol*, pp. 293:C1187-C1208, 2007.
- [59] G. Bakris, V. Fonseca, K. Sharma und E. Wright, „Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications,“ *Kidney Int.*, pp. 75(12):1272-1277, 2009.
- [60] H. M und F. B., „III: The Na-K-Cl cotransporters,“ *J Bioenerg Biomembr*, pp. 30:161-172, 1998.
- [61] G. G, S. SN und L. M, „Primary structure and functional expression of a cDNA encoding the thiazide-sensitive, electroneutral sodium-chloride cotransporter,“ *Proc Natl Acad Sci U S A*, pp. 90:2749-2753, 1993.
- [62] B. Rossier, M. Baker und R. Studer, „Epithelial sodium transport and its control by aldosterone: the story of our internal environment revisited,“ *Physiol Rev*, p. 95:297–340, 2015.
- [63] A. Aperia und G. Elinder, „Distal tubular sodium reabsorption in the developing rat kidney,“ *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, pp. Volume 240, Issue 6,F487-F491, 1981.
- [64] Y. Enuka, I. Hanukoglu, O. Edelheit, H. Vaknine und A. Hanukoglu, „Epithelial sodium channels (ENaC) are uniformly distributed on motile cilia in the oviduct and the respiratory airway,“ *Histochemistry and Cell Biology*, pp. 137, 3, p. 339-353, 2012.
- [65] R. Alpern, Seldin and Giebisch's *The Kidney - Physiology & Pathophysiology*, 1-2. Elsevier Inc., 5. Auflage, Band 1, Seite 595-691, 2013.
- [66] B. Ross, F. Epstein und A. Leaf, „Sodium reabsorption in the perfused art kidney,“ *American Journal of Physiology*, pp. Vol. 225, No. 5, p. 1165ff., 1973.
- [67] A. Grandchamp und E. L. Boulpaep, „Pressure Control of Sodium Reabsorption and Intercellular Backflux across Proximal Kidney Tubule,“ *J Clin Invest.*, pp. 54(1):69-82, 1974.
- [68] E. Bell-Reuss, D. Trevino und C. Gottschalk, „Effect of renal sympathetic nerve stimulation on proximal water and sodium reabsorption,“ *J Clin Invest.*, pp. 57(4):1104-1107, 1976.

- [69] P. Harris und J. Young, „Dose-dependent stimulation and inhibition of proximal tubular sodium reabsorption by angiotensin II in the rat kidney,“ *Pflugers Arch.*, p. 367: 295, 1977.
- [70] A. I. Katz und F. H. Epstein, „The Role of Sodium-Potassium—Activated Adenosine Triphosphatase in the Reabsorption of Sodium by the Kidney,“ *J Clin Invest.*, p. 46(12), 1967.
- [71] J. Kere, „Kidney kinetics and chloride ion pumps,“ *Nat Genet*, pp. 21:67-68, 1999.
- [72] D. Simon, R. Bindra und T. Mansfield, „Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III,“ *Nat Genet*, pp. 17:171-178, 1997.
- [73] T. Jentsch, V. Stein, F. Weinreich und A. Zdebi, „Molecular structure and physiological function of chloride channels,“ *Physiol Rev.*, pp. 82(2), S. 503–568, 2002.
- [74] Y. Matsumura, S. Uchida und Y. Kondo, „Overt nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking the CLC-K1 chloride channel,“ *Nat Genet*, pp. 21:95-98, 1999.
- [75] B. Krämer, T. Bergler, B. Stoelcker und S. Waldegger, „Mechanisms of Disease: the kidney-specific chloride channels ClCKA and ClCKB, the Barttin subunit, and their clinical relevance,“ *Nat Clin Pract Nephrol*, pp. 4:38-46, 2008.
- [76] S. Lourdel, M. Paulais und P. Marvao, „A chloride channel at the basolateral membrane of the distal-convoluted tubule: a candidate ClC-K channel,“ *J Gen Physiol*, pp. 121:287-300, 2003.
- [77] N. Hernando, S. Gisler, S. Reining, N. Déliot, P. Capuano, J. Biber und H. Murer, „NaPi-IIa interacting proteins and regulation of renal reabsorption of phosphate,“ *Urol Res.*, pp. 38(4):271-6, 2010.
- [78] V. Johnson, „Renal reabsorption of phosphate during development: whole-kidney events,“ *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, pp. Volume 251, Issue 2, F251-F256, 1986.
- [79] H. Murer, N. Hernando, I. Forster und J. Biber, „Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms,“ *Physiological Reviews*, p. 80 (4): 1373–409, 2000.
- [80] J. Blaine, M. Chonchol und M. Levi, „Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis,“ *Clin J Am Soc Nephrol*, p. 10: 1257ff, 2015.
- [81] D. Simon, Y. Lu, K. Choate, H. Velazquez, E. Al-Sabban, M. Praga, G. Casari, A. Bettinelli, G. Colussi, J. Rodriguez-Soriano, D. McCredie, D. Milford, S. Sanjad und R. Lifton, „Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg<sup>2+</sup> resorption,“ *Science*, p. 285 (5424): 103–6, 1999.
- [82] K. K. S. Ullrich und G. Rumrich, „Active Ca<sup>2+</sup> reabsorption in the proximal tubule of the rat kidney,“ *Pflugers Arch.*, p. 364: 223, 1976.
- [83] J. Loffing und B. Kaissling, „Sodium and calcium transport pathways along the mammalian distal nephron: from rabbit to human,“ *Am J Physiol Renal Physiol*, pp. 284:F628-F643, 2003.
- [84] J. Hoenderop, B. Nilius und R. Bindels, „Molecular mechanism of active Ca<sup>2+</sup> reabsorption in the distal nephron,“ *Annu. Rev. Physiol.*, p. 64: 529–49, 2002.
- [85] R. Tannen, „Effect of potassium on renal acidification and acid-base homeostasis,“ *Semin Nephrol*, pp. 7(3), S. 263–273, 1987.

- [86] B. F. Palmer, „Regulation of Potassium Homeostasis,“ *Clin J Am Soc Nephrol.*, p. 10(6): 1050–1060., 2015.
- [87] P. Welling, „Regulation of renal potassium secretion: molecular mechanisms,“ *Semin Nephrol.*, pp. 33(3):215-28, 2013.
- [88] K. Beyenbach, H. Skaer und J. Dow, „The developmental, molecular, and transport biology of Malpighian tubules,“ *Annu Rev Entomol.*, p. 55:351–374, 2010.
- [89] K. Beyenbach, „Energizing epithelial transport with the vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase,“ *News Physiol Sci*, p. 16:145–151, 2001.
- [90] M. Romero und W. Boron, „Electrogenic Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> cotransporters: cloning and physiology,“ *Annu. Rev. Physiol*, p. 61: 699–723, 1999.
- [91] M. Soleimani und C. Burnham, „Physiologic and molecular aspects of the Na<sup>+</sup>:HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> cotransporter in health and disease processes,“ *Kidney Int.*, p. 57 (2): 371–84, 2000.
- [92] M. Soleimani, „The multiple roles of pendrin in the kidney,“ *Nephrol Dial Transplant*, pp. 30(8):1257-66, 2015.
- [93] F. C. RECTOR, N. W. CARTER und D. W. SELDIN, „The Mechanism of Bicarbonate Reabsorption in the Proximal and Distal Tubules of the Kidney,“ *Journal of Clinical Investsgation*, pp. Vol. 44, No. 2, p. 278ff., 1965.
- [94] E. Sheridan, G. Rumrich und K. Ullrich, „Reabsorption of dicarboxylic acids from the proximal convolution of rat kidney,“ *Pflugers Arch.*, p. 399: 18., 1983.
- [95] A. Pushkin, N. Abuladze und E. Gross, „Molecular mechanism of kNBC1—carbonic anhydrase II interaction in proximal tubule cells,“ *J. Physiol.*, p. 559 (Pt 1): 55–65, 2005.
- [96] „<http://www.pdb.org/pdb/files/2ren.pdb>,“ [Online]. Available: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=4878451>.
- [97] L. Hong, L. Cassis, C. Kooi und A. Daugherty, *Hypertension Research*, pp. 39, 492–500, 2016.
- [98] M. Pacurari, R. Kafoury, P. Tchounwou und K. Ndebe, „The Renin-Angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling,“ *International journal of inflammation*, 2014.
- [99] F. Viazzi, G. Leoncini und R. Pontremoli, „High Antihypertensive treatment and renal protection: the role of drugs inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system,“ *Blood Press Cardiovasc Prev*, p. 20: 273, 2013.
- [100] J. Casas , W. Chua und S. Loukogeorgakis, „Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis,“ *Lancet.*, p. 366:2026–33, 2005.
- [101] F. Fyhrquist und O. Saijonmaa, „Renin-angiotensin system revisited,“ *J Intern Med.*, p. 64:224–36., 2008.
- [102] B. H. Robinson, „Transport of phosphoenolpyruvate by the tricarboxylate transporting system in mammalian mitochondria,“ *FEBS Lett.* , pp. 14 (5); S. 309-312, 1971.

- [103] J. Rassow, K. Hauser und R. Netzker, Duale Reihe Biochemie, Bd. 4. Auflage, Stuttgart: Thieme, 2016.
- [104] A. Dusso, A. Brown und E. Slato, „Vitamin D,“ *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, pp. Volume 289, Issue 1, F8-F28, 2005.
- [105] R. Schnellmann und K. Kelly, „Pathophysiology of nephrotic acute renal failure,“ in *Atlas of Diseases of the kidney*, Philadelphia, Current Medicine, 1999.
- [106] B. Molitoris und R. Bacallao, „Pathophysiology of ischemic acute renal failure: cytoskeletal aspects,“ in *Atlas of Diseases of the kidney*, Philadelphia, Current medicine, 1999.
- [107] E. Fish und B. Molitoris, „Alterations in epithelial polarity and the pathogenesis of disease states,“ *N. Engl. J. Med.*, p. 330: 1580 ff., 1994.
- [108] J. Gailit, D. Colfesh und I. Rabiner, „Redistribution and dysfunction of integrins in cultured renal epithelial cells exposed to oxidative stress,“ *Am. J. Physiol.*, p. 264: F149ff, 1993.
- [109] S. Levin, T. Bucci und S. Cohen, „The nomenclature of cell death: recommendations of an ad hoc committee of the society of toxicologic pathologists,“ *Toxicol. Pathol.*, pp. 27:487-490, 1999.
- [110] M. Hammermann und S. Miller, „Therapeutic use of growth factors in renal failure,“ *J. Am. Soc. Nephrol.*, pp. 5:1-11, 1994.
- [111] K. T. Bush, H. Sakurai, T. Tsukamoto und S. Nigam, „Acute Renal Failure: Cellular Features of Injury and Repair,“ in *Comprehensive Toxicology*, Oxford, Elsevier, 2010.
- [112] K. Kelly, „Heat shock (stress response) proteins and renal ischemia/reperfusion injury,“ *Contrib. Nephrol.*, pp. 148:86-106, 2005.
- [113] B. van de Walter, M. de Graauw, S. Le Devedec und M. Alderliesten, „Cellular stress response and molecular mechanisms of nephrotoxicity,“ *Toxicol Lett.*, pp. 162: 83-93, 2006.
- [114] A. Komatsuda, H. Wakui und K. Satoh, „Altered localization of 73-kilodalton heat shock protein in rat kidney with gentamicin-induced acute tubular injury,“ *Lab. Invest.*, pp. 68: 687-695, 1993.
- [115] Q. Chen, K. Yu und J. Stevens, „Regulation of cellular stress response by reactive electrophiles: role of covalent binding and cellular thiols in transcriptional activation of the 70-k-Da heat shock protein gene by nephrotoxic cysteine conjugates,“ *J. Biol. Chem.*, pp. 267: 24322-24327, 1992.
- [116] P. Göring, B. Fisher, P. Chaudhary und C. Dick, „Relationship between stress protein induction in rat kidney by mercury chloride and nephrotoxicity,“ *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, pp. 113: 184-191, 1992.
- [117] F. Liaño und J. Pascual, „Acute Renal Failure: Causes and Prognosis,“ in *Comprehensive Toxicology*, Oxford, Elsevier, 2010.
- [118] V. Vaidya, J. Bonventre und M. Ferguson, „Biomarker of acute kidney injury,“ in *Comprehensive Toxicology*, Oxford, Elsevier, 2010, pp. 197-211.

- [119] D. Sweet, „Renal organic cation and anion transport: from physiology to genes,“ in *Comprehensive Toxicology*, Oxford, Elsevier, 2010, pp. 23-53.
- [120] E. Lock, „Renal xenobiotic metabolism,“ in *Comprehensive Toxicology*, Oxford, Elsevier, 2010, pp. 55-79.
- [121] B. Bikbov und M. Abbate, „The glomerulus: mechanism of injury,“ in *Comprehensive Toxicology*, Oxford, Elsevier, 2010, pp. 245-261.
- [122] C. Klaassen, Casarett and Doull's Toxicology- The Basic Science of Poisons, New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto: McGraw-Hill Education Ltd, 2013.
- [123] P. Bach, „The renal medulla and distal nephron toxicity,“ in *Comprehensive Toxicology*, Oxford, Elsevier, 1997, pp. 279-298.
- [124] J. Bernado und R. Branch, „Amphotericin B,“ in *Comprehensive Toxicology*, Oxford, Elsevier, 1997, pp. 475-494.
- [125] P. Jarnberg, „Renal toxicity of anesthetic agents,“ in *Clinical Nephrotoxicants, Renal Injury from Drugs and Chemicals*, The Netherlands: Kluwer, Kluwer, 1998, pp. 413-418.
- [126] W. Declercq, T. Vanden Berghe und P. Vandenabeele, „RIP kinases at the crossroads of cell death and survival,“ *Cell*, pp. 138(2):229-232, 2009.
- [127] G. Majno und I. Joris, „Apoptosis, oncosis and necrosis,“ *Am J Pathol*, p. 146:3ff, 1995.
- [128] Löffler und Petrides, *Biochemie und Pathobiochemie*, Berlin: Springer-Verlag, 2014.
- [129] Marquardt und B. Schäfer, *Toxikologie*, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2013.
- [130] G. Kaushal, A. Basnakian und S. Shah, „Apoptotic pathway in ischemic acute renal failure,“ *Kidney Int.*, pp. 66(2): 500-506, 2004.
- [131] G. Kaushal, A. Singh und S. Shah, „Identification of gene family of caspases in rat kidney and altered expression in ischemia-reperfusion injury,“ *Am.J. Physiol.*, pp. 274:F587-595, 1998.
- [132] B. Fowler, „Other nephrotoxic metals and nanometallic particles,“ in *Comprehensive Toxicology*, Oxford, Elsevier, 2010, pp. 495-506.
- [133] R. Zalups und G. Diamond, „Nephrotoxicology of metal,“ in *Toxicology of the kidney*, Boca Raton, FL, CRC Press, 2005, pp. 937-994.
- [134] N. Ballatori, „Mechanisms of metal transport across liver cell plasma membrane,“ *Drug Metab. Rev.*, pp. 23: 83-132, 1991.
- [135] H. Bubke, *Studien zur Kontamination von Arbeitnehmern mit Quecksilber bei der Erdgasförderung in der Altmark*, Berlin, 2010.
- [136] I. Michiko, *Paradies im Meer der Qualen: Unsere Minamata-Krankheit*, Frankfurt am Main, Leipzig: Insel-Verlag, 1995.
- [137] D.-S. Kim und K. Choi, „Global trends in mercury management,“ *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, pp. 45(6): 364-373, 2012.

- [138] R. Zalups und L. Lash, „Advances in understanding the renal transport and toxicity of mercury,“ *J. Toxicol. Environ. Health.*, pp. 42: 1-44, 1994.
- [139] R. Zalups, „Renal handling and toxicity of mercury,“ in *Comprehensive Toxicology*, Oxford, Elsevier, 2010, pp. 475-493.
- [140] R. Zalups, „Renal toxicity of mercury,“ in *Comprehensive Toxicology*, Oxford, Elsevier, 1997, pp. 633-652.
- [141] G. Eknayan, R. Bulger und D. Dobyen, „Mercuric chloride-induced acute renal failure in the rat: I. Correlation of the functional and morphologic changes and their modification by clonidine,“ *Lab. Invest.*, pp. 46: 613-620, 1982.
- [142] H. Fukino, M. Hirai, Y. Hsueh und Y. Yamane, „Effect of zinc pretreatment on mercury chloride-induced lipid peroxidation in the rat kidney,“ *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, pp. 73: 395-401, 1984.
- [143] B. Lund, D. Miller und J. Woods, „Studies in Hg(II)-induced H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> formation and oxidative stress in vivo and in vitro in rat kidney mitochondria,“ *Biochem. Pharmacol.*, pp. 45: 2017-2024, 1993.
- [144] M. Smith, I. Ambudkar und P. Phelps, „HgCl<sub>2</sub>-induced changes in cytosolic Ca<sup>2+</sup> of cultured rabbit renal tubular cells,“ *Biochem. Biophys. Acta.*, pp. 931: 130- 142, 1987.
- [145] H. Mehendale, „Halogenated hydrocarbons,“ in *Comprehensive Toxicology*, Oxford, Elsevier, 2010, pp. 459-474.
- [146] W. Dekant, „Chemical-induced nephrotoxicity mediated by glutathione S-conjugate formation,“ in *Toxicology of the Kidney*, Boca Raton, FL, CRC Press, 2005, pp. 995-1020.
- [147] G. Rankin und M. Valentovic, „Role of xenobiotic metabolism,“ in *Toxicology of the Kidney*, Boca Raton, FL, CRC Press, 2005, pp. 217-243.
- [148] T. Monks und S. Lau, „Renal transport processes and glutathione conjugate-mediated nephrotoxicity,“ *Drug Metab Dispos.*, p. 15: 437ff, 1987.
- [149] E. Testai, S. D. Marzio, A. Di Domenico, A. Piccardi und L. Vittozzi, „An in vitro investigation of the reductive metabolism of chloroform,“ *Arch Toxicol.*, pp. 70: 83-88, 1995.
- [150] E. Testai, S. Di Marzio und L. Vittozzi, „Multiple activation of chloroform in hepatic microsomes from uninduced B6C3F1 mice,“ *Toxicol Appl Pharmacol.*, pp. 104: 496-503, 1990.
- [151] E. Testai, V. De Curtis, S. Gemma, L. Fabrizi, P. Gervasi und L. Vittozzi, „The role of cytochrome P450 isoforms in in vitro chloroform metabolism,“ *J Biochem Toxicol.*, pp. 11: 305-312, 1996.
- [152] „MAK Bewertung Chloroform,“ 1999. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb6766d0028>. [Zugriff am 07 April 2019].
- [153] J. Smith, K. Maita, S. Sleight und J. Hook, „Effect of sex hormone status on chloroform nephrotoxicity and renal mixed function oxidases in mice,“ *Toxicology*, pp. 30: 305-316, 1984.

- [154] Y. Amet, B. F., G. Fournier, Y. Dreano, L. Bardou, J. Cledes und J. Menez, „Cytochrome P450 4A and 2E1 expression in human kidney microsomes,“ *Biochem Pharmacol*, pp. 53: 765-771, 1997.
- [155] W. Bennet, „Drug nephrotoxicity: an overview,“ *Ren. Fail*, pp. 19: 221-224, 1997.
- [156] D. Kidwell, J. KcKeown und J. Grider, „Acute effects of gentamicin on thick ascending limb function in the rat,“ *Eur. J. Pharmacol. Environ. Toxicol. Pharmacol. Section*, pp. 270: 97-103, 1994.
- [157] N. Selby, S. Shaw, N. Woodier, R. Fluck und N. Kolhe, „Gentamicin-associated acute kidney injury,“ *QJM: An International Journal of Medicine*, p. 109 (12): 873–880, 2009.
- [158] C. Cojocel, N. Dociu, K. Maita, S. Sleight und J. Hook, „Effects of aminoglycosides on glomerular permeability, tubular reabsorption and intracellular catabolism of the cationic low-molecular-weight protein lysozyme,“ *Toxicol.Appl.Pharmacol.* , pp. 8: 96-109, 1983.
- [159] Aktories, Förstermann, Hofmann und Starke, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, München: Elsevier, 2009.
- [160] D. Nonclercq, S. Wrona, G. Toubeau, J. Zanen, J. Heuson-Stiennon, R. P. Schaudies und G. Laurent, „Tubular Injury and Regeneration in the Rat Kidney Following Acute Exposure to Gentamicin: A Time-Course Study,“ *Renal Failure*, pp. 14:4, 507-521, 1992.
- [161] W. O. Harrison, F. J. Silverblatt und M. Turck, „Gentamicin Nephrotoxicity: Failure of Three Cephalosporins to Potentiate Injury in Rats,“ *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, pp. 8 (2): 209-215, 1975.
- [162] H. Lüllmann, K. Mohr und L. Hein, Taschenatlas: Pharmakologie, Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag KG, 2015.
- [163] S. Emeigh Hart, W. Beierschmitt und D. Wyand, „Acetaminophen nephrotoxicity in CD-1 Mice. I. Evidence of a role for in situ activation in selective covalent binding and toxicity,“ *Toxicol. Appl. Pharmacol.* , pp. 126: 267-275, 1994.
- [164] J. Tarloff, „Analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs,“ in *Comprehensive Toxicology*, Oxford, Elsevier, 1997.
- [165] S. Emeigh Hart, D. Wyand , E. Khairallah und S. Cohen, „A role of the glutathion conjugate and renal cytochrom P450 in acetaminophen (APAP) induced nephrotoxicity in CD-1 mouse,“ *Toxicologist*, Nr. 11: 57ff, 1990.
- [166] C. Rocha, M. Silva, A. Quinet, J. Bispo Cabral-Neto und C. Frederico Martins Menck, „DNA repair pathways and cisplatin resistance: An intimate relationship,“ *Clinics*, Nr. 73: 1-10, 2018.
- [167] I. Ott und R. Gust, „Medizinische Chemie der Platinkomplexe: Besonderheiten anorganischer Zytostatika,“ *Pharmazie in unserer Zeit* , Nr. 35(2): 124–133, 2006.
- [168] M. Sooriyaarachchi, A. Narendran und J. Gailer, „Comparative hydrolysis and plasma protein binding of cisplatin and carboplatin in human plasma in vitro,“ *Metallomics*, Nr. 3(1):49-55, 2011.
- [169] S. Dasari und P. Tchounwou, „Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action,“ *Eur J Pharmacol* , Nr. 5(740): 364-78, 2014.



- [170] F. Arnesano und G. Natile, „Mechanistic insight into the cellular uptake and processing of cisplatin 30 years after its approval by FDA,“ *Coordination Chemistry Reviews*, Nr. 253: 2070–2081, 2009.
- [171] D. Hagrman, J. Goodisman, J. Dabrowiak und A. Souid, „Kinetic study on the reaction of cisplatin with metallothionein,“ *Drug Metab Dispos*, Nr. 31(7):916–23, 2003.
- [172] C. Meijer, N. Mulder, H. Timmer-Bosscha, W. Sluiter, G. Meersma und E. de Vries, „Relationship of cellular glutathione to the cytotoxicity and resistance of seven platinum compounds,“ *Cancer Res*, Nr. 5;52(24): 6885–9, 1992.
- [173] S. Dasari und P. Tchounwou, „Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action,“ *Eur J Pharmacol*, Nr. 5;740:364–78, 2014.
- [174] W. Kühnel, Taschenatlas der Histologie, Stuttgart: Thieme, 13. aktualisierte und erweiterte Auflage 2014.
- [175] A. M. Gressner und T. Arndt, Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik., Berlin, Heidelberg: 2., überarbeitete und erweiterte Auflage, 2013.
- [176] A. S. Brem, „The Janus effect: two faces of aldosterone,“ *Kidney International*, pp. 75, Nr. 2, S. 137–139, 2009.
- [177] G. Mavani, M. DeVita und M. Michelis, „A Review of the Nonpressor and Nonantidiuretic Actions of the Hormone Vasopressin,“ *Frontiers in Medicine*, 2015.
- [178] S. Liu und L. D. Quarles, „How Fibroblast Growth Factor 23 Works,“ *J Am Soc Nephrol.*, pp. 23, S. 1637–1647, 2007.
- [179] „med-school,“ 2019. [Online]. Available: <http://www.andreas-werner.de/med-school/akin-rifle-stadien-akutes-nierenversagen/>. [Zugriff am 04 April 2019].
- [180] S. G. Rhee, „Redox signaling: hydrogen peroxide as intracellular messenger,“ *Exp Mol Med.*, p. 31(2): 53–59, 1999.
- [181] Y. Huang und K. Wang, „The calpain family and human disease,“ *Trends Mol Med.*, p. 7 (8): 355–362, 2001.
- [182] P. Jollès und J. Jollès, „What's new in lysozyme research? Always a model system, today as yesterday,“ *Molecular and Cellular Biochemistry*, Nr. 63 (2): 165–189, 1984.
- [183] J. K. Bester-Meredith, A. P. Fancher und G. E. Mammarella, „Vasopressin and the Modulation of Sensory Processing in Mammals,“ *Frontiers in Endocrinology*, 6,2015.
- [184] T. Syversena und P. Kaurb, „Die Toxikologie des Quecksilbers und seiner Verbindungen,“ *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, pp. 26 (4): 215–226, 2012.
- [185] F. Arnesano und N. Giovanni, „Platinum on the road”: Interactions of antitumoral cisplatin with proteins,“ *Pure Appl Chem*, Nr. 80(12):2715–2725, 2008.
- [186] SecretDisc, „Wikipedia,“ [Online]. Available: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3360479>.



## 7. Zusammenfassung

Im Rahmen des Postgradual-Studienganges (PGS) „Toxikologie und Umweltschutz“ wird das interaktive Lernprogramm „Toxnetz-Explorer“ entwickelt. Anhand von Grafiken, Animationen und unterstützenden Texten sollen die wichtigsten Funktionen des menschlichen Körpers und einzelner Organe sowie der Zusammenhang dieser mit toxikologischen Vorgängen veranschaulicht werden.

Die vorliegende Arbeit stellt die Basis des Abschnittes über die Niere für das Lernprogramms „Toxnetz-Explorer“ dar.

Die Nieren sind die zentralen Ausscheidungsorgane des menschlichen Körpers. Alle löslichen Verbindungen werden in der Niere filtriert, dem Körper über unterschiedliche Prozesse zurückgeführt, metabolisiert oder ausgeschieden. Darüber hinaus besitzt die Niere weitere regulierende Aufgaben, wie beispielsweise die Regulation des Wasser-Elektrolyt- oder des Säure-Haushaltes. Sie sind ebenfalls für die Autoregulation des renalen Blutdruckes und die Synthese von verschiedenen Substanzen verantwortlich.

Auf Grund dieser vielen und wichtigen Funktionen und der hohen Durchblutungsrate sowie der Aufkonzentrierung von Substanzen stellen die Nieren ein attraktives Ziel für eine große Anzahl an toxischen Stoffen dar, welche an die verschiedenen renalen Funktionseinheiten eine Schädigung bewirken können.

Ziel dieser Arbeit ist die anschauliche Darstellung des anatomischen Aufbaus der Niere, der normalen renalen Funktionen und Aufgaben im menschlichen Körper, sowie eine Zusammenstellung verschiedener nephrotoxischen Substanzen und deren spezifischen Schädigungsmechanismen.

### Abstract

As part of the Postgraduate Program (PGS) "Toxicology and Environmental Protection", the interactive "ToxNetz Explorer" learning program is being developed. Graphics, animations and supporting texts are used to illustrate the most important functions of the human body and of individual organs as well as their relation to toxicological processes.


The present work forms the basis of the kidney section for the "ToxNetz Explorer" tutorial.

The kidneys are the central excretory organs of the human body. All soluble compounds are filtered in the kidney, returned to the body through different processes, metabolized or excreted. In addition, the kidney has other regulatory tasks, such as the regulation of water-electrolyte or acid balance. They are also responsible for the autoregulation of renal blood pressure and the synthesis of various substances.

Because of these many and important functions, high blood circulation and concentration of substances, the kidneys are an attractive target for many toxic substances that can cause damage to the various renal entities.

The aim of this work is the representation of the anatomical structure of the kidney, the normal renal functions and tasks in the human body, as well as a compilation of different nephrotoxic substances and their specific damage mechanisms.





Dr. Regina Sander  
Heinrichstraße 41  
64283 Darmstadt

Darmstadt, 19.04.2019

**Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre hiermit Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe. Die Arbeit wurde bisher weder gesamt noch in Teilen einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.



## Lebenslauf

### Persönliche Daten

**Name, Vorname:** Dr. Sander, Regina  
**Geburtsdatum und- ort:** 10.10.1983, Darmstadt  
**Staatsangehörigkeit:** deutsch

### Berufliche Tätigkeit

Seit 01/2018 **Merck KGaA Darmstadt**  
Manager Regulatory Affairs Europe

11/2015-12/2017 **Volkswagen AG, Wolfsburg**  
Sachbearbeiter im Freigabe- und Kennzeichnungswesen

06/2014-10/2015 **Vispiron Engineering GmbH, Wolfsburg**  
Consultant Automotive Development

01/2010-12/2013 **Technische Universität Darmstadt**  
Wissenschaftliche Mitarbeiterin und Doktorandin  
Abschluss: Dr. rer. nat. (Note: *sehr gut*)

### Ausbildung

Seit 09/2016 **Toxikologie und Umweltschutz, Universität Leipzig**  
Postgraduales Studium

10/2003-12/2009 **Chemie (Diplom), Technische Universität Darmstadt**  
Abschluss: Dipl.-Ing. (Note: *sehr gut*)

09/2000-06/2003 **Albrecht-Dürer- Schule, Weiterstadt**  
Allgemeine Hochschulreife (Note: 2,1)

**Darmstadt, 23.12.2019**