

Wie lange lebt die Niere?

Geburtsgewicht hat grossen Einfluss

Jean-Pierre Guignard^a, Antoine de Torrenté^b

^a CHUV-UNIL, Lausanne, ^b La Chaux-de-Fonds

Bei der Analyse von Daten aus einem Kollektiv von 15000 Männern und Frauen, die vor 1930 geboren waren und deren Gewicht bei Geburt und mit einem Jahr von Ethel Margareth Burnside, einer Hebamme aus der Grafschaft Hertfordshire in England, systematisch erhoben und dokumentiert worden war, stellten Barker und seine Kollegen in den 1980er Jahren fest, dass «das Risiko, im Erwachsenenalter eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln, bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 5 Pfund doppelt so hoch war wie bei denen mit einem Geburtsgewicht von mehr als 10 Pfund» [1]. Sollten ungünstige Bedingungen während des fötalen Lebens Einfluss auf die kardiovaskuläre Gesundheit in der fernen Zukunft haben? Die Beobachtung, dass unter ungünstigen Bedingungen verlaufende Schwangerschaften später zu kardiovaskulären Erkrankungen, zu arterieller Hypertension, chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes, Fettleibigkeit oder metabolischem Syndrom prädisponieren, wurde in der Folge durch zahlreiche klinische Beobachtungen und experimentelle Studien bestätigt [2, 3]. In diesem Beitrag möchten wir auf den Zusammenhang eingehen, der zwischen tiefem Geburtsgewicht und dem späteren Auftreten einer arteriellen Hypertension und/oder einer Niereninsuffizienz beim Erwachsenen bestehen könnte.

Ein tiefes Geburtsgewicht (<2500 g) tritt einerseits bei Frühgeburten (bei <37 Gestationswochen), andererseits bei intrauterinem Wachstumsrückstand auf. In den entwickelten Ländern haben 8% der Neugeborenen ein tiefes Geburtsgewicht. In Entwicklungsländern kann dieser Anteil bis 30% erreichen. Und gerade in diesen Ländern beobachtet man die höchste Inzidenz von arterieller Hypertension und chronischer Niereninsuffizienz. Der Zusammenhang zwischen tiefem Geburtsgewicht und späterer Entwicklung einer arteriellen Hypertension und einer progressiven chronischen Niereninsuffizienz könnte folgendermassen erklärt werden: 1) erniedrigte Anzahl von Nephronen bei der Geburt; 2) eine veränderte Regulierung des Salz-Wasser-Haushalts; 3) veränderte Eigenschaften der Gefässendothelien [3].

Beim Menschen erstreckt sich die Entwicklung der Nieren bis in die 35. Schwangerschaftswoche. Die Anzahl der Nephronen beim Neugeborenen beträgt normalerweise 1 Million je Niere beim am Termin geborenen Kind; nach der Ge-

burt können sich die Nephronen nicht mehr vermehren. Bei «gesunden» Frühgeborenen geht die Bildung von Nephronen noch bis zu sechs Wochen nach der Geburt weiter. Bei Neugeborenen mit intrauterinem Wachstumsrückstand hört die Nephrogenese dagegen mit der Geburt auf. Das Kapital an Nephronen bleibt damit bei Kindern, die sehr früh geboren wurden, sowie bei Kindern mit intrauterinem Wachstumsrückstand zeitlebens vermindert.

Verschlimmert wird das Defizit an Nephronen noch durch perinatale Komplikationen (Atemnot, Asphyxie, offenen Ductus Botalli, Anwendung nephrotoxischer Medikamente). Zahlreiche mütterliche Ursachen eines kongenitalen Defizits an Nephronen wurden in experimentellen Modellen nachgewiesen: Malnutrition (kalorisch und hinsichtlich Proteinversorgung), Hyperglykämie, Anwendung von Glukokortikoiden, Antibiotika (Gentamycin, Beta-Lactame, Cyclosporine), Vitamin-A-Mangel, Deletion eines Allels des GDNF-Gens [3]. Der Einfluss der Vitamin-A-Hypovitaminose auf die Nephronenzahl konnte direkt beim Menschen beobachtet werden.

Ein Defizit an Nephronen führt zu einer kompensatorischen Hyperfiltration in den verbliebenen Nephronen [2]. Angiotensin II spielt bei dieser glomerulären Hyperfiltration eine grosse Rolle. Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wirkt sich zunächst positiv aus; längerfristig führt sie jedoch zu progressiver Glomerulosklerose: Mikroalbuminurie und pathologische Proteinurie sind die ersten Anzeichen dafür. Eine solche Glomerulosklerose führt zu zunehmender Verschlechterung der Nierenfunktion und arterieller Hypertension. Eine verringerte Nephronenzahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie konnte ebenfalls eindeutig nachgewiesen werden.

Mehrere neue experimentelle Studien weisen darauf hin, dass eine erhöhte Natriumreabsorption im distalen Tubulus Folge einer entsprechenden fötalen Programmierung sein und eine erhöhte Natriumretention mit konsekutiver Hypertension nach sich ziehen könnte.

Störungen der vasomotorischen Regulierung infolge defizitärer lokaler Bildung von NO (Stickstoffmonoxid, einem Molekül mit vasodilatatorischer Wirkung) oder verminderter Reaktion auf NO könnten bei der Entwicklung einer arteriellen Hypertension bei Patienten mit tiefem Geburtsgewicht eine Rolle spielen.

Was auch immer die genauen pathogenetischen Mechanismen sind, die bei erniedrigtem Geburtsgewicht zu einer späteren arteriellen Hypertension und/oder progressiven Niereninsuffizienz führen – wesentlich ist es, so früh wie möglich Massnahmen zum Schutz der Nieren zu ergreifen. Da das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System eine wichtige Rolle bei diesem Prozess spielt, scheint es naheliegend, diesen Mechanismus zu bremsen, um möglichst die Entwicklung zur chronischen Niereninsuffizienz hintanzuhalten. Die bisher publizierten Resultate klinischer und experimenteller Studien sind sehr ermutigend. Angiotensin-II-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACE-Hemmer), Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten mit spezifischer Wirkung auf den AT-1-Subtyp (Sartane), Aldosteronantagonisten und neuerdings Reninantagonisten sind offenbar sehr wirksam, um den arteriellen Blutdruck zu senken und die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz zu bremsen oder sogar zu verhindern.

Nierenschutz durch Vermeidung einer glomerulären Hyperfiltration in den verbliebenen Nephronen ist bei allen Erwachsenen mit reduzierter Nephronenmasse wichtig; am allerwichtigsten ist dies aber bei Personen mit erniedrigtem Geburtsgewicht. Ohne Gegenmassnahmen muss man damit rechnen, dass in Zukunft der Bedarf an Dialysebehandlungen durch solche Patienten massiv ansteigt. Für eine wirksame Prävention wäre es wichtig, dass die entsprechende Behandlung vor den ersten Anzeichen einer Nierenschädigung einsetzt, also bevor eine pathologische Mikroalbuminurie sichtbar wird. Leider gibt es derzeit noch keinen zuverlässigen Test für die glomeruläre Hyperfiltration. Da man beim Kind das für Wachstum und Entwicklung wichtige Renin-Angiotensin-System nicht einfach «ins Blaue hinaus» blockieren kann, ist die Entwicklung von Tests zum sicheren und frühzeitigen Nachweis der glomerulären Hyperfiltration dringend geworden.

Korrespondenz:
Prof. Dr. Jean-Pierre Guignard
BP 11
CHUV
CH-1011 Lausanne
jean-pierre.guignard@unil.ch

Literatur

- 1 Barker D, et al. Growth in utero, blood pressure, in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Br Med J.* 1989;298:564–7.
- 2 Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68(Suppl. 97):S68–S77.

- 3 Mcmillen C, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev.* 2005;85:571–633.