

Extrarenale Entstehungsmechanismen von Ödemen

Sophie de Seigneux, Eric Feraille, Pierre-Yves Martin

Einleitung

Mit Ödemen ist jeder Arzt in seiner täglichen Praxis konfrontiert. Wohl ist die Diagnose oft einfach, aber die Ursache der Ödeme zu finden, kann schwierig sein. Es ist wichtig, die pathophysiologischen Mechanismen, die zur Bildung von Ödemen führen, zu kennen, um deren Ursachen, aber auch die richtige Therapie zu finden. Die Niere ist zwar das Zielorgan für unsere wirksamsten Medikamente (die Diuretika), trotzdem ist sie selten die Ursache der Ödeme. Dies zeigt, wie wichtig extrarenale Mechanismen für die Regulation der Wasser-Natrium-Retention sind. In diesem Beitrag sollen die Mechanismen, die zu Wasser- und Natriumretention führen können, dargestellt werden, wobei wir uns hier auf die pathophysiologischen Aspekte beschränken und uns nicht mit diagnostischen Verfahren oder Therapien beschäftigen.

Definition von Ödemen

Ödeme sind Flüssigkeitsansammlungen im extrazellulären Raum, welcher aus zwei Kompartimenten besteht: dem Plasmavolumen und dem interstitiellen Volumen [1]. Der extrazelluläre Raum besteht aus einer Lösung, deren osmotischer Druck hauptsächlich (zu 95%) von der Natriumkonzentration abhängt. Unter normalen Bedingungen verändert sich der osmotische Druck trotz täglich wechselnder Wasser- und Salzzufuhr kaum. Das Plasmavolumen absorbiert das mit der Nahrung zugeführte Wasser und Salz praktisch vollständig. Die Nieren scheiden Wasser und Salz entsprechend den zugeführten Mengen wieder aus, wobei versteckte Verluste durch Verdauungstrakt, Atmung und Haut wegfallen. Solche versteckten Verluste entstehen durch aktive biologische Prozesse wie Passage durch den Verdauungstrakt, Atmung und Schwitzen. Das interstitielle Volumen wird durch passive Prozesse – Austausch von Wasser und gelösten Substanzen zwischen Plasma und Interstitium durch die Kapillarwände sowie durch Drainage durch das Lymphsystem – reguliert. Der Austausch von gelösten Substanzen durch die Kapillarwände erfolgt nach den Konzentrationsgradienten und gemäss den Regeln der konvektiven Filtration von Flüssigkeiten, folgt also den on-

kotischen und hydrostatischen Druckgradienten. Dies kann nach dem Gesetz von Starling in folgendem Modell dargestellt werden:

$$\text{Transkapillärer Fluss} = K_f \cdot (\Delta P - \Pi)$$

K_f entspricht dem Filtrationskoeffizienten

ΔP entspricht der Differenz des hydrostatischen Drucks zwischen verschiedenen Bereichen

Π entspricht der Differenz des onkotischen Drucks zwischen zwei Systemen

Im Gleichgewichtszustand heben sich die aus diesen Druckdifferenzen entstehenden Flüsse auf und es *resultiert ein Nullfluss*.

Eine Modifikation jeder dieser Variablen verändert die Flüssigkeitsverteilung zwischen vaskulärem und interstitiellem Raum. Eine Erhöhung der Kapillarpermeabilität (z.B. bei Entzündungen), eine Erniedrigung des onkotischen Drucks (z.B. Hypalbuminämie) oder eine Erhöhung des hydrostatischen Drucks (z.B. bei Veneninsuffizienz) begünstigen eine Flüssigkeitsansammlung im Interstitium und damit die Ödembildung. Das Lymphsystem sammelt das durch Transsudation durch die Kapillaren ausgetretene Wasser und führt es zurück in den Kreislauf (bis acht Liter im Tag). Damit es zur Bildung von Ödemen kommt, muss das Lymphsystem voll gesättigt sein. Auch eine Dysfunktion des Lymphsystems kann zur Bildung von Ödemen führen; diese sehen aber wegen ihres hohen Proteingehaltes und wegen des Fehlens der Drainage anders aus.

Bei lokalen Ödemen geht es nicht um Wasser- und Natriumretention. Der Prozess ist räumlich begrenzt und die Umverteilung findet auf Kosten eines der beiden Kompartimente statt. Beim systemischen oder generalisierten Ödem jedoch ist die Situation anders.

Systemische Ödeme

Im Gegensatz zu den oben erwähnten lokalen Prozessen entstehen generalisierte Ödeme stets als Folge einer Wasser- und Natriumretention. Die Lokalisation generalisierter Ödeme ist nicht immer gleich. Sie hängt vom hydrostatischen Druck (Ansammlung in den abhängigen Partien wegen erhöhten hydrostatischen Drucks), vom interstitiellen Druck sowie vom onkotischen Druck ab.

Korrespondenz:
Professeur Pierre-Yves Martin
Médecin-chef
Division de Néphrologie/
Département de Médecine
Hôpital universitaire
CH-1205 Genf

pierre-yves.martin@hcuge.ch

Am häufigsten werden Ödeme bei «gesunder Niere» bei Leberzirrhose, Herzinsuffizienz, nephrotischem Syndrom, dekompensierter chronischer respiratorischer Insuffizienz sowie bei Schwangerschaft beobachtet, wobei letztere ja einen physiologischen Zustand darstellt. In all diesen Situationen kommt es zur Aktivierung sensorischer und effektorischer Mechanismen, welche für die Homöostase von Wasser und Natrium verantwortlich sind.

Sensorische Mechanismen

(Tab. 1 und Abb. 1)

Zahlreiche Systeme kontrollieren die Homöostase von Wasser und Natrium. Sie werden als sensorische oder afferente Mechanismen bezeichnet (Abb. 1). Sie sind an verschiedenen Stellen lokalisiert und signalisieren Verände-

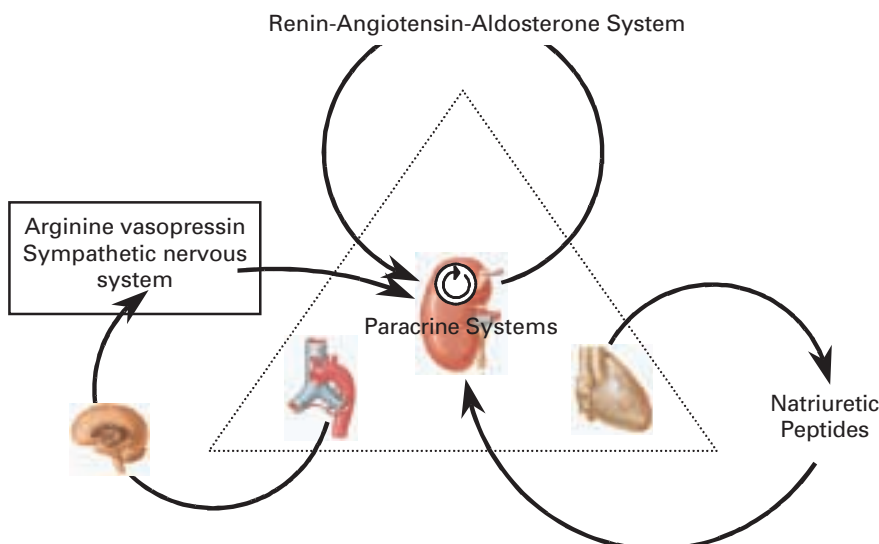
Tabelle 1: Afferente Mechanismen.

- *Volumenrezeptoren* (reagieren auf Veränderungen des transmuralen Drucks): Herzohren, Ventrikel, Pulmonalgefässe;
Wirkung: Verminderung von ADH und der Sympathikusaktivität, Stimulation von ANP und BNP;
- *Pressorezeptoren* (Aktivierung umgekehrt proportional zur Spannung an den Gefässwänden): Aortenbogen und Karotiden, afferente renale Arteriolen;
Wirkung: Aktivierung des Sympathikus, ADH, RAA-System;
- *Zentralnervensystem:* Veränderungen im Natriumgehalt?
- *Leber:* Baro- und Osmorezeptoren.

Abbildung 1.

Hauptsächliche Regulationsmechanismen für das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen.

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, Arginin-Vasopressin, sympathisches Nervensystem, parakrine Systeme, natriuretische Peptide.



rungen von Volumen (Niederdrucksystem) oder Druck (Hochdrucksystem). Beim Studium ödematöser Zustände zeigt es sich, dass Druckrezeptoren bei der Aufrechterhaltung der Wasser-Natrium-Homöostase die wichtigere Rolle spielen als Volumenrezeptoren. Dadurch erklärt sich, dass es bei Patienten mit herabgesetzter arterieller Füllung trotz Hypervolämie zu Wasser- und Natriumretention kommt (z.B. bei Herzinsuffizienz).

Zirkulierendes Blutvolumen

Das Konzept des *zirkulierenden Blutvolumens* ist wichtig für das Verständnis, wieso die sensorischen Mechanismen versagen können [2]. In diesen Begriff geht nicht nur das gesamte Blutvolumen mit ein. Das zirkulierende Blutvolumen hängt auch vom arteriellen Druck, vom peripheren Gefässwiderstand sowie vom Herzminutenvolumen ab und ist somit Ausdruck des Füllungszustandes der Arterien. Wenn sich auch nur einer der genannten Parameter verändert, hat das einen Einfluss auf das zirkulierende Blutvolumen, und es erfolgt eine Aktivierung der sensorischen Mechanismen. Diese lösen eine Kaskade verschiedener Wirkungsmechanismen auf der Effektorseite aus, welche das zirkulierende Blutvolumen wieder zur Norm zurückführen. Das gesamte Plasmavolumen verteilt sich hauptsächlich (zu 85%) im venösen Teil des Blutkreislaufs, welcher für den afferenten Schenkel des Regelkreises eine geringe Rolle spielt. Das erklärt, weshalb Ödeme als Ausdruck eines erhöhten Gesamtplasmavolumens bei abnormem zirkulierendem Blutvolumen auftreten, wie z.B. bei erniedrigtem Gefässwiderstand, arterieller Hypotension oder erniedrigtem Herzminutenvolumen (Abb. 2).

Effektormechanismen (Tab. 2 und 3)

Die Effektormechanismen steuern die Reabsorption von Wasser und Salzen in der Niere. Im folgenden wollen wir näher auf Veränderungen der afferenten und efferenten Mechanismen eingehen, die bei bestimmten physiologischen und pathologischen Zuständen beteiligt sind.

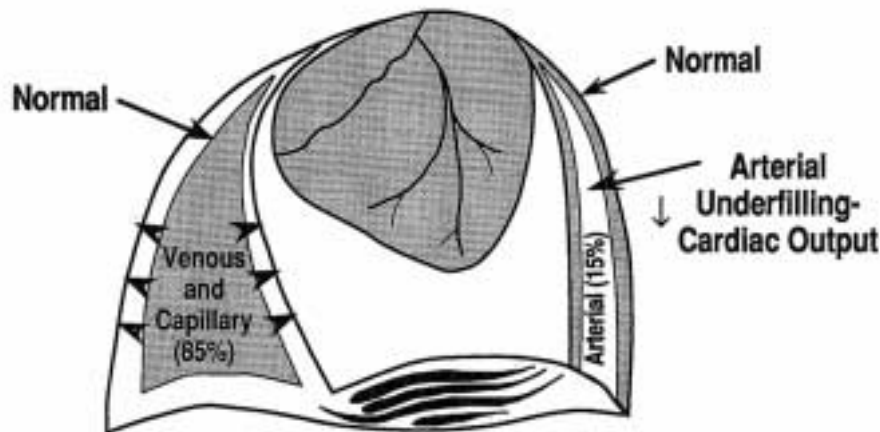
Herzinsuffizienz

Ödeme bei Herzinsuffizienz entstehen wegen renaler Salz- und Wasserretention. Die Erniedrigung des Herzminutenvolumens (oder die Erniedrigung des peripheren Widerstands bei Herzinsuffizienz mit hohem Herzminutenvolumen) hat eine Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens zur Folge, was die Mechanismen für Salz- und Wasserretention aktiviert. Bei Herzinsuffizienz kommt es wegen des erhöhten venösen Drucks auch zu kapillärer Transsudation. Diese trägt aber verglichen mit der Wasser-Natrium-Retention wenig zur Ödembildung bei.

Schon im Frühstadium der Herzinsuffizienz

Abbildung 2.

Trotz normalen intravaskulären Gesamtvolumens folgt eine Erniedrigung des zirkulierenden Blutvolumens. Das arterielle Kompartiment erscheint trotz Überfüllung des venösen Systems leer. Die Arterien scheinen zu wenig gefüllt, adaptiert nach [2].

**Tabelle 2. Antinatriuretisch wirkende Mechanismen.***Neurohumorale Mechanismen*

Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAA-System):

Angiotensin II: Vasokonstriktion, bei niedriger Konzentration v.a. an Vasa efferentia, Vasokonstriktion an Vasa afferentia und efferentia bei höheren Konzentrationen; Stimulation der Na-Reabsorption im proximalen Tubulus (direkte und indirekte Wirkung)

Aldosteron: Stimuliert die Na-Rückresorption in den distalen Tubuli und Sammelrohren

Sympathikus (ZNS): Vasokonstriktion in der Niere (Vas afferens und efferens), Aktivierung der Na-Reabsorption im proximalen Tubulus; Stimulation der Reninsekretion

Vasopressin (ADH): Stimuliert die Reabsorption von Wasser in den distalen Tubuli und Sammelrohren; stimuliert die Na-Reabsorption im aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife; inhibiert die ANP-Sekretion

Renale Mechanismen

Autoregulation (Veränderungen in der Filtrationsrate in Abhängigkeit des Perfusionsdrucks)

Tubulo-glomeruläre Rückkoppelung

Parakrine Substanzen: Endotheline, Adenosin, Kallikreine (Bemerkung: Die Regulation dieser verschiedenen Peptide ist komplex; sie können unter Umständen auch natriuretisch wirken)

Tabelle 3. Natriuretisch wirkende Mechanismen.*Neurohormonale Mechanismen*

ANP und BNP (atrial and brain natriuretic peptides): Erhöhung der GFR (Vasodilatation am Vas afferens und Vasokonstriktion am Vas efferens); Inhibition der Na-Reabsorption im Markbereich der Sammelrohre; Inhibition der Renin- und ADH-Sekretion

Adrenomedullin: Hypotension (arterielle Vasodilatation). Erhöhung der GFR und Natriuresis

Renale Mechanismen

Parakrine Substanzen: NO, Prostaglandine (PGE₂), Urodilatin, Kallikrein-Kinine, Dopamin (Bemerkung: der Wirkungsmechanismus dieser Peptide ist komplex und hängt davon ab, wo sie in der Niere entstehen; in den Hauptzellen gebildetes NO interagiert mit Vasopressin, während es in der Macula densa zur Regulation der Reninproduktion beiträgt; ähnlich hängt die Wirkung von PGE₂ von den stimulierten Rezeptoren ab, von denen es in der Niere mindestens vier gibt)

Tubuloglomeruläre Rückkoppelung

gibt es Veränderungen der Natrium-Wasser-Homöostase. Die Erhöhung des zerebralen natriuretischen Peptids (BNP) ist ein frühes Zeichen einer Herzfunktionsstörung, Ausdruck dafür, dass Adaptationsmechanismen zur Erhaltung einer normalen Nierenfunktion und Natriumexkretionskapazität in Gang gesetzt werden [3]. In dieser Situation spricht man von *kompensierter Herzinsuffizienz*. Mit Fortschreiten der Erkrankung werden die Kompensationsmechanismen trotz starker Stimulation insuffizient, was sich in einem erhöhten Spiegel der obenerwähnten Neuropeptide bei erniedrigter renaler Natriumexkretionskapazität zeigt. Man spricht dann von *dekompensierter Herzinsuffizienz*, welche durch Ödeme und periphere Vasokonstriktion charakterisiert ist. Durch die Erniedrigung der Herzleistung und des zirkulierenden Blutvolumens werden folgende Mechanismen in Gang gesetzt:

- Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAA-System) durch den juxtaglomerulären Apparat (Erniedrigung des Zuflusses in der afferenten Arteriole). Es ist das wichtigste vasokonstriktorische und antinatriuretische Regulationssystem. Es ist heute zwar immer noch schwierig, festzustellen, wie weit dieses System aktiviert ist, weil Massnahmen wie Behandlung mit Diuretika und Einschränkung der Natriumzufuhr hierbei stören können, doch korreliert die Aktivierung dieses Systems mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz. Seine Wirkung auf die Niere ist sehr wichtig, um die glomeruläre Filtration bei erniedrigtem renalem Blutfluss aufrechtzuerhalten. Durch diese Wirkung erhöht sich die Filtrationsfraktion (FF).
- Aktivierung des sympathischen Systems durch die Pressorezeptoren am Karotissinus, was die vasokonstriktorische und antinatriuretische Wirkung des RAA-Systems verstärkt. Die Aktivierung dieser Pressorezeptoren verschlimmert die Herzinsuffizienz (der Noradrenalinspiegel erlaubt Rückschlüsse auf die zu erwartende Sterblichkeit) [4].
- Nicht osmotische Stimulation der Vasopressin-(ADH)-Sekretion. Dies trägt ebenfalls zur Vasokonstriktion bei und führt zu Wasserretention (mit Hyponatriämie). Auch dies ist ein Anzeichen für eine schlechte Prognose [5].
- Endotheline und NO: wirken hauptsächlich parakrin. Die Rolle dieser Substanzen ist derzeit schwer abzuschätzen.
- Die kardialen Volumenrezeptoren werden aktiviert und bewirken die Produktion von natriuretischen Hormonen, ANP und BNP. Diese Hormone wirken gegensinnig zu den oben erwähnten Systemen. Sie werden bei Herzinsuffizienz stimuliert und bewirken im Frühstadium der Erkrankung, dass eine

normale glomeruläre Filtration und eine Natriurese aufrechterhalten bleiben. Allerdings reicht die Wirkung dieser Hormone mit Fortschreiten der Erkrankung nicht mehr zur Aufrechterhaltung einer genügenden Natriurese aus, weil sich eine Resistenz gegenüber ihrer diuretischen Wirkung auf Höhe der Sammelrohre entwickelt. Trotzdem bleibt ihre Wirkung für die Erhaltung der Nierenfunktion sehr wichtig. Dies wurde durch Applikation von Anti-ANP-Antikörpern in Tiermodellen für chronische Herzinsuffizienz klar gezeigt.

Die durch diese Vorgänge resultierende Wasser-Natrium-Retention und Vasokonstriktion führen zu einer Erhöhung des Gesamtplasmasvolumens und der Herzarbeit. Zunächst sind diese Anpassungsmechanismen wirksam (Optimierung des Starling-Gesetzes). Die afferenten

Abbildung 3.

Pathophysiologische Mechanismen, die bei Herzinsuffizienz eine Wasser- und Natrium-Retention bewirken.

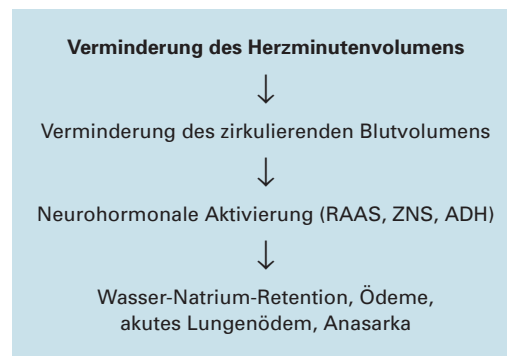
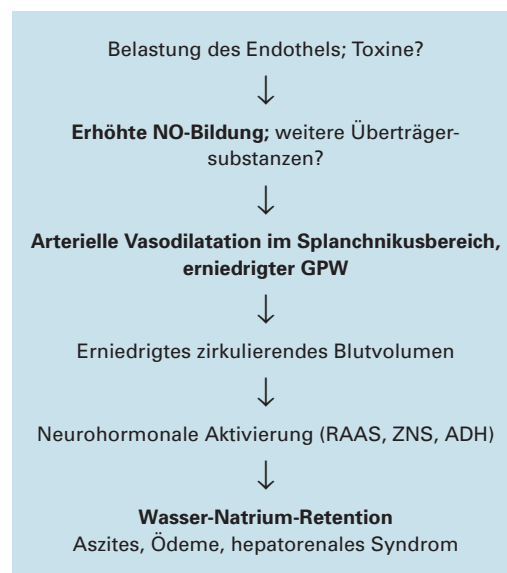


Abbildung 4.

Pathophysiologische Mechanismen, die bei Leberzirrhose eine Wasser-Natrium-Retention bewirken (GPW: peripherer Gefässwiderstand).



Systeme werden nicht weiter stimuliert. Man spricht von kompensierter Herzinsuffizienz. Mit Fortschreiten der Herzinsuffizienz sind diese Mechanismen jedoch nicht mehr in der Lage, die Aktivierung der Afferenzen hintanzuhalten. Wegen der Herzinsuffizienz steigt das zirkulierende Blutvolumen nicht mehr. Man spricht von dekomensierter Herzinsuffizienz. In diesem Stadium entstehen Ödeme (Abb. 3). Das Verständnis dieser pathophysiologischen Mechanismen hat es ermöglicht, die heutige Basistherapie der Herzinsuffizienz zu entwickeln (ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Betablocker, Spironolacton):

- Der Nutzen der ACE-Hemmer ist heute bekannt, dies sowohl im Hinblick auf Überlebensdauer wie auch Lebensqualität. ACE-Hemmer hemmen die Aktivierung des RAA-Systems. Die Aktivierung dieses Systems führt nicht nur zu Wasser-Natrium-Retention und peripherer Vasokonstriktion, sondern hat auch eine direkte Wirkung auf das Myokardgewebe, wo Angiotensin offenbar mitogen wirkt und einen Umbau des Myokardgewebes induziert.
- Auch der Nutzen von Aldosteroninhibitoren (Spironolacton) in bezug auf Mortalität und Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz Grad IV ist erwiesen.
- Neuerdings hat man auch den Wert der Betablocker erkannt, welche früher bei Patienten mit Herzinsuffizienz als kontraindiziert galten. In zahlreichen Studien hat sich ein günstiger Effekt dieser Medikamente auf die Überlebensdauer klar gezeigt, auch bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz.
- Ein weiterer Weg bleibt in Zukunft zu erforschen: Vasopressin-Antagonisten. Dass ADH eine Rolle bei der Verschlechterung der Prognose spielt, ist anerkannt. ADH-Inhibitoren wurden bereits in Rattenversuchen getestet. In diesen Experimenten wirkten sich die Substanzen auf Diurese, Osmolalität von Urin und Plasma sowie auf Anzahl der Rezeptoren für dieses Hormon aus [5].

Leberzirrhose

Für zirrhose Ödeme typisch ist das Auftreten von Aszites – oft bevor es zu peripheren Ödemen kommt. Aszites ist ein Zeichen für spezifische hämodynamische Störungen bei Leberzirrhose. Es besteht bei dieser Erkrankung eine arterielle Dilatation vorwiegend im Splanchnikusbereich [6]. Diese Vasodilatation ist hauptsächlich verantwortlich für die hyperdynamische Zirkulation, welche durch erhöhtes Herzminutenvolumen und stark erniedrigten peripheren Gefässwiderstand charakterisiert ist. Die hauptsächlich im Splanchnikusbereich lokalisierte Erniedrigung des peripheren arteriellen Gefässwiderstandes hat eine Erniedrigung des zirkulierenden Blutvolumens zur

Folge («arterial underfilling») – dies trotz eines erhöhten totalen Plasmavolumens (Abb. 4). Die Erniedrigung des effektiven arteriellen Volumens bewirkt eine Stimulation der sensorischen Regulationsmechanismen. Damit erklärt sich die bei Leberzirrhose beobachtete Erhöhung von Renin, Aldosteron, Noradrenalin und Vasopressin. Anders als bei der Herzinsuffizienz steigern diese Systeme das Herzminutenvolumen wirksam. Sie haben dafür aber wenig Einfluss auf den systemischen peripheren Gefässwiderstand, dies wegen der für die Leberzirrhose typischen herabgesetzten Gefässreagibilität vor allem im Splanchnikusgebiet. Die Hyporeagibilität trifft nicht alle Gefässbereiche gleichermaßen, die renale Zirkulation reagiert immer noch sehr empfindlich auf Vasokonstriktoren. Es resultiert die paradoxe Situation, dass trotz erniedrigten systemischen Gefässwiderstandes der renale Blutfluss erniedrigt ist und antidiuretische Mechanismen in Gang gesetzt werden. Zu Beginn ermöglicht das erhöhte Gesamtplasmavolumen eine genügende Füllung des arteriellen Systems und damit die Desaktivierung des afferenten Regulationssystems (*kompensierte Leberzirrhose*). Die Erhöhung des Plasmavolumens verliert jedoch mit Fortschreiten der Erkrankung und zunehmender Resistenz der peripheren Gefässe gegenüber Vasokonstriktoren vor allem im Splanchnikus immer mehr ihre Wirkung. Die Wasser-Natrium-Retention wird gewaltig und es entsteht Aszites (*dekompensierte Leberzirrhose*), in der Folge auch generalisierte Ödeme. Es kann sich aufgrund der extrem starken Vasokonstriktion im renalen Kreislauf ein he-

patorenales Syndrom mit akuter Niereninsuffizienz entwickeln – verbunden mit starker Natriumretention (die Natriurese sinkt dabei oft auf weniger als 10 mmol/l).

Die Pathophysiologie der Vasodilatation im Splanchnikusbereich ist nicht vollständig geklärt; in Frage kommt eine erhöhte NO-Produktion in den Gefässen [7].

- Einige Arbeiten haben beim Tier wie beim Menschen erhöhte Werte von NO und NO-Synthase bei Leberzirrhose gezeigt.
- Man weiss, dass durch Hemmung der NO-Synthase bei Tieren mit Leberzirrhose der hyperdynamische Zustand korrigiert und RAA-System, Vasopressin und Sympathikus in ihrer Aktivität herabgesetzt werden können. Das selbe beobachtet man auch beim Menschen.
- Weitere Mediatoren spielen offenbar bei dieser Vasodilatation eine Rolle, ohne dass man darüber derzeit viel genaues wüsste.

Praktisch bleibt die Behebung des Leberleidens, meist mittels Lebertransplantation, die einzige Behandlung der dekompensierten Leberzirrhose mit hepatorenalem Syndrom. Aufgrund der eben dargestellten Erkenntnisse über die pathogenetischen Mechanismen sind nun aber auch Vasokonstriktoren – in für eine vasokonstriktorische Wirkung auf die Arterien im Splanchnikusgebiet ausreichenden Dosen – wie Ornipressin, Terlipressin (zwei Vasopressinanaloga) oder auch – zusammen mit kolloidaler Auffüllung – Noradrenalin zur medikamentösen Therapie der ersten Wahl geworden. Damit kann die Überlebenszeit von Patienten mit hepatorenalem Syndrom deutlich verbessert werden [8]. Auf der anderen Seite hat sich die Hemmung der NO-Synthase – eigentlich ein logischer Ansatz – bisher klinisch noch nicht als wirksam erwiesen.

Chronische respiratorische Insuffizienz mit Hyperkapnie

Bei chronischer respiratorischer Insuffizienz beobachtet man die Bildung von Ödemen vor allem bei hyperkapnischer Dekompensation. Der Mechanismus, der zur Bildung dieser Ödeme führt, ist noch nicht völlig geklärt. Er beruht offenbar hauptsächlich auf einer durch Veränderungen im Gasaustausch ausgelöste Kaskade von Ereignissen.

Man kennt heute einige pathophysiologische Elemente, die die Wasser-Natrium-Retention bei chronischer Ateminsuffizienz erklären können. Die Hyperkapnie ist offenbar für die Bildung von Ödemen notwendig. Sie führt zu Vasodilatation und einer Erniedrigung des zirkulierenden Blutvolumens, was wiederum eine Aktivierung des Sympathikus- und des RAA-Systems mit sich bringt. Die respiratorische Azidose im Gefolge der Hyperkapnie führt zu einer enormen Steige-

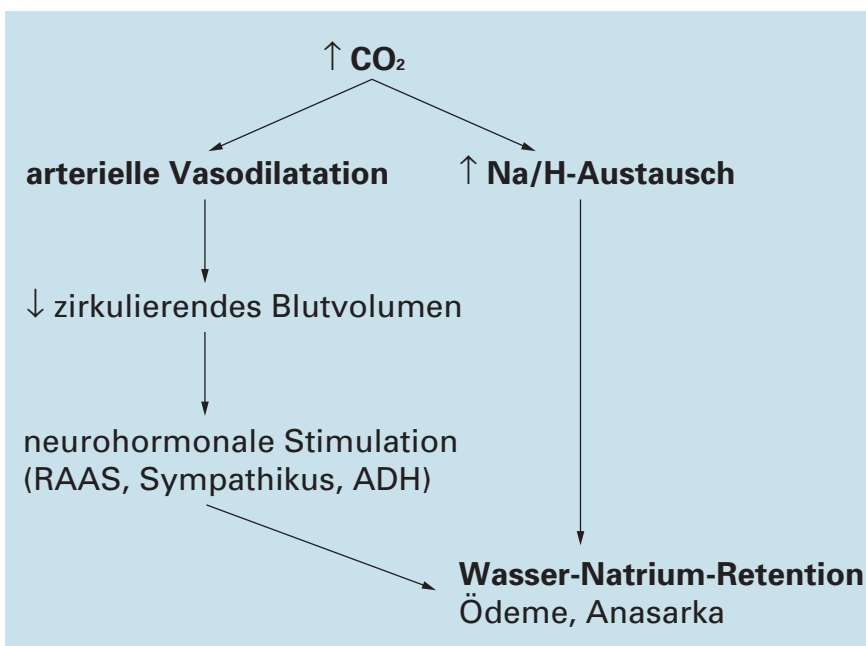


Abbildung 5. Pathophysiologische Mechanismen, die bei chronisch respiratorischer Insuffizienz eine Wasser-Natrium Retention bewirken.

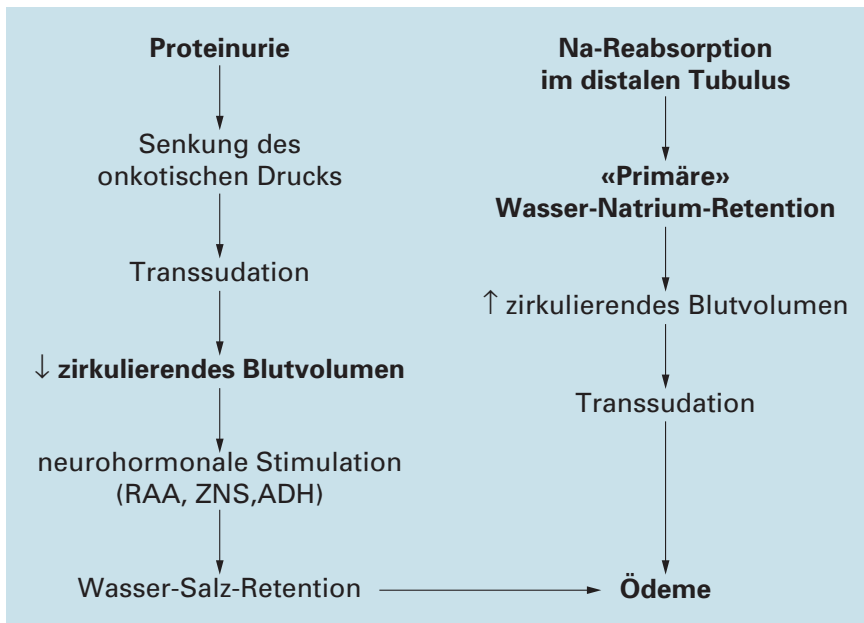


Abbildung 6.

Beide komplementäre pathophysiologische Mechanismen, die beim nephrotischen Syndrom zu einer Natrium-Wasser-Retention führen.

zung der Bikarbonatreabsorption im proximalen Tubulus. Dies fördert im Rahmen des Natrium-Wasserstoff-Austauschs (wichtigem Element der proximalen Natrium-Rückresorption) die Rückresorption von Natrium (Abb. 5).

Die Hypoxie trägt ebenfalls zur Wasser-Natrium-Retention bei – wenn auch in geringerem Mass. Sie führt zu einer Aktivierung des Sympathikus-systems und verursacht eine Erniedrigung des Blutdurchflusses in den Nieren – direkt oder mittels Sympathikus-system. Es folgt eine Erhöhung der Filtrationsfraktion, um die glomeruläre Filtrationsrate konstant zu halten und eine Wasser-Natrium-Retention durch erhöhte Natriumreabsorption im proximalen Tubulus. Zu erwähnen ist auch die Erhöhung des ANP-Plasmaspiegels in Zusammenhang mit Veränderungen des arteriellen O_2 - und CO_2 -Partialdrucks.

Diese Form von Ödemen reagiert in geradezu spektakulärer Weise auf eine Verbesserung des Gasaustauschs [9], dagegen viel weniger auf Diuretikabehandlung.

Schwangerschaft

Im Verlauf einer normalen Schwangerschaft steigt das extrazelluläre Volumen (Blut und Plasma) um 30 bis 50%. Um die gleiche Größenordnung steigen Herzminutenvolumen, glomeruläre Filtrationsrate und renaler Plasmafluss [10]. Des weiteren beobachtet man auch eine hypoosmolare Hyponatriämie.

In der Schwangerschaft erhöht sich das Herzminutenvolumen vor dem Plasmavolumen. Die Erhöhung des Herzminutenvolumens ist von einer systemischen Vasodilatation begleitet,

was eine Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens zur Folge hat. Dies aktiviert alle Mechanismen für eine Wasser- und Salzretention, also das RAA-System, das sympathische System sowie das antidiuretische Hormon. Die Folge ist eine Erhöhung des Plasmavolumens. Die Abnahme des peripheren Gefässwiderstands ist teilweise Folge einer erhöhten NO-Produktion in den Gefässen. Dies konnte sowohl im Tierversuch als auch am Menschen gezeigt werden. Somit könnte auch hier – ähnlich wie bei der Zirrhose – NO bei der Vasodilatation eine Rolle spielen. Bei der Schwangerschaft allerdings wirkt sich dieser Mechanismus offenbar vorteilhaft aus. Im Tierversuch mit Ratten wurde die NO-Synthase inhibiert, was zwar zu einer Normalisierung der hämodynamischen Parameter führte, jedoch – im Unterschied zur Zirrhose – mit ungünstigem Effekt, hatte dies doch bei Versuchstieren eine Präeklampsie zur Folge [11]. Bei Frauen konnte bei Präeklampsie ein Defizit in der NO-Produktion nachgewiesen werden [12].

Das Verständnis dieser physiologischen Mechanismen, die durch Vasodilatation zur Optimierung der fötalen Zirkulation und durch die Hyponatriämie zur Bildung der Amnionflüssigkeit beitragen, könnte mithelfen, Präeklampsie und Eklampsie zu verhüten und zu behandeln.

Nephrotisches Ödem

Das Ödem beim nephrotischen Syndrom erfüllt die Definition eines Ödems bei «gesunder Niere» eigentlich nicht. Es besteht ja eine Anomalie an der Niere, nämlich die Proteinurie, und man vermutet auch stark, dass eine primäre Wasser-Natrium-Retention besteht [1]. Beim nephrotischen Syndrom verteilt sich die zusätzliche Flüssigkeit nicht symmetrisch zwischen interstitiellem und plasmatischem Raum. Das Plasmavolumen steigt nicht proportional zum interstitiellen Volumen, dies wegen veränderten onkotischen Drucks infolge der Proteinurie. Zwei Mechanismen bewirken die Entstehung von Ödemen beim nephrotischen Syndrom (Abb. 6) [13]:

Die Proteinurie hat eine Hypalbuminämie zur Folge. Dadurch kommt es zu einem Abfall des intravaskulären onkotischen Drucks, zu einem Austritt von Flüssigkeit aus dem Gefässsystem ins Extrazellulärvolumen (Transsudation) und schliesslich zu einer Verminderung des zirkulierenden Volumens, was seinerseits die Volumenregulationsmechanismen in Gang setzt:

- Das RAA-System, wobei für die Natriumretention beim nephrotischen Syndrom das Aldosteron eine Rolle spielt, wie in einzelnen Studien beobachtet werden konnte. Entsprechend wirkt sich Spironolacton günstig auf die Natriumexkretion aus.
- Das Sympathikus-system bewirkt bei Patienten mit nephrotischem Syndrom und schwe-

rer Hypalbuminämie eine Erhöhung des Noradrenalinplasmaspiegels.

- Das antidiuretische Hormon, welches proportional zur Erniedrigung des zirkulierenden Blutvolumens ansteigt.

Dieser Mechanismus erscheint zwar vom Konzept her logisch, er lässt sich jedoch beim nephrotischen Syndrom nicht immer beobachten – weder im Tierversuch noch beim Menschen:

- Messungen des intravasalen Volumens bei Patienten mit nephrotischem Syndrom haben widersprüchliche Resultate gezeigt; in einigen Fällen sprechen sie zwar tatsächlich für ein erniedrigtes Plasmavolumen, in der Mehrzahl der Fälle allerdings zeigen sie eher ein normales oder gar erhöhtes Plasmavolumen.
- Experimentelle Modelle mit Albumindepletion oder Analbuminämie führen nicht notwendigerweise zu Ödemen. Das zeigt, dass es Adaptationsmechanismen zur Anpassung an die durch das erniedrigte Serumalbumin hervorgerufene Senkung des onkotischen Drucks geben muss.

Das hat dazu geführt, dass man auch einen zweiten möglichen Mechanismus in Betracht zieht, eine primäre Natriumretention. Diese Annahmen beruhen auf neueren experimentellen Daten:

- Wenn man das nephrotische Syndrom behandelt, beobachtet man zunächst eine Verminderung der Wasser-Natrium-Retention, bevor es zu einer Korrektur der Hypalbuminämie kommt.
- Induziert man im Rattenversuch ein einseitiges nephrotisches Syndrom, entsteht eine systemische Hypalbuminämie, jedoch

folgt in der gesunden Niere keine Wasser-Natrium-Retention [14].

- Bei Ratten mit experimentell induziertem nephrotischem Syndrom beobachtet man eine erhöhte Na-K-ATPase-Aktivität im Bereich der kortikalen Sammelrohre [15].
- Es besteht eine Phosphodiesterasehyperaktivität in der Niere; es folgt eine Resistenz der Tubuli gegenüber ANP durch beschleunigten Abbau von dessen *Second Messenger* (cGMP).
- Die Aktivität der 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase, welche verhindert, dass Glukokortikoide an die Mineralokortikoidrezeptoren binden, ist verändert.

Diese beiden Mechanismen schliessen sich gegenseitig nicht aus – und wahrscheinlich führt die Kombination von renalen und extrarenalen Anomalien zur Bildung von Ödemen.

Aus den beschriebenen Tatsachen ergeben sich folgende klinische Konsequenzen:

- Auch wenn sie keine genügende Natriuresis bewirken, sind ACE-Hemmer in allen Fällen indiziert. Dies gilt auch für normotensive Patienten mit Proteinurie, denn ACE-Hemmer vermindern die Proteinurie. Dieser Effekt zeigt sich allerdings erst einige Wochen nach Beginn der Therapie. Diese Behandlung gehört also offenbar zu den wichtigsten in unserem gegenwärtigen therapeutischen Arsenal.
- Diuretika haben bei Hypervolämie selbstverständlich ihren Platz. Unter ihnen gebührt denjenigen, die an der Henle'schen Schleife wirken, der Vorzug, da sie besonders wirksam sind, jedoch ist eine zusätzliche Blockierung am Sammelrohr (wo vermutlich der primäre Schaden liegt) wesentlich.
- Schliesslich gehört auch eine natriumarme Diät zu den therapeutischen Möglichkeiten, so wie bei anderen Ödemen auch (allerdings nicht bei Schwangerschaft).

Quintessenz

- Ödeme sind ein Resultat einer inadäquaten Wasser- und Natriumretention durch die Niere.
- Die Senkung des effektiven zirkulierenden arteriellen Volumens aktiviert eine Reihe von Druck- und Volumenrezeptoren (Karotisbarorezeptoren, Herzohren, Ventrikel, Pulmonalgefässe).
- Die neurohumoralen Mediatoren (RAAS, ZNS, ADH) wirken auf die Nieren und lösen dort die Wasser- und Natriumretention aus.
- Ein gutes Verständnis der Pathophysiologie von Ödemen erlaubt eine adäquate Behandlung (kausal oder symptomatisch).

Schlussfolgerungen

Diese Beispiele zeigen deutlich, wie immer wieder ähnliche Prinzipien bei der Entstehung von Ödemen verschiedenster Ursache wirksam sind. Das Konzept des zirkulierenden Blutvolumens ist für das Verständnis dieser Erkrankungen von besonderer Bedeutung. Die Identifizierung von Mediatoren und Hormonen, die in der Pathogenese von Ödemen eine Rolle spielen, kann vielversprechende neue therapeutische Möglichkeiten eröffnen.

Literatur

- 1 Favre H, Feraille E, Martin PY. Edema. In: Glassock RJ, Massry SG, editors. *Textbook of Nephrology*. Lippincott Williams & Wilkins; 1088–1101. Philadelphia 2000.
- 2 Martin PY, Schrier RW. Renal sodium excretion and edematous disorders. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America* 1995; 24:459–79.
- 3 Tabbibizar R, Maisel A. The impact of B-type natriuretic peptide levels on the diagnoses and management of congestive heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:340–5.
- 4 Packer M, Lee WH, Kessler PD, Gottlieb SS, Bernstein JL, Kukin ML. Role of neurohormonal mechanisms in determining survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1987;75:IV80–92.
- 5 Schrier RW, Martin PY. Recent advances in the understanding of water metabolism in heart failure. *Adv Exp Med Biol* 1998;449:415–26.
- 6 Arroyo V, Guevara M, Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002;122:1658–76.
- 7 Martin PY, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998;339:533–41.
- 8 Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923–30.
- 9 Thorens JB, Ritz M, Reynard C, Righetti A, Vallotton M, et al. Haemodynamic and endocrinological effects of noninvasive mechanical ventilation in respiratory failure. *Eur Respir J* 1997;10:2553–9.
- 10 Davison JM. Renal haemodynamics and volume homeostasis in pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1984;169:15–27.
- 11 Baylis C, Deng A, Couser WG. Glomerular hemodynamic effects of late pregnancy in rats with experimental membranous glomerulonephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 1995;6: 1197–201.
- 12 Delacretaz E, De Quay N, Waerber B, Vial Y, Schulz P-E, et al. Differential nitric oxide synthase activity in human platelets during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Clin Sci* 1995;88:607–10.
- 13 Vande Walle JG, Donckerwolcke RA. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001;16:283–93.
- 14 Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer JR, Badr KF, Schor N, et al. Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1983;71:91–103.
- 15 Feraille E, Vogt B, Rousselot M, Barlet-Bas C, Cheval L, et al. Mechanism of enhanced Na-K-ATPase activity in cortical collecting duct from rats with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1993;91:1295–1300.