

Nierentransplantation zur Verbesserung der durch eine
chronische Nierenerkrankung verursachten
Herzfunktionsstörung im Rattenmodell

von Linda Hagmayer

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde

Der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Nierentransplantation zur Verbesserung der durch eine chronische Nierenerkrankung verursachten Herzfunktionsstörung im Rattenmodell

von Linda Hagmayer

aus Blaubeuren

München 2025

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Institut für Tierpathologie

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Univ.- Prof. Dr. Andreas Parzefall

Angefertigt in der Nephropathologischen Abteilung der Friedrich-Alexander-
Universität Erlangen-Nürnberg

Mentor: Prof. Dr. rer. nat. Dr. habil. med. Christoph Daniel

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan:	Univ.- Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.
Berichterstatter:	Univ.- Prof. Dr. Andreas Parzefall
Korreferent:	Univ.- Prof. Dr. Bernhard Aigner

Tag der Promotion: 26. Juli 2025

Die vorliegende Arbeit wurde gemäß § 6 Abs. 2 der Promotionsordnung für die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München in kumulativer Form verfasst

Folgende wissenschaftliche Arbeit ist in dieser Dissertationsschrift enthalten:

Experimental renal transplantation in rats improves cardiac dysfunction caused by chronic kidney disease while LVH persists

Linda Hagmayer¹, Christina Mayer¹, Nadja Ebert¹, Kerstin Amann¹
and Christoph Daniel¹

¹Department of Nephropathology, Friedrich-Alexander University (FAU) Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany

Front. Cardiovasc. Med. 10:1200323.

doi: 10.3389/fcvm.2023.1200323

Meine Eltern, meine Familie und mein Freund

Ohne Euch wäre das alles nicht möglich gewesen! Vielen Dank für eure Unterstützung,
sowohl mental als auch mit Rat und Tat!

DANKE! Ich liebe euch!

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	6
I. Einleitung	9
II. Erweiterte Literaturübersicht	11
1. Anatomie und Physiologie	11
1.1. Niere	11
1.2. Herz	16
1.3. Kreislaufsystem	19
2. Pathologie	22
2.1. Niere	22
2.2. Kardi-renales Syndrom	28
2.3. Herz	30
3. Diagnostische Verfahren	33
3.1. Niere	33
3.2. Herz	34
4. Therapie chronische Niereninsuffizienz	36
4.1. Transplantation als Nierenersatztherapie	36
4.2. Konservative Therapie	38
III. Publierte Studienergebnisse	39
IV. Erweiterte Diskussion	52
Kardi-renales Syndrom vor und nach Nierentransplantation	52
Die Rolle von FGF-23 bei CKD	53
Einfluss von CKD auf kardi-ale Fibrose	54
Die Rolle von FGF-23 und Makrophagen auf linksventrikuläre Hypertrophie	55
Limitierende Faktoren	56
V. Zusammenfassung	57
VI. Summary	57
Literaturverzeichnis	58

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin- Converting- Enzym
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ANP	atriales natriuretisches Peptid
AS	Aortenstenose
ASD	Atrium-Septum Defekt
AT-1	Typ-1-Angiotensin-II-Rezeptor
AT-2	Typ-2-Angiotensin-II-Rezeptor
ATF-6	Activating Transcription Factor 6
ATG9a	Autophagy-Related Protein 9A
B-Mode	Brightness Modulation
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CKD	„Chronic Kidney Disease“, Chronische Nierenerkrankung
CTGF	Connective tissue growth factor
CVD	„Cadiovascular Disease“, Herz-Kreislaufferkrankung
ECG/EKG	Elektrokardiogramm
ED1	Der Name des Antikörperclones (CD 68)
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EPO	Erythropoetin
ESC	European Society of Cardiology
ET-1, ET-2, ET-3	Endothelin-1, Endothelin-2, Endothelin-3
FGF23	Fibroblast growth factor 23
FLNA	Filamin-A-Gen
FN	Fibronectin
GFR	Glomerulären Filtrationsrate
GSI	Glomerulosklerose Index
IL-6, IL-1	Interleukin 6, Interleukin 1
IRE-1	Inositol- Requiring Kinase 1
IRIS	International Renal Interest Society

KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LPS	Lipopolysaccharide
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVM	linksventrikulären Masse
MEF2	Myocyte Enhancer Factor 2
M-Mode	Motion Mode
MR-proANP	“Midregional pro-atrial natriuretic peptide”
mRNA	“Messenger” Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
NPR	natriuretisches Peptid Rezeptor
NSAID	nicht steroidale Antiphlogistika
NT-proBNP	N-Terminales Pro-B-Typ Natriuretisches Peptid
PAS	“periodic acid–Schiff reaction”
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PDA	persistierender Ductus arteriosus Botalli
PFA	Paraformaldehyd
PS	Pulmonalstenose
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RTx	„renal transplantation“, Nierentransplantation
SDMA/ADMA	Symmetrisches Dimethylarginin/ asymmetrisches Dimethylarginin
SNx	Subtotale Nephrektomie
TNF	Tumornekrosefaktor
TRPC1	Transient Receptor Potential Canonical 1
TSI	Tubulointerstitieller Schädigungsindex
UPC	Protein/Kreatinin-quotient im Urin
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
UV	Ultraviolett
VSD	Ventrikel-Septum Defekt

I. Einleitung

Chronische Nierenerkrankungen (CKD) sind sehr häufig auftretende Erkrankungen bei Säugetieren mit einer Prävalenz von 15-20% beim Menschen (Mok Y 2021), die aufgrund ihrer Chronizität eine Hohe individuelle, als auch gesamtgesellschaftliche Belastung darstellen, sowohl finanziell als auch wirtschaftlich gesehen. Bei Haussäugetieren liegt die Letalität bei 50%-68% (Marino CL 2014) aller erkrankten Katzen, was einer Prävalenz von 1-3% der Gesamtpopulation der Katzen darstellt (Bartges 2012). Bei Hunden ist von einer Letalität von 0,5-1,5% auszugehen (Marino CL 2014). Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) ist die unverhältnismäßig hohe Prävalenz und Mortalität von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD) von großer klinischer Bedeutung (Jankowski J 2021). CVD treten bei diesen Patienten etwa 20-mal häufiger auf, als in der alters- und geschlechtsgleichen Normalbevölkerung und bis zu 3-mal häufiger als in anderen Hochrisikopopulationen, z. B. bei Patienten mit Diabetes mellitus (Kaisar M 2007). Dies gilt insbesondere für junge Patienten mit CKD, die ein bis zu 1.000-fach erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben (Foley RN 1998). Zahlreiche Studien an nicht-dialysepflichtigen CKD-Patienten haben die Bedeutung der CKD als unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor, selbst nach Behandlung von spezifischen Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes, Anämie und Dyslipidämie gezeigt (Vanholder R 2001). Im Gegensatz zu früheren Annahmen, dass die Ursache für den Herztod ausschließlich auf koronare Ereignisse und beschleunigte Atherosklerose zurückzuführen wäre, zeigen neuere Studien, dass ein signifikanter Anteil der kardialen Sterblichkeit (bis zu 60 %) auf den plötzlichen Herztod zurückzuführen ist. Dieser kann durch ein Herzversagen, Arrhythmien oder Infarkte ausgelöst sein (de Bie MK 2009, Matsushita K 2022). Charakteristische strukturelle Veränderungen des Herzmuskels wie linksventrikuläre Hypertrophie (LVH), Wandverdickung der intramyokardialen Arterien und interstitielle Myokardfibrose stellen mögliche Ursachen des plötzlichen Herztodes dar. Letztere geht mit verminderter Kapillarisation einher und damit verbunden verminderter Blut- und Sauerstoffversorgung. Diese führt zu einer verminderten Ischämietoleranz des Herzmuskels bei CKD (B. M. Amann K 1998, Dikow R 2004, Sarnak MJ 2003). Die Pathomechanismen, die für CKD-spezifische myokardiale strukturellen Veränderungen verantwortlich sind, sind nicht vollständig geklärt. Ein wichtiger Mediator in der Pathogenese der LVH scheint der fibroblast growth factor 23 (FGF-23) zu sein, der sowohl durch hohes Serumphosphat als auch durch inflammatorische Stimuli induziert werden kann (A. A.-N. Grabner A 2015, Yan L 2014). Die Verbesserung der Nierenfunktion nach Nierentransplantation (RTx) führt dazu, dass diese Stimuli und Prozesse nicht mehr vorhanden sind, was eine CKD-induzierte LVH vermeiden sollte. Studien zu den Auswirkungen einer RTx auf kardiovaskuläre Veränderung sind nicht eindeutig. Obwohl es mehrerer Berichte über eine

Verbesserung der LVH nach erfolgreicher RTx gibt (Gong IY 2018, Masuda T 2019, Paaajanen H 2018, Sreedharan S 2020), konnten andere diese Beobachtung nicht bestätigen (Patel RK 2008, Mitsnefes MM 2001). Daher ist unklar, ob RTx das Fortschreiten der Krankheit aufhalten oder sogar bestehende strukturelle oder funktionelle Veränderungen umkehren kann und welche molekularen Prozesse dies steuern. Bei RTx-Patienten ist es nicht möglich die molekularen Veränderungen wie die Expression von Hypertrophie-induzierenden Genen, Fibrose und Entzündung im Herzen zu untersuchen. Eine Alternative bietet die Verwendung eines Rattenmodells. Aufgrund der engen Analogie von CKD und CVD zur menschlichen Situation und der Möglichkeit, RTx im Rattenmodell durchzuführen, ist das subtotal nephrektomierte (SNx) Rattenmodell gut geeignet, diese Frage zu untersuchen (W. G. Amann K 1992).

II. Erweiterte Literaturübersicht

1. Anatomie und Physiologie

1.1. Niere

Die Niere ist Teil des Urogenitalsystems, im Speziellen ein Harnorgan. Ihr anatomischer Aufbau gliedert sich in Nierenkapsel, -rinde, -mark und -becken, die sich vor allem in ihrer Funktion unterscheiden und bei den unterschiedlichen Säugetieren teilweise anatomische Unterschiede aufzeigen (Salomon F 2020).

Ursprünglich entwickelt sich embryonal die mesodermale Vorniere (Pronephros), nach deren Remission die Urnieren (Mesonephros) entsteht und auf die die Nachnieren (Metanephros) folgt. Bei dieser Entwicklung wandert das Gewebe nach und nach von cranial im Situs nach caudal, um mit der Nachnieren an die physiologischen Nierenposition zu gelangen. Die Nachnieren bildet die Grundlage für die Entwicklung der Niere, wie sie im adulten Säugetier vorhanden ist und setzt sich aus Ureterknospe und Nachnierenblastem zusammen (Kressin M 2019).

Bei der Weiterentwicklung dieser Strukturen unterscheiden sich die Säugetiere untereinander, was zu strukturellen Unterschieden führt. So entstehen unterschiedliche Oberflächen der Niere, die in der Regel glatt ist (Mensch, Schwein), aber auch vereinzelt gefurcht (Rind) oder gelappt (marine Säugetiere) sein kann (Nickel R 2004). Die Papille kann wie beim Menschen mehrwarzig oder einwarzig wie Fleischfressern und Pferden ausgebildet sein (Nickel R 2004). Die Lage der Nieren ist ebenfalls speziesabhängig (Salomon F 2020).

Die Funktionseinheit der Niere ist das sogenannte Nephron, bestehend aus dem Tubulussystem mit einem proximalen und distalen Anteil, sowie den Glomeruli, die von der Bowmanschen Kapsel umgeben sind. Strukturell wird zwischen Nierenmark (Medulla renalis) und Nierenrinde (Cortex renalis) unterschieden. Auf histologischer Ebene befinden sich im Nierenmark die größeren Gefäße und Leitungswege, wie Tubulusanteile, Henle-Schleife und Sammelrohr. In der Rinde hingegen befinden sich das Nephron und Anteile des Sammelrohres (s. Abbildung 1). Als Auffangbecken für den in der Niere produzierten und über die Nierenkelche (Calices renalis) transportierten Harn dient das Nierenbecken (Pelvis renalis). Von dort wird der Harn über die ableitenden Wege in die Harnblase geleitet und schließlich ausgeschieden (Silbernagl S 2018).

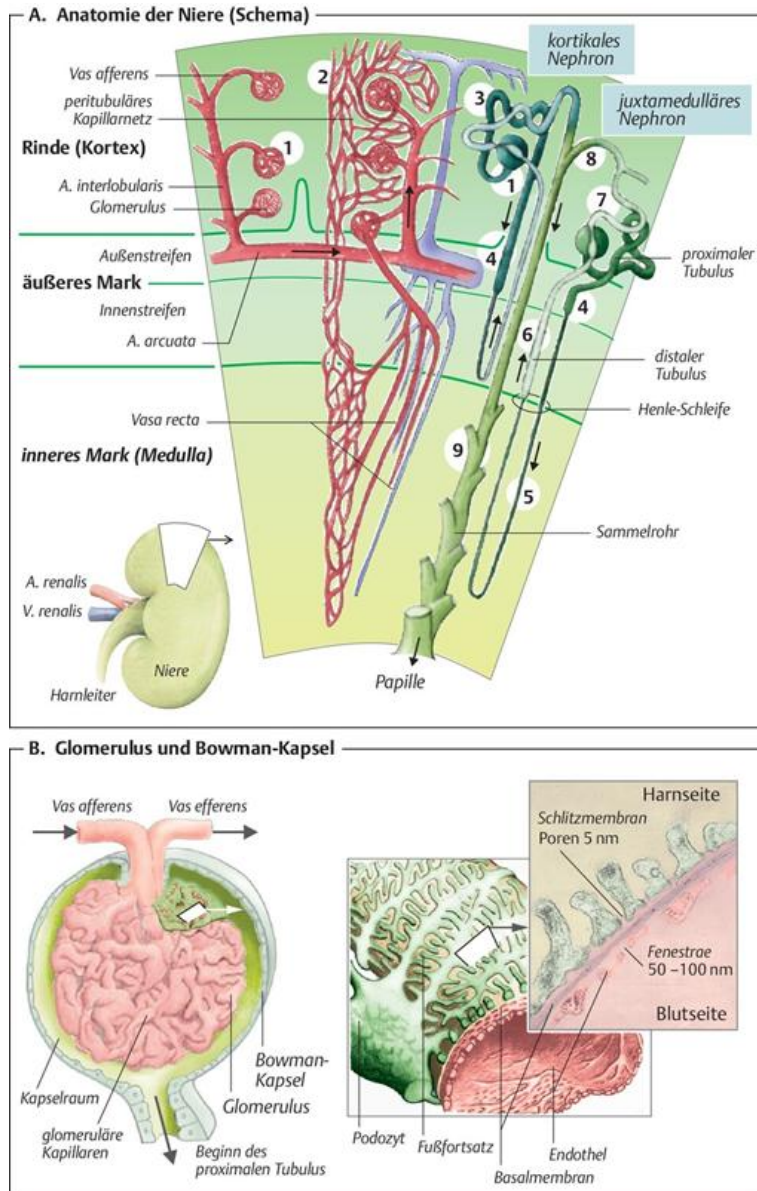


Abbildung 1. Anatomischer Aufbau der Niere (aus Silbernagl et al 2018) (11)

Die Aufgabe der Niere besteht im Wesentlichen darin über die Harnproduktion unerwünschte Stoffe aus dem Körper zu filtern und damit auch den Säure-Basen-Haushalt zu regulieren (Ogobuiro I 2023).

Die Bewältigung dieser Aufgabe startet in den zufließenden Gefäßen, durch die das Blut in die Glomeruli gelangt (Breves G 2022). In den Glomeruli erfolgt die Filtration des Blutes über eine Barriere, die aus einem die Kapillaren auskleidendem Endothel, der glomerulären Basalmembran und den Podozyten besteht und so den Primärharn produziert. Die Membran hält Blutbestandteile und Proteine zurück und lässt die zu filternde Stoffe passieren (Ogobuiro I 2023). Quantitativ wird diese Funktion in Form der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) bestimmt, diese ist druckabhängig. Die GFR ist Kriterium für die Funktionsfähigkeit der Niere

(Eckardt KU 2022). Weitere Kriterien sind Azotämie, Blutdruck und die Beschaffenheit des Urins (Proteinurie, Glukosurie, Hämaturie etc) (Lameire NH 2021). Das Tubulussystem ist der sich anschließende Abschnitt, in dem Resorption und Rückresorption von Elektrolyten und anderen Blut und Harnbestandteilen aus dem Primärharn stattfindet. Im proximalen Tubulus findet nach der Filtration im Glomerulum der Großteil der Resorption statt (Bökenkamp A 2010). Über Transporter Systeme werden hier gelöste Nährstoffe und Salze dem Körper wieder zurückgeführt. An den proximalen Tubulus schließt sich die Henle-Schleife als Intermediärtubulus zum distalen Tubulus an. Die Hauptfunktion des Intermediärtubulus ist die Konzentration des Harns durch Rückresorption der Flüssigkeit mittels osmotischer Prozesse (Gegenstromprinzip) (Marcoux AA 2021, Breves G 2022). Dies ist pharmakologisch von wichtiger Bedeutung (s. Abbildung 2).

Im distalen Tubulus sowie im Sammelrohr findet in geringerem Umfang Rückresorption statt, die durch die Macula densa, als Teil des juxtaglomerulären Apparates gesteuert wird und eine Kontrollinstanz darstellt (Peti-Peterdi J 2000). Hier wird eine geregelte Feinabstimmung vorgenommen, die über dieses sogenannte tubuloglomeruläre Feedbacksystem reguliert wird. Diese Aufgabe übernehmen speziell die Haupt- und Zwischenzellen, die jeweils auf den Transport spezifischer Salze spezialisiert sind (Roy A 2015). Die Hauptzellen dienen der Natriumregulation, die Aldosteron abhängig ist. Hingegen steuern die Zwischenzellen (intercalated cells), unterteilt in Typ A und Typ B Zellen, den Säure-Base- Haushalt.

Die Typ A Zellen können eine Alkalisierung und die Typ B Zellen eine Azidierung des Blutes verursachen (Roy A 2015) (s. Abbildung 2).

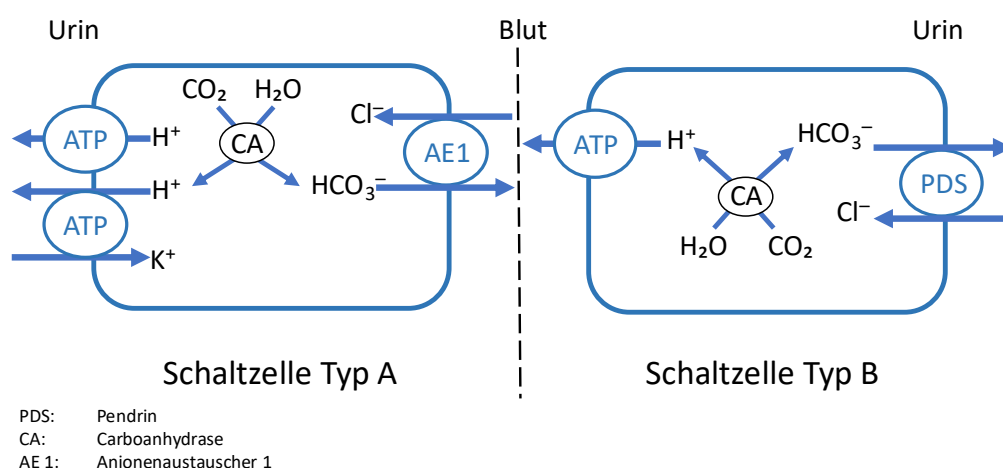


Abbildung 2: Schaltzellen Typ A: Intrazellulär entsteht durch die Carboanhydrase aus H_2O und CO_2 Bicarbonat (HCO_3^-). Dies wird durch den Anionenaustauscher 1 ans Blut abgegeben, was zu einer Alkalose führt.

Schaltzellen Typ B: Das durch die Carboanhydrase Reaktion entstandene Bicarbonat wird an das Lumen (Urin) abgegeben. Gleichzeitig werden Protonen (H^+) produziert, was in Summe zu einer Senkung des pH-Wertes und damit einer Azidose führt.

Außerdem wird im distalen Tubulus und Sammelrohr ebenso wie in der Henle-Schleife eine passive Harnkonzentration vorgenommen, die ebenfalls durch das Gegenstromprinzip erreicht wird.

Der oben genannte juxtaglomeruläre Apparat ist verantwortlich für die Freisetzung und Produktion von Renin aus Granula Zellen. Renin ist ein hormonähnliches Enzym, das das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert und somit zusätzlich den Wasser- und Elektrolythaushalt sowie den Blutdruck reguliert (Breves G 2022).

Das in der Niere produzierte Renin wird freigesetzt, sobald eine verminderte Nierendurchblutung im juxtaglomerulären Apparat registriert wird. Renin spaltet das aus der Leber stammende Angiotensinogen zu Angiotensin I, das durch das Angiotensin- Converting-Enzym (ACE) in Angiotensin II umgewandelt wird (Patel S 2017). ACE ist ein in der Lunge produziertes Enzym, eine Peptidase, die in 2 Isoformen vorliegt (Khurana V 2022). Eine der enzymatischen Funktionen ist die Hydrolysierung von Angiotensin I zu Angiotensin II. Dies hat aufgrund der vasokonstriktorisches Wirkung einen Blutdruckanstieg zur Folge. Eine weitere Funktion von ACE ist der Abbau von Bradykinin, woraus ebenfalls eine Vasokonstriktion resultiert. Diese Funktionen wird in der Pharmakologie genutzt, um mittels ACE-Hemmern die blutdrucksenkende Wirkung zu erzielen (Giestas A 2010, Brewster UC 2004). Diese gehören zur Gruppe der First-line Arzneimittel zu Behandlung von Hypertonie nach ESC (European Society of Cardiology) (Society 2018).

Angiotensin II führt außerdem zu einer Erhöhung des Aldosteron Spiegel (Mulrow 1999), des Vasopressin Spiegels (Heavner MS 2021) und zu einer Stimulation des Sympathikus, kann aber auch die Zellteilung stimulieren (Fyhrquist F 1995). Die Wirkung auf den Herzmuskel wird durch die Aktivierung des Typ-1-Angiotensin-II-Rezeptor (AT1) und sekundär durch die Blutdruckerhöhung vermittelt. Durch die AT1-Rezeptoren wird eine gesteigerte Mitose induziert, da sich die AT1-Rezeptoren in der Zelle in der Region von Mitochondrien und Kern befinden (Eckenstaler R 2021). Diese Effekte führen zu einer linksventrikulären Hypertrophie sowohl durch die mitogenen Wirkung, also auch sekundär durch die Drucküberladung. Diese Theorie bezüglich des AT1 Rezeptors wird allerdings kontrovers diskutiert, da die *in vitro* Beobachtungen im Tiermodell nicht gestützt werden konnten (Zouein FA 2021, Sparks MA 2021). Außerdem ist das RAAS zwar an der Hypertrophieinduktion im Herzen beteiligt aber nicht die alleinige Ursache, da bei chronischer Nierenerkrankung nach Inhibition des RAAS eine LVH nicht verhindert werden konnte (Akhtar H 2022).

Eine weitere endokrine Funktion der Niere ist die Bildung von Erythropoetin (EPO) das beim erwachsenen Säuger in der Nierenrinde gebildet wird und im Knochenmark die Erythropoese anregt (Jelkmann 2013, Breves G 2022). Die Produktion von EPO findet hauptsächlich in den

peritubulären Fibroblasten der Niere statt und wird durch den Sauerstoffpartialdruck gesteuert (Schoener B 2023).

Bei Nierenerkrankungen ist häufig eine verminderte EPO-Produktion zu beobachten und führt zu einer nicht-regenerativen Anämie.

Ebenfalls in der Niere produziert werden Transmembranproteine, wie beispielsweise der Anti-Aging Faktor Klotho (Lim K 2015). Klotho, sowie FGF-23, Parathormon und Vitamin D regulieren den Calcium- und Phosphatstoffwechsel (Portales-Castillo I 2022). FGF-23 und Klotho binden an denselben Rezeptor, wobei Klotho als Co-rezeptor fungiert, was dazu führt, dass spezifische Signale ausgesendet werden. Somit entsteht eine essentielle Abhängigkeit (Kurosu H 2009). FGF- 23 ist ein Wachstumsfaktor aus der Gruppe der Fibroblasten-Wachstumsfaktoren von denen 23 beschrieben sind. Die dazugehörigen Rezeptoren sind die Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptoren (FGFR), von denen 4 beschrieben sind (S. K. Grabner A 2017).

Die Niere ist ebenfalls in der Lage weitere Hormone wie Endotheline und Eicosanoide zu bilden, sowie Hormonstufen wie in der Vitamin D Kaskade zu aktivieren (Breves G 2022). Endotheline sind Peptidhormone, die durch ihre vasokonstriktiven Eigenschaften auch eine wichtige Rolle in der Funktion aber auch in der Pathologie der Niere haben. Es liegen 3 Isoformen vor: ET-1, ET-2 und ET-3 (Raina R 2020).

Eicosanoide bestehen aus oxidativ veränderten mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Ihre Funktionen sind vielseitig im Zuge von Entzündungen, Gerinnung und der Funktion von Organsystemen lokal an ihrem Entstehungsort (Calder 2020).

Das nutritiv aufgenommene oder UV-induziert synthetisierte Vitamin D₃ wird in der Leber hydroxyliert, dabei entsteht Calcidiol, was anschließend in der Niere erneut hydroxyliert wird. Die daraus resultierende aktive Form, Calcitriol, reguliert die Calciumaufnahme durch Darm und Niere (Jean G 2017). Dies ist auch praxisrelevant und sollte bei Vorliegen einer Nierenerkrankung in die Therapie einfließen, sowohl in Form von diätetischen Maßnahmen, bei denen spezifische Tagesmengen von Calcium- und auch Phosphataufnahme definiert sind, als auch medikamentell (kalziumhaltige Phosphatbinder) (Foundation, K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease 2003).

1.2. Herz

Das Herz als Teil des Herz-Kreislaufsystems besteht aus 4 Kammern, die jeweils rechts und links als Vor- und Hauptkammer angeordnet sind (Salomon F 2020). Daraus ergibt sich die Unterteilung von zwei Kreisläufen, die jeweils von einer Seite des Herzens reguliert werden. Der Lungenkreislauf durch die rechte Seite des Herzens, der Körperkreislauf durch die linke Seite des Herzens (Breves G 2022).

Die embryonale Entwicklung des Herzens ist von grundlegender Wichtigkeit für den ganzen Organismus, was der Grund dafür ist, dass sich das Herzkreislaufsystem als erstes entwickelt. Die Entstehung des Herzens beginnt mit der Bildung des mesodermalen Herzschlauches, der sich zu einer Herzscheife entwickelt. Die Aufteilung in ein linkes und rechtes Herz entsteht im Zuge von Segmentierungsprozessen, die sich durch eine Rotation in ihre endgültige Position bewegen (Mathew P 2023).

Anatomisch ist das Herz vom Herzbeutel umgeben und befindet sich thorakal im ventralen Mediastinum. Es besteht aus 3 Schichten, dem Endokard, Myokard und Epikard (Nickel R 2004).

Das rechte Herz hält den Lungenkreislauf aufrecht und besteht aus Vorhof (Atrium) und Kammer (Ventrikel). Im rechten Atrium mündet die Vena cava, die venöses (sauerstoffarmes) Blut in das rechte Herz befördert. Das Blut wird anschließend vom rechten Ventrikel angesaugt, die Kontraktion des Vorhofs befördert lediglich 30% des Blutes in den Ventrikel (Larsen, Physiologie des Herzens und des Kreislaufs 2016). Getrennt sind rechter Ventrikel und Atrium durch die Trikuspidalklappe, die sich bei Einstrom öffnet. Durch die Arteria pulmonalis gelangt das Blut in die Lunge und wird mit Sauerstoff angereichert. Die Pulmonalarterie wird durch die Pulmonalklappe vom rechten Ventrikel getrennt. Die Herzklappen steuern hierbei die Flussrichtung (Breves G 2022, Nickel R 2004).

Das linke Herz wiederum versorgt den Körperkreislauf. Über die Vena pulmonalis wird sauerstoffreiches Blut aus der Lunge in den linken Vorhof geleitet. Dieser ist ähnlich wie im rechten Herzen durch eine Klappe vom Ventrikel getrennt, der Bicuspidal- bzw. Mitralklappe. Auch in der linken Herzkammer erfolgt der Blutfluss passiv durch das Ansaugen und nur etwa 30% aktiv durch die atriale Kontraktion. Das Blut gelangt anschließend durch die Aortenklappe in die Aorta und wird durch den Körper geleitet, um diesen und dessen Organe mit Sauerstoff zu versorgen. Das sauerstoffarme Blut gelangt schließlich wieder in die Vena cava (Salomon F 2020, Breves G 2022).

Diese Saug-Pump-Funktion des Herzens erhält den Herzkreislauf aufrecht, der durch ein autonomes elektrisches Reizleitungssystem gesteuert wird. Dadurch entsteht ein Zusammenspiel der einzelnen Funktionsstellen, die exakt die Kontraktion (Systole) und Erschlaffung (Diastole) des rechten und linken Herzens bedingen. Die Systole gliedert sich hierbei in eine Anspannungs- und Auswurfphase, die Diastole in eine Entspannungs- und Füllungsphase (Heiss 1989). Der Mechanismus, der dazu führt, dass sich das Herz links- wie rechtsseitig simultan an Schwankungen der Vorlast (Enddiastolisches Volumen) und Nachlast (entgegenwirkender Gefäßwiderstand) anpasst, nennt man Frank-Starling Mechanismus (Delicce AV 2023).

Die Innervation des Herzens ist durch das vegetative Nervensystem gesteuert, was bedeutet, dass keine bewusste Erregungsweiterleitung erfolgt, sondern viszero-afferente und viszero-efferente sympathische und parasympathische Fasern die Funktion kontrollieren. Der Sympathikus wirkt in diesem Fall leistungssteigernd auf das Herz ein, der Parasympathikus reguliert dem entgegen (Huang WA 2017). Hier ist der Sinusknoten im rechten Vorhof als zentrales Schaltzentrum zu sehen, in dem das Aktionspotential erzeugt wird, was zur Systole führt (Larsen, Physiologie des Herzens und des Kreislaufs 2016). Die hierfür nötige Zellpopulation sind die Schrittmacherzellen, die vermehrt im Sinusknoten zu finden sind. Die Erregung läuft weiter über den AV-Knoten, der aus Ersatzschrittmacher dient, zum His-bündel und über die Tawara-Schenkel in die Purkinje-Fasern (Silbernagl S 2018, Larsen, Physiologie des Herzens und des Kreislaufs 2016).

Hierbei sind primär Kalium-, Natrium- und Kalziumkanäle beteiligt. Während des Ruhemembranpotentials (-90mV) sind Kaliumkanäle (K^+) geöffnet, bei Anstieg bis zum Schwellenpotential werden die Natriumkanäle (Na^+) geöffnet (Depolarisation), die schnell nach der initialen Spitze wieder inaktiviert werden. Es öffnen sich anschließend andere Kaliumkanäle (K^+), was zur Repolarisation führt und durch das Öffnen der Kalziumkanäle (Ca^{2+}) entsteht eine Plateauphase. Sobald sich die Kalziumkanäle (Ca^{2+}) wieder schließen repolarisiert sich die Zelle wieder bis zur Ruhephase (-90mV) (MacLeod 1991, Breves G 2022).

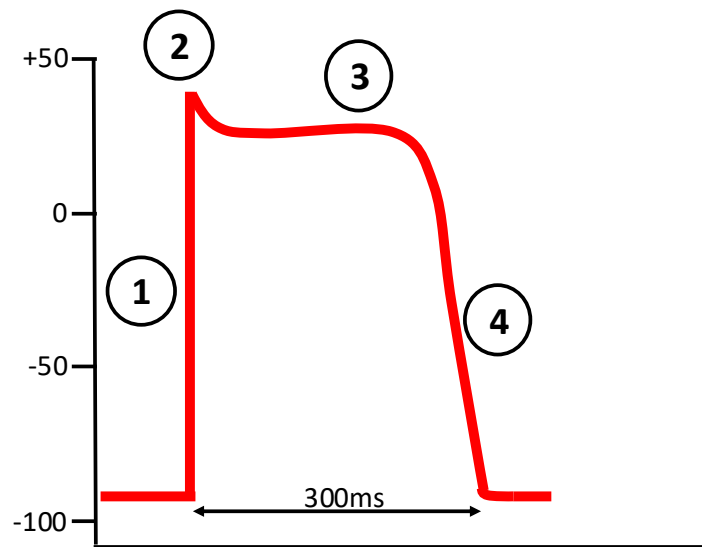


Abbildung 3 Aktionspotential einer Herzmuskelzelle

- 1: Depolarisation
- 2: initiale Spitze
- 3: Plateauphase
- 4: Repolarisation

Während der Kontraktion bindet das Kalzium, was größtenteils aus dem sarcoplasmatischen Retikulum stammt an Troponin C, was die Wahrscheinlichkeit einer Interaktion von Myosin mit Aktin im Sarkomer erhöht. Damit verkürzt sich durch die entstandenen Querbrücken das Sarkomer und eine Muskelkontraktion findet statt. Sobald der Calciumgehalt sinkt, beginnt die Deaktivierung und der Abbau der Querbrücken, was somit die Relaxation eingeleitet (Kreutziger KL 2011).

Der rechte Vorhof hat außerdem eine weitere wichtige endokrine Funktion, indem es das atriales natriuretisches Peptid (ANP) bildet. Sowohl ANP und das B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) werden hauptsächlich im Herzen gebildet und führen über die Bindung an den natriuretischen Peptid Rezeptoren (NPR), membranständige Guanylatzyklen, zu einem Anstieg von cGMP im Zielgewebe (Nakagawa Y 2019). Da beide Hormone vermehrt ausgeschüttet werden, sobald sich Vorhof (ANP) oder Ventrikel (BNP) dehnen, sind sie in der Medizin von klinischer Relevanz (Christ und Mueller 2008).

1.3. Kreislaufsystem

Wie oben beschrieben unterteilt sich der Herzkreislauf in Lungen- und Körperkreislauf jeweils gesteuert durch rechtes und linkes Herz. Die beiden Kreisläufe unterscheiden sich nicht nur in ihrer Länge, sondern auch in den herrschenden Druckverhältnissen. Das bedeutet, dass es sich beim Körperkreislauf, dem „Großen Kreislauf“, um ein Hochdrucksystem und dem Lungenkreislauf, dem „Kleinen Kreislauf“ um ein Niederdrucksystem handelt (Silbernagl S 2018) (s. Abbildung 4).

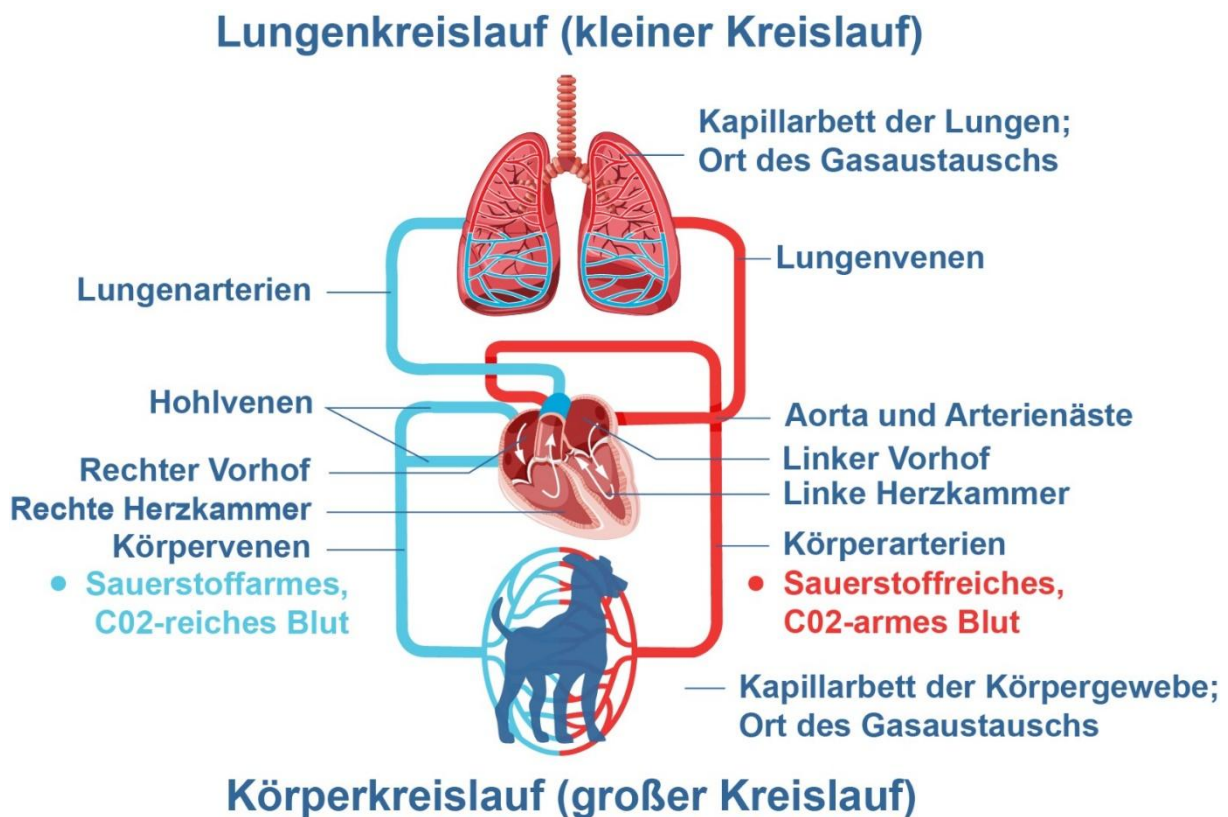


Abbildung 4 Lungen- und Körperkreislauf

Der Kreislauf entwickelt sich beim Säugetier zunächst ohne abgeschlossenen Lungenkreislauf, da sich dieser durch die fehlende Lungenatmung erst postnatal entwickelt. Der Gasaustausch erfolgt maternal über die Plazenta. Intra- und extrakardial sind daher Direktverbindungen vorhanden, die den Lungenkreislauf und das Portalsystem umgehen, hierzu zählen kardial das Foramen ovale, der Ductus arteriosus Botalli und hepatisch der Ductus venosus hepatis. Es kommt also zur Vermischung des Sauerstoffgehaltes, daher wird von Mischblut gesprochen (Bernuth 2003). Nach der Geburt entfaltet sich die Lunge, was

durch die Veränderung der Druckverhältnisse und zusätzliche Muskelkontraktion zum Verschluss der oben genannten Verbindungen führt (Breves G 2022).

Das Gefäßsystem, das den postnatalen Blutkreislauf aufrecht hält, besteht aus unterschiedlichen Gefäßarten, die jeweils entweder zuleitende oder ableitende Funktion haben. Für das Verständnis der Kreislaufsystems sind gewisse physikalische Gesetze notwendig, wie das Hagen-Poiseuille-Gesetz, dass den Widerstand abhängig ist von dem Gefäßradius, durch den ein laminarer Strom fließt (Wollborn J 2020).

$$\dot{V} = \frac{dV}{dt} = \frac{\pi \cdot r^4}{8 \cdot \eta} \frac{\Delta p}{l}$$

Abbildung 4: Berechnung des Volumenstrom. Volumenstrom = (Kreiszahl pi x Radius⁴ / 8 x dynamische Viskosität) x (Druckdifferenz / Länge)

Laminar bedeutet, dass das Blut in der Mitte des Gefäßes schneller fließt als entlang der Wände. Als Grundlage ist hier das Ohm'sche Gesetz zu sehen. Diese physikalische Regel lässt sich allerdings nur eingeschränkt anwenden, da Gefäße keine starren Röhren sind und die Viskosität von Blut variabel ist.

Die Reynold- Zahl definiert, ob ein Fluss laminar oder turbulent ist (Breves G 2022).

$$Re = \frac{\rho \cdot v \cdot d}{\eta}$$

Abbildung 5: Berechnung der Reynold-Zahl. Reynold-Zahl = Dichte x Geschwindigkeit x Länge / dynamische Viskosität

Auch das Laplace-Gesetz das den Zusammenhang zwischen Wandspannung, Druck und Wanddicke erklärt, wobei der transmurale Druck der Differenz zwischen intra- und extravasalem Druck entspricht (Fowler 1971).

$$K = P \times \frac{r}{2 \times d}$$

Abbildung 6
Wandspannung = transmuraler Druck x Radius / 2 x Wanddicke

Parallel zum Blutkreislauf existiert das Lymphsystem, dass in erster Linie eine immunologische Bedeutung hat (Ozdowski L 2023).

Mit diesen Grundlagen lässt sich die Funktion der Gefäße und deren Aufgabe das Blut zu transportieren besser verstehen.

Das Gefäßsystem lässt sich in das arterielle und venöse System unterteilen. Im arteriellen System wird das Blut mit einem systolischen Blutdruck von 120mmHg durch den Körperkreislauf und mit 20mmHg durch den Lungenkreislauf gepumpt. Diese Drücke sind nötig, um den Volumenstrom aufrecht zu erhalten. Das Blut fließt beginnend in der Aorta über die Arterien und die Arteriolen in das Kapillarnetz und wird anschließend in das venöse System geleitet, in dem sich den Großteil des Blutes befindet. In den Kapillaren findet der Austausch mit dem umliegenden Gewebe statt. Es werden sowohl Sauerstoff als auch Nährstoffe, Elektrolyte, Hormone und Toxine semipermeabel durchgelassen (Larsen, Physiologie des Herzens und des Kreislaufs 2016, Breves G 2022).

Es stehen in der Medizin mehrere Möglichkeiten zur Verfügung, um die im Körper herrschenden Druckverhältnisse zu messen. Der Blutdruck kann sowohl direkt als auch indirekt gemessen werden. Die direkte Messung erfolgt intravasal über einen arteriellen Zugang und erfasst somit die Pulswelle direkt (Saugel B 2020). Für die indirekte Methode werden die Gefäße mittels eines extern aufgebauten Druckes komprimiert und sobald der externe Druck den Gefäßdruck nicht mehr überschreitet, kann der nun wieder stattfindende Blutfluss dargestellt werden. Die Messung kann sowohl auskultatorisch (Riva-Rocci), palpatorisch oder oszillatorisch erfolgen (Hsiang TY 2008).

2. Pathologie

2.1. Niere

In der Niere können unterschiedliche pathologische Veränderungen vorliegen. So kann die Niere fehlerhaft (Dysplasie) oder unvollständig entwickelt sein (Aplasie) sowie unterentwickelt sein (Hypoplasie) oder gar fehlen (Agenesie). Missbildungen können einseitig oder beidseitig auftreten. Sie können auch familiär oder hereditär auftreten.

Hierzu zählen Nierenzysten, die in gesteigerter Form auch als polyzystische Nierenerkrankung oder gar Zystenniere auftreten können. Zysten können auch perirenal als Pseudozysten gebildet werden (Gimpel C 2020).

Auch tubuläre Dysplasien sind beschrieben wie das Fanconi-Syndrom, das eine Absorptionsstörung im proximalen Tubulus darstellt (Keefe P 2023).

Erworbene Nierenerkrankung können vaskulär, degenerativ, entzündlich, funktionell oder neoplastisch bedingt sein.

Niereninfarkte als Vertreter der vaskulären Erkrankungen, treten in Folge von Gefäßverschlüssen auf und können bei hochgradigem Auftreten zur Schrumpfniere führen. Die Ursachen können Gefäßläsionen, Embolien, Thrombophilie oder idiopathisch sein (Faucon AL 2018).

Weitere Vertreter von pathologischen Veränderungen der Niere, ausgelöst durch einer gestörten Nierendurchblutung sind Nekrosen des Nierenmarks und der Nierenrinde (Baumgärtner 2020).

Degenerative Veränderungen können glomerulär oder tubulär auftreten.

Zu den glomerulären Veränderungen gehören Sarkoidose, Amyloidose, Sklerose sowie Lipidose. Sarkoidose ist eine systemische Erkrankung, die sowohl glomeruläre als auch tubulointerstitielle Schäden auslöst (Kaaroud H 2008). Bei Amyloidosen lagern sich in erster Linie fehlgefaltete Eiweiße zu Fibrillen in diversen Organen ab, was massive Schäden anrichtet und zum Organversagen führen kann. Sekundär können die Ablagerungen auch zu Entzündungsreaktionen führen werden (Siligato R 2021). Glomerulosklerose in globaler oder fokal segmentaler Form führt aufgrund von Läsionen im Filtrationsapparat zur Proteinurie und nephrotischem Syndrom (Guruswamy Sangameswaran KD 2023). Als nephrotisches Syndrom wird das gemeinsame Auftreten von Proteinurie, Hypoproteinämie und darauffolgende Ödembildung beschrieben. Es können gegebenenfalls Hyperlipoproteinämie sowie

Thrombophilie auftreten (Rieder SC 2019). Aufgrund von glomerulär eingelagerten Schaumzellen entsteht eine glomeruläre Lipidose (Faraggiana T 1987).

Tubulusnephrosen treten als nicht entzündliche Nierenerkrankung ischämisch, toxisch und in Folge von Speicherkrankheiten auf. Ischämische Tubulusnephrosen können durch Hämoglobin-, Myoglobin- und Bilirubinämie ausgelöst werden (Baumgärtner 2020). Toxine, die zu entsprechendem Tubulusschäden führen können sind beispielsweise Ethylenglykol, das zu einer metabolischen Azidose und der Entstehung von Kalziumoxalatkristallen führt, die entsprechend tubuläre Schäden anrichten (Ringler S 2018). Auch nephrotoxische Pflanzenbestandteile können degenerative Prozesse einleiten, was auch zunehmend wichtiger wird, da sich die Phytotherapie immer größerer Beliebtheit erfreut (Pearson A 2022). Nephrosen werden auch oft durch systemische Grunderkrankungen ausgelöst wie Diabetes mellitus oder Bluthochdruck (Sourij H 2023, Carriazo S 2020). Eine Hypertension führt unabhängig von der Ursache zu chronischen Veränderungen wie einer Sklerose, diese ist neben fibrotischen Veränderungen ebenfalls bei Diabetes nachweisbar (Gaspert A 2023).

Speicherungsneuroprien können durch Pigmenteinlagerungen entstehen, hierzu zählen Bilirubin, Hämoglobin, Myoglobin, Lipofuszin oder Melanin, die jeweils nephrotoxisch wirken und das Tubulussystem schädigen (Giuliani KTK 2019).

Auch Nephrokalzinosen, die eine Verkalkung der Niere beschreiben, sind eine Form der Nephrose. Diese können durch eine Vielzahl von Erkrankungen ausgelöst werden, die zu einer Störung des Kalziumstoffwechsels führen (Vaidya SR 2023).

Entzündliche Veränderungen der Niere können in glomeruläre und interstitielle Entzündung unterschieden werden. Auch eine Unterscheidung der Verlaufsform in akut, subakut und chronisch ist möglich, sowie die Verteilung in diffus oder fokal.

Die Glomerulonephritis ist oft Ursache für das Entwickeln einer Niereninsuffizienz, sie kann primär oder sekundär auftreten.

Bei der Entstehung von Glomerulonephritiden spielen Immunkomplexe und deren Ablagerung in den Glomeruli eine wichtige Rolle, aber auch genetische Risikofaktoren sind von großer Bedeutung. Die Klassifizierung der Glomerulonephritiden ist auf verschiedene Arten möglich und lässt sich beispielsweise sowohl nach dem Läsionsmuster als auch nach der Pathogenese vollziehen (Anders HJ 2023, Baumgärtner 2020). Letztere Einteilung nach der Pathogenese hat den Hintergrund, dass eine direkte therapeutische Konsequenz aus der Zugehörigkeit in die jeweilige Klasse entsteht.

Die Unterteilung erfolgt in infektiös (bakteriell, viral), autoimmun (Beispiel: IgA-Nephropathie, Lupus-Nephritis), alloimmun (Beispiel: nach Nierentransplantation), autoinflammatorisch

(Beispiel: familiäres Mittelmeerfieber) und monoklonal Gammopathie-bedingt (Beispiel: malignes Myelom, Lymphom) (Anders HJ 2023, Floege J 2016).

Die Einteilung nach Art der Läsion unterscheidet die exsudative Form, bei der Entzündungsmerkmale wie eine Neutrophilie vorherrschen, von der proliferativen, bei der die Zellzahl zunimmt, sowie ihren Ablagerungsort (mesangial, mesangiokapilläre, intra- und extrakapillär). Des Weiteren sind mesangial-sklerosierende und membranöse Glomerulonephritiden beschrieben (Chadban SJ 2005, Gunawardena KW 2018).

Allen diesen Formen ist eine Entzündung der Glomeruli gemein, die zu einer Störung der Filterfunktion der Niere führt.

Die interstitiellen Nephritiden lassen sich nach dem Verlauf der Erkrankung in akut und chronisch sowie nach der Art der Entzündung in eitrig und nicht- eitrig unterscheiden. Bei einer eitrigen interstitiellen Nephritis mit Beteiligung des Nierenbeckens spricht man von einer Pyelonephritis. Histologisch infiltrieren aufgrund einer tubulären Nekrose Entzündungszellen, die sich in ihrer Differenzierung je nach Ätiologie unterscheiden. Fibrose, Ödembildung und Atrophie sind die Folge und haben auch Einfluss auf den Verlauf (Rankin AJ 2020). Erreger wie Streptokokken, E. coli, Pseudomonaden oder Leptospiren führen zu einer aufsteigenden Infektion und können auch häufig Resistenzen aufweisen, was immer wieder zur Diskussion bezüglich der Therapie führt (Shigemura K 2022). Auch chronische Verläufe können auftreten und schlussendlich zum Nierenversagen führen.

Als Ursache für Nephritiden kommen vor allem Medikamente (Antibiotika, NSAIDs etc), als auch Infektionen mit Bakterien, Parasiten (Stephanurus dentatus beim Schwein, Toxocara canis beim Hund) und Viren (humaner Hantavirus, Canine Hepatitis contagiosa durch Adenovirus 1, Equine infektiöse Anämie durch Lentivirus), sowie Toxine, metabolische oder physikalische Ursachen in Frage (Dos Reis D 2022, Strutz F 2018, Baumgärtner 2020).

Neoplasien der Niere können sowohl benigne als auch maligne sein. Es handelt sich um epitheliale Adenome oder Karzinome, sowie Übergangszellkarzinome selten können auch embryonale Tumore entstehen, wie das Nephroblastom (Wilms Tumor) oder Lymphome (V.a. Katze) entstehen (Balis F 2021, Burgess KE 2019). Es stehen mittlerweile auch Biomarker zur Verfügung, die zur nicht-invasiven Diagnose- und Prognosestellung eine hohe Bedeutung haben (Zeuschner P 2021, Liu J 2022). Eine Metastasierung in die Niere anderer Primärtumore ist ebenfalls möglich (Krastel 2017).

Eine weitere Pathologie der Niere ist das Entstehen einer Hydronephrose, die sowohl angeboren als auch erworben auftreten kann. In jedem Fall führt ein teilweise oder komplett

gestörter Harnabfluss durch den erhöhten Druck zur Dilatation und Atrophie von Nierengewebe (Laquerre 2020, Choi M 2022).

Funktionelle Störungen der Nieren, auf deren Ätiologie bisher eingegangen wurde können in akute und chronische Form zusammengefasst werden. Bei der akuten Form handelt es sich um eine vorübergehende Schädigung der Nierenfunktion, die prärenale, intrarenale oder postrenale Auslöser hat (Merker 2022).

Prärenales akutes Nierenversagen steht stets mit einer mit einer renalen Minderperfusion in Zusammenhang, die aufgrund eines Herzkreislaufproblems entsteht. Postrenals akutes Nierenversagen wird durch eine Obstruktionsstörung der harnableitenden Wege verursacht. (Intra-)Renale Ursachen wurden bereits besprochen (Larsen, Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege 2016).

Eingeteilt wird akutes Nierenversagen nach AKIN (Acute Kidney Injury Network) in 3 Stadien: Stadium I: 1,5-2-facher Kreatininanstieg, erhöhter Urinabsatz von weniger als 0,5ml/kg/h für mindestens 6 Stunden, Stadium II: 2-3-facher Kreatininanstieg, erhöhter Urinabsatz von weniger als 0,5ml/kg/h für mindestens 12 Stunden, Stadium III: mehr als 3-facher Kreatininanstieg, erhöhter Urinabsatz von weniger als 0,3ml/kg für mehr als 24 Stunden oder Anurie (Mehta RL 2007).

Wenn die Nierenerkrankungen nicht vollständig ausheilen, kann je nach Erkrankung mit unterschiedlicher Progression, als gemeinsame Endstrecke eine chronische Nierenerkrankung entstehen. Chronische Niereninsuffizienz kann nach K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) ebenfalls in verschiedene Stadien eingeteilt werden (Foundation, K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease 2003, Foundation, KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update 2012). Die Kriterien hierfür sind die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) eingeteilt in 5 Stadien und nach Laborparameter in Initialphase, kompensierte Retentionsphase, dekomensierte Retentionsphase, terminale Phase bzw. Urämiephase. Harnpflichtige Laborparameter sind im Blut als Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C und SMDA, deren Erhöhung als Azotämie bezeichnet wird, sowie Serumelektrolyte und Serumalbumin, definiert sind. Auch Harnparameter sind verändert, wie Proteinurie und niedriges spezifisches Gewicht. Diese Stadien sind wichtig für die Leitlinie zur Therapie (Kidney Disease Group: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work 2021).

Tabelle 1: Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach Laborparametern.

Stadium 1	Initialphase	GFR vermindert, Labor unauffällig, keine Symptome
Stadium 2	kompensierte Retentionsphase	GFR stärker vermindert, Laborwerte verändert, milde/keine Symptome
Stadium 3	dekompensierte Retentionsphase	GFR stark vermindert, Laborwerte verändert, stärkere und mehr Symptome
Stadium 4	terminale Phase	Nierenversagen, Endstadium

Tabelle 2: Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach GFR.

Stadium 1	GFR > 90	Normale Nierenfunktion
Stadium 2	GFR 60-89	Ggr. Einschränkung
Stadium 3	GFR 30-59	Mgr. Einschränkung
Stadium 4	GFR 15-29	Hgr. Einschränkung
Stadium 5	GFR <15	Chronisches Nierenversagen

In der Tiermedizin wird nach IRIS (International Renal Interest Society) -Stadien mit Hilfe von Parametern wie Serumkreatinin, Symmetrisches Dimethylarginin (SDMA), Protein/Kreatininquotient im Urin (UPC) und Blutdruck eingeteilt, die ebenfalls die Therapieleitlinien definieren (Boyd LM 2008, (IRIS) 2023).

Tabelle 3: IRIS (International Renal Interest Society) Stadien

Stadium 1	Kreatinin < 140 µmol/l	SDMA < 18 µg/dl	UPC < 0,2	Blutdruck: normotensiv bis hgr. hypertensiv
Stadium 2	Kreatinin 140- 250 µmol/l	SDMA 18-25 µg/dl	UPC 0,2- 0,4	
Stadium 3	Kreatinin 250- 440 µmol/l	SDMA 25-38 µg/dl	UPC 0,2- 0,4	
Stadium 4	Kreatinin > 440 µmol/l	SDMA > 38 µg/dl	UPC > 0,4	

Eine Empfehlung zur routinemäßigen Kontrolle von FGF-23, das bei chronischer Nierenerkrankung ansteigt, und Klotho, das bei chronischer Nierenerkrankung abfällt (Drew DA 2017), gibt es noch nicht, könnten aber nützliche Parameter sein (Isakova T 2011). Eine

Veränderung von Klotho und FGF-23 in Kombination mit reduziertem Vitamin D-Spiegel und Parathormon-Anstieg und den daraus resultierenden Folgen im Calcium- und Phosphatstoffwechsel zeigen sich als sekundärer renaler Hyperparathyreoidismus (Almquist M 2020, Yajima A 2022).

Bei fortgeschrittener Erkrankung steigt die Mortalitätsrate, wobei Herz-Kreislaufversagen überrepräsentiert ist (Webster AC 2017).

2.2. Kardiorenales Syndrom

Das kardiorenale Syndrom ist durch ein gleichzeitiges Auftreten sowohl einer Herz- als auch einer Niereninsuffizienz gekennzeichnet. Die Verbindung zwischen Niere und Herz kann bidirektional erfolgen und bezieht sich auf direkte und indirekte Einflüsse, die Folge der jeweiligen Erkrankungen darstellen. Gänzlich ist allerdings die Verbindung beider Organe und der Grund für das Auftreten eines kardiorenalen Syndroms nicht geklärt (B. A. Ronco C 2018). So können sowohl hämodynamische, (neuro-)hormonelle oder auch entzündliche Veränderungen dazu führen, dass ein Einfluss auf das jeweils andere Organ ausgeübt wird. Erschwerend kommt hinzu, dass diese sich zusätzlich auch gegenseitig beeinflussen und daher auch immer im Gesamtzusammenhang gesehen werden müssen (Kumar U 2019, McCallum W 2023). Für die Bewertung spielen daher Biomarker sowohl bei Menschen als auch bei Tieren eine wichtige Rolle (Fan PC 2018, Kumar U 2019).

Aufgrund der variabel auftretenden Erkrankungsstadien und Verläufe, die es sowohl bei Niereninsuffizienz als auch bei Herzinsuffizienz gibt, lässt sich das kardiorenale Syndrom (KRS) ebenfalls in Unterschiedliche Formen einteilen (H. M. Ronco C 2008) (s. Tablette 4).

Tabelle 4: Einteilung der kardiorenalen Syndrom.

Typ 1	Akut kardiorenal	Akute Herzinsuffizienz	Folge: akute Niereninsuffizienz
Typ 2	Chronisch kardiorenal	Chronische Herzinsuffizienz	Folge: chronische Niereninsuffizienz
Typ 3	Akut renokardial	Akute Niereninsuffizienz	Folge: akute Herzerkrankung
Typ 4	Chronisch renokardial	Chronische Niereninsuffizienz	Folge: chronische/akute Herzinsuffizienz
Typ 5	Sekundär kardiorenal	Systemische Grunderkrankung	Folge: akut/chronische Herz- und Niereninsuffizienz

In der Tiermedizin ist keine konkrete Einteilung vorgenommen worden, allerdings lässt sich die humanmedizinische Klassifizierung übertragen, dass sich die Krankheitsbilder ähneln (Orvalho JS 2017). Ein Konsensus wurde 2015 erklärt, in diesem wurden Begriffe, sowie eine

Gruppierung des Krankheitsbildes nach ihrer Ätiologie definiert. Auch hier wird betont, dass die Pathophysiologie der des Menschen nahesteht (Pouchelon JL 2015).

Die Pathomechanismen sind komplex und umfassen sowohl hämodynamisch, neurohormonelle, inflammatorische und metabolische Prozesse.

Hämodynamische Effekte führen zu einer bidirektionalen Beeinflussung der beiden Organsysteme. So haben Bluthochdruck, Anämie durch EPO-Mangel, Volumenüberladung und Inappetenz im Zuge der CKD einen Einfluss auf die kardiale Funktion (Minciunescu A 2023). Auf biochemischer Ebene zeigt sich unter anderem die veränderte Expression diverser Hormone, sowie anderer Proteine. Hierzu gehört ein erhöhter FGF-23-Spiegel, sowie ein verringerter Klotho-Spiegel. Klotho wird eine kardioprotektive Funktion zugeschrieben und FGF-23 scheint einen prohypertrophen Effekt am Herzen zu haben (Navarro-García JA 2021). Ebenso wird eine RAAS aktivierende Wirkung durch die renale Minderdurchblutung beschrieben, die den Blutdruck erhöht, was zu einer Drucküberladung am Herzen führt (Böckmann I 2019, Junho CVC 2022). Entzündungsmediatoren werden bei chronischer Herzinsuffizienz ausgeschüttet, so können Zytokine die Niere schädigen und eine Fibrose auslösen. Diese fibrotischen Veränderungen führen zu einem Funktionsverlust der Organe sowohl im Herzen als auch in der Niere. Auch oxidativer Stress führt in beiden Organen zur Beeinträchtigung der Zellfunktion (Xu C 2024). Laborveränderungen treten sowohl bei Herz- als auch bei Nierenerkrankungen auf. Elektrolytstörungen ausgelöst durch die Organinsuffizienz, als auch die Therapie haben einen negativen Einfluss im Organismus. Speziell der Kalium-, als auch Natriumspiegel sind betroffen. Hyperkaliämie kann zu Arrhythmien führen und durch eine Hyponatriämie verschlechtert sich der Allgemeinzustand. Weitere Laborveränderungen sind eine ausgeprägte Azotämie sowie eine metabolische Azidose im Zuge einer CKD, was beides einen kardiotoxischen Effekt hat (Junho CVC 2022). Urämische Toxine wie asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA) und Trimethylamin N-Oxid (TMAO) scheinen ebenfalls einen fibrotischen Effekt auf das Herz zu haben, andere wie Indoxylsulfat wirken kardiotoxisch (Kaesler N 2020).

2.3. Herz

Kardiale Missbildungen treten bei allen Säugetieren auf und können sowohl in Form von Shunts, Klappendysplasien oder Stenosen, als auch Kombinationen darstellen. Sie treten prozentual selten auf (Mensch: Prävalenz 1% der Neugeborenen (Jenkins K.J. 2007), Katze: Prävalenz 0,1-0,2% der Neugeborenen (Schrope 2015, Buchanan 1999), Hund: Prävalenz 0,5-1,5% der Neugeborenen (Lucina SB 2021, Buchanan 1999)), spielen aber eine wichtige Rolle in der Sterblichkeit. Die zugrundeliegende Genetik ist noch nicht komplett geklärt. Es sind bisher diverse Gene ermittelt worden, deren Beteiligung an kongenitalen Herzerkrankungen diskutiert wird. Es handelt sich hierbei um Transkriptionsfaktoren, Strukturproteine sowie Signalmoleküle, die an der Entwicklung der elektrischen Weiterleitung, der Ausbildung der Klappen sowie der Entstehung des Herzmuskels beteiligt sind (Williams K 2019, Meller CH 2020). Der Ventrikelseptumdefekt sind bei Menschen (80%) und Haussäugetieren (75%) die am häufigsten vorkommende kongenitale Herzerkrankung (Bomassi E 2015, Dakkak W 2023). Die oben genannten Missbildungen können auch in Kombination auftreten (Karl TR 2016).

Erworbene Erkrankungen des Herzens können sowohl am Perikard, am Myokard oder am Endokard auftreten. Perikardiale Erkrankungen können sich in vermehrter Füllung des Perikards durch diverse Flüssigkeiten oder Luft äußern. Die Ursachen können vielfältig sein und reichen von systemischen Erkrankungen über Organversagen, Traumata, idiopathisch oder neoplastisch (El-Shall NA 2022, Vakamudi S 2017). Myokardiale Erkrankungen sind vielfältig. Durchblutungsstörungen können das Herzmuskelgewebe schädigen, was beim Menschen häufig in Form eines Herzinfarkts auftritt, und es wird viel darüber geforscht, wie Herzschäden gemildert werden können, z. B. auch mit pflanzlichen Stoffen (Jiang W 2023, Peng H 2023).

Hypertrophe Veränderungen des Herzens stellen auch in der Tiermedizin eine häufig auftretende Problematik dar. Physiologisch können Hypertrophien in vorübergehenden Stresssituationen auftreten, beispielsweise hypertrophieren bei Schlangen mehrere Organe als Anpassung auf die Aufnahme extrem großer Mengen an Nahrung (Jensen B 2024). Pathologische Formen können anhaltend bestehen oder gelegentlich auch reversibel sein (Nakamura M 2018).

Grund für pathologische Hypertrophie können extrakardiale Ursachen sein, wie mechanische oder hormonell lang-anhaltende Stimuli. Zu den hormonellen Stimuli zählen langfristig erhöhtes Thyroxin, Angiotensin II oder α -2-Agonisten (Bhullar SK 2022, Du Y 2021, Janus I 2023). Diese Stimuli führen zu einer Erhöhung oder Aktivierung von spezifischen Botenstoffen

und Proteinen, die schließlich zu einer hypertrophen Veränderung des Myokards führen. Je nach Stimulus sind diese Wege mehr oder weniger gut erforscht, so spielen bei Hyperthyreose Inositol- Requiring Kinase 1 (IRE-1), Activating Transcription Factor 6 (ATF-6) und Transient Receptor Potential Canonical 1 (TRPC1) eine wichtige Rolle und führen zu einer Veränderung des Kalziumgehaltes (Ca^{2+}) über eine Aktivierung von Kalziumkanälen (Bektur Aykanat NE 2021). Bei einer Erhöhung von Angiotensin 2 führt die Aktivierung des Angiotensin-Typ-1-Rezeptors (AT-1) zu einer Aktivierung von Phospholipase C, was zur Stimulierung der Proteinkinase C führt. Dies aktiviert Kalziumkanäle und führt zu Hypertrophie. Der AT-2 Rezeptor wirkt dem entgegen (Bhullar SK 2022). Auch oxidativer Stress, Entzündungen und Apoptose sind an den Vorgängen, die zu einer Hypertrophie des Herzens führen beteiligt (Oldfield CJ 2020, Zeng Y 2022). Die Rolle von Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) und den dazugehörigen Rezeptoren und die Einflüsse, die darauf wirken werden noch diskutiert. Eine Erhöhung im Zuge der kardialen Hypertrophie wird regelmäßig beobachtet (Dörr K 2022, Nakano T 2023). Im Rattenmodell konnte eine FGFR abhängige Aktivierung des Nuclear factor of activated T-cells (NF-AT) Signalweges beobachtet werden, der zu einer Hypertrophie der Kardiomyozyten führte (Faul C 2011, Wilkins BJ 2004). Hieraus ergeben sich auch Therapieansätze, wie der Einsatz von Cyclosporin A und Tacrolimus (Wilkins BJ 2004). Auch stimuliert FGF23 einen Anstieg von phosphorylierter extrazellulärer-signal regulierender Kinase (ERK) aus der Gruppe der Mitogen-aktivierten Proteinkinasen (MAPK), sowie Early growth response protein 1 (EGR-1) (Faul C 2011).

Zu den mechanischen Stimuli gehören Blutdruckveränderungen, sowie Hypoxie oder vaskuläre oder auch kardiale Missbildungen. Hypertension kann sowohl sekundär in Folge von organischen Grunderkrankungen (Hyperthyreose, Nierenerkrankungen, Hyperaldosteronismus) auftreten, als auch durch primäre vaskuläre Erkrankungen entstehen. Bei der Auswirkung auf Kardiomyozyten wird die Wirkung von Myocyte Enhancer Factor 2 (MEF2) (Cornwell JD 2023), Autophagy-Related Protein 9A (ATG9a) (Li S 2022) diskutiert. Hypoxie führt auch zu einer Ausschüttung von Botenstoffen wie Zytokinen, die kardiale Veränderungen erzeugen (W. G. Kumar S 2019, W. G. Kumar S 2018).

Auch nutritive Ursache sind beschrieben, wie beispielsweise ein Taurin- oder Carnitinmangel (Sanderson 2006), Selenmangel (Al-Mubarak AA 2021) oder übermäßiger Konsum von Ethanol (Fernández-Solà 2020).

Rechtskardiale Veränderungen entstehen aufgrund von einer pulmonalen Hypertonie, die eine konzentrische Hypertrophie in Folge einer Drücküberladung auslöst (Otto 2022).

Gründe für eine pulmonale Hypertonie sind vielfältig. Pulmonale Hypertonie kann sowohl sekundär durch ein Linksherzversagen, in Folge von chronisch degenerativen Lungenerkrankungen oder Thrombembolie, einer pulmonalen arteriellen Hypertonie oder

einer multifaktoriellen Ursache, die systemisch Grunderkrankungen mit einschließt (Hoeper MM 2017). Bei Vorliegen einer Pulmonalstenose entsteht ebenfalls aufgrund erhöhten Druckes eine Hypertrophie des rechten Herzens. (Visser LC 2019).

Eine weitere wichtige Gruppe von sekundären Hypertrophien wird durch eine Myokarditis ausgelöst. Diverse Erreger können eine Myokarditis auslösen und können von akut bis chronisch auftreten. Zu den Erregern zählen primär Viren, die etwa zu 50% ausmachen, aber auch Bakterien, Protozoon, Pilze und Parasiten (Olejniczak M 2020). Unter anderem diese Diversität sowie die technische Herausforderung der Diagnosestellung führen dazu, dass die Erkrankung unterdiagnostiziert ist (Lampejo T 2021). Bestimmte Medikamente und Toxine, wie Doxorubicin können kardiotoxisch wirken und myokardiale Schäden und Entzündungsreaktionen verursachen (Law D 2023, Chen QM 2001).

Eine idiopathische Kardiomyopathie liegt dann vor, wenn keine der oben genannten Ursachen zu einer Veränderung des Herzmuskels führt. Diese Kardiomyopathien werden unter anderem nach dem System von Elliott et al. 2008 in dilatative Kardiomyopathie, hypertrophe Kardiomyopathie, restriktive Kardiomyopathie, arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie und unklassifizierte Kardiomyopathie eingeteilt (Elliott P 2008). Eine Einteilung, die sowohl den Phänotyp als auch die Pathophysiologie beschreibt kann ebenfalls erfolgen, wodurch sich eine Einteilung nach dem MOGES-System ergibt nach. Hier ergibt der morphologisch-funktionale Phänotyp (M; wie oben beschrieben) mit extrakardialer Organbeteiligung (O), genetischen Zusammenhängen (G), sowie Ätiologie (E) und Stadium der Erkrankung (S) in Kombination einen gesamtheitlichen Status der Erkrankung (Elliott 2023, Arbustini E 2014).

Primäre Kardiomyopathien sowie sekundär ausgelöste Myokardschäden äußern sich als exzentrische oder konzentrische Hypertrophie. Bei der konzentrischen Hypertrophie, die sich im Normalfall auf den linken Ventrikel bezieht, wird eine diastolische Dysfunktion ausgelöst, bei der exzentrischen Hypertrophie kommt es zu einer systolischen Dysfunktion. Die terminale Form ist das kongestive Herzversagen, dessen Symptome sich danach richten, welche Seite des Herzens betroffen ist (Baumgärtner 2020).

Rechtsherzversagen äußert sich in portaler Hypertension, Hepatomegalie, Aszites, Pleuraerguss, Ödeme der Gliedmaßen und Zyanose. Linksherzversagen als Rückwärtsversagen in Lungenödem, Zyanose und Pleuraerguss sowie als Vorwärtsversagen zu verminderter Perfusion (Thandavarayan RA 2020, Figueroa MS 2006).

Endokardiale Erkrankungen treten in der Regel als degenerative Fibrose (myxomatöse Degeneration) der Herzklappen auf. Entzündliche Erkrankungen wie Endokarditis sind ebenfalls möglich.

3. Diagnostische Verfahren

3.1. Niere

Diagnostische Verfahren zur Beurteilung der Nierenfunktion Laboruntersuchungen, Bildgebung sowie Histologie.

Laborparameter können aus Urin, sowie aus Blut bestimmt werden. Es eignen sich die Messung harnpflichtiger Substanzen wie Kreatinin und Harnstoff aus dem Blut, um die glomeruläre Filtration bewerten zu können, da diese endogenen Stoffe relative konstant über die Niere ausgeschieden werden. Weitere Parameter, die ebenfalls Aussage über die Nierenfunktion geben sind Cystatin C, Klotho, FGF23 und SDMA (T. S. Inker LA 2021, Benoit SW 2020, Tsuchiya K 2015, Jüppner 2011, Relford R 2016). Ebenfalls kontrolliert werden Elektrolyt- und Proteinveränderungen, die auch systemische Folgen haben können (Phosphat, Kalium, Albumin) (Jüppner 2011, Yamada S 2021, Dhondup T 2017). Bei Urinuntersuchungen sind vor allem der Proteingehalt, aber auch die Urinmenge ausschlaggebend (Ruilope LM 2023).

Zur Bildgebung eignet sich die Sonographie oder auch die Magnetresonanztomographie (MRT). Hier können, die Größe des Organs, Ätiologie, sowie das Fortschreiten der Veränderung beurteilt werden (Jiang B 2023, Kim SY 2023, Petrucci I 2018).

Mit histologischen Untersuchungen von Nierengewebe, das mit Hilfe von Biopsien gewonnen wird, kann oft Klarheit über Ätiologie und Klassifizierung der Nierenerkrankung erlangt werden. Hierzu können spezielle Färbungen, sowie Mikroskopietechniken oder auch immunhistochemische Verfahren genutzt werden (Luciano RL 2019, Bandari J 2016).

Konkrete Empfehlungen, welche Parameter routinemäßig bestimmt werden, wurden bereits in Guidelines formuliert (Kidney Disease Group 2017, (IRIS) 2023, Foundation, K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease 2003).

3.2. Herz

Herzfunktion kann über Echokardiographie, Elektrokardiographie, MRT sowie Biomarker erfolgen.

Echokardiographie gilt als wichtiger Bestandteil der nichtinvasiven kardialen Diagnostik. Es stehen der transthorakale, der als Standard durchgeführt wird und transösophageale Untersuchungsgang, der zur näheren Betrachtung der Klappen und anderer Strukturen eingesetzt wird, für Mensch und größere Säugetiere zur Verfügung. Es können mittels Herzultraschall die systolische und diastolische Funktion, sowie über die morphologischen Strukturen beurteilt werden (Abraham J 2009). Es stehen verschiedene Messmethoden zur Verfügung, wie der B-Mode und M-Mode, mit denen Gewebebewegung und Beschaffenheit beurteilt werden können. Des Weiteren stehen diverse Dopplerverfahren zur Verfügung, wie der Farbdoppler oder Gewebedoppler, mit denen die Blut- und Gewebebewegungen und jeweiligen Geschwindigkeiten dargestellt werden können (Haland TF 2020).

Mit Hilfe eines Elektrokardiogramms (EKG) kann ebenfalls eine Aussage über die kardiale Funktion getätigt werden. Es können sowohl Herzfrequenz, Herzachse als auch Rhythmus analysiert werden. Auch Rückschlüsse auf die Morphologie können geschlossen werden. EKG-Geräte stehen in unterschiedlicher Ausführung zur Verfügung, die sich in der Art der Aufzeichnung, sowie in der Anzahl der Kanäle unterscheiden (Breen CJ 2022, Darke 1974). Die Interpretation erfolgt über die Ableitungen, die aufgrund der unterschiedlich ablaufenden Membranpotentiale, die von Elektroden erfasst werden, gebildet werden können (Tso C 2015).

Die Magnetresonanz Tomographie lässt spezielle Untersuchungen des Myokards, dessen Ausdehnung, sowie zur Beschaffenheit zu, die sonographisch nicht in Gänze dargestellt werden können. Ebenfalls können herznahe Gefäße besser dargestellt werden (Busse A 2020). In der Tiermedizin wird diese Untersuchung, aufgrund der dafür benötigten Narkose nicht routinemäßig eingesetzt.

Biomarker stehen ebenfalls zur Verfügung, um eine kardiale Erkrankung erkennen zu können, eine Prognose zu Erheben und für Verlaufskontrollen. Als Biomarker werden biologische Parameter bezeichnet. Hier werden in der Regel Troponin I, als auch NT-proBNP (N-Terminales Pro-B-Type Natriuretic Peptide) bestimmt, es würden allerdings auch andere zur Verfügung stehen, wie ET-1 (Endothelin-1), lösliches ST2, Galectin-3 und MR-proANP (Liquori ME 2014, Castiglione V 2022, Gaggin HK 2013). Troponin I ist ein Strukturprotein des Herzmuskels, dessen vermehrte Expression im Blut auf myokardialen Schaden hinweist. Seine Funktion besteht in der in der Hemmung von Aktin und Myosin und spielt somit der

Kontraktion entgegen (Perry 1999). NT-proBNP als inaktives Spaltungsprodukt von BNP. BNP selbst ist ein kardiales Peptid, das durch linksventrikuläre Myozyten freigesetzt wird, somit kann Rückschluss auf myokardialen Schaden gezogen werden. BNP ist als Hormon funktionell an der Regulation des Blutdrucks beteiligt (Cao Z 2019). ET-1 ist ein vasoaktives Peptid und ist somit ebenfalls an der Blutdruckregulation beteiligt (Dhaun N 2012), ebenso ANP, das als Hormon in den Vorhöfen produziert wird (Nakagawa Y 2019). Galectin-3 ist ein Protein, was an verschiedenen Prozessen beteiligt ist, sowohl entzündliche, kardiovaskuläre, apoptotische und zellregulatorische Abläufe (Soares LC 2021).

4. Therapie chronische Niereninsuffizienz

Die Behandlung einer schweren Niereninsuffizienz besteht entweder in einer konservativen Therapie mit Medikamenten, die das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten sollen, in der Hämodialyse oder in der Transplantation einer gesunden Niere. Patienten, die eine Nierentransplantation erhalten haben eine deutlich höhere Überlebensrate, wobei die Überlebensrate stark von dem Funktionszustand der Spenderniere abhängt (Y. T. Shi B 2023).

4.1. Transplantation als Nierenersatztherapie

Die Geschichte der Nierentransplantation geht weit zurück. Bereits 1902 führte Emerich Ullmann erfolgreich eine Nierentransplantation bei einem Hund durch und leistete damit Pionierarbeit auf diesem Gebiet (Carrel 1902). Ab 1910 wurden die ersten menschlichen Nieren transplantiert, 1954 erstmals erfolgreich bei Zwillingen durch Joseph Edward Murray, der dafür den Nobelpreis erhielt (Hatzinger M 2016, Watts 2011).

In der Veterinärmedizin sind Nierentransplantationen in Deutschland aufgrund des Tierschutzgesetzes in Deutschland umstritten und werden derzeit nicht durchgeführt. Das Tierschutzgesetz verbietet in Abschnitt 4 § 6, 1 die Amputation und damit die Entnahme der gesunden Niere bei Spendertieren (Justiz 1972). In den USA und Japan werden allerdings regelmäßige Transplantationen durchgeführt. Die Carrel-Patch-Technik, bei der das Organ mit einem Teil der Gefäße entnommen wird, ist hierbei am vielversprechendsten und hat eine gute bis zu sehr gute Überlebensrate (78%-100%) Überlebensrate (Budgeon C 2017, Schmiedt CW 2008). Langfristig ist die Überlebenszeit bei Nierentransplantierten Tieren abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung, die zu einer Transplantation geführt hat, beträgt aber im Schnitt etwa 2 Jahre. So ist bei Urolithiasis ein Rezidiv trotz erfolgreicher Transplantation möglich und kann zum Tode führen (Schmiedt CW 2008). Bei chronischer Niereninsuffizienz steht kongestives Herzversagen, Hypertonie und Infektionen bei erfolgreicher Transplantation als Komplikationen im Vordergrund (Aronson LR 2006, Schmiedt CW 2008), Diabetes mellitus und Neoplasien (Lymphom) können ebenfalls postoperativ auftreten (Bernsteen L 2000). Prä- und Postoperativ wird eine Immunsuppression durchgeführt, um eine Abstoßung des Organs durch den Empfänger zu vermeiden. Die Spenderniere wird vor der Transplantation entnommen und kalt mit heparinisierter 0,9% NaCl-Lösung perfundiert und gelagert. Die Lagerung kann bis zu 7h erfolgen. Meist wird eine End-to-side Anastomose der Spendernierengefäße an der Aorta und Vene cava caudalis vorgenommen. Die warme

Ischämiezeit sollte maximal 60 Minuten andauern, dies bedeutet, dass die Gefäßanschlüsse des Transplantates im Empfänger innerhalb 60 Minuten fertiggestellt werden müssen. Die Niere wird an der Bauchwand fixiert. Der Ureter wird in der Harnblase fixiert (Mucosa an Mucosa) (Bernsteen L 2000, Katayama M 2002).

In der Humanmedizin ist der Ablauf vor und nach der Nierentransplantation klar geregelt vom Erhalt der Spenderniere über die Aufarbeitung, die Verteilung, Kontraindikationen und der Nachsorge (Arbeitsgemeinschaft der Nierentransplantatuinszentren 2018). Eine ähnliche Empfehlung existiert auch in der Tiermedizin, ist allerdings weniger ausführlich. So sollten die Spender vorab auf gewisse Infektionen (FIV, FeLV, Toxoplasmose) getestet werden und ein allgemeines Laborscreening durchgeführt werden (Aronson 2016).

Eine Transplantation ist indiziert, sobald eine GFR <20 erreicht ist, somit Stadium 4 (s. Tab 2). Es wird eine Immunsuppression durchgeführt, hierfür stehen mehrere Medikamente zur Verfügung (Augustine 2018). Das Herzinfarktrisiko ist nach Nierentransplantation um 17% geringer im Vergleich zur konservativen Therapie, abhängig von Faktoren wie Qualität der Spenderniere; Patientenalter, Vorerkrankungen bzw. Allgemeinzustand des Empfängers (Kasiske BL 2006).

Bei Menschen ist die Nierentransplantation in der heutigen Zeit so weit standardisiert, dass bereits robotergestützte Transplantationen (RAKT) minimalinvasiv durchgeführt werden können (Bruyère F 2018). Aktuelle Studien zeigen bei diesem Verfahren eine vergleichbare Erfolgsrate, weniger Komplikationen und durch den minimalinvasiven Eingriff auch weniger traumatische Schäden und Schmerzen (Matthew AN 2021).

Die Alternative zur Nierentransplantation stellt die Hämodialyse dar. Diese kann in der Tiermedizin bei akuten, akut-chronischen und chronischen Niereninsuffizienzen eingesetzt werden, wird aber routinemäßig hauptsächlich bei akuten Niereninsuffizienzen vorgenommen (Bloom CA 2011). Indikationen sind akute Nierenschäden durch beispielsweise Toxine oder Infektionen wie beispielsweise Leptospirose (Arbona DV 2023, Adin CA 2000).

In der Humanmedizin stellt die Dialyse auch eine Therapiemöglichkeit da für Patienten, die beispielsweise nicht transplantiert werden können oder sich auf der Warteliste für eine Transplantation befinden.

4.2. Konservative Therapie

Das Ziel der konservativen Therapie von chronischer Niereninsuffizienz besteht darin das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern und Begleitsymptome zu behandeln. Die Therapieempfehlungen in der Tiermedizin entsprechen größtenteils denen der Humanmedizin.

So besteht bei einem Großteil der Patienten eine multifaktoriell bedingte Anämie. Zu den Gründen für das Auftreten einer Anämie zählen Erythropoetinmangel, Einfluss der urämischen Toxine auf Erythropoetin, Verkürzung der Überlebenszeit der Erythrozyten und gestörter Eisenmetabolismus (Babitt JL 2012, Perini-Perera S 2021). Daher können sowohl Eisensubstitution als auch Erythropoetin oder deren Analoga eingesetzt werden (Patel TV 2010, Bartges 2012).

Diätetische Maßnahmen um Mineralstoff- und Elektrolytentgleisungen auszugleichen sind ebenfalls zu empfehlen. Auch der Proteingehalt der Nahrung sollte reduziert werden, um ein Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern (A. B. Inker LA 2014, Polzin 2013, Lameire NH 2021). Auch der Energiebedarf sollte angepasst werden, sowie der Zusatz von Nahrungsergänzungsmitteln (Ikizler TA 2020).

Eine Therapie der kardiovaskulären Begleiterkrankung ist bei einem Großteil der Patienten ebenfalls wichtig, da diese bei mehr als dreiviertel der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz auftreten und Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, myokardiale Infarkte etc. einschließen (Chen TK 2019). In diesem Zusammenhang ist ebenfalls eine Blutdruckregulation wichtig. Therapeutisch werden dazu ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker bei Menschen und Tieren eingesetzt ((IRIS) 2023, Ku E 2019, Bartges 2012, Foundation, KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update 2012). Eine vor allem bei Katzen und Menschen assoziierte Erkrankung ist sekundärer Hyperparathyreoidismus, der medikamentös (Calcimimetika, Phosphatbinder), diätetisch (Phosphatreduktion, Vitamin D Zusatz) oder chirurgisch (Parathyreoidektomie) therapiert werden sollte (Reynolds BS 2013, Ross SJ 2006). Metabolische Azidose tritt in fortgeschrittenen Stadien einer chronischen Nierenerkrankung auf und führt häufig zu gastrointestinalen Symptomen (Ross SJ 2006).

Bei Vorliegen eines Diabetes sollte eine Blutzuckerregulierende Therapie eingesetzt werden und nephrotoxische Therapien vermieden werden. Dies gilt auch bei der Therapie von anderen Nierenerkrankungen. So sollten z.B. keine nicht steroidal Antiphlogistika (NSAID) eingesetzt werden. Ebenso sollte darauf geachtet werden, dass sich bei Nierenkranken die Arzneimittelclearance verändert (Momper JD 2010).

III. Publizierte Studienergebnisse

Experimental renal transplantation in rats improves cardiac dysfunction caused by chronic kidney disease while LVH persists

Linda Hagmayer¹, Christina Mayer¹, Nadja Ebert¹, Kerstin Amann¹
and Christoph Daniel¹

Correspondence: Christoph Daniel christoph.daniel@uk-erlangen.de

¹ Department of Nephropathology, Friedrich-Alexander University (FAU) Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany

Front. Cardiovasc. Med. 10:1200323.

doi: 10.3389/fcvm.2023.1200323

Received 04 April 2023, Accepted 19 June 2023, Published 29 June 2023



OPEN ACCESS

EDITED BY

Rafael De La Espriella,
Hospital Clínico Universitario de Valencia, Spain

REVIEWED BY

Alessandro Cataliotti,
University of Oslo, Norway
Gregorio Romero González,
Hospital Germans Trias i Pujol, Spain

*CORRESPONDENCE

Christoph Daniel
✉ christoph.daniel@uk-erlangen.de

RECEIVED 04 April 2023

ACCEPTED 19 June 2023

PUBLISHED 29 June 2023

CITATION

Hagmayer L, Mayer C, Ebert N, Amann K and Daniel C (2023) Experimental renal transplantation in rats improves cardiac dysfunction caused by chronic kidney disease while LVH persists.
Front. Cardiovasc. Med. 10:1200323.
doi: 10.3389/fcvm.2023.1200323

COPYRIGHT

© 2023 Hagmayer, Mayer, Ebert, Amann and Daniel. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](#). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Experimental renal transplantation in rats improves cardiac dysfunction caused by chronic kidney disease while LVH persists

Linda Hagmayer, Christina Mayer, Nadja Ebert, Kerstin Amann and Christoph Daniel*

Department of Nephropathology, Friedrich-Alexander University (FAU) Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany

Background: Chronic kidney disease (CKD) causes congestive heart failure (CHF) with systolic dysfunction and left ventricular hypertrophy (LVH), which is a major contributor to increased mortality in CKD patients. It remains unclear whether cardiovascular changes that occur during the course of CKD can be reversed when renal function is restored by transplantation.

Methods: To investigate this, chronic kidney disease was established in F344 rats by subtotal nephrectomy (SNx) for 8 weeks, followed by transplantation of a functional kidney from an isogenic F344 donor. SNx rats without transplantation and sham-operated animals served as controls. Renal function was assessed before and throughout the experiment. In addition, cardiac ultrasound was performed at weeks 0, 8, 12 and 16. At the end of the experiment, intra-arterial blood pressure was measured and kidneys and hearts were histologically and molecularly examined.

Results: Eight weeks after SNx, rats developed marked renal dysfunction associated with significant glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis, but also an increase in left ventricular mass. After transplantation, renal function normalized but relative heart weight and ventricular mass as assessed by ultrasound scans showed no reduction compared with SNx controls. However, left ventricular wall thickness, fractional shortening and ejection fraction was normalized by renal transplantation. At 8 weeks after kidney transplantation, cardiac expression of BNP and FGF23 was also at levels comparable to healthy controls, whereas these factors were significantly increased in SNx rats. Cardiac fibrosis, as measured by fibronectin mRNA expression, was completely normalized, whereas cardiac fibronectin protein was still slightly but not significantly increased in transplanted animals compared to controls. In addition, the myofibroblast marker collagen 1, as assessed by immunohistochemistry, was significantly increased in SNx rats and also normalized by renal transplantation. Interestingly, CD68+ macrophages were significantly reduced in the hearts of SNx rats and in transplanted animals at slightly higher levels compared to controls.

Conclusion: Restoration of renal function by kidney transplantation normalized early cardiac changes at most functional and molecular levels, but did not completely reverse LVH. However, further studies are needed to determine whether restoration of renal function can also reverse LVH at a later time point.

KEYWORDS

chronic kidney disease, cardiac hypertrophy, FGF23, fibrosis, renal transplantation

1. Introduction

In patients with chronic kidney disease (CKD), the disproportionately high prevalence and mortality of cardiovascular disease (CVD) is a major clinical problem (1). CVD is approximately 20 times more common in these patients than in age- and sex-matched normal populations and up to 3 times more common than in other high-risk populations, such as patients with diabetes mellitus (2). This is particularly true in young patients with CKD, who have up to a 1,000-fold increased cardiovascular risk (3). Numerous studies in non-dialysed CKD patients have demonstrated the importance of CKD as an independent cardiovascular risk factor even after adjustment for classic risk factors such as hypertension, diabetes and dyslipidemia (4). Contrary to earlier assumptions that the cause of cardiac death was exclusively due to coronary events and accelerated atherosclerosis, recent studies show that a significant proportion of cardiac mortality (up to 60%) is due to sudden cardiac death (5). Characteristic myocardial structural changes such as left ventricular hypertrophy (LVH), interstitial myocardial fibrosis and wall thickening of intramyocardial arteries represent a possible cause. The latter is associated with increased intercapillary distances and decreased blood and oxygen supply, contributing to the apparent decreased ischemic tolerance of the myocardium in CKD (6–8). The pathomechanisms responsible for CKD-specific myocardial structural changes are not fully understood. An important mediator in the pathogenesis of LVH appears to be fibroblast growth factor 23 (FGF-23), which can be induced by both high phosphate and inflammatory stimuli (9, 10). Improvement of renal function, after renal transplantation (RTx), should result in the absence of the processes and stimuli that trigger CKD-mediated LVH. There are few studies, some of them conflicting, on the extent and changes of cardiovascular changes after kidney transplantation. Despite several reports of improved LVH after successful RTx (11–14), others could not confirm this observation (15, 16). Therefore, it is unclear whether RTx can halt the disease progression or even reverse existing structural or functional changes and what molecular processes control this. In particular, it is not possible to study expression of hypertrophy-inducing genes, fibrosis and inflammation in the heart in RTx patients. Because of the close analogy of both CKD and CVD to the human situation and the possibility to perform RTx in the rat model, the subtotal nephrectomized (SNx) rat model is well suited to study this question (17).

2. Material and methods

2.1. Experimental design

All animal experiments were performed in accordance with ARRIVE guidelines (18) and EU Directive 2010/63/EU on the care and use of laboratory animals. The experimental protocol for the animal experiments was approved by the German Regional Committee for the Care and Use of Animals, which is equivalent to the US IACUC, and approved by the Government

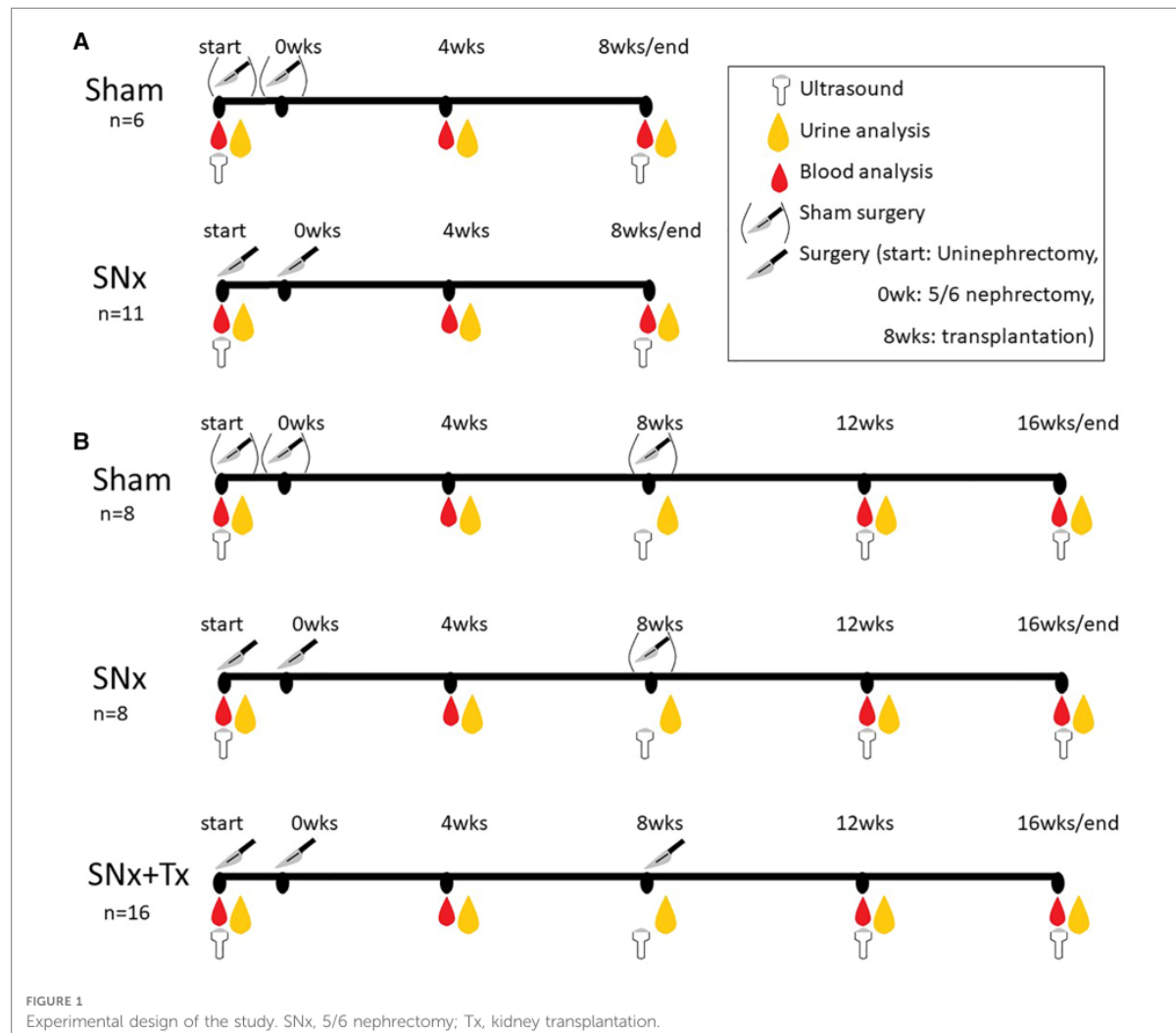
of Middle Franconia (approval number: 54-2532.1-52/12) before the animal experiments were performed in strict compliance with the German Animal Welfare Act. Male F344 rats (Charles River, Sulzfeld, Germany) weighing 200–250 g at 8 weeks of age were used in all animal experiments and fed standard rat chow (Rat & Mouse Standard Diet, Sniff Spezialdiäten GmbH, Soest, Germany) and tap water *ad libitum*. A control group of 6 animals (sham) and a 5/6 nephrectomy (SNx) group of 11 animals were used to study renal and cardiac changes after 8 weeks of SNx (Figure 1A). For the 16-week experiment to study the reversibility of cardiovascular changes we used another sham control group (group 1; $n = 8$), while 28 animals with SNx were randomized into two groups according to their levels of proteinuria. In group 2 the rats with SNx received no further treatment ($n = 12$, of which 4 died before the end of the study due to the severity of their kidney disease and could not be included in the study). The group 3 comprised SNx at the start of the study followed by RTx at week 8 ($n = 16$).

2.1.1. Subtotal nephrectomy (SNx)

For surgery, the rats were anesthetized by inhalation anesthesia with isoflurane, the incision site was shaved and disinfected, and the animal was placed in lateral position. The abdomen was opened through a lateral incision at the level of the kidney, which was previously anesthetized with a topical application of xylocaine spray (Aspen Germany GmbH). During the first surgical session, the right kidney was carefully decapsulated for preservation of the adrenal gland before the kidney was completely removed. Then, in the second surgery 1 week later, SNx of the left kidney is performed. For SNx, the upper and lower poles of the remaining kidney are resected as previously described (19). Bleeding is controlled by compression. To determine the amount of resected tissue, the kidney removed in the first surgery was weighed. The renal tissue resected in the second operation was then defined as 2/3 of the uni-nephrectomized kidney. Overall, this results in a resection of 5/6 of the original kidney tissue present in the rats (19). Wound closure was performed with a single layer of absorbable suture. The animals were analgesically treated with Buprenovet (Richter Pharma AG) at a dose of 0.3 mg/kg BID. The rats in the sham group were also anesthetized and the abdomen was opened without further surgical intervention to match the conditions of all groups.

2.1.2. Renal transplantation (RTx)

For RTx the left kidney was exposed in the Fisher F344 donor rats, the renal vein was cut proximal to the vena cava, and the kidney was washed and preserved in ice-cold Custodiol® solution (Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Bensheim, Germany). The renal artery was used to create an aortic patch, and the ureter was excised next to the bladder. The kidneys were transplanted heterotopically with end-to-side anastomosis to the recipient's aorta and vena cava, respectively. The ureter was introduced into the bladder. Cold ischemia lasted approximately 50 min; warm ischemia lasted an average of 35 min. In the RTx experimental group, the native SNx kidney was removed from 3 rats during transplantation. Because the SNx kidney were often fused with other organs such as the spleen, leading to complications during



removal, the native SNx kidney was left in place in the 9 RTx group rats. There were no significant differences in the parameters studied between the two surgical procedures, so both groups were combined into one RTx group.

2.2. Evaluation of renal function

Serum samples for measuring urea and 24 h urine collections for quantification of proteinuria were obtained in periodic intervals. Serum creatinine and urea were assessed using an auto analyzer (Beckman Instruments, Brea, CA, USA). After collection of 24 h urine using metabolic cages (Techniplast GmbH, Hohenpeißenberg, Germany) proteinuria was measured in urine samples diluted 1:10 in phosphate buffered saline (PBS) pH 7.6 (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Germany) using the BioRad Protein Assay (BioRad, München, Germany). BSA (Pierce, Bonn, Germany) was used as standard in concentrations ranging from 0 to 1,500 µg/ml following manufactures instructions.

2.3. Evaluation of kidney injury

Renal biopsies were fixed in 4% paraformaldehyde (PFA) buffered in PBS pH 7.4, embedded in paraffin, and cut into sections of 1 µm for periodic acid Schiff reagent (PAS) staining. For each biopsy, 40 cortical glomerular cross-sections and 20 high power fields were evaluated in a blinded fashion by two independent observers at 400× magnification. Glomerulosclerosis and tubulointerstitial injury was graded semi-quantitatively using the glomerulosclerosis index (GSI) and tubulointerstitial injury (TI) score as previously described (20).

2.4. Evaluation of heart weight, morphology and function using high resolution ultrasound

To perform ultrasound-examination animals were anaesthetized using isoflurane. The rat was placed supine on a heating plate and the body temperature was maintained at a constant 37°C using a

heatable operating table equipped with a rectal probe. The heart was examined using a Vevo 2,100 high-resolution ultrasound system equipped with an MS-250 microscan transducer and VevoLab software (both FUJIFILM Visualsonics, Toronto, Canada). To quantify the cardiac dimensions, the hearts were displayed in the short and long axes. A B-mode and M-mode display was selected for both slice planes. To perform the evaluations, the image data were analyzed on the computer using VevoLab software. During the analysis, the dimensions, especially wall thickness and ventricular diameter, are determined, as well as functional parameters that reflect the pumping capacity. M-mode measurements were performed in the parasternal long axis and short axis using 3–5 complexes each. A linear measurement comparing systole and diastole during a complex was performed as well as a myocardial measurement showing the total myocardial volume and ventricular volume during cardiac activity. All measurements were performed during both systole and diastole in apnea. To determine the exact time of measurement, systole and diastole were determined by ECG and a respiratory curve was created.

At the end of the experiment, the hearts were taken from the sacrificed animals and weighed. The left ventricle was then weighed after removal of the right ventricle and atrium. The relative heart weight and relative ventricle weight were determined by dividing each by the body weight of rats.

2.5. Histologic evaluation of heart and immunohistochemistry

For the histological examinations the tissue was fixed in 4% paraformaldehyde (PFA) in phosphate buffered saline (PBS) pH 7.4 or zinc-fixative (0.1 M Tris-buffer pH 7.4 supplemented with 3.2 mM calcium acetate, 37.8 mM zinc chloride, 27.3 mM zinc acetate). PFA fixed heart tissue was stained with periodic acid-Schiff reaction (PAS) or hematoxylin eosin (HE) for morphological analysis using standard routine protocol. Wall thicknesses of the left ventricles were measured on HE-stained sections at 4 measurement points each using Zen software (Zeiss, Oberkochen, Germany) and then averaged. In addition, the occurrence of microscarring in the perivascular space was analyzed in collagen 1 stained heart sections and graded semi-quantitatively: score 0 = no scarring, 1 = weak scarring, 2 = moderate scarring, 3 = severe scarring. For detection of fibronectin and macrophages using immunohistochemistry, the slides were deparaffinized and rehydrated. Antigen retrieval was performed by cooking for 2.5–5 min in TRS (Target retrieval solution, DAKO Deutschland GmbH, Hamburg, Germany) using a decloaking chamber (Biocare Medical, Pacheco, CA, USA) followed by washing in 50 mM Tris(hydroxymethyl)aminomethan pH 7.6 supplemented with 0.1% Tween 20 (Tris-buffer). For collagen 1 staining, zinc-fixed heart section were used without antigen retrieval. Endogenous peroxidases were blocked with 3% H₂O₂ and unspecific binding by 20% normal horse serum (NHS, Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA) and 5% milk powder diluted in Tris-buffer. The primary antibodies were applied in Tris-buffer containing 1% bovine serum albumin (BSA, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) and were incubated overnight at 4°C. The

following primary antibodies were used: a polyclonal rabbit anti-fibronectin antibody (ab2413, Abcam, Cambridge, GB); a polyclonal rabbit anti-collagen 1 antibody (Novus Biologicals, LLC, Centennial, CO, USA) and a monoclonal mouse anti-ED1 antibody (Bio-Rad Laboratories GmbH, Feldkirchen, Germany). After another wash with Tris-buffer, the secondary antibodies (a biotinylated horse anti-mouse IgG and a biotinylated goat anti-rabbit IgG; both from Vector Laboratories) were applied in Tris-buffer containing 1% BSA and incubated for 30 min at room temperature. Detection of bound antibodies was performed using the ABC kit and DAB-Immpact as substrate (both Vector Laboratories). After washing, slides were counterstained with haemalaun and covered by entellan (Merck KGaA). For the evaluation of immunohistochemical staining in cardiac sections, 10 visual fields were analyzed at 400× magnification. Finally, for ED1 staining, the mean number of ED1-positive macrophages per visual field was calculated and presented. Fibronectin (FN) and collagen 1 quantification in the heart was performed using a semiquantitative score: score 0 = no staining; score 1 = up to 25% of the visual field is positive; score 2 = up to 26%–50% positive; score 3 = up to 51%–75% positive; and score 4 = more than 75% of the visual field is positive. The mean FN and collagen 1 score was determined for each case.

2.6. FGF23-ELISA

An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of mouse/rat-FGF-23-(Intact) (Immunotopics Inc., San Clemente, CA, USA) was used to quantify FGF-23 in serum samples. Serum samples were aliquoted and diluted in steps of 1:10 using the sample diluent supplied with the ELISA-KIT. The ELISA was carried out following the manufacturer's instructions and using 20 µl of the diluted serum samples. Finally, substrate turnover was measured at a wavelength of 405 nm and a reference wavelength of 650 nm using a Synergy 2 microplate reader and Gen5.1 software (both BioTek Instruments GmbH, Bad Friedrichshall, Germany) and FGF-23 concentration was determined using a standard series.

2.7. Quantitative real-time PCR

To evaluate changes in relative mRNA expression levels at the endpoint of week 16, cardiac samples were collected from sham, SNx rats, and SNx rats that received a kidney transplant at week 8. Total mRNA was isolated using RNeasy Fibrous Tissue Mini columns (Qiagen, Hilden, Germany). Primers for the target genes were designed using the primer design software Primer Express 3 (Applied Biosystems, Weiterstadt, Germany) and synthesized (MWG-BIOTECH AG, Ebersberg, Germany) or collected from the literature (Table 1). Primers were tested for target specificity and amplification efficiency according to standard quality protocols provided by Applied Biosystems (Weiterstadt, Germany). Reverse transcription reactions and real-time PCR were performed using Power SYBR Green on a 7,500 Fast Real-time PCR System (both Applied Biosystems, Weiterstadt,

TABLE 1 Primers used for real-time PCR.

No.	Target	fw	Rev
1	18 s	TTGATTAAGTCCTGCCCTTTGT	CGATCCGAGGGCCTCACTA
2	fibronectin	TTGCAACCCACCGTGGAGTATGTG	CTCGGTAGCCAGTGAGCTTAACAC
3	CTGF	TGTGCACTGCCAAAGATGGT	GGTACACGGACCCACCGA
4	FGF23	ATCTCCGCGGCAACATTTT	AGGTAGACGTCGTAGCCGTTCT
5	FGFR4	CATTAGCCCATACAGCTCTG	CAGTCAAAGTGGATGGCTC
6	BNP	GCTGTGACGGGCTGAGGT	GCCGACGGCAGAGTCAGA
7	IL-6	TGAAACCCTAGTTCATATCTTCAAACA	AGCCACTCCTTCTGTGACTCTAACTT

Germany) according to the manufacturer's instructions. Real-time PCR data were analyzed using SDS v1.3 software (Applied Biosystems). To compare expression levels between groups, the relative expression of target gene mRNA levels was calculated using the comparative delta Ct (threshold cycle number) method (4). Normalization was performed against endogenous 18 S rRNA levels by applying the resulting relative fold changes.

2.8. Statistical analysis

After testing for normality using the Kolmogorov-Smirnov test, statistical significances ($p < 0.05$) were evaluated using Kruskal-Wallis Test followed by Dunn's multiple comparison test (GraphPad Prism software version 8) or Mann-Whitney *U* rank-test for comparison of two groups. Results are shown as box plots, showing the 25–75 percentile within the box and minimum and maximum values as whiskers.

3. Results

3.1. SNx induced chronic kidney disease in rats

Eight weeks after SNx, the reduction in renal mass resulted in significant morphological changes in the remaining renal tissue. The glomeruli showed significant sclerosis in the PAS staining (GSI; **Figures 2A,B**), which was accompanied by an approximately 8-fold increase in proteinuria (**Figure 2C**). In addition, significant tubulointerstitial damage with tubular atrophy, fibrosis, and an interstitial inflammatory response was observed in the kidneys at this time point (**Figure 2D**), which was analyzed using a tubulointerstitial injury score (TSI) (**Figure 2E**). Serum creatinine, a surrogate marker of renal function, was also significantly elevated (**Figure 2F**).

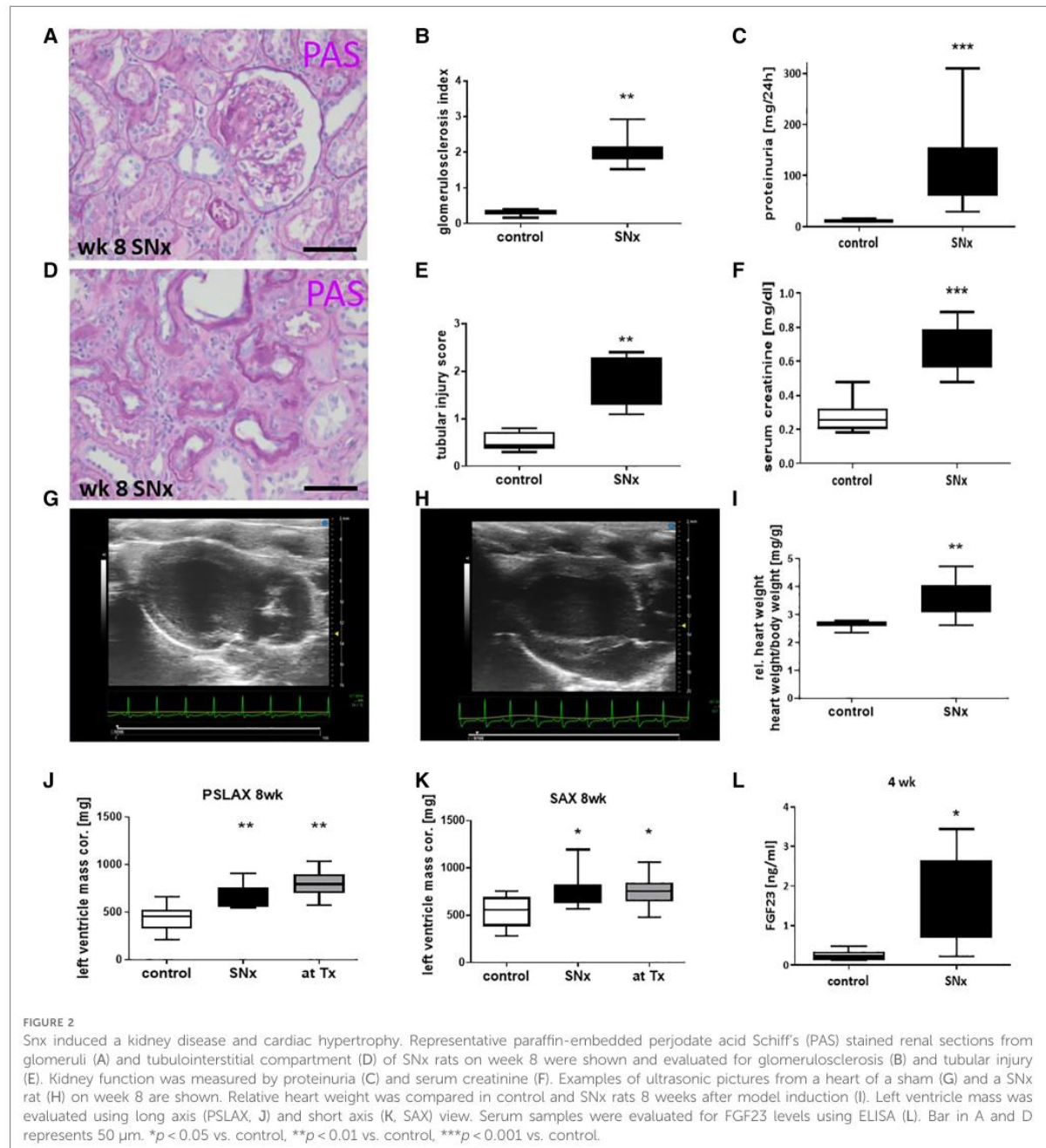
3.2. SNx induced cardiac hypertrophy and impaired the cardiac function

Eight weeks after induction of SNx, we observed significant changes not only in the kidneys but also in the hearts of the rats. Echocardiography revealed a thickening of the left ventricle in SNx animals (**Figure 2G**) compared to sham controls

(**Figure 2H**). Cardiac hypertrophy was also reflected in a significant increase in absolute (not shown) and relative heart weight (**Figure 2I**) and in the evaluation of echocardiographic measurements of left ventricular mass (**Figures 2J, K**). In addition, we observed a significant 6-fold increase of the hypertrophy-inducing factor FGF23 in the blood of the animals (**Figure 2L**). While proteinuria in the SNx group continued to increase throughout the study until the 16-week endpoint, proteinuria in the RTx group was lower at week 12 (4 weeks after RTx) than at the time of RTx and increased only slightly until the endpoint (**Figure 3A**). In SNx animals RTx was able to significantly normalize renal function, measured as serum creatinine and serum urea, compared to the SNx group, whereas it was slightly but not significantly increased compared to the sham group (**Figures 3B,C**). Also the body weight of the rats normalized after kidney transplantation (**Figure 3D**). Apparently, low-grade glomerulosclerosis was present in the grafts after RTx which may be a reason that the renal function failed to be fully restored (**Figure 3E**).

3.3. Renal transplantation reversed most SNx-induced cardiac changes but did not completely normalize LVH

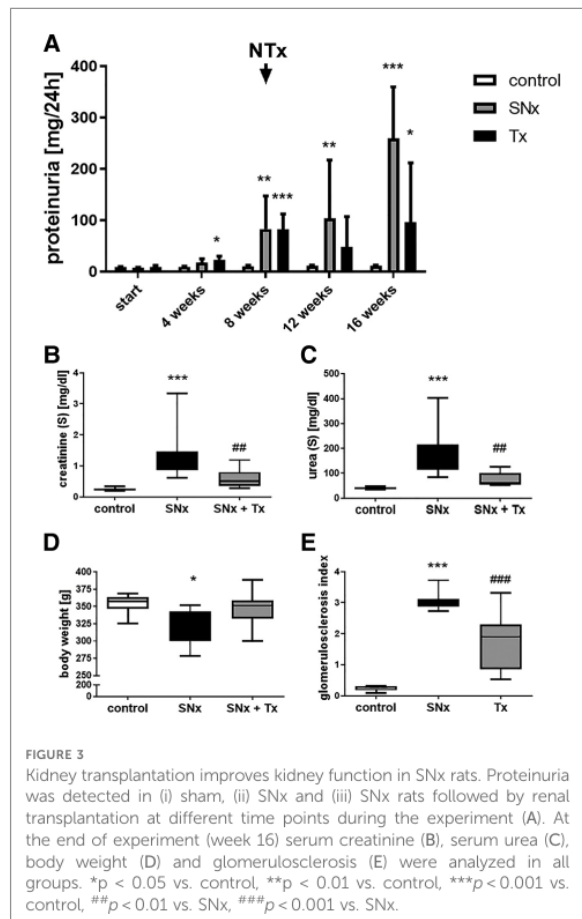
LVH after SNx was not significantly improved by RTx in all analyses used to determine LVH. Analysis of left ventricular wall thickness measured on HE-stained heart sections at the end point (week 16) showed that the left ventricular wall was significantly thickened in the SNx group compared with the sham group (**Figures 4A,B,D**), but was reduced in SNx rats that received kidney transplantation (**Figures 4C,D**). In contrast, determination of relative heart weight (**Figure 4E**) and echocardiographic assessment of ventricular mass showed that LVH had not regressed 8 weeks after RTx. Representative B-mode images showed ventricular wall thickening in SNx animals and SNx + Tx groups compared to sham controls (**Figures 4F–I**). However, despite only partial reversal of LVH, metric evaluation of parasternal long-axis echocardiographic images measured in M-mode showed volume overload in both systole (**Figure 4J**) and diastole (**Figure 4K**) in the SNx group compared to the Sham and Tx groups. This is even more significant in the linear evaluation comparing systole and diastole during cardiac activity (**Figure 4L**). Volume overload resulted in dysfunction in the SNx group, as evidenced by a trend toward a reduction in fractional



shortening (Figure 4N) and ejection fraction (Figure 4M). Myocardial measurements, shown here as a surrogate for volume measurements, also showed ventricular dilation in the SNx group compared to the sham and Tx groups (Figure 4O).

In addition to echocardiographic studies at the end of the study, we also analyzed cardiac gene expression of targets involved in either cardiac hypertrophy or fibrosis development using real-time PCR. Hypertrophy-inducing BNP was expressed at equally low levels in both sham controls and the transplanted SNx group (Figure 5A). In the heart of SNx animals, BNP expression was significantly

increased in many animals, but showed a very high variance so that no significant differences were observed (Figure 5A). FGF23, a growth hormone also involved in mediating cardiac hypertrophy, was also expressed at low levels similar to BNP in the hearts of sham and kidney transplanted SNx rats (Figure 5B). In contrast, FGF23 mRNA expression was upregulated on average 10-fold in SNx animals at week 16 compared to the sham control group and the RTx group (Figure 5B). In contrast, the expression of FGFR4, which is thought to be responsible for FGF23-mediated hypertrophy, did not differ between groups (Figure 5C).

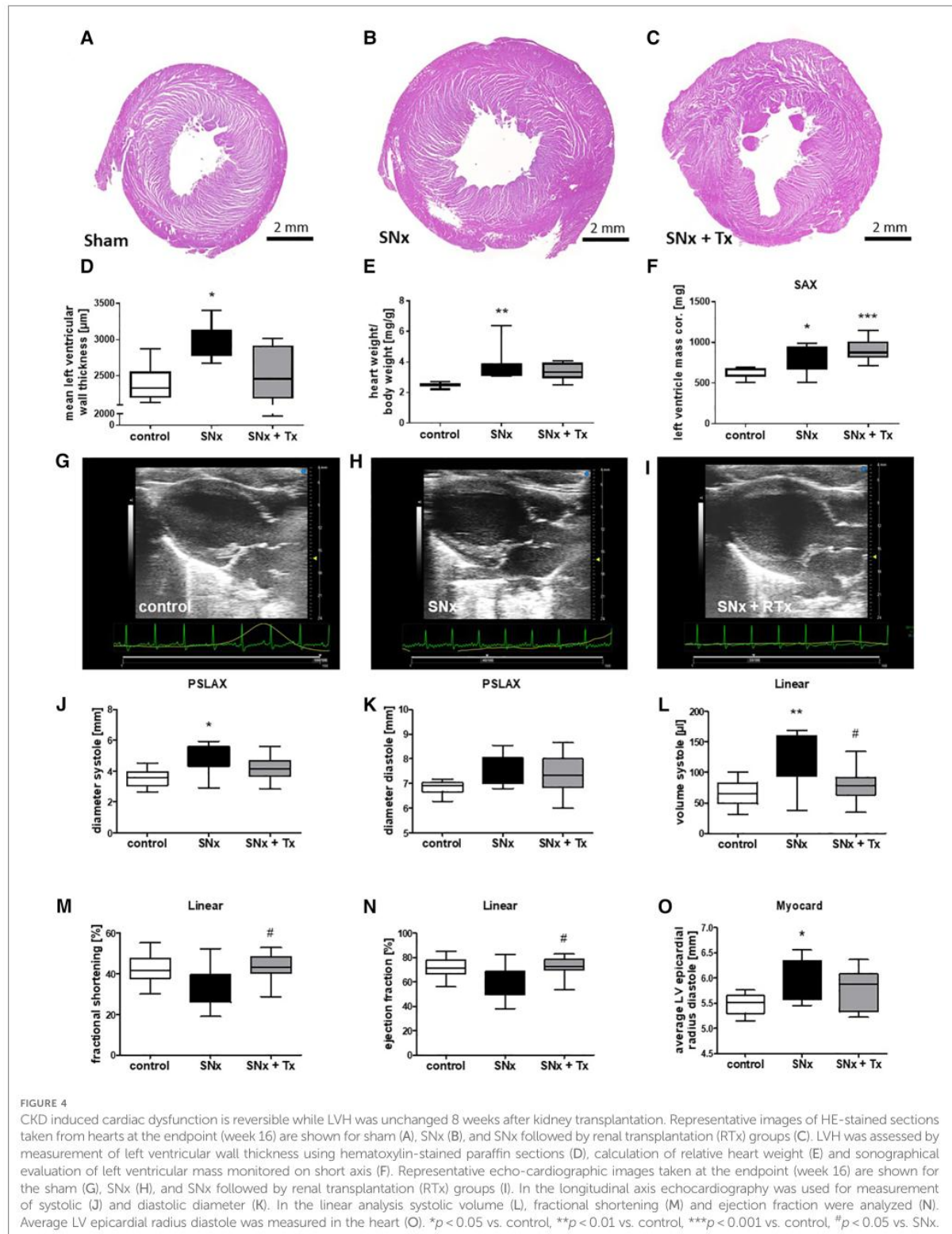


Fibronectin mRNA expression, a marker of cardiac fibrosis, was also significantly increased in the SNx group compared with the control and RTx groups (Figure 5D). Immunohistochemical staining of fibronectin confirmed the significant upregulation in the SNx group compared with controls, but cardiac fibronectin was still tending to be elevated after RTx (Figures 5E,F). In addition, staining for the myofibroblast marker collagen 1 was significantly increased in SNx rats and also normalized by renal transplantation (Figures 5G,H). Perivascular microscarring was low in all heart sections but significantly increased in SNx. In the RTx group, mean perivascular scarring was lower compared to SNx group, but did not reach the significance level due to high variance (Figures 5I,J). The mRNA expression of the pro-fibrotic growth factor CTGF showed a similar pattern to that of fibronectin with an upregulation restricted to the SNx group (Figure 5K). Cardiac IL-6 showed the greatest variance in the SNx group, but was also expressed with a higher variance compared to the control after kidney transplantation (Figure 5L); the significance level was not reached for any comparison. Finally, macrophage infiltration in the hearts was examined. Interestingly, we tended to detect more macrophages in the hearts of control animals and significantly more macrophages in rats with transplantation compared to the SNx group (Figure 5M).

4. Discussion

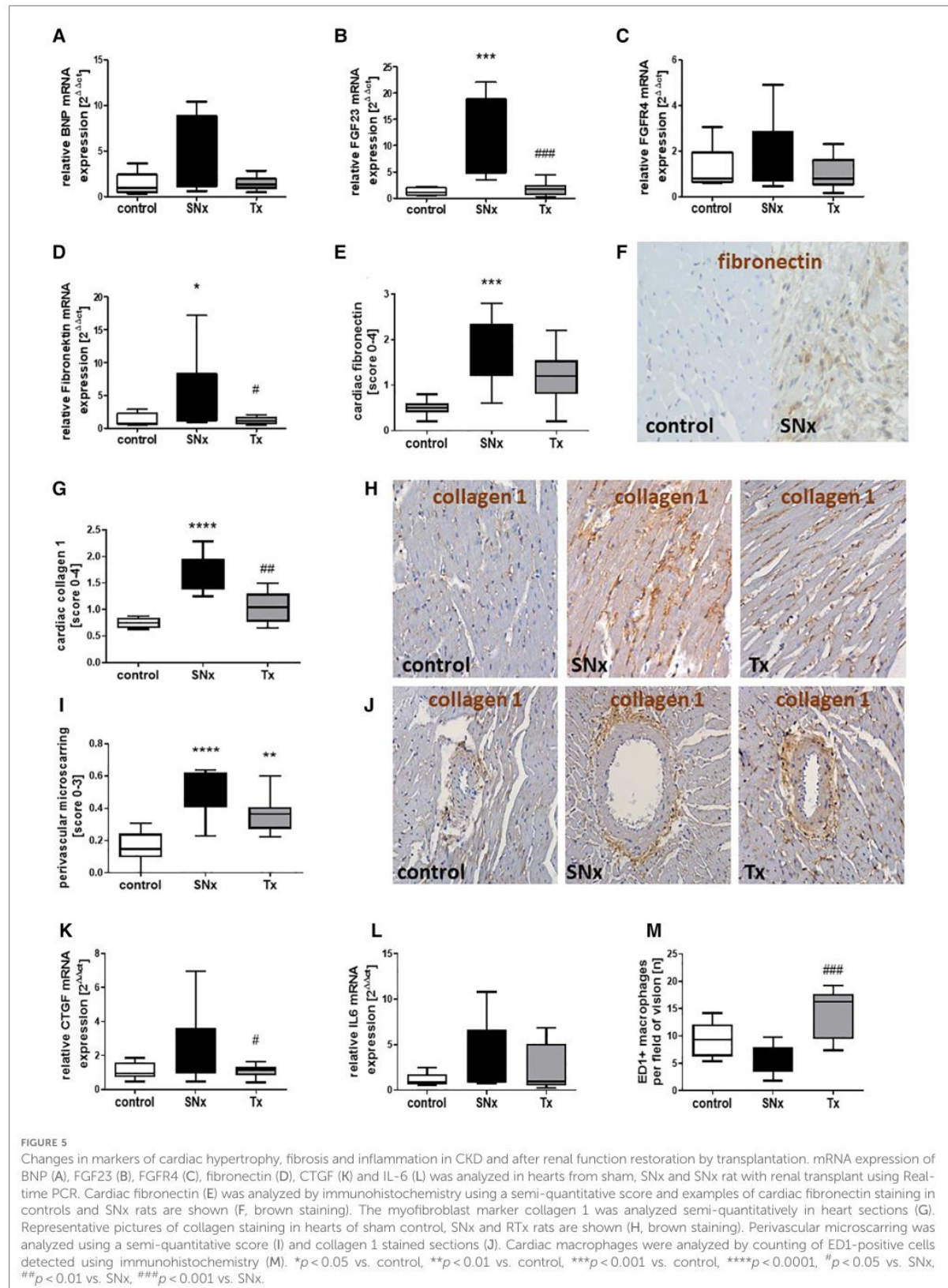
In our study, we asked whether CKD-induced cardiovascular changes could be arrested or even reversed in their development by improving renal function after transplantation. Here, we showed that RTx reversed left ventricular wall thickening and normalized cardiac function in the rat model. However, measurement of relative heart weight and echocardiographic evaluation of left ventricular mass showed that LVH was not completely reversed 8 weeks after kidney transplantation. We cannot explain well the discrepancy between the reduced ventricular wall thickness seen in histological sections after RTx and the persistent LVH in terms of heart weight and ventricular mass determined by echocardiography. However, it is possible that wall thickness is already decreasing while the heart is still enlarged. In humans, there are several studies using echocardiographic or magnetic resonance techniques to investigate the effects of renal transplantation on LVH and cardiac function. In most of these studies, renal transplantation reduced LVH and left ventricular mass (LVM) compared to pre-transplantation levels, independent of blood pressure (11, 12, 14, 21, 22). Compared to these human studies LVH reversal was less pronounced in the rat CKD model. However, improvement of LVH after renal transplantation was not seen in all human studies. For example, in the study of Mitsnefes et al., renal transplantation had no effect on LVH, but LVH was dependent on blood pressure (16) and another study also reported no changes in LVH after kidney transplantation (15). In addition to the echocardiographic studies, we investigated FGF23 levels in our animal model, which are thought to be important for the development of LVH (9). FGF23 is mainly produced by osteocytes in healthy individuals, but in patients with CKD FGF23 is also expressed in the kidney and heart, resulting in significantly elevated serum levels. Therefore, we were able to detect significantly elevated FGF23 plasma levels in our animal model as early as four weeks after induction of CKD. Transplantation was able to restore cardiac expression of FGF23 to control levels. Although another study showed that inhibition of FGF23-induced cardiovascular changes by specifically blocking the FGF23/FGFR4 interaction reversed LVH in the rat 5/6 nephrectomy model (23), in our study LVH was not reversed after normalization of FGF23 due to transplantation. However, in the FGFR4 blockade study, treatment was also given as early as 4 weeks after SNx (24). It is possible that cardiac hypertrophy was more advanced in our experiment and therefore could not be reversed as quickly. In the human studies describing regression of LVH after transplantation, LVH was also assessed significantly later than in our study, i.e., between 6 and 19 months (11, 14, 21, 22). Therefore, later regression of LVH in our model cannot be excluded, especially since cardiac function and hypertrophy markers like BNP have already normalized. Normalization of cardiac function and molecular markers of hypertrophy suggest that these changes occur first in the reversal of LVH, whereas regression of morphologic changes appears to take longer.

In addition to hypertrophy, fibrosis also develops in the hearts of patients with CKD (25) which we also saw in our SNx model.



Fibronectin, as a fibrosis marker, was significantly upregulated at both the mRNA and protein levels in the hearts of SNx rats. Interestingly, although fibronectin mRNA was reduced to control

levels by kidney transplantation, it still tended to be elevated when the protein was detected by immunohistochemistry. This suggests that matrix molecules may have a relatively long half-life



and may be detectable at elevated levels for even longer, depending on the extent of fibrosis. However, the myofibroblast marker collagen 1 was almost completely normalized in hearts from rat receiving a renal transplant. Cardiac fibrosis may be directly induced by high blood phosphate levels occurring in CKD and mediated by CTGF. This pro-fibrotic growth factor was also upregulated in hearts from SNx rats and restored after renal transplantation. *In vitro* experiments demonstrated that cardiac fibroblasts showed increased production of CTGF after stimulation with high Pi media (26). On the other hand, cardiac fibrosis may also be mediated or at least supported by the above mentioned FGF23. In models of myocardial infarction and cardiac ischemia/reperfusion, FGF23 has been shown to promote cardiac fibrosis via a beta-catenin-mediated process (23).

Inflammatory responses are also a possible trigger for cardiovascular changes in CKD. An association between the inflammatory response in CKD and cardiac geometry was also hypothesized and confirmed in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. In addition to hs-CRP, plasma levels of TNF- α , IL-1RA and IL-6 were measured and compared with echocardiographic values. It was clearly demonstrated that plasma levels of hs-CRP and IL-6 were associated with LVH (27). In SNx mice, salt-induced inflammation and fibrosis could be blocked by inhibition of IL-6 (28), suggesting that this interleukin is also an important mediator in cardiorenal syndrome. In our study, we were able to show that in CKD IL-6 mRNA also tends to be upregulated in the heart, which seems to be reduced after kidney transplantation. Thus, LVH may also be induced by IL-6 produced locally in the heart. However, it is likely that IL-6 is also produced in the inflammatory response of the chronically altered kidney and reaches the heart via the circulation. LVH may be mediated by FGF23 rather than directly by the inflammatory stimuli. *In vitro* studies have shown that IL-6, TNF α , or LPS can upregulate FGF23 mRNA and protein in primary neonatal and adult mouse cardiac fibroblasts (10). ED1-positive cardiac macrophages tended to be decreased in the SNx group compared to the healthy control group, but were significantly increased in the kidney transplant group. This finding is very surprising, as cardiac macrophages are thought to play a major role in remodeling. Thus, macrophage depletion significantly reduced LVH in salt-sensitive salt-fed rats and in mice subjected to transverse aortic constriction and pressure overload (29). There is also evidence for a protective role resident macrophages in cardiac remodeling (30). Therefore, the role of cardiac macrophages in our CKD model remains unclear, but was influenced by renal function.

The relatively short observation period is a clear limitation of our study. In fact, we started with experiments of longer duration. We stopped these studies because with increasing duration of 5/6 nephrectomy, many non-transplanted animals died and only those with very moderate renal injury and thus moderate cardiac changes survived. Thus, the differences in LVH at the end were not more pronounced than in the experiments of this study with a total duration of 16 weeks. However, the results of these preliminary study confirm our results (Supplementary Figure S1). In this study, we focused on few potential factors

involved in mediating cardiovascular changes in chronic kidney disease. This is another limitation of the study, because the interaction between the kidney and the heart is very complex (31). Among the possible mechanisms of how chronic kidney disease mediates cardiovascular changes is endothelial dysfunction (31), which can be mediated by various uremic toxins such as asymmetric dimethylarginine (ADMA) (32), oxidative stress (33), and inflammation (27). Whether these factors are also upregulated in our animal model of CKD and restored to normal after kidney transplantation needs to be clarified in further studies.

Taken together, our results show that renal transplantation can reverse CKD-induced changes in cardiac output, function and fibrosis by normalizing renal function. This appears to be mediated by restoring cardiovascular triggers such as FGF23, CTGF, and IL-6 to controlled levels. However, LVH was not completely reversed during the observation period of 8 weeks after kidney transplantation. Thus, kidney transplantation probably contributes significantly to the risk reduction for cardiovascular events. Further long-term studies are needed to determine whether restoration of renal function leads to complete regression of LVH in the long term, as suggested by some human studies, even when marked cardiovascular changes are already present.

Data availability statement

The original contributions presented in the study are included in the article/Supplementary Material, further inquiries can be directed to the corresponding author.

Ethics statement

The animal study was reviewed and approved by Government of Middle Franconia (approval number: 54-2532.1-52/12).

Author contributions

LH performed animal surgery, histological evaluations, analysis of the data, prepared figures and wrote the manuscript; CM performed animal surgeries; NE performed ELISAs and histomorphological evaluation; KA analysed data and wrote the manuscript; CD conceived and designed the study, analyzed data and wrote the manuscript. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Funding

This study was funded by the Robert Pfleger Stiftung dedicated to CD and publishing was supported by the DFG-fund for Open access publishing.

Acknowledgments

The present work was performed in (partial) fulfillment of the requirements for obtaining the degree “Dr. med. vet.” from the Ludwig-Maximilians University (LMU) for LH. The technical assistance of Stefan Söllner, Miriam Reutelshöfer and Tajana Ries is gratefully acknowledged.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

References

- Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: pathophysiological insights and therapeutic options. *Circulation*. (2021) 143(11):1157–72. doi: 10.1161/circulationaha.120.050686
- Kaiser M, Isbel N, Johnson DW. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. A clinical review. *Minerva Urol Nefrol*. (2007) 59(3):281–97.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. (1998) 32(5 Suppl 3):S112–9. doi: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470
- Vanholder R, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, et al. Uremic toxicity: present state of the art. *Int J Artif Organs*. (2001) 24(10):695–725. doi: 10.1177/039139880102401004
- de Bie MK, van Dam B, Gaasbeek A, van Buren M, van Erven L, Bax JJ, et al. The current status of interventions aiming at reducing sudden cardiac death in dialysis patients. *Eur Heart J*. (2009) 30(13):1559–64. doi: 10.1093/eurheartj/ehp185
- Amann K, Breitbach M, Ritz E, Mall G. Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. *J Am Soc Nephrol*. (1998) 9(6):1018–22. doi: 10.1681/asn.V9i61018
- Dikow R, Kihm LP, Zeier M, Kapitza J, Törnig J, Amann K, et al. Increased infarct size in uremic rats: reduced ischemia tolerance? *J Am Soc Nephrol*. (2004) 15(6):1530–6. doi: 10.1097/01.asn.0000130154.42061.c6
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American heart association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation*. (2003) 108(17):2154–69. doi: 10.1161/01.Cir.0000095676.90936.80
- Grabner A, Amaral AP, Schramm K, Singh S, Sloan A, Yanucil C, et al. Activation of cardiac fibroblast growth factor receptor 4 causes left ventricular hypertrophy. *Cell Metab*. (2015) 22(6):1020–32. doi: 10.1016/j.cmet.2015.09.002
- Yan L, Bowman MA. Chronic sustained inflammation links to left ventricular hypertrophy and aortic valve sclerosis: a new link between S100/RAGE and FGF23. *Inflamm Cell Signal*. (2014) 1(5):1–12. doi: 10.14800/ics.279
- Gong IY, Al-Amro B, Prasad GVR, Connelly PW, Wald RM, Wald R, et al. Cardiovascular magnetic resonance left ventricular strain in end-stage renal disease patients after kidney transplantation. *J Cardiovasc Magn Reson*. (2018) 20(1):83. doi: 10.1186/s12968-018-0504-5
- Masuda T, Hamasaki Y, Kubota M, Hashimoto J, Takahashi Y, Muramatsu M, et al. Changes in cardiac function after renal transplantation in children: significance of pre-transplantation left ventricular hypertrophy. *Pediatr Transplant*. (2019) 23(7):e13558. doi: 10.1111/ptr.13558
- Paajanen H, Helanterä I, Kaartinen K, Nikus K, Eskola M, Groop PH, et al. Electrocardiographic changes before and after successful kidney transplantation and associations with cardiovascular and mortality outcomes. *Clin Transplant*. (2018) 32(5):e13242. doi: 10.1111/ctr.13242
- Sreedharan S, Mathew A, Paul Z, Mathew N, Sundaram KR, Kurian G, et al. Changes in left ventricular mass and cardiovascular risk factors after kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. (2020) 31(5):1006–13. doi: 10.4103/1319-2442.301165
- Patel RK, Mark PB, Johnston N, McGregor E, Dargie HJ, Jardine AG. Renal transplantation is not associated with regression of left ventricular hypertrophy: a

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2023.1200323/full#supplementary-material>

- magnetic resonance study. *Clin J Am Soc Nephrol*. (2008) 3(6):1807–11. doi: 10.2215/cjn.01400308
- Mitsnefes MM, Schwartz SM, Daniels SR, Kimball TR, Khoury P, Strife CF. Changes in left ventricular mass index in children and adolescents after renal transplantation. *Pediatr Transplant*. (2001) 5(4):279–84. doi: 10.1034/j.1399-3046.2001.005004279.x
- Amann K, Wiest G, Zimmer G, Gretz N, Ritz E, Mall G. Reduced capillary density in the myocardium of uremic rats—a stereological study. *Kidney Int*. (1992) 42(5):1079–85. doi: 10.1038/ki.1992.390
- Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol*. (2020) 18(7):e3000410. doi: 10.1371/journal.pbio.3000410
- Amann K, Irzyniec T, Mall G, Ritz E. The effect of enalapril on glomerular growth and glomerular lesions after subtotal nephrectomy in the rat: a stereological analysis. *J Hypertens*. (1993) 11(9):969–75. doi: 10.1097/00004872-199309000-00011
- Hainz N, Thomas S, Neubert K, Meister S, Benz K, Rauh M, et al. The proteasome inhibitor bortezomib prevents lupus nephritis in the NZB/W F1 mouse model by preservation of glomerular and tubulointerstitial architecture. *Nephron Exp Nephrol*. (2012) 120(2):e47–58. doi: 10.1159/000334955
- Hewing B, Dehn AM, Staack O, Knebel F, Spethmann S, Stangl K, et al. Improved left ventricular structure and function after successful kidney transplantation. *Kidney Blood Press Res*. (2016) 41(5):701–9. doi: 10.1159/000450559
- Ramoglu MG, Ucar T, Yilmaz S, Özçakar ZB, Kurt-Şükür ED, Tutar E, et al. Hypertension and improved left ventricular mass index in children after renal transplantation. *Pediatr Transplant*. (2017) 21(8):e13066. doi: 10.1111/ptr.13066
- Hao H, Li X, Li Q, Lin H, Chen Z, Xie J, et al. FGF23 promotes myocardial fibrosis in mice through activation of beta-catenin. *Oncotarget*. (2016) 7(40):64649–64. doi: 10.18632/oncotarget.11623
- Grabner A, Schramm K, Silswal N, Hendrix M, Yanucil C, Czaya B, et al. FGF23/FGFR4-mediated left ventricular hypertrophy is reversible. *Sci Rep*. (2017) 7(1):1993. doi: 10.1038/s41598-017-02068-6
- Kaesler N, Babler A, Floege J, Kramann R. Cardiac remodeling in chronic kidney disease. *Toxins (Basel)*. (2020) 12(3):161. doi: 10.3390/toxins12030161
- Hu MC, Shi M, Cho HJ, Adams-Huet B, Paek J, Hill K, et al. Klotho and phosphate are modulators of pathologic uremic cardiac remodeling. *J Am Soc Nephrol*. (2015) 26(6):1290–302. doi: 10.1681/asn.2014050465
- Gupta J, Dominic EA, Fink JC, Ojo AO, Barrows IR, Reilly MP, et al. Association between inflammation and cardiac geometry in chronic kidney disease: findings from the CRIC study. *PLoS One*. (2015) 10(4):e0124772. doi: 10.1371/journal.pone.0124772
- Tanaka H, Sun T, Kinashi H, Kamiya K, Yamaguchi M, Nobata H, et al. Interleukin-6 blockade reduces salt-induced cardiac inflammation and fibrosis in subtotal nephrectomized mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. (2022) 323(6):F654–65. doi: 10.1152/ajprenal.00396.2021
- Kain D, Amit U, Yagil C, Landa N, Naftali-Shani N, Molotski N, et al. Macrophages dictate the progression and manifestation of hypertensive heart disease. *Int J Cardiol*. (2016) 203:381–95. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.126
- Besse S, Nadaud S, Balse E, Pavoiné C. Early protective role of inflammation in cardiac remodeling and heart failure: focus on TNF α and resident macrophages. *Cells*. (2022) 11(7):1249. doi: 10.3390/cells11071249

Hagmayer et al.

10.3389/fcvm.2023.1200323

31. Amann K, Wanner C, Ritz E. Cross-talk between the kidney and the cardiovascular system. *J Am Soc Nephrol.* (2006) 17(8):2112–9. doi: 10.1681/asn.2006030204

32. Shi B, Ni Z, Zhou W, Yu Z, Gu L, Mou S, et al. Circulating levels of asymmetric dimethylarginine are an independent risk factor for left ventricular hypertrophy and

predict cardiovascular events in pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Eur J Intern Med.* (2010) 21(5):444–8. doi: 10.1016/j.ejim.2010.07.001

33. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int.* (2002) 62(5):1524–38. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00600.x

IV. Erweiterte Diskussion

In der oben genannten publizierten Studie untersuchten wir, ob CKD-induzierte kardiovaskuläre Veränderungen durch eine Verbesserung der Nierenfunktion nach einer Nierentransplantation (NTx) aufgehoben oder sogar reversibel sein können.

Kardiorenales Syndrom vor und nach Nierentransplantation

Wir konnten zeigen, dass sich die linksventrikuläre Wandstärke nach NTx verringert und die Funktionswerte des Herzens normalisieren. Die Messung des relativen Herzgewichtes und die echokardiographische Auswertung zeigten jedoch, dass 8 Wochen nach der Nierentransplantation keine vollständige Regeneration stattgefunden hat. Es besteht eine Diskrepanz zwischen der histologisch nachweisbaren Abnahme der Wandstärke des linken Ventrikels und des unveränderten Herzgewichtes sowie der echokardiographisch ermittelten Herzmasse. Wobei es jedoch möglich ist, dass die Wanddicke bereits abnimmt, während das Herz noch vergrößert ist.

Es gibt bereits diverse humanmedizinische Studien, die mittels Echokardiographie- oder Magnetresonanstechniken die Auswirkungen der Nierentransplantation auf die Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) und die Herzfunktion untersucht haben. In den meisten dieser Studien führte die Nierentransplantation zu einer Abnahme der LVH und der linksventrikulären Masse (LVM) im Vergleich zu vor der Transplantation, und zwar unabhängig vom Blutdruck (Gong IY 2018, Masuda T 2019, Sreedharan S 2020, Hewing B 2016, Ramoğlu MG 2017). Im Vergleich zu diesen Studien am Menschen war der Rückgang der LVH im chronischen Nierenerkrankungs-Modell (CKD-Modell) der Ratte weniger ausgeprägt. Es muss berücksichtigt werden, dass der Beobachtungszeitraum in unserem Rattenmodell relativ kurz war und Langzeitstudien andere Ergebnisse ergeben könnten. Allerdings konnte dieser Rückgang der LVH nach Transplantation auch nicht in allen humanen Studien beobachtet werden. In einer Studie von Mitsnefes et al. hatte die Nierentransplantation zum Beispiel keinen Einfluss auf die LVH, es wurde hier aber im Gegensatz zu den anderen Studien eine positive Korrelation mit dem Blutdruck beobachtet (Mitsnefes MM 2001), und eine andere Studie berichtete ebenfalls keine Veränderungen der LVH nach einer Nierentransplantation (Patel RK 2008).

In der Veterinärmedizin gibt es ebenfalls Studien, die sich mit dem kardierenalen Syndrom befassen und die grundlegende Annahme, dass sich beide Organsysteme gegenseitig beeinflussen unterstützen (Nicolle AP 2007, Gouni V 2008). Es wird allerdings primär der konservative Therapieansatz, vor allem die Behandlung von Hypertonie, diskutiert (Pouchelon JL 2015, Henik RA 2004). Dialyse findet keinen Einsatz in der Therapie chronischer Nierenerkrankungen bei Tieren und chirurgische Intervention mittels Nierentransplantation wird nur in wenigen Ländern durchgeführt. Dennoch eröffnet die experimentelle Nierentransplantation Einblicke in Pathomechanismen, mögliche neue diagnostische Verfahren und die Entwicklung von neuen Medikamenten. Es besteht beispielsweise eine Empfehlung ACE-Hemmer im akuten Herzversagen abzusetzen, aufgrund einer möglichen Nierenschädigung durch eine therapiebedingte renale Hypoperfusion. Außerdem bestehen Fütterungsempfehlungen, die kardio- und nephroprotektiv wirken, da bei beiden Erkrankungen Elektrolytveränderungen vorliegen, die diätetisch berücksichtigt werden können (Atkins C 2009, Freeman LM 2006).

Die Rolle von FGF-23 bei CKD

Zusätzlich zur Echokardiographie untersuchten wir in unserem Tiermodell auch „Fibroblast Growth Factor“ 23 (FGF23), von dem gezeigt wurde, dass er die Entwicklung einer LVH beeinflusst (A. A.-N. Grabner A 2015). FGF23 wird bei gesunden Menschen hauptsächlich von Osteozyten produziert, aber bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) wird FGF23 auch in der Niere und im Herzen exprimiert, was zu signifikant erhöhten Serumspiegeln führt. Wir konnten daher signifikant erhöhte FGF23-Plasmaspiegel in unserem Tiermodell bereits vier Wochen nach der Induktion einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) nachweisen. Die Transplantation konnte die kardiale Expression von FGF23 auf Kontrollniveau zurückführen. Eine andere Studie zeigte, dass die Hemmung von FGF23-induzierten kardiovaskulären Veränderungen durch eine spezifische Blockierung der FGF23/FGFR4-Interaktion die LVH im 5/6-Nephrektomiemodell der Ratte umkehrt (Hao H 2016). In unserer Studie konnten wir nach Transplantation keine Normalisierung der ventrikulären Wandstärke trotz Normalisierung der FGF23 Spiegel beobachten. Allerdings wurden die Tiere in der FGFR4-Blockade-Studie bereits 4 Wochen nach subtotaler Nephrektomie (SNx) behandelt (S. K. Grabner A 2017). Daher ist denkbar, dass eine fortgeschrittenere Hypertrophie länger benötigt, um sich zurückzubilden. In humanmedizinischen Studien erfolgte die Remission der LVH erst spät, d.h. nach 6-19 Monaten (Gong IY 2018, Sreedharan S 2020, Hewing B 2016,

Ramoğlu MG 2017). Daher kann eine spätere Regression der LVH in unserem Modell nicht ausgeschlossen werden, zumal sich Herzfunktion und kardiale Biomarker wie BNP sich bereits normalisiert haben. Normalisierung der Herzfunktion und der molekularen Marker trotz persistierender Hypertrophie lassen vermuten, dass diese Veränderungen vor der Remission der LVH auftreten, während die Rückbildung der morphologischen Veränderungen länger zu dauern scheint.

In der Tiermedizin gibt es ebenfalls Studien, in denen erhöhte FGF23 Serumspiegel prognostisch genutzt wurden und mit einer verminderten Überlebenszeit einhergehen (Geddes RF 2015). Dies deutet auf einen Zusammenhang zwischen erhöhtem FGF23 und einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Versagen hin, das bei chronischer Niereninsuffizienz häufig die Todesursache ist (Jankowski J 2021).

Einfluss von CKD auf kardiale Fibrose

Neben der Hypertrophie entwickelt sich im Herzen von Patienten mit CKD auch eine Fibrose (Kaesler N 2020), was wir auch in unserem SNx-Modell bestätigen. Das Matrixmolekül Fibronektin, das auch als ein Marker für Arteriosklerose verwendet wird, war in den Herzen der SNx Ratten sowohl auf mRNA-Ebene als auch auf Protein-Ebene hochreguliert. Interessanterweise war die Fibronektin mRNA nach der Nierentransplantation zwar auf Kontrollniveau gesunken, das Fibronektin Protein war aber immer noch tendenziell erhöht, wenn durch Immunhistochemie nachgewiesen wurde. Dies deutet darauf hin, dass die Matrixmoleküle eine relativ lange Halbwertszeit haben und je nach Ausmaß der Fibrose noch länger in erhöhten Konzentrationen nachweisbar sein können.

Der Myofibroblastenmarker Kollagen 1 war in Herzen von Ratten, die ein Nierentransplantat erhielten, fast vollständig normalisiert. Die kardiale Fibrose kann bei CKD durch verschiedene Faktoren z.B. direkt durch hohe Phosphatwerte im Blut oder indirekt durch profibrotische Wachstumsfaktoren wie „Connective Tissue Growth Factor“ (CTGF) vermittelt sein. CTGF war auch in den Herzen der SNx-Ratten hochreguliert und konnte durch Nierentransplantation auf Kontrollniveau reduziert werden. *In vitro*-Experimente konnten zeigen, dass kardiale Fibroblasten nach Stimulation durch Kulturmedien mit hohem anorganischen Phosphatgehalt (Pi) vermehrt CTGF produzieren (Hu MC 2015).

Andererseits kann die kardiale Fibrose auch durch das oben erwähnte FGF23 vermittelt oder zumindest vorangetrieben werden. In Myokardinfarktmodellen und nach kardialer

Ischämie/Reperfusion hat sich gezeigt, dass FGF23 die kardiale Fibrose über einen Beta-Catenin-vermittelten Prozess fördert (Hao H 2016). Entzündliche Reaktionen sind auch ein möglicher Auslöser für kardiovaskuläre Veränderungen bei CKD. In der Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Studie wurde die Hypothese aufgestellt, dass es einen Zusammenhang zwischen der inflammatorischen Reaktion bei CKD und der Herzgeometrie gibt. Neben dem hochsensitiven C-reaktiven Protein (hs-CRP) wurden auch die Plasmaspiegel von TNF-alpha, IL-1RA und IL-6 gemessen und mit den echokardiographischen Werten verglichen. Es wurde eindeutig nachgewiesen, dass Plasmaspiegel von hs-CRP und IL-6 mit LVH assoziiert sind (Gupta J und Investigators 2015). Bei SNx-Mäusen konnte die durch Salz induzierte Entzündung und Fibrose durch Hemmung von IL-6 blockiert werden (Tanaka H 2022), was darauf hindeutet, dass dieses Interleukin auch ein wichtiger Mediator beim kardioresalen Syndrom ist. In unserer Studie konnten wir zeigen, dass bei CKD IL-6 mRNA auch im Herzen hochreguliert wird, was nach einer Nierentransplantation offenbar in reduzierterem Maß auftritt. Somit könnte LVH auch durch IL-6 ausgelöst werden, das lokal im Herzen selbst gebildet wird. Welche Faktoren zu einer Hochregulation von IL-6 im Herzen führen ist jedoch noch unklar. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass IL-6 durch die Entzündungsreaktion der chronisch veränderten Niere gebildet wird und systemisch über den Blutkreislauf ins Herz gelangt.

Die Rolle von FGF-23 und Makrophagen auf linksventrikuläre Hypertrophie

Die LVH wird vermutlich eher durch FGF23 beeinflusst als direkt durch den entzündlichen Stimulus. *In vitro*-Studien haben gezeigt, dass IL-6, TNF α oder LPS sowohl mRNA und Protein von FGF23 in primären neonatalen und adulten kardialen Fibroblasten der Maus hochregulieren können (Yan L 2014). Die ED1-positiven kardialen Makrophagen waren in der SNx-Gruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe weniger vorhanden, waren aber in der Nierentransplantationsgruppe signifikant erhöht. Dieses Ergebnis ist sehr überraschend, da man davon ausgeht, dass Herzmakrophagen eine wichtige Rolle beim Remodeling spielen. So vermittelt ein Anstieg der Makrophagen die LVH bei salzempfindlichen, salzgefütterten Ratten und bei Mäusen, die einer transversalen Aortenverengung und Drucküberladung ausgesetzt waren (Kain D 2016). Es gibt auch Hinweise auf eine schützende Rolle der gegenwärtigen Makrophagen beim kardialen Remodeling (Besse S 2022). Daher bleibt die Rolle der kardialen Makrophagen in unserem CKD-Modell unklar.

Limitierende Faktoren

Der recht kurze Beobachtungszeitraum ist eine klare Einschränkung unserer Studie. Tatsächlich haben wir mit Experimenten von längerer Dauer begonnen. Diese brachen wir aufgrund der hohen Sterblichkeit der nichttransplantierten Tiere ab. Die überlebenden Tiere hatten vergleichsweise mäßige Nierenschädigung und zeigten geringere kardiale Veränderungen. Somit waren die Unterschiede in der LVH am Ende nicht ausgeprägter als in den Experimenten dieser Studie mit einer Gesamtdauer von 16 Wochen. Allerdings unterstützen die Ergebnisse dieser Vorstudie unsere Ergebnisse. In dieser Studie konzentrierten wir uns auf einige wenige potenzielle Faktoren, die an den Zusammenhängen von kardiovaskulären Veränderungen bei chronischen Nierenerkrankungen beteiligt sind. Dies ist eine weitere Einschränkung der Studie, denn die Interaktion zwischen Niere und Herzen ist sehr komplex (W. C. Amann K 2006). Zu den möglichen Mechanismen, wie chronische Nierenerkrankungen kardiovaskuläre Veränderungen hervorrufen, gehört die endotheliale Dysfunktion (W. C. Amann K 2006), die durch verschiedene urämische Toxine wie asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) (N. Z. Shi B 2010), oxidativen Stress (Himmelfarb J 2002) und Entzündung (Gupta J und Investigators 2015). Ob diese Faktoren auch in unserem Tiermodell der CKD hochreguliert sind und nach einer Nierentransplantation wieder normalisiert werden, muss in weiteren Studien geklärt werden.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass eine Nierentransplantation CKD-induzierte Veränderungen der Herzleistung, der Herzfunktion und der Fibrose durch Normalisierung der Nierenfunktion rückgängig machen kann. Dies scheint durch die Normalisierung kardiovaskulärer Auslöser wie FGF23, CTGF und IL-6 auf physiologische Werte bedingt zu sein. Die LVH war jedoch während des Beobachtungszeitraums von 8 Wochen nach der Nierentransplantation nicht reversibel. Dennoch ist es wahrscheinlich, dass die Nierentransplantation einen signifikanten Beitrag zur Verringerung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse leistet. Weitere Langzeitstudien sind erforderlich, um festzustellen, ob die Wiederherstellung der Nierenfunktion langfristig zu einer vollständigen Rückbildung der LVH führt, wie Studien am Menschen nahelegen, auch wenn bereits signifikante kardiovaskuläre Veränderungen vorliegen.

V. Zusammenfassung

Die pathophysiologische Interaktion zwischen geschädigter Niere und Herzscheiden sind zum Teil bereits gut untersucht, allerdings nicht gänzlich geklärt. Die Interaktion zwischen den beiden Organen kann über mehrere Signalwege erfolgen. Es ist allerdings nur teilweise bekannt welche Transport- und Kommunikationsmechanismen und Mediatoren an der Vermittlung eines kongestiven Herzversagens durch eine Niereninsuffizienz beteiligt sind. Hier spielen der Blutdruck und übergeordnete Stoffwechselsysteme wie der Phosphat- oder Kalziumstoffwechsel und die daran beteiligten Botenstoffe eine große Rolle. Nach Wiederherstellung der Nierenfunktion besteht die Möglichkeit, dass sich die CKD-induzierten Herzscheiden zurückbilden. Unsere Studie hat gezeigt, dass die Wiederherstellung der Nierenfunktion durch Nierentransplantation frühe kardiale Veränderungen auf den meisten funktionellen und molekularen Ebenen normalisiert, jedoch nicht zu einer vollständigen Umkehr der LVH führt. Es sind weitere Studien erforderlich, um festzustellen, ob die Wiederherstellung der Nierenfunktion die LVH auch zu einem späteren Zeitpunkt umkehren kann und sich nach einem längeren Beobachtungszeitraum vollständig zurückbildet.

VI. Summary

The connections between the kidneys and heart have already been well investigated in part but are not fully understood. It is known that both organs are linked via several pathways. However, it is only partially known which transport and communication mechanisms and substances are involved in the fact that renal insufficiency can also be followed by congestive heart failure. Blood pressure and higher-level metabolic systems such as phosphate or calcium metabolism and the messenger substances involved play a major role here. This would lead to the conclusion that in the event of insufficiency, a loss of function also occurs in the other organ. In turn, both organs should regenerate functionally and morphologically in the event of regeneration via organ replacement, for example. Now our study has shown that restoration of renal function by kidney transplantation normalises early cardiac changes at most functional and molecular levels but does not lead to a complete reversal of LVH. However, further studies are needed to determine whether restoration of kidney function can also reverse LVH at a later stage.

Literaturverzeichnis

- (IRIS), International Renal Interest Society. 2023. *www.iris-kidney.com*. 12. Oktober. Zugriff am 12. Oktober 2023. <http://www.iris-kidney.com/guidelines/>.
- Abraham J, Abraham TP. 2009. „The role of echocardiography in hemodynamic assessment in heart failure.“ *Heart Fail Clin* (Heart Fail Clin) 2009 Apr (5(2):191-208): 191-208.
- Adin CA, Cowgill LD. 2000. „Treatment and outcome of dogs with leptospirosis: 36 cases (1990-1998).“ *J Am Vet Med Assoc* (J Am Vet Med Assoc) 2000 Feb (1;216(3):371-5): 371-5.
- Akhtar H, Al Sudani H, Hussein M, Farhan MUN, Elkholy K. 2022. „Effects of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibition on Left Ventricular Hypertrophy, Diastolic Function, and Functional Status in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review.“ *Cureus* (Cureus) Jul 7 (e26642): 14(7).
- Almquist M, Isaksson E, Clyne N. 2020. „The treatment of renal hyperparathyroidism.“ *Endocr Relat Cancer* (Endocr Relat Cancer) 2020 Jan (27(1):R21-R34).
- Al-Mubarak AA, van der Meer P, Bomer N. 2021. „Selenium, Selenoproteins, and Heart Failure: Current Knowledge and Future Perspective.“ *Curr Heart Fail Rep* (Curr Heart Fail Rep) 2021 Jun (18(3):122-131): 122-131.
- Amann K, Breitbach M, Ritz E, Mall G. 1998. „Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients.“ *J Am Soc Nephrol* (J Am Soc Nephrol) 1998 Jun (9(6):1018-22): 1018-22.
- Amann K, Wanner C, Ritz E. 2006. „Cross-talk between the kidney and the cardiovascular system.“ *J Am Soc Nephrol* (J Am Soc Nephrol) 2006 Aug (17(8):2112-9): 2112-9.
- Amann K, Wiest G, Zimmer G, Gretz N, Ritz E, Mall G. 1992. „Reduced capillary density in the myocardium of uremic rats--a stereological study.“ *Kidney Int* (Kidney Int) 1992 Nov (42(5):1079-85): 1079-85.
- Anders HJ, Kitching AR, Leung N, Romagnani P. 2023. „Glomerulonephritis: immunopathogenesis and immunotherapy.“ *Nat Rev Immunol* (Nat Rev Immunol) 2023 Jul (23(7):453-471.): 453-471.
- Arbeitsgemeinschaft der Nierentransplantatuinszentren, Nordrhein-Westfalens. 2018. *Manual zur Vereinheitlichung der Evaluation vor Nierentransplantation und Nierenlebendspende, der Wartelistenführung vor Nierentransplantation und zur Nachsorge nach Nierentransplantation und Nierenlebendspende*. Manual, Deutschland: Arbeitsgemeinschaft der Nierentransplantatuinszentren NRW.
- Arbona DV, Cowgill LD, Press S, Dufayet C, Istvan S. 2023. „5-Hydroxytryptophan toxicity successfully treated by haemodialysis in a dog.“ *Vet Med Sci* (Vet Med Sci) 2023 Nov (9(6):2438-2442): 2438-2442.
- Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M, Favalli V, Bellazzi R, Tajik JA, Bonow RO, Fuster V, Narula J. 2014. „The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians.“ *J Am Coll Cardiol* (J Am Coll Cardiol) 2014 Jul (22;64(3):304-18): 304-18.
- Aronson LR, Kyles AE, Preston A, Drobatz KJ, Gregory CR. 2006. „Renal transplantation in cats with calcium oxalate urolithiasis: 19 cases (1997-2004).“ *J Am Vet Med Assoc* (J Am Vet Med Assoc) 2006 Mar (1;228(5):743-9): 743-9.

- Aronson, LR. 2016. „Update on the Current Status of Kidney Transplantation for Chronic Kidney Disease in Animals.“ *Vet Clin North Am Small Anim Pract* (Vet Clin North Am Small Anim Pract) 2016 Nov (46(6):1193-218): 1193-218.
- Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Gordon S, Haggstrom J, Hamlin R, Keene B, Luis-Fuentes V, Stepien R. 2009. „Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease.“ *J Vet Intern Med* (J Vet Intern Med) 2009 Nov-Dec (23(6):1142-50): 1142-50.
- Augustine, J. 2018. „Kidney transplant: New opportunities and challenges.“ *Cleve Clin J Med* (Cleve Clin J Med) 2018 Feb (85(2):138-144): 138-144.
- Babitt JL, Lin HY. 2012. „Mechanisms of anemia in CKD.“ *J Am Soc Nephrol* (J Am Soc Nephrol) 2012 Oct (23(10):1631-4): 1631-4.
- Balis F, Green DM, Anderson C, Cook S, Dhillon J, Gow K, Hiniker S, Lin C, Lovvorn H, MacEwan I, Martinez-Agosto J, Mullen E, Murphy ES, Ranalli M, Rhee D, Rokitka D, Tracy EL, Vern-Gross T, Walsh MF, Walz A, Wickiser J, Zapala M, Berardi RA, Hughes M. 2021. „Wilms Tumor (Nephroblastoma), Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.“ *J Natl Compr Canc Netw* (J Natl Compr Canc Netw.) 2021 Aug (1;19(8):945-977.): 945-977.
- Bandari J, Fuller TW, Turner li RM, D'Agostino LA. 2016. „Renal biopsy for medical renal disease: indications and contraindications.“ *Can J Urol* (Can J Urol) 2016 Feb (23(1):8121-6): 8121-6.
- Bartges, JW. 2012. „Chronic kidney disease in dogs and cats.“ *Vet Clin North Am Small Anim Pract* (Vet Clin North Am Small Anim Pract) 2012 Jul (42(4):669-92, vi): 669-92.
- Baumgärtner, W., Gruber, AD. 2020. *Spezielle Pathologie für die Tiermedizin*. Stuttgart: Thieme.
- Bektur Aykanat NE, Şahin E, Kaçar S, Bağcı R, Karakaya Ş, Burukoğlu Dönmez D, Şahintürk V. 2021. „Cardiac hypertrophy caused by hyperthyroidism in rats: the role of ATF-6 and TRPC1 channels.“ *Can J Physiol Pharmacol* (Can J Physiol Pharmacol) 2021 Nov (99(11):1226-1233): 1226-1233.
- Benoit SW, Ciccio EA, Devarajan P. 2020. „Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments.“ *Expert Rev Mol Diagn* (Expert Rev Mol Diagn) 2020 Oct (20(10):1019-1026): 1019-1026.
- Bernsteen L, Gregory CR, Kyles AE, Wooldridge JD, Valverde CR. 2000. „Renal transplantation in cats.“ *Clin Tech Small Anim Pract* (Clin Tech Small Anim Pract) 2000 Feb (15(1):40-5).
- Bernuth, G. 2003. „Fetaler und neonataler Kreislauf.“ In *Pädiatrie*, ISBN 978-3-662-09176-0, von M.J., Schulte, F.J., Schaub, J., Spranger, J. Lentze. Berlin, Heidelberg: Springer, Berlin, Heidelberg.
- Besse S, Nadaud S, Balse E, Pavoine C. 2022. „Early Protective Role of Inflammation in Cardiac Remodeling and Heart Failure: Focus on TNF α and Resident Macrophages.“ *Cells* (Cells) 2022 Apr (6;11(7):1249).
- Bhullar SK, Dhalla NS. 2022. „Angiotensin II-Induced Signal Transduction Mechanisms for Cardiac Hypertrophy.“ *Cells* (Cells) 2022 Oct (22;11(21):3336).
- Bloom CA, Labato MA. 2011. „Intermittent hemodialysis for small animals.“ *Vet Clin North Am Small Anim Pract* (Vet Clin North Am Small Anim Pract) 2011 Jan (41(1):115-33).

- Böckmann I, Lischka J, Richter B, Deppe J, Rahn A, Fischer DC, Heineke J, Haffner D, Leifheit-Nestler M. 2019. „FGF23-Mediated Activation of Local RAAS Promotes Cardiac Hypertrophy and Fibrosis.“ *Int J Mol Sci* (Int J Mol Sci) Sep 18 (20(18):4634): 20(18).
- Bökenkamp A, Ludwig M. 2010. *Disorders of the renal proximal tubule*. Nephron Physiol: PMID: 21071982.
- Bomassi E, Misbach C, Tissier R, Gouni V, Trehieu-Sechi E, Petit AM, Desmyter A, Damoiseaux C, Pouchelon JL, Chetboul V. 2015. „Signalment, clinical features, echocardiographic findings, and outcome of dogs and cats with ventricular septal defects: 109 cases (1992-2013).“ *J Am Vet Med Assoc* (J Am Vet Med Assoc.) 2015 Jul (15;247(2):166-75).
- Boyd LM, Langston C, Thompson K, Zivin K, Imanishi M. 2008. „Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002).“ *Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002)* (J Vet Intern Med) 2008 Sep-Oct (22(5):1111-7).
- Breen CJ, Kelly GP, Kernohan WG. 2022. „ECG interpretation skill acquisition: A review of learning, teaching and assessment.“ *J Electrocardiol* (J Electrocardiol) 2022 Jul-Aug (73:125-128): 125-128.
- Breves G, Diener M, Gäbel G. 2022. *Physiologie der Haustiere*. Stuttgart: Thieme.
- Brewster UC, Perazella MA. 2004. „The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease.“ *Am J Med* (Am J Med.) Feb 15 (116(4):263-72): 263-72.
- Bruyère F, Doumerc N. 2018. „Robotic kidney transplantation: dream or future?“ *Curr Opin Urol* (Curr Opin Urol) 2018 Mar (28(2):139-142): 139-142.
- Buchanan, J. W. 1999. „Prevalence of cardiovascular disorders S. 457 - 470.“ In *Canine and Feline Cardiology*, von D. Sisson und N. S. Moise. W. B. Saunders, Eds P. Fox. Philadelphia, PA, USA: W B Saunders Co Ltd; Subsequent Edition.
- Budgeon C, Hardie RJ, McAnulty JF. 2017. „A Carrel patch technique for renal transplantation in cats.“ *Vet Surg* (Vet Surg) 2017 Nov (46(8):1139-1144): 1139-1144.
- Burgess KE, DeRegis CJ. 2019. „Urologic Oncology.“ *Vet Clin North Am Small Anim Pract* (Vet Clin North Am Small Anim Pract.) 2019 Mar (49(2):311-323): 311-323.
- Busse A, Rajagopal R, Yücel S, Beller E, Öner A, Streckenbach F, Cantré D, Ince H, Weber MA, Meinel FG. 2020. „Cardiac MRI-Update 2020.“ *Radiologe* (Radiologe) 2020 Nov (60(Suppl 1):33-40): 33-40.
- Calder, PC. 2020. „Eicosanoids.“ *Essays Biochem.* (Essays Biochem.) 2020 Sep (23;64(3):423-441.): 423-441.
- Cao Z, Jia Y, Zhu B. 2019. „BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine.“ *Int J Mol Sci* (Int J Mol Sci) Apr (12; 20(8):1820.): 1820.
- Carrel, A. 1902. *La technique opératoire des anastomoses vasculaires*. France: Lyon Med.
- Carriazo S, Vanessa Perez-Gomez M, Ortiz A. 2020. „Hypertensive nephropathy: a major roadblock hindering the advance of precision nephrology.“ *Clin Kidney J* (Clin Kidney J.) 2020 Sep (2;13(4):504-509.): 504-509.

- Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. 2022. „Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure.“ *Heart Fail Rev* (Heart Fail Rev) 2022 Mar (27(2):625-643): 625-643.
- Chadban SJ, Atkins RC. 2005. „Glomerulonephritis.“ *Lancet* (Lancet.) 2005 May (21-27;365(9473):1797-806.): 1797-806.
- Chen QM, Tu VC, Purdon S, Wood J, Dilley T. 2001. „Molecular mechanisms of cardiac hypertrophy induced by toxicants.“ *Cardiovasc Toxicol* (Cardiovasc Toxicol) 2001 (1(4):267-83): 267-83.
- Chen TK, Knicely DH, Grams ME. 2019. „Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review.“ *JAMA* (JAMA) 2019 Oct (1;322(13):1294-1304): 1294-1304.
- Choi M, Kim Y. 2022. „Ultrasonographic and contrast-enhanced CT imaging diagnosis of idiopathic renal hematuria with bilateral hydronephrosis and hydroureter in a dog.“ *Vet Radiol Ultrasound* (Vet Radiol Ultrasound) 2022 Nov (63(6):E21-E25): E21-E25.
- Christ, M., und C. Mueller. 2008. „The Use of Natriuretic Peptide Assay in Dyspnea.“ *Dtsch Arztebl Int.* (Dtsch Arztebl Int.) 2008 Feb (105(6): 95-100): 95-100.
- Cornwell JD, McDermott JC. 2023. „MEF2 in cardiac hypertrophy in response to hypertension.“ *Trends Cardiovasc Med* (Trends Cardiovasc Med) 2023 May (33(4):204-212): 204-212.
- Dakkak W, Oliver TI. 2023. *Ventricular Septal Defect*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Darke, PG. 1974. „The interpretation of electrocardiograms in small animals.“ *J Small Anim Pract* (J Small Anim Pract) 1974 Sep (15(9):537-52): 537-52.
- de Bie MK, van Dam B, Gaasbeek A, van Buren M, van Erven L, Bax JJ, Schalij MJ, Rabelink TJ, Jukema JW. 2009. „The current status of interventions aiming at reducing sudden cardiac death in dialysis patients.“ *Eur Heart J* (Eur Heart J) 2009 Jul (30(13):1559-64): 1559-64.
- Delicce AV, Makaryus AN. 2023. *Physiology, Frank Starling Law*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Dhaun N, Webb DJ, Kluth DC. 2012. „Endothelin-1 and the kidney--beyond BP.“ *Br J Pharmacol.* (Br J Pharmacol.) 2012 Oct (167(4):720-31.): 720-31.
- Dhondup T, Qian Q. 2017. „Electrolyte and Acid-Base Disorders in Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Failure.“ *Blood Purif* (Blood Purif) 2017 (43(1-3):179-188): 179-188.
- Dikow R, Kihm LP, Zeier M, Kapitza J, Törnig J, Amann K, Tiefenbacher C, Ritz E. 2004. „Increased infarct size in uremic rats: reduced ischemia tolerance?“ *J Am Soc Nephrol* (J Am Soc Nephrol) 2004 Jun (15(6):1530-6): 1530-6.
- Dörr K, Kammer M, Reindl-Schwaighofer R, Lorenz M, Marculescu R, Poglitsch M, Beitzke D, Oberbauer R. 2022. „The Effect of FGF23 on Cardiac Hypertrophy Is Not Mediated by Systemic Renin-Angiotensin- Aldosterone System in Hemodialysis.“ *Front Med (Lausanne)* (Front Med (Lausanne)) 2022 Apr (26;9:878730): 878730.
- Dos Reis D, Moll S, De Seigneux S, Berchtold L. 2022. „Néphrite interstitielle aiguë : quand la suspecter et quelle prise en charge ? [Acute interstitial nephritis: clinical presentation and diagnosis].“ *Rev Med Suisse* (Rev Med Suisse.) 2022 Mar (2;18(771):364-369): 364-369.

- Du Y, Demillard LJ, Ren J. 2021. „Catecholamine-induced cardiotoxicity: A critical element in the pathophysiology of stroke-induced heart injury.“ *Life Sci* (Life Sci) 2021 Dec (15;287:120106): 120106.
- Eckardt KU, Binet I, de Groot K, Floege J, Galle JC, Jordans I, Kribben A, Oberbauer R, Pavenstädt H, Rosenkranz A, Säemann M, Winkelmayr WC. 2022. „Nomenklatur für Nierenfunktion und Nierenkrankheiten – Durch Präzision und Verständlichkeit zu besserer Erfassung und Prognose.“ *Dtsch Med Wochenschr* (Dtsch Med Wochenschr.) Oct;147(21):1398-1406 (Epub 2022 Sep 29): 1398-1406.
- Eckenstaler R, Sandori J, Gekle M, Benndorf RA. 2021. „Angiotensin II receptor type 1 - An update on structure, expression and pathology.“ *Biochem Pharmacol* (Biochem Pharmacol.) Epub 2021 Oct (192:114673.): 114673.
- Elliott, P. 2023. „Towards a New Classification of Cardiomyopathies.“ *Curr Cardiol Rep* (Curr Cardiol Rep) 2023 Apr (25(4):229-233): 229-233.
- Fan PC, Chang CH, Chen YC. 2018. „Biomarkers for acute cardiorenal syndrome.“ *Nephrology (Carlton)*. (Nephrology (Carlton).) Oct; 4:68-71., 23 Suppl: 68-71.
- Faraggiana T, Churg J. 1987. „Renal lipidoses: a review.“ *Hum Pathol* (Hum Pathol.) 1987 Jul (18(7):661-79.): 661-79.
- Faucon AL, Bobrie G, Jannot AS, Azarine A, Plouin PF, Azizi M, Amar L. 2018. „Cause of renal infarction: a retrospective analysis of 186 consecutive cases.“ *J Hypertens* (J Hypertens) 2018 Mar (36(3):634-640): 634-640.
- Faul C, Amaral AP, Oskoueï B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, Gutiérrez OM, Aguillon-Prada R, Lincoln J, Hare JM, Mundel P, Morales A, Scialla J, Fischer M, Soliman EZ, Chen J, Go AS, Rosas SE, Nessel L, Townsend RR, Feldman HI, St John Sutton M, Ojo A, Gadegb. 2011. „FGF23 induces left ventricular hypertrophy.“ *J Clin Invest* (J Clin Invest) Nov (121(11):4393-408): 4393-408.
- Fernández-Solà, J. 2020. „The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy.“ *Nutrients* (Nutrients) 2020 Feb (22;12(2):572): 572.
- Figuerola MS, Peters JL. 2006. „Congestive heart failure: Diagnosis, pathophysiology, therapy, and implications for respiratory care.“ *Respir Care* (Respir Care) 2006 Apr (51(4):403-12): 403-12.
- Floege J, Amann K. 2016. „Primary glomerulonephritides.“ *Lancet* (Lancet.) 2016 May (14;387(10032):2036-48): 2036-48.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. 1998. „Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease.“ *Am J Kidney Dis* (Am J Kidney Dis) 1998 Nov (32(5 Suppl 3):S112-9): 112-9.
- Foundation, National Kidney. 2003. „K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease.“ *Am J Kidney Dis* (Am J Kidney Dis.) 2003 Oct; (42(4 Suppl 3):S1-201.): S1-201.
- Foundation, National Kidney. 2012. „KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update.“ *Am J Kidney Dis* (Am J Kidney Dis) 2012 Nov (60(5):850-86): 850-86.
- Fowler, NO. 1971. „Law of Laplace.“ *N Engl J Med* (N Engl J Med) 1971 Nov (4;285(19):1087-8.): 1087-8.

- Freeman LM, Rush JE, Markwell PJ. 2006. „Effects of dietary modification in dogs with early chronic valvular disease.“ *J Vet Intern Med* (J Vet Intern Med) 2006 Sep-Oct (20(5):1116-26): 1116-26.
- Fyhrquist F, Metsärinne K, Tikkanen I. 1995. „Role of angiotensin II in blood pressure regulation and in the pathophysiology of cardiovascular disorders.“ *J Hum Hypertens* (J Hum Hypertens.) 1995 Nov (9 Suppl 5:S19-24.): S19-24.
- Gaggin HK, Januzzi JL Jr. 2013. „Biomarkers and diagnostics in heart failure.“ *Biochim Biophys Acta* (Biochim Biophys Acta) 2013 Dec (1832(12):2442-50): 2442-50.
- Gaspert A, Büttner-Herold M, Amann K. 2023. „Basic nephropathology for pathologists-part 2 : Non-inflammatory lesions.“ *Pathologie (Heidelb)* (Pathologie (Heidelb)) 2023 Jul (44(4):261-274): 261-274.
- Geddes RF, Elliott J, Syme HM. 2015. „Relationship between Plasma Fibroblast Growth Factor-23 Concentration and Survival Time in Cats with Chronic Kidney Disease.“ *J Vet Intern Med* (J Vet Intern Med) 2015 Nov-Dec (29(6):1494-501): 1494-501.
- Giestas A, Palma I, Ramos MH. 2010. „Sistema renina-angiotensina-aldosterona e sua modulação farmacológica [Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and its pharmacologic modulation].“ *Acta Med Port* (Acta Med Port.) Jul-Aug;23(4):677-88. (Epub 2010 Jul 30.): 677-88.
- Gimpel C, Bergmann C, Brinkert F, Cetiner M, Gembruch U, Haffner D, Kemper M, König J, Liebau M, Maier RF, Oh J, Pape L, Riechardt S, Rolle U, Rossi R, Stegmann J, Vester U, Kaisenberg CV, Weber S, Schaefer F. 2020. „Nierenzysten und zystische Nierenerkrankungen bei Kindern (AWMF S2k-Leitlinie) [Kidney Cysts and Cystic Nephropathies in Children - A Consensus Guideline by 10 German Medical Societies].“ *Klin Padiatr* (Klin Padiatr) 2020 Sep (232(5):228-248): 228-248.
- Giuliani KTK, Kassianos AJ, Healy H, Gois PHF. 2019. „Pigment Nephropathy: Novel Insights into Inflammasome-Mediated Pathogenesis.“ *Int J Mol Sci* (Int J Mol Sci.) 2019 Apr (23;20(8):1997.): 1997.
- Gong IY, Al-Amro B, Prasad GVR, Connelly PW, Wald RM, Wald R, Deva DP, Leong-Poi H, Nash MM, Yuan W, Gunaratnam L, Kim SJ, Lok CE, Connelly KA, Yan AT. 2018. „Cardiovascular magnetic resonance left ventricular strain in end-stage renal disease patients after kidney transplantation.“ *J Cardiovasc Magn Reson* (J Cardiovasc Magn Reson) 2018 Dec (17;20(1):83): 83.
- Gouni V, Chetboul V, Pouchelon JL, Carlos Sampedrano C, Maurey C, Lefebvre HP. 2008. „Azotemia in cats with feline hypertrophic cardiomyopathy: prevalence and relationships with echocardiographic variables.“ *J Vet Cardiol* (J Vet Cardiol) 2008 Dec: 117-23.
- Grabner A, Amaral AP, Schramm K, Singh S, Sloan A, Yanucil C, Li J, Shehadeh LA, Hare JM, David V, Martin A, Fornoni A, Di Marco GS, Kentrup D, Reuter S, Mayer AB, Pavenstädt H, Stypmann J, Kuhn C, Hille S, Frey N, Leifheit-Nestler M, Wolf M, Faul C. 2015. „Activation of Cardiac Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Causes Left Ventricular Hypertrophy.“ *Cell Metab* (Cell Metab) 2015 Dec (1;22(6):1020-32): 1020-32.
- Grabner A, Schramm K, Silswal N, Hendrix M, Yanucil C, Czaya B, Singh S, Wolf M, Hermann S, Stypmann J, Di Marco GS, Brand M, Wacker MJ, Faul C. 2017. „FGF23/FGFR4-mediated left ventricular hypertrophy is reversible.“ *Sci Rep* (Sci Rep) 2017 May (16;7(1):1993): 1993.

- Gunawardena KW, Wijewickrama ES, Arambepola C, Lanerolle RD. 2018. „Descriptive analysis of glomerulonephritis by histological type and their progression among adults in a tertiary care center in Sri Lanka.“ *Saudi J Kidney Dis Transpl* (Saudi J Kidney Dis Transpl.) 2018 Jan-Feb (29(1):136-139): 136-139.
- Gupta J, Dominic EA, Fink JC, Ojo AO, Barrows IR, Reilly MP, Townsend RR, Joffe MM, Rosas SE, Wolman M, Patel SS, Keane MG, Feldman HI, Kusek JW, Raj DS, und CRIC Study Investigators. 2015. „Association between Inflammation and Cardiac Geometry in Chronic Kidney Disease: Findings from the CRIC Study.“ *PLoS One* (PLoS One) 2015 Apr (24;10(4):e0124772): 0124772.
- Guruswamy Sangameswaran KD, Hashmi MF, Baradhi KM. 2023. *Focal Segmental Glomerulosclerosis*. Bd. Jan 2023. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Haland TF, Edvardsen T. 2020. „The role of echocardiography in management of hypertrophic cardiomyopathy.“ *J Echocardiogr* (J Echocardiogr) 2020 Jun (18(2):77-85): 77-85.
- Hao H, Li X, Li Q, Lin H, Chen Z, Xie J, Xuan W, Liao W, Bin J, Huang X, Kitakaze M, Liao Y. 2016. „FGF23 promotes myocardial fibrosis in mice through activation of β -catenin.“ *Oncotarget* (Oncotarget) 2016 Oct (4;7(40):64649-64664): 64649-64664.
- Hatzinger M, Stastny M, Grützmacher P, Sohn M. 2016. „Die Geschichte der Nierentransplantation [The history of kidney transplantation].“ *Urologe A* (Urologe A) 2016 Oct (55(10):1353-1359): 1353-1359.
- Heavner MS, McCurdy MT, Mazzeffi MA, Galvagno SM Jr, Tanaka KA, Chow JH. 2021. „Angiotensin II and Vasopressin for Vasodilatory Shock: A Critical Appraisal of Catecholamine-Sparing Strategies.“ *J Intensive Care Med* (J Intensive Care Med.) 2021 Jun (36(6):635-645.): 635-645.
- Heiss, W. 1989. *Herzkrankheiten*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
- Henik RA, Stepien RL, Bortnowski HB. 2004. „Spectrum of M-mode echocardiographic abnormalities in 75 cats with systemic hypertension.“ *J Am Anim Hosp Assoc* (J Am Anim Hosp Assoc) 2004 Sep-Oct (40(5):359-63): 359-63.
- Hewing B, Dehn AM, Staack O, Knebel F, Spethmann S, Stangl K, Baumann G, Dreger H, Budde K, Halleck F. 2016. „Improved Left Ventricular Structure and Function After Successful Kidney Transplantation.“ *Kidney Blood Press Res* (Kidney Blood Press Res) 2016 (41(5):701-709): 701-709.
- Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. 2002. „The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia.“ *Kidney Int* (Kidney Int) 2002 Nov (62(5):1524-38): 1524-38.
- Hoepfer MM, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. 2017. „Pulmonary Hypertension.“ *Dtsch Arztebl Int* (Dtsch Arztebl Int) 2017 Feb (3;114(5):73-84): 73-84.
- Hsiang TY, Lien YH, Huang HP. 2008. „Indirect measurement of systemic blood pressure in conscious dogs in a clinical setting.“ *J Vet Med Sci* (J Vet Med Sci.) 2008 May (70(5):449-53.): 449-53.
- Hu MC, Shi M, Cho HJ, Adams-Huet B, Paek J, Hill K, Shelton J, Amaral AP, Faul C, Taniguchi M, Wolf M, Brand M, Takahashi M, Kuro-O M, Hill JA, Moe OW. 2015. „Klotho and phosphate are modulators of pathologic uremic cardiac remodeling.“ *J Am Soc Nephrol* (J Am Soc Nephrol) 2015 Jun (26(6):1290-302): 1290-302.

- Huang WA, Boyle NG, Vaseghi M. 2017. „Cardiac Innervation and the Autonomic Nervous System in Sudden Cardiac Death.“ *Card Electrophysiol Clin* (Card Electrophysiol Clin.) 2017 Dec (9(4):665-679.): 665-679.
- Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, Fouque D, Friedman AN, Ghaddar S, Goldstein-Fuchs DJ, Kaysen GA, Kopple JD, Teta D, Yee-Moon Wang A, Cuppari L. 2020. „KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update.“ *Am J Kidney Dis* (Am J Kidney Dis) 2020 Sep (76(3 Suppl 1):S1-S107): S1-S107.
- Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, Kurella Tamura M, Feldman HI. 2014. „KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD.“ *Am J Kidney Dis* (Am J Kidney Dis) 2014 May (63(5):713-35): 713-35.
- Inker LA, Titan S. 2021. „Measurement and Estimation of GFR for Use in Clinical Practice: Core Curriculum 2021.“ *Am J Kidney Dis* (Am J Kidney Dis) 2021 Nov (78(5):736-749): 736-749.
- Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. 2021. „Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options.“ *Circulation* (Circulation) 2021 Mar (16;143(11):1157-1172): 1157-1172.
- Janus I, Noszczyk-Nowak A, Bubak J, Tursi M, Vercelli C, Nowak M. 2023. „Comparative cardiac macroscopic and microscopic study in cats with hyperthyroidism vs. cats with hypertrophic cardiomyopathy.“ *Vet Q* (Vet Q) 2023 Dec (43(1):1-11): 1-11.
- Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. 2017. „Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patient.“ *Nutrients* (Nutrients) Mar 2017 (23;9(4):328.): 328.
- Jelkmann, W. 2013. „Physiology and pharmacology of erythropoietin.“ *Transfus Med Hemothe* (Transfus Med Hemothe) 19;Oct;40(5):302-9. (Epub 2013 Jul): 302-9.
- Jenkins K.J., Correa A., Feinstein J.A., Botto L., Britt A.E., Daniels S.R., Elixson M., Warnes C.A., Webb C.L. 2007. „Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics.“ *Circulation* (Circulation) Jun 12 (115(23):2995-3014): 2995-3014.
- Jensen B, Wang T. 2024. „The Elusive Hypertrophy of the Python Heart.“ *Physiology (Bethesda)* (Physiology (Bethesda)) Mar 1 (39(2):0): 39.
- Jiang B, Liu F, Fu H, Mao J. 2023. „Advances in imaging techniques to assess kidney fibrosis.“ *Ren Fail* (Ren Fail) 2023 Dec (45(1):2171887): 2171887.
- Junho CVC, Trentin-Sonoda M, Panico K, Dos Santos RSN, Abrahão MV, Vernier ICS, Fürstenau CR, Carneiro-Ramos MS. 2022. „Cardiorenal syndrome: long road between kidney and heart.“ Herausgeber: Heart Fail Rev. *Heart Fail Rev* Nov (27(6):2137-2153): 2137-2153.
- Jüppner, H. 2011. „Phosphate and FGF-23.“ *Kidney Int Suppl* (Kidney Int Suppl) 2011 Apr (79(121):S24-7): S24-7.
- Justiz, Bundesamt der. 1972. *Gesetze im Internet*. Bundesamt der Justiz. 24. Juli. Zugriff am 05. Januar 2024. <https://www.gesetze-im-internet.de/tierschg/BJNR012770972.html>.
- Kaaroud H, Fatma LB, Beji S, Jeribi A, Maiz HB, Moussa FB, Goucha R, Turki S, Kheder A. 2008. „Interstitial and glomerular renal involvement in sarcoidosis.“ *Saudi J Kidney Dis Transpl* (Saudi J Kidney Dis Transpl.) 2008 Jan (19(1):67-71.): 67-71.

- Kaesler N, Babler A, Floege J, Kramann R. 2020. „Cardiac Remodeling in Chronic Kidney Disease.“ *Toxins (Basel)* (Toxins (Basel)) 2020 Mar (5;12(3):161): 161.
- Kain D, Amit U, Yagil C, Landa N, Naftali-Shani N, Molotski N, Aviv V, Feinberg MS, Goitein O, Kushnir T, Konen E, Epstein FH, Yagil Y, Leor J. 2016. „Macrophages dictate the progression and manifestation of hypertensive heart disease.“ *Int J Cardiol* (Int J Cardiol) 2016 Jan (15;203:381-95): 381-95.
- Kaisar M, Isbel N, Johnson DW. 2007. „Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. A clinical review.“ *Minerva Urol Nefrol* (Minerva Urol Nefrol) 2007 Sep (59(3):281-97): 281-97.
- Karl TR, Stocker C. 2016. „Tetralogy of Fallot and Its Variants.“ *Pediatr Crit Care Med* (Pediatr Crit Care Med) 2016 Aug (17(8 Suppl 1):S330-6): S330-6.
- Kasiske BL, Maclean JR, Snyder JJ. 2006. „Acute myocardial infarction and kidney transplantation.“ *J Am Soc Nephrol* (J Am Soc Nephrol) 2006 Mar (17(3):900-7): 900-7.
- Katayama M, McAnulty F. 2002. „Renal transplantation in cats: techniques, complications, and immunosuppression.“ *Compend Contin Educ Pract Vet* (Compend Contin Educ Pract Vet) 2002 Nov (24(11):874-882): 874-882.
- Keefe P, Bokhari SRA. 2023. *Fanconi Syndrome*. Bd. 2023 Jul. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Khurana V, Goswami B. 2022. „Angiotensin converting enzyme (ACE).“ *Clin Chim Acta* (Clin Chim Acta) 1;524:113-122. (Epub 2021 Oct 30.): 113-122.
- Kidney Disease Group, Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work. 2017. „KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD).“ *Kidney Int Suppl* (Kidney Int Suppl (2011)) 2017 Jul (7(1):1-59): 1-59.
- Kidney Disease Group: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work. 2021. „KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases.“ *Kidney Int* (Kidney Int.) 2021 Oct (100(4S):S1-S276.): S1-S276.
- Kim SY, Kim H, Lee J, Jung SI, Moon MH, Joo KW, Cho JY. 2023. „Quantitative magnetic resonance imaging of chronic kidney disease: an experimental in vivo study using rat chronic kidney disease models.“ *Acta Radiol* (Acta Radiol) 2023 Jan (64(1):404-414): 404-414.
- Krastel, Dorothee. 2017. „Mammatumoren beim Hund – Teil 2: Ein Überblick über Diagnostik und Therapie.“ *kleintier konkret* (kleintier konkret) Oct 2017 (20(05): 2-8): 2-8.
- Kressin M, Brehm R. 2019. *Embryologie der Haustiere*. Stuttgart: Thieme.
- Kreutziger KL, Piroddi N, McMichael JT, Tesi C, Poggesi C, Regnier M. 2011. „Calcium binding kinetics of troponin C strongly modulate cooperative activation and tension kinetics in cardiac muscle.“ *J Mol Cell Cardiol* (J Mol Cell Cardiol.) 2011 Jan (50(1):165-74.): 165-74.
- Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. 2019. „Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019.“ *Am J Kidney Dis* (Am J Kidney Dis) 2019 Jul (74(1):120-131): 120-131.
- Kumar S, Wang G, Liu W, Ding W, Dong M, Zheng N, Ye H, Liu J. 2018. „Hypoxia-Induced Mitogenic Factor Promotes Cardiac Hypertrophy via Calcium-Dependent and Hypoxia-Inducible Factor-1 α Mechanisms.“ *Hypertension* (Hypertension) 2018 Aug (72(2):331-342): 331-342.

- Kumar S, Wang G, Zheng N, Cheng W, Ouyang K, Lin H, Liao Y, Liu J. 2019. „HIMF (Hypoxia-Induced Mitogenic Factor)-IL (Interleukin)-6 Signaling Mediates Cardiomyocyte-Fibroblast Crosstalk to Promote Cardiac Hypertrophy and Fibrosis.“ *Hypertension* (Hypertension) 2019 May (73(5):1058-1070): 1058-1070.
- Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. 2019. „Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology.“ *Cardiol Clin* (Cardiol Clin) Aug;37(3):251-265: 251-265.
- Kurosu H, Kuro-O M. 2009. „The Klotho gene family as a regulator of endocrine fibroblast growth factors.“ *Mol Cell Endocrinol* (Mol Cell Endocrinol) 2009 Feb (5;299(1):72-8): 72-8.
- Lameire NH, Levin A, Kellum JA, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayer WC, Stevens PE. 2021. „Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference.“ *Sep;100(3):516-526: Kidney Int.* 2021. 516-526.
- Lampejo T, Durkin SM, Bhatt N, Guttman O. 2021. „Acute myocarditis: aetiology, diagnosis and management.“ *Clin Med (Lond)* (Clin Med (Lond)) 2021 Sep (21(5):e505-e510): e505-e510.
- Laquerre, J. 2020. „Hydronephrosis: Diagnosis, Grading, and Treatment.“ *Radiol Technol* (Radiol Technol.) 2020 Nov (92(2):135-151.): 135-151.
- Larsen, R. 2016. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*. Bd. 2016 Jun, in *Akute Nierenschädigung und Nierenersatzverfahren.*, von R Larsen, 840–845. German: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Larsen, R. 2016. *Physiologie des Herzens und des Kreislaufs*. Bde. 14:646–63., in *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*, von R Larsen, 646–63. German: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Law D, Magrini MA, Siedlik JA, Eckerson J, Drescher KM, Bredahl EC. 2023. „Creatine and Resistance Training: A Combined Approach to Attenuate Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity.“ *Nutrients* (Nutrients) 2023 Sep (19;15(18):4048): 4048.
- Li S, Zhao L, Zhang B, Yuan Y, Cao H, Yu Z. 2022. „Ultrasound cardiogram-based diagnosis of cardiac hypertrophy from hypertension and analysis of its relationship with expression of autophagy-related protein.“ *Ann Palliat Med* (Ann Palliat Med) 2022 Feb (11(2):684-694): 684-694.
- Lim K, Groen A, Molostvov G, Lu T, Lilley KS, Snead D, James S, Wilkinson IB, Ting S, Hsiao LL, Hiemstra TF, Zehnder D. 2015. „ α -Klotho Expression in Human Tissues.“ *J Clin Endocrinol Metab* (J Clin Endocrinol Metab) 2015 Oct (100(10):E1308-18): E1308-18.
- Liquori ME, Christenson RH, Collinson PO, Defilippi CR. 2014. „Cardiac biomarkers in heart failure.“ *Clin Biochem* (Clin Biochem) 2014 Apr (47(6):327-37): 327-37.
- Liu J, Li M, Wu J, Qi Q, Li Y, Wang S, Liang S, Zhang Y, Zhu Z, Huang R, Yan J, Zhu R. 2022. „Identification of ST3GAL5 as a prognostic biomarker correlating with CD8+ T cell exhaustion in clear cell renal cell carcinoma.“ *Front Immunol* (Front Immunol.) 2022 Sep (12;13:979605): 979605.
- Luciano RL, Moeckel GW. 2019. „Update on the Native Kidney Biopsy: Core Curriculum 2019.“ *Am J Kidney Dis* (Am J Kidney Dis) 2019 Mar (73(3):404-415): 404-415.
- Lucina SB, Sarraff AP, Wolf M, Silva VBC, Sousa MG, Froes TR. 2021. „Congenital Heart Disease in Dogs: A Retrospective Study of 95 Cases.“ *Top Companion Anim Med* (Top Companion Anim Med) 2021 Jun (43:100505): 100505.

- MacLeod, KT. 1991. „Regulation and interaction of intracellular calcium, sodium and hydrogen ions in cardiac muscle.“ *Cardioscience* (Cardioscience.) 1991 Jun (2(2):71-85.): 71-85.
- Marcoux AA, Tremblay LE, Slimani S, Fiola MJ, Mac-Way F, Haydock L, Garneau AP, Isenring P. 2021. „Anatomophysiology of the Henle's Loop: Emphasis on the Thick Ascending Limb.“ *Compr Physiol.* (Compr Physiol.) 2021 Dec (29;12(1):3119-3139.): 3119-3139.
- Marino CL, Lascelles BD, Vaden SL, Gruen ME, Marks SL. 2014. „Prevalence and classification of chronic kidney disease in cats randomly selected from four age groups and in cats recruited for degenerative joint disease studies.“ *J Feline Med Surg* (J Feline Med Surg) 2014 Jun (16(6):465-72): 465-72.
- Masuda T, Hamasaki Y, Kubota M, Hashimoto J, Takahashi Y, Muramatsu M, Takatsuki S, Matsuura H, Sakai K, Shishido S. 2019. „Changes in cardiac function after renal transplantation in children: Significance of pre-transplantation left ventricular hypertrophy.“ *Pediatr Transplant* (Pediatr Transplant) 2019 Nov (23(7):e13558): e13558.
- Mathew P, Bordoni B. 2023. *Embryology, Heart*. Bd. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Matsushita K, Ballew SH, Wang AY, Kalyesubula R, Schaeffner E, Agarwal R. 2022. „Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease.“ *Nat Rev Nephrol* (Nat Rev Nephrol) 2022 Nov (18(11):696-707): 696-707.
- Matthew AN, Hampton LJ, Autorino R, Bhati CS. 2021. „Evolution of robotic-assisted kidney transplant: successes and barriers to overcome.“ *Curr Opin Urol* (Curr Opin Urol) 2021 Jan (31(1):29-36): 29-36.
- McCallum W, Testani JM. 2023. „Updates in Cardiorenal Syndrome.“ *Med Clin North Am* (Med Clin North Am) Jul;107(4):763-780: 763-780.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. 2007. „Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury.“ *Crit Care* (Crit Care) 2007 (11(2):R31): R31.
- Meller CH, Grinenco S, Aiello H, Córdoba A, Sáenz-Tejeira MM, Marantz P, Otaño L. 2020. „Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management.“ *Arch Argent Pediatr* (Arch Argent Pediatr.) 2020 Apr (118(2):e149-e161.): e149-e161.
- Merker, L. 2022. „Akutes Nierenversagen [Acute kidney failure.“ *Diabetologie* (Diabetologie) 2022 (18(6):732–7): 732–7.
- Minciunescu A, Genovese L, deFilippi C. 2023. „Cardiovascular Alterations and Structural Changes in the Setting of Chronic Kidney Disease: a Review of Cardiorenal Syndrome Type 4.“ *SN Compr Clin Med* (SN Compr Clin Med) 5(1):15: 15.
- Mitsnefes MM, Schwartz SM, Daniels SR, Kimball TR, Khoury P, Strife CF. 2001. „Changes in left ventricular mass index in children and adolescents after renal transplantation.“ *Pediatr Transplant* (Pediatr Transplant) 2001 Aug (5(4):279-84): 279-84.
- Mok Y, Ballew SH, Matsushita K. 2021. „Chronic kidney disease measures for cardiovascular risk prediction.“ *Atherosclerosis* (Atherosclerosis) 2021 Oct (335:110-118): 110-118.

- Momper JD, Venkataramanan R, Nolin TD. 2010. „Nonrenal drug clearance in CKD: Searching for the path less traveled.“ *Adv Chronic Kidney Dis* (Adv Chronic Kidney Dis) 2010 Sep (17(5):384-91): 384-91.
- Mulrow, PJ. 1999. „Angiotensin II and aldosterone regulation.“ *Regul Pept* (Regul Pept) 1999 Mar (80(1-2):27-32.): 27-32.
- Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. 2019. „Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart.“ *Peptides* (Peptides.) 2019 Jan (31.,111:18-25.): 18-25.
- Nakamura M, Sadoshima J. 2018. „Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy.“ *Nat Rev Cardiol* (Nat Rev Cardiol) 2018 Jul (15(7):387-407): 387-407.
- Nakano T, Kishimoto H, Tokumoto M. 2023. „Direct and indirect effects of fibroblast growth factor 23 on the heart.“ *Front Endocrinol (Lausanne)* (Front Endocrinol (Lausanne)) 2023 Feb (24;14:1059179): 1059179.
- Navarro-García JA, González-Lafuente L, Fernández-Velasco M, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G. 2021. „Fibroblast Growth Factor-23-Klotho Axis in Cardiorenal Syndrome: Mediators and Potential Therapeutic Targets.“ *Front Physiol* (Front Physiol) Nov 15 (12:775029.): 12.
- Nickel R, Schummer A, Seiferle E. 2004. *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere*. Stuttgart: Parey.
- Nicolle AP, Chetboul V, Allerheiligen T, Pouchelon JL, Gouni V, Tessier-Vetzel D, Sampedrano CC, Lefebvre HP. 2007. „Azotemia and glomerular filtration rate in dogs with chronic valvular disease.“ *J Vet Intern Med* (J Vet Intern Med) 2007 Sep-Oct (21(5):943-9): 943-9.
- Ogobuiro I, Tuma F. 2023. *Physiology, Renal*. Treasure Island (FL): StatPearls.
- Oldfield CJ, Duhamel TA, Dhalla NS. 2020. „Mechanisms for the transition from physiological to pathological cardiac hypertrophy.“ *Can J Physiol Pharmacol* (Can J Physiol Pharmacol) 2020 Feb (98(2):74-84): 74-84.
- Olejniczak M, Schwartz M, Webber E, Shaffer A, Perry TE. 2020. „Viral Myocarditis-Incidence, Diagnosis and Management.“ *J Cardiothorac Vasc Anesth.* (J Cardiothorac Vasc Anesth) Jun (34(6):1591-1601): 1591-1601.
- Orvalho JS, Cowgill LD. 2017. „Cardiorenal Syndrome: Diagnosis and Management.“ *Vet Clin North Am Small Anim Pract* (Vet Clin North Am Small Anim Pract) Sep;47(5):1083-1102: 1083-1102.
- Otto, CM. 2022. „Heartbeat: right ventricular remodelling in pulmonary hypertension.“ *Heart* (Heart) 2022 Aug (11;108(17):1331-1333): 1331-1333.
- Ozdowski L, Gupta V. 2023. *Lymphatic System*. Bd. 2023 May, in *Physiology*, von Gupta V. Ozdowski L. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Paajanen H, Helanterä I, Kaartinen K, Nikus K, Eskola M, Groop PH, Koskinen P. 2018. „Electrocardiographic changes before and after successful kidney transplantation and associations with cardiovascular and mortality outcomes.“ *Clin Transplant* (Clin Transplant) 2018 May (32(5):e13242): e13242.
- Patel RK, Mark PB, Johnston N, McGregor E, Dargie HJ, Jardine AG. 2008. „Renal transplantation is not associated with regression of left ventricular hypertrophy: a magnetic resonance study.“ *Clin J Am Soc Nephrol* (Clin J Am Soc Nephrol) 2008 Nov (3(6):1807-11): 1807-11.

- Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. 2017. „Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies.“ *Biomed Pharmacother* (Biomed Pharmacother) Oct; 28772209., 94:317-325 (Epub 2017 Jul 31): 317-325.
- Patel TV, Singh AK. 2010. „Anemia in chronic kidney disease: new advances.“ *Heart Fail Clin* (Heart Fail Clin) 2010 Jul (6(3):347-57): 347-57.
- Pearson A, Gafner S, Rider CV, Embry M, Ferguson SS, Mitchell CA. 2022. „Plant vs. Kidney: Evaluating Nephrotoxicity of Botanicals with the Latest Toxicological Tools.“ *Curr Opin Toxicol.* (Curr Opin Toxicol.) 2022 Dec (32:100371.): 100371.
- Perini-Perera S, Del-Ángel-Caraza J, Pérez-Sánchez AP, Quijano-Hernández IA, Recillas-Morales S. 2021. „Evaluation of Chronic Kidney Disease Progression in Dogs With Therapeutic Management of Risk Factors.“ *Front Vet Sci* (Front Vet Sci) 2021 May (5;8:621084): 621084.
- Perry, SV. 1999. „Troponin I: inhibitor or facilitator.“ *Mol Cell Biochem* (Mol Cell Biochem) Jan; (190(1-2):9-32.): 9-32.
- Peti-Peterdi J, Chambrey R, Bebok Z, Biemesderfer D, St John PL, Abrahamson DR, Warnock DG, Bell PD. 2000. „Macula densa Na(+)/H(+) exchange activities mediated by apical NHE2 and basolateral NHE4 isoforms.“ *Am J Physiol Renal Physiol* (Am J Physiol Renal Physiol) 278(3):F452-63 (Mar 2000): F452-63.
- Petrucci I, Clementi A, Sessa C, Torrisi I, Meola M. 2018. „Ultrasound and color Doppler applications in chronic kidney disease.“ *J Nephrol* (J Nephrol) 2018 Dec (31(6):863-879): 863-879.
- Polzin, DJ. 2013. „Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats.“ *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* (J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)) 2013 Mar-Apr (23(2):205-15): 205-15.
- Portales-Castillo I, Simic P. 2022. „PTH, FGF-23, Klotho and Vitamin D as regulators of calcium and phosphorus: Genetics, epigenetics and beyond.“ *Front Endocrinol (Lausanne)* (Front Endocrinol (Lausanne)) 2022 Sep (29;13:992666): 992666.
- Pouchelon JL, Atkins CE, Bussadori C, Oyama MA, Vaden SL, Bonagura JD, Chetboul V, Cowgill LD, Elliot J, Francey T, Grauer GF, Fuentes VL, Moise NS, Polzin DJ, Van Dongen AM, Van Israël N. 2015. „Cardiovascular-renal axis disorders in the domestic dog and cat: a veterinary consensus statement.“ *J Small Anim Pract* (J Small Anim Pract) 2015 Sep (56(9):537-52): 537-52.
- Raina R, Chauvin A, Chakraborty R, Nair N, Shah H, Krishnappa V, Kusumi K. 2020. „The Role of Endothelin and Endothelin Antagonists in Chronic Kidney Disease.“ *Kidney Dis* (Kidney Dis) 2020 Jan (6(1):22-34): 22-34.
- Ramoğlu MG, Uçar T, Yılmaz S, Özçakar ZB, Kurt-Şükür ED, Tutar E, Yalçınkaya F, Atalay S. 2017. „Hypertension and improved left ventricular mass index in children after renal transplantation.“ *Pediatr Transplant* (Pediatr Transplant) 2017 Dec (21(8)): 21(8).
- Rankin AJ, Cannon E, Gillis K, Crosby J, Mark PB, Geddes CC, Fox JG, Mackinnon B, McQuarrie EP, Kipgen D. 2020. „Predicting outcome in acute interstitial nephritis: a case-series examining the importance of histological parameters.“ *Histopathology* (Histopathology.) 2020 Apr (76(5):698-706): 698-706.

- Relford R, Robertson J, Clements C. 2016. „Symmetric Dimethylarginine: Improving the Diagnosis and Staging of Chronic Kidney Disease in Small Animals.“ *Vet Clin North Am Small Anim Pract* (Vet Clin North Am Small Anim Pract) 2016 Nov (46(6):941-60): 941-60.
- Reynolds BS, Lefebvre HP. 2013. „Feline CKD: Pathophysiology and risk factors--what do we know?“ *J Feline Med Surg* (J Feline Med Surg) 2013 Sep (15 Suppl 1:3-14): 3-14.
- Rieder SC, Huber LC, Trachsler J, Herberger E. CME:. 2019. „Das nephrotische Syndrom beim Erwachsenen: Präsentation, Abklärung, Therapie [CME: Nephrotic Syndrome in Adults: Presentation, Diagnosis, Therapy].“ *Praxis (Bern 1994)* (Praxis (Bern 1994)) 2019 (108(5):347-355): 347-355.
- Ringler S, Gmuer R, Faber K, Bleisch J, Müggler SA. 2018. „CME: Ethylenglykol-Intoxikation [CME: Ethylene Glycol Intoxication].“ *Praxis (Bern 1994)* (Praxis (Bern 1994)) 2018 (107(20):1097-1106): 1097-1106.
- Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. 2018. „Cardiorenal Syndrome: An Overview.“ *Adv Chronic Kidney Dis* (Adv Chronic Kidney Dis) Sep;25(5):382-390: 382-390.
- Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. 2008. „Cardiorenal syndrome.“ *J Am Coll Cardiol* (J Am Coll Cardiol) Nov 4;52(19):1527-39: 1527-39.
- Ross SJ, Osborne CA, Kirk CA, Lowry SR, Koehler LA, Polzin DJ. 2006. „Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats.“ *J Am Vet Med Assoc* (J Am Vet Med Assoc) 2006 Sep (15;229(6):949-57): 949-57.
- Roy A, Al-bataineh MM, Pastor-Soler NM. 2015. „Collecting duct intercalated cell function and regulation.“ *Clin J Am Soc Nephrol* (Clin J Am Soc Nephrol) Feb 2015 (6;10(2):305-24): 305-24.
- Ruilope LM, Ortiz A, Lucia A, Miranda B, Alvarez-Llamas G, Barderas MG, Volpe M, Ruiz-Hurtado G, Pitt B. 2023. „Prevention of cardiorenal damage: importance of albuminuria.“ *Eur Heart J* (Eur Heart J) 2023 Apr (1;44(13):1112-1123): 1112-1123.
- Salomon F, Geyer H, Gille U, Hrsg. 2020. *Anatomie für die Tiermedizin*. Stuttgart: Thieme: Thieme.
- Sanderson, SL. 2006. „Taurine and carnitine in canine cardiomyopathy.“ *Vet Clin North Am Small Anim Pract* (Vet Clin North Am Small Anim Pract) 2006 Nov (36(6):1325-43, vii-viii): 1325-43.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW, AHAC on Kidney in CD, High BP Research, CC, and Epidemiology and Prevention. 2003. „Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention.“ *Hypertension* (Hypertension) 2003 Nov (42(5):1050-65): 1050-65.
- Saugel B, Kouz K, Meidert AS, Schulte-Uentrop L, Romagnoli S. 2020. „How to measure blood pressure using an arterial catheter: a systematic 5-step approach.“ *Crit Care* (Crit Care.) 2020 Jun (23;24(1):374.): 374.
- Schmiedt CW, Holzman G, Schwarz T, McNulty JF. 2008. „Survival, complications, and analysis of risk factors after renal transplantation in cats.“ *Vet Surg* (Vet Surg) 2008 Oct (37(7):683-95): 683-95.

- Schoener B, Borger J. 2023. *Erythropoietin Stimulating Agents*. Bd. 2023 Jan. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;.
- Schrope, DP. 2015. „Prevalence of congenital heart disease in 76,301 mixed-breed dogs and 57,025 mixed-breed cats.“ *J Vet Cardiol* (J Vet Cardiol) 2015 Sep; (17(3):192-202.): 192-202.
- Shi B, Ni Z, Zhou W, Yu Z, Gu L, Mou S, Fang W, Wang Q, Cao L, Yan Y, Qian J. 2010. „Circulating levels of asymmetric dimethylarginine are an independent risk factor for left ventricular hypertrophy and predict cardiovascular events in pre-dialysis patients with chronic kidney disease.“ *Eur J Intern Med* (Eur J Intern Med) 2010 Oct (21(5):444-8): 444-8.
- Shi B, Ying T, Chadban SJ. 2023. „Survival after kidney transplantation compared with ongoing dialysis for people over 70 years of age: A matched-pair analysis.“ *Am J Transplant* (Am J Transplant.) 2023 Oct (3, 23(10):1551-1560): 1551-1560.
- Shigemura K, Ishikawa K. 2022. „AAUS guideline for acute uncomplicated pyelonephritis.“ *J Infect Chemother* (J Infect Chemother.) 2022 Aug (28(8):1092-1097.): 1092-1097.
- Silbernagl S, Despopoulos jr. A, Draguhn A. 2018. *Taschenatlas Physiologie*. Stuttgart-: Thieme.
- Siligato R, Gembillo G, Calabrese V, Conti G, Santoro D. 2021. „Amyloidosis and Glomerular Diseases in Familial Mediterranean Fever.“ *Medicina (Kaunas)* (Medicina (Kaunas).) 2021 Oct (1;57(10):1049.): 1049.
- Soares LC, Al-Dalahmah O, Hillis J, Young CC, Asbed I, Sakaguchi M, O'Neill E, Szele FG. 2021. „Novel Galectin-3 Roles in Neurogenesis, Inflammation and Neurological Diseases.“ *Cells* (Cells) Nov 5 (10(11):3047): 3047.
- Society, German Cardiac. 2018. *ESC/ESH Pocket Guidelines*. Düsseldorf: Börm Bruckmeier Verlag GmbH.
- Sourij H, Edlinger R, Prischl FC, Kaser S, Horn S, Antlanger M, Paulweber B, Aberer F, Brix J, Cejka D, Stingl H, Kautzky-Willer A, Schmaldienst S, Clodi M, Rosenkranz A, Mayer G, Oberbauer R, Säemann M. 2023. „Diabetic kidney disease (update 2023) : Position paper of the Austrian Diabetes Association and the Austrian Society for Nephrology.“ *Wien Klin Wochenschr* (Wien Klin Wochenschr) 2023 Jan (135(Suppl 1):182-194.): 182-194.
- Sparks MA, Rianto F, Diaz E, Revoori R, Hoang T, Bouknight L, Stegbauer J, Vivekanandan-Giri A, Ruiz P, Pennathur S, Abraham DM, Gurley SB, Crowley SD, Coffman TM. 2021. „Direct Actions of AT1 (Type 1 Angiotensin) Receptors in Cardiomyocytes Do Not Contribute to Cardiac Hypertrophy.“ *Hypertension* (Hypertension) 2021 Feb (77(2):393-404): 393-404.
- Sreedharan S, Mathew A, Paul Z, Mathew N, Sundaram KR, Kurian G, Nair R. 2020. „Changes in Left Ventricular Mass and Cardiovascular Risk Factors after Kidney Transplantation.“ *Saudi J Kidney Dis Transpl* (Saudi J Kidney Dis Transpl) 2020 Sep-Oct (31(5):1006-1013): 1006-1013.
- Strutz F, Grupp C. 2018. „Die tubulointerstitielle Nephritis (medikamentös/infektiös) [Tubulointerstitial Nephritis (Drug-Induced, Inflammatory)].“ *Dtsch Med Wochenschr*. (Dtsch Med Wochenschr.) 2018 Jun (143(11):802-805): 802-805.
- Tanaka H, Sun T, Kinashi H, Kamiya K, Yamaguchi M, Nobata H, Sakata F, Kim H, Mizuno M, Kunoki S, Sakai Y, Hirayama A, Soga T, Yoshikawa K, Ishimoto T, Ito Y. 2022. „Interleukin-6 blockade reduces salt-induced cardiac inflammation and fibrosis in subtotal nephrectomized mice.“ *Am*

- J Physiol Renal Physiol* (Am J Physiol Renal Physiol) 2022 Dec (1;323(6):F654-F665): F654-F665.
- Thandavarayan RA, Chitturi KR, Guha A. 2020. „Pathophysiology of Acute and Chronic Right Heart Failure.“ *Cardiol Clin* (Cardiol Clin) 2020 May (38(2):149-160): 149-160.
- Tso C, Currie GM, Gilmore D, Kiat H. 2015. „Electrocardiography: A Technologist's Guide to Interpretation.“ *J Nucl Med Technol* (J Nucl Med Technol) 2015 Dec (43(4):247-52): 247-52.
- Tsuchiya K, Nagano N, Nitta K. 2015. „Klotho/FGF23 Axis in CKD.“ *Contrib Nephrol* (Contrib Nephrol) 2015 (185:56-65): 56-65.
- Vaidya SR, Yarrarapu SNS, Aeddula NR. 2023. *Nephrocalcinosis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Vanholder R, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, De Deyn PP, Deppisch R, Descamps-Latscha B, Henle T, Jorres A, Massy ZA, Rodriguez M, Stegmayr B, Stenvinkel P, Wratten ML. 2001. „Uremic toxicity: present state of the art.“ *Int J Artif Organs* (Int J Artif Organs) 2001 Oct (24(10):695-725): 695-725.
- Visser LC, Nishimura S, Oldach MS, Bélanger C, Gunther-Harrington CT, Stern JA, Hsue W. 2019. „Echocardiographic assessment of right heart size and function in dogs with pulmonary valve stenosis.“ *J Vet Cardiol* (J Vet Cardiol) 2019 Dec (26:19-28): 19-28.
- Watts, G. 2011. „Joseph Murray: innovative surgeon and pioneer of transplantation.“ *Lancet* (Lancet) 2011 Mar (19;377(9770):987): 987.
- Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. 2017. „Chronic Kidney Disease.“ *Lancet* (Lancet.) 2017 Mar (25;389(10075):1238-1252.): 1238-1252.
- Wilkins BJ, Molkentin JD. 2004. „Calcium-calcieneurin signaling in the regulation of cardiac hypertrophy.“ *Biochem Biophys Res Commun* (Biochem Biophys Res Commun) Oct 1; (322(4):1178-91): 1178-91.
- Williams K, Carson J, Lo C. 2019. „Genetics of Congenital Heart Disease.“ *Biomolecules* (Biomolecules) 2019 Dec (16;9(12):879): 879.
- Wollborn J, Jung C, Göbel U, Bruno RR. 2020. „Evaluation der Mikrozirkulation bei kritisch kranken Patienten : Relevanz, praktische Möglichkeiten und wissenschaftliche Evidenz [Evaluation of the microcirculation in critically ill patients : Relevance, practical possibilities and scientific evidence].“ *Anaesthesist* (Anaesthesist) 2020 Oct (69(10):753-757): 753-757.
- Xu C, Tsihlis G, Chau K, Trinh K, Rogers NM, Julovi SM. 2024. „Novel Perspectives in Chronic Kidney Disease-Specific Cardiovascular Disease.“ *Int J Mol Sci* (Int J Mol Sci) Feb (24;25(5):2658): 2658.
- Yajima A, Tsuchiya K, Kuro-O M, Urena P, Tominaga Y, Okada M, Ichimori T, Tomosugi T, Hiramitsu T, Murata T, Nakamura M, Sasaki M, Ito A, Nitta K. 2022. „Renal hyperparathyroidism.“ *Vitam Horm* (Vitam Horm) 2022 (120:305-343): 305-343.
- Yamada S, Inaba M. 2021. „Potassium Metabolism and Management in Patients with CKD.“ *Nutrients* (Nutrients) 2021 May (21;13(6):1751): 1751.

- Yan L, Bowman MA. 2014. „Chronic sustained inflammation links to left ventricular hypertrophy and aortic valve sclerosis: a new link between S100/RAGE and FGF23.“ *Inflamm Cell Signal* (Inflamm Cell Signal) 2014 (1(5):e279): e279.
- Zeng Y, Ren WQ, Wen AZ, Zhang W, Fan FY, Chen OY. 2022. „Autophagy and pressure overload-induced cardiac hypertrophy.“ *J Asian Nat Prod Res* (J Asian Nat Prod Res) 2022 Dec (24(12):1101-1108): 1101-1108.
- Zeuschner P, Zaccagnino A, Junker K. 2021. „Biomarker: der Weg zur individualisierten Therapie bei Nierenzelltumoren [Biomarkers for renal cell tumours].“ *Aktuelle Urol* (Aktuelle Urol.) 2021 Sep (52(5):452-463): 452-463.
- Zouein FA, Altara R, Massoud GP, Booz GW. 2021. „The Angiotensin II Type 1(AT1) Receptor and Cardiac Hypertrophy: Did We Have It Wrong All Along?“ *J Cardiovasc Pharmacol* (J Cardiovasc Pharmacol) 2021 May (1;77(5):531-535.): 531-535.