

HEIDELBERGER
JAHRBÜCHER
ONLINE
Band 7 (2022)

Gesellschaft der Freunde
Universität Heidelberg e.V.



Die vier Elemente

Joachim Funke & Michael Wink (Hrsg.)

HEIDELBERG
UNIVERSITY PUBLISHING

Wasserbilanz im menschlichen Organismus: Balance und Dysbalance mit Focus auf renales Wasser- und Elektrolyt-Handling

BERNHARD K. KRÄMER, NORBERT GRETZ, BENITO A. YARD,
BERTHOLD HOCHER & ANNA-ISABELLE KÄLSCH

V. Medizinische Klinik (Nephrologie, Hypertensiologie, Endokrinologie, Diabetologie, Rheumatologie und Pneumologie) & Zentrum für Medizinische Forschung ZMF, Universitätsklinikum Mannheim

Zusammenfassung

Der menschliche Körper besteht zu circa 70% aus Wasser, wobei die Niere in der Regulation des Salz- und Wasserhaushalts eine zentrale Rolle spielt. Jeden Tag wird die Niere von über 1500 Liter Blut durchflossen, aus denen sie 180 Liter Primärharn bildet, der verändert und konzentriert wird und schließlich in Form von 1–1,5 Liter Urin ausgeschieden wird. Die folgende Übersicht erklärt einige zugrundeliegenden Prozesse der Urinentstehung angefangen von der Filtration im Nierenkörperchen bis hin zur Urinkonzentration im Nierenkanälchen. Zudem werden die Folgen erläutert, falls entweder die Filtration bei fehlerhafter Filtermembran oder die Urinkonzentration aufgrund von Veränderungen in den Wasserkanälen fehlerhaft ist. Abschließend werden auch die Wirkungen und Einsatzbereiche von einzelnen Medikamenten besprochen, die in die Urinproduktion quantitativ oder qualitativ eingreifen. Dies sind zum einen Diuretika („Wassertabletten“) und zum

anderen Medikamente, welche die Ausscheidung von Glucose in der Niere verändern wie SGLT-2-Hemmer.

1 Einleitung

Zur Thematik „Die vier Elemente“: Erde, Feuer, Wasser und Luft ergibt sich für den Nierenspezialisten und Nierenforscher ein natürlicher Bezug zum Wasser- bzw. Flüssigkeitshaushalt und der Bedeutung der Niere für diese Prozesse. Umgangssprachlich lässt sich mit dem Begriff „Wasser abschlagen“ ebenfalls eine Verbindung zwischen Niere und deren Ausscheidungsprodukt, dem sogenannten Endharn herstellen.

Die Nieren werden mit etwa einem Fünftel des Herzzeitvolumens von 6 Liter Blut pro Minute, das heißt etwa 1,1-1,2 Liter Blut pro Minute durchblutet und erhalten somit auf das Gesamt-Gewicht beider Nieren von etwa 300g bezogen eine weit überdurchschnittlich hohe Blutmenge, sogar höher als bei Gehirn, Herz oder Leber. Die Durchblutung der Nieren beträgt an einem Tag somit zirka 1600 bis 1700 Liter! Dabei erfolgt die Durchblutung der Niere ebenfalls disproportional in der Weise, dass die Nierenrinde 90% der Durchblutung erhält, Nierenmark und Nierenpapille nur noch jeweils 9% bzw. 1%. Bei einem renalen Blutfluss von 1,1 Liter pro Minute besteht ein renaler Plasmafluss (Blutplasma ohne zelluläre Bestandteile wie Erythrozyten) von etwa 600 mL pro Minute.

In den Nierenkörperchen (Glomeruli; ca. 1 Million pro Niere) erfolgt die Filtration von etwa 20% des Plasmavolumens, welches dann auch als glomeruläre Filtrationsrate = Maß der Nierenfunktion bezeichnet wird und bei etwa 120 mL pro Minute normalisiert auf 1,73 m² Körperoberfläche angegeben wird. Die Menge an Primärfiltrat wird auch als Primärurin bezeichnet. Die Niere wird also pro Tag von 1600-1700 Liter Blut durchblutet, bildet 170 bis 180 Liter Primärharn und resorbiert diesen dann zu etwa 99% in den Harnkanälchen (Tubuli) zurück, damit etwa 1,5 bis 2 Liter Endharn ausgeschieden werden können (Abbildung 1). Wenn man sich das vor Augen führt, kann man sich vorstellen, welche gewaltige Leistungen in der Filtration in den Glomeruli und in der Rückresorption in den Tubuli erfolgen muss, wobei hier je nach Situation der Urin stark konzentriert oder gar verdünnt werden kann. Welche Mechanismen haben sich in der Evolution entwickelt, um dies zu gewährleisten?

2 Glomeruläre Filtration

Wie oben genannt filtrierte die menschliche Niere durch etwa 1 Million Nierenkörperchen (Glomeruli) pro Niere täglich etwa 170–180 Liter „Primärurin“, der auf Grund der Charakteristika der glomerulären Filtrationsbarriere nahezu frei von Albumin und anderen Plasmaproteinen ist. Wenn es diese Filtrationsbarriere nicht gäbe, könnten pro Tag theoretisch 4–7 kg Albumin filtriert werden und gingen damit verloren. Die genauen Mechanismen, wie diese Abtrennung von Makromolekülen von Plasmawasser und kleinen Molekülen erfolgt, ist seit Jahrzehnten Gegenstand der Forschung und hat zuletzt wichtige Fortschritte gemacht.

Der glomeruläre Filter besteht aus drei Schichten und zwar luminal einem fenestrierten Endothel (Zellen, die die Gefäßinnenwand auskleiden mit 60–80 nm großen Poren, die etwa 30% der Endotheloberfläche ausmachen und somit eine relativ ungehinderte Filtration von Wasser und kleinen Molekülen erlauben), der glomerulären Basalmembran (GBM), und abluminal den Epithelzellen, Podocyten genannt, die von außen die Kapillarschlingen, bzw. die Basalmembran vollständig umfassen. Für die endotheliale Barrierefunktion gegenüber Eiweißen sind die endotheliale Glycocalix (aus u. a. Glycosaminoglykanen, Proteoglykanen, Glycolipiden, Sialomucinen) und die aufgelagerte endotheliale Oberflächenschicht aus

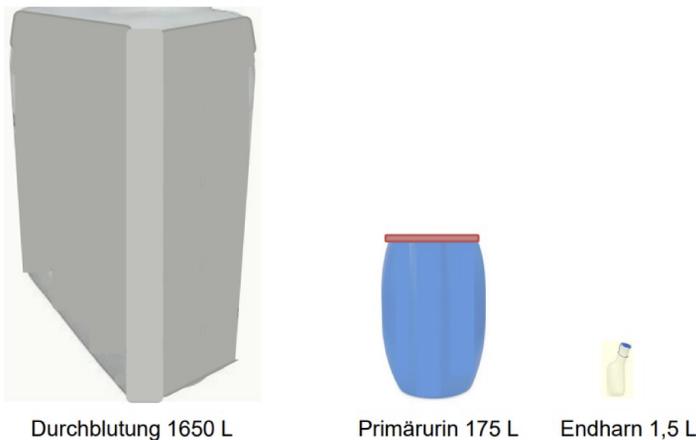


Abbildung 1: Veranschaulichung der Mengenverhältnisse der täglichen Durchblutung der Nieren, der Menge an gebildetem Primärurin (glomeruläres Filtrat) und der Menge an Endharn nach Rückresorption von Wasser und Urinkonzentrierung.

Plasmaproteinen wie Albumin und Orosomucoid von zentraler Bedeutung. Sie bedecken nicht nur die Endothelzellen, sondern füllen auch die Poren aus. Die negativ geladene Glycocalix spielt eine wichtige Rolle für die Ladungsselektivität des Endothels gegenüber negativ geladenen Proteinen wie Albumin.

Die sich anschließende GBM besteht aus einer hochorganisierten Überstruktur aus zwei definierten Laminin-521 und zwei definierten Kollagen-IV Netzwerken, die jeweils von Podozyten bzw. Endothelzellen ausgehen. Obwohl die Laminin und Kollagen Netzwerke nicht direkt miteinander interagieren, sind sie durch vielfache, stabilisierende Brückenmoleküle verbunden und bilden in Summe eine dichte gelartige Struktur, die die Passage von Makromolekülen durch die Basalmembran stark behindert.

An die Basalmembran schließen sich die Podozyten an. Die Fortsätze zweier Podozyten sind so miteinander verzahnt, dass sie ca. 40-nm breite sogenannte Schlitzmembranen bilden. Mutationen in Eiweißen, die die glomeruläre Schlitzmembran bilden wie Nephritin und Podocin, führen zu einem massiven Eiweißverlust im Sinne eines nephrotischen Syndroms (Flüssigkeitseinlagerung beim Patienten mit Ödembildung, hohem Eiweißverlust über den Urin, Eiweißmangel im Blut und kompensatorisch massiv erhöhten Blutfettwerte). Mutationen im Nephritin-Gen führen zu einem angeborenen nephrotischen Syndrom vom „Finnischen Typ“ (NPHS1) und Mutationen im Podocin-Gen (NPHS2) zu einem kortisonresistenten, nephrotischen Syndrom beziehungsweise zu einer fokal segmentalen Glomerulosklerose. Eine intakte Struktur der Podozyten und der die Podozytenfußfortsätze verbindenden Schlitzmembran ist offensichtlich notwendig, um die glomeruläre Filtrationsbarriere aufrechtzuerhalten.

Nach aktuellen Überlegungen geht man davon aus, dass die glomeruläre Basalmembran gegen die den Widerstand aufrechterhaltenden, miteinander interagierenden und durch die Schlitzmembran verbundenen Podozytenfortsätze (durch den Filtrationsfluß/-druck) gepresst wird und es zu einer „Gelkompression“ der Basalmembran und somit einer hohen Undurchlässigkeit gegenüber Makromolekülen kommt (Abbildung 2). Wenn dieser Gegendruck nicht aufrechterhalten werden kann z. B. bei Mutation in Schlitzmembranproteinen, kommt es zu einer zirkumferentiellen Extension der Basalmembran und einer Störung der Struktur der Laminin und Kollagen-Netzwerke in der Basalmembran (und gesteigerter Durchlässigkeit für Makromoleküle). Ähnlich Wirkungen haben direkte Mutationen beispielsweise im Laminin 521.

3 Urinkonzentrierung

Die menschliche Niere ist in der Lage, die Plasmaosmolalität weitgehend konstant zu halten durch Mechanismen, die die Natrium- und Wasserausscheidung unabhängig voneinander regulieren können. Dies ist offensichtlich notwendig, da die Natriumkonzentration die wesentliche Determinante der Plasmaosmolalität ist. Die Möglichkeit der Urinkonzentrierung ist entscheidend, um die Wasserausscheidung unabhängig von der Natriumausscheidung zu regulieren. Wenn die Wasseraufnahme so niedrig ist, dass die Blutplasmakonzentration ansteigt, wird ein Urin produziert der konzentrierter als das Blutplasma ist. Umgekehrt wird bei hoher Wasserzufuhr die Blutplasmakonzentration vermindert und ein Urin ausgeschieden, der unkonzentrierter als das Blutplasma ist. In Summe ist in beiden Fällen die Natriumausscheidung pro Tag über die Niere quantitativ sehr ähnlich. Die Urinosmolalität variiert beim Menschen je nach Flüssigkeitszufuhr zwischen 50 und 1200 mosm/kg H₂O bei einer Plasmaosmolalität, die bei ca. 290 mosm/kg

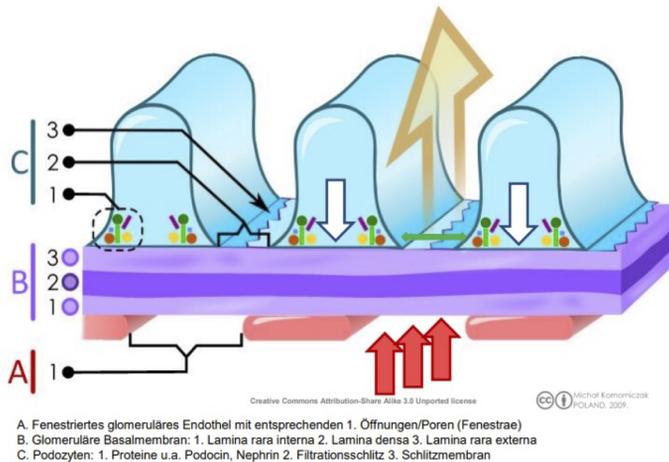


Abbildung 2: Darstellung der glomerulären Filtration an der glomerulären Filtrationsbarriere. Die glomeruläre Basalmembran wird durch den Blutdruck in den Kapillaren (rote Pfeile) und die Wasserfiltration auf luminaler Seite und durch Podozyten-Podozyten-Verbindungen und Kontraktionskräfte (weiße Pfeile) auf der anderen (abluminalen) Seite komprimiert und somit weitgehend undurchlässig für Eiweiße wie Albumin. Abbildung modifiziert nach einer Abbildung aus Wikipedia/Wikimedia wie angegeben.

H₂O liegt. Andere Spezies können noch höhere Urinkonzentrationen erreichen wie etwa 3000 mosm/kg H₂O bei Ratten, 4000 mosm/kg H₂O bei Mäusen und 7600 mosm/kg H₂O bei Chinchillas. In der Säugetiere gibt es einen kortikomedullären osmotischen Gradienten (aufrechterhalten durch Natrium und Harnstoff), der von der Rindenmarkgrenze über das Nierenmark bis zu den Nierenpapillen progredient von ca. 300 mosm/kg H₂O auf 1200 mosm/kg H₂O ansteigt und der für die Konzentrationsfähigkeit der Niere von außerordentlicher Bedeutung ist (Abbildung 3).

Ermöglicht wird dieser kortikomedulläre Gradient durch die Anordnung der Nephronsegmente Henlesche Schleife und Sammelrohr und der begleitenden Blutgefäße (Vasa recta) im Gegenstromprinzip. Eine Vielzahl von aktiven und passiven Transportmechanismen sind hieran beteiligt u. a. der Natrium/Kalium/

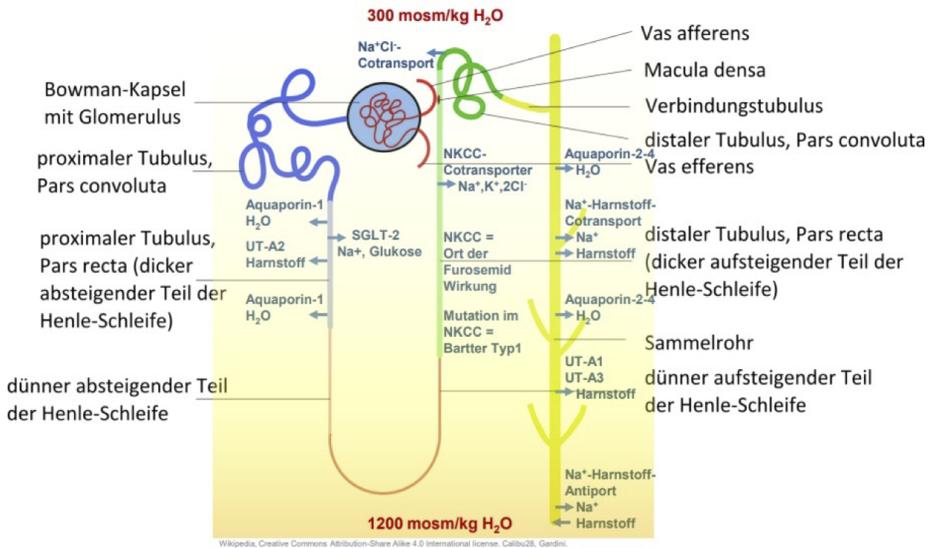


Abbildung 3: Darstellung einiger (weniger) ausgewählter Transportprozesse in der Niere, die wesentlich für die Urinkonzentrierung sind. Die Aquaporine 1–4 verantworten als „Wasserkanäle“ die Rückresorption von Wasser aus den Harnkanälchen (Tubuli). Wichtige Transporter für die Rückresorption von Natrium, Chlorid, Kalium und Harnstoff (UT-A2, UT-A1, UT-A3, Na/Harnstoff-Kotransporter) sind dargestellt. Der SGLT-2 ist ein Natrium-Glukose-Kotransporter, der einen wichtigen Angriffspunkt für eine neue Medikamentengruppe, die Gliflozine, darstellt. Abbildung modifiziert nach einer Abbildung aus Wikipedia/Wikimedia wie angegeben.

2Chlorid-Kotransporter (NKCC; im aufsteigenden dicken Teil der Henle'schen Schleife; gleichzeitig Angriffspunkt für eine wichtige Medikamentengruppe die sogenannten Schleifendiuretika wie Furosemid), weiterhin mehrere Harnstofftransporter, Harnstoff/Natrium Ko- und Antitransporter, der Chloridkanal CLC-K1 und vier verschiedene Aquaporine (Wasserkanäle) (Abbildung 3). Im äußeren Nierenmark scheint Natriumchlorid der wichtigste osmotisch wirksame Faktor im Interstitium zu sein vermittelt über den NKCC, während im inneren Nierenmark und der Papille zusätzlich Harnstoff von zunehmender und letztlich entscheidender Bedeutung ist.

Die Urinkonzentrierung wird hormonell wesentlich durch Vasopressin (auch Antidiuretisches Hormon) aus dem Hypophysenvorderlappen beeinflusst. Das Sammelrohr wird unter Einfluss von Vasopressin für Wasser sehr durchlässig, d. h. Wasser wird reabsorbiert (und über die Vasa recta in den systemischen Blutkreislauf abtransportiert) und der Urin wird konzentriert entsprechend dem hyperosmotischen Interstitium des Nierenmarkes. Vasopressin reguliert den Aquaporin-2-Wasserkanal und die Harnstofftransporter UT-A1 und UT-A2 hoch (Abbildung 3). Bei einem Mangel an Vasopressin auf Grund verschiedener Ursachen kommt es beim Menschen klinisch zu einem sogenannten zentralen Diabetes insipidus (ein Verlust von „freiem“ Wasser) mit täglichen Urinmengen von bis zu 25–30 L und einem Anstieg des Serumnatriums (wenn nicht ausreichend Wasser nachgetrunken wird).

Die Entdeckung der Aquaporine als Wasserkanäle im Jahr 1993 hat die lange bestehende Frage beantwortet, wie die hohe Wasserpermeabilität von bestimmten Zell-Membranen erklärt werden kann. Für Aquaporin-1, welches die zentrale Rolle für die Rückresorption von Wasser im proximalen Tubulus innehat, wurde beispielsweise gezeigt, dass etwa 3×10^9 H₂O-Moleküle pro Sekunde durch den Aquaporin-1-Wasserkanal transportiert werden können. Interessanterweise können Ausfälle/Mutationen von Transportproteinen wie Aquaporin-1 und NHE3 (Natrium/Protonen Austausch) im proximalen Tubulus durch einen sogenannten tubuloglomerulären Feedbackmechanismus mit deutlicher Reduktion der glomerulären Filtration und Anpassung der Transportprozesse in distalen Tubulusanteilen weitgehend kompensiert werden, wohingegen Ausfälle/Mutationen in distaleren Tubulusanteilen (beispielsweise NKCC) nicht mehr vollständig kompensiert werden können. Das Blutgruppenantigen Colton ist ein Bestandteil von Aquaporin-1 und Menschen mit dem sehr seltenen Blutgruppengenotyp Colton -/- (wenige

Familien weltweit) besitzen keinen Aquaporin-1 Wasserkanal. Sie weisen aber keine offensichtlichen Störungen der Nierenfunktion oder der Kochsalzbilanz auf, jedoch gewisse, klinisch nicht apparente, Störungen in der Urinkonzentrierung.

Im Gegensatz dazu führt eine Mutation im NKCC zu einem massiven Salzverlustsyndrom und Flüssigkeitsdefizit dem sogenannten Bartter-Syndrom Typ1. Beim Neugeborenen mit Bartter-Syndrom Typ-1 besteht u. a. eine massiv erhöhte Urinausscheidung (oft über 10 mL/kg/Stunde) mit raschem Gewichtsverlust und Zeichen des Volumenmangels. Während der Schwangerschaft fällt in der Regel zur hohen Urinausscheidung passend eine deutlich erhöhte Fruchtwassermenge auf. Ähnliche Effekte lassen sich durch die Gabe eines Schleifendiuretikums wie Furosemid erzielen mit einer etwa 20fach höheren Kochsalz- und Flüssigkeitsausscheidung als normal. Theoretisch können unter Behandlung mit einem maximal dosiertem Schleifendiuretikum 20 bis 25% des filtrierten Natriums ausgeschieden werden, allerdings setzen rasch gegenregulatorische Prozesse lokal im distalen Tubulus und Sammelrohr ein, durch neurohumorale/hormonelle Mechanismen (u. a. Hochregulation des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems, Katecholaminfreisetzung, Stimulation der renalen sympathischen Nerven), aber auch strukturelle Veränderungen im Sinne einer Zellhypertrophie ein und begrenzen den Verlust an Kochsalz und Wasser.

Diese Erkenntnisse hat man sich auch in der Patientenversorgung zu Nutzen gemacht: Bei Patienten mit sogenannter Diuretikaresistenz, d. h. eingeschränkte oder gar weitgehend fehlende Wirkung eines Diuretikums (=Medikament welches die Ausscheidung von Kochsalz und Wasser steigert) auf die Urinausscheidung (beispielsweise bei Patienten mit eingeschränkter Nierenleistung bei chronischer Nierenkrankheit, schwerer Herzschwäche und Patienten mit nephrotischem Syndrom (starker Eiweißverlust über die Niere)), kombiniert man ein Schleifendiuretikum wie Furosemid mit einem Thiaziddiuretikum, welches den Na/Cl-Kotransporter im distalen Tubulus blockiert. Diese sequentielle Nephronblockade, das heißt gleichzeitige Blockade der Natriumrückresorption durch den Natrium/Kalium/2Chlorid-Kotransporter (NKCC) im Bereich des dicken Teils der Henleschen Schleife mit z. B. Furosemid und die Blockade des Na/Cl-Kotransporters im distalen Tubulus mit einem Thiaziddiuretikum (Abbildung 3), verdoppelt in etwa die Urinmenge im Vergleich zu einer alleinigen Gabe eines Schleifendiuretikums. Darüber hinaus gehören Thiaziddiuretika wie Hydrochlorothiazid, Indapamid und Chlorthalidon zu den ältesten und nach wie vor wichtigsten blut-

drucksenkend wirkenden Medikamenten in der Patientenversorgung bei Bluthochdruckpatienten.

Während die im proximalen Tubulus wirkenden Hemmer des SGLT2 (Natrium-Glukose-Kotransporter), die sogenannten Gliflozine, die Rückresorption von Glukose deutlich vermindern (Ausscheidung von bis zu etwa 100 g Glukose über den Urin pro Tag), gehen sie mit keiner nennenswerten diuretischen Wirkung einher mutmaßlich auf Grund von kompensatorischen Mechanismen in distaleren Tubulusabschnitten. Nichtsdestotrotz haben sich diese Medikamente mit vielen, verschiedenen Wirkungen (leichte Gewichtsabnahme, leichte Blutdrucksenkung, Blutzuckersenkung, diskrete diuretische Wirkung, Normalisierung des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus) als äußerst erfolgreich erwiesen und gehen bei Risikopatienten mit einem verbesserten Überleben, einem langsameren Verlust an Nierenfunktion bzw. weniger Nierenschäden, Abnahme der Häufigkeit von schwerer Herzschwäche und auch weniger Herz-Kreislauf bedingten Todesfällen einher.

4 Abschluss

Unsere kurze Übersicht sollte deutlich machen, dass die Nieren ein Wunderwerk der Natur darstellen und im Kontext mit dem Schwerpunktthema „Die vier Elemente“ eine sehr bedeutsame Rolle für den Wasser- bzw. Flüssigkeitshaushalt des Menschen spielen.

Referenzen

- Ballermann BJ, Nyström J, Haraldsson B. The glomerular endothelium restricts albumin filtration. *Front Med* 8, 766689, 2021
- Brater DC, Day B, Burdette A, Anderson S. Bumetanide and furosemide in heart failure. *Kidney Int* 26, 183–189, 1984.
- Butt L, Unnersjö-Jess D, Höhne M, Edwards A, Binz-Lotter J, Reilly D, Hahnfeldt R, Ziegler V, Fremter K, Rinschen MM, Helmstädter M, Ebert LK, Castrop H, Hackl MJ, Walz G, Brinkkoetter PT, Liebau MC, Tory K, Hoyer PF, Beck BB, Brismar H, Blom H, Schermer B, Benzing T. A molecular mechanism explaining albuminuria in kidney disease. *Nat Metab* 2, 461–474, 2020.

- Fissell WH, Miner JH. What Is the Glomerular Ultrafiltration Barrier? *J Am Soc Nephrol* 29, 2262–2264, 2018.
- Fliser D, Schröter M, Neubeck M, Ritz E. Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int* 46, 482–488, 1994.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 383, 1436–1446, 2020.
- Kammerl MC, Nüsing RM, Schweda F, Endemann D, Stubanus M, Kees F, Lackner KJ, Fischereder M, Krämer BK. Low sodium and furosemide-induced stimulation of the renin system in man is mediated by cyclooxygenase 2. *Clin Pharmacol Ther* 70, 468–474, 2001.
- Kaissling B, Stanton BA. Adaptation of distal tubule and collecting duct to increased sodium delivery. I. Ultrastructure. *Am J Physiol* 255, F1256–F1268, 1988.
- King LS, Agre P. Pathophysiology of the aquaporin water channels. *Annu Rev Physiol* 58, 619–648, 1996.
- Krämer BK, Schweda F, Riegger GA. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. *Am J Med* 106, 90–96, 1999.
- Krämer BK, Bergler T, Stoelcker B, Waldegger S. Mechanisms of Disease: the kidney-specific chloride channels CICKA and CICKB, the Barttin subunit, and their clinical relevance. *Nat Clin Pract Nephrol* 4, 38–46, 2008.
- Kurtz A. Renin release: sites, mechanisms, and control. *Annu Rev Physiol* 73, 377–399, 2011.
- Patrakka J, Kestilä M, Wartiovaara J, Ruotsalainen V, Tissari P, Lenkkeri U, Männikkö M, Visapää I, Holmberg C, Rapola J, Tryggvason K, Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney Int* 58, 972–980, 2000.
- Preston GM, Smith BL, Zeidel ML, Moulds JJ, Agre P. Mutations in aquaporin-1 in phenotypically normal humans without functional CHIP water channels. *Science* 265, 1585–1587, 1994.
- Rose BD. Diuretics. *Kidney Int* 39, 336–352, 1991.
- Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S, Engelmann S, Vega-Warner V, Fang H, Halbritter J, Somers MJ, Tan W, Shril S, Fessi I, Lifton RP, Bockenhauer D, El-Desoky S, Kari JA, Zenker M, Kemper MJ, Mueller D, Fathy HM, Soliman NA; SRNS Study Group, Hildebrandt F. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 26, 1279–89, 2015.

- Sands JF, Layton HE. Advances in understanding the urine-concentrating mechanism. *Annu Rev Physiol* 76, 387–409, 2014.
- Schnermann J. Juxtaglomerular cell complex in the regulation of renal salt excretion. *Am J Physiol* 274, R263–R279, 1998.
- Schnermann J. NaCl transport deficiencies – hemodynamics to the rescue. *Pflügers Arch – Eur J Physiol* 439, 682–690, 2000.
- Schweda F. Salt feedback on the renin-angiotensin-aldosterone system. *Pflügers Arch – Eur J Physiol* 467, 565–76, 2015.
- Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Sanjad SA, Lifton RP. Bartter’s syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet* 13, 183–188, 1996.
- Stanton BA, Kaissling B. Adaptation of distal tubule and collecting duct to increased Na delivery. II. Na⁺ and K⁺ transport. *Am J Physiol* 255, F1269–F1275, 1988.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 375, 323-334, 2016.
- Zeidel ML, Ambudkar SV, Smith BL, Agre P. Reconstitution of functional water channels in liposomes containing purified red cell CHIP28 protein. *Biochemistry* 31, 7436–7440, 1992.
- Zeng S, Delic D, Chu C, Xiong Y, Luo T, Chen X, Gaballa MMS, Xue Y, Chen X, Cao Y, Hasan AA, Stadermann K, Frankenreiter S, Yin L, Krämer BK, Klein T, Hoher B. Antifibrotic effects of low dose SGLT2 Inhibition with empagliflozin in comparison to Ang II receptor blockade with telmisartan in 5/6 nephrectomised rats on high salt diet. *Biomed Pharmacother* 146:112606, 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112606>. Epub 2021 Dec 28.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373, 2117-28, 2015.

Über die Autor:innen

Prof. Dr. med. **Bernhard Krämer** studierte Humanmedizin an der Universität Würzburg und wurde dort zum Dr. med. promoviert. Anschließend war er wissenschaftlicher Assistent am Lehrstuhl für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Tübingen, unterbrochen durch einen einjährigen Forschungsaufenthalt an der Cardiovascular Division, Harvard Medical School. Er habilitierte sich 1992 im Fach Innere Medizin/Nephrologie und übernahm den Aufbau und die Leitung der Nephrologie, einschließlich des Nierentransplantationszentrums am neugegründeten Universitätsklinikum Regensburg und erhielt dort 1998 einen Ruf auf eine C3-Professur. Er nahm in der Folge einen Ruf auf einen Lehrstuhl für Innere Medizin/Nephrologie an der Ruhr-Universität Bochum an und folgte 2010 einem weiteren Ruf auf den Lehrstuhl für Innere Medizin/Nephrologie an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg verbunden mit der Leitung der V. Medizinischen Klinik (Nephrologie, Endokrinologie, Rheumatologie, Pneumologie) der Universitätsmedizin Mannheim. Seine Forschungsschwerpunkte liegen in den Bereichen Transplantationsmedizin, Hypertonie, diabetische Nephropathie und genetische Epidemiologie.

Prof. Dr. med. **Norbert Gretz** studierte Medizin an der Universität Heidelberg, wo er auch promovierte und habilitierte. Es folgten verschiedene Auslandsaufenthalte, z. B. in London und Pisa. 2000 erhielt er eine Professur für experimentelle Medizin an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg und wurde Leiter des Zentrums für Medizinische Forschung eben da. Seit 2020 ist er im forschenden und lehrenden „Ruhestand“. Seine Forschungsschwerpunkte liegen in den Bereichen der systematischen Analyse der Genexpression verschiedener Zellsysteme und deren Regulation durch miRNAs, des Aufbaus und der Pflege der Datenbank miRWalk, der Entwicklung von Mess-Systemen und Markern zur transkutanen Erfassung der Funktion von Organsystemen (hier insbesondere der glomerulären Filtrationsrate und Sekretion und Reabsorption der Tubuli), der Stammzelltherapie und der Phototherapie.

Prof. Dr. rer. nat. **Benito Yard** hat nach seinem Biologiestudium an der Freien Universität Amsterdam (Niederlande), 1988 ein PhD-Projekt in der Nephrologischen Abteilung des „Leiden University Medical Centre (LUMC)“ angenommen und hat dort 1992 promoviert. Im Jahr 1996 ist er mit seinem ehemaligen Dok-

torvater, Prof. Dr. med. van der Woude nach Mannheim umgezogen, hat das nephrologische Forschungslabor aufgebaut, und ist seit 1996 als Wissenschaftlicher Mitarbeiter an medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg tätig. Nach der Habilitation im Fach Experimentelle Nephrologie im Jahr 2002 hat er seit 2006 eine apl. Professur inne und leitet das nephrologisch-immunologische Forschungslabor. Seine Forschungsschwerpunkte liegen in den Bereichen Immunologie, Diabetische Nephropathie und chronisch entzündliche Nierenerkrankungen.

Prof. Dr. med. **Berthold Hocher** studierte Medizin an FU Berlin und Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und wurde am Institut für Molekularbiologie & Biochemie der FU Berlin promoviert. Danach war er Assistentarzt, später Oberarzt in der Inneren Medizin am Universitätsklinikum Benjamin Franklin und der Charité, anschließend leitender Oberarzt/apl. Professor für Innere Medizin am Universitätsspital Bern. Nach Jahren in der pharmazeutischen Industrie in präklin. & klin. Arzneimittelentwicklung (Solvay, Hannover; Roche, Basel) ist Prof. Hocher derzeit Direktor für experimentelle und translationale Nephrologie an der V. Medizinischen Klinik Mannheim, Universität Heidelberg, und Gastprofessor an der Universität Changsha, China, mit dem in China renommierten Titel „Foreign Experts Hundred Talents Program“. Daneben leitet er Forschung und Entwicklung als Laborarzt am Institut für Med. Diagnostik in Berlin. Forschungsschwerpunkte sind fetale Programmierung kardiovaskulärer/renalener Erkrankungen, pharmakologische Ansätze zur Behandlung diabetischer Komplikationen an der Niere sowie Biomarker.

Prof. Dr. med. **Anna-Isabelle Kälsch** promovierte 2002 nach Ihrem Medizinstudium an der Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg in der Nephrologie. Seit 2003 ist sie als Ärztin in der V. Medizinischen Klinik tätig und absolvierte dort ihre Facharztweiterbildung zur Internistin und Nephrologin. Wissenschaftlich beschäftigt sie sich mit den ANCA-assoziierten Vaskulitiden, einer Autoimmunerkrankung, die viele Organe und unter anderem die Nieren befällt. Nach der Habilitation 2012 hat sie seit 2020 eine apl. Professur inne. Klinisch blieb sie der V. Medizinischen Klinik treu, in der sie seit 2020 als Oberärztin und seit 2021 als leitende Oberärztin und stellvertretende Klinikdirektorin arbeitet.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Bernhard Krämer

V. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim

Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim

E-Mail: Bernhard.Kraemer@umm.de

Homepage: <https://www.umm.de/v-medizinische-klinik/>