

Vorwort

Das vorliegende Skript enthält die Übersichtsartikel zu den Themen des III. Intensivkurses Nieren- und Hochdruckkrankheiten in Essen. Wie bei den vorherigen Intensivkursen ist es den Referenten hervorragend gelungen, die gesamte Breite der Nephrologie auf hohem wissenschaftlichem Niveau mit aktuellem klinischem Bezug darzustellen.

Die oft schwer diagnostizierbaren, unterschiedlichen glomerulären Erkrankungen werden in ihrer Pathophysiologie, Morphologie, Diagnostik und aktuellen Therapie ebenso dargestellt wie die Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung bei immunologischen, genetischen, malignen und stoffwechselbedingten Grunderkrankungen.

Ausführlich werden neue Gesichtspunkte der chronischen Niereninsuffizienz einschließlich der stadienspezifischen Therapie zur Progressionsverzögerung und zur Beeinflussung von extrarenalen Komplikationen ebenso dargestellt, wie die aktuelle Differentialtherapie der terminalen Niereninsuffizienz mit Hämo- und Peritonealdialyse. Einen breiten Raum nimmt die Nierentransplantation ein, die vor und nach dem operativen Eingriff eine wichtige Domäne der Nephrologen darstellt.

Säure-Basen- und Elektrolythaushalt mit aktueller Pathophysiologie und Therapie ist ebenso ein weiteres Thema wie das akute Nierenversagen, welches auf Grund seiner Vielfältigkeit in Diagnostik und Therapie besonderer nephrologischer und intensivmedizinischer Kenntnisse bedarf.

Die arterielle Hypertonie wird mit ihrer aktuellen strukturierten Diagnostik und Differentialdiagnostik sowie mit ihren modernen Therapiestrategien, die neben medikamentöser Therapie Basismaßnahmen sowie interventionelle und operative Eingriffe enthalten, dargestellt.

Dank der wissenschaftlich und klinisch international ausgewiesenen Referenten und Autoren, die darüber hinaus über hohe didaktische Fähigkeiten verfügen, ist es erneut gelungen, die Vorgaben der Akademie für Fort- und Weiterbildung Nieren- und Hochdruckkrankheiten zu erfüllen, nämlich eine umfassende nephrologische Fortbildung auf

hohem internationalen Niveau und unabhängig von Einflüssen der Pharmaindustrie durchzuführen.

Unser besonderer Dank gilt neben den Referenten und Moderatoren der Dr.-Werner-Jackstädt-Stiftung, ohne deren Unterstützung eine derartige Veranstaltung einschließlich des vorliegenden Buches nicht machbar wäre.

Andreas Kribben, Essen
Hermann Pavenstädt, Münster
Bernd Grabensee, Düsseldorf

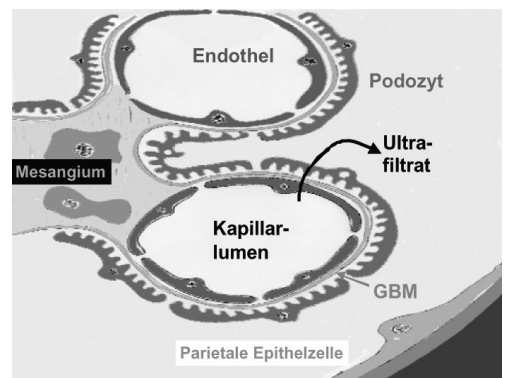
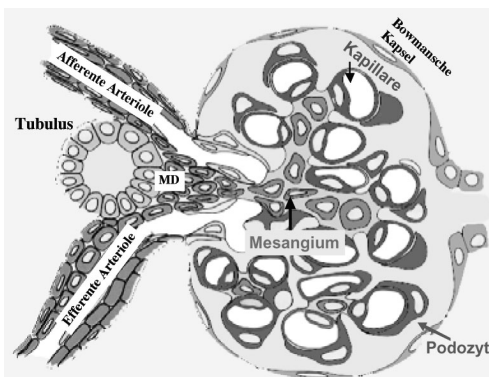
Glomeruläre Erkrankungen



Einleitung: Glomeruläre Erkrankungen

Gerd Walz

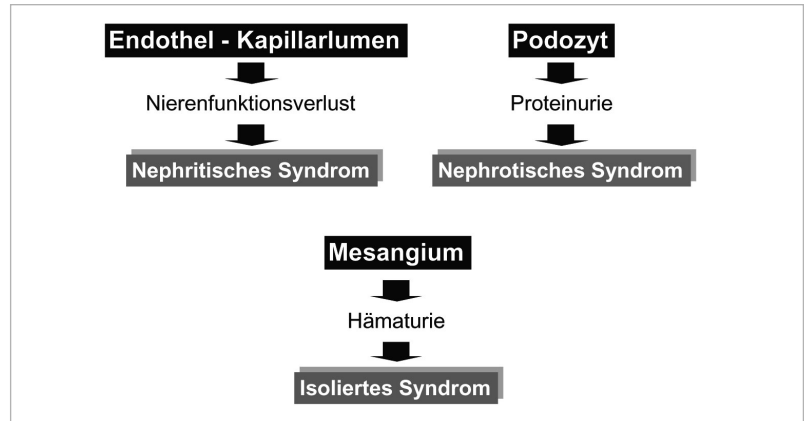
Klinisch werden in der Regel zwei Syndrome, das nephrotische und das nephritische Syndrom unterschieden. Während das nephrotische Syndrom durch Proteinurie ($> 3,5$ g/d), Hypoalbuminämie, Ödeme und Hyperlipidämie gekennzeichnet ist, steht beim nephritischen Syndrom der Nierenfunktionsverlust im Vordergrund. Gleichzeitig können im Urin Zeichen der glomerulären Entzündung (z.B. Erythrozyten-Zylinder) nachgewiesen werden. Von diesen beiden Syndromen abgrenzbar gibt es isolierte Syndrome: Nierenerkrankungen, welche mit einer isolierten Hämaturie ohne Einschränkung der Nierenfunktion einhergehen. Einige Nierenerkrankungen imponieren durch einen langsam progressiven Nierenfunktionsverlust ohne Hämaturie oder Proteinurie. Oft wird dieses Syndrom einer langjährigen Hypertonie zugeordnet, die Ätiologie dieser Erkrankung ist jedoch völlig unklar. Diesen drei klinischen Syndromen stehen im Wesentlichen sieben pathologische Entitäten gegenüber. Für den funktionell denkenden Pathologen ist es wichtig, die Diagnose aus der Histologie in Verbindung mit der Klinik zu stellen. Entscheidend ist, dass beide, Nephrologe und Pathologe, dieselbe Sprache sprechen. Die glomerulären Kapillaren werden von der afferenten und efferenten Arteriole versorgt und durch das mesangiale Stützgerüst verankert.



Die Filtrationsbarriere ergibt sich aus drei Strukturen:

1. fenestrierte Endothelzelle,
2. glomeruläre Basalmembran und
3. Podozyt.

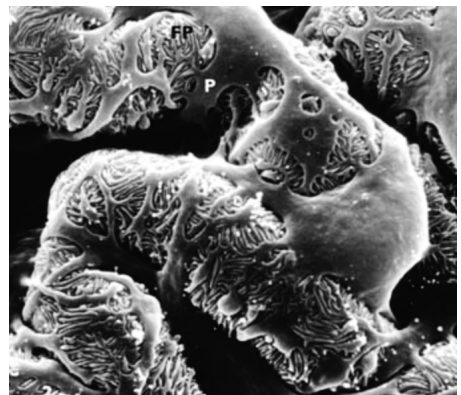
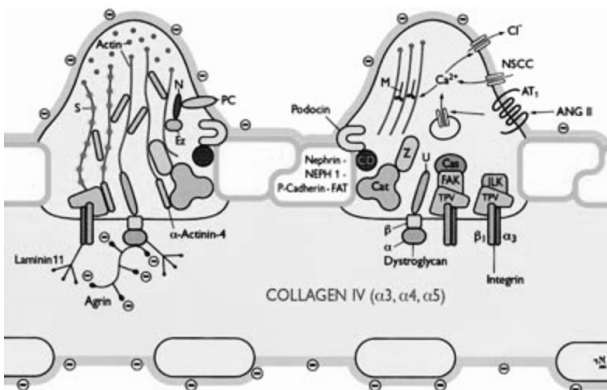
Die Lokalisation der Schädigung im Glomerulus entscheidet über das klinische Syndrom:



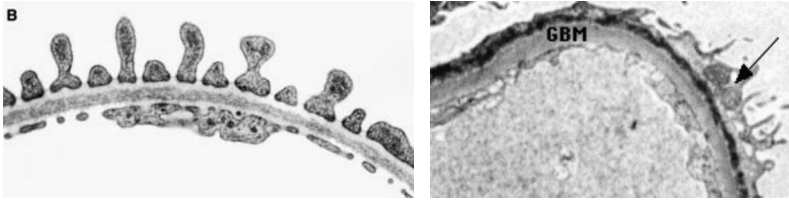
Beim *nephritischen Syndrom* tritt die Entzündungsreaktion innerhalb der Kapillare auf. Daher kommt es zu einem raschen Nierenfunktionsverlust, meistens ohne wesentliche Proteinurie. Beim *nephrotischen Syndrom* liegt nahezu immer eine Podozytenschädigung vor. Bei der *Hämaturie* ist die Läsion in der Regel auf das Mesangium begrenzt.

Nephrotisches Syndrom

(Siehe Kapitel Pathophysiologie der Schlitzmembrane) Dem nephrotischen Syndrom liegt nahezu ausschließlich eine Schädigung des Podozyten zugrunde. Der Podozyt umgibt mit seinen Fußfortsätzen die Kapillaren. Zwischen den Fußfortsätzen von benachbarten Podozyten bildet sich eine dünne Membran, die Schlitzmembran. Mutationen von Schlitzmembranproteinen führen zu hereditären Formen des nephrotischen Syndroms.



Das nephrotische Syndrom ist durch das Verschwinden der Schlitzmembranen und der Verschmelzung der Podozyten-Fußfortsätze gekennzeichnet (foot process effacement) (Abb. rechts).



Drei primär glomeruläre Erkrankungen führen zum nephrotischen Syndrom: Minimal Change-GN, membranöse GN und die fokal segmentale Glomerulosklerose. Die primären Erkrankungen sind durch die selektive Schädigung des Podozyten gekennzeichnet. Das nephrotische Syndrom kann auch im Rahmen von Systemerkrankungen auftreten (z.B. Diabetes mellitus, Amyloidose, Light Chain Deposition Disease, Lupus nephritis, usw.). Bei den Systemerkrankungen werden die Podozyten ebenfalls geschädigt; die Erkrankung ist aber nicht auf die Podozyten beschränkt.

Minimal Change Disease (MCD)

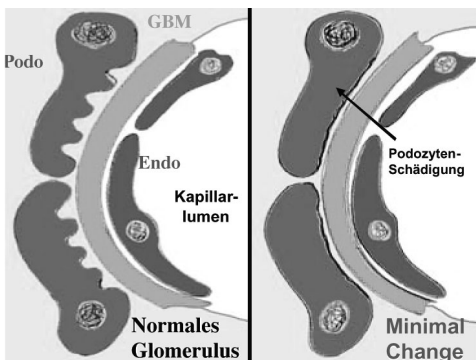
Die MCD ist die häufigste Ursache für ein nephrotisches Syndrom im Kindesalter (1-6 Jahre). Im Erwachsenenalter wird diese Erkrankung in ca. 10 % aller Patienten mit nephrotischem Syndrom nachgewiesen. Man unterscheidet zwischen primärer (idiopathischer) MCD und sekundärer MCD (als Folge eines definierten Auslösers).

Primäre MCD (Idiopathisch)

Sekundäre MCD

- Lymphome (Hodgkin)
- Medikamente (NSAIDs, Lithium, Ampicillin, Rifampicin, Interferon)

Die genaue molekulare Pathogenese ist aber auch bei den sekundären Formen unbekannt. Allgemein wird angenommen, dass die MCD Folge einer vermehrten Freisetzung von Zytokinen ist, welche zur Podozytenschädigung führen. Lichtmikroskopisch lassen sich in der Regel keine Auffälligkeiten nachweisen („minimal change“). In der EM kann eine diffuse Verschmelzung der Fußfortsätze nachgewiesen werden.



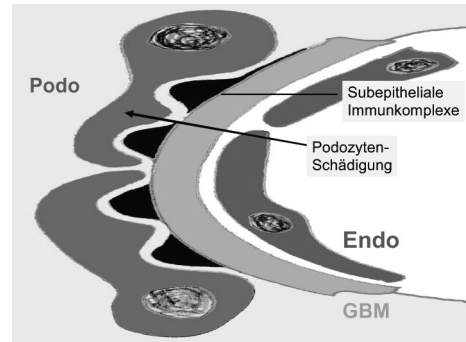
Membranöse Glomerulonephritis (MGN)

Die membranöse GN ist die häufigste Ursache (idiopathisch) für ein nephrotisches Syndrom im Erwachsenenalter (30-50 Jahre). Wieder unterscheidet man zwischen primärer (idiopathischer) Erkrankung (> 60 %) und sekundärer Erkrankung (ca. 30 %).

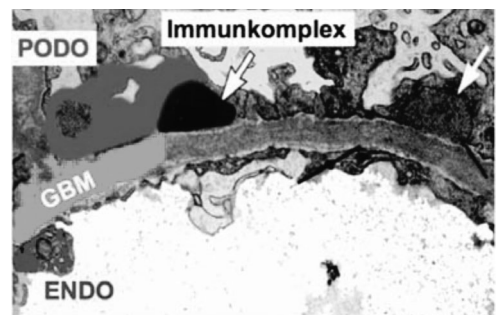
Primäre MGN (idiopathisch)

Sekundäre MGN

- Autoimmun (SLE, RA)
- Infektionen (Hepatitis B, Syphilis, Malaria)
- Medikamente (Captopril, Gold)
- Malignome (Karzinom, Lymphom)



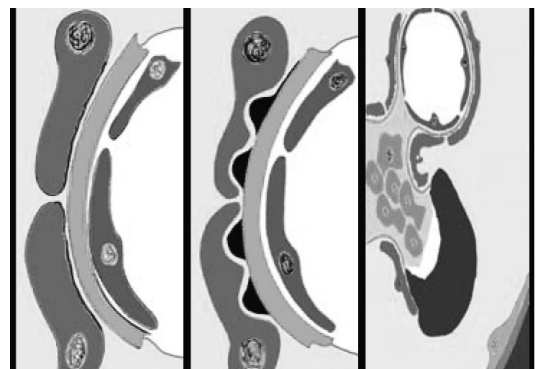
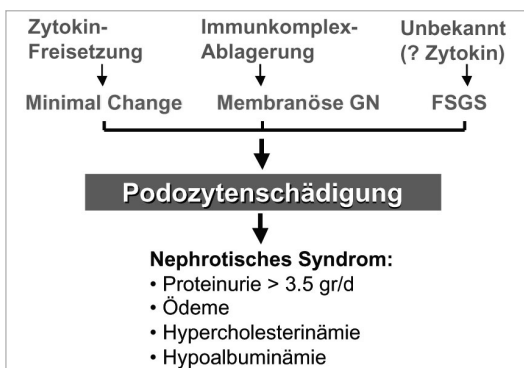
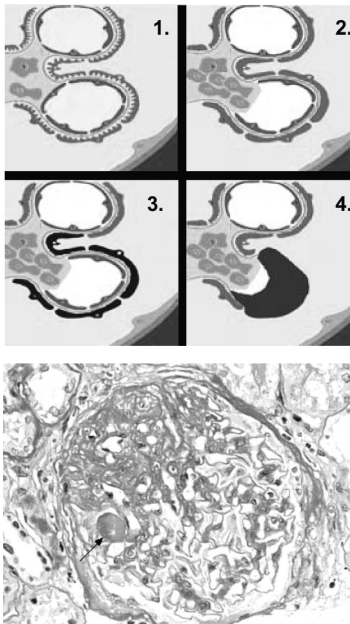
Die membranöse GN ist eine Immunkomplexerkrankung mit Ablagerung von Immunkomplexen in der Niere. Entscheidend für die Pathogenese des nephrotischen Syndroms ist die subepitheliale Ablagerung der Immunkomplexe (zwischen Podozyt und Basalmembran). Wie genau die Immunkomplexe dorthin gelangen, ist unklar. Es wird diskutiert, dass entweder zirkulierende (Auto-) Antikörper bereits vorhandene Antigene auf Podozyten erkennen, exogene (zirkulierende) Antigene am Podozyten anlagern und anschließend Antikörper binden, oder zirkulierende Immunkomplexe in diese Zone transportiert werden. In der Lichtmikroskopie imponiert die Ablagerung der Immunkomplexe durch eine Verbreiterung der glomerulären Basalmembran (GBM) (z.B. im Vergleich zur tubulären BM). Die Immunfluoreszenz zeigt die granuläre Ablagerung von IgG entlang der GBM. Die EM zeigt direkt die Ablagerung der Immunkomplexe. In späteren Stadien (III, IV) werden die Immunkomplexe komplett von der GBM umschlossen – es entstehen elektronendurchlässige Zonen innerhalb der GBM, welche lichtmikroskopisch als Doppelkonturierung „tram tracks“ imponieren.



Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS)

Die primäre FSGS ist die zweithäufigste Ursache für ein nephrotisches Syndrom im Erwachsenenalter (Inzidenz steigend). Ähnlich wie bei der MCD nimmt man auch hier eine T-Zellstörung an, welche zur vermehrten Produktion von podozytentoxischen Zytokinen führt. Die Folge ist eine Verschmelzung der Podozyten-Fußfortsätze, welche diffus auftritt (also auch in lichtmikroskopisch normalen Glomerula) (1). Offensichtlich ist die Schädigung jedoch stärker oder länger anhaltend, so dass es neben einer Mesangialzellproliferation (2) zunehmend zu einer irreversiblen Podozytenschädigung und Zelltod kommt (3). Der Verlust von Podozyten in einzelnen Kapillarschlingen führt zur fokalen Deposition von hyalinem Material (vermutlich Plasmabestandteile)

gefolgt von Sklerose (4). Der Prozess ist initial fokal (nur einzelne Glomerula sind betroffen) und segmental (innerhalb des Glomerulum sind nur einzelne Kapillarsegmente betroffen). Die sekundäre FSGS ist zwar licht- und elektronenmikroskopisch nicht von der primären Form abzugrenzen, unterscheidet sich jedoch grundlegend in Pathogenese und Klinik. Die sekundäre FSGS ist Folge eines vorausgegangenen Nephronverlustes (kongenital, Reflux, nach fokaler Nierenschädigung z.B. bei Vaskulitis, SLE, IgA, HUS) und wird durch die Hyperperfusion der verbleibenden Nephronen ausgelöst. Die Proteinurie ist in der Regel moderat ($< 1-2$ g/d) und ein nephrotisches Syndrom tritt nicht auf. Im



Gegensatz zur primären FSGS, welche meistens mit einem schweren Eiweißverlust ($> 10 \text{ g/d}$) und progredienten Nierenversagen einhergeht, bleibt die Nierenfunktion bei der sekundären FSGS auf eingeschränktem Niveau über Jahre stabil.

Zusammenfassung: Nephrotisches Syndrom

Drei primäre glomeruläre Erkrankungen führen zum nephrotischen Syndrom:

1. Minimal Change Disease
2. Membranöse Glomerulonephritis
3. (Primäre) Fokale segmentale Glomerulosklerose

Die Pathogenese ist weitgehend unklar: Während bei der MCD und FSGS eine Zytokinfreisetzung postuliert wird, ist die membranöse GN eine Immunkomplexerkrankung, bei der die Immunkomplexe subepithelial abgelagert werden. Gemeinsam ist allen drei Erkrankungen, dass sie zu einer diffusen Podozytenschädigung führen. Podozyten reagieren auf derartige Schädigung zunächst mit Fußfortsatzverschmelzung (z.B. MCD). Bei anhaltender oder schwerwiegender Schädigung kommt es zum Podozytenverlust (z.B. FSGS). Systemerkrankungen können ebenfalls zum nephrotischen Syndrom führen. Neben einer Podozytenschädigung kommt es jedoch zur Schädigung von anderen Zellen und Geweben. Oft handelt es sich hierbei um Immunkomplexerkrankungen (z.B. SLE) oder um Erkrankungen, welche mit der Ablagerung von Proteinen einhergehen (z.B. Amyloidose).

Nephritisches Syndrom

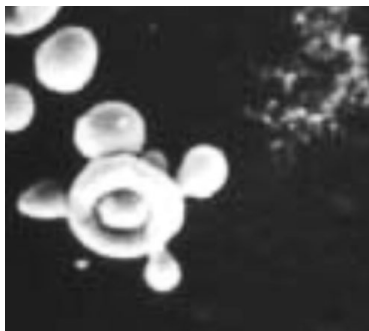
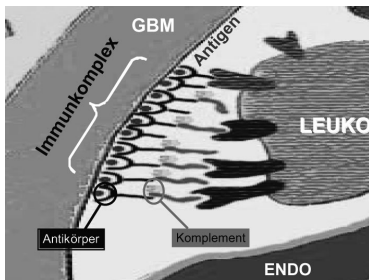
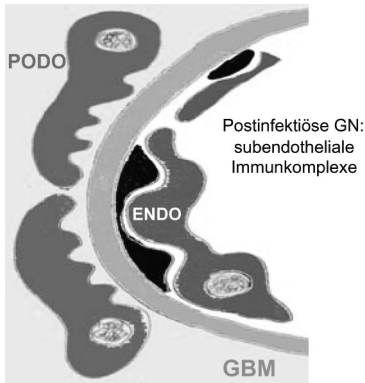
Fallbeschreibung: 60-jähriger Patient mit Diabetes mellitus berichtet, dass er vor ca. 6 Wochen eine Hautinfektion bemerkt habe, welche sich über den gesamten linken Unterschenkel erstreckt hat. Nahezu zwei Wochen habe es gedauert, bis die Infektion verschwunden sei. Nachdem er vorübergehend mehr Insulin benötigt habe, komme er zurzeit mit wenigen Einheiten aus. Bei der körperlichen Untersuchung fällt ein abheilendes Exanthem am linken Unterschenkel auf. Der Blutdruck beträgt 200/110 mm Hg, HF 60/min. Geringfügige Unterschenkelödeme. Der übrige Untersuchungsbefund ist unauffällig. Labor: Kreatinin i.S. 6.5 mg/dl, Urin-Stix (+) Protein, (+) Blut, im 24h-Urin (1 Liter): 0.8 g/d Protein. Urinsediment: Erythrozytenzyylinder.

Offensichtlich hat dieser Patient kein nephrotisches Syndrom. Im Vordergrund steht ein deutliches Nierenversagen mit Hypertonie, mäßiger Hämaturie und Proteinurie. Das Urinsediment des Patienten zeigt das pathognomonische Zeichen für ein nephritisches Sediment. Dem

nephritischen Syndrom als klinische Entität stehen drei pathologische Korrelate gegenüber: Die postinfektiöse GN, die mesangioproliferative GN und die rapid progressive GN (RPGN).

Postinfektiöse Glomerulonephritis (PIGN)

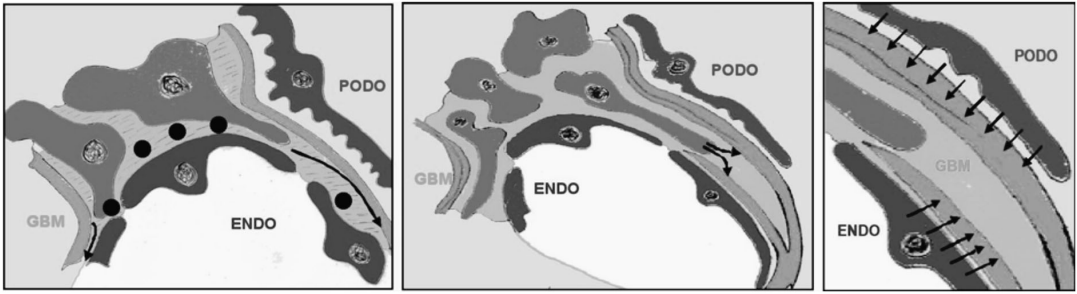
Die postinfektiöse (exsudative, proliferative) Glomerulonephritis ist wie die membranöse GN eine Immunkomplex-Erkrankung. Jedoch



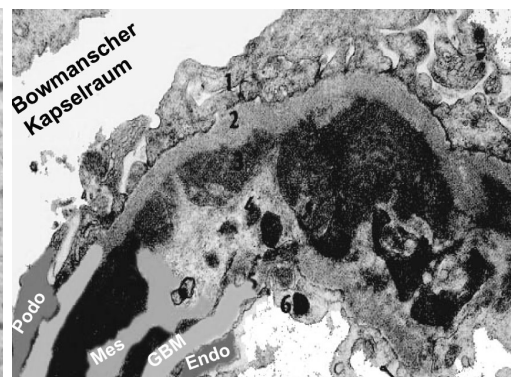
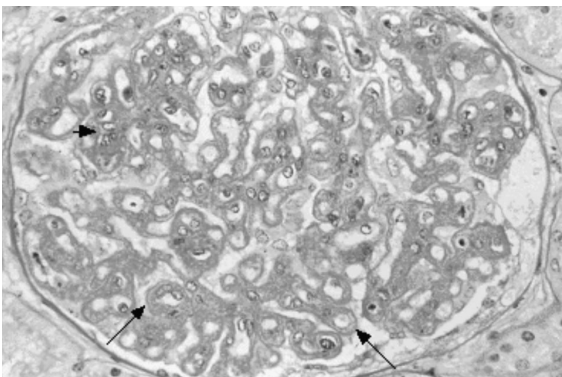
werden bei der PIGN die Immunkomplexe, getriggert durch bakterielle Infektionen [Streptokokken A (M1,2,4,12 = Pharyngitis, 18,25,49 = Impetigo), Pneumokokken, Staphylokokken], subendothelial (zwischen Endothel und GBM) abgelagert (bei der membranösen GN liegen die Immunkomplexe subepithelial zwischen Podozyt und GBM). Da die Immunkomplexe nun effektiv Complement und Neutrophile Granulozyten binden und aktivieren können, kommt es bei dieser Erkrankung zu einer typischen (exsudativen) Entzündungsreaktion. Diese Entzündungsreaktion führt zur Verletzung der glomerulären Basalmembran: Es entstehen Löcher, durch welche Erythrozyten in die Bowmannsche Kapsel gelangen können. Im Tubuluslumen bilden diese Erythrozyten zusammen mit sezerniertem TammHorsefall-Protein die für das nephritische Sediment typischen Erythrozyten-Zylinder. Membranläsionen führen zu Plasmaausstülpungen, welche als „Mickey-Mouse“-Ohren die Akanthozyten charakterisieren.

Membranoproliferative Glomerulonephritis

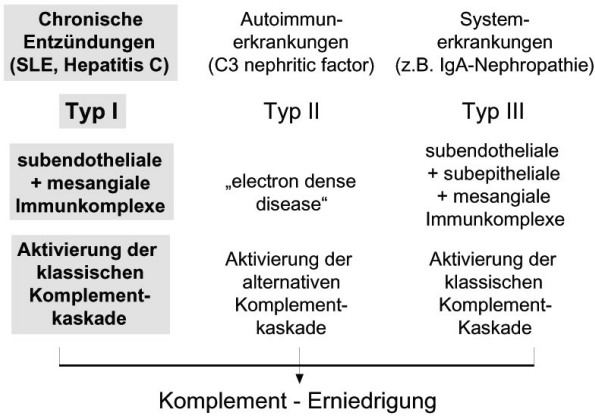
Die membranoproliferative Glomerulonephritis ist wie die membranöse oder postinfektiöse GN ebenfalls eine Immunkomplex-Erkrankung. Hier führt die Ablagerung von Immunkomplexen im Bereich



des Überganges Mesangium/Endothel zu einer mesangialen Stimulation, also weder primär zu einer Schädigung von Podozyten (membranösen GN) oder Stimulation von Komplement und Leukozyten (post infektiöse GN). Die mesangiale Stimulation (links) führt zur Einwanderung von Mesangiumzellen zwischen Endothelzellen und der GBM. Die abgelöste Endothelzelle beginnt eine zweite Basalmembran zu bilden (Mitte). Diese imponiert schließlich in der Lichtmikroskopie als Doppelkontur (rechts). Doppelkonturierte Basalmembranen treten auf bei: MGN, MPGN und der thrombotischen Mikroangiopathie. Durch den GBM-Umbau kommt es häufig zur einer Podozytenschädigung mit Fußfortsatzverschmelzung (Proteinurie), so dass klinisch eine Kombination aus nephritischem Syndrom (Nierenfunktionsverlust) und nephrotischem Syndrom (mit Proteinurie > 3.5 g/d) resultieren kann. Man unterscheidet drei Typen von MPGN. Typ I ist am häufigsten und durch mesangiale und subendotheliale Ablagerung von Immunkomplexen gekennzeichnet (Lupus, Hepatitis C). Typ II ist durch das Auftreten eines stabilisierenden Autoantikörpers gegen die C3-Convertase (vermehrter Umsatz von C3), Aktivierung der alternativen Komplement-Kaskade und einer elektronendichten Zone innerhalb der GBM gekennzeichnet. Typ III ist durch Immunkomplexablagerungen im Bereich des Mesangiums, subendothelial und -epithelial gekennzeichnet.



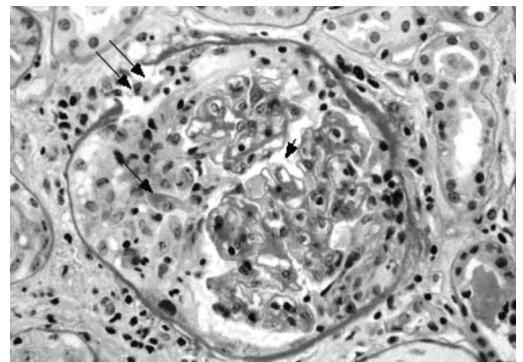
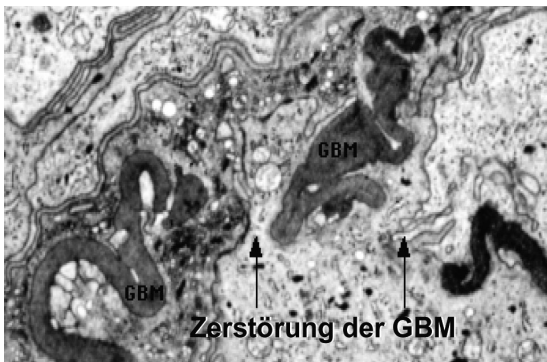
Membranoproliferative Glomerulonephritis



Rapid progressive Glomerulonephritis (RPGN)

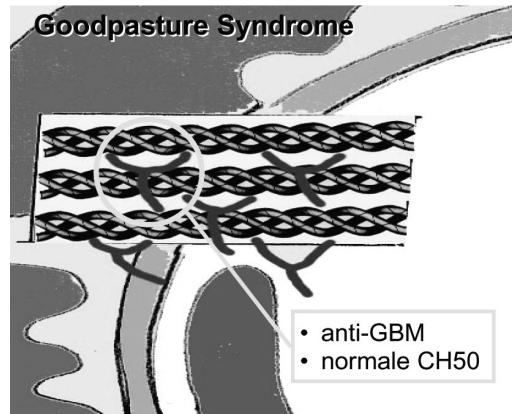
Die RPGN ist eine schwer verlaufende glomeruläre Entzündungsreaktion, welche einen *akuten bis subakuten Verlauf* hat, ein *nephritisches Syndrom* verursacht und mit so genannter „*Halbmond*“-Bildung einhergeht. Diese Halbmond-Bildung ist Folge einer extrakapillären Zellproliferation (Entzündung), welche das Kapillarkonvolut zunehmend verdrängt. Austritt von zirkulierenden Leukozyten durch eine rupturierte Basalmembran und Proliferation von ortsständigen Zellen werden als Ursache der Halbmondbildung angesehen. Es werden drei Formen unterschieden:

1. das Goodpasture-Syndrom,
2. Immunkomplex-Erkrankungen mit schwerem Verlauf (z.B. postinfektiöse GN, Lupus nephritis, IgA-Nephropathie),
3. Pauci-Immunerkrankungen (Vaskulitiden: Wegenersche Granulomatose, Mikroskopische Polyangiitis).



1. Goodpasture-Syndrom

Die Erkrankung wird durch Autoantikörper gegen die $\alpha 3$ -Kette des Typ IV-Kollagens der glomerulären Basalmembran hervorgerufen. Als Auslöser werden virale Infektionen, Kohlenwasserstoffverbindungen, Rauchen und Lymphome angeschuldigt. Patienten mit einem



Alport-Syndrom können nach Nierentransplantation ein Goodpasture-Syndrom entwickeln, da dem Organismus neue Kollagen-Antigene präsentiert werden. Die Ablagerung der anti-GBM-Antikörper erfolgt entlang der luminalen Seite der glomerulären Kapillaren und setzt eine schwere Entzündungsreaktion mit Komplement- und Leukozyten-Aktivierung in Gang. Trotz der Komplement-Bindung bleiben die Konzentrationen für C3/C4 bzw. die CH50 normal, da es sich nur um ein lokales Geschehen handelt. Die anti-GBM-Antikörper können allerdings nachgewiesen werden (ELISA).

2. Immunkomplex-Erkrankungen

Prinzipiell können glomeruläre Erkrankungen mit subendothelialer Ablagerung von Immunkomplexen zu einer nekrotisierenden Glomerulonephritis führen. Hierzu gehört auch die postinfektiöse GN, obgleich der Verlauf dieser Erkrankung in der Regel leichter (d.h. ohne Halbmonde) verläuft, kommt es gelegentlich zu einem schweren Verlauf. Diese Form wird mit aggressiver Immunsuppression (Prednison, Cyclophosphamid) behandelt. Weitere Immunkomplexerkrankungen mit Halbmondbildung (RPGN-Verlauf) sind die Lupus Nephritis und die IgA-Nephropathie.

3. Vaskulitiden

Entzündungen der kleinen Gefäße, welche auch die glomerulären Kapillaren involvieren, können ebenfalls zu einer schweren, nekrotisierenden Glomerulonephritis führen. Da es bei diesen Erkrankungsformen nicht zu einer Ablagerung von Immunkomplexen kommt, werden sie auch als Pauci-(= wenig) Immun-Glomerulonephritiden bezeichnet. Man findet allenfalls eine unspezifische Ablagerung von geringen Mengen an IgG, IgM und C3 (Serumbestandteile). Die

Chapel Hill Consensus – 1994

Small vessel vasculitis

- Wegener's granulomatosis
- Churg-Strauss syndrome
- Microscopic polyangiitis
- Henoch-Schönlein purpura
- Essential cryoglobulinaemic vasculitis
- Cutaneous leucocytoclastic angiitis

RPGN

Medium sized vessel vasculitis

- Polyarteritis nodosa
- Kawasaki's disease

Ischämische
Nephropathie

Large vessel vasculitis

- Giant cell (temporal) arteritis
- Takayasu's arteritis

eigentliche Ursache dieser Erkrankungen ist weitgehend unbekannt. Vaskulitiden der größeren (z.T. extrarenalen) Gefäße verursachen einen ischämischen Nierenschaden. Es treten Autoantikörper auf, welche gegen Granulozyten-Antigen gerichtet sind. Diese sog. **Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)** können Granulozyten aktivieren und haben im Tiermodell pathogene Bedeutung. Auch wenn die Bedeutung dieser Antikörper nicht vollständig geklärt ist, so ist der Nachweis für die Diagnostik von großer Bedeutung. Anhand des Färbemusters werden zwei Typen unterschieden: Perinukleäre ANCA (p-ANCA) und zytoplasmatische ANCA (c-ANCA). Die c-ANCA erkennen in der Regel Proteinase 3 (z.B. Wegenersche), während die Spezifität der p-ANCA geringer ist. Bei renalen Erkrankungen (z.B. Mikroskopische Polyangiitis) sind die p-ANCA überwiegend gegen Myeloperoxidase gerichtet; p-ANCA können jedoch bei anderen Autoimmunerkrankungen auftreten und haben dann meistens eine andere Antigen-Spezifität. Die drei RPGN-Gruppen können bereits serologisch voneinander abgegrenzt werden: Anti-GBM sind diagnostisch für das Goodpasture-Syndrom, während eine C3/C4 (CH50)-Erniedrigung für eine Immunkomplexerkrankung spricht. Erhöhte ANCA-Titer legen die Diagnose einer Vaskulitis nahe.

Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)

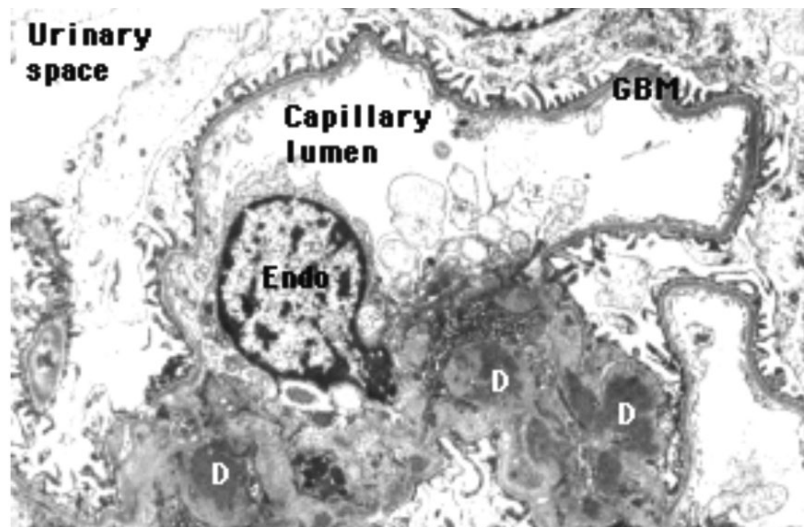
c(ypoplasmic)-ANCA	Proteinase 3
p(erinuclear)-ANCA	Myeloperoxidase
	Elastase
	α -Enolase
	Lactoferrin
	Permeability increasing protein
	h Lamp-2
	Cathepsin G

	Anti-GBM	C3 C4	ANCA
Goodpasture Syndrom	+	normal	normal
Immun- Komplex	normal	↓	normal
Vaskulitis	normal	normal	+

Isolierte Symptome: Hämaturie

IgA-Nephropathie

Die häufigste Ursache für eine isolierte *glomeruläre* Hämaturie ist die IgA-Nephropathie. Im Anfangsstadium ist die IgA-Nephropathie durch die Ablagerung von IgA-haltigen Immunkomplexen im Mesangium gekennzeichnet. Diese Ablagerung führt zur mesangialen Stimulation und Proliferation von Mesangiumzellen. Lichtmikroskopisch kann eine vermehrte Zellzahl pro Mesangiumfeld (normal ≤ 3) festgestellt werden. Warum und wie diese mesangiale Reaktion zur Hämaturie führt, ist unbekannt.



Pathophysiologie der Schlitzmembran¹

Tobias B. Huber

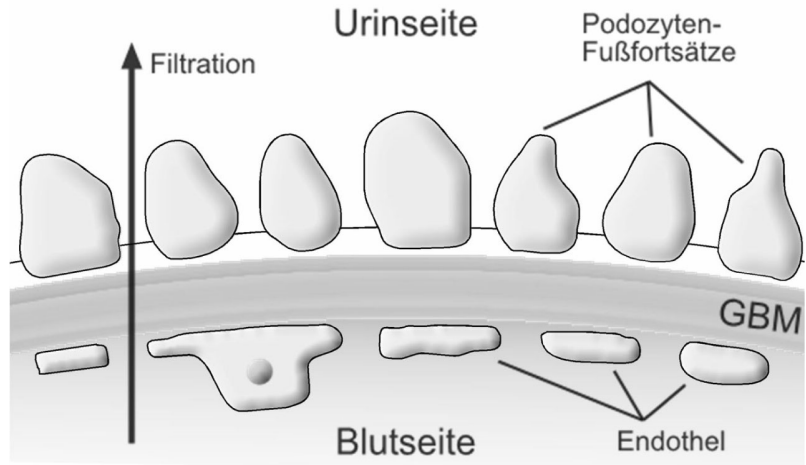
Einleitung

In den gesunden Nieren werden täglich ca. 180 Liter Primärharn gebildet. Hochgerechnet auf eine durchschnittliche Lebensspanne bedeutet dies die fast unglaubliche Filtrationsleistung von über 5 Millionen Litern. Schon seit den frühen 20er-Jahren ist bekannt, dass dieser Primärharn ebenso wie unser Urin, den wir täglich ausscheiden, nahezu eiweißfrei ist. Dies bedeutet, dass mit jedem aus dem Serum abgepressten Liter Primärharn ca. 40 g Albumin durch den Filter zurückgehalten werden müssen, was über 7 kg Albumin pro Tag oder über 200.000 kg Albumin auf eine Lebensspanne gerechnet ergibt. Verantwortlich für die Produktion dieses eiweißfreien Urins sind die Nierenkörperchen (Glomeruli), die einen Filter beinhalten, der die Filtration eines eiweißfreien Urins ermöglicht. Das anatomische Korrelat dieses glomerulären Filters der Niere ist seit langem bekannt. Er besteht aus drei Schichten, dem vaskulären Endothel der Nierenkapillaren, der glomerulären Basalmembran und den sekundären Fortsätzen der viszeralen Epithelzellen des Nierenglomerulus, den Podozytenfußfortsätzen (Abb. 1). Viele Nierenerkrankungen gehen mit einer Störung dieses Filters und dem Übertritt von Eiweiß in den Urin (Proteinurie) einher. Schwere Fälle der Proteinurie führen zu einem renalen Eiweißverlustsyndrom, dem nephrotischen Syndrom. Viele der proteinurischen Nierenerkrankungen sind im Verlauf gefolgt von Vernarbung der Glomeruli, meist histologisch zu erfassen als fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS), und dem Verlust der Nierenfunktion mit der Folge der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz.

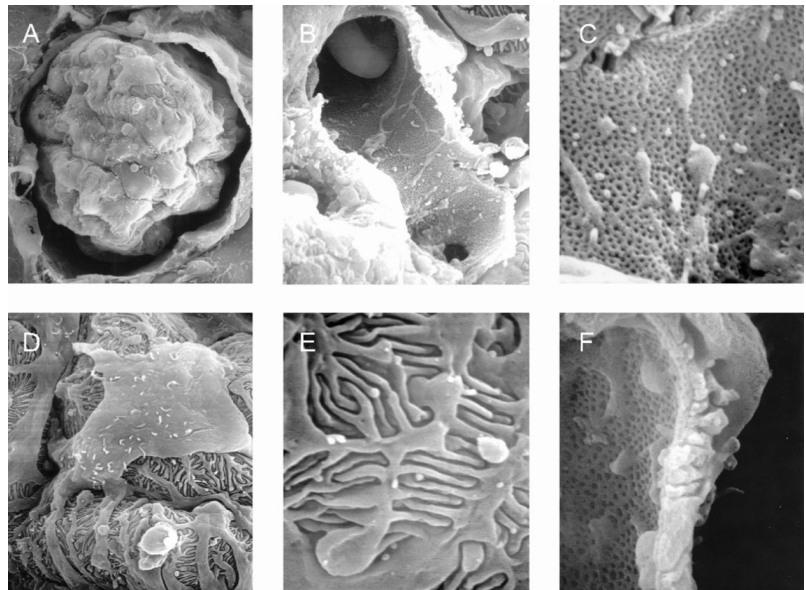
Struktur der glomerulären Filtrationsbarriere

Carl Ludwig konnte 1842 erstmals nachweisen, dass der Harn primär durch Filtration in den Glomeruli entsteht. Über hundert Jahre später konnten mit Hilfe der Elektronenmikroskopie die ultrastrukturellen

¹ Nach: T. B. Huber, Molekulare Genese der Proteinurie. Dtsch Med Wochenschr 2008; 133. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart.

**Abb. 1:**

Schematische Darstellung des Nierenfilters mit Endothelzellen, Glomerulärer Basalmembran (GBM) und Podozyten

**Abb. 2:**

Rasterelektronen-mikroskopische Aufnahmen des Podozyten und des glomerulären Filters.

A: Glomerulus, **B:** Glomeruläre Kapillare mit Erythrozyt, **C:** fenestriertes Kapillarendothel, **D:** Podozyt, **E:** Podozytenfußfortsätze, **F:** Querschnitt durch Kapillarendothel, Basalmembran, Fußfortsätze

Komponenten des glomerulären Filters identifiziert werden: Die Filtrationsbarriere besteht aus dem fenestrierten Kapillarendothel, einer vorwiegend aus Kollagen Typ IV, Laminin-11, Nidogen und Proteoglykanen bestehenden glomerulären Basalmembran (GBM) und den Podozyten (Abb. 1 und Abb. 2). Podozyten bilden den trennschärfsten Teil der glomerulären Filtrationsbarriere. Sie besitzen zahlreiche Fußfortsätze, die mit den Fußfortsätzen anderer Podozyten interdigitieren und ein gleichmäßiges Netzwerk um die Kapillaren bilden (Abb. 2). Die Fußfortsätze sind durch einen 30–40 nm breiten Filtrationsschlitz voneinander getrennt, der durch eine dünne elektronendichte Mem-

bran, die sog. Schlitzmembran, überbrückt wird (Abb. 1). Eine Schädigung der Podozyten und ihrer Schlitzmembran führt zu einer Proteinurie (1).

Funktionsweise der glomerulären Filtration

Der glomeruläre Filter ist frei permeabel für Wasser und Elektrolyte. Große Proteine und Albumin werden hingegen fast vollständig von einer Passage durch den Nierenfilter abgehalten. Die Größen- und Ladungsselektivität wird aus einem Zusammenspiel aller drei Filterschichten etabliert: Flüssigkeiten und kleine Proteine gelangen durch das fenestrierte Gefäßendothel in die glomeruläre Basalmembran (GBM), während Zellen und große Serumproteine nicht passieren können. Die GBM, bestehend aus einem dichten Kollagen- und Laminin-Maschenwerk, bildet einen größenselektiven Filter für die meisten Serumproteine. Studien an isolierten Ratten-GBMs haben gezeigt, dass die GBM über 99 % des Serumalbumins am Durchtritt in die subpodozytären Regionen hindert. Zusätzlich wirken negativ geladene Proteoglykane in der glomerulären Basalmembran als Barriere für anionische Proteine. Als äußerste Schicht folgt die Schlitzmembran, von der angenommen wird, dass sie als finaler Filter mit Öffnungen von 4–10 nm Größe fungiert und deutlich geringere Durchlässigkeit für Albumin besitzt als die GBM. Der genaue Einfluss der einzelnen Filterkomponenten auf die Größen- und Ladungsselektivität wird jedoch immer noch kontrovers diskutiert.

Die Schlitzmembran als Signalplattform für Podozytenfunktion

Die Aufklärung der beteiligten Gene der teils sehr seltenen erblichen glomerulären Erkrankungen hat erstmals zu einem molekularen Verständnis des Nierenfilters beigetragen. Es ist klar geworden, dass die Podozyten entscheidend für die Aufrechterhaltung der Filterbarriere und die Ausbildung und Progression von Nierenerkrankungen sind (5). Dabei scheint wiederum die Schlitzmembran eine Schlüsselrolle für Podozytenfunktion und Podozytenschädigung einzunehmen. Die Schlitzmembranmoleküle sind nicht nur bei den meisten erblichen glomerulären Erkrankungen betroffen, sondern stellen auch die molekulare Zielscheibe bei vielen erworbenen glomerulären Erkrankungen dar. Insofern war es in den letzten Jahren ein vorrangiges Ziel der Nieren- und auch Zell-Forschung, die Struktur und Funktion der Schlitzmembran besser zu verstehen, um damit auch eine Grundlage für eventuelle neue Therapieansätze abzuleiten.

Die Schlitzmembran ist ein spezialisierter Zell-Zell-Kontakt, der maßgeblich durch die extrazellulären Anteile der Rezeptor- und Adhäsionsmoleküle Nephrin und Nephl gebildet wird (Abb. 3). Der Nephrin-

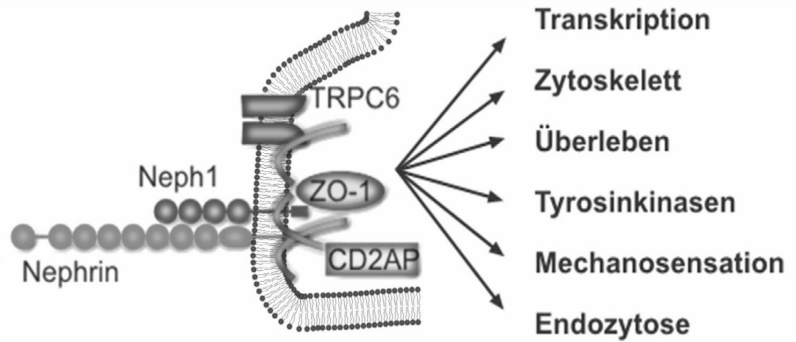


Abb. 3:

Die Zelladhäsionsmoleküle Neph1 und Neph1, das "Ankerprotein" Podocin, der Ionenkanal TRPC6 und die intrazellulären Proteine CD2AP und ZO-1 bilden den Schlitzmembrankomplex im sekundären Fußfortsatz des Podozyten. Ausgehend vom Schlitzmembrankomplex werden über verschiedene Signalwege Podozytenfunktionen gesteuert (Aktivierung von Transkription, Steuerung des Zytoskeletts, Sichern von Zellüberleben, Aktivierung von Tyrosinkinasen, Mechanosensation und Endozytose)

Neph1-Komplex scheint allgemein ein hochkonserviertes Adhäsionsmodul darzustellen, welches nicht nur die glomeruläre Schlitzmembran, sondern auch zahlreiche weitere Zell-Zell-Kontakte organisiert. Bei unterschiedlicher Struktur haben die Schlitzmembranproteine Neph1, Neph1, CD2AP oder Podocin gemeinsam, dass sie bei Ausfall zu einer Proteinurie führen.

In den letzten Jahren haben wir und andere Gruppen zeigen können, dass die Schlitzmembran nicht nur statische Filterfunktionen wahrnimmt, sondern mit zahlreichen Signaltransduktionsmechanismen maßgeblich zur Aufrechterhaltung und Überleben der Podozyten beiträgt (Abb. 3) (5). Die intrazellulären Abschnitte der Neph1/Neph1-Rezeptormoleküle sind Ausgangspunkt für viele Signaltransduktionswege (6-9). Bisher konnte eine Aktivierung von MAP-Kinasen, der PI3-Kinase und von Aktinstrukturen nachgewiesen werden. Für die Organisation der intrazellulären Signalnetzwerke sind Adaptermoleküle, die konstitutiv oder dynamisch an den Schlitzmembrankomplex rekrutiert werden, von entscheidender Bedeutung (Abb. 3).

Störungen dieser Signalnetzwerke führen zu einer Podozytendysfunktion und teilweise irreversibler Podozytenschädigung und sind an der Entstehung genetischer und erworbener glomerulärer Erkrankungen beteiligt (9). Die genaue Kenntnis der Signalmechanismen und ihrer Störungen bei glomerulären Erkrankungen könnten zukünftig Ausgangspunkt für gezielte pharmakologische Interventionen glomerulärer Erkrankungen werden.

Die Schlitzmembran – ein Mechanosensor?

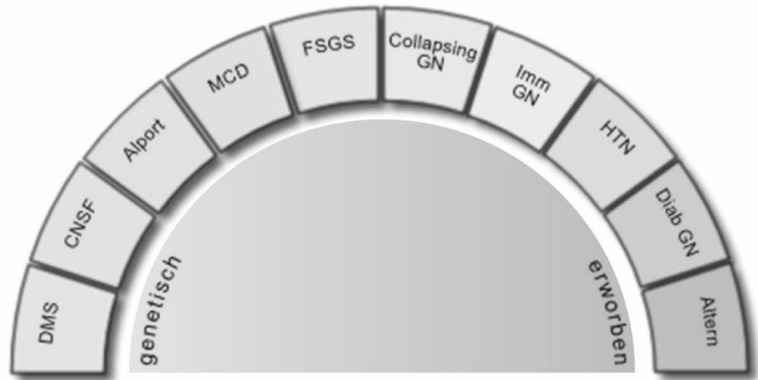
Jüngste Arbeiten haben nun erstmals einen Ionenkanal (TRPC6) in der Schlitzmembran nachweisen können. Mutationen dieses Ionenkanals sind für einen Teil von erblichen, autosomal dominanten Formen von FSGS verantwortlich. Zusammen mit Mutationen in *NPHS2* (dem Podocin kodierenden Gen) zählen diese Mutationen zu den häufigen genetischen Ursachen einer FSGS (10). Kürzlich konnte eine Verbindung des Ionenkanals TRPC6 und des „Ankerproteins“ Podocin in der Schlitzmembran gezeigt werden. Beide Moleküle formen zusammen einen Komplex. Podocin reguliert dabei die Ionenkanalfunktion von TRPC6. Interessanterweise ist der Podocin-TRPC6-Komplex dem Mechanosensor-Komplex der Tastkörperchen des Wurmes *C. elegans* äußerst ähnlich, welches auf eine mögliche Mechanosensorfunktion der Schlitzmembran schließen lässt (7). Zu diesem Zeitpunkt noch rein hypothetisch lässt sich spekulieren, dass der Mechanosensorkomplex über die Regulation von transmembranären Kalziumströmen das kontraktile Zytoskelett der Podozytenfußfortsätze reguliert und über den Kontraktionsstatus der Fußfortsätze letztlich die Filtrationsfläche und damit die GFR modifiziert (11).

Rolle der Podozyten für glomeruläre Nierenerkrankungen

Eine terminale Niereninsuffizienz ist in rund 80 % der Fälle auf eine glomeruläre Erkrankung zurückzuführen (12). Neue Erkenntnisse deuten darauf hin, dass der Podozyt eine zentrale Rolle bei der glomerulären Entwicklung, der Aufrechterhaltung der glomerulären Funktion und der Progression der Glomerulosklerose spielt. Bei praktisch allen glomerulären Erkrankungen sind die Podozyten direkt oder indirekt betroffen. Diese „Podozytopathien“ reichen von seltenen genetischen Erkrankungen, wie dem kongenital-nephrotischen Syndrom mit Schlitzmembrandefekten, bis hin zu häufigen erworbenen Erkrankungen, wie der Diabetischen Nephropathie (Abb. 4). Das Ausmaß einer Podozytenschädigung bestimmt dabei wesentlich den Verlauf von glomerulären Erkrankungen. Häufig ist eine Podozytenschädigung von einem Podozytenverlust gefolgt. Da es sich bei den Podozyten um postmitotische Zellen handelt, bleibt die Adaptionsfähigkeit in einem solchen Falle nur auf die Hypertrophie von angrenzenden Podozyten beschränkt. Reicht diese Kompensation nicht aus, kommt es zu einer fortschreitenden Narbenbildung und zum Nierenfunktionsverlust. Die zentrale Bedeutung der Podozyten für die Progression von Nierenerkrankungen wird heute in der Podozyten-Verlust-Hypothese nach Wiggins zusammengefasst (12): Unabhängig von der initialen glomerulären Schädigung (immunologisch, toxisch, infektiös, metabolisch oder ischämisch) hängt die Progression zum

Abb. 4: Der Podozyt als Zielzelle glomerulärer Erkrankungen

Der Podozyt als Zielzelle glomerulärer Erkrankungen (nach Wiggins): DMS (Diffuse Mesangiale Sklerose), CNSF (Kongenitales Nephrotisches Syndrom des Finnischen Typs), Alport (Alport-Syndrom), MCD (Minimal Change Disease), FSGS (Fokal segmentale Glomerulosklerose), Collapsing GN (Collapsing Glomerulonephritis), Imm GN (Immunkomplex-Glomerulonephritis), HTN (Arterielle Hypertonie), Diab GN (Diabetische Nephropathie)



terminalen Nierenversagen wesentlich von dem Ausmaß eines Podozytenverlustes ab. Der Podozytenverlust führt häufig zunächst zu einer partiellen Vernarbung des Glomerulus (segmentale Glomerulosklerose), die dann weiter zu einer kompletten Vernarbung des Glomerulus führt. Anatomisch bedeutsam ist hierbei, dass die aus dem Glomerulus abführende Kapillare (Vas efferens) die Blutversorgung des peritubulären Gefäßsystems speist. Folglich führt die Verödung eines Glomerulus auch zu einem Untergang des sich daran anschließenden tubulären Apparates mit entsprechendem Nierenfunktionsverlust. Kommt es hingegen nicht zu einem Podozytenverlust haben die anderen glomerulären Strukturen die Fähigkeit zur Reparatur und Erneuerung. Folge ist das Ausbleiben eines Fortschreitens zum terminalen Nierenversagen.

Ein funktioneller Podozytenverlust kann resultieren durch a.) einen direkten Verlust durch Apoptose, Nekrose oder (Los-)Lösung von der Basalmembran („Detachment“), b.) eine glomeruläre Ausdehnung bei Hyperperfusion einhergehend mit einer relativen Ausdünnung der Podozyten, oder c.) bei einer Dedifferenzierung der Podozyten, wie man sie in seltenen Formen von Glomerulopathien sieht, welche dazu führt, dass der Podozyt nicht mehr seine Funktionen zur Aufrechterhaltung der Filtrationsbarriere erfüllen kann (12).

Die Auswirkungen eines Podozytenverlustes für die glomeruläre Struktur wurden durch Arbeiten der Gruppe von Wilhelm Kriz erstmals charakterisiert (13). Ein Podozytenverlust ist gefolgt von einer Hypertrophie der angrenzenden Podozyten und einer Ausdünnung der Fußfortsätze. Folge können Pseudozystenbildung, Abhebung von Podozytenzellkörpern, kapilläre Expansion und das Entstehen von GBM-Anteilen, welche nicht mehr von Podozyten bedeckt sind, sein. Durch ein Aneinanderliegen von freien GBM-Anteilen oder vorgewölbten Podozytenzellkörpern an die Bowmansche Kapselwand kommt es zu

einer Proliferation von ortsständigen Zellen als Ausgangspunkt für eine fokale Narbenbildung.

Genetische Formen glomerulärer Erkrankungen mit Nephrotischem Syndrom

Nicht selten treten Nierenerkrankungen, welche mit Proteinurie einhergehen, gehäuft familiär auf. Bereits vor 50 Jahren wurden diese Fälle beschrieben und mittlerweile vielfach bestätigt. Vor wenigen Jahren konnte dann mit dem Kongenitalen Nephrotischen Syndrom vom Finnischen Typ das erste erbliche proteinurische Syndrom auf molekularer Ebene aufgeklärt werden (14). Es ist gekennzeichnet durch einen autosomal rezessiven Erbgang und die Entwicklung eines schweren Nephrotischen Syndroms bereits *in utero*. Die betroffenen Kinder sterben früh in der Folge des schweren Eiweißverlustsyndroms, wenn nicht Nephrektomie und Nierentransplantation durchgeführt werden. Ohne entsprechend invasive Therapie liegt die Mortalität bei annähernd 100 %. Das verantwortliche Gen, *NPHS1*, wurde auf Chromosom 19q13 kartiert und 1998 durch Positionsklonierung durch die Tryggvason-Gruppe identifiziert (14). *NPHS1* kodiert für ein Protein, welches Nephrin genannt wurde. Nephrin ist ein großes Adhäsionsmolekül, von dem interessanterweise gezeigt werden konnte, dass es in der Schlitzmembran lokalisiert ist. Damit konnte mit Nephrin, über 50 Jahre nach elektronenmikroskopischer Erstbeschreibung der Schlitzmembran, das erste Schlitzmembranmolekül identifiziert werden. Mutation von *NPHS1* führt zum Ausfall des Adhäsionsproteins Nephrin, zum Verlust der Schlitzmembran und zu schweren Podozytenfunktionsstörungen. Damit war zum ersten Mal der Beweis erbracht, dass den Fußfortsätzen des Podozyten zusammen mit der sie verbindenden Schlitzmembran eine zentrale Rolle bei der Funktion des glomerulären Filters der Niere zukommt. In den letzten Jahren konnten weitere Kandidatengene eines Nephrotischen Syndroms identifiziert werden. Der Ausfall von CD2AP (intrazelluläres Adapterprotein) oder Neph1 (wie Nephrin ebenfalls ein Adhäsionsprotein) führen beim Versuchstier zu einem Krankheitsbild ähnlich der Nephrin-Mutation. Für CD2AP konnte darüber hinaus kürzlich gezeigt werden, dass heterozygote CD2AP-Mutationen bei FSGS-Patienten gehäuft vorkommen (15).

Doch nicht nur das Kongenitale Nephrotische Syndrom, sondern auch steroid-resistente Formen der FSGS, wie sie im klinischen Alltag häufig vorkommen, konnten durch neue genetische Untersuchungen erklärt werden. Positionsklonierung führte zur Identifikation von Mutationen im *ACTN4*-Gen, welche verantwortlich sind für die Entwicklung einer autosomal dominanten Form der FSGS. *ACTN4* kodiert für alpha-Actinin 4, eine Strukturprotein des Podozyten. Mutationen in *NPHS2* sind verantwortlich für die Entstehung einer

autosomal rezessiven Form der FSGS. Das *NPHS2*-Protein, Podocin genannt, ist ebenfalls ein Podozytenprotein, welches an der Rekrutierung von Nephtrin in die Schlitzmembran des Podozyten beteiligt zu sein scheint (15).

Es zeichnet sich zudem ab, dass die bei hereditären Erkrankungen identifizierten Gene offensichtlich als Prädispositionsgene zur Entwicklung sporadischer Formen des nephrotischen Syndroms in Frage kommen. Neben den seltenen autosomal-rezessiven und -dominanten glomerulären Erkrankungen mit klaren Familienstammbäumen finden sich in zahlreichen FSGS-Patienten im Vergleich zu entsprechenden Kontrollgruppen heterozygote Mutationen von podozytenrelevanten Genen. Die Signifikanz dieser Befunde war jedoch bislang unklar. Mit Hilfe eines Screenings von verschiedenen Kombinationen heterozygoter podozytenrelevanter Gene in einem Mausmodell konnte nun ein oligogenetischer Entstehungsmechanismus von glomerulären Erkrankungen nachgewiesen werden (16). Ein signifikanter Anteil der „sporadischen“ Formen von FSGS könnte somit genetischen Ursprungs sein resultierend aus der Kombination von heterozygoten Gendefekten unterschiedlicher Podozytenproteine.

Die Identifizierung der verantwortlichen Gene von hereditären proteinurischen Syndromen wird zukünftig eine wichtige Rolle bei der Diagnose insbesondere von den nicht seltenen steroid-resistenten Formen von FSGS spielen.

Zusammenfassung / „Take-Home-Messages“

1. Podozyten sind hochkomplexe Zellen, welche passiv und aktiv den glomerulären Filtrationsprozess regulieren.
2. Eine Podozytenschädigung geht mit einem Verlust der Barrierefunktion des glomerulären Filters einher und führt zu einer Proteinurie.
3. In den letzten Jahren konnten viele molekulare Mechanismen und Signalnetzwerke des Podozyten besser verstanden werden. Mit diesen Erkenntnissen scheinen zukünftige spezifischere Therapien verschiedener glomerulärer Erkrankungen möglich.

Literatur

1. Pavenstadt, H., Kriz, W. & Kretzler, M. (2003). Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 83: 253-307.
2. Wartiovaara, J., Ofverstedt, L. G., Khoshnoodi, J., Zhang, J., Makela, E., Sandin, S., Ruotsalainen, V., Cheng, R.H., Jalanko, H., Skoglund, U. et al. (2004). Nephtrin strands contribute to a porous slit diaphragm scaffold as revealed by electron tomography. *J Clin Invest* 114: 1475-1483.
3. Smithies, O. (2003). Why the kidney glomerulus does not clog: a gel permeation/diffusion hypothesis of renal function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 4108-4113.

4. Farquhar, M. G. & Palade, G. E. (1961). Glomerular permeability. II. Ferritin transfer across the glomerular capillary wall in nephrotic rats. *J Exp Med* 114: 699-716.
5. Huber, T. B. & Benzing, T. (2005). The slit diaphragm: a signaling platform to regulate podocyte function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14: 211-216.
6. Huber, T. B., Hartleben, B., Kim, J., Schmidts, M., Schermer, B., Keil, A., Egger, L., Lecha, R. L., Borner, C., Pavenstadt, H. et al. (2003). Nephricin and CD2AP associate with phosphoinositide 3-OH kinase and stimulate AKT-dependent signaling. *Mol Cell Biol* 23: 4917-4928.
7. Huber, T. B., Schermer, B., Muller, R. U., Hohne, M., Bartram, M., Calixto, A., Hagmann, H., Reinhardt, C., Koos, F., Kunzelmann, K. et al. (2006). Podocin and MEC-2 bind cholesterol to regulate the activity of associated ion channels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 17079-17086.
8. Huber, T. B., Schmidts, M., Gerke, P., Schermer, B., Zahn, A., Hartleben, B., Sellin, L., Walz, G. & Benzing, T. (2003). The carboxyl terminus of Nephric family members binds to the PDZ domain protein zonula occludens-1. *J Biol Chem* 278: 13417-13421.
9. Huber, T. B., Simons, M., Hartleben, B., Sernetz, L., Schmidts, M., Gundlach, E., Saleem, M. A., Walz, G. & Benzing, T. (2003). Molecular basis of the functional podocin-nephricin complex: mutations in the NPHS2 gene disrupt nephricin targeting to lipid raft microdomains. *Hum Mol Genet* 12: 3397-3405.
10. Schlondorff, J. S. & Pollak, M. R. (2006). TRPC6 in glomerular health and disease: what we know and what we believe. *Semin Cell Dev Biol* 17: 667-674.
11. Huber, T. B., Schermer, B. & Benzing, T. (2007). Podocin organizes ion channel-lipid supercomplexes: implications for mechanosensation at the slit diaphragm. *Nephron Exp Nephrol* 106: e27-31.
12. Wiggins, R. C. (2007). The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int* 71: 1205-1214.
13. Nagata, M., Scharer, K. & Kriz, W. (1992). Glomerular damage after uninephrectomy in young rats. I. Hypertrophy and distortion of capillary architecture. *Kidney Int* 42: 136-147.
14. Kestila, M., Lenkkeri, U., Mannikko, M., Lamerdin, J., McCready, P., Putaala, H., Ruotsalainen, V., Morita, T., Nissinen, M., Herva, R. et al. (1998). Positionally cloned gene for a novel glomerular protein – nephricin – is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1: 575-582.
15. Pollak, M. R. (2003). The genetic basis of FSGS and steroid-resistant nephrosis. *Semin Nephrol* 23: 141-146.
16. Huber, T. B., Kwok, C., Wu, H., Asanuma, K., Godel, M., Hartleben, B., Blumer, K. J., Miner, J. H., Mundel, P. & Shaw, A. S. (2006). Bigenic mouse models of focal segmental glomerulosclerosis involving pairwise interaction of CD2AP, Fyn, and synaptopodin. *J Clin Invest* 116: 1337-1345.