

Esther Hammer  
Dr. med.

Interstitielle Fibrose, tubuläre Atrophie und verzögerte Maturation in fetalen und neonatalen Nieren mit angeborenen renalen und urologischen Fehlbildungen

Promotionsfach: Kinderheilkunde  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Franz Schaefer

Angeborene Fehlbildungen der Niere und ableitenden Harnwege sind häufig und treten während 0.5 % aller Schwangerschaften auf. Sie können bereits intrauterin zu kindlichen Schädigungen führen und sind zu 50 % Ursache chronischer Niereninsuffizienz sowie zu 40 % Ursache chronischen terminalen Nierenversagens im Kindesalter (Smith et al. 2007, NAPRTCS Studie). Zunehmend bestehen Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik und Intervention.

In der vorliegenden Arbeit konnten erstmals in einem größeren Kollektiv humaner fetaler und neonataler Nieren mit angeborenen Fehlbildungen die histologischen Veränderungen quantifiziert und mit nierengesunden Kontrollen verglichen werden. Das Augenmerk richtete sich dabei vor allem auf vermehrte Kollagenablagerungen, bzw. den Nachweis interstitielle Fibrose, tubuläre Atrophie und gestörte Reifungsprozesse in den Glomeruli. Diese Veränderungen wurden bislang nur in Tiermodellen zur Harnwegsobstruktion und in kleineren Kollektiven humaner fetaler und kindlicher Nieren mit obstruktiver Uropathie beschrieben.

In einem Kollektiv von 57 fetalen und neonatalen Autopsienieren mit angeborener renaler- oder Harnwegsmalformation, sowie in 16 gesunden fetalen Kontrollen wurde das Ausmaß interstitieller Fibrose, tubulärer Atrophie und gestörter Reifungsprozesse ermittelt. Der Kollagennachweis, bzw. die Quantifizierung interstitieller Fibrose erfolgte in der Masson Trichrome Färbung. Über den Nachweis der Expression des embryonalen Markerproteins Vimentin im Gewebe erfolgte die Beurteilung möglicher gestörter renaler Reifungsprozesse. Mittels immunhistologischer Färbung mit Vimentinantikörpern wurde die Expression quantifiziert. In der PAS-Färbung erfolgte die Messung der Dicke der tubulären Basalmembran proximaler und distaler Tubuli in Rinde und Mark als Zeichen tubulärer Atrophie. Ebenfalls mittels PAS-Färbung wurde der Anteil der verschiedenen glomerulären Reifestadien (sogenannte Comma-shaped und S-shaped bodies, sowie vaskularisierte Glomeruli) in den einzelnen Schwangerschaftswochen ermittelt.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass alle Nieren mit angeborenen renalen- oder Harnwegsfehlbildungen eine signifikante Zunahme interstitieller Fibrose im Vergleich zu nierengesunden Kontrollen aufweisen. Diese war im Nierenmark ausgeprägter als in der Nierenrinde und zeigte ein Maximum in dysplastischen Nieren. Eine signifikante Zunahme der Basalmembrandicke als Zeichen tubulärer Atrophie wurde ebenfalls in allen malformierten Nieren beobachtet. Dabei zeigte sich die tubuläre Basalmembran in proximalen Tubuli eher homogen und ausgeprägter verdickt, die Basalmembran distaler Tubuli nahm eine lamellenartige Struktur an. Die Expression des embryonalen Markerproteins Vimentin war in Nieren mit angeborener Fehlbildung als Ausdruck eines vorherrschenden mesenchymalen Phänotyps und

einer möglichen Reifungsverzögerung erhöht. In der Auswertung der glomerulären Reifestadien ließ sich ein geringerer Anteil der S-shaped bodies in Nieren der 16.-25. SSW im Vergleich zu altersentsprechenden nierengesunden Kontrollen nachweisen.

Zusammenfassend zeigen Nieren mit angeborenen Malformationen bereits während der Fetalphase eine verstärkte interstitielle Fibrose als Ausdruck der Parenchymveränderung und Schädigung, sowie eine Zunahme tubulärer Atrophie in Form struktureller Veränderungen der tubulären Basalmembran und ihrer Dickenzunahme. Für gestörte Reifungsprozesse spricht eine erhöhte Vimentinexpression in Nierenrinde und Mark sowie quantitative Veränderungen der Glomeruli in den einzelnen Reifestadien.

Verantwortlich für eine verstärkte Fibrose werden u.a. Veränderungen im Zytokinmilieu, ein überaktiviertes Renin-Angiotensin-System und proinflammatorische Faktoren gemacht. Dabei entsteht ein Ungleichgewicht zwischen vermehrter Bildung und verminderter Degradation extrazellulärer Matrix. Entscheidende Aufgaben übernehmen in diesem Prozess aktivierte residente Fibroblasten, der Wachstumsfaktor TGF- $\beta$ , sowie die epithelial-mesenchymale Transition. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen Zusammenhänge zwischen der Zunahme interstitieller Fibrose und Veränderungen der tubulären Basalmembran, bzw. tubulärer Atrophie nahe.

Die signifikant erhöhte Expression des embryonalen Markers Vimentin sowie der Hinweis einer verzögerten glomerulären Maturation sprechen für eine gestörte renale Reifung und einen Rückstand der Nierenentwicklung. Dabei kann für den dominierenden mesenchymalen Phänotyp eine Verzögerung der normalen Entwicklung hin zu einem epithelialen Phänotyp (MET oder mesenchymal epitheliale Transition) oder eine epithelial-mesenchymale Transdifferenzierung (EMT) im Sinne einer Regression verantwortlich sein.

Die Häufigkeit angeborener renaler und urologischer Fehlbildungen und die zunehmenden Möglichkeiten einer frühen Diagnostik und möglichen Intervention machen ein tieferes Verständnis der zu Grunde liegenden Prozesse und histologischen Veränderungen unerlässlich. Sinnvolle Therapiemaßnahmen lassen sich nur mit dem Wissen um den Zeitpunkt und das Ausmaß der renalen Schädigung entwickeln und planen.