

Alisa Stütz

Dr. med.

Rolle der glomerulären und tubulären Schädigung während der akuten Hantavirus-Infektion

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Zeier

Hantavirus-Infektionen sind Zoonosen, die in Deutschland aufgrund von großer epidemiologischer und klinischer Relevanz zu den meldepflichtigen Erkrankungen zählen. Die hier vorwiegend vertretene Hantaviruspezies ist das Puumalavirus, das eine milde Form des hämorrhagischen Fiebers mit renalem Syndrom auslöst. Dabei äußert sich eine Infektion typischerweise durch Grippe-ähnliche Symptome und kann weiterhin ein akutes Nierenversagen mit teils massiver Proteinurie hervorrufen. Der klinische Verlauf ist äußerst variabel, jedoch ist in der Regel eine rasche Erholung der Patienten mit Normalisierung der Nierenfunktion und der Proteinurie zu beobachten. Als Therapieoptionen stehen in der klinischen Routine derzeit lediglich symptomatische Maßnahmen zur Verfügung.

Die der Hantavirus-Infektion zugrundeliegende Pathogenese ist bislang noch zu großen Teilen unbekannt, darunter auch der genaue intrarenale Schädigungsort und die Mechanismen, die zu der teils schwerwiegenden jedoch selbstlimitierenden Proteinurie beitragen. Diskutiert werden sowohl eine tubuläre als auch eine glomeruläre Schädigung. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte dies anhand von direkten renalen Schädigungsmarkern näher untersucht werden. Hierfür wurden Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7), tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) und Nephrin im Urin von Hantavirus-Patienten mittels Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) bestimmt. Als G1-Zellzyklusarrestmarker können IGFBP7 und TIMP-2 einen tubulären Zellschaden frühzeitig anzeigen. Nephrin ist als podozytäres Transmembranprotein ein wichtiger Bestandteil des Schlitzdiaphragmas und trägt damit maßgeblich zur Integrität der glomerulären Filtrationsbarriere bei. Es wird daher als direkter Marker für eine glomeruläre Schädigung angesehen. Zur näheren Charakterisierung der Proteinurie sollten weiterhin alpha-1-Mikroglobulin (α 1-MG) als tubulärer sowie Immunglobulin G (IgG) und Albumin als glomeruläre Proteinuriemarker gemessen werden.

Für die Untersuchungen wurde ein Kollektiv aus 26 Hantavirus-Patienten herangezogen, welches anhand des medianen Protein-Kreatinin-Verhältnisses (PKR) im Urin bei stationärer

Aufnahme in zwei Gruppen eingeteilt wurde. 18 gesunde Probanden bildeten eine in Alter und Geschlecht mit dem Patientenkollektiv übereinstimmende Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten, dass die Proteinurienmarker α 1-MG und IgG sowie die direkten Schädigungsmarker IGFBP7, TIMP-2 und Nephrin im Urin von Hantavirus-Patienten erhöht vorliegen und sprechen somit sowohl für eine tubuläre als auch für eine glomeruläre Schädigung im Rahmen der Hantavirus-Infektion. Weiterhin zeigte sich ein signifikanter Unterschied von TIMP-2, IgG und Nephrin zwischen Patienten mit moderater und mit schwerer Proteinurie. Dies war für α 1-MG und IGFBP7 insbesondere nach Normierung auf das Kreatinin im Urin nicht zu beobachten. Dieser erhebliche Unterschied in der Schädigung der glomerulären Strukturen zwischen Patienten mit moderater und mit schwerer Proteinurie deutet darauf hin, dass die glomeruläre Schädigung möglicherweise maßgeblicher zur Hantavirus-assoziierten Proteinurie beiträgt als die tubuläre.

Weiterhin fiel auf, dass IGFBP7 und TIMP-2 stärker mit der glomerulären Proteinurie korrelierten als mit α 1-MG, was dafürsprechen könnte, dass sie weniger spezifisch für einen tubulären Schaden sind als bislang angenommen.

Die Biomarker wurden außerdem im Verlauf des stationären Aufenthalts untersucht und zeigten ein weitgehend synchrones Verhalten zueinander und zur Proteinurie. Dass sich jedoch ein deutlich verzögerter Abfall der Serumkreatininkonzentration sowie die höchsten Korrelationskoeffizienten für alle drei Schädigungsmarker mit jener nach 24-48 h beobachten ließen, bestätigt die bereits in der Literatur beschriebene Latenz zwischen Eintritt der Nierenschädigung und dem Anstieg der Serumkreatininkonzentration. Die vorliegenden Ergebnisse sprechen für ein frühzeitiges Anzeigen eines renalen Schadens durch die Proteinurie, IGFBP7, TIMP-2 und Nephrin. Dass Nephrin die höchsten Korrelationskoeffizienten mit der Proteinurie nach 24-48 h zeigte, deutet darauf hin, dass es als Marker für die Dysfunktion der glomerulären Filtrationsbarriere eine Nierenschädigung als erstes anzeigt und eine nachfolgende Proteinurie möglicherweise voraussagen kann.

Insgesamt setzen die Ergebnisse dieser Arbeit die Dysfunktion der glomerulären Filtrationsbarriere in den Fokus der Pathogenese der Hantavirus-assoziierten Proteinurie und beschreiben außerdem die Überlegenheit von direkten renalen Schädigungsmarkern gegenüber Standardparametern hinsichtlich der frühzeitigen Detektion eines renalen Schadens. Somit konnte in dieser Arbeit ein wichtiger Beitrag zur Erforschung der Hantavirus-Infektion geleistet werden, der möglicherweise außerdem relevant für andere teils schwerwiegender verlaufende proteinurische Erkrankungen mit ähnlicher Pathogenese ist.