

Ralph Witzgall

Schwammnieren und löchrige Filter

Erbliche Nierenerkrankungen als Weg zu einem besseren Verständnis des chronischen Nierenversagens

Obwohl manche Gegenstände als „nierenförmig“ bezeichnet werden, haben vermutlich die wenigsten Personen schon einmal die namensgebenden Organe tatsächlich gesehen. Im Gegensatz zum Herzen, dessen Pochen jeder bei sich fühlen kann, oder zum Gehirn, dessen Lage augenscheinlich ist, fristen die Nieren normalerweise ein Schattendasein. Die Natur hat sie im unteren Rückenbereich gut weggepackt; dort werden sie vom umgebenden Fett- und Bindegewebe sowie den teilweise darüberliegenden Rippen gut geschützt [1]. Vielleicht werden die Nieren auch deshalb aus dem Bewusstsein verdrängt, weil sie mit der eher unangenehm empfundenen Flüssigkeit Urin verknüpft sind, während das Herz die „edle“ Flüssigkeit Blut durch den Körper pumpt. Kaum jemand weiß, welche wichtigen Funktionen die Nieren ausüben. Hierzu gehören neben der Entgiftung unseres Körpers die Produktion des die Blutbildung stimulierenden Hormons Erythropoietin und die Regulation des Blutdrucks. Mit seinen Zeilen erhofft sich der Verfasser dieses Artikels, dem Leser die Funktion der Nieren näherzubringen und sie als faszinierenden Gegenstand der Forschung zu porträtieren.

Leber und Nieren, die Müllentsorger in unserem Körper

Stellen Sie sich vor, Sie würden in einer Fertigungsanlage arbeiten, in der es darum geht, gleichmäßig runde Bälle herzustellen. Dabei kommt es nicht so sehr

auf die Größe der Bälle an, sondern vielmehr darauf, dass sie rund sind. Nichts ist perfekt im Leben und so tauchen immer wieder eiförmige Bälle in der Produktion auf, die aussortiert werden müssen, wofür es prinzipiell zwei Möglichkeiten gibt: Sie entwerfen eine Vorrichtung, die spezifisch die eiförmigen Bälle erkennt und diese entfernt, oder Sie entwerfen eine Anlage, die spezifisch die runden Bälle erkennt und diese in der Fertigung zurückhält. Ähnlich läuft es in unserem Körper ab: Ständig fallen Stoffwechselprodukte an, die nicht mehr wiederverwertet werden können und deshalb entsorgt werden müssen.

Hierfür besitzen wir zwei Organe, in denen jeweils die eine der soeben geschilderten Vorgehensweisen angewendet wird. Das Transportsystem in unserem Organismus ist das Blut, das nützliche Substanzen wie Sauerstoff, Zucker und andere lebensnotwendige Bausteine – zum Beispiel für den Aufbau von Eiweißmolekülen – zu ihren Bestimmungsorten befördert, gleichzeitig aber auch Abfallstoffe von den gleichen Organen wegtransportiert. Blut weist also eine komplexe Zusammensetzung nützlicher („die runden Bälle“) und schädlicher Stoffe („die eiförmigen Bälle“) auf, wobei es gilt, die schädlichen Stoffe aus dem Blut zu entfernen und die nützlichen Stoffe darin zu belassen. In der Leber sind ausgeklügelte Mechanismen am Werk, die die schädlichen Stoffe identifizieren und über die Galle in den Darm entfernen – die von der Leber aus dem Blut entfernten Abfallstoffe landen also im Stuhl. Anders verhält es sich in den Nieren, wo tatsächlich ein Filtersystem etabliert ist, um die nützlichen Stoffe – insbesondere große Eiweißmoleküle – im Blut zurückzuhalten und kleinere schädliche Stoffe über den Urin zu entfernen.

Ein paar beeindruckende Zahlen über die Nieren

Unsere beiden Nieren werden jede Minute von etwa 1,2 Litern Blut durchströmt; das ist bis zu einem Viertel der Blutmenge, die von unserem Herzen ausgepumpt wird! Angesichts der Tatsache, dass jede Niere nur faustgroß ist und 150 Gramm wiegt, ist das eine enorme Menge. Vielleicht noch beeindruckender ist das Volumen an Filtrat, das tagtäglich aus dem Blut abgetrennt wird, nämlich 180 Liter (in der halben Stunde, die Sie vielleicht zum Lesen dieses Artikels brauchen, produzieren Sie etwa 4 Liter an Filtrat)! Geht man von einem Blutvolumen von 5 Litern aus und berücksichtigt die Tatsache, dass die roten und weißen Blutkörperchen den Nierenfilter nicht



Prof. Dr. med. **Ralph Witzgall**, geb. 1964 in Hof an der Saale. Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg, der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, der University of Wisconsin in Madison, dem Medical College of Virginia in Richmond und der Harvard University in Boston. 1990 Promotion an der Universität Würzburg, Institut für Physiologische Chemie. 1990 bis 1994 Postdoktorand an der Harvard University, 1994 Ernennung zum „Instructor in Medicine“ an der Harvard Medical School, 1994 bis 2002 Arbeitsgruppenleiter an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, seit 2002 Ordinarius am Lehrstuhl für Molekulare und Zelluläre Anatomie der Universität Regensburg. 2001 Wolfgang-Bargmann-Preisträger der deutschen „Anatomischen Gesellschaft“.

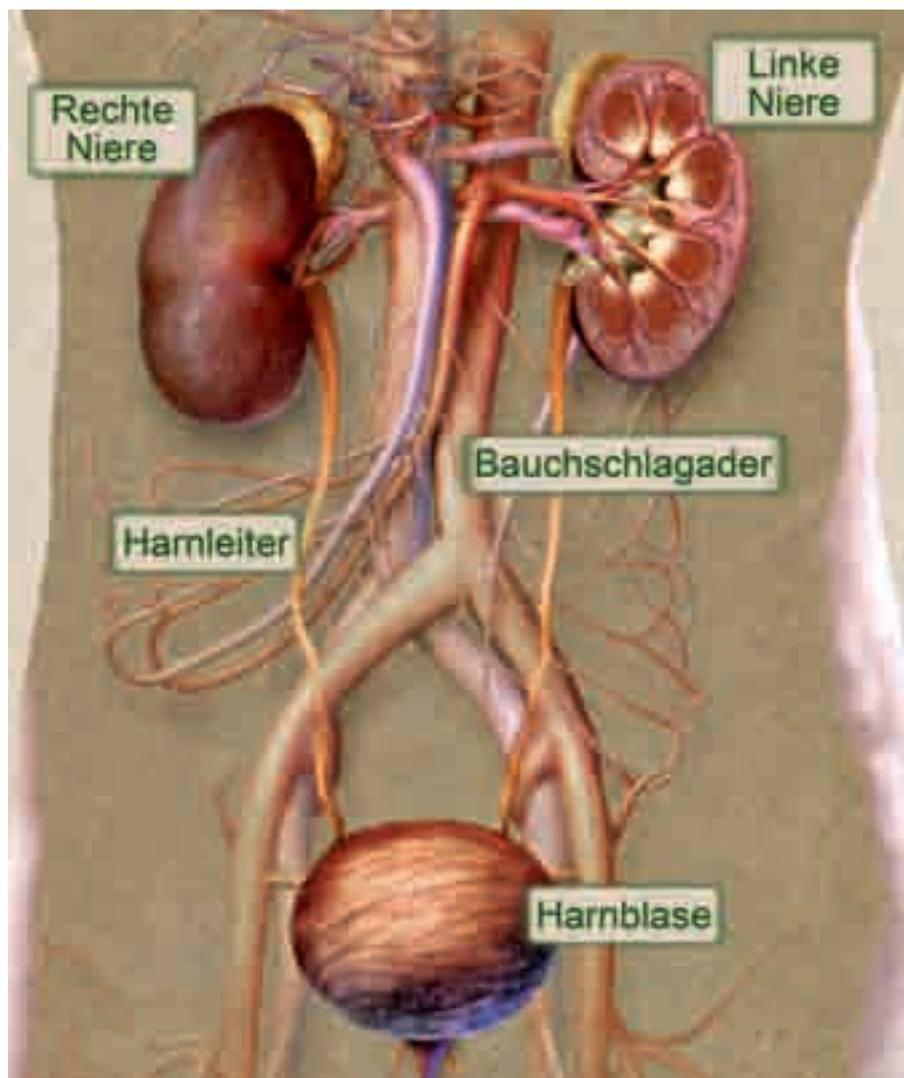
Forschungsgebiete: Erbliche Nierenerkrankungen.

passieren können, sondern eben nur das Blutwasser (das „Blutplasma“), das 55% des Blutvolumens ausmacht, bedeuten die 180 Liter an Filtrat die 65fache Menge des Blutplasmas. Ein erwachsener Mensch scheidet aber nur 2 Liter Urin aus (je nach Trinkgewohnheiten mehr oder weniger), mit anderen Worten: Es werden nicht nur jeden Tag 180 Liter an Filtrat von den Nieren gebildet, sondern 99% des Filtrats auch wieder von den Nieren zurückgewonnen und in das Blut abgegeben. Das restliche 1% – der Urin – enthält die schädlichen Substanzen, für deren Entfernung aus dem Blut die Nieren verantwortlich sind. Wie schaffen die Nieren eine solch phänomenale Leistung?

Eine menschliche Niere besteht aus einer Million winzigkleiner Funktionseinheiten, den Nephronen, deren Zahl zur Zeit der Geburt festgelegt ist. Das heißt, einmal kaputtgegangene Nephronen (zum Beispiel im Rahmen einer akuten oder chronischen Entzündung) können nicht mehr ersetzt werden, ihre Zahl wird im Laufe des Lebens nur abnehmen. Es wäre aus medizinischer Sicht ein Segen, wenn unser Körper dazu gebracht werden könnte, neue Nephronen anzulegen, dies ist aber leider bisher nur ein unerreichbar scheinender Traum. Offensichtlich hat die Natur allerdings damit gerechnet, dass immer wieder Nephronen verlorengehen, und hat eine Reserve angelegt, denn sonst gäbe es keine Nierentransplantationen: Eine Niere genügt, um den Patienten von der Dialyse wegzubringen, und im Falle einer Lebendspende kann der Spender mit seiner verbleibenden Niere weiterhin ein gesundes Leben führen.

Das Phänomen der Filtration und Wiederaufnahme

Letztendlich ist die Funktionsweise der Nieren aus dem Aufbau und der Funktion ihrer Nephronen zu verstehen. Jedes einzelne Nephron besitzt eine Filterstation, an die sich ein Röhrensystem anschließt; natürlich alles in einem sehr, sehr kleinen Maßstab: Die Filterstationen sind beim Menschen etwa 0,2 mm groß und das Röhrensystem etwa 0,05 mm weit [2]. Die Filterstation wird von Blut durchströmt und hat die wichtige Aufgabe, Eiweißmoleküle im Blut zurückzuhalten und nicht durch den Filter gelangen zu lassen. Eiweiß ist eine eminent wichtige Substanz, wobei es nicht „das Eiweiß“ gibt; vielmehr versteht man darunter eine Vielzahl verschiedener Stoffe mit den unterschiedlichsten Aufgaben. Ohne Eiweißmoleküle



1 **Die Nieren.** Das Bild zeigt die Lage der beiden Nieren im menschlichen Organismus. Die beiden Nieren erhalten ihr Blut direkt aus der Bauchschlagader. Der in den Nieren produzierte Urin fließt über die Harnleiter in die Blase ab, wo er vorübergehend gesammelt werden kann, bis die Blase über die Harnröhre entleert wird. Zu Illustrationszwecken wurde bei der linken Niere die vordere Hälfte entfernt.

gäbe es keine Blutgerinnung und keine Muskelbewegung. Da Eiweißmoleküle nur mit einigem Aufwand von unserem Körper herzustellen sind, gilt es, ihren Verlust so klein wie möglich zu halten. Als vorteilhaft erweist sich dabei die Tatsache, dass Eiweißmoleküle relativ groß sind. Ein Filter muss also prinzipiell nur eine bestimmte Porengröße besitzen, damit (die meisten) Eiweißmoleküle nicht durch den Filter passen. Umgekehrt sind schädliche Substanzen wie Stoffwechselprodukte sehr viel kleiner und können so leicht durch den Filter hindurchtreten. Leider ist es so, dass auch bestimmte im Blut gelöste nützliche Substanzen wie Kochsalz und Zucker sehr klein sind, somit durch den Filter passen und im Urin verlorengehen würden – wenn sie nicht im sich an die Filterstation anschließenden Röhrensystem zurückgeholt würden. Hierfür haben unsere Nieren spezifische Transportsysteme entwickelt, mit

denen sie Kochsalz, Zucker und andere nützliche Stoffe wieder zurückgewinnen. Fast schon fatalerweise geschieht dies im Falle von Kochsalz überaus effizient; das ist wenig überraschend, denn Salz war über lange Zeiten hinweg ein wertvolles, weil überlebensnotwendiges Gut, das nur schwer zu beschaffen war. Im Laufe der Evolution wurden deshalb Mechanismen entwickelt, um Salz für den Körper zu erhalten. Wenn man so will, bezahlen wir heute, wo Kochsalz problemlos zu besorgen ist, den Preis für dieses Relikt der Evolution, denn ein Überschuss an Salz führt zu Bluthochdruck mit den entsprechenden negativen Folgen wie Herzinfarkt und Schlaganfall – weil die Nieren so gut arbeiten, ist es gar nicht so einfach, einmal aufgenommenes Salz wieder loszuwerden.

Auch für andere wertvolle Substanzen wie kleinere Eiweißmoleküle (auch diese gibt es) und Zucker verhält es sich ähn-

Nephrologie und Urologie

Es existieren zwei medizinische Fachgebiete, die sich mit Erkrankungen der Niere befassen, das sind die Nephrologie und die Urologie. Die Nephrologie ist ein Teilgebiet der Inneren Medizin, während die Urologie zu den chirurgischen Fächern gehört. Ein Nephrologe wird einen Patienten also nicht invasiv behandeln, wobei es allerdings auch zu seinen Aufgaben gehört, mit einer feinen Nadel eine Gewebeprobe aus der Niere zu entnehmen. Leidet ein Patient an irgendwelchen Nierenkrankheiten, die mit Medikamenten und Infusionen behandelt werden können, wird sich in erster Linie der Nephrologe um ihn kümmern. Die Urologen hingegen sind dann gefragt, wenn Nierenkrankheiten durch einen operativen Eingriff behandelt werden müssen. Außerdem kümmern sich Urologen um Erkrankungen des Harnleiters, der Harnblase und Harnröhre sowie der männlichen Geschlechtsorgane.

lich. Die Nieren schaffen es, solche Substanzen zu nahezu 100% aus dem Filtrat in das Blut zurückzuholen. Allerdings besitzen die spezifischen Transportsysteme, die man sich wie kleine Schaufelräder vorstellen kann, recht wenig Reservekapazität. Anders gesagt, taucht eine zu große Menge einer bestimmten nützlichen Substanz im Filtrat auf, wird diese letztendlich im Urin ausgeschieden, weil sich die Schaufelräder eben einfach nicht mehr schneller drehen können. Die meisten von uns kennen sicherlich Diabetiker, also Patienten, die an einem erhöhten Blutzuckerspiegel leiden. Gar nicht so selten macht sich die Zuckerkrankheit durch vermehrten Harndrang und daraus resultierenden Durst bemerkbar, was durch folgende Kaskade von Ereignissen erklärt werden kann: Bei Diabetikern ist übermäßig viel Zucker im Blut gelöst, wodurch eine so hohe Menge von Zucker im Filtrat auftaucht, dass er von den Schaufelrädern im Röhrensystem der Nieren nicht mehr komplett zurückgeholt werden kann. Da Zucker in Wasser gelöst ist, wird mit mehr Zucker auch mehr Wasser ausgeschieden und es kommt zu erhöhtem Harndrang. Der Körper muss sich die Flüssigkeit zurückholen – man verspürt Durst. Der Name *Diabetes* bedeutet erst einmal nichts anderes als „erhöhter Harnfluss“, bei der Zuckerkrankheit spricht man genauer von *Diabetes mellitus*, wörtlich dem „honigsüßen erhöhten Harnfluss“, denn es gibt noch andere Formen des Diabetes, die nichts mit der Zuckerkrankheit zu tun haben (der geneigte Leser frage mich jetzt bitte nicht, welcher mutige Arzt den Urin von Zuckerkranken gekostet hat; heutzutage ist diese Praxis nicht mehr üblich). Wie kommt es nun, dass zwar nützliche Substanzen von den Schaufelrädern des Röhrensystems aus dem Filtrat in das Blut zurückgeholt werden, schädliche Substanzen aber nicht? Nun, die Schaufelrä-

der sind nicht alle gleich, sondern sie sind unterschiedlich groß und unterschiedlich geformt, was bedeutet, dass eine Art von Schaufelrädern nur eine einzelne Substanz oder sehr ähnlich geformte Substanzen transportieren kann. Nur wenn die zu transportierenden Substanzen passgenau sitzen, können sie von einem Schaufelrad transportiert werden. Ist eine Substanz zu groß oder besitzt sie nicht die richtige Form, passt sie nicht in das Schaufelrad, ist sie zu klein, fällt sie wieder heraus. Für schädliche Substanzen oder Abfallprodukte gibt es schlicht und einfach nicht die geeigneten Schaufelräder im Röhrensystem der Niere, um sie aus dem Filtrat in das Blut zurückzuholen; die Natur hat es tunlichst vermieden, wie für die nützlichen Substanzen im Laufe der Evolution entsprechende Transportsysteme zu entwickeln.

Erbkrankheiten als ein Schlüssel zum Verständnis des Nierenfilters

Es ist schon seit Jahrzehnten bekannt, welcher Teil der Nieren die Filterstation darstellt und welcher das Röhrensystem. Der genaue Aufbau des Filters war aber für lange Jahre ein Mysterium, bevor 1998 eine bahnbrechende wissenschaftliche Veröffentlichung erschien, in der über die Aufklärung einer seltenen Erbkrankheit berichtet wurde. Patienten mit Erbkrankheiten leiden mitunter an schrecklichen Symptomen, die andererseits aber so charakteristisch sein können, dass sie wertvolle Hinweise auf grundlegende Mechanismen in unserem Körper geben. Bei der gerade erwähnten Erbkrankheit handelt es sich um das kongenitale nephrotische Syndrom vom finnischen Typ. Kongenital heißt nichts anderes als angeboren, der Begriff „nephrotisches Syndrom“ kennzeichnet die Symptomatik, die bei einem

Verlust von Eiweiß im Urin entsteht, und die weitere Einschränkung „vom finnischen Typ“ beschreibt die Tatsache, dass besagte Erbkrankheit besonders häufig in Finnland auftritt. Patienten mit kongenitalem nephrotischen Syndrom vom finnischen Typ gibt es auch außerhalb Finnlands, allerdings sehr viel seltener. Finnland ist für Humangenetiker ein interessantes Betätigungsfeld, weil die Finnen über viele Jahre eine in sich geschlossene Bevölkerungsgruppe gebildet haben und es nur zu einem sehr begrenzten Austausch des genetischen Materials mit anderen Nationen gekommen ist (ähnliches gilt übrigens auch für die Bewohner von Inseln oder andere wenig mobile Bevölkerungsgruppen). Solche abgeschotteten Bevölkerungsgruppen erleichtern die Identifizierung des mutierten Gens, was nicht selten der sprichwörtlichen Suche nach der Nadel im Heuhaufen gleicht. Unser Genom ist mit einem Buch vergleichbar, das 3 Milliarden Buchstaben umfasst, und wovon ein einziger falscher Buchstabe schon zu einer Erbkrankheit führen kann.

Nachdem das mutierte Gen identifiziert wurde, galt es herauszufinden, wo das sich von diesem Gen ableitende Eiweißmolekül lokalisiert ist. Ein Gen kann mit einem Bauplan für ein Möbelstück (das wäre dann das Eiweißmolekül) verglichen werden; eine falsche Anweisung in diesem Bauplan und der Türgriff zu Ihrem Kleiderschrank wird an die falsche Stelle gesetzt (das Eiweißmolekül funktioniert nicht mehr und es kommt zur Erbkrankheit). Außerdem enthält unser Gen noch die Anweisung, wo der Kleiderschrank aufgestellt wird; in Analogie bedeutet dies wiederum, in welchen unserer Körperzellen das Eiweißmolekül produziert wird. Nun wusste man zwar seit Jahrzehnten, wo das Blut in der Niere filtriert wird, aber die Wissenschaftler stritten darüber, aus welchen Komponenten der Filter zusammengesetzt ist. Ein Vorkämpfer in dieser Hinsicht war Prof. Wilhelm Kriz, Lehrstuhlinhaber für Anatomie und Zellbiologie an der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg. In akribischer Arbeit untersuchte er die bei einer Reihe von Erkrankungen auftretenden strukturellen Veränderungen in der Filterstation der Niere und argumentierte, dass eine bestimmte Zellart ganz wesentlich die Filtereigenschaften bestimmt. Bei diesen Zellen handelt es sich um die Podozyten, wörtlich übersetzt die „Füßchenzellen“, das sind sehr hoch entwickelte Zellen mit charakteristischem Aussehen [3]. Die Podozyten sitzen den Blutgefäßen außen an einer

strategisch wichtigen Stelle auf, nämlich da, wo es zur Filtration des Blutes kommt. Sie bilden ungezählte Ausläufer aus, welche die Blutgefäße wie ein feinstes Netz umspannen. Bemerkenswerterweise sind die Ausläufer durch eine Struktur verbunden, die es sonst an keiner anderen Stelle in unserem Körper gibt und deren Zusammensetzung ein reicher Quell von Spekulationen war.

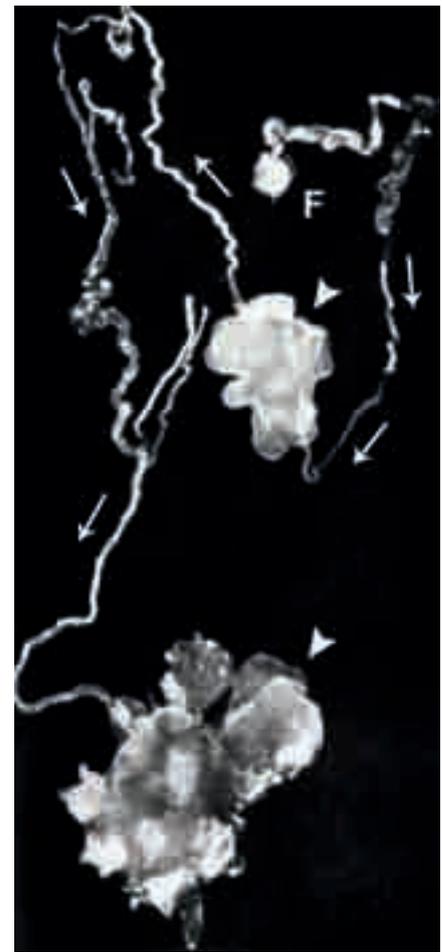
Bei dem „finnischen Gen“ war das Aufsehen auch deshalb so groß, weil das Gen in der Niere nur in den Podozyten angeschaltet ist. Das von diesem Gen abgeleitete Protein wurde Nephrin genannt und sehr bald nach seiner Entdeckung als ein Eiweißmolekül erkannt, welches die Ausläufer der Podozyten miteinander verbindet und dadurch die Poreneigenschaften des Filters bestimmt. Wenn die Verbindung der Podozytenausläufer untereinander nicht mehr gegeben ist, weil Nephrin aufgrund einer Mutation seine Aufgabe nicht erfüllen kann, kann auch der Filter nicht funktionieren: Es gehen so große Mengen an Eiweiß über die Nieren verloren (löchrige Filter!), dass das Versagen der Nieren unter Umständen nur dadurch behoben werden kann, indem die Patienten in frühestem Kindesalter eine Spenderniere erhalten. Nach der Identifizierung von Nephrin gelang nicht zuletzt durch die Aufklärung weiterer Erbkrankheiten rasch die Entdeckung weiterer Eiweißmoleküle, die für das Funktionieren der Podozyten unabdingbar sind, darunter auch eines, das möglicherweise für deren faszinierende Form mit verantwortlich ist. Aus obigen Ausführungen sollte klar geworden sein, dass in den Podozyten ein spezifisches genetisches Programm angeschaltet ist, über das diese Zellen ihre charakteristische Struktur und Funktion erlangen. Wie aber wird der Schalter umgelegt, der für das Ablaufen des genetischen Programms zuständig ist? Hierfür braucht es weitere Eiweißmoleküle mit der besonderen Eigenschaft, bestimmte Gene an- oder abschalten zu können, und auch hier haben Erbkrankheiten wichtige Aufschlüsse gebracht. Im Rahmen dieses Artikels soll nur auf diejenige Erbkrankheit eingegangen werden, mit der sich mein Lehrstuhl intensiv beschäftigt, das Nagel-Patella-Syndrom.

Das Nagel-Patella-Syndrom wurde nach den ins Auge fallenden Symptomen benannt, an denen die Patienten leiden, das heißt fehlgebildete Finger- und Fußnägel sowie unterentwickelte oder gar fehlende Kniescheiben (Patella ist der medizinische Fachausdruck für die Kniescheibe). Wiewohl diese Symptome sicherlich un-

angenehm sind, so beeinträchtigen sie doch die Lebenserwartung der Patienten nicht. Wichtiger ist in dem Zusammenhang hingegen, dass bei bis zu 40% der Patienten auch die Nieren betroffen sind und sogar ein chronisches Nierenversagen auftreten kann. Das bei den Patienten mutierte Protein heißt LMX1B und besitzt all jene Kennzeichen, die man von einem Eiweißmolekül erwarten würde, das andere Gene anschaltet. LMX1B wird von verschiedenen Zellen im Körper produziert, was die „bunte“ Symptomatik der Patienten erklärt. In der Niere sind es nun gerade die Podozyten, in denen LMX1B produziert wird, womit ein Ansatzpunkt für die Erforschung der Nierensymptomatik gegeben ist. Da der Nierenfilter in der Gewebekultur nicht nachgeahmt werden kann und Nierengewebe von Patienten nur schwer zu erhalten ist, darf man von einer glücklichen Fügung sprechen, dass genetisch veränderte Mäuse existieren, die ein Krankheitsbild entwickeln, das dem Nagel-Patella-Syndrom ähnelt. Jetzt muss man wissen, dass sich beim Menschen die Niere und damit auch die Podozyten im Laufe von Monaten entwickeln, bei der Maus mit ihrer wesentlich kleineren Niere sind es immerhin noch einige Wochen. Im Mausmodell des Nagel-Patella-Syndroms bilden die Podozyten keine ihrer charakteristischen Ausläufer aus, so dass zu folgern ist, dass LMX1B eine ganz essentielle Rolle bei der Entwicklung der Podozyten spielt. Wie verhält es sich aber im erwachsenen Organismus? Ist LMX1B auch notwendig, wenn die Podozyten ihre besondere Struktur bereits ausgebildet haben? Das ist keine triviale Frage, denn bei der Ausbildung und bei der Aufrechterhaltung einer Struktur könnten vollkommen unterschiedliche Mechanismen zum Tragen kommen. In der Tat konnten wir zeigen, dass LMX1B selbst dann noch gebraucht wird, wenn die Podozyten voll entwickelt sind. Weitergehende Untersuchungen, denen wir uns momentan widmen, befassen sich mit der Frage, welche anderen Gene von LMX1B angeschaltet werden, wovon wir uns Aufschluss darüber erhoffen, wie Podozyten eigentlich entstehen und ihre Funktion ausüben.

Schwammnieren als ein möglicher Zugang zum Verständnis der Röhrenbildung

Nach den eben beschriebenen Ausführungen könnte der Eindruck entstehen, dass nur defekte Filterstationen ein chronisches Nierenversagen verursachen.



2 Nephron einer Niere mit Zystenbildung. Gezeigt ist ein aus einer polyzystischen Niere herauspräpariertes Nephron, der Funktionseinheit der Niere (eine menschliche Niere besteht aus etwa einer Million dieser Einheiten). Das Nephron beginnt mit der Filterstation (F) und setzt sich mit dem Röhrensystem fort, das in Pfeilrichtung vom Filtrat durchströmt wird. Entlang des Röhrensystems sind an zwei Stellen Zysten zu erkennen (Pfeilspitzen).

Weit gefehlt, denn selbst wenn die Filterstationen korrekt arbeiten, fallen täglich dennoch 180 Liter an Filtrat an, von denen aber nur etwa 2 Liter als Urin ausgeschieden werden. Nehmen wir an, dass das Röhrensystem, welches das Filtrat aufnimmt und auch in das Blut zurückholt, nicht mehr perfekt funktioniert, sondern nur noch 95% seiner Leistung erbringt, würde das den Verlust von 9 Litern Flüssigkeit über den Urin bedeuten. Dieses Szenario ist etwas vereinfacht dargestellt, soll aber verdeutlichen, dass ein chronisches Nierenversagen auch dadurch entstehen kann, dass das an die Filterstationen angeschlossene Röhrensystem seinen Dienst nicht mehr erfüllt. Die Entstehung und Aufrechterhaltung des Röhrensystems in der Niere ist ein spannender Prozess und von grundsätzlicher biologischer Bedeutung. Hohle Strukturen gibt es an zahlreichen Stellen in unserem Körper, als Beispiel seien unsere Atemwege und Blut-



3 Die Podozyten (Füßchenzellen) in der Niere. Bei dieser elektronenmikroskopischen Aufnahme sieht man im oberen Bild mehrere Schlingen von Blutgefäßen mit den außen aufsitzenden Podozyten. In der Ausschnittsvergrößerung im unteren Bild sind die feinen, miteinander verzahnten Ausläufer der Podozyten zu erkennen. Erstaunlicherweise ist es so, dass die Ausläufer benachbarter Podozyten ineinander verschränkt sind und nicht die des gleichen Podozyten (zur besseren Illustration sind die Podozyten rot und grün eingefärbt). Eine Erklärung für dieses Phänomen hat man bis jetzt nicht gefunden, eine Interpretation wäre, dass es zwei verschiedene Arten von Podozyten gibt. Zwischen den Ausläufern ergießt sich das Filtrat in das Röhrensystem der Niere.

gefäße genannt. Jeder von uns weiß auch, dass die aus dem Herzen abgehenden Blutgefäße sehr groß sind und immer kleiner werden, je näher sie an das zu versorgende Organ kommen. Natürlich muss das so sein, wie aber legt der Körper fest, wie groß die Gefäße sein müssen? Diese so banal klingende Frage widersetzt sich bislang hartnäckig ihrer Lösung. Im Fall der Niere kommt noch die bemerkenswerte Tatsache hinzu, dass das Röhrensystem nicht schon im Kleinen angelegt ist, sondern neu entsteht. Stellen Sie sich vor, irgendjemand würde Ihnen eine Handvoll knetbaren Kunststoff geben mit der Anweisung, daraus röhrenförmige

Strukturen mit einem bestimmten Durchmesser zu formen. Wahrscheinlich würden Sie sich eine Vorlage der geeigneten Größe wie vielleicht eine Kugelschreibermine nehmen und diese mit dem Kunststoff umgeben. Wenn der Kunststoff ausgehärtet ist, können Sie die Kugelschreibermine herausziehen und haben damit Ihre Aufgabe relativ einfach erfüllt. In der Niere ist die Aufgabe ungleich komplexer, denn hier entsteht das Röhrensystem ohne irgendeine Vorlage aus einem nicht schon vorher strukturierten Gewebe – und dennoch bildet sich ein perfekt dimensioniertes Röhrensystem aus. Woher „weiß“ die Niere, wie groß die Röhren sein müssen, warum werden sie nicht kleiner oder größer angelegt und warum sind sie – mit einer gewissen Streuung – bei verschiedenen Menschen vergleichbar groß?

Auch bei der Beantwortung dieser schwierigen Fragen helfen uns möglicherweise Erbkrankheiten weiter, dieses Mal geht es aber um den Formenkreis der polyzystischen Nierenerkrankungen. Im Gegensatz zum seltenen Nagel-Patella-Syndrom gehören bestimmte Formen der polyzystischen Nierenerkrankung zu den häufigsten Erbkrankheiten überhaupt. Bei Erwachsenen leiden fast 10 % der Patienten mit chronischem Nierenversagen an Zystennieren und bei Kindern sind Zystennieren sogar die häufigste Ursache des chronischen Nierenversagens. Wie der Name impliziert, sind die Nieren bei dieser Erkrankung von Tausenden kleiner und großer Bläschen, den Zysten, durchsetzt und es entsteht das Bild der „Schwammniere“ [4]. Die Zysten wachsen langsam, aber stetig, immer weiter, so dass eine Niere geradezu monströse Ausmaße von bis zu 4 kg Gewicht erreichen und allein schon aus Platzgründen massive Probleme bereiten kann (bei diesen Erbkrankheiten sind aber immer beide Nieren betroffen!). Schaut man genauer hin, so erkennt man, dass die Zysten Ausbuchtungen des Röhrensystems sind; es scheint also, als ob die Niere zumindest an bestimmten Stellen nicht mehr wüsste, wie weit das Röhrensystem eigentlich sein sollte [2].

Seit der Veröffentlichung des ersten mutierten Gens im Jahr 1994 wurden weit mehr als ein Dutzend zusätzliche Gene identifiziert, die bei Patienten mit Zystennieren mutiert sind, und wir beginnen langsam, ein genaueres Bild vom möglichen Mechanismus der Zystenentstehung zu entwickeln. So ist in den letzten Jahren eine Struktur in den Blickpunkt des Interesses gerückt, die über lange Zeit nahezu

unbeachtet geblieben ist. Wie alle Hohlräume in unserem Körper ist auch das Röhrensystem der Niere von Zellen ausgekleidet. Diese Zellen bilden eine winzige haarförmige Ausstülpung aus, die wie eine Antenne in die Röhre hineinragt. Zum großen Erstaunen der Wissenschaftler wurden fast alle der Eiweißmoleküle, die bei Patienten mit Zystennieren mutiert sind, in den Antennen der Zellen nachgewiesen, was den Schluss nahelegte, dass den Antennen eine zentrale Rolle bei der „Vermessung“ des Röhrensystems zukommt. Es sind verschiedene Szenarien denkbar, wie mittels der Antennen die Weite einer Röhre bestimmt wird. Zum Einen wird gemutmaßt, dass darüber die Flussgeschwindigkeit im Röhrensystem gemessen wird, andererseits könnten die Antennen die Fähigkeit besitzen, die Konzentration einer (bislang hypothetischen) Substanz im Filtrat zu bestimmen. Prinzipiell könnte über beide Mechanismen die Weite der Röhre bestimmt werden. Unsere eigenen Forschungen auf diesem Gebiet befassen sich mit dem Protein Polycystin-2, bei dem Mutationen zum ersten Mal im Jahr 1996 beschrieben wurden. Wir versuchen zu verstehen, ob die durch Mutationen in Polycystin-2 bedingte Entstehung von Zysten dadurch bedingt ist, dass Polycystin-2 nicht nur in die Antennen gelangt, sondern auch an andere Orte in der Zelle, wo es normalerweise nicht vorhanden ist. Außerdem untersuchen wir, welche Art von Mutationen die Zystenentstehung auslösen, um so hoffentlich den Anstoß zur Entwicklung alternativer Therapiekonzepte zu geben.

Die Nierenforschung in Regensburg

Den wissenschaftlichen Bemerkungen sollen noch einige Ausführungen über die Bedeutung der Nierenforschung in Regensburg folgen. Die wenigen Sätze über meine eigenen wissenschaftlichen Interessen werden deutlich gemacht haben, dass das Thema „Niere“ die Forschung an meinem Lehrstuhl bestimmt. Zusätzlich zu meinem gibt es allerdings noch andere Lehrstühle und Arbeitsgruppen in Regensburg, bei denen die Niere im Mittelpunkt des Interesses steht. Diese Konzentration von Wissenschaftlern mit ähnlich gelagerten Interessen wurde durch eine gezielte Berufungspolitik der Universität Regensburg erreicht und hat dazu geführt, dass Themen wie die Nierenentwicklung (Institut für Physiologie), die von der Niere gesteuerte Blutdruckregu-

lation (Physiologie), Ionenkanäle und Ionentransporter (Nephrologie, Physiologie), entzündliche Nierenerkrankungen (Anästhesie, Nephrologie, Pharmakologie), die polyzystische Nierenerkrankung (Biophysik, Anatomie) und die Filterstation in der Niere (Anatomie) an unserer Universität bearbeitet werden. Eine solche Expertise zum Thema Niere an einem einzelnen Standort sucht in Deutschland ihresgleichen, und die Deutsche Forschungsgemeinschaft als wichtigste Förderinstitution der Wissenschaft in Deutschland hat die Anstrengungen der Universität Regensburg anerkannt und im Jahr 2005 der Einrichtung eines Sonderforschungsbereichs unter dem Sprecher Prof. Dr. Armin Kurtz (Institut für Physiologie) zugestimmt. Sonderforschungsbereiche repräsentieren die kostenintensivsten und damit auch prestigeträchtigsten Förderinstrumente der Deutschen Forschungsgemeinschaft und geben den beteiligten Wissenschaftlern Gelegenheit, längerfristig ihre wissenschaftlichen Untersuchungen anzustellen. Nur die Universität Erlangen kann in Deutschland noch einen Sonderforschungsbereich zum Thema „Niere“ vorweisen, wobei dort aber der klinische Bezug stärker im Vordergrund steht. Der Regensburger Sonderforschungsbereich „Strukturelle, physiologische und molekulare Grundlagen der Nierenfunktion“ hat inzwischen weit über die Grenzen Regensburgs hinaus Beachtung gefunden und die Universität Regensburg fest in der Nierenforschung verankert.

Zusammenfassung und Ausblick

In meinem Artikel konnte ich nicht auf die anderen Funktionen der Niere eingehen, wozu zum Beispiel die Produktion des die Blutbildung stimulierenden Hormons Erythropoietin oder des für den Knochenstoffwechsel so wichtigen Vitamins D gehören. Ich bin auch nicht auf andere medizinisch relevante Aspekte wie die Wirkung von „Wassertabletten“, den Diuretika, eingegangen, welche die Wiederaufnahme von Teilen des Filtrats aus dem Röhrensystem verhindern. Vielmehr war es mir ein Anliegen, sowohl einen Einblick in den Aufbau und die Funktion der Nieren als auch die Faszination der Grundlagenforschung zu vermitteln. Wenn wir grundsätzlich verstehen, wie die Nieren arbeiten, werden wir auch neue therapeutische Ansätze zum Wohle der Patienten entwickeln können. Die nicht selten vorgebrachte Aussage,



4 **Polyzystische Nieren.** Ein Vergleich zwischen einer normalen (links) und einer polyzystischen (rechts) Niere, die im Institut für Anatomie von Richard Niedermeier plastiniert wurden. Bei der polyzystischen Niere ist die ursprüngliche Form der Niere nicht mehr zu erkennen, sie ist vielmehr durchsetzt von einer Vielzahl von kleineren und größeren Zysten. Eine normale Niere ist etwa faustgroß, während eine polyzystische Niere ein Gewicht von 4 kg erreichen kann.

dass „man halt an die Dialyse geht“ oder eine Spenderniere bekommt, wenn die eigene Niere nicht mehr funktioniert, wird oft aus einer gewissen Unwissenheit heraus geäußert – die Lebensqualität von Dialysepatienten ist doch stark eingeschränkt und bei vielen Patienten unterscheidet sich die Lebenserwartung kaum von derjenigen von Krebspatienten (die Knappheit an Spendernieren bedarf ebenfalls keiner weiteren Diskussion). Nicht zu vernachlässigen ist in diesem Zusammenhang ferner, dass für einen Dialysepatienten jährliche Kosten in Höhe von 50 000 € zu veranschlagen sind und es in Deutschland bislang knapp 70 000 Dialysepatienten gibt. Aufgrund des modernen Lebenswandels wird die Zahl von Patienten, die an Diabetes und Bluthochdruck leiden, in den nächsten Jahren deutlich, wenn nicht sogar dramatisch, zunehmen. Somit wird auch die Häufigkeit der chronischen Niereninsuffizienz in ähnlichem Maße steigen, denn ein Versagen der Niere ist eine der gefürchteten Nebenwirkungen bei diesen Patienten. Es steht zu hoffen, dass wir bis dahin noch mehr über die Niere gelernt haben und neue Behandlungsansätze aufstellen können. Die Universität Regensburg sollte hierbei substantielle Beiträge leisten können.

Literatur

- Benita Hermanns, Joachim Alfer, Karin Fischedick, Andrijana Stojanovic-Dedic, Sabine Rudnik-Schöneborn, Reinhard Büttner, Klaus Zerres, Pathologie und Genetik hereditärer Zystennieren. *Pathologie* 24 (2003), S. 410–420.
- Wilhelm Kriz, Nieren. Kapitel 8.3, S. 758–790. In: Alfred Benninghoff, Detlev Drenckhahn (Hrsg.), *Anatomie*. 16. Auflage München: Urban & Fischer, 2003.
- David T. Gilbertson, Jiannong Liu, Jay L. Xue, Thomas A. Louis, Craig A. Solid, James P. Ebben, Allan J. Collins, Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *Journal of the American Society of Nephrology* 16 (2005), S. 3736–3741.
- Ralph Witzgall, New developments in the field of cystic kidney diseases. *Current Molecular Medicine* 5 (2005), S. 455–465.
- Philipp Niemeyer, Max Edlich, Oliver Hauschild, Tobias Baumann, Nadir A. Ghanem, Peter C. Strohm, Norbert P. Südkamp, Klinische, radiologische und arthroskopische Aspekte des Nagel-Patella-Syndroms (NPS). *Orthopäde* 35 (2006), S. 197–203.
- Ralph Witzgall, Nail-patella syndrome. Kapitel 11, S. 173–178. In: David B. Mount, Martin R. Pollak (Hrsg.), *Molecular and genetic basis of renal disease*. Philadelphia, PA (USA): Saunders Elsevier 2008.