

# Pathomechanismen und Prognose der hydronephrotischen Atrophie

Von Dr. S. Conrad

Die kongenitale Hydronephrose gehört zu denen häufigsten angeborenen Fehlbildungen, die seit Einführung der pränatalen Sonographie bei 0,2 - 0,5 % aller Neugeborenen diagnostiziert wird. Die Prognose der hydronephrotischen Nieren ist dabei allerdings primär nicht sicher zu definieren. Bei inkompletter Harntransportstörung - und in der klinischen Situation ist eine Ureterobstruktion fast immer inkomplett - ist das Auftreten einer hydronephrotischen Atrophie keineswegs obligat, sondern nur eine mögliche Reaktionsform der betroffenen Niere. Aus diesem Grunde wäre es wünschenswert, prognostische Marker zur Verfügung zu haben, die frühzeitig anzeigen, ob die betroffene Niere unbehandelt atrophieren wird oder sich künftig funktionell weitgehend unalteriert entwickelt. Ein Marker, der die frühe Initiierung der hydronephrotischen Atrophie auf molekularer Ebene der Signaltransduktion erfasst, wäre für eine solche prognostische Bewertung brauchbar.

Zentrale Vorgänge der hydronephrotischen Atrophie sind die interstitielle Fibrose einerseits und der Untergang von Tubulusepithelien durch Apoptose, also programmierten Zelltod, andererseits. In den letzten Jahren konnten durch Verwendung molekularbiologischer Techniken im zunehmenden Maße Schlüsselmechanismen der Induktion eines solchen Atrophieprozesses identifiziert werden. Eine zentrale Rolle in der Induktion sowohl der Fibrose als auch der Apoptose spielt das Cytokin Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1). TGF- $\beta$ 1 stimuliert die Kollagensynthese in interstitiellen Fibroblasten und verhindert den Abbau der interzellulären Matrix durch Induktion der Expression von Gewebsinhibitoren der Metalloproteinasen. TGF- $\beta$ 1 induziert darüber hinaus die Apoptose von Tubuluszellen. TGF- $\beta$  wird wahrscheinlich von Tubuluszellen selbst nach Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems durch die Obstruktion exprimiert. Eine weitere Quelle für TGF- $\beta$ 1 sind jedoch auch monocytäre Zellen, die bei Obstruktion mit konsekutiver Atrophie massenhaft in das Interstitium einströmen. Hierfür verantwortlich ist die Expression des Chemokins Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in Tubuluszellen nach akuter Obstruktion. Wir haben in einem Modell der partiellen Ureterobstruktion zeigen können, dass die mRNA-Expression von TGF- $\beta$ 1 und MCP-1 nicht nur bei partieller Obstruktion im Vergleich zur unobstruierten Niere hochreguliert ist, sondern dass die Höhe ihrer Expression bei partieller Obstruktion mit dem Grad der konsekutiven Atrophie korreliert ist. Darüber hinaus konnte eine gleichartige Erhöhung der Konzentration dieses Cyto- bzw. Chemokins auch im Urin der gestauten Niere von uns gezeigt werden. Die Kenntnisse dieser und einer Reihe begleitender Phänomene auf molekularbiologischer Ebene erlauben wahrscheinlich zukünftig erstmalig die sichere Unterscheidung von solchen hydronephrotischen Nieren, die unbehandelt atrophieren werden und solchen, bei denen keine Atrophie droht.

Die Klärung allerdings, warum bei partieller Obstruktion einige Nieren unbehandelt ihre Funktion verschlechtern, andere jedoch nicht, ist bislang erst in Ansätzen gelungen. Neue Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass Mutationen im Gen des Angiotensin-Typ-II-Rezeptors nicht nur mit einer häufigeren Rate von Harntransportstörungen, sondern möglicherweise auch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der hydronephrotischen Atrophie verbunden sind. Ob sich in Zukunft dadurch genetisch determinierte Hochrisikogruppen für eine hydronephrotische Atrophie definieren lassen, bleibt allerdings abzuwarten.

Dr. S. Conrad, Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Eppendorf,  
Martinistr. 52, 20246 Hamburg