

5.2 Immunhistologische Lokalisation von RBP und THP in der Niere von nierenkranken Hunden

5.2.1 Immunhistologische Lokalisation von RBP

Das RBP ist ausschließlich in den Epithelzellen des proximalen gewundenen Tubulus lokalisiert. RBP ist im Rahmen einer Hämorrhagie, bei der hochgradig akuten sowie chronischen interstitiellen Nephritis und Pyelonephritis, bei der Schrumpfniere, beim chronischen Infarkt und in den untersuchten Tumoren nicht nachweisbar.

Zur Zeit liegen keine vergleichbaren Studien und Untersuchungsergebnisse hierzu vor. Auffällig ist, dass das RBP, ähnlich wie das THP, beim akuten Infarkt und bei der gering- bis mittelgradigen chronischen interstitiellen Nephritis und über dies auch bei der chronischen Glomerulonephritis und bei den tubulären Speicherungsnephrosen noch nachweisbar ist, aber in stark reduzierter Konzentration vorliegt.

Bemerkenswert ist die scheinbare Abhängigkeit des RBP von einem zeitlichen Faktor und vom Schweregrad der Erkrankung. Dies ist folgendermaßen zu erklären: Durch die Schädigung des Tubulussystems ist die tubuläre Rückresorption des glomerulär filtrierten RBP reduziert, wodurch das Protein vermehrt renal ausgeschieden wird.

**Noxe → Tubulussystem ⇒ tubuläre Rückresorption ↓
⇒ renale Ausscheidung von RBP ↑**

Bekräftigt wird diese Hypothese durch Ergebnisse humanmedizinischer Studien zum RBP-Gehalt im Harn von chronisch niereninsuffizienten Personen: Die Konzentration des RBP im Harn steigt im Zusammenhang mit tubulären Schäden, mit einer verringerten GFR sowie mit einer gesteigerten Serum-Kreatinin-Konzentration.

Christensen et al. (1999) fanden, dass transgene Megalin-defiziente-Mäuse vermehrt RBP im Harn enthalten, aber kein RBP immunhistologisch detektierbar war. Sie schlossen daraus, dass das RBP nicht zellulär aufgenommen werden kann, wenn Megalin an der apikalen Membran als Rezeptor für das RBP fehlt.

Physiologisch:	Vitamin A-RBP <u>Megalin</u> > apikale Membran
Megalin-defizient:	Vitamin A-RBP <u>Megalin</u> ↓ apikale Membran ⇒ renale Ausscheidung von RBP ↑

Ein ähnlicher Mechanismus wäre bei einer tubulären Schädigung in Folge einer Nierenerkrankung auch beim Hund denkbar. Ähnliche Untersuchung zur Lokalisation von RBP im Rahmen von Nierenerkrankungen liegen bisher nicht vor. Zur Bestätigung der Hypothese müssten weiterreichende immunhistologische Untersuchungen bei nierenkranken Hunde durchgeführt werden, wobei neben der Detektion des RBP auch die Detektion des Megalins im Vordergrund stehen müßte.

5.2.2 Immunhistologische Lokalisation von THP

Das THP konnte im Rahmen der eigenen immunhistologischen Untersuchungen neben den Epithelzellen des TAL und des distalen Tubulus auch in anderen Lokalisationen innerhalb der Hundenieren nachgewiesen werden: Ein interstitielles Vorkommen von THP kann bei der akuten und chronischen interstitiellen Nephritis sowie bei der chronischen Glomerulonephritis beobachtet werden. Dieses Ergebnis steht im Einklang zu zahlreichen humanmedizinischen Studien und Untersuchungen an Ratten, die eine interstitielle Lokalisation des THP vor allem im Zusammenhang mit medullären zystischen Nierenerkrankungen, obstruktiven Uropathien mit vesikourethralem Rückfluss, chronischen Pyelonephritiden und anderen Formen der interstitiellen Nephritiden beschreiben (Resnick et al., 1978; Solez und Heptinstall, 1978; Zager et al., 1978; Hoyer und Seiler, 1979; Malagolini et al., 1997; Torffvit et al., 1998). Die Ursache für den Übergang des THP in das Interstitium wird nach wie vor kontrovers diskutiert: Einige Autoren gehen von einer Extravasation des Harns in Folge von tubulären Rupturen im Zusammenhang mit einem gesteigerten intratubulären Druck und durch entzündliche Schäden aus (Mc Given et al., 1978; Wilson, 1980; Dziukas et al., 1982; Papanicolaou et al., 1995). Sie weisen darüber hinaus auf die Markerfunktion des THP im Hinblick auf Harnextravasationen und den Harnfluss innerhalb der Nieren unter pathologische Bedingungen hin.

Hoyer und Seiler (1979) nennen als Ursache für das Auftreten von extratubulärem THP die Rückresorption und den Übergang des Proteins ins Blut. Bekräftigt wird diese Hypothese durch eine weitere Studie, die ebenfalls beim Menschen das THP im Serum nachweisen konnte (Avis, 1984). Im Verlauf der Untersuchungen konnten Hoyer und Seiler (1979) die Ansammlung von Entzündungszellen um das interstitielle THP beobachten. Aufgrund dessen vermuten sie eine autoimmune Antwort auf das THP, was zur Entstehung von chronischen interstitiellen Nephritiden und Pyelonephritiden beitragen kann (Dziukas et al., 1982; Andriole et al., 1985; Malagolini et al., 1997).

In neuerer Untersuchungen an HeLa-Zellreihen sowie am Menschen konnte nachgewiesen werden, dass das THP unter bestimmten Bedingungen, wie bei

chronischen Nierenerkrankungen, von der basolateralen Membran direkt ins Interstitium sezerniert wird (Malagolini et al., 1997; Torffvit et al., 1998). Torffvit et al. (1998) sehen hierin eine mögliche Erklärung für die Reduktion der renalen THP-Exkretion im Rahmen von chronischen Nierenerkrankungen. Alle drei genannten Hypothesen wären auch beim Hund eine mögliche Erklärungen für das Auftreten von interstitiellem THP. Zur Bekräftigung der einen oder anderen Hypothese sind jedoch weiterführende Untersuchungen notwendig.

Neben der interstitiellen Lokalisation, kann das THP im Rahmen der chronisch interstitiellen Nephritis auch im Kapselraum der Bowman Kapsel nachgewiesen werden. In Untersuchungen an humanmedizinischen Patienten mit interstitiellen Nierenerkrankungen sowie an Ratten mit einseitigen, obstruktiven Uropathien konnte THP ebenfalls im Kapselraum der Bowman Kapsel detektiert werden (Mc Given et al., 1978; Dziukas et al., 1982). Dziukas et al (1982) postulieren als Ursache für den kapsulären Übertritt des THP die Rückfiltration des THP durch den intratubulären Harnrückfluss und den gesteigerten intratubulären Druck. Mc Given et al (1978) schließen einen Übertritt von THP ins Blut in Folge von tubulointerstitiellen Schäden und eine anschließende Rückfiltration des THP nicht aus. Da die kapsuläre Ansammlung von THP im Rahmen der eigenen Untersuchungen nur bei interstitiellen Nephritiden nachgewiesen werden konnte, sind intratubulärer Rückfluss und gesteigerte intratubuläre Druckverhältnisse nahezu auszuschließen. Andererseits ist es interessant, dass das THP, obwohl es in Annahme der Hypothese von McGiven et al. (1978) im Glomerulum aus dem Blut filtriert wurde, nie im Glomerulum selbst nachgewiesen werden konnte. Da es sich bei den immunhistologischen Untersuchungen jedoch um Momentaufnahmen handelt, müssten zur Bestätigung der These eine größere Anzahl von interstitiellen Nephritiden auf das Vorliegen von extratubulärem THP untersucht werden.

Als weitere Besonderheit kann das THP innerhalb von hämorrhagischem-, fibrotischem-, tumurösem sowie hochgradig entzündlich verändertem Tubulusepithel nicht mehr nachgewiesen werden. Bisher liegen keine weiteren Untersuchungsergebnisse dazu vor. THP ist demnach im Rahmen einer Blutung, bei der hochgradig akuten sowie chronischen interstitiellen Nephritis und Pyelonephritis, beim chronischen Infarkt und in den untersuchten Tumoren nicht vorhanden. Eine Ausnahme bilden Tumoren renalen Ursprungs, in denen das THP nachgewiesen werden konnten. Tumoren renalen Ursprungs fanden keine Berücksichtigung in dieser Studie. Bemerkenswert ist vor allem, dass das THP im Rahmen eines akuten Infarktes und bei gering- bis

mittelgradigen interstitiellen Nephritiden noch intratubulär nachweisbar ist, aber in verminderter Färbungsintensität als bei gesunden Nieren vorliegt. Dieses Ergebnis spricht für einen zeitlichen Abbau des THP in Abhängigkeit von der Dauer und/oder vom Schweregrad der Erkrankung.

Hoyer und Seiler (1979) bemerken ebenfalls eine Abschwächung in der Farbintensität des THP im Laufe des Fortschreitens einer chronischen Nierenerkrankung. Sie weisen darauf hin, dass das THP innerhalb der renalen Peptidsynthese des TAL und der Zellen des distalen Tubulus gebildet wird und, dass die Funktion dieser Zellen bei chronischen Nierenerkrankungen reduziert ist, wodurch auch die Exkretionsrate des THP verringert ist. Dadurch ist möglicherweise ein Rückschluss auf die Proteinsynthese-Aktivität der Zellen des TAL und des distalen Tubulus möglich. Um diese Hypothese für den Hund zu bestätigen, müssten weiterführende Untersuchungen zum zeitlichen Abbau des THP durchgeführt werden. Die immunhistologische Färbung eines Nierenpräparates im Rahmen einer Nierenbiopsie sowie bei der histopathologischen Diagnostik kann auch insofern interessant sein, als dass Infarktgebiete und gesunde Gebiete sehr gut voneinander abgrenzbar sind und so einen einfachen diagnostischen Weg darstellen könnten. Ein weiteres interessantes Ergebnis ist, dass das THP im Rahmen von Fettspeicherungsnephrosen, aber auch bei Konkrement- sowie Pigmentspeicherungsnephrosen hinsichtlich seiner Menge reduziert erscheint. Besonders auffällig wird dieser Befund bei der Fettspeicherungsnephrose, bei der das THP je nach Schweregrad der Fettspeicherung an den Zellrand verdrängt ist, oder aber gar nicht mehr nachweisbar ist. Die Verdrängung von THP durch die gespeicherten Substrate wäre eine mögliche Erklärung für die reduzierte Proteinmenge.

Bei den untersuchten Tumoren handelt es sich um Metastasen, die nicht vom Nierengewebe ausgehen. Das THP kann in keinem der Tumoren nachgewiesen werden. In anderen Untersuchungen konnten das THP in renalen Neoplasmen nachgewiesen werden. Dabei handelte es sich um renale Zellkarzinome, epitheliale Neoplasmen des Nierenparenchyms und renale Rhabdoid Tumoren (Aizawa et al., 1987; Kumar et al., 1987; Costello et al., 1991; Howie et al., 1993). Kumar et al. (1987) weisen dabei auf die Funktion des THP als Marker für renale Tumoren hin. Costello et al. (1991) folgern darüber hinaus sogar, dass aufgrund des positiven Nachweises von THP in renalen Zellkarzinomen und Rhabdoid Tumoren davon ausgegangen werden kann, dass diese Tumoren ihren Ursprung im TAL finden. Eine ähnliche diagnostische Anwendbarkeit für das THP wäre ebenfalls für Veterinärmedizinische Histopathologie denkbar.