

<b>Zeitschrift:</b>	Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche
<b>Herausgeber:</b>	Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
<b>Band:</b>	32 (1976)
<b>Artikel:</b>	Pathophysiologie der Membranfunktion der Niere
<b>Autor:</b>	Hodler, J. / Hunkeler, H. / [s.n.]
<b>DOI:</b>	<a href="https://doi.org/10.5169/seals-308063">https://doi.org/10.5169/seals-308063</a>

### Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

### Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

### Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 30.01.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

Aus der Abteilung für klinische Pathologie (Leiter: Prof. J. Hodler) der Medizinischen Poliklinik der Universität Bern (Direktor: Prof. F. Reubi)

## PATHOPHYSIOLOGIE DER MEMBRANFUNKTION DER NIERE

J. HODLER und H. HUNKELER

### Zusammenfassung

Anhand ausgewählter Beispiele (tubuläre Proteinurie, postobstruktive Diurese, tubuläre Funktion bei terminaler Niereninsuffizienz und vererbten tubulären Transportdefekten) wird das Problem der Erfassung renaler Membranfunktionsstörungen in der menschlichen Klinik diskutiert. Ihre Schwierigkeit beruht auf der Unmöglichkeit der Anwendung moderner Untersuchungsverfahren der Membrantransporte beim Menschen und andererseits auf der Komplexität der menschlichen Erkrankung. Trotz dieser Hindernisse darf angesichts der rasch fortschreitenden Kenntnisse der Nierenphysiologie in absehbarer Zukunft mit Fortschritten unserer Kenntnisse der renalen Membranfunktionen im Rahmen der menschlichen Erkrankungen gerechnet werden.

### Summary

The examples of tubular proteinuria, postobstructive diuresis, tubular function in terminal renal failure and the hereditary defects of tubular transport mechanisms are used to demonstrate the difficulty in elucidating defects of renal membrane transports in man. She is caused by the impossibility of applying the appropriate techniques to evaluate membrane functions in man and by the complexity of human disease. The rapidly growing knowledge of physiologic membrane functions in the kidney should however enable some progress in the field of human pathophysiology in a not too remote future.

Eine den Kliniker befriedigende Uebersicht über die pathologischen Membranfunktionen der Niere zu verfassen, ist aus verschiedenen Gründen schwierig. In einem kürzlich erschienenen Editorial betonten GIEBISCH und BERLINER (5), dass eine solche gewissermassen die ganze

Pathophysiologie der Niere behandeln müsste. Dies ist offensichtlich im Rahmen dieses Referates nicht möglich. Darüber hinaus aber wurden in den letzten Jahren die Verfahren zur Untersuchung der Membranfunktionen in der Niere so verfeinert, dass praktisch nur noch am isolierten Tubulus, an isolierten Membranen oder im Mikropunktionsversuch Fortschritte erzielt werden. Die Auswirkung dieses Umstandes auf die Erkennung bzw. Erforschung pathologischer Membranfunktionen in der Klinik menschlicher Erkrankungen ist offensichtlich, können doch die entsprechenden Verfahren beim Patienten nicht verwendet werden. Untersuchungen experimenteller Erkrankungen im Tierversuch lassen sich leider nur bedingt auf die Klinik übertragen. Die menschlichen Erkrankungen unterscheiden sich in vieler Hinsicht von den Erkrankungen der Laboratoriumstiere. Darüber hinaus warnen schon physiologische Funktionsunterschiede innerhalb der Saugtierreihe vor kritikloser Übertragung der Ergebnisse von Tierversuchen auf den Menschen.

Es ist daher verständlich, dass die Kenntnisse der Störungen renaler Membranfunktionen beim Menschen – nur sie sollen in diesem Referat beschrieben werden – beschränkt sind. Immerhin weisen verschiedene menschliche Krankheitssituationen auf derartige Störungen hin. Ihre Analyse darf jedoch nur mit grosser Zurückhaltung geschehen, müssen doch gerade die Membranfunktionen angesichts der fast unbeschränkten Kombinationen veränderter Funktion und Morphologie in der kranken Niere besonders kritisch beurteilt und nicht zu irreführenden Schlüssen missbraucht werden (19).

In der Folge sollen trotz dieser Einschränkungen einige klinische Situationen, in deren Rahmen Membranfunktionsstörungen vermutet werden können, besprochen werden. Als erstes Beispiel sei die sogenannte tubuläre Proteinurie erwähnt.

Sie wurde von BUTLER und FLYNN erstmals beschrieben und besteht darin, dass Kranke mit tubulären und interstitiellen Nierenerkrankungen bis 50-fach höhere Konzentrationen von kleinen Eiweißen mit einem Molekulargewicht von 10 – 40'000 im Harn ausscheiden (3).

Klinisch erkennt man die Störung bei elektrophoretischer Untersuchung des Urins recht leicht. Die einzelnen klein-molekularen Komponenten lassen sich nicht nur qualitativ nachweisen, sondern auch quantitativ isolieren. Das  $\beta_2$ -Mikroglobulin eignet sich im besonderen Ausmass zur quantitativen Erfassung der tubulären Proteinurie (1, 7).

Überlegt man sich die pathophysiologische Grundlage der Störung, weiss man, dass Moleküle mit einem Durchmesser von weniger als 30 Angström oder einem Molekulargewicht von weniger als 70'000 leicht glomerulär filtriert werden, beim Gesunden jedoch nur in kleiner Konzentration im Urin erscheinen. Es scheint, dass sie im proximalen Tubulus durch Pinozytose rückresorbiert und zum Teil metabolisiert werden. Dieser Prozess schliesst auch eine

ganze Reihe von Peptid-Hormonen wie Insulin, Gastrin, Glucagon sowie Toxine ein (15). Injiziert man im Tierversuch Ferritin, findet man das Ferritin schon zwei Minuten nach der Injektion in Absorptionsvakuolen eingelagert, welche wenig später mit Lysosomen verschmelzen (Abb. 1). Diese enthalten neben dem pinozytierten Material zahlreiche hydrolytische Enzyme, welche schliesslich das resorbierte Material teilweise abbauen. Es scheint zum mindesten verlockend anzunehmen, dass der tubulären Proteinurie eine Störung dieser proximal tubulären Pinozytose zugrunde liegt.

Betrachtet man in Tabelle 1 eine von REVILLARD und Mitarbeitern (8) vorgenommene Zusammenstellung der klinischen Situationen, in welchen entweder vorübergehend oder konstant eine partielle oder totale tubuläre Proteinurie beschrieben wurde, fällt jedoch ihre Vielfältigkeit auf. Neben kongenitalen Transportstörungen des tubulären Systems verschiedener Art sind es generalisierte Stoffwechselkrankheiten, aber auch hyperthermische, anoxische und toxische Noxen oder Elektrolytveränderungen. Der Versuch, aus der Liste auf die auslösenden Mechanismen zu schliessen, ist schwierig oder sogar unmöglich. Immerhin kommen neben Störungen der Membran selbst auch solche des Energiehaushaltes, Folgen der Ablagerung abnormer Stoffwechselprodukte sowie Folgen veränderter Zusammensetzung der intrazellulären Flüssigkeit in Betracht.

Als zweites Beispiel diene die postobstruktive Diurese. Behebt man operativ oder durch Einlegen eines Katheters eine länger bestehende schwerere Stenosierung der ableitenden Harnwege, so tritt bei einzelnen, aber nicht bei allen Patienten, eine häufig dramatische und sogar lebensgefährliche hochgradige Diurese und Natriurese auf (18). Im allgemeinen ist sie zeitlich auf wenige Tage beschränkt. In Ausnahmefällen persistieren jedoch bedrohliche Salz- und Wasserverluste über mehrere Monate. Das Urinvolumen kann bis auf 15 Liter/Tag, die Natriumausscheidung auf 1900 mAeq/Tag ansteigen. Im Clearance-Versuch liess sich nachweisen, dass bis 31 % des gefilterten Wassers und 20 % des gefilterten Natriums ausgeschieden werden können. Die Grösse des Verlustes weist daher klinisch auf eine Beteiligung des proximalen Tubulus hin (2). Auch die Tatsache, dass aus dem Verhältnis zwischen freier Wasserclearance und Filtrationsrate während der Höhe der Diurese eine normale Natriumrückresorption im distalen Tubulus hervorgeht, spricht im gleichen Sinn. Von klinischer Seite wurden verschiedenste Erklärungsmöglichkeiten erwogen. Zunächst einmal besteht in fast allen Fällen präoperativ bei chronischer Obstruktion eine Volumenüberlastung, wie dies durch Untersuchung des austauschbaren Natriums von MULDOWNEY und Mitarbeitern (6) bewiesen wurde. Dies lässt an die Möglichkeit denken, dass infolge hydrostatischer oder onkotischer Kräfte der interzelluläre Rückfluss von Natrium im proximalen Tubulus begin-

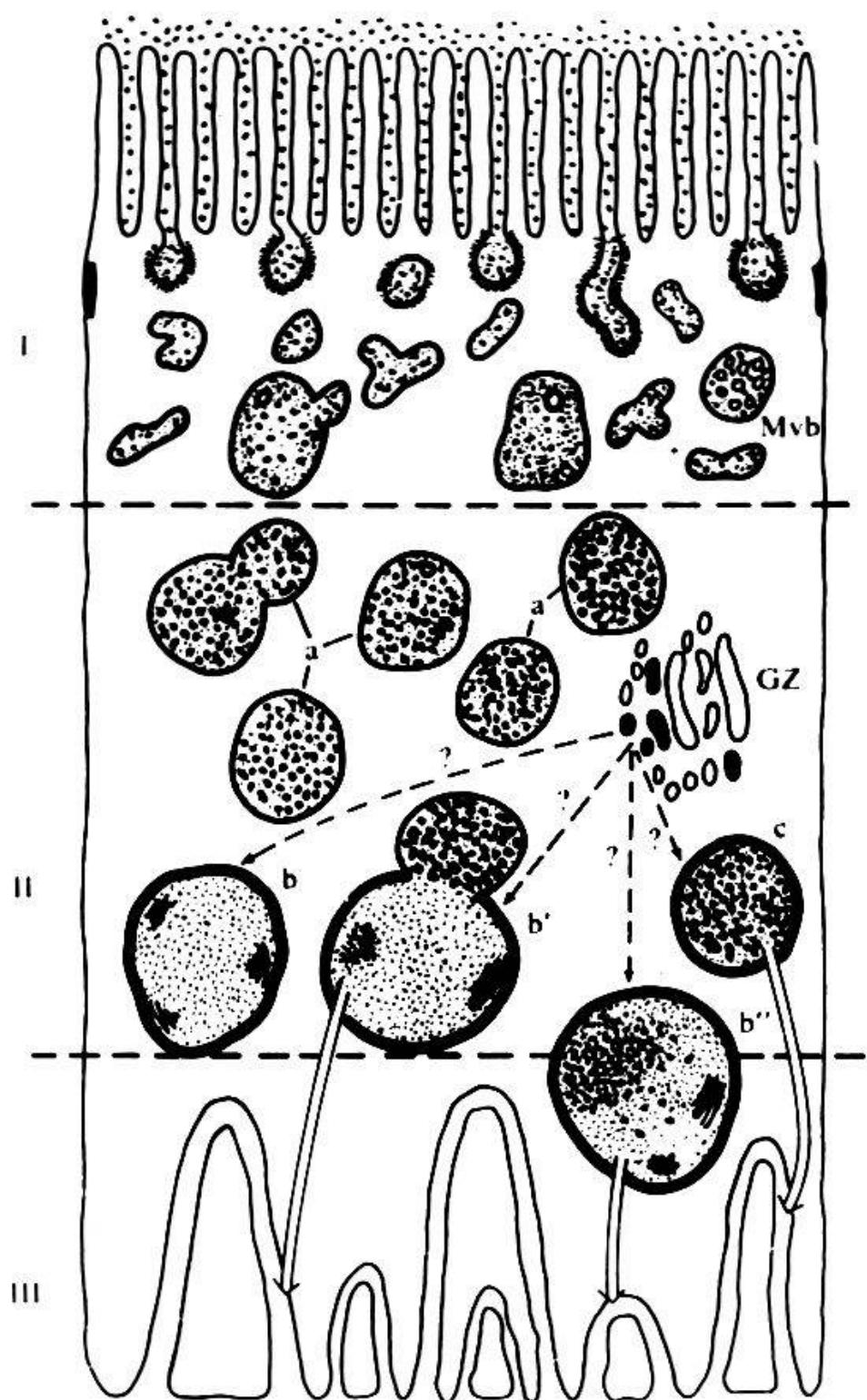


Abb. 1

stigt werden könnte. Auf der andern Seite bestehen morphologische Veränderungen, wie eine Kompression der Mikrovilli und eine Abflachung des proximalen Epithels. Sie könnten die totale luminale Oberfläche der proximalen Tubuluszellen herabsetzen und damit unter Um-

Tabelle 1. Krankheitszustände, welche eine tubuläre Proteinurie auslösen können (zusammengestellt nach Revillard und Mitarbeiter (8)).

---

1. Kongenitale Tubulopathien

Distale tubuläre Azidose, Fanconi-Syndrom, Bartter-Syndrom, Lowe-Syndrom, nephrogener Diabetes insipidus; familiäre asymptomatische tubuläre Proteinurie

2. Stoffwechselkrankheiten

Hepato-lenticuläre Degeneration, Galactosämie, Glykogenosen

3. Hyperthermie

4. Akute Niereninsuffizienz

5. Interstitielle Nephritis und chronische Pyelonephritis; Nephronophthrose

6. Nach Nierentransplantation

7. Hypokaliämieniere

---

ständen den aktiven Transport des Natriums hemmen. Verschiedene Enzymaktivitäten, vor allem auch der natrium- und kaliumaktivierten Adenosintriphosphatase (16), wurden vermindert bestimmt, so dass auch Störungen des Energiestoffwechsels oder von verantwortlichen Trägersubstanzen erwogen wurden. Dagegen ist die gleichzeitige Urämie bzw. Azotämie als Ursache einer osmotischen Diurese, vor allem bei den persistierenden Salzverlustformen, kaum von Bedeutung. Auch die mögliche Rolle einer natriuretischen Substanz in dieser Situation ist höchstens hypothetisch.

Vergleicht man die klinischen Kenntnisse der postobstruktiven Diurese mit den Ergebnissen von Tierversuchen, wie sie vor allem an Ratten, aber auch Hunden (12, 17), durchgeführt wurden, kommt man zu teilweise abweichenden Schlüssen. Bei der Ratte tritt die postobstruktive Diurese nach Behebung einer einseitigen chronischen experimentellen Ureterstenose nur bei gleichzeitiger Volumenexpansion mit hypotonischer Kochsalzlösung auf. Die hydro-

---

Abb. 1. Proteintransport in der proximalen Tubuluszelle

Schematische Darstellung auf Grund der Untersuchung der Ferritinresorption bei der Ratte (13); Abb. aus Ullrich, Kidney Int. 1976 (15)

I = Mikropinozytose in apikale Vakuolen (mit dünner Membran dargestellt). MVB = multivesikuläres Körperchen mit eingelagertem Ferritin

II = Wanderung ferrithaltiger Vakuolen in basaler Richtung a) Absorptionsvakuole b) vorbestehendes Lysosom (mit dickwandiger Membran gezeichnet b') Fusion zwischen Absorptionsvakuole und vorbestehendem Lysosom b'') Lysosom mit eingelagertem Material c) dichte Materialeinlagerung in einem Lysosom; direkte Umwandlung einer Absorptionsvakuole in ein Lysosom? GZ = Golgi-Apparat

III = Ausstossung des absorbierten und um- bzw. abgebauten Stoffes aus der Zellbasis (Pfeile)

nephrotische Niere scheidet dann im Vergleich zur Gegenniere bei verminderter Glomerulumfiltrat bis zur doppelten Wassermenge aus, während die Natriumausscheidung beider Nieren ungefähr identisch bleibt. Die Analyse der Ergebnisse macht eine Störung der fraktionellen Wasserresorption im distalen Tubulus wahrscheinlich, ohne ihre eigentliche Ursache zu klären, eine der häufigen Diskrepanzen zwischen dem Tierversuch und der Krankheit des Menschen.

Eine der für den Kliniker eindrücklichsten pathophysiologischen Veränderungen der Membranfunktion der Niere stellt die Anpassung ihrer Ausscheidungsfunktion bei Verringerung der Zahl funktionstüchtiger Nephrene, d.h. in der Schrumpfniere, dar. Wenn mit zunehmender Nierenschrumpfung die Ausscheidung bestimmter Stoffe wie Natrium, Kalium, Phosphat, Urat trotz annähernd konstanter Plasmakonzentration gleich bleibt, muss zwangsläufig die Ausscheidung dieser Stoffe pro Einzelnephron zunehmen. Es bedeutet dies für die meisten dieser Stoffe, dass der zur Ausscheidung gelangende Anteil der filtrierten Stoffmenge mit der Abnahme der Anzahl funktionstüchtiger Nephrene zunimmt (14). Trotz der enormen strukturellen Veränderungen sowohl der Gesamtarchitektur wie der Struktur der einzelnen Nephren in der Schrumpfniere, welche vor 25 Jahren Oliver sagen liess, dass die Schrumpfniere kein Organ, sondern eine Sammlung von tausenden phantastisch veränderter Nephrene darstelle, bleibt die Anpassungsfähigkeit der Ausscheidung in der Schrumpfniere erstaunlich lange erhalten. SLATOPOLSKI und Mitarbeiter (11) bewiesen dies besonders eindrücklich, indem sie 8 Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter Niereninsuffizienz, mit einem Glomerulumfiltrat, das von 25 ml/Min. bis 2,6 ml/Min. hinunterreichte, wechselweise täglich mit 3,5 bzw. 7,0 g Kochsalz ernährten. Es zeigte sich, dass jeder dieser Patienten seine Natriumbilanz durch eine sorgfältig angepasste Salzausscheidung aufrecht zu erhalten vermochte. Diese Beobachtung belegt die erstaunliche Adaptationsfähigkeit der vermeintlich schwer geschädigten Niere. Tatsächlich bedeutet der Übergang von 3,5 g täglicher Kochsalzzufuhr auf 7,0 g bei einem Glomerulumfiltrat von 4,0 ml/Min. eine Zunahme der fraktionellen Natriumausscheidung, welche diejenige bei normaler Nierenfunktion um das 30-fache übertrifft. Die Mechanismen, welche zu dieser erstaunlichen Regulation führen, wurden bisher nur teilweise geklärt. Sicher sind die osmotische Wirkung des vermehrt filtrierten Harnstoffs und weiterer nicht resorbierbarer Substanzen, die beim urämischen Patienten fast obligatorische Volumenexpansion und damit verbundene onkotisch und hämodynamisch veränderte Triebkräfte in den peritubulären Kapillaren sowie die Hypertrophie der Glomerula, bzw. ihre Hypoperfusion zum Teil auch infolge Hypertonie an ihnen beteiligt. Der erste Faktor lässt sich durch Beobachtung der Diurese vor und nach Dialyse im Zustand der terminalen Nierenin-

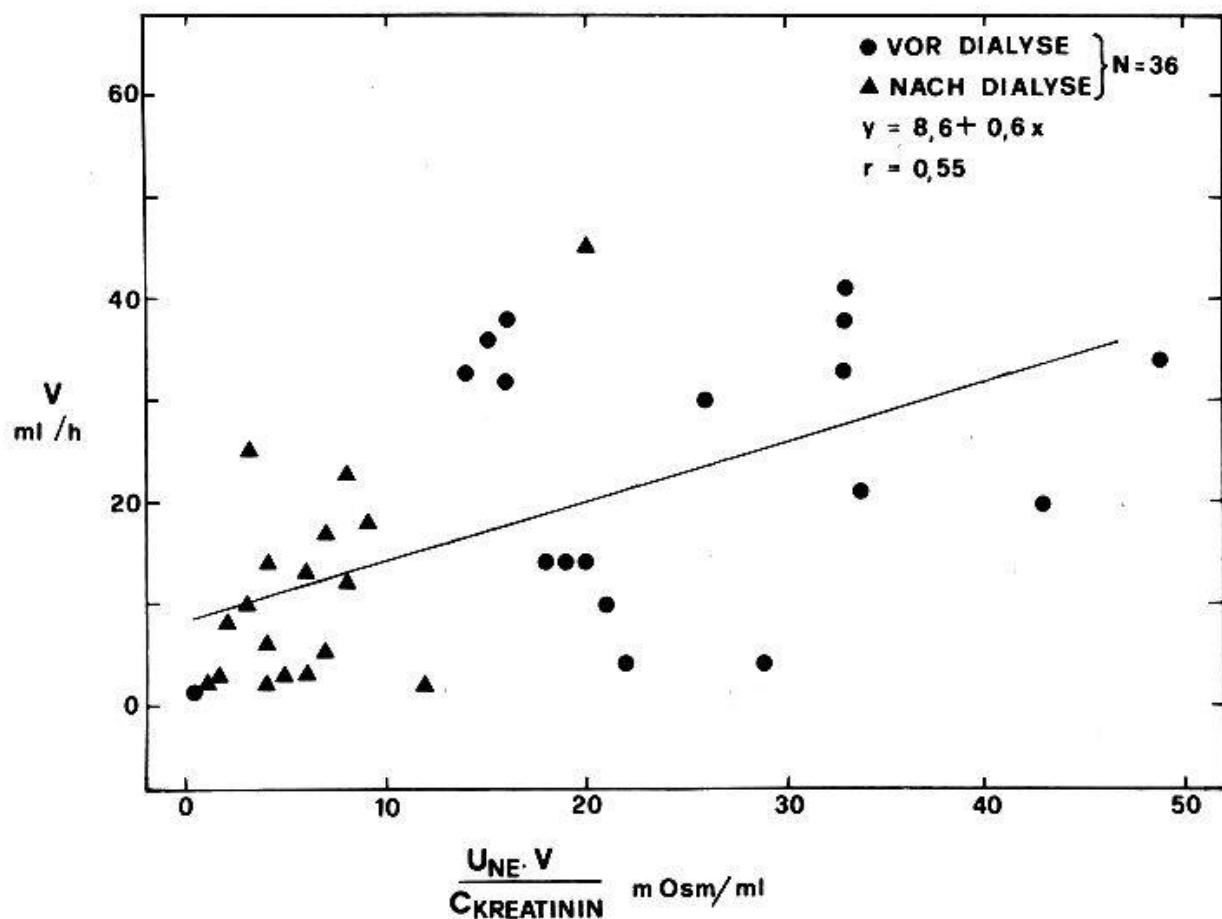


Abb. 2. Veränderung der Diurese von 36 Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz vor und nach Hämodialysebehandlung  
 $V$  = Diurese (ml/Std),  $UNEV$  = Ausscheidung von Nichteletrolyten (mOsmol/l),  $CKreatinin$  = Kreatininclearance. Die Diurese nimmt in statistischer Abhängigkeit von der Konzentration der NE nach der Dialyse signifikant ab.

suffizienz recht einfach belegen. Wir selbst sammelten den Harn von 36 Patienten vor und nach Dialyse und setzten ihn zu der gleichzeitigen Ausscheidung von Nichteletrolyten, vor allem von Harnstoff, in Beziehung. Nach der Dialyse tritt parallel mit der Abnahme der Ausscheidung von Schlackstoffen auch eine sehr starke Einschränkung des stündlichen Urinvolumens auf. Gleichzeitig besteht eine lockere, aber signifikante Korrelation zwischen Urinvolumen und Ausscheidung von Schlackstoffen (Abb. 2). Berechnet man in traditioneller Weise unter Annahme eines konstanten Spiegels von antidiuretischem Hormon die theoretische proximale Natriumrückresorption, lässt sich zeigen, dass auch sie a) nach der Dialyse stark zunimmt und b) signifikant zur Ausscheidung von Nichteletrolyten korreliert ist (Abb. 3). Im Gegensatz hierzu nimmt die distale fraktionelle Natriumresorption ab. Trotzdem resultiert insgesamt eine Abnahme der Natriumausscheidung (Abb. 4). Diese Beobachtungen sprechen für die Bedeutung der osmotischen Diurese, die entweder durch Veränderung der Kontaktzeit

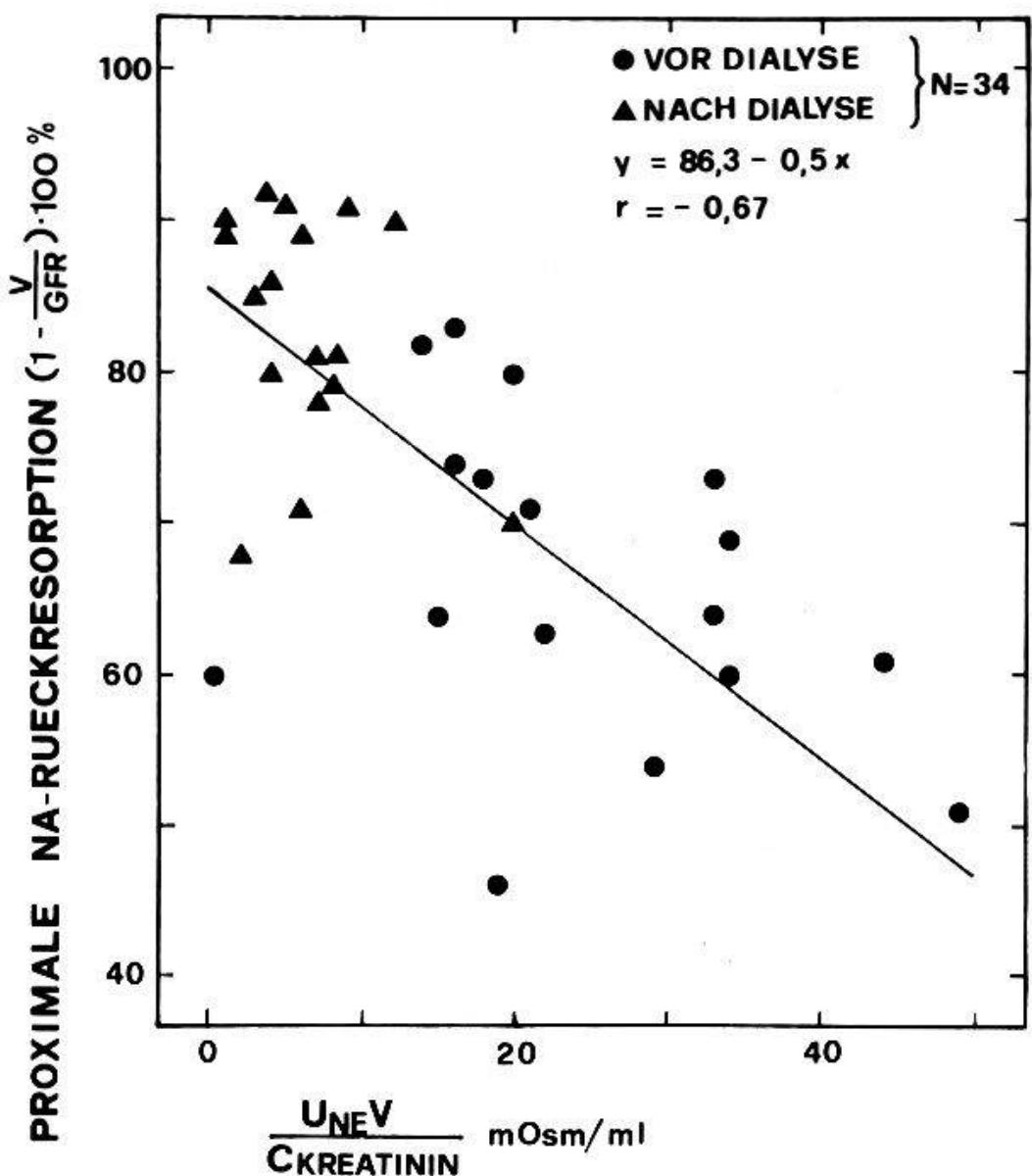


Abb. 3. Proximale fraktionelle Natriumresorption vor und nach Hämodialyse  
 Berechnung nach Alexander, E.A., J. Clin. Invest. 51, 2370 - 79, 1972. Signifikante Zunahme des proximalen Natriumrücktransports nach Dialyse, umgekehrt korreliert zur Ausscheidung von Nichteletrolyten.

oder durch Veränderung des elektrochemischen Gradienten für Natrium den proximalen Transport dieses Stoffes beeinflusst. YEH und Mitarbeiter (20) haben ähnliche Versuche wie die unsrigen bei 28 weiteren Patienten durchgeführt. Sie bestätigten die Zunahme der fraktionellen Natriumrückresorption bei niedrigem Angebot von Nichteletrolyten nach der Dialyse. Darüber hinaus bewiesen sie jedoch auch die Bedeutung der Expansion des Extrazellulärvolumens, indem sie die Natriumausscheidung im Zustand eines hohen oder durch die Dialyse erniedrigten Extrazellulärvolumens bei identischer Azotämie verglichen. Tatsächlich

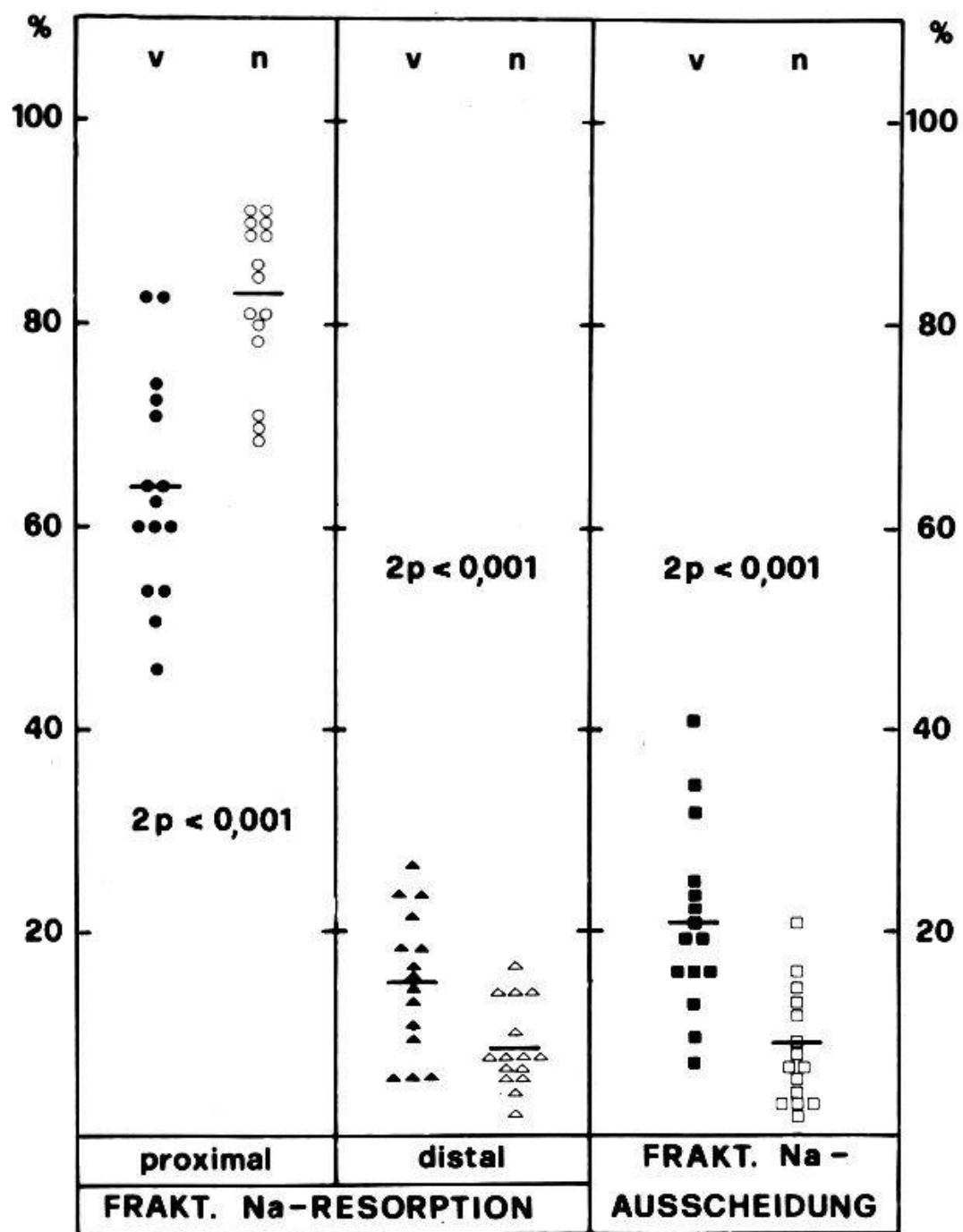


Abb. 4. Vergleich der proximalen und distalen fraktionellen Natriumresorption und der fraktionellen Natriumausscheidung vor und nach Hämodialyse

15 Probanden mit terminaler Niereninsuffizienz. Ausgefüllte Symbole vor (v), leere nach (n) Hämodialyse. Im Gegensatz zur proximalen nehmen die fraktionelle distale Natriumresorption und die fraktionelle Natriumausscheidung nach der Hämodialyse signifikant ab.

war in ihren Fällen die Natriumausscheidung bei expandiertem Extrazellulärvolumen wesentlich grösser. Ueber den eigentlichen Mechanismus, durch welchen die Erhöhung des Extrazellulärvolumens in der terminalen Niereninsuffizienz zur veränderten Membranfunktion führt, gibt ihre Untersuchung nur unvollständig Auskunft. Es kann sich ebenso sehr nur um physika-

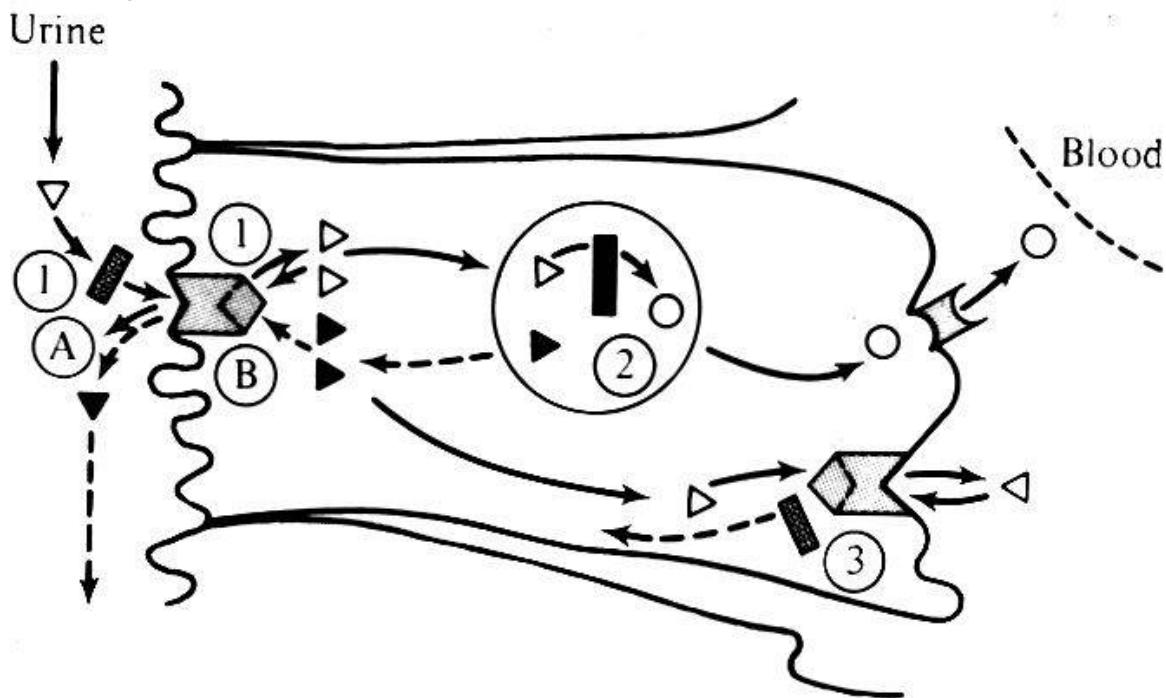


Abb. 5. Mögliche Lokalisationen vererbter tubulärer Transportstörungen (Abb. nach Scrivener et al, Kidney Int. 1976 (10))

- 1 Störungen der Durchlässigkeit der luminalen Zellmembran. A = verminderte Aufnahme aus dem Lumen, B = erhöhter Rückfluss aus dem Zellinnern.
  - 2 Störung des intrazellulären Stoffwechsels der zu transportierenden Substanz.
  - 3 Blockierung des Austritts durch die antiluminale (basale) Zellmembran.
- Einzelheiten s. Text

lische Veränderungen im Peritubulärtraum und Anpassungen des Glomerulumfiltrates, wie indirekt um die Auswirkungen einer hypothetischen natriuretischen Substanz handeln. Ferner ist nach dem heutigen Stand des Wissens keineswegs festgelegt, dass nicht zusätzliche Faktoren wie z.B. die Veränderungen der Nierenstruktur oder des renalen Energiestoffwechsels bei Urämie mit zur veränderten Membranfunktion Anlass geben könnten.

Die eindrücklichsten Beispiele veränderten renalen tubulären Transportes finden sich schliesslich im Rahmen vererbter tubulärer Transportdefekte. SCRIVER und Mitarbeiter haben kürzlich 28 vererbte tubuläre Transportdefekte auf ihre mögliche Lokalisation analysiert (10). In der von ihnen stammenden schematischen Abbildung 5 sind ihre möglichen Lokalisationen wiedergegeben. Eine resorpptive Transportverminderung kann erstens (1) (a) theoretisch dadurch verursacht werden, dass eine Mutation an der luminalen Membran einen allfälligen Trägertransport durch dieselbe partiell behindert. Eine weitere denkbare Mutation kann (b) zu verstärktem Austritt bereits resorbiert Substanzen Anlass geben.

Ein zweiter möglicher Defekt (2) kann darin bestehen, dass der zelluläre Metabolismus verändert und damit ein Um- oder Abbau der zu transportierenden Substanz blockiert wird. Dies führt logischerweise zu einer Anhäufung des unveränderten Resorptionsproduktes innerhalb

der Zelle und begünstigt den Austritt an der luminalen Membran durch den normalen Trägermechanismus. Schliesslich kann drittens (3) der Defekt durch eine Störung des Austrittes an der basilaren oder lateralen Membran der Tubuluszelle bedingt werden, was wiederum eine Retention der zu transportierenden Substanz innerhalb der Zelle und vermehrten Rückfluss veranlassen kann.

Analysiert man die bekannten kongenitalen tubulären Resorptionsstörungen auf ihre Lokalisation, stellt man überraschenderweise fest, dass nur wenige und indirekte Hinweise auf eine Störung der Aufnahme an der luminalen Membran hinweisen. Sie liegen aufgrund eines Analogieschlusses mit der Resorption der beteiligten neutralen  $\alpha$ -Aminosäuren im Darm bei der sogenannten Hartnupschen Krankheit vor. Desgleichen lassen sie sich bei der renalen Glucosurie und der hereditären Taurinurie zumindest vermuten, wobei die Analyse durch das Bestehen verschiedener Allele zusätzlich erschwert wird (10).

Eine erhöhte Permeabilität der luminalen Membran in Bezug auf Reflux wurde bisher für kein hereditäres tubuläres Syndrom mit Sicherheit bewiesen. Sie wird aber zurzeit für die Zystinurie und die X-gebundene Hypophosphatämie zumindest als Hypothese diskutiert.

Störungen des intrazellulären Pools scheinen vor allem bei der Phenylketonurie und der Sarkosinämie zu bestehen, während Defekte an der antiluminalen Membran im Rahmen der genetisch bedingten Defekte bisher nur auf experimenteller Basis nachgewiesen wurden.

Das wohl bekannteste tubuläre Syndrom von Fanconi, dessen Auswirkungen sich auf praktisch alle gelösten Substanzen und Wasser auswirken, kann aufgrund der bestehenden Beobachtungen auf eine Störung des Energiestoffwechsels und seine Übertragung auf die Trägersubstanzen oder vielleicht auch auf eine Störung der tight-junctions bezogen werden (10). Die Tatsache, dass das Fanconi-Syndrom symptomatisch bei einer ganzen Reihe von Stoffwechselstörungen beobachtet wird, spricht für die Bedeutung des Energiestoffwechsels im Rahmen seiner Entstehung.

Diese geraffte Übersicht über die möglichen Lokalisationen der Membranfunktionsstörung bei genetisch bedingten tubulären Transportdefekten wäre unvollständig, wenn sie nicht kurz auch Defekte der Sekretion einschliessen würde. Hereditäre Defekte der aktiven tubulären Sekretion organischer Stoffe im proximalen Tubulus sind mit Ausnahme gewisser Formen der Hyperurikämie nicht bekannt, wobei in diesem Zusammenhang das Vorhandensein eines Ligandins (10), d.h. eines organischen Anionen bindenden Proteins in der proximalen Tubuluszelle von Interesse sein könnte. Dagegen ist seit langem die klassische renale tubuläre Azidose vom Typus I bekannt, welche auf einer defekten Sekretion von Protonen im distalen Tubulus beruhen muss. Zur Erklärung bestehen zumindest drei Möglichkeiten, nämlich a) exzessive Rückdiffusion der sezernierten Protonen, b) limitierte Sekretionskapazität bis zu einem

gewissen Konzentrationsunterschied zwischen Tubuluszelle und Lumen und c) limitierte H-Ionen-Sekretion in allen pH-Bereichen (10).

Tubuläre Transportstörungen können ferner auch durch veränderte tubulär-hormonale Interaktion verursacht werden. Sie können – seltener – in einer erhöhten Ansprechbarkeit auf normale (oder erhöhte) Serumkonzentrationen des betreffenden Hormons bestehen. Häufiger jedoch sind der Rezeptor und das Uebertragungssystem gegenüber der normalen regulatorischen Wirkung des Hormons refraktär. Im Falle der autosomal rezessiv vererbten Vitamin-D-abhängigen Rachitis liegt eine verminderte renale Synthese des 1,25-Dihydroxycholecalciferols vor (9). Es entsteht dadurch ein sekundärer Hyperparathyreoidismus mit generalisierter Störung der proximalen tubulären Transporte. Alle Transportanomalien verschwinden, wenn pharmakologische Dosen von Vitamin D oder von Vitamin D-Derivaten verabreicht werden. Die Störungen des tubulären Transportes bei diesem Syndrom kombinieren sich aus dem Mangel an Vitamin D, Kalziummangel und den Hyperparathyreoidismus, wobei beispielsweise die Hypokalzämie die Membranpermeabilität erhöht und die Dichte der tight-junctions vermindert. Auf der andern Seite beruht bekanntlich der Pseudohypoparathyreoidismus von Typ I auf einem Nichtansprechen der Tubuli auf Parathormon. Bei dieser Krankheit fehlt die Vermehrung des zyklischen 3,5-Adenosinomonophosphats nach Parathormoninfusionen und es persistiert auch nach Parathormoninfusion die verminderte fraktionelle Ausscheidung von Phosphat (4).

Aus dem Versuch, kaleidoskopartig und ohne Anspruch auf Vollständigkeit einige klinische Beispiele gestörter Membranfunktionen in der Niere zu diskutieren, geht die Vielfalt der möglichen Störungen und die Komplexität ihrer Ursachen hervor. Es wird wohl noch lange dauern, bevor wir alle klinisch bekannten Defekte der Membranfunktion pathophysiologisch befriedigend erklären können. Die grossen Fortschritte der Nierenphysiologie lassen aber doch erhoffen, dass ihnen – wenn auch verzögert – auch solche auf dem Gebiete der Pathophysiologie folgen werden.

1. Berggard, I., Bearn, A.G.: Isolation and properties of a low molecular weight B2-globulin occurring in human biological fluids. *J. of Biol. Chem.* 243, 4095 – 4103, 1968.
2. Bricker, N.S., Klahr, S.: Obstructive nephropathy. In: *Diseases of the Kidney*, Strauss, M.B., Welt, L.G., Little, Brown and Company, Boston. 997 – 1037.
3. Butler, E.A., Flynn, F.V.: The proteinuria of renal tubular disorders. *Lancet* II, 978 – 980, 1958.
4. Chase, L.R., Melson, G.L., Aurbach, G.D.: Pseudohypoparathyroidism: Defective excretion of 3', 5'-AMP in response to parathyroid hormone. *J. Clin. Invest.* 48, 1832 – 1844, 1969.
5. Giebisch, G., Berliner, R.W.: Editorial. *Kidney Int.* 6, 2, 63 – 64, 1976.

6. Muldowney, F.P., Duffy, G.J., Kelly, D.G. et al: Sodium diuresis after relief of obstructive uropathy. *NEJM* 274, 23, 1294 - 1298, 1966.
7. Peterson, P.A., Evrin, P.E., Berggard, I.: Differentiation of glomerular, tubular and normal proteinuria: Determination of Urinary Excretion of  $\beta_2$ -Microglobulin, Albumin, and total protein. *J. Clin. Invest.* 48, 1189 - 1198, 1969.
8. Revillard, J.P., Manuel, Y., François, R., Traeger, J.: Renal diseases associated with tubular proteinuria. In: *Proteins in Normal and Pathological Urine*, 209 - 219, Karger, Basel/New York, 1970.
9. Scriver, C.R.: Rickets and the pathogenesis of impaired tubular transport of phosphate and other solutes. *Am. J. Med.*, 57, 43 - 49, 1974.
10. Scriver, C.R., Chesney, R.W., McInnes, R.R.: Genetic aspects of renal tubular transport: Diversity and topology of carriers. *Kidney Int.* 9, 149 - 171, 1976.
11. Slatopolski, E., Elkan, I.O., Weerts, C., Bricker, N.S.: Studies on the characteristics of the control system governing sodium excretion in uremic man. *J. Clin. Invest.* 47, 521 - 530, 1968.
12. Suki, W., Eknayan, G., Rector, F.C.Jr., Seldin, D.W.: Patterns of nephron perfusion in acute and chronic hydronephrosis. *J. Clin. Invest.* 45, 122 - 131, 1966.
13. Thoenes, W., Langer, K.H.: Relationship between cell structures of renal tubules and transport mechanisms. In: *Renal Transport and Diuretics*, edited by Thurau, K., Jahr-märker, H., Berlin, Springer-Verlag, 37 - 64, 1969.
14. Truniger, B.: Die Funktion der insuffizienten Niere. *Schweiz. Med. Wschr.* 105, 1677 - 1683, 1975.
15. Ullrich, K.J.: Renal tubular mechanisms of organic solute transport. *Kidney Int.* 9, 134 - 148, 1976.
16. Williams, R.D., Fanestil, D.D.: Na + K-ATPase deficit in hydronephrotic rats. *Clin. Res.* 15, 437, 1967.
17. Wilson, D.R.: The influence of volume expansion on renal function after relief of chronic unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int.* 5, 402 - 410, 1974.
18. Wilson, B., Riseman, D.D., Moyer, C.A.: Fluid balance in the urological patient: Disturbances in the renal regulation of the excretion of water and sodium salts following decompression of the urinary bladder. *J. Urol.* 66, 805 - 815, 1951.
19. Windhager, E.E., Giebisch, G.: Proximal sodium and fluid transport. *Kidney Int.* 6, 2, 121 - 133, 1976.
20. Yeh, B.P.Y., Tomko, D.J., Stacy, W.K. et al: Factors influencing sodium and water excretion in uremic man. *Kidney Int.* 7, 103 - 110, 1975.

Adresse des Autors: Prof. Dr. J. Hodler, Abteilung für klinische Pathologie der Universität Bern, Freiburgstrasse 3, CH-3008 Bern (Schweiz)

