

Ionenkanalerkrankungen der Niere und Nebenniere

Die Nieren garantieren über die Aufrechterhaltung der Wasser- und Elektrolythomöostase sowie des Säure-Basen-Haushalts die lebenswichtige Kontrolle des inneren Milieus. Sie bildet, ähnlich der Haut oder Lunge mit der Umwelt, hierzu eine große Grenzfläche mit dem intravaskulären Kompartiment, was eine Anpassung der Körperflüssigkeitszusammensetzung und eine Exkretion von Stoffwechselprodukten ermöglicht.

Jede Niere ist hierzu mit etwa 10^6 Nephronen ausgestattet. Dies sind funktionelle Einheiten, die aus dem Glomerulus und dem nachgeschalteten Tubulussystem bestehen, dessen Epithel ständig die Urinzusammensetzung über spezifische Transportprozesse zwischen Tubuluslumen und Kapillarsystem reguliert. Das durch den glomerulären Filter abgepresste zell- und makromolekülfreie Ultrafiltrat wird in den verschiedenen Tubulussegmenten durch ein jeweils spezialisiertes Nierenepithel zum Endharn modifiziert. Dabei spielen Ionenkanäle entlang des gesamten Nephrons eine wichtige Rolle für die erforderlichen Transportprozesse. In den proximalen Abschnitten erfolgt vornehmlich eine Reabsorption, während in den daran anschließenden Tubulussegmenten die Feineinstellung hin zu einem an die aktuellen physiologischen Bedürfnisse angepassten Endharn stattfindet. Diese Prozesse erfordern eine engmaschige Kontrolle durch hormonelle Regelkreise und weitere Mediatoren. Eine Komponente bilden Rückkopplungsschleifen, die u. a. das Volumen, den systemischen Blutdruck (Barorezeptoren), die Plasmakonzentrationen und die Plasmakomposition verschiedener Elektroly-

te entweder direkt in der Niere (ionisiertes Kalzium) messen oder mittels extrarenaler Sensoren (zentrale Osmorezeptoren im Hypothalamus) an die Niere melden.

Neben externen Signalen bildet eine Vielzahl von intrarenalen Prozessen eine wichtige 2. Stufe der Regulation. Beispielfür sei hier die Autoregulation des renalen Blutflusses sowie intrarenale parakrine bzw. autokrine Systeme, wie das Renin-Angiotensin-, Eicosanoid-, Dopamin- und Endothelinsystem genannt. Auch ist die topographische Beziehung von Transportsystemen im Nephron von Bedeutung.

Die schließlich von der Niere ausgeführten korrigierenden Operationen beinhalten Anpassungen hinsichtlich der glomerulären Filtrationsrate (GFR), des Flüssigkeitsvolumens, der Elektrolytkomposition und der endokrinen Reaktionen (1,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃, Erythropoetin, Renin). Hierdurch wird die Komplexität der Regulation und der aus Nierenfunktionsstörungen resultierenden Phänotypen weiter erhöht.

Die Abhängigkeit der Salz-Wasser-Homöostase und des Blutdrucks von spezifischen Ionenkanälen und Transportern wurde durch Untersuchungen eindrucksvoll belegt. Dass unser Verständnis der zugrundeliegenden komplexen (Patho-) Physiologie keinesfalls vollständig und genau ist, zeigen die ständige Identifizierung neuer Kanalerkrankungen und aktuelle Studien zur genetischen Basis von Bluthochdruckerkrankungen.

Hypokaliämische Salzverlusttubulopathien

Historischer Hintergrund

Im Jahr 1962 beschrieb Frederic Bartter 2 Patienten mit hypokaliämischer Alkalose, „primärem“ Hyperaldosteronismus, aber normalem Blutdruck. Im Jahr 1966 berichtete Gitelman über 3 Patienten mit hypokaliämischer Alkalose und Hypomagnesiämie bei renalem Kalium- und Magnesiumverlust.

Heute werden im klinischen Alltag unter dem häufig unscharf gebrauchten Begriff Bartter-Syndrom seltene hereditäre Tubulopathien zusammengefasst, die durch einen tubulären Chloridverlust mit konsekutiver hypokaliämischer Alkalose charakterisiert sind.

» Unter dem Begriff Bartter-Syndrom werden seltene hereditäre Tubulopathien zusammengefasst

Im Umkehrschluss zum primären Hyperaldosteronismus mit Salzretention und Bluthochdruck gehen die hypokaliämischen Salzverlusttubulopathien infolge der intravaskulären Volumendepletion mit einer Neigung zur Hypotonie einher.

Klinisch lassen sich die verschiedenen genetisch distinkten Entitäten in antenatale und primär sich postnatal manifestierende Erkrankungen unterteilen: Der antenatale Beginn spiegelt den enormen Salzverlust mit entsprechender Polyurie, konsekutivem Polyhydramnion und dadurch Neigung zur Frühgeburtlichkeit

Tab. 1 Übersicht der verschiedenen hypokaliämischen Salzverlusttubulopathien*			
Erkrankung	Gen	Genprodukt	Charakteristika
Bartter-Syndrom, Typ I	<i>SLC12A1</i>	NKCC2	Antenatales BS, NC, keine Taubheit
Bartter-Syndrom, Typ II	<i>KCNJ1</i>	ROMK	Antenatales BS, NC, keine Taubheit
Bartter-Syndrom, Typ III	<i>CLCKB</i>	CLCKB	Klassisches Bartter-Syndrome keine Taubheit, selten NC
Bartter-Syndrom, Typ IV	<i>BSND</i>	Barttin	Antenatales BS mit Taubheit, selten NC
Bartter-Syndrom, Typ IVb	<i>CLCKA&B</i>	CLCKA&B	Antenatales BS mit Taubheit
Gitelman-Syndrome	<i>SLC12A3</i>	NCCT	Gitelman-Syndrom

*Das EAST-Syndrom (Mendelian-inheritance-in-man-Eintrag: 612780) ist aufgrund der obligaten zerebralen Symptomatik hier nicht aufgeführt; *NC* Nephrokalzinose, *EAST*, „epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, and tubulopathy“, *BS* Bartter-Syndrom, *NC*, „non classical“.

wieder. Entsprechend ihrem relativ hohen Salzverlust weisen die antenatalen Formen Defekte in Genen auf, die für Salztransporter im dicken aufsteigenden Ast der Henle-Schleife kodieren, die etwa 40% des Kochsalzes aus dem Primärfiltrat zurückresorbiert. Im Unterschied dazu sind die sich überwiegend postnatal manifestierenden Erkrankungen mit genetischen Defekten in Salztransportern des distalen Tubulus, der etwa 10% des Kochsalzes aus dem Primärfiltrat zurückresorbiert, zu nennen. In klinischer und pathophysiologischer Hinsicht nimmt hier das klassische Bartter-Syndrom eine sog. Zwitterstellung ein, die sich durch Expression des Genprodukts CLCKb sowohl im dicken aufsteigenden Ast der Henle-Schleife wie auch im distalen Konvolut erklärt.

Alle antenatalen Formen zeichnen sich infolge des massiven Salzverlustes – und zusätzlich bei Defekten in *SLC12A1* und *KCNJ1* durch Fehlen der entsprechenden funktionellen Genprodukte in der Macula densa – durch eine erhöhte Synthese von Prostaglandin E₂ (PGE₂) aus. Diese wird durch Cyclooxygenase-2 und die mikrosomalen Prostaglandin-E₂-Synthase-1 (mPGES-1; [4]) induziert. Die Expression der Cyclooxygenase-2 wird durch eine Induktion von p38 infolge intrazellulärer Chloriddepletion herbeigeführt. PGE₂ stimuliert die Sekretion von Renin [5], ein Signalweg der durch nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) gehemmt und therapeutisch bei den antenatalen Varianten genutzt wird: NSAID vermindern Polyurie und Salzverlust, vermutlich durch verminderte Synthese des diuretisch wirkenden PGE₂.

Entsprechend dem relativ geringen Salzverlust bei den vornehmlich postnatalen Verlaufsformen sieht man bei die-

sen nur gelegentlich eine deutlich erhöhte PGE₂-Synthese [7] und verbucht entsprechend selten therapeutische Erfolge mit NSAID.

Der wesentliche Durchbruch im Verständnis der hypokaliämischen Salzverlusttubulopathien kam durch die Identifizierung der entsprechenden Gene. Hierdurch konnten pathophysiologische Konzepte untersucht werden und eine eindeutige Zuordnung von Phänotypen zu genetischen Defekten wurde möglich, die klinisch und biochemisch nur schwer klassifizierbar waren.

Dank der eindrucksvollen klinischen Symptomatik der Patienten mit antenataler Salzverlusttubulopathie (Bartter-Syndrom, Typ I, II, IV und IVb; ■ Tab. 1) und Polyhydramnion, Frühgeburtlichkeit und Polyurie bis zu 50 ml/kg/h sind diese Entitäten für den erfahrenen Kliniker besser zu diagnostizieren.

Daher werden im Folgenden die vornehmlich postnatal beginnenden Tubulopathien Bartter-Syndrom vom Typ III (klassisches BS) und Gitelman-Syndrom mit ihrem subtileren Phänotyp näher thematisiert.

Bartter-Syndrom

Bei dieser autosomal-rezessiven Erkrankung mit einer geschätzten Prävalenz von etwa 1:10⁶ führen genetische Defekte in *CLCKB* zu einer verminderten basolateralen Chloridreabsorption. Die Expression des Genprodukts CLC-Kb (ein Chloridkanal aus der CLC-Familie) sowohl im dicken aufsteigenden Ast der Henle-Schleife wie auch im distalen Konvolut wird mit als Grund für die variablen klinischen und biochemischen Auffälligkeiten angesehen. Es handelt sich in ers-

ter Linie um eine Erkrankung des distalen Tubulus mit folgenden Charakteristika: moderater renaler Konzentrationsdefekt, Magnesiumverlust und Hypokalziurie nebst der hypokaliämischen Alkalose. Aus bisher nicht geklärten Gründen findet sich selten auch schon antenatal ein relevanter Salzverlust mit Polyhydramnion und Frühgeburtlichkeit. Patienten mit dieser Erkrankung fallen meist im ersten Lebensjahr auf. Es besteht keine Taubheit und nur selten findet sich eine Nephrokalzinose in der Ultraschalluntersuchung der Nieren.

Gitelman-Syndrom

Dieser Tubulopathie (Prävalenz etwa 1:40.000) liegen Mutationen in *SLC12A3* zugrunde, die für den thiazidsensitiven NaCl-Kotransporter kodieren. Biochemisch fallen neben der hypokaliämischen Alkalose eine Hypomagnesiämie sowie eine Hypokalziurie, entsprechend den bekannten Nebenwirkungen einer Therapie mit Thiaziden, auf. Häufig nimmt der Magnesium- und Kaliumverlust im Laufe der Jahre zu und kann eine therapeutische Herausforderung darstellen. Die kombinierte Hypokaliämie und Hypomagnesiämie prädisponiert zu Arrhythmien, weshalb bei Medikamenten mit arrhythmogem Potenzial Vorsicht geboten ist.

Aufgrund des anfänglich nur geringen Salzverlustes besteht bei dieser Tubulopathie keine Frühgeburtlichkeit, ebenso wenig ein ausgeprägter Salz hunger oder eine Polyurie/Polydipsie. Auch hier findet sich weder Taubheit noch eine relevante Nephrokalzinose. Die Patienten werden daher meist nicht vor dem Schulkindalter diagnostiziert, häufig inzidentell im Rahmen von Routineblutuntersuchungen und/oder aufgrund von Minderwuchs.

Therapie

Zusätzlich zur Substitution von Natrium- und/oder Kaliumchlorid werden die antenatalen Formen wie auch das klassische Bartter-Syndrom mit entsprechendem Salzverlust erfolgreich mit NSAID behandelt. Um eine ausreichende Suppression der Cyclooxygenase-2-Aktivität zu überprüfen, empfiehlt sich, die Kontrolle der Aldosteron- und Plasmeninkonzentra-

tion im Liegen: Sind diese Werte im Normalbereich, so kann man von einer ausreichenden Suppression der Cyclooxygenase-2-Aktivität ausgehen. Aufgrund des Risikos von kardialen Arrhythmien sollten schwere Hypokaliämien (<3,0 mmol/l) vermieden werden. Eine Therapie mit kaliumsparenden Diuretika oder Angiotensin-converting-Enzym-Hemmern halten die Autoren wegen des hohen Risikos von prärenalem Nierenversagen nicht für indiziert.

Bei Patienten mit Gitelman-Syndroms ist neben einer salzreichen Kost meistens eine Supplementation mit Kaliumchlorid und Magnesium notwendig. Ein zunehmender Magnesiumbedarf wird häufig beobachtet. Der Einsatz von NSAID spielt bei dieser Erkrankung nur eine untergeordnete Rolle.

Mit Mutationen in TRP-Kanälen assoziierte Nierenerkrankungen

Die Familie der Transient-receptor-potential (TRP)-Kanäle besteht aus einer Gruppe von nichtspannungsabhängigen wenig selektiven Kationenkanälen, die zuerst bei Untersuchungen der Fototransduktion in der Fruchtfliege identifiziert wurde. TRP-Kanäle sind ubiquitär in vielen Geweben und Zelltypen in den Zellmembranen, v. a. den Plasmamembranen, zu finden. TRP-Proteine bestehen aus 6 Transmembrandomänen (S1–S6) mit einer hochkonservierten Pore-loop-Region zwischen der 5. und 6. Domäne. Als Homo- oder Heterotetramer bilden 4 Monomere den funktionellen Kationenkanal, der für Ca^{2+} (Mg^{2+} , Na^+) permeabel ist. N- und C-Terminus sind dabei intrazellulär lokalisiert.

Nach ihrer Sequenzhomologie zum TRP-Gen können die bisher bekannten Gene 7 TRP-Subfamilien zugeordnet werden: „classical/canonical“ (TRPC), „vanilloid-receptor-related“ (TRPV), „melastatin-related“ (TRPM), Ankyrin- (TRPA), Polyzystin- (TRPP) und „no mechanoreceptor potential“ (TRPN).

Ihre vielfältigen Aufgaben reichen von sensorischen Funktionen (Nozizeption, Geschmackswahrnehmung, Temperaturempfinden usw.) über motile Funktionen (Muskelkontraktion, Vasomotorikontrolle) bis hin zur Aufrechterhaltung der Homöostase durch Osmoregulation,

medgen 2013 · 25:480–485 DOI 10.1007/s11825-013-0423-7
© Springer-Verlag 2013

B.B. Beck · B. Wollnik · M. Kömhoff

Ionenkanalerkrankungen der Niere und Nebenniere

Zusammenfassung

Genetische Nierenerkrankungen haben an den sich im Kindes- bis Jugendalter manifestierenden Nierenerkrankungen einen bedeutenden Anteil, gewinnen aber auch zunehmend an Bedeutung für nur langsam progrediente oder spät im Erwachsenenalter auftretende Erkrankungen. Ein erheblicher Teil insbesondere kindlicher Nierenerkrankungen ist mit terminaler Niereninsuffizienz und/oder weiterer relevanter Morbidität verbunden. Eine frühzeitige (molekulare) Diagnosestellung kann für eine bessere prognostische Einschätzung Voraussetzung sein und bietet Möglichkeiten hinsichtlich einer optimierten symptomatischen Therapie.

Mechanistisch betrachtet stellen mit Mutationen in Ionenkanälen assoziierte Nephropathien – neben strukturellen Defekten des glomerulären Filters (z. B. COL4A3, LAMB2, Nephtrin) und Störungen der für die Entwick-

lung des Urogenitaltrakts relevanter Signalwege (z. B. HNF1B, WT1) – eine prototypische und zahlenmäßig wesentliche Gruppe dar.

Die molekulargenetische Aufklärung der (hypokaliämischen) Salzverlusttubulopathien hat ganz wesentlich zu unserem Verständnis der zentralen Rolle der Niere im Salzhaushalt beigetragen. Das Spektrum renaler Ionenkanalerkrankungen soll an den Beispielen der klassischen Salzverlusttubulopathien (Bartter- und Gitelman-Syndrom), der Transient-receptor-potential (TRP)-Kanalgruppe sowie der Rolle von Kanalveränderungen bei Aldosteronismus und angeborenen Hypertonusformen dargestellt werden.

Schlüsselwörter

Salzverlusttubulopathie · Bartter-Syndrom · TRP-Kanäle · Aldosteronismus · Hereditäre Hypertonie

Ion channelopathies of the kidney and adrenal gland

Abstract

Genetic kidney diseases represent a significant proportion of kidney diseases manifesting in childhood and adolescence, but are also gaining importance in slowly progressive or late-onset adult diseases. A significant portion of kidney diseases particularly in childhood are associated with end stage renal disease and/or other relevant morbidity. An early (molecular) diagnosis can be a prerequisite for a better prognostic assessment and provides opportunities in terms of optimized symptomatic therapy.

Mechanistically speaking, mutations in ion channel-associated nephropathy represent—in addition to structural defects of the glomerular filter (e.g., COL4A3, LAMB2, nephtrin) and disorders of signaling pathways that are relevant for the development of the urogenital tract (e.g., HNF1B, WT1)—a significant

proportion of the group with respect to number and prototypes.

Determination of the molecular genetics of (hypokalemic) salt-losing tubulopathies has contributed significantly to our understanding of the central role of the kidney in salt balance. The spectrum of renal ion channelopathies is shown using the example of classical salt-losing tubulopathies (Bartter syndrome and Gitelman syndrome), the transient receptor potential (TRP) channel group and the role of channel changes in aldosteronism and congenital hypertension.

Keywords

Hypokalemia, familial · Bartter syndrome · Transient receptor potential channels · Aldosteronism · Hypertension, essential

Ca^{2+} - und Mg^{2+} -Reabsorption. Mechanosensitive TRP-Ionenkanäle sind in der Niere an der Erfassung dynamischer Prozesse, wie Veränderungen von Osmolarität, Urinfluss- und Komposition, Scherkräften, Kontakt u. a., beteiligt. TRP-Kanäle werden entlang des gesamten Nephrons (■ **Tab. 2**) in spezifischer Anordnung exprimiert. Defekte bei Mitgliedern der TRP-Familie können mit sehr unter-

schiedlichen Nephropathien assoziiert sein [3].

TRPP1-TRPP2-Komplex und autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung

Das bekannteste Beispiel für eine „TRP-Pathie“ dürfte der TRPP1-TRPP2-Komplex bei autosomal-dominanter polyzystischer

Tab. 2 Übersicht über die bisher bekannten monogene TRP-Kanalerkrankungen

Erkrankung	Gen	Genprodukt	Lokalisation	Kationen	Charakteristika
Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung-2 (ADPKD, Typ 2, MIM-Eintrag: 613095)	<i>PKD2</i>	TRPP2	Sammelrohr, distales Konvolut (DCT)	Ca ²⁺ Na ⁺	Etwa 15% der ADPKD-Fälle durch <i>PKD2</i> -Mutationen, statistisch spätere terminale Niereninsuffizienz als bei <i>PKD1</i> -Mutationsträgern, TRPP2 bildet mit TRPP1, FCN und weiteren Cystoproteinen den Polyzystinkomplex
Hypomagnesiämie mit sekundärer Hypokalzämie (HSH, Hypomagnesiämie 1, MIM-Eintrag: 602014)	<i>TRPM6</i>	TRPM6	DCT, Dünndarm	Mg ²⁺ Ca ²⁺	Infantile Manifestation mit zerebralen Krampfanfällen, Tetanie, Muskelkrämpfe Hypokalzämie durch PTH-Suppression Magnesiumsubstitution verbessert Hypokalzämie
Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS 2, MIM-Eintrag: 603965)	<i>TRPC6</i>	TRPC6	Glomeruli, Sammelrohr	Ca ²⁺ Na ⁺	Autosomal-dominante FSGS mittleres Manifestationsalter 33 Jahre, „gain of function“

TRP „transient receptor potential“ MIM „mendelian inheritance in man“, PTH Parathormon

tischer Nierenerkrankung (ADPKD) sein. Die ADPKD ist mit einer Inzidenz von ungefähr 1:1000 Lebendgeburten die weltweit häufigste monogene Erkrankung, die zu terminaler Niereninsuffizienz führt. Diese Form der polyzystischen Nierenerkrankung ist durch die altersabhängige Entwicklung bilateraler multipler flüssigkeitsgefüllter Nierenzysten und weiterer extrarenaler Manifestationen (Zysten in Leber/Pankreas/Gallengängen, Gefäßkomplikationen etc.) charakterisiert. Das Zystenwachstum mit der Zunahme des Nierenvolumens führt zu einer Verdrängung des normalen Gewebes und korreliert hierbei mit der Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR).

Die Diagnosestellung (etwa 90% familiäre Fälle) kann häufig über Bildgebung (Sonographie) und Anamnese klinisch erfolgen. Über 900 Mutationen im *PKD1*-Gen auf Chromosom 16p13.3 – etwa 85% der Fälle, Mendelian-inheritance-in-man (MIM)-Eintrag: 173900 – und fast 200 Mutationen im *PKD2*-Gen (Chromosom 4q21–q23, etwa 15% der Fälle, MIM-Eintrag: 613095) sind bisher beschrieben. Der *PKD1*-Subtyp führt im Allgemeinen zu einem deutlich früheren Erreichen einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz als der *PKD2*-Subtyp (54 vs. 74 Jahre). Die zugehörigen Gen-

produkte TRPP1 (Polyzystin 1, PC1) und TRPP2 (Polyzystin 2, PC2) bilden einen Proteinkomplex in Zilien. Während TRPP2 ein Ca²⁺-permeabler Kationenkanal ist, stellt das integrale Membranprotein TRPP1 mit seiner großen extrazellulären N-terminalen Domäne einen Rezeptor dar. Beide Proteine interagieren über ihren intrazellulären C-Terminus. Eine vom Urinfluss induzierte Beugung des Ziliums führt über eine TRPP1-TRPP2-Komplexbildung zum Ca²⁺-Einstrom in die Tubuluszelle, der Rezeptor-Kanal-Komplex ist funktionell ein Mechano-flow-Sensor. Das daraus abgeleitete mechanistische Verständnis hat zur Formulierung der Zilienhypothese geführt. In neueren Untersuchungen wurde gezeigt, dass ein weiterer TRP-Kanal TRPV4 mit TRPP2 hierzu im Verhältnis 2:2 assoziieren muss und damit Bestandteil des mechanosensitiven Komplexes ist. Störungen in anderen Partnern des Polyzystinmultiproteinkomplexes, z. B. Fibrozystin/Polyductin (FDC) bei ARPKD, MIM-Eintrag: 263200, der zugehörigen Signalkaskaden, z. B. HNF1B bei Renal-cysts-and-diabetes (RCAD)-Erkrankung, MIM-Eintrag: 137920, oder im „protein trafficking“, z. B. PRKCSH oder SEC63p bei autosomal-dominanter polyzystischer Lebererkrankung

(ADPLD), MIM-Eintrag: 17450, führen ebenfalls zu polyzystischen Nieren- und/oder Lebererkrankungen. Diese Erkrankungen zeigen somit nicht nur erhebliche klinische Überlappungen, sondern auch deutliche funktionelle Zusammenhänge.

TRPM6 und Hypomagnesiämie mit sekundärer Hypokalzämie

Hypomagnesiämie mit sekundärer Hypokalzämie (HSH, MIM-Eintrag: 602014) ist eine autosomal-rezessive Störung des intestinalen und renalen Magnesiumtransports mit schwerer Erniedrigung der Serum-magnesium- und Serumkalziumwerte, die sich mit Krampfanfällen, Muskelkrämpfen und Tetanie früh im Kindesalter manifestiert. Die Hypokalzämie ist hier sekundäre Folge einer gestörten Parathormon (PTH)-Sekretion (supprimiertes PTH trotz Hypokalzämie) infolge der schweren Hypomagnesiämie bei HSH. Durch Magnesiumsubstitution kann die adäquate PTH-Sekretion wiederhergestellt werden. TRPM6 und TRPM7 sind an der Magnesiumreabsorption beteiligte TRP-Kanäle. Während TRPM7 ubiquitär exprimiert wird, ist die Expression von TRPM6 auf den Dünndarm und die Niere beschränkt. TRPM6 lokalisiert in der apikalen Membran des Nierenepithels v. a. im distalen Tubulus und im Bürstensaumepithel des Dünndarms [9]. Mutationen in TRPM7 wurden bisher nicht berichtet, ein Knock-out von TRPM7 ist für Mäusembrs letal.

Ob TRPM6 alleine oder in Interaktion mit TRPM7 für apikalen Mg²⁺-Influx verantwortlich ist, bleibt unklar. Bisher sind 40 Mutationen im *TRPM6*-Gen, insbesondere mit proteintrunkierenden Effekten, beschrieben.

Therapeutisch kann durch hohe Magnesiumdosen eine partielle Korrektur der Magnesiumwerte erzielt werden, da der parazelluläre Magnesiumreabsorptionsweg grundsätzlich funktionsfähig ist.

Die isolierte renale rezessive Hypomagnesiämie erinnert in Bezug auf den Magnesiumverlust an die HSH und tatsächlich wurde von Groenesteg et al. in einer Familie eine homozygote Missense-Mutation (p.P1070L) im „epidermal growth factor“ (EGF), die über eine Inhibition

des renalen EGF-Rezeptors eine mangelnde Aktivierung von TRPM6 zur Folge hat, gefunden. Damit ist EGF ein wichtiger magnesiotroper Faktor der Magnesiumhomöostase.

Indirekt wird die Bedeutung von EGF durch die Beobachtung der Hypomagnesiämie als häufige Nebenwirkung einer Therapie mit EGFR-Antikörpern bei Krebspatienten unterstützt.

TRPC6 und glomeruläre Nierenerkrankungen

Neben TRPC1 (Herunterregulierung findet sich bei diabetischer Nephropathie) wurden TRPC3 und TRPC6 in Nierenglomeruli nachgewiesen. Patienten mit nephrotischem Syndrom und fokal segmentaler Glomerulosklerose (FSGS) zeigen i. d. R. eine Steroidresistenz und haben bedingt, durch ein hohes Risiko der Progression der Erkrankung in das Terminalstadium der Niereninsuffizienz, eine ungünstige Prognose. Neben Mutationen im *ACTN4*- und (später) *INF2*-Gen können Gain-of-function-Mutationen (p.P112Q) im *TRPC6*-Gen bei Patienten mit autosomal-dominanter und eher spätmanifestierender FSGS (mittleres Manifestationsalter von etwa 30 Jahren) gefunden werden [10]. Der genaue Mechanismus, warum ein erhöhter Ca^{2+} -Einstrom über eine Funktionsstörung der Podozyten zur Entwicklung einer Proteinurie führt, ist nach wie vor unklar, jedoch kann auch bei anderen (erworbenen) proteinurischen Erkrankungen, wie z. B. der membranösen Glomerulonephritis, eine erhöhte TRPC6-Expression nachgewiesen werden. Eine Überexpression von TRPC6 im Mausmodell führt zur Entwicklung einer Proteinurie, und kürzlich wurde gezeigt, dass Gain-of-function-Mutationen in *TRPC6* zur Aktivierung von „extracellular signal-related kinases 1/2“ (ERK1/2) führen. TRP-Kanäle stellen somit interessante therapeutische Zielstrukturen sowohl für angeborene als auch erworbene Nephropathien dar.

Hypertonie bei primärem Aldosteronismus und Ionenkanalgenmutationen

Nach der Definition der World Health Organization (WHO) gilt ein Blutdruck von über 140 mmHg (systolisch) und mindestens 90 mmHg (diastolisch) als zu hoch und wird als Bluthochdruck oder Hypertonie bezeichnet. Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie, die im Alter deutlich ansteigt, kann in Industrieländern bei bis zu 50% liegen und stellt damit einen wichtigen Risikofaktor für die Morbidität und Mortalität in der Gesellschaft dar. Bei einem überwiegenden Teil der Patienten mit einer diagnostizierten Hypertonie bleiben die krankheitsverursachenden Mechanismen unklar (sog. primäre oder essenzielle Hypertonie). Einige Patienten weisen allerdings u. a. spezifische Erkrankungen der Niere und/oder des endokrinen Systems auf. Dies wird als sekundäre Hypertonie bezeichnet. Unter diesen wird ein primärer Aldosteronismus bei etwa 10% von Patienten diagnostiziert, bei denen aufgrund einer bestehenden Hypertonie eine Ursachenabklärung durchgeführt wird. Der primäre Aldosteronismus zeichnet sich typischerweise durch eine oft schwer zu behandelnde Hypertonie aus. Sie entsteht auf der Basis einer gesteigerten Aldosteronsekretion, die unabhängig von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems und der Kaliumplasmakonzentration auftritt. Die hohen Aldosteronkonzentrationen führen zu einer gesteigerten Salzaufnahme über die Niere und somit zum Bluthochdruck, einer Hypokaliämie und ggf. metabolischen Alkalose. Häufige Ursachen des primären Aldosteronismus sind bekanntermaßen aldosteronproduzierende Adenome und Erkrankungen, die mit einer adrenalen Hyperplasie einhergehen [6]. Im Folgenden werden kurz neueste Erkenntnisse beschrieben, die eine Ursächlichkeit von Mutationen in bestimmten Ionenkanälen in der Pathogenese des primären Aldosteronismus mit und ohne adrenale Hyperplasie belegen.

Mutationen im Kaliumkanalgen *KCNJ5* und im spannungsabhängigen Kalziumkanalgen *CACNA1D*

Die Sekretion von Aldosteron aus adrenalen Glomerulosazellen wird spannungsabhängig vermittelt. Diese Zellen zeigen im Normalzustand eine Hyperpolarisation, die hauptsächlich über eine Kaliumleitfähigkeit hergestellt wird, an der unterschiedliche Kaliumkanäle, wie TASK1 (*KCNK3*), TASK3 (*KCNK9*) und TREK1 (*KCNK2*), beteiligt sind. Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems führt über eine spezifische Signalkaskade zur Inhibition dieser Kaliumkanäle und somit zu einer Depolarisation der Zellmembran der Glomerulosazellen. Auch ein erhöhtes Kalium hat einen depolarisierenden Effekt auf diese Zellen. Diese Depolarisation aktiviert spannungsabhängige Kalziumkanäle. Beides, ein gesteigerter Einstrom von Kalzium durch diese Kanäle sowie eine parallel einsetzende Freisetzung von Kalzium aus den intrazellulären Speichern, führt letztendlich über intrazelluläre Signalwege zu einer vermehrten Produktion von Aldosteron und einer gesteigerten Proliferation der Glomerulosazellen. Bahnbrechende genetische Studien zeigten nun, dass somatische Mutationen im *KCNJ5*-Gen in etwa 40% der aldosteronproduzierenden Adenomen ursächlich gefunden werden [2]. Des Weiteren wurde gezeigt, dass Keimbahnmutationen in *KCNJ5* monogene autosomal-dominant vererbte Formen von familiärem Hyperaldosteronismus mit und ohne adrenale Hyperplasie verursachen können. *KCNJ5* kodiert für den einwärts rektifizierenden Kaliumkanal Kir3.4. Funktionelle Untersuchungen der Effekte der Mutationen auf die biophysikalischen Eigenschaften dieses Kanals zeigten, dass u. a. die Funktion des Selektionsfilters verändert wird. Entscheidend für die Pathogenese ist, dass dies eine Depolarisation der Glomerulosazellen bedingt und somit zu einer gesteigerten Produktion von Aldosteron führt.

» Der Kaliumkanal Kir3.4 ist für eine physiologische Aldosteronproduktion entscheidend

Diese Studien zeigen eindrucksvoll, dass der Kaliumkanal Kir3.4 in der Aufrechterhaltung einer physiologischen Aldosteronproduktion eine entscheidende Rolle spielt und Mutationen in *KCNJ5* sowohl somatisch in adrenalen Tumoren als auch in der Keimbahn auftreten können.

Wie wichtig eine normale Funktion von spezifischen Ionenkanälen für eine physiologische Produktion von Aldosteron ist, wurde durch die Beschreibung von somatischen Mutationen im spannungsabhängigen Kalziumkanal $Ca_v1.3$ in aldosteronproduzierenden Adenomen bei Patienten mit primärem Aldosteronismus weiter untermauert [8]. In 4 von 5 Tumoren mit *CACNA1D*-Mutation führte die Veränderung zur Substitution derselben Aminosäure, des Glycins an Position 403, im anderen Adenom wurde eine Veränderung des Isoleucins an Position 770 gefunden. Interessanterweise führten dominante De-novo-Keimbahnmutationen an beiden Positionen, p.Gly403 und p.Iso770, zu einer syndromalen Erkrankung in 2 Patienten, die u. a. auch mit einem primären Aldosteronismus einhergeht. Wie zu erwarten war der Effekt der Missense-Mutationen ein gesteigerter Einstrom von Kalzium durch den Kanal, da dieser schon bei geringeren Depolarisationen aktiviert wurde und auch die Inaktivierung nicht mehr vollständig war (letzteres gilt für die Veränderungen der Position p.Gly403 des $Ca_v1.3$ -Proteins). Medikamente, die eine spezifische Hemmung dieses Kanals verursachen, könnten evtl. eine neue und effektive therapeutische Option darstellen. Abschließend sei zu erwähnen, dass im Jahr 2013 auch rekurrente somatische Mutationen in *ATP1A1* (kodiert für die α -Untereinheit einer Na^+K^+ -ATPase) und *ATP2B3* (kodiert für eine Ca^{2+} -ATPase in der Plasmamembran) bei einem geringen Teil von Patienten mit aldosteronproduzierenden Adenomen gefunden wurden [1]. Es wäre daher nicht überraschend, wenn zukünftig Mutationen auch in an-

deren Ionenkanalgenen bei Patienten mit Hypertonie und primärem Aldosteronismus gefunden würden.

Fazit für die Praxis

- Für einen Teil der Nieren- und Nebennierenerkrankungen wurden mittlerweile die ursächlichen Genmutationen identifiziert.
- Diese liegen v. a. in den Transient-receptor-potential (TRP)-Kanälen, können aber auch unterschiedliche Kaliumkanalgene betreffen.
- Neben Keimbahnmutationen, die mit Syndromen assoziiert sind, wurden im Kaliumkanalgen *KCNJ5* und im spannungsabhängigen Kalziumkanalgen *CACNA1D* auch somatische Mutationen beschrieben.
- Die bisher identifizierten Mutationen bewirken i. d. R. mit einer Funktionseinschränkung der kodierten Proteine.
- Die weitere Charakterisierung der pathogenetischen Zusammenhänge kann zur Optimierung der therapeutischen Optionen zukünftig beitragen.

Korrespondenzadressen

Dr. B.B. Beck

Institut für Humangenetik,
Klinikum der Universität zu Köln
Kerpenerstr. 34, 50931 Köln
bodo.beck@uk-koeln.de

M. Kömhoff, M.D.

Subabteilung Kindernefrologie, Beatrix Kinder
klinik, Universitair Medisch Centrum
Groningen
Niederland
m.komhoff@umcg.nl

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B.B. Beck, B. Wollnik und M. Kömhoff geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Beuschlein F, Boukroun S, Osswald A et al (2013) Somatic mutations in *ATP1A1* and *ATP2B3* lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension. *Nat Genet* 45(4):440–444, 444e1–e2
2. Choi M, Scholl UI, Yue P et al (2011) K^+ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 331(6018):768–772
3. Dietrich A, Chubanov V, Gudermann T (2010) Renal TRP channels. *J Am Soc Nephrol* 21(5):736–744
4. Kömhoff M, Reinalter SC, Gröne HJ, Seyberth HW (2004) Induction of microsomal prostaglandin E2 synthase in the macula densa in children with hypokalemic salt-losing tubulopathies. *Pediatr Res* 55(2):261–266
5. Kurtz A (2011) Renin release: sites, mechanisms, and control. *Annu Rev Physiol* 73:377–399
6. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M et al (1992) A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 355(6357):262–265
7. Jeck N, Schlingmann KP, Reinalter SC et al (2005) Salt handling in the distal nephron: lessons learned from inherited human disorders. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288(4):R782–R795
8. Scholl UI, Goh G, Stöling G et al (2013) Somatic and germline *CACNA1D* calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. *Nat Genet* 45(9):1050–1054
9. Schlingmann KP, Weber S, Peters M et al (2002) Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in *TRPM6*, a new member of the TRP gene family. *Nat Genet* 31(2):166–170
10. Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL et al (2005) A mutation in the *TRPC6* cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science* 308(5729):1801–1804