

*Nephronentwicklung im letzten Trimester
der Schwangerschaft – prägend, klinisch
relevant, aber kaum erforscht*

Will W. Minuth

Der Nephrologe

Zeitschrift für Nephrologie und
Hypertensiologie

ISSN 1862-040X

Volume 16

Number 4

Nephrologe (2021) 16:237-240

DOI 10.1007/s11560-021-00497-z

Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Wie funktioniert es?

Nephrologe 2021 · 16:237–240
<https://doi.org/10.1007/s11560-021-00497-z>
 Angenommen: 24. Februar 2021
 Online publiziert: 17. März 2021
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Redaktion

F. Schweda, Regensburg



Will W. Minuth

Institut für Anatomie, Universität Regensburg, Regensburg, Deutschland

Nephronentwicklung im letzten Trimester der Schwangerschaft – prägend, klinisch relevant, aber kaum erforscht

Fehlernährung, Diabetes, Vitaminmangel der Mutter, Insuffizienz der Plazenta, Hyperoxie und Medikamente können bei Frühgeborenen und Babys mit geringem Geburtsgewicht zu einer vorzeitigen Beendigung der Nephronentwicklung führen und damit eine Oligonephropathie auslösen [3]. Während die klinischen Parameter umfassend untersucht wurden, gibt es nur wenige Informationen zu den zugrunde liegenden konkreten Schäden an den einzelnen Nephronstadien. Hinzu kommt, dass das Zielgebiet der Noxen, der äußere Kortex der fetalen menschlichen Niere, kaum erforscht wurde. Erst in den letzten Jahren sind Publikationen über die nephrogene Zone, die enthaltenen Progenitorzellnischen und die beginnende Formbildung des Nephrons erschienen [4, 6].

Entwicklung in einem Gradienten

Der äußere Kortex einer fetalen menschlichen Niere ist von der Nierenkapsel bedeckt (Abb. 1). Darunter befinden sich von außen nach innen die nephrogene Zone, die Reifungszone und die gereifte Zone. In diesem Gradienten, also vertikal zur Nierenkapsel, erfolgt in einem speziellen Muster die Nephronbildung. Sie beginnt in der nephrogenen Zone, und zwar nahe der Innenseite der Nieren-

kapsel. Hier steht ein strukturierter Pool an stromalen und nephrogenen Progenitorzellen zur Verfügung. Aus einer definierten Gruppe der nephrogenen Progenitorzellen entstehen die transienten Stadien der Nephronanlage; diese umfassen (Abb. 2):

- nephrogene Nische,
- prä tubuläres Aggregat (PTA),
- renale Vesikel (RV),
- CSB („comma-shaped body“),
- SSB („S-shaped body“).

Letzterer entwickelt sich in der darunter liegenden Reifungszone weiter.

Prägung am Ende der Schwangerschaft

Die Bildung der Nephrone endet um die 36. Schwangerschaftswoche (SSW). Bis dahin sind im Normalfall etwa 1.000.000 Nephrone pro Niere entstanden [3]. Dieser Wert kann beträchtlich variieren, denn es wurden Nephronzahlen zwischen 200.000 und 2,7 Mio. pro Niere beschrieben. Zudem nimmt die Bildung der Nephrone im Laufe der Schwangerschaft zu. In der 15. SSW sind erst etwa 15.000 Nephrone vorhanden, zwischen den SSW 19 und 28 kommt es zu einem exponentiellen Anstieg, sodass etwa zwei Drittel der Nephrone erst im 3. Trimester der Schwangerschaft entstehen [1].

Pathologische Befunde

Bei Frühgeborenen verringert sich die nephrogene Zone von 150 auf 100 µm [10], zudem fehlen die sonst nur hier vorkommenden SSB-Stadien [8]. Häufig erwähnt werden atypische Glomeruli mit erweitertem Bowman-Raum und verkleinertem Stiel [10] sowie eine verringerte Anzahl an Glomeruli [2]. Diese Veränderungen sind nur in der Reifungszone zu finden.

Wichtig. Pathologische Befunde reflektieren Langzeiteffekte. Ob die beschriebenen Noxen nur das sich entwickelnde Nephron treffen oder ob es sich um eine indirekte Wirkung handelt, die durch eine Schädigung der umgebenden Strukturen verursacht wird, ist unklar.

Zurück zum Mikroskop

Die Reduktion der nephrogenen Zone [10] und das Fehlen der SSB-Stadien [8] bei Frühgeborenen zeigen, dass die beschriebenen Noxen auf die initiale Bildung des Nephrons zielen, wobei die meisten Aspekte dieser Entwicklung allerdings gar nicht untersucht worden sind. Die fehlende morphologische Grundlage war daher der Anlass, die Entwicklung des Nephrons anhand von mikroskopischen Kurspräparaten systematisch zu untersuchen [6] und maßstabsgerechte Zeichnungen anzufertigen, die Einblicke in das komplexe Entwicklungsgeschehen geben (Abb. 2).

Hinweis

Für viele Fachbegriffe gibt es nur eine englische Version. Diese führt in Datenbanken zu weiteren Informationen.

Wie funktioniert es?

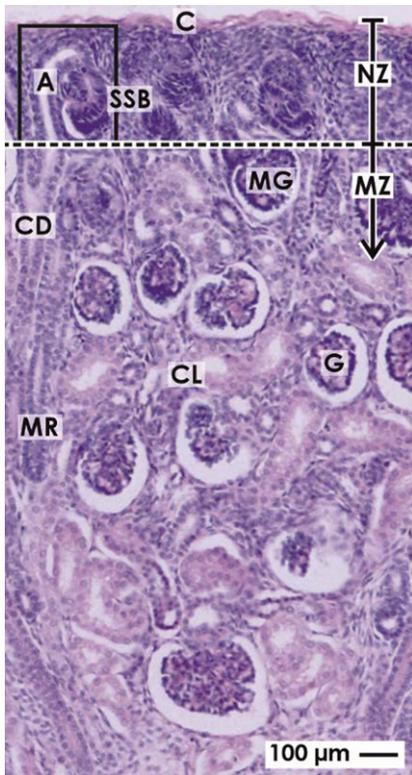


Abb. 1 ▲ Histologischer Schnitt durch den Cortex einer fetalen menschlichen Niere während der späten Schwangerschaft (gestrichelte Linie Grenze zwischen nephrogener Zone [NZ] und Reifungszone [MZ], Rechteck nephrogenes Kompartiment, C Nierenkapsel, MR Markstrahl, CD Sammelrohr, A Sammelrohrampulle, SSB „S-shaped body“, MG reifer Glomerulus, G Glomerulus in der gereiften Zone, CL kortikales Labyrinth)

Besonderheiten der Nephronentwicklung

Von der Progenitorzellnische bis zum SSB erfolgt die Bildung in einem nephrogenen Kompartiment (Abb. 1). Oben ist es von der Nierenkapsel bedeckt, an seiner medialen Grenze befindet sich eine Sammelrohrampulle (A). An der lateralen Grenze liegt die vertikal verlaufende PRA („perforating radiate artery“). Den Boden bildet der proximale Pol (PP) der gerade entstehenden Nephronanlage. Dieser grenzt an den Verbindungstubulus („connecting tubule“, CNT) eines vorher gebildeten Nephrons. Zudem ist das nephrogene Kompartiment in einen an die Nierenkapsel grenzenden „district of progenitor cell recruitment“ und eine darunter liegende „area of nephron shaping“ unterteilt (rot um-

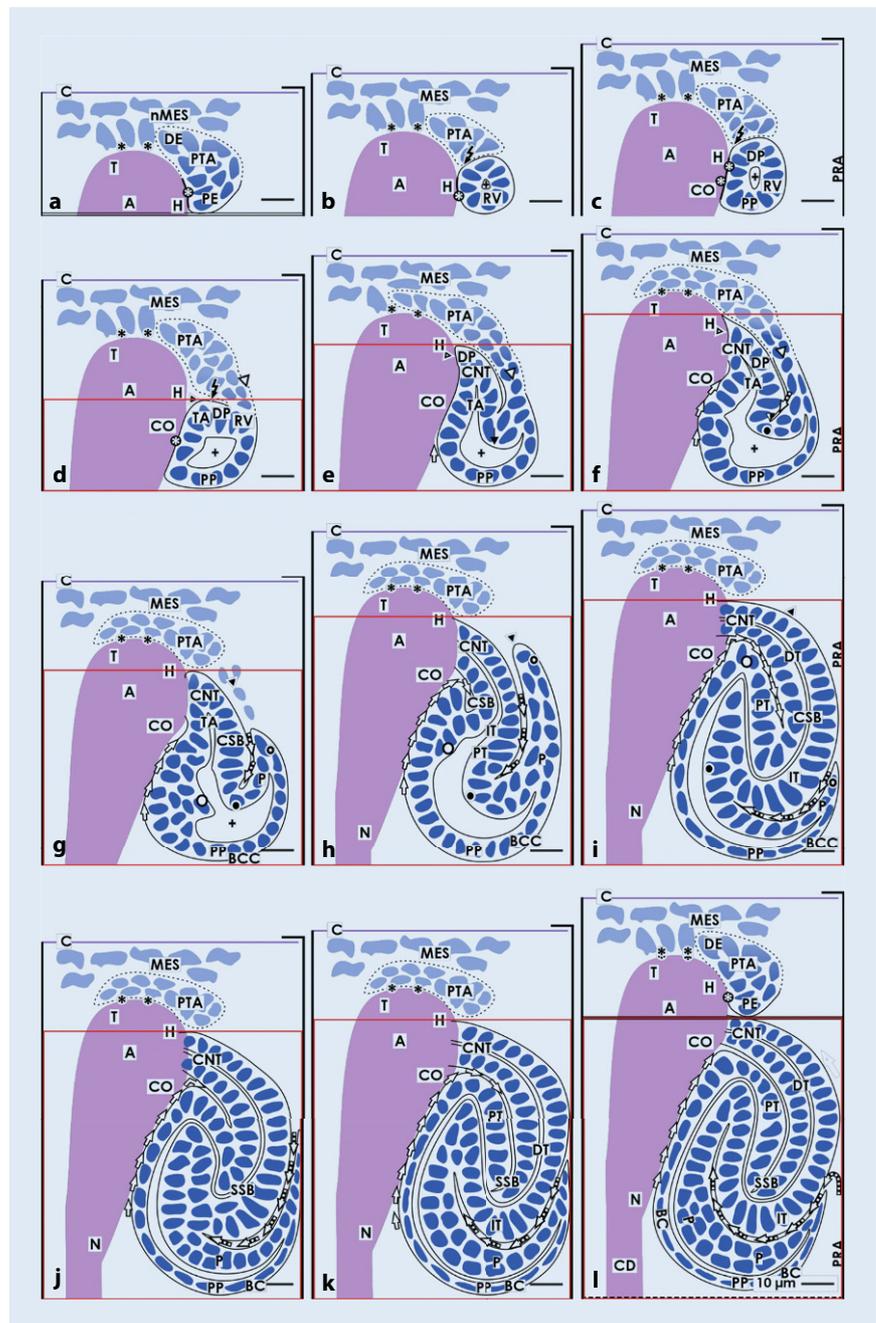


Abb. 2 ▲ Entwicklung eines Nephrons in einem nephrogenen Kompartiment der fetalen menschlichen Niere: Innerhalb des „district of progenitor cell recruitment“ befinden sich die nephrogene Nische (schwarze Sternchen) und das prä-tubuläre Aggregat (PTA; a), der mesenchymal-epitheliale Übergang (b) und der primitive renale Vesikel (RV; c). In der „area of nephron shaping“ (rot umrandet) bilden sich der reife (d), der expandierende (e) und der expandierte renale Vesikel (f). Darauf folgen der frühe (g), der mittlere (h) und der späte CSB („comma-shaped body“; i) sowie der frühe (j), der mittlere (k) und der späte SSB („S-shaped body“; l; C Nierenkapsel; nMES mesenchymale nephrogene Progenitorzellen; DE distales Ende; PE proximales Ende; DP distaler Pol; PP proximaler Pol; CNT Verbindungstubulus [„connecting tubule“]; TA Tubulanlage; CD Sammelrohr; A Sammelrohrampulle mit Spitze [T], Kopf [H], Konus [CO] und Hals [N]; P Podozyten; BC Bowman-Kapsel; BCC Bowman-Kapsel-Zellen; PT proximaler Tubulus; IT intermediärer Tubulus; PRA „perforating radiate artery“ mit abzweigender afferenter Arteriole [schwarzer Pfeil]; + Lumen des entstehenden Nephrons; gepunktete Linie Grenze zwischen der nephrogenen Zone und der darunter liegenden Reifungszone; weitere Erläuterungen siehe Text. Die maßstabgerechten Zeichnungen entsprechen früher veröffentlichten mikroskopischen Befunden [6]

randet in **Abb. 2**; [6]). Interessant ist der Größenvergleich beider Bereiche. Zwischen dem Stadium der nephrogenen Nische (**Abb. 2a**) und dem späten SSB (**Abb. 2l**) bleibt der „district of progenitor cell recruitment“ gleich groß, während die „area of nephron shaping“ immer größer wird. Während es erste zellbiologische Daten zu den Prozessen im „district of progenitor cell recruitment“ gibt [4], ist über die „area of nephron shaping“ kaum etwas bekannt [7].

Beziehungen zur Sammelrohrampulle

Sehr speziell sind die Beziehungen zwischen der Nierenkapsel, der Sammelrohrampulle und dem werdenden Nephron. Die Spitze einer Sammelrohrampulle ist mit der Nierenkapsel über Mikrofasern verbunden [9]. Hier entstehen auch die nephrogenen Nischen (**Abb. 2a**), in denen sich mesenchymale nephrogene Progenitorzellen (nMES) und epitheliale Progenitorzellen, die in der Spitze (T) einer Sammelrohrampulle (A) enthalten sind, begegnen. Die mesenchymalen Progenitorzellen bilden hier lange Fortsätze aus, um über „tunneling nanotubes“ mit den epithelialen Progenitorzellen zu kommunizieren [5] und über diese spezielle Schnittstelle (schwarze Sterne) morphogene Moleküle wie GDNF („glial cell-derived neurotrophic factor“), WNT (Wg [„wingless“]/Int-1), FGF („fibroblast growth factor“) and BMP („bone morphogenetic protein“) auszutauschen [4]. Während der Bildung des PTA (**Abb. 2a**), der mesenchymal-epithelialen Umwandlung (**Abb. 2b**) und der Bildung des primitiven RV (**Abb. 2c**) verlagert sich das Geschehen an die Grenze zwischen Kopf („head“, H) und oberem Konus (CO) der Sammelrohrampulle. Der mediale Aspekt des RV heftet sich (weißer Stern) über den zukünftigen CNT mit der Tubulusanlage (TA) an. Im Weiteren liegen die medialen Aspekte der Vesikelstadien (**Abb. 2e, f**), CSB (**Abb. 2g-i**) und SSB (**Abb. 2j-l**) sehr nahe an Konus und Schaft (N). Dazwischen jedoch bildet sich ein interstitieller Spalt (weiße Pfeile).

PTA und seine Schlüsselstellung

Ein sehr spezifisches Geschehen ist am distalen Pol (DP) des reifen RV zu beobachten (**Abb. 2d**). Sein medialer Teil löst sich vom PTA (Blitz) und heftet sich an die Sammelrohrampulle (kleine schwarz-weiße Pfeilspitze), der laterale Teil bleibt über einen Strang Progenitorzellen (große schwarz-weiße Pfeilspitze) mit dem PTA verbunden. Dazwischen entsteht ein interstitieller Spalt. Die Verbindung mit dem PTA löst sich erst im Stadium des frühen CSB auf (**Abb. 2g**, schwarze Pfeilspitze). Ungeklärt ist, was mit dem PTA geschieht. Degeneriert es, oder dient es der Bildung weiterer Vesikel und damit der Entwicklung weiterer Nephrene ohne die direkte Mitwirkung einer nephrogenen Nische?

Asymmetrische Entwicklung am lateralen Aspekt

Besonders ist die Entwicklung am lateralen Aspekt des Nephrons. Der erweiterte RV ist noch mit dem darüber liegenden PTA verbunden (**Abb. 2f**, schwarz-weiße Pfeilspitze). Im frühen CSB jedoch kommt es zur Trennung (**Abb. 2g**, schwarze Pfeilspitze). An der inneren Falte (schwarzer Punkt) bildet sich ein interstitieller Spalt (weiß-schwarze Pfeile). Die laterale Falte (kleiner weiß-schwarzer Punkt) verlagert sich von vertikal (**Abb. 2h**) nach lateral (**Abb. 2i**). Dadurch wendet sich die Glomerulanlage mit den Podozyten (P) und den Bowman-Kapsel-Zellen (BCC) zum PP. Oberhalb des transversalen Spalts liegen die Segmente des proximalen (PT) und intermediären Tubulus (IT). Seine Öffnung befindet sich jetzt nahe einer „perforating radiate artery“. Während der Entwicklung des SSB weitet sich der Spalt, und eine afferente Arteriole kann einwachsen (**Abb. 2j-l**). Infolgedessen bilden sich im Inneren des Spaltraums Kapillarschlingen und das Mesangium. Damit hat das reifende Nephron einen zweiten funktionellen Anschluss erhalten.

Fazit für die Praxis

- Etwa zwei Drittel der Nephrene werden erst im letzten Trimester der Schwangerschaft gebildet.
- Diverse Noxen können die Nephronbildung vorzeitig beenden. Dies zeigt, wie verletzlich die Nieren in dieser Entwicklungsphase sind.
- Es gibt viele offene Fragen, die geklärt werden müssen. Dazu gehören die Reduktion der nephrogenen Zone und das Fehlen der SSB („S-shaped body“-)Stadien bei Frühgeborenen sowie die vermutlich repetitive Funktion des prä-tubulären Aggregats.
- Erst ein fundiertes Wissen über geschädigte Zellen, beteiligte Rezeptoren und Signalkaskaden wird es ermöglichen, Konzepte für eine therapeutische Verlängerung der Nephrogenese bei Frühgeborenen zu entwickeln.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. Will W. Minuth
Institut für Anatomie,
Universität Regensburg
Universitätsstraße 31,
93053 Regensburg,
Deutschland
will.minuth@
vkl.uni-regensburg.de

Interessenkonflikt. W. W. Minuth gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Abitbol CL, DeFreitas MJ, Strauss J (2016) Assessment of kidney function in preterm infants: lifelong implications. *Pediatr Nephrol* 31(12):2213–2222
2. Callaway DA, McGill-Vergas LL, Quinn A, Jordan JL, Winter LA, Anzueto D, Dick EJ Jr, Blanco CL (2018) Prematurity disrupts glomeruli development, whereas prematurity and hyperglycemia lead to altered nephron maturation and increased oxidative stress in newborn baboons. *Pediatr Res* 83(3):702–711
3. Harer MW, Charlton JR, Tipple TE, Reidy KJ (2020) Preterm birth and neonatal acute kidney injury: implications on adolescent and adult outcomes. *J Perinatol* 40:1286–1295
4. Lindström NO, Guo J, Kim AD, Tran T, Guo Q, De Sena Brandine G, Ransick A, Parvez RK, Thornton ME, Baskin L, Grubbs B, MaMahon JA, Smith A, McMahon AP (2018) Conserved and divergent features of mesenchymal progenitor cell types within the cortical nephrogenic niche of

Wie funktioniert es?

- the human and mouse kidney. *J Am Soc Nephrol* 29(3):806–824
5. Minuth WW, Denk L (2015) When morphogenic proteins encounter special extracellular matrix and cell-cell connections at the interface of the renal stem/progenitor cell niche. *Anat Cell Biol* 48(1):1–9
 6. Minuth WW (2020) Shaping of the nephron—a complex, vulnerable, and poorly explored backdrop for noxae impairing nephrogenesis in the fetal human kidney. *Mol Cell Pediatr* 7(1):2
 7. Rad NK, Aghdami N, Moghadasali R (2020) Cellular and molecular mechanisms of kidney development: from the embryo to the kidney organoid. *Front Cell Dev Biol* 8:183
 8. Rodriguez MM, Gomez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE (2004) Histomorphogenetic analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol* 7(1):17–25
 9. Schumacher K, Strehl R, De Vries U, Groene HJ, Minuth WW (2002) SBA-positive fibers between the CD ampulla, mesenchyme and renal capsule. *J Am Soc Nephrol* 13:2446–2453
 10. Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, Kent AL, Dahlstrom JE, Horne RSC, Hoy WE, Bertram JF, Black MJ (2011) Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. *J Am Soc Nephrol* 22:1365–1374



CME-Sommerakademie 2021: Jetzt online punkten!

Das Fortbildungspaket der Sommerakademie mit **12 CME-Kursen** bringt Ihnen einfach und komfortabel **33 CME-Punkte**.

Nutzen Sie die Sommerzeit zum fachlichen Update zu zwölf typisch hausärztlichen Beratungsanlässen.

Sichern Sie sich Ihre 33 Punkte jetzt hier:

www.springermedizin.de/cme-sommerakademie



Das Fortbildungspaket "CME-Sommerakademie 2021" zum Preis von nur **29,- EUR** kann vom **16. Juni bis zum 15. September** erworben werden.

> Weitere Informationen unter:
www.springermedizin.de/cme-sommerakademie-teilnehmen

