

Notizen in Nephrologie und Hypertonie für Medizinstudenten

Herausgeber: Prof. Dr. István Wittmann

Lektor: Prof. Dr. József Balla

Sprachlektor: Katalin Wittmann

Geschrieben von der Arbeitsgemeinschaft 2. Medizinischen Klinik und

Nephrologisches Centrum,

Medizinische Fakultät, Universität Pécs

Inhaltsverzeichnis

Kapitel	Kapitel und Verfasser	Seite
1.	Einleitung <i>Dr. István Wittmann</i>	4
2.	Diagnostische Maßnahmen anhand der wichtigsten klinischen Syndromen <i>Dr. István Wittmann</i>	7
3.	Glomerulonephritiden <i>Dr. István Wittmann, Dr. Tibor Kovács</i>	19
4.	Nephrotisches Syndrom <i>Dr. Richard Halmai</i>	34
5.	Diabetische Nephropathie <i>Dr. István Wittmann</i>	44
6.	Ischämische Nierenerkrankung <i>Dr. István Wittmann</i>	53
7.	Definition und Klassifizierung der Hypertonie. Verfahren zur Blutdruckmessung <i>Dr. Botond Csiky</i>	56
8.	Sekundäre Hypertonie <i>Dr. Tibor Kovács</i>	69
9.	Schwangerschaftshypertonie, Präeklampsie <i>Dr. Tibor Kovács</i>	74
10.	Lupus nephropathie <i>Dr. Gergő A. Molnár</i>	79
11.	Thrombotische Microangiopathie, Vasculitis <i>Dr. Viktória Bekő</i>	83
12.	Tubulointerstitielle Nephritiden <i>Dr. Gergő A. Molnár</i>	89
13.	Harnwegsinfektionen <i>Dr. Tibor Vas</i>	94
14.	Erbliche Nierenerkrankungen <i>Dr. Tibor Kovács</i>	106
15.	Die akute Nierenschädigung <i>Dr. Botond Csiky</i>	115
16.	Die chronische Niereninsuffizienz <i>Dr. Botond Csiky</i>	120
17.	Nierenbiopsie <i>Dr. Gergő A. Molnár</i>	125
18.	Nierenersatztherapie <i>Dr. Botond Csiky</i>	129
19.	Nierentransplantation <i>Dr. Tibor Kovács</i>	135
20.	Die Dosisreduktion von Pharmaka anhand der Nierenfunktion <i>Dr. Richard Halmai</i>	140
21.	Ionen und Säure-Basen Homöostase <i>Dr. Judit Sebők</i>	150

Autoren in alphabetischer Reihenfolge

- **Dr. Bekő, Viktória**
II. Klinik für Innere Medizin und Nephrologie
Medizinische Fakultät, Universität Pécs
- **Dr. Csiky, Botond**
II. Klinik für Innere Medizin und Nephrologie
Medizinische Fakultät, Universität Pécs
- **Dr. Halmai, Richard**
B. Braun Avitum 13. Dialysezentrum
Dunaújváros
- **Dr. Kovács, Tibor**
II. Klinik für Innere Medizin und Nephrologie
Medizinische Fakultät, Universität Pécs
- **Dr. Molnár, Gergő Attila**
II. Klinik für Innere Medizin und Nephrologie
Medizinische Fakultät, Universität Pécs
- **Dr. Sebők, Judit**
II. Klinik für Innere Medizin und Nephrologie
Medizinische Fakultät, Universität Pécs
- **Dr. Vas, Tibor**
II. Klinik für Innere Medizin und Nephrologie
Medizinische Fakultät, Universität Pécs
- **Dr. Wittmann, István**
II. Klinik für Innere Medizin und Nephrologie
Medizinische Fakultät, Universität Pécs

Übersetzung:

Dr. Richard Halmai:	Kapitel 4, 20;
Dr. Gergő A. Molnár:	Kapitel 1, 2, 5, 10, 12, 17;
Dr. Judit Sebők:	Kapitel 7, 8, 9, 11, 13, 18, 19;
Dr. Zoltán Wagner:	Kapitel 3, 6, 14, 15, 16.

Kapitel 1.

Einleitung

Dr. István Wittmann

Einleitung

Nach Wörtern unserer Lehrer fängt „jede große Entdeckung mit einem Fallbericht an“ (nach János Radó), und „die Toten unterrichten die Lebendigen“ (aus dem Legendarium von György Romhányi).

Wiederum war es unser großer Lehrer, György Romhányi, der über die Niere mit einer großen Entzückung gesprochen hat, und sie auch als „organum elegantissimum“, das heißt als das eleganteste Organ bezeichnet. Um diese Eleganz zu illustrieren wird Abbildung vorgestellt, die die wunderbare Gefäßstruktur der Niere darstellt:

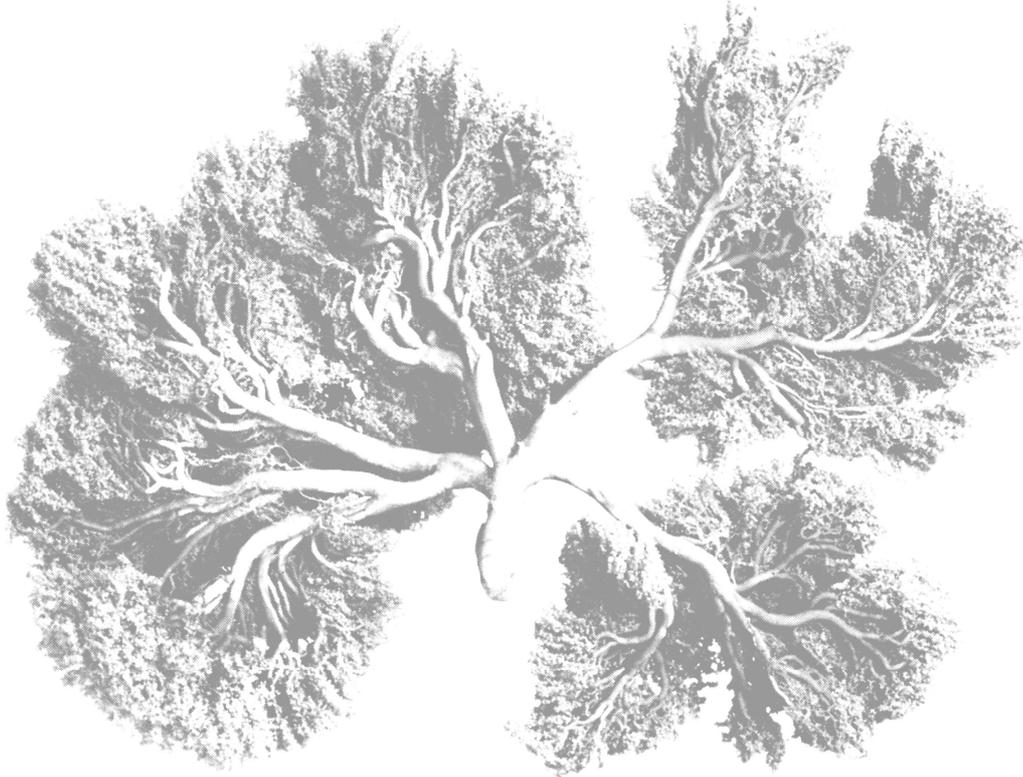


Abbildung: Gefäßstruktur der Niere

Es gibt in der Nephrologie noch eine weitere allgemeine Lehre, die auf die Wichtigkeit der Krankheiten der Grenzgebiete aufmerksam macht, und darauf auch, dass wir wegen der Strebung nach Subspezialisierung der Inneren Medizin immer weniger die Möglichkeit haben die kranken Menschen in den Mittelpunktstellen zu können. Die dritte wichtige Lehre unserer Lehrer sagt, dass wir nie die Krankheit, sondern aber den kranken Menschen heilen sollten, obwohl die letzten zwei Aussagen in der Tat oft sehr schwierig zusammenzubringen sind.

Eine weitere Schwierigkeit der Nephrologie bedeutet, dass die Patienten eine bedeutende Zeit lang beschwerdefrei und asymptomatisch sind. Abbildung zeigt die daraus resultierende Schwierigkeiten und derer Folgen.

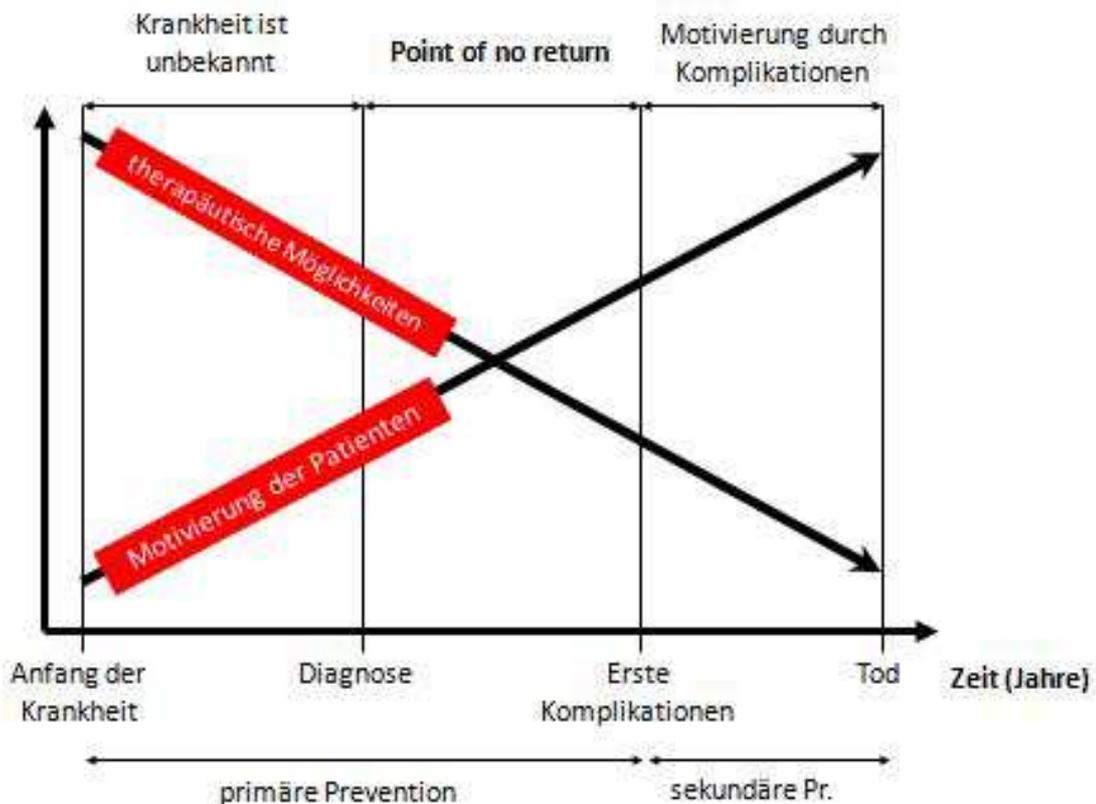


Abbildung: Die Nierenkrankheit führt lange zu keinen Beschwerden oder Symptomen, deswegen ist die Motivation der Patienten niedrig. Wo bereits Beschwerden und Symptome auftreten, sind die Therapeutischen Möglichkeiten schon gering. Desweiteren wäre aber eine primäre Prävention nur im symptomfreien Stadium möglich.

Der Arzt, der sich mit Nephrologie beschäftigt, muss auch die typische Eigenschaft der Nierenerkrankungen bewältigen, nämlich dass diese Krankheiten ihr Natur wegen der sich explosionsartig verbessernden therapeutischen Möglichkeiten rasch verändern. Deswegen nimmt auch die Bedeutung des Erkennens in einer frühen Phase der Krankheit zu. (Abbildung).

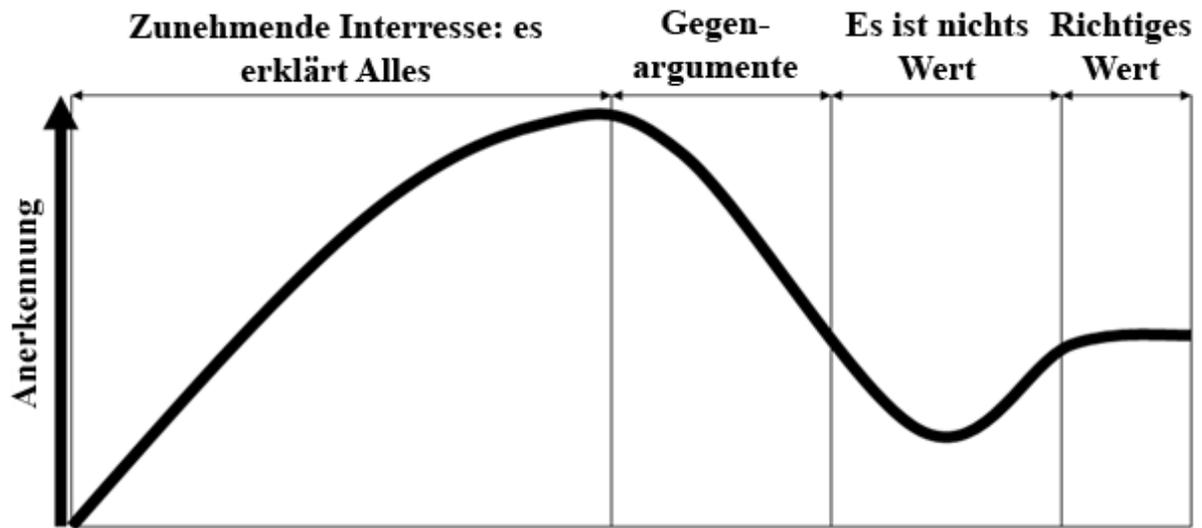


Abbildung: Die Natur der klinischen Kenntnisse. Es ist ansichtig, dass anfangs die Begeisterung über neue Kenntnisse dominiert.. Der Verlauf der Nierenkrankheiten kann sich mit den zunehmenden therapeutischen Möglichkeiten verändert werden, weshalb auch die Anerkennung einzelner diagnostischen und therapeutischen Methoden sich verändert.

Kapitel 2.

Diagnostische Maßnahmen anhand der wichtigsten klinischen Syndrome

Dr. István Wittmann

Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung in Nierenkrankheiten

Anamneseerhebung

Die Familienanamnese ist bei der Diagnose von **vererbbaeren Nierenkrankheiten** (wie z.B. polyzystische Nierenkrankheit, Alport Syndrom) von der Bedeutung. Es ist nicht genügend zu fragen, ob jemand in der Familie einer Nierenersatztherapie (Dialyse, Transplantation) unterzogen wurde, man sollte auch fragen, ob jemand einen Bluthochdruck im Jugendalter und/oder mit Blutdruckwerten über 200 mmHg hatte.

Bei den früheren Krankheiten sollte man auch darauf eingehen, ob der Patient als Jugendlicher einen **Bluthochdruck** mit werten über 200 mmHg hatte, oder ob er einen herausragenden Blutdruck mit Lungenödem vorzeigte (das kann ein Zeichen einer Nierenarterienstenose sein).

Hat der Patient **Hämaturie** bemerkt (frisches rotes Blut im Urin kann ein Zeichen einer Koagulananzstörung, Infektion, Tumor, Verletzung der unteren Harnwege oder Papillanekrose sein; ein dunkelbrauner Urin kann auf eine obere Harnwegblutung hindeuten, weil der Urin der sich länger in der Harnblase aufhält, sich braun verfärbt)?

Hat der Patient eine Veränderung in der **Menge vom Urin** bemerkt (eine Verminderung kann ein Zeichen der Niereninsuffizienz, eine Zunahme ein Zeichen von Diabetes Mellitus, oder einer kompensatorischen Polyurie sein)?

Die Veränderung der Verteilung der Harnmenge während der Tageszeiten: Hat er Nykturie bemerkt? Vorsicht: die häufigste Ursache der Nykturie ist Herzversagen, aber im Hintergrund können auch Infektionen, Prostatakrankheiten, osmotische Diurese wegen Zuckerkrankheit, Diabetes insipidus, oder eine kompensatorische Polyurie stehen!

Hatte der Patient **wiederkehrende Harnwegsinfektionen gehabt**? Hatte er einen stinkenden (infektionsbedingt) oder schaumigen (Proteinurie-bedingt) Urin gehabt?

Hatte der Patient Symptome, die auf **Probleme beim Wasserlassen** hindeuten: Inkontinenz oder Schwierigkeiten am Anfang vom Wasserlassen (Prostataerkrankung).

Schmerzen: Kolikartige Flankenschmerzen, die in die pubische Region ausstrahlen (Nierenstein, Papillennekrose und -ablösung). Dumpfe Flankenschmerzen (ohne Fieber: z.B.

in einer akuten Glomerulonephritis; mit Fieber: in einer akuten Pyelonephritis). Unterbauchschmerzen (Blase oder Krankheiten der unteren Harnwege).

Körpergewichtveränderung: Hat der Patient an Gewicht zugenommen, und zur selben Zeit auch Ödeme entwickelt (nephrotisches Syndrom, Nierenversagen)? Hat er an Gewicht verloren (langsam: in chronischen Niereninsuffizienz, schnell: wegen Exsiccose)?

Beim Verdacht von **Nierenerkrankungen, die eine Systemerkrankung begleiten:** Hat der Patient kardiovaskuläre Erkrankung, hohe Blutzuckerwerte, Fieber oder Subfebrilität, Muskelschmerzen, Exantheme, Hämoptö, Alkohol-bedingte Leberkrankheit?

Auch die **berufliche Anamnese** sollte bearbeitet werden. Giftstoffe sind häufig auch nephrotoxisch, wie auch manche Infektionen Nephrotoxisch sind, z.B. Leptospirose, Hantavirus infektionen sind häufiger unter Personen, die im Wald oder auf dem Feld arbeiten.

Rauchen: Das Rauchen kann das Risiko von sämtlichen Nierenerkrankungen erhöhen, und derer Progression beschleunigen. Die Dosis sollten immer in „Packungsjahren“ angegeben werden.

Alkohol- und Drogenabusus: Alkoholiker sind sensitiv gegen manche Medikamente, z.B. kleine Dosen von Paracetamol können zugleich Leber- und Niereninsuffizienz bezwingen (die Expression von Zytochrom P450 IIE1, dem Alkohol-Isoenzym wird auch in der Niere erhöht). Heroin-Nutzer haben ein erhöhtes Risiko für fokale segmentale Glomerulosklerose.

Schwangerschaftsanamnese: Widerkehrende spontane Aborte können auf ein Antiphospholipid Syndrom hindeuten. Wenn die Proteinurie, die während der Schwangerschaft angefangen hat, auch nach der Geburt bleibt, sollte eine Nierenbiopsie durchgeführt werden. Die Krankheit, die als Schwangerschaftsdiabetes (Gestationsdiabetes) beginnt, kann in eine, nach der Geburt auch bleibende Typ 1 oder Typ 2 Diabetes übergehen, das zu Nierenschaden führen kann.

Medikamentöse Behandlung und diagnostische Untersuchungen: Die in der Anamnese auftauchenden Medikamente können nephrotoxisch sein, und die Röntgenuntersuchungen mit Jod-Kontrastmittelgabe können auch einen Nierenschaden hervorrufen.

Körperliche Untersuchung

Inspektion

Hautsymptome die durch Nierenkrankheiten bedingt sind: An erster Stelle sollte man die urämische Haut erwähnen, die anämisch, grau, trocken, und mit Suffusionen versehen ist.

Systemerkrankungen oder andere Krankheiten, in denen es sowohl Haut- als auch Nierenbeteiligung zu beobachten ist: Die Nierenkrankheit kann die Hautsymptome aller systemischen Erkrankungen begleiten, in denen es auch eine Nierenmanifestation gibt. Zum Beispiel das Rubeosis Diabeticorum, die vaskulitische Hautläsionen, die Gelbsucht in dem Hepato-renalen Syndrom usw.

Schmerzempfindlichkeit bei der Perkussion, und die Palpation

Die Nieren sind schmerzempfindlich in einer bakteriellen Infektion, in der akuten Phase einer Autoimmunentzündung, bei Nierensteinen. Bei der Palpation des Bauchs können wir die ptotische oder vergrößerte Niere erreichen, und sie kann bei der Ballotation empfindlich bei einer Entzündung sein. Die gespannte Blase kann Schmerzempfindlichkeit bei der Palpation vorzeigen, ein Anasarca kann in einem nephrotischen Syndrom oder in Niereninsuffizienz palpiert werden. Der Puls an den unteren Extremitäten kann bei einer Claudication intermittens, die eine ischämische Nierenerkrankung begleitet, fehlen.

Auskultation

Ein schwirrendes Gefäßgeräusch kann bei einer Nierenarterienstenose über der Arteria renalis gehört werden.

Diagnose anhand der Nierengrößen, die bildgebenden Verfahren

Eine mögliche Betrachtungsweise bei der Diagnostik von Nierenkranken geht von der Größe der Nieren aus. Daraus kann man eine Schlussfolgerung nicht nur auf die Krankheit, sondern auch die Dauer derer Bestehen und auf ihre Progressivität ziehen. Deswegen ist es richtig, wenn wir bei der Diagnostik der Nierenkrankheiten eine Ultraschalluntersuchung fordern, die die numerischen Daten der Nierendurchmesser auch angibt. Befriedigen wir uns nicht mit einer Ultraschallbeschreibung von ‚Niere normal‘. Tabelle zeigt die klinischen Syndrome nach Nierengrößen gerichtet.

Tabelle: Die wichtigsten klinischen Syndrome

1. Syndrome der Nierenvergrößerung
 - a. Hyperfiltrationssyndrom
 - b. Andere Syndrome mit Nierenvergrößerung
 - i. Iniziale Nierenvergrößerung
 1. Beidseitig
 - a. Akutes GN Syndrom
 - b. Rasch progredientes GN Syndrom
 - c. Syndrom der akuten tubulointerstitiellen Nephropathie
 - d. Akuter Nierenschaden
 2. Einseitig
 - a. Syndrom der akuten Harnwegsinfektion
 - b. Nierenvenenthrombose (oft in Nephrose)
2. Progressive Syndrome mit Schrumpfen:
 - a. Chr. GN Syndrom
 - b. Nephrotisches Syndrom
 - c. Nephroso-Nephritisches Syndrom
 - d. Chr. tubulointerstitielle Nephropathie
 - e. Nierenarterienstenose (ischämische NP)
 - f. Syndrom der chr. Niereninsuffizienz
3. Nicht progressiv - ohne Nierengrößenveränderung:
 - a. Oligosymptomatische Krankheitsbilder

Bei der Ultraschalluntersuchung ist neben der Größe der Nierendurchmessern auch der Zustand der Nierenoberfläche wichtig, so können grobe, narbige Verzerrungen der Oberfläche auf eine chronische Pyelonephritis hindeuten, wenn daneben auch eine Kalzifikation des Parenchyms besteht, kann Analgetikumnephropathie in Frage kommen. Die Ultraschalluntersuchung kann verifizieren, dass der Patient nur eine Niere hat, sowie auch eine anormale Lage oder pathologische Beweglichkeit (Ptose) der Nieren, pathologische Strukturen in den Nieren (Steine, Tumore, Zysten), Abnormalitäten in der Densität des Nierenparenchyms (z.B. Kalzifikation in der Medulla: Hyperparathyreose, Sarkoidose usw.; Kalzifikation in dem Kortex: chronische Glomerulonephritis). Mittels

Ultraschalluntersuchung kann man auch Blutung oder mittels Doppler-Ultraschall AV-Shunt nach einer Biopsie erobern. Die Doppeluntersuchung hilft auch beim Nachweisen einer Nierenarterienstenose (mit herkömmlichen Ultraschall können wir Schrumpfniere beobachten) und bei der Diagnose der Thrombose der Vena renalis (mit herkömmlichen Ultraschall können wir eine akute Nierenvergrößerung detektieren).

Um die Nierengrößen anzugeben, brauchen wir im Allgemeinen kein weiteres bildgebendes Verfahren, aber diese Verfahren können gebraucht werden, damit wir auch andere Details darstellen können. Bei der Diagnose der Nierenkrankheiten wird die intravenöse Urographie durch die Computertomographie und durch das MRT in den Hintergrund geschoben. Die konventionelle renale Angiographie ist die meist zuverlässige Methode für die Diagnose der Nierenarterienstenose. Das Isotop-benutzende bildgebende Verfahren, die Nierenzintigraphie ist ein Prozess, das heutzutage selten, für die Diagnose der Nierenembolisation eingesetzt wird. Dasselbe gilt für die andere Isotopuntersuchung, die Kamerarenographie, das auch heute noch für die Diagnose einer Reflux benutzt werden kann.

Syndrome der Nierenvergrößerung

Hyperfiltrationssyndrom und Schätzung der glomerulären Funktion

Es ist ein Syndrom, das für die frühe Phase der diabetischen Nephropathie besonders charakteristisch ist, aber auch in anderen Nierenerkrankungen (z.B. in der Nierenbeteiligung durch Obesität oder Bluthochdruck) vorkommt, mit Vergrößerung der Nieren, mit Serumkreatininwerten unterhalb des Normbereichs, oder einem anormal erhöhten GFR und einem beschwerdefreien Zustand des Patienten einhergeht.

Heutzutage wird die glomeruläre Funktion der Niere nicht mehr durch die Serumkreatininmessungen selber, sondern viel mehr durch das daraus abstammende geschätzte GFR, oder durch andere Bestimmungen, die fähig sind das GFR zu messen (endogenes Kreatinin Clearance, Isotop-Clearance) charakterisiert. Für die Schätzung des GFR (geschätztes GFR oder aus der Englischen Terminologie estimated GFR, eGFR) wird heute die CKD-EPI Formel benutzt, die auch zur Diagnose der Hyperfiltration benutzt werden kann (siehe auch den Kapitel über diabetische Nephropathie).

Die Hyperfiltration kann durch eine anormale Albuminurie begleitet werden (siehe unten). Sie kann auch bei einer stark erhöhten Eiweiß- oder Aminosäurezufuhr beobachtet werden, z.B. bei Bodybuildern. Eine spezielle Form dieses Syndroms ist, wenn aus irgendeiner Ursache der Patient nur eine Niere hat, und diese Niere wegen der vermehrten Belastung eine kompensatorische Vergrößerung, eine Hyperfiltration zeigt, ohne dass sich im

Allgemeines das GFR zugleich erhöhen würde. Die Hyperfiltration führt zu einer Belastung der Nieren, und erhöht wahrscheinlich die Möglichkeit der Progression der Nierenerkrankung. Eine schematische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Hyperfiltration und Nierenfunktionsverminderung wird in Abbildung gezeigt.

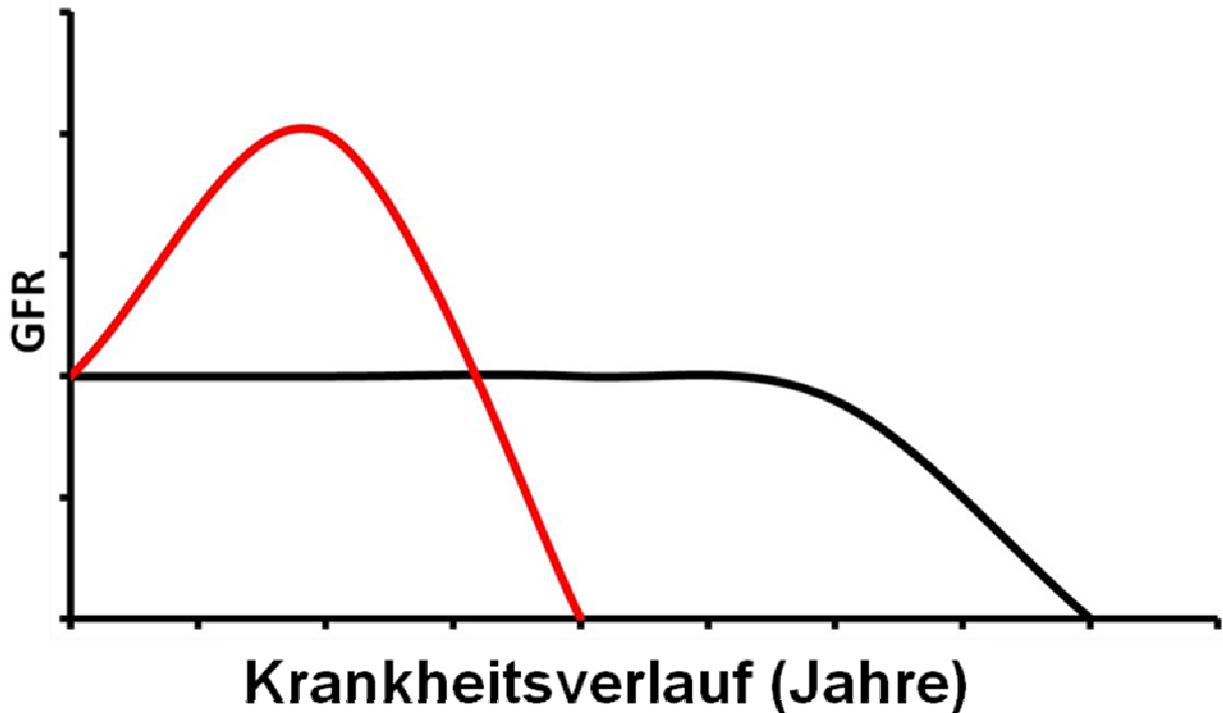


Abbildung: Schematische Darstellung über die Rolle der Hyperfiltration (rote Linie) in der Entwicklung des Nierenversagens.

Andere Syndrome mit Nierenvergrößerung

Man kann in Amyloidose, in multiplen Myelom beidseitige, in Nierentumoren oder Hydronephrose im Allgemeinen eine Einseitige, in zystischen Nierenerkrankungen ein- oder beidseitige Vergrößerung der Nieren beobachten. Die bildgebenden Verfahren helfen in der Differenzialdiagnose, aber um die Amyloidose und die anderen, mit Hyperfiltration einhergehenden Krankheiten auseinander zu halten, sind auch andere Untersuchungen nötig.

Syndrome mit einer inziellen akuten Nierenvergrößerung

In vielen akuten infektiösen und nicht-infektiösen Nierenerkrankungen und auch in einer Nierenvenenthrombose kann man Vergrößerung der Nieren beobachten, die sich nach der Heilung der Krankheit normalisiert.

Akutes Glomerulonephritis Syndrom

Es handelt sich um ein Syndrom mit einer glomerulären Hämaturie (glomHU, Abbildung), einer mäßigen (<1g/Tag) Proteinurie (PU), Verschlechterung der Nierenfunktion (GFR↓), Bluthochdruck (RR↑), Nierenvergrößerung und einem periorbitalen Ödem (Oe) einhergeht.

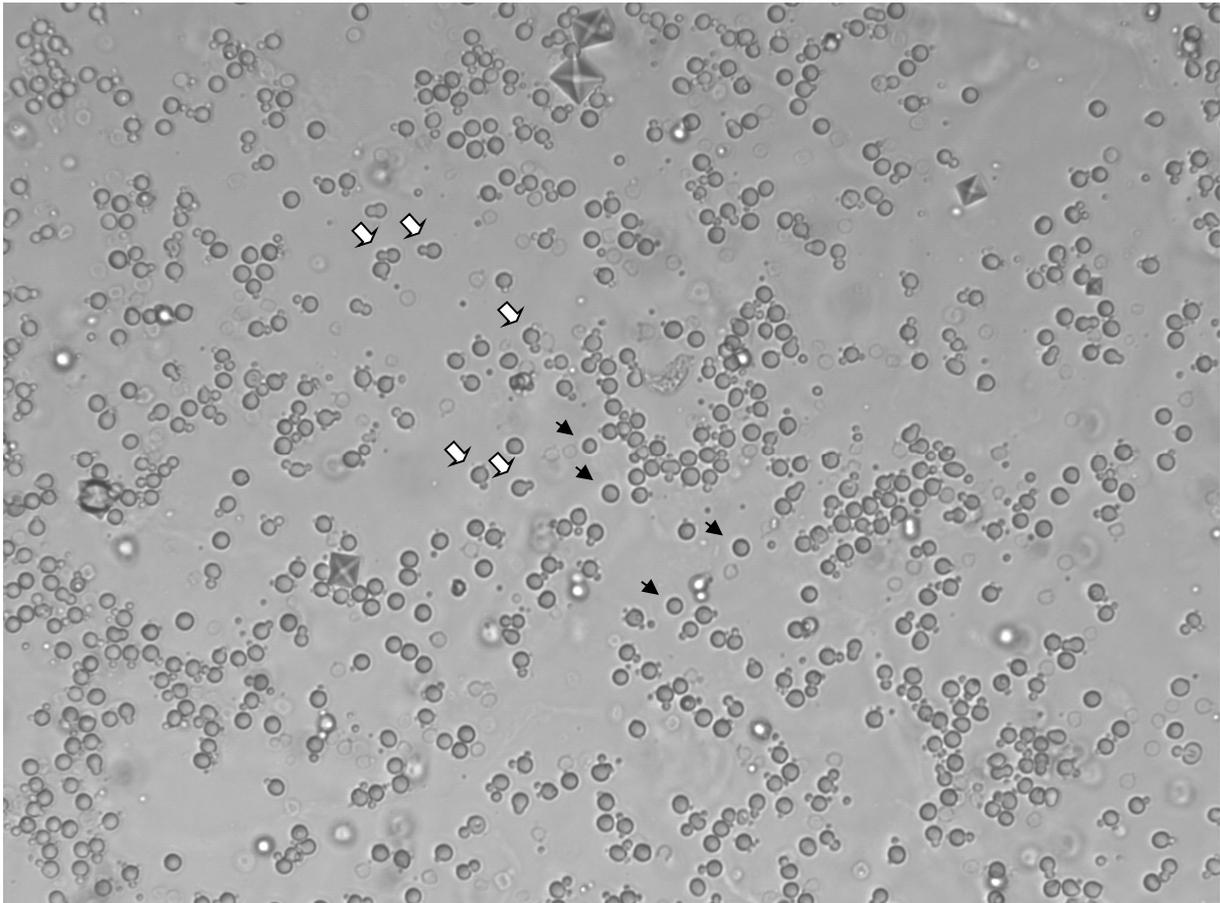


Abbildung: Rote Blutkörperchen im Urinsediment. Die dicken leeren Pfeile deuten auf glomeruläre rote Blutkörperchen, die schwarzen Pfeile auf Blutkörperchen mit einer normalen Morphologie.

Rasch progredientes Glomerulonephritis Syndrom

Die Symptome sind dieselben wie bei der akuten Glomerulonephritis (glomHU, PU, Oe, GFR↓, RR↑) aber die Verlust des GFR ist sehr schnell, in Wochen oder Monaten kann sich eine terminale Niereninsuffizienz entwickeln, während die Nieren immer nur noch vergrößert oder normal groß sein können.

Syndrom der akuten tubulointerstitiellen Nephropathie

Es ist eine Gruppe von Krankheiten, die sich nach Medikamenten- oder Infektexposition entwickeln, mit einer entzündlichen oder hypersensitiven Reaktion einhergehen, entweder oligurisch oder nicht oligurisch sind, einen Anstieg in Serumkreatinin, manchmal Eosinophylie, einen Anstieg in IgE-Spiegeln, eine nicht-glomeruläre Hämaturie, Leukozyturie, epitheliale Zylindrurie, nicht-diabetische Glucosurie, Aminoazidurie, tubuläre Proteinurie und Nierenvergrößerung verursachen.

Akuter Nierenschaden

Es sind Zustände, die mit einer raschen (sich innerhalb Stunden oder Tagen entwickelnden) Verschlechterung der Nierenfunktion (aus einem prärenalen, postrenalen oder renalen Grund) sind, die sich häufig anderen Organschäden anschließen, und zu Veränderungen in Flüssigkeit und den Elektrolyten führt, von denen die postrenale und renale Form mit einer Nierenvergrößerung einhergehen kann.

Syndrom der akuten Harnwegsinfektion

Nicht die akute Pyelitis, aber die Pyelonephritis kann durch Fieber, Schüttelfrost, Flankenschmerzen, nicht-glomeruläre Hämaturie, Pyurie, systemischen Entzündungszeichen, und – wenn es sich um einen ascendierenden Infekt geht – durch dysurische Beschwerden begleitet werden.

Syndrom der Nierenvenenthrombose

Die akute Nierenvenenthrombose ist ein Syndrom, das durch Flankenschmerzen, Brechreiz, Erbrechen, Leukozytose, HU, PU oder bei einem schon proteinurischen Patienten durch einen Anstieg in der Proteinurie begleitet werden kann. Wenn es sich um einen Patienten mit einer Einzelniere handelt, dann kann es auch rasch zu einem Nierenversagen führen.

Progressive Syndrome mit Schrumpfen der Nieren

Syndrom der chronischen Glomerulonephritis

Eine Gruppe der bei dem akuten Glomerulonephritis (HU, PU, Oe, GFR↓, RR↑) erwähnten Krankheiten, die einen langen (durch Jahre oder Jahrzehnte) Verlauf haben, eine unterschiedliche Progression aufweisen, und die progressive Sub-gruppe von deren Schrumpfnieren aufweist.

Das nephrotische Syndrom

Die progressive Sub-gruppe kann auch zu Schrumpfnieren führen. Zwei Ausnahmen können erwähnt werden, die heutzutage immer seltenere diabetische Nephrose und die früh auftretende Amyloidose, die Nieren können nämlich in den zwei Krankheiten lange groß sein, und schrumpfen nur sehr langsam. Die wichtigsten Symptome sind PU im nephrotischen Bereich ($>3,5$ g/Tag), Hypoproteinämie, Hypalbuminämie, generalisierte Oe, Dyslipidämie, und eine vermehrte Blutgerinnung (Thromboseneigung).

Syndrom der Nephroso-nephritis

Man kann dieses Syndrom diagnostizieren, wenn die Symptome der Glomerulonephritis und die der Nephrose zusammen auftreten, d.h. es gibt glomHU, PU($>3,5$ g/Tag), Oe (generalisiert), GFR↓, RR↑, Hypoproteinämie, Hypalbuminämie, Dyslipidämie und Thromboseneigung. Die progressive Sub-gruppe führt zu Schrumpfnieren.

Syndrom der chronischen tubularen Nephropathie

Die Krankheitsgruppe tritt nach Analgetika-Einnahme, bei einem Reflux oder einer Obstruktion in den Harnwegen auf, führt zu einer nicht glomerulären Hämaturie, Leukozyturie, tubuläre Epithelzylinder Ausscheidung, milde tubuläre PU, Glukosurie, Aminoazidurie und Schrumpfnieren.

Nierenarterienstenose (ischämische Nephropathie)

Kann unterschiedliche Symptome hervorrufen, in denen alle es eine kleinere Niere auf der betroffenen Seite gibt:

1. Bluthochdruck (sekundär), mit einem akuten Nierenversagen, das durch die Behandlung der Hypertonie durch einen RAAS-Hemmer präzipitiert werden kann.
2. Ein Patient mit einer bekannten Nierenarterienstenose, der wegen der ischämischen Nephropathie eine langsame Verschlechterung der Nierenfunktion (GFR-Verlust) aufweist.
3. Eine schwere Bluthochdruckkrankheit, mit GFR-Verlust und Lungenödem-Neigung.
4. Ein im Allgemeinen alter, atherosklerotischer Patient mit einem verminderten GFR, der eine abrupte Abfall im GFR aufweist, das darauf hindeutet, dass die Stenose sich komplettiert hat.

Chronische Niereninsuffizienz

Bei der chronischen (terminalen) Niereninsuffizienz sind neben den Schrumpfnieren die Verfärbung (anämisch, grau) der Haut, Juckreiz, Brechreiz, Appetitlosigkeit, Blutungsneigung, Ödeme, Pleuritis, Perikarditis, Bluthochdruck, Hypoxie, neurologische Zeichen, Infektionsneigung, Verminderung der Urinausscheidung, Zeichen einer extraossealen Kalzifikation, unter den Laboruntersuchungen ein Anstieg der Serum Kreatinin-, Kalium-, Harnstoff-, Phosphat, Parathormonspiegel, eine Verminderung des Serum Kalziums und der D-vitaminspiegel, Dyslipidämie, eine metabolische Azidose, eine normozytäre und normochrome Anämie charakteristisch sind.

Nicht-progressives Syndrom ohne Nierengrößen-Veränderung

In den nicht progressiven Formen der chronischen Glomerulonephritis, des nephrotischen Syndroms und der Nephroso-nephritis, gibt es keine Veränderung der Nierengrößen.

Oligosymptomatische Krankheiten

Die Krankheiten, die nur eine glomHU, oder nur eine PU, oder glomHU+PU erzeugen, ohne Symptome einer Glomerulonephritis oder einer Nephrose, sind in der Regel gutartig, d.h. sie zeigen keine Progression und führen nicht zu Schrumpfnieren.

Nierenbeteiligung in Syndromen mit Beteiligung mehrerer Organe

In einer Nierenerkrankung können die Symptome der Nierenkrankheit von Symptomen oder Beschwerden begleitet werden, die auf die Erkrankung eines anderen Organs hindeuten, wie z.B. in dem **pulmorenalen Syndrom** Hämaturie mit Hemoptö (in Vaskulitiden oder in Goodpasture Syndrom), im **Niere-Leber Syndrom** Zeichen der Leberinsuffizienz mit Zeichen der Niereninsuffizienz (z.B. im hepato-renalen Syndrom). **Im Hintergrund der Niere**-Haut, Niere-Gastrointestinalum und die Niere-Zentralnervensystem **Syndrome** können am häufigsten systemische Autoimmunerkrankungen (z.B. SLE, Vaskulitis, Amyloidose, Hypereosinophylie Syndrom, Kryoglobulinämie), oder andere systemische Erkrankungen (z.B. Infektionen, hereditäre metabolische Krankheiten) stehen. Das akute Nierenschaden ist häufig ein Teil des akuten **Multi-Organfailure Syndroms**.

Das **Niere-Herz Syndrom** weicht von den obengenannten ab, weil es sowohl in der Pathogenese als auch in der Wichtigkeit anders ist, als die anderen Syndrome. Für die Entwicklung gibt es mehrere Möglichkeiten: es kommt vor – und das ist die häufigste und

auch wegen des Praxis und der Mortalität wichtigste Form – dass zur selben Zeit vaskulo- und nephrotoxische Noxen parallel zu Herz-Kreislauf- und Nierenschäden führen, z.B. in Bluthochdruck, oder in Diabetes, in Adipositas. Es gibt auch eine gewisse Form, wobei eine kardial-bedingte Krankheit (z.B. Minderperfusion der Nieren durch eine chronische Herzrhythmusstörung) eine Nierenkrankheit hervorruft, oder aber kommt es auch vor, dass eine auf die Nieren lokalisierte Erkrankung (z.B. eine chronische Glomerulonephritis durch die Einschränkung des GFR und durch die Retention der Giftstoffe) einen vaskulären Schaden hervorruft.

Klinische Syndrome, Diagnose und Behandlung

Die Schwierigkeit der Diagnose und der Therapie der Nierenkrankheiten wird dadurch verursacht, dass die Bestimmung des klinischen Syndroms nicht unbedingt die für die Behandlung benötigte Diagnose bedeutet. Nach der Diagnose des klinischen Syndroms müssen wir entscheiden, ob eine histologische Untersuchung für die kausale Therapie nötig ist, weil diese immer die beste Behandlung ist (siehe mehr detailliert im Kapitel über die Nierenbiopsie). Wenn wir an der Meinung sind, dass keine histologische Untersuchung erfolgt, kommen wir auf anderen Wegen zur Ursache der Krankheit und zur Möglichkeit einer ätiologischen Therapie. Durch die Nierenbiopsie gewinnen wir eine histologische Diagnose, aber es zeigt auch nicht immer die Ursache der Krankheit, aber im Besitz der Histologie können wir danach gezielt suchen. Letztendlich gibt es einen großen Teil der Nierenkrankheiten, in dem wir keinen Grund finden können, in diesen Fällen redet man von einer „primären“ oder idiopathischen Nierenerkrankung, aber anhand früheren Studien wissen wir schon, welche „empirische“ Behandlungen in diesen Fällen am meisten angemessen sind. Die auf die Syndrome basierte Diagnostik der Nierenkrankheiten wird auf Abbildung dargestellt.

Diagnosestellung in Nierenkrankheiten

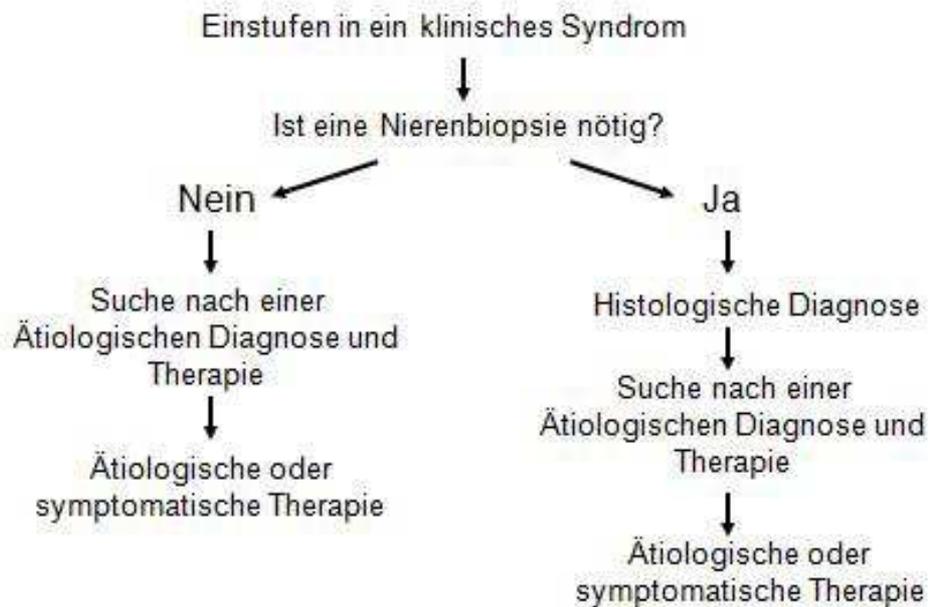


Abbildung: Die aus dem klinischen Syndrom ausgehende Erstellung der nephrologischen Diagnose und die Indikation der Therapie.

In Abbildung ist gut sichtbar, dass in der Nephrologie sowohl die Diagnostik des klinischen Syndroms, als auch die histologische Diagnose und die ätiologische Diagnose nötig sein kann, damit der Patient die beste Behandlung bekommt.

Kapitel 3.

Glomerulonephritiden

Dr. Tibor Kovács

Glomeruläre Nierenerkrankungen, die in den meisten Fällen teilweise einen immunologischen Pathomechanismus aufweisen, werden zusammenfassend als Glomerulonephritiden bezeichnet, obwohl eine klassische Entzündung (-itis) in den Glomeruli nicht in jedem Krankheitsbild zu beobachten ist. Erbliche und ererbte glomeruläre Erkrankungen (z. B. Alport Syndrom), nicht entzündliche, durch Systemerkrankungen verursachte glomeruläre Veränderungen (z. B. diabetische Nephropathie, Amyloidose) werden in anderen Kapiteln des Skripts diskutiert. Nach einigen Autoren wäre die Verwendung des Ausdrucks Glomerulopathie/Nephropathie mehr relevant (z. B. membranöse Glomerulonephritis oder membranöse Glomerulopathie).

Glomerulonephritiden können wie folgt eingeteilt werden:

1. nach Ätiologie
2. nach Pathogenese
3. nach dem histologischen Bild
4. nach dem klinischen Bild

Die Einteilungen werden im Folgenden vorgestellt, aber die detaillierte Schilderung der Krankheiten erfolgt - wie in der internationalen Literatur üblich - nach dem klinischen Bild.

Einteilung nach Ätiologie

Primäre oder idiopathische Glomerulonephritis, wenn systemische oder andere Grunderkrankungen nicht nachweisbar sind.

Sekundäre Glomerulonephritis, wenn sie sich mit einer systemischen oder einer anderen Grunderkrankung verbindet.

- Autoimmun-Erkrankungen (z. B. SLE, Morbus Wegener, Vaskulitis),
- Infektionen (z. B. Bakterien: β -hämolyisierende Streptokokken, Viren: Hepatitis B, C, HIV, Parvovirus B19, Parasiten: Malaria, Schistosomiasis),

- Malignität (Karzinome: Lunge, Gastrointestinaltrakt; lymphoproliferative Erkrankungen)
- Stoffwechselkrankheiten (Diabetes mellitus, Atherosklerose)
- Medikamentenassoziierte Form (Gold, Penicillamin, ACE-Hemmer, NSAR).

Einteilung nach Pathogenese

- Glomeruläre Ablagerung zirkulierender Immunkomplexe, oder in situ Bildung des Immunkomplexes.
- Bildung von Antikörpern gegen glomeruläre Basalmembran.
- Immunpathogenetische Erkrankung, Immunglobuline und Immunkomplexe sind jedoch nicht nachweisbar.

Einteilung nach dem histologischen Bild

Nicht-proliferative Glomerulonephritiden:

- Minimal-Change-Nephropathie
- Fokal segmentale Glomerulosklerose
- Membranöse Glomerulonephritis

Proliferative Glomerulonephritiden:

- Mesangioproliferative Glomerulonephritis (IgA Nephropathie)
- Membranoproliferative Glomerulonephritis
- Diffus proliferative Glomerulonephritis
- Glomerulonephritis mit Halbmondbildung (crescentic)

Einteilung nach dem klinischen Bild

1. **Symptomarme (oligosymptomatische) Krankheitsbilder** (ohne Einschränkung der Nierenfunktion, ohne Ödem und Hypertonie):

- Isolierte, milde Proteinurie (0,5-1 g/Tag),
- Isolierte mikroskopische (glomeruläre) Hämaturie,
- Milde Proteinurie mit mikroskopischer (glomerulärer) Hämaturie.

2. Das Syndrom der **akuten Glomerulonephritis** (Nephritis Syndrom) besteht aus: glomerulärer Hämaturie, milder (nicht nephrotischer) Proteinurie, periorbitalem Ödem, Hypertonie und Nierenfunktionseinschränkung.

3. **Rasch progrediente Glomerulonephritis:** Schneller Nierenfunktionsverlust innerhalb von Wochen oder Monaten, begleitet von nephritischen Symptomen.

4. **Chronische Glomerulonephritis:** persistierende Proteinurie eventuell mit Hämaturie, langsamer Nierenfunktionsverlust und Hypertonie.

5. Krankheitsbilder mit **nephrotischem Syndrom** (Proteinurie liegt dauerhaft über 3,5 g/Tag, was zur Hypalbuminämie und zum Ödem führt, und von Dyslipidämie und erhöhtem Thromboserisiko begleitet wird)– Siehe detaillierte Beschreibung im nächsten Kapitel.

6. **Nephroso-Nephritis:** Neben den nephritischen Symptomen ist in diesem Fall auch Nephrose zu beobachten.

Ad. 1.

Isolierte Proteinurie

Definition und Diagnose

Die Krankheit wird durch milde (< 1 g/Tag) Proteinurie, negatives Urinsediment, normalen Blutdruck und normale Nierenfunktion charakterisiert. Eine isolierte Proteinurie kann sich bei *Fieber, körperlicher Aktivität, Herzinsuffizienz vorübergehend* entwickeln (diese sind die sogenannten funktionellen Proteinurien), hinter denen eine hämodynamische Veränderung vermutet wird, beziehungsweise bei jungen Erwachsenen kann sie in einer sogenannten *orthostatischer Form* auftreten (bei aufrechter Körperhaltung auftretende Proteinurie, hinter der die erhöhte Lordose der jungen Erwachsenen, eventuell die Ptose der Nieren stehen kann). Im Falle einer orthostatischen Proteinurie ist im ersten Morgenurin keine Proteinurie zu beobachten, während tagsüber, nach regelmäßiger körperlicher Aktivität sich Eiweiß im Harn nachweisen lässt (ihre Menge < 1 g/Tag). Eine Nierenbiopsie wird durchgeführt, wenn ein komplettes Glomerulonephritis Syndrom entsteht, das heißt, wenn sich auch andere Symptome, z.B. Hypertonie, Nierenfunktionsverschlechterung entwickeln.

Therapie und Prognose

Die transiente, intermittierende oder orthostatische Form der isolierten Proteinurie weist auf einen benignen Prozess hin und benötigt nur eine regelmäßige Kontrolle.

Glomeruläre Hämaturie und milde Proteinurie

Definition

Symptomarme Krankheitsbilder können sich mit kontinuierlicher oder intermittierender glomerulärer Hämaturie eventuell gemeinsam mit einer milden Proteinurie melden, jedoch –wenigstens am Anfang - ohne Hypertonie und ohne Einschränkung der Nierenfunktion.

Diagnose

Diese Urin-Abnormitäten verursachen keine Beschwerden für die Patienten. In der Regel werden sie durch einfache Routine-Urinuntersuchung, gelegentlich eines Screenings (z.B. beim Blutspenden, bei arbeitsmedizinischen Eignungs- und Kontrolluntersuchungen). Es ist von großer Bedeutung, dass bei einem abnormen Urinbefund weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Wenn glomeruläre Hämaturie ohne Proteinurie zu beobachten ist, kann in erster Linie IgA Nephropathie im Hintergrund stehen, wenn glomeruläre Hämaturie sich mit Proteinurie meldet, kann am häufigsten IgA Nephropathie, seltener andere Glomerulonephritiden vorkommen. Ob in solchen Fällen eine Nierenbiopsie durchgeführt werden soll, gibt es keine einheitliche Stellungnahme. Dies kann dadurch erklärt werden, dass im signifikanten Anteil der Fälle die Veränderungen keine aktive, spezifische Behandlung benötigen, und keine Neigung zu Progression besteht. Für die Symptome verantwortliche Veränderung kann nur mit histologischer Untersuchung ermittelt werden.

Therapie und Prognose

Wenn weder Hypertonie noch Nierenfunktionseinschränkung vorliegen, reicht eine Betreuung, in solchen Fällen ist die Progression in der Regel sehr langsam. Bei länger andauernder symptomarmer Urin-Abnormitäten (> 1 Jahr), bei Entwicklung einer Hypertonie, beziehungsweise bei einer Einschränkung der Nierenfunktion soll die Durchführung der Nierenbiopsie in erster Linie für prognostische Zwecke erwogen werden. Die später zu diskutierende allgemeine nephroprotektive Behandlung kann auch in diesen Fällen empfohlen werden.

Immunglobulin A Nephropathie (IgANP)

Definition

Am häufigsten ist die mit persistierender oder remittierender glomerulärer (Mikro- und/oder Makro-) Hämaturie und/oder Proteinurie einhergehende chronische Glomerulonephritis, die sehr selten in Form einer Nephrose oder einer rasch progredienter Glomerulonephritis auftreten kann. Bei der histologischen Untersuchung wird die Erkrankung durch in erster Linie im Mesangium abgelagerte IgA Positivität gekennzeichnet.

Epidemiologie

Sie ist die häufigste Form der primären Glomerulonephritiden (10-50% der Fälle). Die Erkrankung kommt in verschiedenen Regionen der Welt mit unterschiedlicher Häufigkeit vor, was teils durch genetische/umweltbedingte Wirkungen, die Anwendung von/den Mangel an Urin-Screening-Programmen, beziehungsweise durch die Unterschiede in den Nierenbiopsie-Protokollen bedingt ist. Die Länder des Fernostens (z.B. Japan) weisen die größte Häufigkeit im Vorkommen auf. Nach unseren eigenen Daten beträgt die Inzidenz der Erkrankung im Komitat Baranya 1,9/100.000 Einwohner. Die Inzidenz der Erkrankung liegt in Westeuropa bei 8-40 Neuerkrankungen p.m.p. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (2-5:1) und die Erkrankung beginnt üblicherweise im jungen Erwachsenenalter. In einem kleineren Anteil der Patienten mit IgANP kann eine andere primäre Erkrankung im Hintergrund nachgewiesen werden, in diesen Fällen spricht man über sekundäre IgANP. Die wichtigsten sekundäre Ursachen sind in der untenstehenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle: Die häufigsten Ursachen der sekundären IgANP

<u>Systemerkrankungen:</u>	Purpura Schönlein-Henoch, SLE
<u>Rheumatologische Erkrankungen:</u>	Spondylitis ankylosans, rheumatoide Arthritis
<u>Leberkrankheiten:</u>	Leberzirrhose (in erster Linie alkoholische)
<u>Gastrointestinale Erkrankungen:</u>	Zöliakie, Morbus Crohn
<u>Hauterkrankungen:</u>	Dermatitis herpetiformis, Erythema nodosum

Beschwerden und Symptome

Schätzungsweise die Hälfte der Patienten (40-50%) entwickelt Makrohämaturie 1-3 Tagen nach dem Beginn einer oberen Atemwegsinfektion, was besonders für jüngere Patienten charakteristisch ist. Bei einem anderen großen Anteil der Patienten (30-50%) verläuft die Krankheit in symptomarmer Form (glomeruläre Mikrohämaturie und Proteinurie). In einem

geringeren Prozent der Patienten können Symptome der Nephrose (~5%) oder des sich schnell entwickelnden Nierenversagens (~5%) das klinische Bild beherrschen.

Diagnose

Zur Diagnose ist eine Nierenbiopsie notwendig. Bei der immunhistologischen Untersuchung der Nierengewebe sichert die Präsenz der im Mesangium der Glomeruli granulär abgelagerten IgA Immunkomplexe (und des Komplementfaktors C3) die Diagnose. Mesangioproliferative Glomerulonephritis ist das typische lichtmikroskopische Bild, es können sich jedoch von milden mesangialen Abnormitäten bis hin zu schweren, mit extrakapillären Halbmondbildung einhergehenden Veränderungen entwickeln.

Der genaue Pathomechanismus der Erkrankung ist noch nicht bekannt. Störung des IgA Immunsystems des Organismus kann im Hintergrund stehen, was von der klinischen Beobachtung unterstützt wird, nämlich dass die Erkrankung in einem beträchtlichen Anteil der Fälle nach einer – üblicherweise oberen – Atemwegsinfektion beginnt oder sich aktiviert.

Immer mehr Daten verstärken den Verdacht, dass die Glykosylierung der sogenannten Verbindungs- (hinge) Region in einer Untergruppe der IgA Moleküle (IgA1) geschädigt ist, infolge dessen ihr Galaktose- und Sialsäuregehalt abnimmt. Demzufolge verändern sich die physisch-chemische Eigenschaften des IgA1-Moleküls, was dazu führt, dass die geschädigten IgA1-Moleküle sich im Mesangium der Glomeruli ablagern. Diese abgelagerten IgA-Moleküle induzieren die Immunverteidigungsmechanismen des Glomerulus, unter anderem das Komplementsystem. Neben der mesangialen IgA-Deposition kann in einer ähnlichen Lokalisation immer eine C3-Deposition und sehr oft eine IgG-Ablagerung beobachtet werden. Es ist nicht genau bekannt, welche Faktoren die Geschwindigkeit der Verteidigungs-/Eliminierungsreaktion beeinflussen, aber der Schweregrad der histologischen Veränderungen hängt von diesen ab. Deshalb können sich vielfältige – die Prognose/den Ausgang der Erkrankung wesentlich beeinflussende – lichtmikroskopisch ersichtliche histologische Veränderungen entwickeln, unter denen die oben genannte mesangioproliferative Glomerulonephritis, neben der als diagnostisches Kriterium geltenden, in jedem Fall bemerkbaren mesangialen IgA-Deposition, die häufigste ist.

Weitere klinische Untersuchungen können zum Ausschluss der sekundären IgANP notwendig sein. Das IgA Immunsystem (z. B. Zöliakie) oder die Eliminierung der IgA-Moleküle (z. B. Leberzirrhose) sind durch diese Krankheiten ebenfalls betroffen.

Im Falle einer Purpura Schönlein-Henoch – die üblicherweise im Kleinkindesalter beginnt – können extrarenale Manifestationen (Purpura /Haut/, Polyarthralgie, kolikartige

Bauchschmerzen und gastrointestinale Blutung) der systemischen Immunkomplex-Vaskulitis beobachtet werden. Neben den Ursachen der sekundären IgA Nephropathie kann die Abgrenzung von einer Poststreptokokken-Glomerulonephritis ein differenzial-diagnostisches Problem darstellen, aber in diesem Krankheitsbild beginnt die Hämaturie 1-2 Wochen nach der Streptokokken-Infektion, wogegen bei IgANP entwickelt sich die Hämaturie 1-3 Tagen nach dem Beginn der Infektion (siehe oben).

Therapie

Jeder Patient soll eine renoprotektive Basistherapie erhalten, die aus folgenden Elementen besteht:

- RAAS-Hemmung, in erster Linie mit Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACEI), oder mit Angiotensin-Rezeptorblockern.
- Blutdruck soll unter 130/80 mmHg gehalten werden.
- Lebensstilveränderung (Aufhören mit dem Rauchen, Erreichen des idealen Körpergewichts, der Eiweißgehalt der Diät soll 0,8-1 g/kg KG/Tag nicht überschreiten, salzarme Ernährung).
- Der Harnsäurespiegel soll in den Zielbereich liegen.
- Bei Dyslipidämie sollen neben der entsprechenden Diät Statine verabreicht werden.

Die Tonsillektomie – wenn die Tonsillen als Herd in Frage kommen – kann nach unseren eigenen Daten den langfristigen Ausgang der Nierenerkrankung positiv beeinflussen. Andere Arbeitsgruppen berichteten über günstige Ergebnisse mit der Verwendung von Fischöl.

Bei nephrotischem Syndrom wird Steroid verabreicht. Bei schnellem GFR-Verlust kann Steroid+Cyclophosphamid Behandlung in Frage kommen. Bei sekundärer IgANP ist natürlich die Behandlung der im Hintergrund stehenden Grunderkrankung vorrangig.

Prognose

Nach 20 Jahren Verfolgung entwickelt sich bei 20-30% der Patienten eine terminale Niereninsuffizienz, deshalb sind Selektion und engere Betreuung der Progressoren notwendig.

Die Prognose der Erkrankung hängt vom Schweregrad der histologischen Veränderungen ab. Darüber hinaus ist die Prognose schlechter, wenn die Nierenfunktion bereits bei der Diagnose der Erkrankung eingeschränkt ist, bei Hypertonie, bei Patienten, die keine Episode von Makrohämaturie in der Anamnese haben, bei signifikanter Proteinurie (> 1 g/Tag), bei Rauchern, sowie bei Patienten mit metabolischen Abnormitäten (Adipositas,

Diabetes mellitus, Hyperurikämie, Dyslipidämie).

Der natürliche Ablauf der Erkrankung wurde in der nächsten Tabelle zusammengefasst.

Tabelle: Natürlicher Ablauf von IgANP.

20 Jahre nach dem Beginn (Nierenbiopsie):

20-30% entwickeln terminale Niereninsuffizienz.

40-50% zeigen eine sich langsam verschlechternde Nierenfunktion.

30-35% haben eine erhaltene Nierenfunktion.

Bei 50% der transplantierten IgANP Patienten kommt es zur krankhaften Ablagerung von IgA-Molekülen im glomerulären Mesangium ebenfalls in der transplantierten Niere, was den Verlust der Funktion der transplantierten Niere beschleunigen kann.

Nephropathie vom Typ der dünnen Basalmembran und Alport-Syndrom

Definition

Ihr klinisches Bild zum Zeitpunkt der Entdeckung ist dem der IgANP ähnlich, deshalb werden sie hier auch erwähnt. Beide sind erbliche Krankheiten, ausführlicher werden sie im Kapitel "Erbliche Nierenerkrankungen" diskutiert. Das Syndrom der dünnen Basalmembran geht mit Hämaturie einher, das Alport-Syndrom üblicherweise mit Hämaturie und Proteinurie.

Ad 2.

Das Syndrom der akuten (Glomerulo)nephritis

Das klinische Bild wird durch einen plötzlichen Beginn, die bereits erwähnte glomeruläre Hämaturie, eine milde (nicht nephrotische) Proteinurie, periorbitales Ödem, Hypertonie und Einschränkung der Nierenfunktion charakterisiert.

Tabelle: Ursachen der akuten Glomerulonephritis.

Infektionen
Akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis
Akute Postinfektiöse Glomerulonephritis (hervorgerufen durch andere Bakterien, Parasiten, Viren)
Endokarditis
Systemische Autoimmunerkrankungen
Vaskulitiden
SLE
Kryoglobulinämie
Primäre Glomerulonephritiden
IgA Nephropathie
Membranproliferative Glomerulonephritis

Akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis (Akute Postinfektiöse Glomerulonephritis)

Definition

1-4 Wochen nach einer sporadischen oder endemischen Infektion durch β -hämolisierende Streptokokken (oder durch andere Erreger) auftretende, in der Regel nach einer erfolgreichen Antibiotikabehandlung spontan sanierende akute glomerulonephritis (Akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis), die auch durch andere Erreger hervorgerufen werden kann (Akute Postinfektiöse Glomerulonephritis).

Epidemiologie

In den letzten Jahrzehnten, vielleicht seit Antibiotika in breiterem Umfang verwendet werden, kommt die durch β -hämolisierende Streptokokken verursachte klassische Krankheitsform viel seltener vor, aber die Proportion *anderer postinfektiösen Krankheiten* (Bakterien: Staphylokokken, Pneumokokkus, Legionellen, oder Viren: CMV, Coxsackie, EBV, oder andere Erreger: z.B. Toxoplasmose) hat zugenommen.

Symptome, Diagnose und Prognose

Nephritis Syndrom 1-4 Wochen nach einer Infektion (fallweise mit charakteristischem periorbitalem Ödem), ein erhöhter Antistreptolysin-Titer (in den durch Streptokokken verursachten Fällen) und ein verminderter C3-Komplement Wert können auf die Krankheit hindeuten. Bei Poststreptokokken-Glomerulonephritis steht eine Infektion mit einem spezifischen nephritogenen Stamm im Hintergrund. Durch die akute Infektion wird gegen die

bakteriellen Antigene eine Antikörperbildung hervorgerufen. Die Eliminierung der Immunkomplexe ist nach der Bindung von Antigen und Antikörper (aufgrund gewisser struktureller Faktoren der Anfälligkeit) gestört, deshalb lagern sich die zirkulierenden Immunkomplexe in den Glomeruli ab.

Immunkomplexe sind typischerweise *subendothelial* und mesangial zu finden. Die Ablagerung von Immunkomplexen provoziert humorale und zelluläre Immunreaktionen im Glomerulus, wodurch die typische mesangiale und endotheliale Zellproliferation (diffuse endokapilläre Glomerulonephritis) und die Invasion von Monozyten und Lymphozyten ausgelöst werden. Die durch Immunkomplexe verursachte Zellproliferation führt zu Einengung des Kapillarlumens. Dies führt zur schnellen Verminderung der GFR, was eine Natrium- und Wasserretention (Ödem) zur Folge hat, wodurch Bluthochdruck (Hypertonie) hervorgerufen wird.

Zehn bis 14 Tage nach einer oberen Atemwegsinfektion (z. B. Pharyngitis), beziehungsweise 3-4 Wochen nach einer Pyodermie (z. B. Impetigo) melden sich die Symptome, was sich durch die unterschiedliche – von der Eintrittspforte abhängige – zeitliche Länge der Immunkomplexbildung erklären lässt.

Abdominelle Ultrasonographie zeigt vergrößerte Nieren mit erhöhter Echogenität. Bei typischen Symptomen einer akuten Poststreptokokken-Glomerulonephritis kann auf die Nierenbiopsie üblicherweise verzichtet werden. Bei Kindern kommt es zu einer vollständigen Genesung in mehr als 90% der Fälle, aber bei Erwachsenen bleibt die Nierenfunktionseinschränkung (Azotämie) in 60-70% der Fälle bestehen. Bei atypischen Symptomen, ungewissem infektiösem Hintergrund – der in der Regel für die weniger typisch ablaufende, akute postinfektiöse Glomerulonephritis charakteristisch ist – kann die Diagnose nur durch eine Nierenbiopsie festgestellt werden.

Postinfektiöse Glomerulonephritis kommt heutzutage häufiger vor, als die oben diskutierte, klassische, akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis. Die vielfältigere Symptomatik der ersteren macht öfter eine Nierenbiopsie notwendig.

Therapie

Die akute Phase der Erkrankung dauert in der Regel 7-10 Tage lang. Die entsprechende antibiotische Behandlung führt durch die Eliminierung der bakteriellen Antigene und der Immunkomplexe zur Heilung, aber die typischen nephritischen Urinabnormitäten können noch monatelang, jahrelang anhalten. Aus diesem Grund sind noch über eine längere Zeit regelmäßige Kontrollen (Nierenfunktion, Blutdruck) empfohlen.

In der akuten Phase ist neben dem Antibiotikum eine symptomatische Behandlung (Flüssigkeitsbalance, Blutdruckbehandlung) empfohlen.

Akute Glomerulonephritis bei bakterieller Endokarditis

Definition

Diese Erkrankung tritt bei Herzklappen-Patienten, manchmal bei Schrittmacherpatienten auf, in anderen Fällen meldet sich die Erkrankung im Bild einer sogenannten Shunt-Nephritis. Diese letztere kann die Folge der Infizierung eines Shunts sein, der zur Drainage eines Hydrozephalus eingesetzt wird. Ihr Pathomechanismus (Infektion mit konsequenter Antigen-Antikörper-Reaktion und Immunkomplexbildung) ist dem der oben diskutierten Poststreptokokken-Glomerulonephritis ähnlich.

Symptome und Diagnose

Bei akuter Glomerulonephritis mit Fieber und Schüttelfrost soll man an diese Erkrankung denken. Bei von Herzschrittmacher-Trägern kann eine Kabelinfektion im Hintergrund stehen.

Therapie und Prognose

Durch eine adäquate antibiotische Behandlung wird die Erkrankung in der Regel geheilt, aber die Prognose ist wesentlich schlechter als die der akuten Poststreptokokken-Glomerulonephritis.

Ad 3.

Rasch progrediente Glomerulonephritiden (rapid progressive Glomerulonephritis = RPGN)

Definition

Bei dieser Krankheitsgruppe handelt es sich um Krankheitsbilder, die mit nephritischem Syndrom einhergehen, schnell, innerhalb von Wochen, Monaten zu Nierenversagen führen, und bei der histologischen Untersuchung extrakapillare Halbmondbildung ("crescent") zeigen. Sie muss von anderen Ursachen des Nierenversagens, die günstige Heilungseignung haben (akute tubuläre Nekrose, akute Poststreptokokken-Glomerulonephritis, akutes Nierenversagen durch Hantavirus-Infektion, usw.), abgegrenzt werden, was in manchen Fällen nur durch eine Nierenbiopsie möglich ist. Rasch progrediente

Glomerulonephritiden können nach der Ätiologie folgendermaßen eingeteilt werden (Tabelle):

1. RPGN durch Anti-Glomeruläre-Basalmembran-Antikörper(Anti-GBM-AK). Bei Lungenbeteiligung wird sie als Goodpasture-Syndrom bezeichnet.
2. RPGN durch Immunkomplexe (z. B. Kryoglobulinämie, Schönlein-Henoch-Vaskulitis, IgANP)
3. RPGN durch ANCA-Vaskulitis ("pauci immune", das heißt, dass die Immunhistologische Untersuchung negativ ist)

Tabelle: Ursachen der rasch progredienten Glomerulonephritis

<ul style="list-style-type: none"> • Anti-GBM-AK positive RPGN <ul style="list-style-type: none"> - mit Beteiligung von Nieren und Lungen (Goodpasture-Syndrom) - nur mit Nierenbeteiligung
<ul style="list-style-type: none"> • RPGN durch Immunkomplexe <ul style="list-style-type: none"> - Infektiöse und Postinfektiöse Krankheiten - Autoimmunerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ○ SLE ○ Purpura Schönlein-Henoch ○ essentielle Kryoglobulinämie - Primäre Glomerulonephritiden <ul style="list-style-type: none"> ○ IgA Nephropathie ○ Membranoproliferative Glomerulonephritis
<ul style="list-style-type: none"> • Immunhistologisch negative ("pauci immune") Formen <ul style="list-style-type: none"> - ANCA-assoziierte Vaskulitiden

Epidemiologie

Die klassische Form der RPGN ist die Glomerulonephritis verursacht durch Antikörper gegen die glomeruläre Basalmembran, deren Vorkommen 0,5-0,9/Millionen Einwohner/Jahr beträgt. Die weit häufigste Form der rasch progredienten Glomerulonephritis ist jedoch die ANCA-assoziierte Vaskulitis. Beispielsweise haben mikroskopische Polyangiitis und Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, früher Wegenersche Granulomatose genannt) eine Prävalenz von 2,5/100 000 Einwohner/Jahr in Europa, und diese

Krankheitsbilder gehen in 80-90% der Fälle mit Nierenbeteiligung einher. Rasch progrediente Glomerulonephritiden sowohl durch Anti-GBM-AK, als auch durch ANCA-assoziierte Vaskulitis sind bei der Europäischen-Population häufiger als bei anderen ethnischen Gruppen.

Symptome, Diagnose und Differenzialdiagnose

Die Krankheit beginnt im Allgemeinen mit unspezifischen Symptomen. Die Patienten fühlen sich niedergeschlagen, suchen den Hausarzt oft mit (viralen) infektiösen Symptomen (Myalgie, Appetitlosigkeit, erhöhte Körpertemperatur, Rückenschmerzen, usw.) auf, der an eine Infektion denkt. Neben Symptomen des sich schnell entwickelnden Nierenversagens (Übelkeit, Flüssigkeitsretention, Elektrolytstörungen, Hypertonie) deutet Hämaturie mit Hämoptyse auf diese schwere Erkrankung hin und führt zur richtigen Diagnose.

Hämaturie mit Hämoptyse kann sowohl für das klassische Goodpasture-Syndrom als auch für die Vaskulitiden mit Nieren- und Lungenmanifestation typisch sein (z.B. GPA). Bei RPGN soll zur Bestätigung beziehungsweise zum Ausschluss einer Lungenbeteiligung wenigstens eine Röntgenuntersuchung des Thorax durchgeführt werden, oft kommen jedoch weitere bildgebende Verfahren mit höherer Sensitivität (CT, MR) zum Einsatz.

Bei der Urinuntersuchung kann neben einer typischen glomerulären Hämaturie eine Leukozyturie nachgewiesen werden. Bei der Blutuntersuchung sollten folgende Werte bestimmt werden: Kreatinin, Elektrolyte, ANA, ANCA, Anti-ds-DNS-AK, Anti-GBM-AK und Kryoglobulin.

Im Hintergrund einer RPGN stehen in 60-70% der Fälle eine ANCA-assoziierte Vaskulitis, bei 10% ein Goodpasture Syndrom, und in 10-20% der Fälle andere Ursachen, wie beispielsweise Kryoglobulinämie, Purpura Schönlein-Henoch, SLE, usw. Es sollte auch erwähnt werden, dass die Anti-GBM-Antikörper-Krankheit nicht immer mit Lungenbeteiligung einhergeht, in diesem Fall spricht man nicht über ein Goodpasture Syndrom, sondern über eine Anti-GBM-Glomerulonephritis. Weiter kompliziert sich das Bild dadurch, dass die lineare IgG-Positivität die für die Anti-GBM-Antikörper-Krankheit charakteristisch ist, kommt oft auch bei Diabetes vor (aber in diesem Fall kann natürlich keine Halbmondbildung beobachtet werden), das heißt, dass der immunserologische Nachweis von Anti-GBM-AK zur Diagnosestellung wesentlich beiträgt, weil diese Untersuchung bei Diabetes immer negativ ist. Abdominelle Ultraschalluntersuchung zeigt vergrößerte Nieren mit erhöhter Reflektivität des Parenchyms.

Bei schneller Progression ist in der Regel die Durchführung einer Nierenbiopsie zur

Diagnose notwendig, was auch zur Differenzialdiagnose unentbehrlich ist.

Der erste Schritt der Halbmondbildung – die letztendlich den Gefäßknäuel im Glomerulus zusammendrückt, wodurch dessen Blutzirkulation, Entgiftung und Urinausscheidung verringert wird – ist die Verletzung der GBM oder der Bowman-Kapsel. Demzufolge gelangen Albumin, Zytokine und Wachstumsfaktoren in den Primärharn im Kapselraum, und von diesem Zeitpunkt an – unabhängig von der auslösenden Noxe – beginnt die Proliferation der parietalen Epithelzellen, die in der glomerulären Kapsel nach innen wachsen, sich vermehren und die typischen halbmondartigen Veränderungen ("crescent") erschaffen. Am Anfang bestehen die Halbmonde hauptsächlich aus Zellen (zellulärer Halbmond, "cellular crescent"), dann kommt es zu einer allmählichen fibrotischen Umwandlung (fibrozellulärer Halbmond, "fibrocellular crescent"), und letztendlich führt die vollständige Fibrose zum Absterben des Nierenkörperchens (fibröser Halbmond, "fibrotic crescent").

Parallel zur Schädigung der Glomeruli entwickelt sich eine Entzündung auch um die zum jeweiligen Glomerulus gehörenden Tubuli, infolgedessen werden auch die letzteren irreversibel geschädigt, und entsteht um sie herum eine Vernarbung ("interstitial fibrosis"). Der Befund der lichtmikroskopischen, histologischen Untersuchung der Glomeruli ist deshalb so wichtig, weil die immunsuppressive Behandlung (siehe unten) nur in der Phase der zellulären/fibrozellulären Halbmonde im Stande ist, die Vernichtung der Glomeruli anzuhalten, beziehungsweise rückgängig zu machen.

Behandlung und Prognose

Eine schnelle Diagnose, das heißt, die sofortige Durchführung und Auswertung einer Nierenbiopsie können die Nieren, in manchen Fällen (bei schweren Erkrankungen mit Beteiligung der Lungengewebe) sogar das Leben des Patienten retten.

Bei Anti-GBM-AK-Krankheit stellt Plasmapherese (zur Entfernung zirkulierender Anti-GBM-AK) neben der Gabe von Methylprednisolon und Cyclophosphamid die Therapie der ersten Wahl dar.

Bei einer RPGN durch Immunkomplexe wird im Falle einer postinfektiöser Glomerulonephritis die Gabe von Antibiotika und Methylprednisolon, im Falle einer SLE oder primären Glomerulonephritis die Gabe von Methylprednisolon und Cyclophosphamid empfohlen.

Auch bei einer rasch progredienter Glomerulonephritis durch Vaskulitis wird zum Erzielen der Remission die Kombination von Methylprednisolon und Cyclophosphamid oder

Rituximab (Rituximab statt Cyclophosphamid bei Therapieresistenz) empfohlen, beziehungsweise wenn Lungenbeteiligung und/oder Nierenversagen bestehen, dann ist auch Plasmapherese notwendig. Teil der Therapie der ersten Wahl ist die hochdosierte Steroidgabe (3-6x500-1000 mg/Tag Methylprednisolon i.v., kumulative Dosis: 1500-3000 mg), gefolgt von oraler Steroidbehandlung mit allmählicher Dosisreduktion (Prednison Anfangsdosis: 1 mg/kg KG/Tag). Cyclophosphamid kann sowohl intravenös (0,5 g/m²alle 2-3 Wochen, 3-6 Monate lang) als auch oral (1,5-2 mg/kg KG/Tag, 3-6 Monate lang) mit der gleichen Effektivität verabreicht werden, aber die intravenöse Gabe hat weniger Nebenwirkungen. Die übliche Rituximab-Dosis liegt bei 375 mg/m² 1x pro Woche für 4 aufeinander folgende Wochen. Nach dem Erreichen der Remission kann die Erhaltungstherapie mit Azathioprin (1-2 mg/kg KG/Tag) gesichert werden, jedoch bei Nebenwirkungen kann Mycophenolat-Mofetil eingesetzt werden. Die Erhaltungsdosis von Rituximab liegt bei 375 mg/m²alle 6 Monate.

RPGN ist eine bösartige Erkrankung. Eine vollständige Heilung kommt verschwindend selten vor, aber in vielen Fällen haben die Patienten für Jahre eine stabile, mild bis moderat eingeschränkte Nierenfunktion. Die Prognose wird durch die Höhe des Kreatininwertes zum Zeitpunkt der Diagnose, durch die Notwendigkeit einer Dialysebehandlung bestimmt, beziehungsweise dadurch, wie akut/frisch die in den Glomeruli ersichtlichen histologischen Veränderungen sind (siehe oben). Bei einem höheren Serumkreatininwert und bei einem dialysepflichtigen Nierenversagen sind Nieren-Überleben und Mortalität schlechter.

Kapitel 4.

Nephrotisches Syndrom

Dr. Richard Halmai

Definition und Symptome

Nephrotisches Syndrom (NS) bedeutet eine **Proteinurie mehr als 3,5 g pro Tag**, die zur **Hypoproteinämie** – vor allem zur **Hypoalbuminämie**, zu ausgeprägten **Ödemen**, zur **Dyslipidämie** und **erhöhte Thromboseneigung** führt.

Sowohl die durch Hypoalbuminämie (<30g/l) bedingte Abnahme des intravaskulären onkotischen Drucks, als auch die exzessive renale Retention von Natrium und Wasser führen zur typischen, durch die Wirkung der Gravitation verteilten Ödembildung. Der Pathomechanismus spielt auch in der Planung der symptomatischen Therapie eine große Rolle. Die Hypoproteinämie induziert durch den gesunkenen onkotischen Druck eine vermehrte Apolipoproteinbildung in der Leber, die möglicherweise zusammen mit der verminderten Aktivität der Lipoprotein-Lipase zur Dyslipidämie (erhöhte Triglycerid-, LDL-, und Gesamtcholesterinspiegel und niedriger HDL-Spiegel) und mit der Zeit zur beschleunigten Atherosklerose führen. Der renale Verlust von Protein C, Protein S und von Antithrombin-III, und das verminderte Blutvolumen erhöhen die Thromboseneigung.

Das „**nephroso-nephritisches Syndrom**“ (oder nephrotisches Syndrom mit Hämaturie) bedeutet, dass sowohl die **Symptome des nephrotischen Syndroms, als auch die des nephritischen Syndroms** vorhanden sind: Proteinurie mehr als 3,5 g/Tag, Hypoproteinämie, Hypoalbuminämie, ausgeprägtes Ödem, Dyslipidämie, Thromboseneigung, sowie glomeruläre Hämaturie, Hypertonie und Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR).

Das primäre nephrotische Syndrom bedeutet, dass die Ursache der Erkrankung in den Nieren liegt, das sekundäre nephrotische Syndrom heißt, dass es eine systemische oder zuerst nicht die Nieren betreffende Grundkrankheit, oder Noxe vorliegt, das sekundär zur Erkrankung der Nieren führt.

Epidemiologie

Die häufigsten Ursachen des primären nephrotischen Syndroms der Reihe nach sind: membranöse Glomerulopathie > Fokal-segmentale Glomerulosklerose > Minimal-Change-Glomerulopathie > mesangiokapilläre Glomerulonephritis > andere Ursachen. Das durch diabetische Nephropathie bedingte nephrotische Syndrom ist heutzutage einerseits wegen der

effektiven Kontrolle des Kohlenhydratstoffwechsels, andererseits wegen des verbreiteten Gebrauchs der Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Blocker schon wesentlich seltener als in der Vergangenheit (siehe auch beim Kapitel der diabetischen Nephropathie). Es kann auch ganz selten SLE, oder Amyloidose im Hintergrund des nephrotischen Syndroms stehen.

Diagnose

Die Diagnosestellung ist anhand der typischen Beschwerden, Symptome und Laborparameter eindeutig. Die leitende Beschwerde ist meistens das in Tagen oder Wochen entstehendes Ödem, und dessen Folgen. Bei normalen, aktiven Patienten entsteht typischerweise morgens ein ausgeprägtes periorbitales Ödem, und die Schwellung der Beine ist eindrückbar.

Die Erklärung für die Symptome, die am morgen mehr ausgeprägt sind, ist Folgendes: die Nieren werden in einem größeren Prozentsatz vom Blutkreislaufvolumen während der Nacht als während des Tages versorgt, was zur vermehrten Funktion und zum vermehrten Eiweißverlust führt. Die Entstehung eines sog. Anasarca – Ödem im ganzen Körper – kann zur erschwerten Atmung (Anhäufung der pleuralen Flüssigkeit, interstitielles oder auch intraalveolares Ödem, Hochstand des Zwerchfells in beiden Fällen wegen Aszites, verminderte Bewegung des Zwerchfells), Dyspnoe, Orthopnoe, und Verdauungsstörungen (wegen Aszites, und Darmödem) führen.

Bei bestimmten Typen des nephrotischen Syndroms kann eine Thrombose ziemlich früh entstehen, so das Abmessen der Wadenumfänge, das Überprüfen des Homanszeichens, die Anamnese für Symptome einer eventuell auftretenden Lungenembolie und die Bestimmung von D-Dimer auch notwendig sind.

Beim ausgeprägten nephrotischen Syndrom, dh. ausgeprägter Hypoproteinämie ist die Infektanfälligkeit erhöht, es kann zu verschiedenen Infektionen führen.

Die Patienten können sich über schaumigen Urin (die große Menge von Proteine senkt die Oberflächenspannung) beklagen, oder der Urin wird cola-farbig oder Rauchartig (im Fall einer Nephroso-Nephritis wegen der glomerulären Hämaturie). Bei Nephroso-nephritis kann Kopfschmerzen im Okzipitalbereich als Folge der Hypertonie, oder die Abnahme der Urinmenge wegen der Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate auch erscheinen.

Die Proteinurie kann mit der Hilfe von Urinanalyse, die eine sehr einfache, aber leider sehr selten verordnete Untersuchung ist, bestätigt werden. Der Teststerifen gibt ein semikvantitatives Ergebnis (stark positiv: +++/++++), das andere Verfahren ist die Mischung von Urin und ein Paar Tropfen 20% haltige Sulfosalzylsäure. Mit der letzteren Untersuchung

- die auch den Vorteil hat, dass es alle Proteine nachweist - bei nephrotischer Proteinurie wird der Urin - vor einem dunklen Hintergrund betrachtet - der Konsistenz der Milch oder Quark gleichgesehen.

Die oben genannten Ergebnisse, v.a. durch die beträchtliche Albuminurie geprägt, führen zu einer erheblich erhöhten Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG etwa 100mm/h).

Als Grundregel gilt, dass bei einem Patienten mit Anasarca muss man gleich eine Urinuntersuchung durchführen, und bei ausgeprägter Proteinurie den Patient in ein Nephrologiezentrum überweisen muss, um eine rasche Diagnose stellen zu können, die potenziell zu einer prompten und entsprechenden Therapie führt.

Bei Verdacht auf ein primäres nephrotisches Syndrom steht die Indikation für eine Nierenbiopsie fest, bei Verdacht auf sekundäre Formen (z.B.: diabetische Nephropathie; familiärer Nephrinmangel, usw.) führt man die Biopsie im Allgemeinen nicht durch. Die Nierenbiopsie erzielt zahlreiche Informationen: es stellt eine histologische Diagnose, die entweder das Spektrum der potentiellen Grunderkrankungen verengt, oder das Ausmaß der Nierenbeteiligung bei Autoimmunerkrankungen (z.B.: SLE) festlegt und auch Informationen für die Prognose angibt.

Bei einem bekannten Malignom, oder bei positiver Anamnese für Pharmaka die potenziell zum nephrotischen Syndrom führen können, ist die Nierenbiopsie kein Muss, die Durchführung dieser invasiven diagnostischen Methode kann überlegt werden.

Differenzialdiagnose

Das Ödem als das wichtigste klinische Zeichen kann auch als Folge von chronischer Herzinsuffizienz auftreten, aber in dem Fall ist es wegen mehr Bewegung - so mehr Muskularbeit und demzufolge erhöhte Arbeit des Herzens - im Laufe des Tages im Gegensatz zu NS eher abends deutlicher. Während der Nacht, als die Arbeit des Herzens erleichtert ist, genießen die Nieren proportionell mehr vom Blutkreislauf, so erfolgt die Entleerung des Ödems (Nykturie). Bei Leberzirrhose entsteht das Ödem einerseits wegen verringerter Produktion von Eiweißen, v.a Albumin, andererseits wegen des erhöhten portalen Drucks. Andere Ursachen, wie Unter- oder Fehlernährung; Malabsorption; ungenügende Verdauung; Enteropathien, Hypothyreose sind selten.

Unter Diabetiker mit nephrotischem Syndrom denkt man an eine diabetische Nephropathie, wenn der Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mehr als 5 Jahre vorher diagnostiziert wurde (bei Typ 2. Diabetes ist der genaue Zeitpunkt des Beginns im allgemeinen nicht

bekannt!), wenn parallel auch eine fortgeschrittene Retinopathie besteht, bzw. wenn der Kohlenhydratstoffwechsel jahrelang nicht gut kontrolliert war.

Bei jungen Patientinnen mit typischen klinischen Zeichen und Laborbefunden denkt man an Systemischen Lupus Erythematodes, bei langdauernde systemische Entzündung oder Infektionen (Rheumatoid Arthritis, persistierende eitrige Prozesse), bei Multiples Myelom kann aber auch Amyloidose im Hintergrund stehen.

Unter den primären Glomerulonephritiden bei der membranösen Form sieht man klinisch ein „reines“ nephrotisches Syndrom, die Thromboembolie tritt hier am häufigsten vor. Bei mittelaltrigen Patienten stehen Malignome (v.a. kolorektales Karzinom, Lungenkarzinom, Hypernephrom, usw.) häufig im Hintergrund, oder oft findet man entweder eine Hepatitis Infektion, oder manchmal Medikamente in der Vorgeschichte, die zum nephrotischen Syndrom führen könnten.

Bei der Fokal-segmentalen Glomerulosklerose (FSGS) das klinische Bild entspricht eher dem sog. Nephroso-nephritischen Syndrom. Die Minimal-Change-Glomerulopathie (MCG) ist meistens primär, es gibt keine systemische Erkrankung im Hintergrund, und die Steroidtherapie ist meistens erfolgreich.

Im Fall der mesangiokapillären Glomerulonephritis ist die Nephroso-nephritis deutlich, eine ausgeprägte Proteinurie und schnell progredierende Nierenfunktionsverschlechterung bedeuten eine schlechte Prognose, weil in der Form der Glomerulonephritiden zur Zeit noch keine effektive Therapie bekannt ist.

Therapie

Bei Patienten mit nephrotischem Syndrom erzielt man eine Behandlung, die optimal kausal wirkt, die Komplikationen vorbeugt, symptomatisch auch effektiv ist, und verbessert auch die Lebensqualität der Patienten. Die nicht-spezifische komplexe Behandlung bedeutet geringer Kochsalzkonsum (< 5 Gramm/Tag), mäßiger Proteinverzehr (0,8Gramm/ Kilogramm Körpergewicht/Tag), sog. Mittelmeerdiät um die Dyslipidämie zu verbessern, ausreichende Kalorienzufuhr und physikalische Schonung. Die Menge der Flüssigkeitszufuhr wird anhand der Ernsthaftigkeit des Ödems, und anhand des Erfolgs der diätetischen und diuretischen Behandlung festgelegt. *Nota bene* ein intravaskulärer Flüssigkeitsmangel ist zu vermeiden, denn es kann zur renalen Hypoperfusion und Nierenfunktionsverschlechterung führen. Teile der nicht-spezifischen medikamentösen Therapie sind:

- **Renin-Angiotensin-Aldosteron System-Blocker** (eventuell auch Kombinationstherapie)

- **Statintherapie** (zum Teil wegen des hohen kardiovaskulären Risikos, zum Teil weil die Statine (Rosuvastatin vielleicht Ausnahme!) die Proteinurie senken
- **Diuretika** (b.B. Kombinationstherapie: Furosemid; Furosemid+Thiazide; Furosemid+Thiazide+Spironolacton; Furosemid+Amilorid), die einerseits das Ödem vermindern, andererseits wegen der partiellen Blockierung der tubulären Funktion das Tubulussystem zu einem „sconendem Betrieb“ umstellen. In schwierigen Fällen, wo die oben beschriebene Therapien nicht effektiv sind, kann man als *ultimum refugium* eine Ultrafiltration durchführen. Das Letztere bedeutet in der Praxis das Kanülelegen in eine große Vene (Vena Jugularis ist bevorzugt), und danach das Entfernen des Ödems durch eine Form von Dialysetherapien.
- **Heparintherapie (auf der Dauer b.B. Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten)** bei dem bedeutsamen Senken vom Serum Albuminspiegel (<25 g/l) und wenn es noch mindestens ein Kriterium von den Nachfolgenden besteht: ausgeprägte Proteinurie (> 10gr/Tag); extreme Obesität (BMI > 35 Kg/m²); Thromboembolie in der Anamnese; das Vorkommen von genetisch überprüfbarer Thrombophilie in der Familie; schwere Herzinsuffizienz (NYHA Grad III-IV); bauchchirurgischer Eingriff, oder orthopedische Operation in der jüngsten Vergangenheit; lang anhaltende Immobilität.

Die symptomatische Behandlung wird mit der Therapie von Systemerkrankungen, die zu einem nephrotischen Syndrom führen (z.B.: Diabetes Mellitus, SLE, Amyloidose, Hepatitis, Malignome, usw.); mit dem Absetzen von Medikamenten und andere schädlichen Faktoren, die potentiell ein nephrotisches Syndrom hervorrufen; und bei primären Glomerulonephritiden mit einer zytostatischen Therapie ergänzt. Die letztere Behandlung kann potenziell zu schweren Nebenwirkungen und Komplikationen führen, deshalb benötigt die Anwendung eine gründliche Überlegung von Nutzen-Risiko-Profil.

Langfristig wird die Entscheidung für oder gegen die immunsuppressive Therapie und der Zeitpunkt des Beginns anhand der folgenden Faktoren getroffen: größere Infektanfälligkeit wegen des Verlierens von Immunoglobuline und Komplementfaktoren; niedrigere Serum L-Thyroxinspiegel als Folge vom Verlieren des Thyroxin-bindenden Globulins (Hypothyreose, aber TSH-Spiegel ist normal!); Vitamin-D-Mangel, Hypokalzämie und sekundäre Hyperparathyreose durch vermehrte Exkretion von Vitamin-D.

Membranöse Glomerulonephritis

Definition

Eine Form der Glomerulonephritis, wobei entweder „in situ“ im glomerulären Basalmembran Immunkomplexe entstehen, oder sich Immunkomplexe vom Blutkreislauf dort ablagern und die Basalmembran schädigen. Das klinische Bild ist meistens das klassische nephrotische Syndrom, aber es kann sich selten auch in Form von „Nephroso-nephritisches Syndrom“ präsentieren.

Symptome und Diagnose

Im Fall von Symptomen des nephrotischen oder des nephroso-nephritischen Syndroms steht die Indikation für eine Nierenbiopsie fest, weil die Diagnose nur mit Hilfe der histologischen Untersuchung gestellt werden kann.

Die membranöse Glomerulonephritis hat eine primäre (70-80% der Fälle) und eine sekundäre (20-30%) Form. Die primäre Form ist eine Ausschlussdiagnose, in der Mehrheit dieser Form ist die Überexpression des Phospholipase-A₂-Rezeptors in der histologischen Probe und/oder die Autoantikörper gegen Phospholipase-A₂-Rezeptor-Antikörper im Serum nachweisbar. Diese Autoantikörper können auch im Nachvollziehen der Therapie und in der frühen Entdeckung eines Relaps eine große Rolle spielen.

Man muss die folgenden sekundären Ursachen ausschließen: Infektionen (vor allem Hepatitis, Malaria), Medikamente (v.a. NSAR), Malignome (v.a. Lungenkrebs, gastrointestineller Tumor, hämatologische Malignome), Autoimmunerkrankungen (z.B.: SLE).

Therapie und Prognose

Falls die sekundäre Ursachen ausgeschlossen werden, handelt es sich um eine primäre membranöse Glomerulonephritis, wobei 30% der Patienten spontan in Remission gerät. Demzufolge ist zuerst eine (vom dem Zeitpunkt der Diagnosestellung kalkuliert) 3-6 Monate lange Observation empfehlenswert, und nur danach, wenn es keine Remission entsteht, kann man mit der spezifischen Therapie beginnen. Die spontane Remission bzw. der Relaps kommt manchmal 1-2 Jahre nach der Diagnosestellung, deshalb vermutet man einen langen Entstehungsprozess dieser Erkrankung. Die sog. Observationsperiode kann ausnahmsweise auch kürzer sein: bei extremgradiger Proteinurie (>8 g/Tag) am Anfang, oder bei rasch progrediente Proteinurie oder progressiver Nierenfunktionsverschlechterung muss man die spezifische Behandlung starten. Von Anfang an - d.h. bei der Stellung der histologischen

Diagnose - kriegen die Patienten die oben erwähnte nicht spezifische komplexe nephroprotektive Behandlung.

6 Monate nach dem Einführen der nicht-spezifischen Therapie, wenn die Proteinurie mehr als 4g/Tag beträgt, muss man eine immunsuppressive Behandlung beginnen. Diese Immunsuppression dauert ein halbes Jahr lang und bedeutet in der Praxis die Gabe von Methylprednisolon und Cyclophosphamid. Methylprednisolon führt man mit einem größeren intravenösen Bolus ein, und als Erhaltungstherapie gibt man eine deutlich reduzierte Dosis oral. Cyclophosphamid wird jeden Monat im Bolus parenteral appliziert. Diese Kombinationstherapie ist dann erfolgreich angesehen, wenn: - vom Beginn der Immunsuppressiva kalkuliert - innerhalb von einem Jahr die Maß der Proteinurie abnimmt (< 3.5 Gramm/Tag und weniger als die Hälfte des Ausgangswertes ausmacht = partielle Remission; PR); oder nahezu im Normbereich liegt ($< 0,3$ Gramm/Tag = komplette Remission; KR); und parallel der Serum Albuminspiegel sich verbessert und stabilisiert (PR) / im Normbereich liegt (KR); und auch die Nierenfunktion sich stabilisiert (PR) / im Normbereich liegt (KR).

Wäre diese Behandlung nicht erfolgreich, bzw. wären diese Immunsuppressiva kontraindiziert, dann probiert man eine Therapie mit Calcineurininhibitoren (Cyclosporin oder Tacrolimus), die aber ein / eineinhalb Jahre lang dauert.

Die nicht-spezifische Behandlung ist immer empfehlenswert. Bei der Steroidtherapie muss man auf die Kaliumsupplementation, auf die Vorbeugung der gastrointestinellen Nebenwirkungen mit Protonpumpeninhibitoren, und auf die Vorbeugung der Osteoporose mit Kalziumsupplementation und Vitamin-D aufpassen. Das Letztere könne auch an die Nierenerkrankung einen günstigen Effekt ausüben. Die Senkung der Proteinurie ist der wichtigste beeinflussbare Faktor, deshalb ist er das allererste Ziel.

Wenn die Senkung der Proteinurie unter dem nephrotischen Niveau und die Erhaltung der Nierenfunktion erfolgreich sind, das 10-Jahre Risiko für die terminale Niereninsuffizienz ist von der Gesamtbevölkerung kaum verschieden. Bleibt aber die Proteinurie zwischen 4-8 Gramm/Tag, so steigt das Risiko für die terminale Niereninsuffizienz um 50%, über 8 Gramm/Tag sogar bis zum 65-80%. Der Ablauf wird - obwohl nicht bedeutend, aber trotzdem zum Teil - auch durch das Geschlecht, das Alter und durch die zu Beginn gemessene Nierenfunktion beeinflusst: Männer, ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion haben eine schlechtere Prognose. Wenn das nephrotische Syndrom lang genug dauert, kann es neben den thromboembolischen Komplikationen auch zur erhöhten Infektanfälligkeit und zu einer beschleunigten Atherosklerose führen.

Fokal-segmentale Glomerulosklerose

Definition

Diese Erkrankung hat ein typisches histologisches Bild (fokal heißt, dass nicht alle Glomeruli betroffen sind; segmental bedeutet, dass innerhalb von einem Glomerulus nicht alle Teile sklerotisiert sind), klinisch findet man meistens das nephrotische, oder das nephrosonephritische Syndrom (70-80%), seltener ein reines nephritisches Syndrom.

Symptome und Diagnose

Es gibt eine primäre und eine sekundäre Form, grundsätzlich hält man sie für eine Erkrankung der Podozyten. Klinisch ist der Anfang des klassischen nephrotischen Syndroms bei der primären Form schnell, und die verschiedenen histologischen Subtypen reagieren verschieden auf die Therapie.

Bei der sekundären Form findet man eher ein stufenweise beginnendes nephrosonephritisches Syndrom, oder ein nephritisches Syndrom, mit weniger Proteinurie, oft ohne Ödeme.

Behandlung und Prognose

Bei der sekundären Form ist neben der Therapie der Grunderkrankung nur die nicht-spezifische nephroprotektive Therapie zu empfehlen.

Die ACE-Inhibitoren, die Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten und die Mineralokortikoid-Rezeptor-Blocker senken den intraglomerulären Druck in den übriggebliebenen normalen Glomeruli, was zu der Verminderung der Hyperfiltration führt.

Bei der primären Form führt man eine Steroidmonotherapie ein, die entweder bei Steroidresistenz (= trotz der Gabe der passender Steroidtherapie für 12 Wochen ungenügende Proteinsenkung), oder bei Steroiddependenz (= zweimal aufeinander nach dem Absetzen der Steroidbehandlung ein Rezidiv entsteht) mit Cyclosporin, mit Cyclophosphamid, oder mit Mycophenolat-Mofetil ergänzt werden kann.

Die primäre Form der fokal-segmentalen Glomerulosklerose rezidiert oft in eine Transplantatiere. Dafür gibt es eine Erklärung: bei vielen Patienten ist ein sog. Permeabilitätsfaktor im Serum (wahrscheinlich das lösliche Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor) nachweisbar.

Minimal-change-Glomerulopathie

Definition

Immunhistologisch und während der Untersuchung mit der Lichtmikroskopie zeigt sich keine pathologische Veränderung, daher der Name „minimal change“ (=minimale histologische Veränderungen), elektronmikroskopisch ist eine Verschmelzung der Podozytenfußfortsätze nachweisbar. Klinisch präsentiert sich die Erkrankung in der Form von „reinem“ nephrotischem Syndrom.

Symptome und Diagnose

Bei dem typischen klinischen Bild des primären nephrotischen Syndroms gibt die Nierenbiopsie und die histologische Untersuchung den Beweis für die Erkrankung, 90% der Fälle ist primär und nur 10% beträgt die sekundäre Form.

Behandlung und Prognose

Bei der sekundären Form behandelt man die Grunderkrankung (Morbus Hodgkin; Absetzen von Lithiumtherapie oder NSAR) und führt die nicht-spezifische Therapie ein.

Bei der primären Form ist neben der nicht-spezifischen nephroprotektiven Behandlung eine orale Steroidtherapie empfehlenswert: 1mg/KgKG bis zur kompletten Remission, aber höchstens 4 Monate lang, danach gibt man maximal für weitere 6 Monate als Erhaltungstherapie eine stufenweise reduzierte Steroiddosis.

Eine spontane Remission ist selten, deshalb muss man die potentielle Komplikationen (beschleunigte Atherosklerose zum Teil wegen der Dyslipidemie; Infektionen; Thromboembolien) vorbeugen.

Mit der Steroidtherapie erlebt dreiviertel der Patienten eine komplette Remission, aber bei der Hälfte entsteht später ein Relaps.

Das akute Nierenversagen ist bei Minimal-change-Glomerulopathie selten und reversibel, so muss man bei längeren Nierenfunktionsverschlechterung an eine andere Ursache denken.

Wenn die Therapie mit hoher Steroiddosis kontraindiziert ist (z.B.: nicht gut eingestellte Diabetes Mellitus; psychiatrische Erkrankungen; schwere Osteoporose, usw.), oder aber wenn die Steroidtherapie nicht effektiv ist (d.h. eine Steroidresistenz besteht), kann man die Behandlung entweder mit Cyclophosphamid oder mit Cyclosporin ergänzen.

Bei Minimal-change-Glomerulopathie mit Steroiddependenz – in einem Drittel der Fälle – ist eine Rebiopsie zu empfehlen, weil es auch daran liegen kann, dass die erste Biopsie

nicht repräsentativ war, d.h. die Probe keinen solchen Teil enthielt, der den Beweis für eine FSGS zeigen könnte. Im Fall einer wahren Steroidabhängigkeit empfiehlt man eine Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid, oder Cyclosporin um die Effektivität der Therapie zu steigern und die Steroiddosis verringern zu können.

Membranproliferative (mesangiokapilläre) Glomerulonephritis

Definition

Bei der membranproliferativen (mesangiokapillären) Glomerulonephritis zeigt sich klinisch entweder eine chronische Nephritis, nephrotisches Syndrom oder nephrosenephritisches Syndrom. Histologisch sind Zellproliferation und Veränderungen im Basalmembran typisch. Es gibt eine primäre und eine sekundäre Form und zahlreiche Subtypen, die sich von einander im histologischen Bild unterscheiden.

Symptome und Diagnose

Die Symptome sind entweder für das nephrotische oder für das nephritische Syndrom typisch. Die Diagnose wird immer mit Hilfe der Nierenbiopsie bzw. der histologischen Untersuchung gestellt. Bei der primären Form ist der niedrige Komplementspiegel ein wichtiges Element der Diagnose.

Behandlung und Prognose

Es gibt keinen einheitlichen Standpunkt im Bezug zu der optimalen Therapie. Bei milder Form der Erkrankung (anhand der Histologie, GFR und Proteinurie) schlägt man die nicht-spezifische nephroprotektive (im einzelnen siehe bei membranöser Glomerulonephritis) Therapie vor. Man kann die Therapie im Fall von schlechter Prognose (schwereres histologisches Bild, Abnahme der GFR, steigende Proteinurie) mit Aspirin oder Dipyridamol ergänzen. Bei nephrotischem Syndrom und progressiver Nierenfunktionsverschlechterung kann man Cyclophosphamid oder Mycophenolat Mofetil und jeden zweiten Tag eine kleine Dosis von Steroiden beginnen, aber weder die Effektivität der Immunsuppressiva, noch der Nutzen der Steroide sind nicht bewiesen.

Kapitel 5.

Diabetische Nephropathie

Dr. István Wittmann

Definition

Eine diabetische Nephropathie haben jene Zuckerkrankte, bei denen neben einem akzelerierten Nierenfunktionsverlust auch irgendein Stadium der Proteinurie (Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie, Proteinurie oder ein nephrotisches Syndrom) besteht; oder neben einem andauernden und effektiven Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems, die Nierenfunktionsverlust in der Präsenz von Normalalbuminurie stattfindet und es besteht nicht der Verdacht auf eine andere Nierenerkrankung, bzw. bei der histologischen Auswertung der Nierengewebe findet man Zeichen, die auf eine diabetische Nephropathie hinweisen.

Epidemiologie

Bis 20-40% aller Zuckerkranken haben eine Nephropathie, und diabetische Nephropathie ist einer der häufigsten Gründe der terminalen Niereninsuffizienz in den Ländern mit einem westlichen Lebensstil.

Pathogenese

Pathogenese: Genetische Prädisposition: Es sieht aus, als spielten die Polymorphismen des RAAS eine Rolle bei der Pathogenese und der Progression der diabetischen Nephropathie. Jene Zuckerkrankte, die bestimmte Varianten sowohl der Aldose Reductase als auch die der GLUT1 tragen, haben ein neunfaches Risiko in Betracht auf diabetische Nephropathie. Die Expression von Varianten des eNOS kann auch der Pathogenese der diabetischen Nephropathie beitragen, was eine Blutdruck-unabhängige Wirkung ist. Anhand menschlicher Experimente fördert ein Polymorphismus des eNOS in Interaktion mit dem Polymorphismus des Methylene-Tetrahydrofolate-Reduktasen das Risiko der Mikroalbuminurie. Letzterer Gen-Polymorphismus steht im Zusammenhang mit dem Metabolismus des Homozysteins, das sich an die oxidativer Stress-Hypothese anschließt. Anhand einer neulich veröffentlichte Meta-Analyse ist ein Polymorphismus der SOD2 fähig, das Risiko der diabetischen Nephropathie um 20% zu vermindern. Träger von Apolipoprotein E4 haben ein 2,25-fach erhöhtes Risiko der diabetischen Nephropathie im Vergleich zu anderen E Allelen.

Pathogenese: Epigenetischer Aspekt: Im Hintergrund der epigenetischen Veränderungen stehen Acetylation/Desacetylation der Lysin Aminosäure des Histons, oder

Methylation/Demethylation der Lysin und Arginin Aminosäuren. Beide Richtungen (Acetylation/Deacetylation, Methylation/Demethylation) beider Prozesse (Acetylation, Methylation) werden von unterschiedlichen Enzymen katalysiert. Die Methylation ist eine längere, mehr stabile Modifikation, aber beide, sowohl Methylation als auch Acetylation führt zu der Aktivierung von Genen. Nicht nur der Histon, aber auch die DNA ist fähig methyliert zu werden, und in der Zuckerkrankheit wie auch in der chronischen Nierenerkrankung kann eine Hypomethylation der DNA beobachtet werden. Die Hyperglykämie kann durch epigenetische Prozesse, durch das "Metabolischen Gedächtnis" zu diabetischen Komplikationen, wie zur diabetischen Nephropathie führen.

Pathogenese: Hämodynamischer Aspekt: Die Beurteilung des wichtigsten Faktors bei dem hämodynamischen Aspekt, der Hyperfiltration, ist durch methodische Probleme erschwert, vor allem Unsicherheiten bei der Bestimmung des GFR. Unsicher ist auch die relative Kinetik der Nierenvergrößerung und der Hyperfiltration, aber beide sind für die Nierenbeteiligung in Diabetes charakteristisch. Unter den Ursachen der Hyperfiltration findet man den oxidativen Stress, eine vermehrte Sekretion des VEGF, die Insulinwirkung, und eine vermehrte Expression des SGLT2. Da es zur Zeit keine klinische Studien im Betracht auf den Ablauf des GFR oder der Albuminurie zur Verfügung stehen, die lang genug wären, eine ausreichende Anzahl von Patienten untersucht hätten und das GFR auch zuverlässig dokumentiert hätten, ist momentan die Therapie der Hyperfiltration nicht begründet. Man kann annehmen, dass auch diese durch Hemmung des RAAS positive beeinflusst werden kann, aber um dies als eine Aussage zu betrachten, bräuchte man weitere Studien.

Pathogenese: Metabolischer Aspekt: Eine wichtige Komponente der metabolischen Dysfunktion, die Hyperglykämie, ist fähig, in den Zellen eine Glükotoxizität auszulösen, die z.T. die Zellen direkt schaden kann, und zum Anderen auch zu Insulinresistenz führen. Die Insulinresistenz kann auch die Funktion der in der Filtrationsbarriere eine Rolle spielenden Podozyten soweit verändern, dass sich ein Großteil der in der diabetischen Nephropathie typischen Veränderungen deswegen entwickelt werden. Aber auch die Möglichkeit besteht, dass die Wirkung der Insulinresistenz auf die Podozytenfunktionen auch in der Entwicklung anderen nicht-diabetischen Nephropathien (wie z.B. Nierenschaden im Zusammenhang mit Adipositas, oder evtl. eine sekundäre fokale segmentale Glomerulosklerose), oder bei der Progression anderen Nierenerkrankungen (wie z.B. IgA Nephropathie) eine Rolle spielt.

Pathogenese: Oxidativer Stress-Aspekt: Die Schädigung durch freie Radikale, die Verletzung der Redoxregulation betrifft alle Zellen der Niere. Es kann unterschiedliche Pathologische Prozesse in Gang setzen, abhängig von der Regenerationsfähigkeit der Zelle.

Die Zuckerkrankheit ist ein Musterbeispiel der Störung der Redox-Regulation, im Hintergrund wessen die reduzierende Fähigkeit der Glukose steht, durch die ein Elektron mit einem ungepaarten Spin auf unterschiedliche Moleküle übertragen werden kann, das zu deren extrem erhöhte Reaktivität führt, und den Zellen dadurch schadet. Prozesse der freien Radikale und andere Wirkungen können in Diabetes zu einer tubulointerstitiellen Hypoxie und dadurch zu frühen Vitamin-D- und Erythropoetinmangel führen. Die Aktivierung des RAAS, die Wirkung der Zytokine und der AGE führen alle auf einer subzellulären Ebene zu freien Radikalprozessen. Deswegen ist die RAAS-Hemmung, das Streben zu einer guten metabolischen Kontrolle bedeutet auf einer subzellulären Ebene nicht anders als die Normalisierung der Redox-Bilanz.

Pathogenese: Nicht-enzymatische Glykation: Die nicht-enzymatische Glykation führt durch Schäden in allen Teilen der Niere zu einer abnormen Proteinurie und zu einem Verlust des GFR. Dies ist eins der leitenden pathophysiologischen Faktoren der diabetischen Nephropathie. Leider gibt es für die Hemmung der Glykation kein bewährtes, in der klinischen Praxis auch benutzbares Mittel.

Pathogenese: Zytokine: Im Hintergrund der subklinischen Entzündung kann eine vermehrte Produktion der Zytokine beobachtet werden. Die wichtigste Wirkung in der diabetischen Nephropathie haben TNF-alpha und das profibrotische TGF-beta.

Pathogenese: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System: Bei der Entwicklung der diabetischen Nephropathie spielt auf der Ebene der Zellen und Gewebe die Aktivierung des RAAS eine dominante Rolle. Im Hintergrund der Insulinresistenz, des oxidativen Stress, der nicht-enzymatischen Glykation, der Zytokinwirkung findet man immer die Aktivierung des RAAS. Hyperglykämie und die nicht-enzymatische Glykation sind an sich fähig das RAAS zu aktivieren.

Histologie

Bei der Wahrscheinlichkeit der diabetischen Nephropathie führt man keine Nierenbiopsie durch, die Diagnose muss klinisch gestellt werden. Die glomerulären Schäden in der diabetischen Nephropathie sind eine Verdickung der GBM, die mesangiale Expansion, der Kimmelstiel-Wilson Nodularsklerose und die ausgeprägte Glomerulosklerose. Diese werden durch tubulointerstitiellen und vaskulären Schäden ergänzt.

Diagnose

Die klinische Diagnose der diabetischen Nephropathie beruht auf drei Säulen: die Diagnose des Diabetes Mellitus, der Mikroalbuminurie/Proteinurie und des GFR-Verlust. Wie es bei der Definition bestimmt wurde, ohne Histologie kann nur eine Ausschlussdiagnose gestellt werden. Wie es bei dem klinischen Verlauf erleuchtet wird, schließt eine mangelnde Mikroalbuminurie/Proteinurie die Diagnose der diabetischen Nephropathie heutzutage nicht mehr aus. Die Diagnose kann unterstützt werden, wenn wir bei einem Zuckerkranken Hyperfiltration, oder bei der Ultraschalluntersuchung Vergrößerung der Nieren finden. Das Fehlen dieser Zeichen schließt die Diagnose aber nicht aus.

Differenzialdiagnose

Es wird zu einer Nierenbiopsie geraten (außer den allgemeinen Bedingungen) bei einem Zuckerkranken (besonders in Typ 2), wenn der Patient eine glomeruläre Hämaturie aufweist, oder im Vergleich zum Nierenschaden keine oder nur leichte Retinopathie aufweist, oder man eine frühe (innerhalb 5 Jahre nach der Diagnose der Zuckerkrankheit) und schwere (nephrotische) Proteinurie, eine frühe und rasche Abnahme der Nierenfunktion bemerken kann. Eine Hämaturie kann auch durch einen Diabetes-assoziierte Harnwegsinfekt, Malignom, arterielle oder venöse Thrombose/Embolie und Papillanekrose ausgelöst werden. In diesen Fällen kann man aber immer normale Morphologie der roten Blutkörperchen beobachten, und eine Nierenbiopsie ist nicht nötig.

Klinisches Bild, Stadien und Prognose (Tabelle)

Tabell: Stadien der DNP

DNP Stadium	Europäische Klassifikation	Klassifikation anhand des GFR (ml/min/1,73m²)
Stadium 1.	Normoalbuminurie, Hyperfiltration	>90
Stadium 2.	Normoalbuminurie, Filtration nimmt ab	60-89
Stadium 3.	Abnormale (30-300 mg/Tag) Albuminurie, Filtration nimmt ab	30-59
Stadium 4.	Abnormale (>300 mg/Tag) Albuminurie, Filtration nimmt ab	15-29

Stadium 5.	Terminale Niereninsuffizienz	<15
------------	---------------------------------	-----

Neue Ereignisse im Krankheitsverlauf der diabetischen Nephropathie: Die Schwelle der Hyperfiltration (125, 130, 135 ml/min), sollte wegen dem über dem Alter von 40 Jahren einsetzenden, und ungefähr 1 ml/min/1,73m² jährlichen Abfall im GFR folgendermaßen korrigiert werden: 125(130,135) - (Alter - 40).

Wir haben bis jetzt keine Daten darüber, wie die Prognose der Nierenkranken, die durch eine RAAS-Hemmung oder durch eine Statinbehandlung normalalbuminurisch sind, aber deren Nierenfunktion eingeschränkt oder normal ist. Aber diese Frage hat eine immer zunehmende Wichtigkeit, denn wir haben früher gesagt, dass es in den Zuckerkranken keinen manifesten Nierenschaden ohne abnorme Albumin- und Proteinurie gibt. Heutzutage sehen wir aber, dass ein solcher Zustand wegen der breiten Benutzung der RAAS-Inhibitoren und Statine immer häufiger wird.

Suche nach einer abnormen Albuminurie: Eine einzige Albuminurie-Bestimmung reicht nicht aus, weil die intraindividuelle Variabilität hoch ist, deswegen reden wir über eine abnorme Albuminurie nur, wenn 2 von 3 Bestimmungen positiv werden. Es gibt auch Gründe, die dafür sind, eine transiente Positivität zu erzeugen, daher kann man die Diagnose einer abnormen Albuminurie nur nach Ausschluss dieser gestellt oder verworfen werden. Wenn ein Zuckerkranker keine abnorme Albuminurie aufweist, eine jährliche Kontrolle ist angesagt. Eine Albuminurie Bestimmung ist bei Typ 1 Diabetikern 5 Jahre nach der Diagnose des Diabetes, bei Typ 2 Diabetikern sofort bei der Diagnose der Zuckerkrankheit durchzuführen. Man spricht von einer Normalalbuminurie, wenn im 24-Stunden Sammelurin die Albuminmenge < 30 mg, in einer nicht gesammelten Urinprobe der Albumin/Kreatinin Quotient <3,0 mg/mmol ist. Wenn der Patient keine Urinprobe sammelt, ist der Albumin/Kreatinin Quotient zu benutzen.

Das Entstehen der abnormen Proteinurie und Albuminurie: Die anatomischen Strukturen in den Nieren, die vor dem Proteinverlust schützen, sind das Endothelium, der glomeruläre Basalmembran, das Podozyt, und der sog. „Schlitzmembran“, der sich zwischen den Fußfortsätzen spannt. Eiweiß kann in den Urin nur gelangen, wenn die Resorptionskapazität der proximalen Tubuluszellenschöpft wird.

Die Bedeutung der abnormen Proteinurie und Albuminurie: Bei einem Patienten mit einem abnormen Albuminurie, sollte außer Nierenerkrankung, auch nach Dyslipidämie, Obesität, Hypertonus und mikro- und makrovaskulären Komplikationen gesucht werden.

Die Bestimmung der Albuminurie: Heutzutage wird Albuminurie routinemäßig durch immunologische Methoden gemessen. Stark verbreitete Methoden sind die Immun-Nephelometrie und die Immun-Turbidimetrie.

Faktoren, die die Bestimmung der abnormen Albuminurie beeinflussen: Es gibt eine Körperlage-abhängige, d.h. posturale oder orthostatische Proteinurie. Die Bedeutung dererist fraglich. Auch klinisch manifeste Harnwegsinfektionen, die meisten entzündlichen Erkrankungen, akutes Fieber, körperliche Aktivität, Herzversagen oder diätetische Eiweiß-Überladung kann eine transiente Proteinurie bewirken. Bei der Bestimmung der Albuminurie aus einer gespeicherten Probe muss man damit rechnen, dass man eine verminderte Konzentration misst. Das gilt auch beim Aufbewahren bei -80°C .

Faktoren, die die Progression der abnormen Albuminurie beeinflussen: Die höhere Albuminausscheidung, das HbA_{1c} und das Wert des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP), eine Kardiovaskuläre Krankheit in der Krankengeschichte, der Blutdruck, das Rauchen, das Körpergewicht scheinen entscheidend bei der Progression der Albuminurie zu sein.

Der Zusammenhang zwischen Blutdruck und der diabetischen Nephropathie: Früher haben die Leitlinien den Blutdruck $< 130/80$ mmHg als Ziel gesetzt, wenn die Proteinurie weniger als 1 gr/Tag beträgt, und $< 125/75$ mmHg wenn die Proteinurie mehr als 1 gr/Tag beträgt; heute aber setzten sie mehr permissive Ziele aus (sie schlagen ein Wert $< 140/90$ mmHg vor). Vielleicht ist es ratsam, eher über ein Ziel-Blutdruckbereich zu reden, da wir wissen, dass die zu tiefe Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks die Mortalität eher erhöht. Deswegen sollte der Systolische Wert nicht niedrigerals 100 mmHg sein, und das diastolische nicht unter 60 mmHg gehen. Höchstwahrscheinlich müssen wir auch hier ein Wert auf die individuelle Therapie legen, und wenn wir ein Zielwert für den Blutdruck setzen wollen, müssen wir auch die Komorbiditäten, das Alter und Geschlecht des Patienten, sein Lebensstil und seine Lebenserwartungen auch in Betracht zeihen. Um das Ziel zu erreichen, müssen wir im Allgemeinen 2-4 Antihypertensiva kombinieren.

Die Rückkehr der diabetischen Nephropathie nach der Nierentransplantation: Wenn die diabetische Nephropathie in der transplantierten Niere zurückkehrt, dann ist für die Bildung eines leichteren Schadens auch eine kürzere Zeitgenug, als im Falle der eigenen Nieren.

Der Zusammenhang zwischen Albuminurie und kardiovaskuläre Erkrankungen: In Diabetikern gibt es eine parallele Progression der Nierenkrankheit und der kardiovaskulären Erkrankungen. Das kann folglich erklärt werden: dieselben Risikofaktoren (Rauchen, Komponente des metabolischen Syndroms) führen zu einer abnormen Albuminurie und Nierenschaden, wie zur Entwicklung kardiovaskulären Erkrankungen.

Die gemeinsame Auswertung des GFR und der Albuminurie: Um das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und Nierenversagen zu schätzen, müssen die Albuminurie und das GFR zusammen benutzt werden. Diese Methode hat eine hohe Produktivität, ist leicht verfügbar und billig.

Die Therapie der diabetischen Nephropathie

Glykämische Behandlung der diabetischen Nephropathie: Wie die Leitlinien es zustimmend festlegen, ist das Streben nach Normoglykämie sowohl in Typ 1 als auch in Typ 2 Diabetes fähig, das Erscheinen und die Progression der abnormen Albuminurie zu bremsen. Es scheint, als wäre die glykämische Kontrolle bei einer schon etablierten Nephropathie nicht mehr so wirksam, was das Aufhalten der Progression angeht. Beim Streben nach Euglykämie darf man nicht vergessen, dass es bei der Mortalität ein ideales HbA_{1c} Bereich gesetzt werden kann, da die Mortalität unter und über diesem Bereich auch zunimmt. Um das Risiko der diabetischen Nephropathie zu vermindern, sollte man nach Werten im unteren Teil dieses Bereichs streben.

Die Benutzbarkeit der oralen Antidiabetika sollte einzeln, anhand des GFR gewogen werden, wir wissen über Gliquidone, über Piolitazon, über die Gliptine und über Insulin, dass sie in allen Stadien der Nierenerkrankung benutzt werden können.

Die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS): Nach den neuesten Leitlinien sind für die Behandlung bei Zuckerkranken mit einer abnormen Albuminurie (außer der Zeit der Schwangerschaft bei Frauen) mit ACEI oder ARB empfohlen. Bei Typ 1 Diabetikern kommen eher die ACE Hemmer in Frage, bei Typ 2 Diabetikeralen auch ARBs geeignet sein. Wenn bei diesen Patienten auch eine Einschränkung des GFR zu beobachten ist, kommt eine ARB-Behandlung in Frage. Bei einem Intoleranten gegen ACE Hemmer oder ARBs, kann ein Mittel aus der anderen Gruppe gewählt werden. Eine Kontrolle des Serumkreatinins und des -kaliums ist bei ACE Hemmer oder ARB Behandlung nötig. Die Normalisierung der Proteinurie ist ein wichtiger Aspekt bei der Behandlung der Zuckerkranken. Die RAAS-Blockade sollte auch bei Einschränkung der

Nierenfunktion nicht aufgehoben werden, denn sie ist weiterhin nötig für die Prävention von kardiovaskulären Schäden bei den Zuckerkranken.

Die Reihenfolge der Wahl antihypertensiven Medikamente in diabetischer Nephropathie:

In diabetischer Nephropathie kann folgende Reihenfolge der Antihypertensiva gestellt werden (die Zahlen bedeuten die Reihenfolge der Wahl):

1. RAAS-Hemmung
2. Diuretika und/oder Kalziumkanalhemmer
3. Betablocker (kardioselektiv, metabolisch neutral, PAVK-neutral, aber wenn in der Krankengeschichte Myokardinfarkt oder Herzversagen vorkommt, dann in erster Linie zusammen mit RAAS-Hemmer)
4. Im zentralen Nervensystem wirkende Stoffe oder Alpha₁-Blocker
5. Direkter Vasodilatator

Lipidsenkende Therapie: Die Statine (außer Rosuvastatin) sind fähig die Albuminurie, die Proteinurie zu senken, einige Studien haben sogar eine günstige Wirkung auf den GFR-Verlust beschrieben. Das Fenofibrat kann die Albuminausscheidung sowohl in Mikro- als auch in Makroalbuminurie signifikant vermindern, welche Wirkung unter den Patienten mit Hypertriglyzeridämie mehr ausgeprägt ist, und das Fenofibrat ist auch fähig, die Progression der Albuminurie aufzuhalten. Es scheint sogar in Betracht auf den GFR-Verlust vorteilhaft zu sein.

Die Rolle der Diät: In CKD-Stadien 1-4 sollte die Natriumzufuhr < 2,3 g/Tag, die Fettzufuhr < 30% der gesamten Kalorienzufuhr, die Zufuhr von gesättigten Fettsäuren < 10% der gesamten Kalorienzufuhr, die Cholesterinzufuhr < 200 mg/Tag, und die Kohlenhydratzufuhr 50-60% der gesamten Kalorienzufuhr sein. Die Eiweißzufuhr sollte 0,8 g/Tag sein.

Die Rolle der Gewichtabnahme: Die Gewichtabnahme war fähig bei übergewichtigen Diabetikern und nicht-Diabetikern die Proteinurie zu vermindern, was die GFR betrifft, sie hat sich vermindert (wenn die Patienten hyperfiltriert hatten) oder ist stabil geblieben.

Das Abgewöhnen des Rauchens: Obwohl es aus ethischen Gründen nicht zu randomisierten, kontrollierten Studien kam, die vorhandenen Daten deuten darauf hin, dass

das Abgewöhnen des Rauchens einen großen Vorteil in Betracht auf die Entwicklung und Progression der diabetischen Nephropathie bedeutet.

Neue, in menschlichen Studien bewehrte Therapiemöglichkeiten: Von Vitamin D und seinen Analoga konnte bei Paricalzitol bewiesen werden, dass es zu einer Verminderung der Albuminurie führt, und zu keinen bedeutenden Nebenwirkungen führt. Die Glitazone haben laut einer Metaanalyse die Proteinurie verringert. Das Pentoxyphillin konnte in einer randomisierten Studie zu einer signifikanten Abnahme der Albuminurie führen unter Patienten mit einer abnormen Albuminurie (> 300 mg/Tag, 9 Studien), aber war wirkungslos bei einer weniger ausgeprägten Albuminurie (30-300 mg/Tag, 4 Studien). Die Aldosreduktase Hemmer sind seit 40 Jahren bekannt und geforscht, bis dato wurde die Wirkung auf die Albuminurie nur in einer Studie bei Typ 1 Diabetikern mit einer Albuminurie untersucht, dort hat man eine signifikante Verbesserung gefunden. Die Endothelin Inhibitoren können wenn sie zu RAAS-Hemmer gegeben werden, die Proteinurie vermindern, leider erhöhen sie aber die Häufigkeit der Ödeme, und einer der Mittel auch die Häufigkeit des Herzversagens. Weitere Studien sind nötig, um die Vorteile und Nachteile aufzumessen.

Kapitel 6.

Ischämische Nierenerkrankung

Dr. István Wittmann

Eine Definition der ischämischen Nierenerkrankung zu formulieren ist schwerer, als dasselbe zu tun im Falle der diabetischen Nephropathie. Histologische Untersuchungen zeigen gewisse Veränderungen, die den Folgen der renalen Ischämie entsprechen, die aber vor dem Kliniker mit klinischen, nicht histologischen diagnostischen Verfahren praktisch völlig versteckt bleiben. Wegen dieser Indikation wird keine histologische Untersuchung durchgeführt, deshalb bleibt die ischämische Nephropathie in der überwiegenden Mehrheit der Fälle unentdeckt.

Vereinfacht versteht man heutzutage unter ischämischer Nephropathie die Diagnose einer Stenose der renalen Hauptarterie. Es steht fest, dass die Stenose der Hauptarterie öfter, wogegen die Einengung der kleineren Äste seltener zu entdecken ist. Zudem ist die Ischämie, die durch die Einengung der intrarenalen mittelgroßen Arterien verursacht wird, mit den herkömmlichen radiologischen Methoden nicht nachweisbar, und auch ihr histologisches Bild unterscheidet sich von dem der typischen Atherosklerose der großen Arterien.

Wir denken, dass jeder kleiner, aufgrund der Ischämie verlorener Anteil des funktionierenden Parenchyms verschlechtert die globale Funktion des Organs. Während im Falle des Herzens entsprechende Methoden heutzutage bereits zur Verfügung stehen, mit denen kleine Infarkte nachträglich nachweisbar sind, fehlen diese in Nierenkrankheiten oder werden nicht verwendet. Die Hypoxie, die eine chronische, diffuse ischämische Herzschädigung verursacht und die Ejektionsfraktion verringert oder zur diastolischen Dysfunktion führt, kann auch in der Niere auftreten und manifestiert sich dort als GFR-Verlust. Aufgrund mangelnder spezifischer Untersuchungsmethoden kann nicht beurteilt werden, über welche epidemiologische, therapeutische und prognostische Eigenschaften die ischämische Nierenkrankheit verfügt.

Ischämische Nierennekrose durch Embolisation der Nierenarterie bleibt oft unentdeckt. Der besonderen Position, und dem damit verbundenen erhöhten Risiko einer Embolisation der renalen Arterie soll auch Aufmerksamkeit gewidmet werden. Der Abgang der renalen Arterien unterscheidet sich nämlich von dem der meisten Arterien des Organismus, weil während arterielle Abzweigungen am häufigsten einen spitzen Winkel haben, zweigt die renale Arterie im rechten Winkel von der Aorta ab (Abbildung).

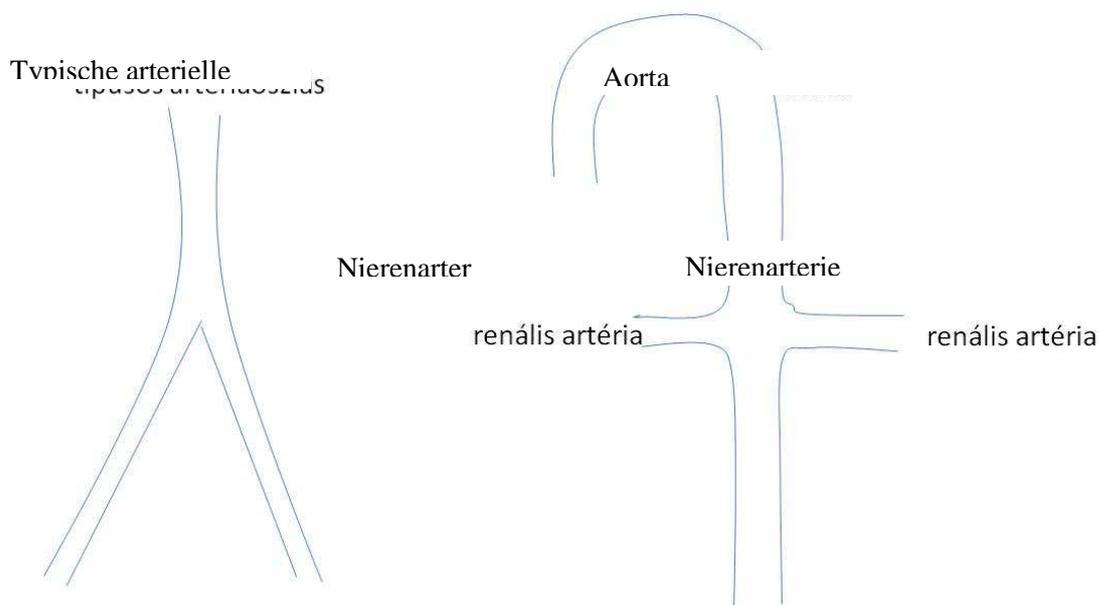


Abbildung: Eine typische arterielle Abzweigung und die Abgänge der renalen Arterien.

Die rechtwinklige Abzweigung der renalen Arterien erzeugt eine Turbulenz, die bei der Doppler-Sonografie als Mosaikstruktur zu erkennen ist. Als Folge dieser Turbulenz ist mit verstärkter Thrombusbildung zu rechnen, besonders bei Vorliegen einer Hyperkoagulabilität (z. B. Zuckerkrankheit).

Wegen diagnostischer Schwierigkeiten kann man heutzutage in allgemeinen bei Stenose der Nierenhauptarterie mit Sicherheit über ischämischer Nierenkrankheit sprechen.

Folgende klinische Syndrome sind möglich:

1. Bluthochdruck (sekundäre Hypertonie), mit akutem Nierenversagen, das durch die Behandlung von Hypertonie mit RAAS-Hemmern hervorgerufen wird.
2. Patient mit bekannter Stenose der renalen Arterie, bei dem sich aufgrund ischämischer Nierenerkrankung eine langsame Nierenfunktionsverschlechterung (GFR Verminderung) entwickelt.
3. Schwere Hypertonie-Krankheit, mit GFR-Verminderung, und einer Neigung zum Lungenödem.
4. Meistens alter Patient mit Atherosklerose, verminderter GFR, der einen plötzlichen Abfall der GFR entwickelt, was darauf hindeutet, dass die bisherige Stenose sich in einen Verschluss verwandelt hat.

ad 1. Die sind diejenigen, bei denen die obligatorische Kontrolle eine Woche nach Beginn der RAAS-Blockade einen sich in den abnormalen Bereich erhöhende Serumkaliumspiegel und/oder einen um 30-40% höheren Serumkreatinin-Wert zeigt. In solchen Fällen ist immer

nach einer Stenose der renalen Arterie mit Hilfe der Doppler-Sonografie oder MR-Angiografie zu fahnden. Zugleich sind Untersuchungen mit Röntgenkontrastmittel möglichst zu vermeiden, weil diese die Nierenfunktion weiter verschlechtern können.

ad 2. In der Regel ältere Patienten mit resistenter Hypertonie, peripherer arterieller Gefäßerkrankung, koronarer Herzkrankheit oder zerebrovaskulärer Erkrankung. Ultraschall zeigt die Schrumpfung der Niere an der betroffenen Seite, mit diskreten Unebenheiten auf der Nierenoberfläche. Zuerst ist die kontralaterale Niere vergrößert, aber mit der Zeit fängt sie auch an zu schrumpfen.

ad 3. Ein Zustand mit plötzlich auftretendem Lungenödem, der manchmal mit normalem Blutdruck einhergeht. Oft geht jedoch dem Lungenödem ein sehr signifikanter Blutdruckanstieg voran, und eine sich langsam verschlechternde GFR kann auch nachgewiesen werden.

ad 4. Eine konservative Behandlung der Nierenarterienstenose ist besser akzeptiert, aber diese Meinung hat sich in den letzten Jahren mehrfach geändert. Bei diesem klinischen Bild bringt ein invasiver Eingriff (Gefäßaufdehnung, Stent) den größten Erfolg.

Kapitel 7.

Definition und Klassifizierung der Hypertonie. Verfahren zur Blutdruckmessung

Dr. Csiky Botond

Definition und Klassifizierung der Hypertonie

Das Risiko von kardiovaskulären Krankheiten hängt mit dem Blutdruck linear und kontinuierlich zusammen: mit der Erhöhung des Blutdrucks steigert sich das kardiovaskuläre Risiko, sogar im normotensiven Bereich.

Es ist willkürlich, eine scharfe Grenze zwischen physiologischem und pathologischem Blutdruckwert zu ziehen. Die Hypertonie kann als ein Wert des Blutdrucks definiert werden bei dem die Vorteile der Behandlung das Risiko und die Kosten der Therapie übersteigen.

Wir reden über eine Hypertonie-Krankheit wenn der Blutdruck in der Praxis, im Ruhezustand zu 3 verschiedenen Zeitpunkten (mit je einer Woche Abstand min.) gemessen wird, und der Durchschnitt der gelegentlich mindestens zweifacher Messung ≥ 140 mmHg systolisch und/oder ≥ 90 mmHg diastolisch ist.

Europäische Empfehlung (ESH/ESC 2013) für die Klassifizierung des Blutdrucks:

Optimaler Blutdruck: < 120 mmHg systolisch und < 80 mmHg diastolisch

Normaler Blutdruck: 120-129 mmHg systolisch und/oder 80-84 mmHg diastolisch

Hoch normaler Blutdruck: 130-139 mmHg systolisch und/oder 85-89 mmHg diastolisch

Hypertonie:

1. Grad: 140-159 mmHg systolisch und/oder 90-99 mmHg diastolisch

2. Grad: 160-179 mmHg systolisch und/oder 100-109 mmHg diastolisch

3. Grad: ≥ 180 mmHg systolisch und/oder ≥ 110 mmHg diastolisch

Isolierte systolische Hypertonie: ≥ 140 mmHg systolisch und < 90 mmHg diastolisch

Die Kategorie wird immer anhand des höheren Werts bestimmt.

Amerikanische Empfehlung (JNC 8) für die Klassifizierung des Blutdrucks:

Normaler Blutdruck: < 120 mmHg systolisch und < 80 mmHg diastolisch

Prähypertonie: 120-139 mmHg systolisch oder 80-89 mmHg diastolisch

Hypertonie:

1. Grad: 140-159 mmHg systolisch oder 90-99 mmHg diastolisch

2. Grad: ≥ 160 mmHg systolisch oder ≥ 100 mmHg diastolisch

Isolierte systolische Hypertonie: ≥ 140 mmHg systolisch und < 90 mmHg diastolisch

Isolierte diastolische Hypertonie: < 140 mmHg systolisch und ≥ 90 mmHg diastolisch

Der optimale Blutdruck in der obigen Bestimmung zeigt den kardiovaskulär optimalen Zustand, d.h. den, mit dem niedrigsten Risiko. Die Spezifizierung des hoch normalen Blutdrucks oder der Prähypertonie ist wichtig, weil das kardiovaskuläre Risiko bei diesen Blutdruckwerten höher ist als bei optimalem oder normalem Blutdruck. Der Begriff Prähypertonie ist ein wenig irreführend, denn die Personen werden später nicht gesetzmäßig Hypertoniker. Die Bestimmung des Grades der Hypertonie ist wichtig, weil je höher der Blutdruck ist, desto größer ist auch das kardiovaskuläre Risiko (das aber auch von den Komorbiditäten, sowie von sonstigen Risikofaktoren des Herz-Kreislaufs stark beeinflusst wird).

Die obigen Werte beziehen sich auf eine Blutdruckmessung im medizinischen Umfeld, in der Praxis. Für die Selbstmessung der Patienten bzw. für den Fall der ambulanten 24-Stunden-Überwachung liegen die Grenzwerte der Hypertonie etwas niedriger.

Blutdruckmessung

Grundsätzlich wird der Blutdruck am Oberarm gemessen. Die Nutzung der Handgelenk- und Fingergeräte ist nicht empfohlen. Es werden nur klinisch validierte Blutdruckmessgeräte benutzt.

Wichtig ist die entsprechende Manschettengröße, weil bei einem größeren Armumfang zur Kompression der Ader ein größerer Druck nötig ist, deshalb kann ein höherer Blutdruck gemessen werden. Bei Benutzung einer zu schmalen oder zu kurzen Manschette kann der gemessene Blutdruck sogar um 20-30 mmHg über den realen Wert liegen. Für Erwachsene mit durchschnittlicher Größe (Armumfang: 27-34 cm) ist die normale Manschette geeignet (16 x 30 cm). Erreichbar sind noch größere und kleinere Manschetten (z.B. für übergewichtige Patienten).

Die während der Blutdruckmessung empfohlenen Standardbedingungen:

- 30 Minuten vor der Messung darf der Patient keine koffein-, und alkoholhaltige Getränke trinken und keine Medikamente einnehmen.

- Sowohl der Patient, wie auch der Untersucher soll das Reden während der Messung vermeiden.
- Vor dem Messen mindestens 5 Minuten Ruhe einhalten (hinsichtlich Temperatur, Aufregung, Lärm ist eine neutrale Umgebung nötig sowie eine entleerte Blase).
- Die Blutdruckmessung soll im Sitzen erfolgen mit gestütztem Rücken und entspannter Muskulatur. Der Patient soll den Unterarm in Herzhöhe gestützt und entspannt halten und den Ellenbogen leicht beugen.
- Die Manschette wird am entblößten Oberarm etwa 2-3 cm oberhalb der Ellenbeuge fest angelegt. Beim Aufblasen wird durch Tasten des Radialpulses der systolische Blutdruck bestimmt, dann wird die Manschette aufgeblasen, sodass der Druck um 30mmHg über diesen Wert liegt.
- Der Druck wird mit einer Geschwindigkeit von 2-3 mmHg/s abgelassen. Der systolische Blutdruck von Erwachsenen stimmt der Korotkov-Phase I, der diastolische Blutdruck der Korotkov-Phase V überein.
- Der Blutdruck muss mit einer Genauigkeit von 2 mmHg abgelesen werden.
- Auf einmal soll die Messung 2-3 Mal wiederholt werden mit je mindestens einer Minute Pause und dann wird ein Durchschnitt kalkuliert. Die Messung ist erst dann fertig, wenn der Unterschied zwischen zwei Messungen nicht größer ist als 4-6 mmHg. Zur Bestätigung der Hypertonie muss der Blutdruck bei Erstuntersuchung rechts und links, sowie stehend und liegend und sogar am Bein gemessen werden (dies ist besonders bei älteren Patienten und Diabetikern wichtig). Wenn der Unterschied zwischen den beiden Werten vom linken und vom rechten Arm größer als 20 mmHg ist, dann soll dessen Grund geklärt werden. In diesem Fall muss der Blutdruck zukünftig an dem Arm gemessen werden, wo der gemessene Wert höher liegt.

Die Selbstmessung ist von großer Bedeutung in der Diagnostik der Hypertonie sowie in der Kontrolle der Effektivität der Behandlung. Dadurch verstärkt sich auch die Compliance des Patienten. Diese Messung soll auch unter Standardbedingungen passieren, meistens mit automatischen oder halbautomatischen Messgeräten.

Das ambulante Blutdruck-Monitoring (ABPM) ist eine noninvasive, völlig automatische Methode, in der der Blutdruck langfristig, grundsätzlich 24 Stunden lang durch

ein tragbares Gerät gemessen wird unter normalen, alltäglichen Umständen des Patienten. Mit dessen Hilfe können die folgenden zwei Entitäten diagnostiziert werden:

“Praxishochdruck” (Weißkittelsyndrom): neben konsequent erhöhtem Blutdruck in der Praxis ist der Langzeitblutdruck normal. Relevanz: weniger riskantes Anfangsstadium der essentiellen Hypertonie.

Maskierte Hypertonie: der Praxis-Blutdruckwert ist normal, der Langzeitblutdruck ist aber erhöht. Relevanz: das kardiovaskuläre und renale Risiko ist beachtlich.

Hypertonie-Prävalenz

Die Hypertonie ist eine Volkskrankheit. 7,1 Millionen Menschen sterben jährlich infolge der Hypertonie. In den Industrieländern ist sie die häufigste Diagnose.

Die Prävalenz der Hypertonie steigt, sie liegt in der durchschnittlichen Erwachsenenpopulation zurzeit bei 30-45%.

Faktoren, die die Häufigkeit der Hypertonie beeinflussen: Alter, Geschlecht, Übergewicht, Diabetes Mellitus, genetische Faktoren, geographische Region, soziodemographische Faktoren.

Der Blutdruck steigt mit dem Alter, somit ändert sich auch die Prävalenz der Hypertonie nach Altersgruppe: bei älteren ist sie höher. Durch die Alterung der Population steigt auch die Anzahl und der Anteil der Hypertoniker.

Die Beziehung von Hypertonie und Geschlecht ändert sich nach dem Alter: vor der Menopause ist die Prävalenz der Hypertonie niedriger bei Frauen als bei Männern, dies kehrt aber während der Menopause um.

Die Fettsucht bedeutet weltweit ein großes Problem. Die Prävalenz der Obesität steigt schon bei Kindern sowie in der Pubertät. Die Hypertonie zeigt einen engen Zusammenhang mit dem Körpergewicht und dem Taillenumfang. Neben dem Übergewicht ist die Fettverteilung auch von großer Bedeutung. Der androgene Typ (Fett im Bauchraum) zeigt einen engeren Zusammenhang mit der Hypertonie als der feminine Typ (Fett am Bein/Arm).

Der Diabetes Mellitus ist auch eine Volkskrankheit, sie kommt mit der Hypertonie oft gemeinsam vor. Die Beziehung der zwei Krankheiten ist vielfältig; ihr gemeinsamer Auftritt erhöht exponentiell das Herz-Kreislauf-Risiko. In Diabetes kommt die Hypertonie und in Hypertonie kommt der Diabetes häufiger vor. Das Risiko des in Hypertonie neu entstehenden Diabetes wird von der antihypertensiven Therapie auch beeinflusst.

Die Untersuchung der Genetik von Hypertonie wird gefördert. Die Häufung/Kumulierung innerhalb der Familie ist bereits lange bekannt. In einigen monogen

vererbten Hypertonie-Formen ist es gelungen, die molekularen Mechanismen zu klären. In den schwarzen ist die Hypertonie häufiger als in den weißen.

Die Prävalenz der Hypertonie wird auch von der Urbanisation und von soziodemographischen Faktoren beeinflusst. In urbanisierten Populationen ist die Prävalenz der Hypertonie häufiger als in nicht urbanisierter Umgebung.

Die physikale Inaktivität erhöht das Risiko der Hypertonie um 30%.

Wenn es mehr Alkohol konsumiert wird als zwei Standardgetränke am Tag, auch dann wird der Blutdruck höher.

Die Therapie der Hypertonie

Das Ziel der Behandlung der Hypertoniker ist die Endorganschäden und die Folgeerkrankungen zu vermeiden sowie die Verlängerung der Lebensdauer und Verbesserung der Lebensqualität der Patienten.

Wer muss behandelt werden?

Grundsätzlich ist bei einem diagnostizierten Bluthochdruck (unter Standardbedingungen, in der Praxis, mehrfach gemessen, höher als 140/90 mmHg) die medizinische und die nicht-medizinische Behandlung der Hypertonie nötig. Durch die Therapie der Hypertonie möchten wir das kardiovaskuläre Risiko des Patienten reduzieren. Dies wird aber außer der Hypertonie auch noch von den weiteren Risikofaktoren und Komorbiditäten bestimmt.

Wie muss der Blutdruck durch die Therapie reduziert werden?

Blutdruck-Zielwerte:

Bei den meisten Hypertonikern: <140/90 mmHg.

Im Diabetes Mellitus: <140/85 mmHg.

Bei sehr alten Patienten (über 80 Jahre), wenn der Ausgangswert systolisch >160 mmHg ist, dann ist der Zielwert systolisch: 140-150 mmHg.

Die Therapie der Hypertonie besteht aus einer nicht-medizinischen und aus einer medizinischen Behandlung. Die Anwendung der Ersteren ist bei allen Patienten nötig. Sollte die Änderung des Lebensstils zwecks Senkung des Blutdrucks nicht ausreichend sein, dann ist auch die Einleitung einer medizinischen Therapie empfohlen. Die medizinische Therapie ist

in jedem Fall nötig, wenn der Patient bereits Endorganschäden, erhöhtes kardiovaskuläre Risiko hat, oder sein Blutdruck über 160/100 mmHg bleibt.

Die nicht-medizinische Therapie der Hypertonie

Die Rolle der nicht-medizinischen Therapie, d.h. der zielgerechten Änderung des Lebensstils ist wichtig, ihre Wirkung kann aber bloß in der Hypertonie des I. Grades ausreichend sein, wenn der Patient keine weiteren Risikofaktoren oder Komorbiditäten hat. Sollte eine von den letzteren bestehen, dann ist die medizinische Behandlung in jedem Fall nötig.

Eine nicht-medizinische Therapie muss bereits bei hoch-normalen Blutdruckwerten begonnen werden, sodass sie sogar in der Prävention eine wichtige Rolle spielt.

Nicht-medizinische Therapie zwecks Prävention und Behandlung der Hypertonie, sowie Senkung des damit verbundenen kardiovaskulären Risikos:

Gesunde Ernährung: reich an Gemüse und Obst, an fettarmen Milchprodukten, Ballaststoffen, Vollkorn-Getreiden und Pflanzenproteinen; mit wenig mehrfach ungesättigten Fettsäuren, Cholesterin und Salz (DASH-Diät).

Regelmäßige physische Aktivität: 30-60 Minuten dynamische Körperbewegung von mittlerer Intensität, 4-7 Mal wöchentlich.

Wenig Alkohol: bei Männern $\leq 20-30$ g Ethanol/Tag und <140 g Ethanol/Woche, bei Frauen < 80 g Ethanol/Woche).

Erreichung und Aufrechterhaltung eines Idealgewichts: BMI 18-24,9 kg/m² (niedrigste Mortalität bei 22-25 kg/m² BMI).

Taillenumfang: <102 cm (Männern), bzw. < 88 cm (Frauen).

Verringerung der Salzaufnahme: < 100 mmol/Tag.

Rauchfreie Umgebung.

Die blutdrucksenkende Wirkung der nicht-medizinischen Therapie zeigt die Tabelle.

Tabelle: Die blutdrucksenkende Wirkung der nicht-medizinischen Therapie

<i>Intervention</i>	<i>Empfehlung</i>	<i>Senkung des systolischen Blutdrucks</i>
Gewichtsabnahme	BMI 18,5-24,9 kg/m ²	5-20 mmHg/10 kg-Abnahme
DASH-Diät	siehe Punkt 1. im Text	8-14 mmHg
Verringerung der Salzaufnahme	<2,4 g Na oder 6g NaCl/Tag	2-8 mmHg
Physische Aktivität	dynamisch, min. 30Minuten/Tag	4-9 mmHg
Verringerung des	Männer < 2 „Standard“ Getränke/Tag	
Alkoholkonsums	Frauen < 1 „Standard“ Getränk/Tag	2-4 mmHg

Die medizinische Therapie der Hypertonie

Die zuerst zu wählenden blutdrucksenkenden Medikamente:

- ACE-Hemmer (ACEI)
- Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB)
- Kalzium-Antagonisten
- Thiaziddiuretika
- Beta-Blocker (nur im Fall einer speziellen Indikation)

Die verschiedenen Typen der antihypertensiven Medikamente senken den Blutdruck in äquivalenter Dosierung in ähnlichem Maß. Der wichtigste Faktor hinsichtlich der kardiovaskulären Risikosenkung ist der Maß der Blutdrucksenkung, sekundär ist der Typ des antihypertensiven Medikaments. Bei einigen Komorbiditäten oder Endorganschäden sind bestimmte Medikamente von größerem Vorteil.

ACEI-s

Die ACEI-s sind die kompetitiven Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms. Dadurch verringern sie die Umwandlung des Angiotensin I ins Angiotensin II, sowie den Bradykinin-Abbau. Somit verringert sich die Konzentration des Angiotensin II im Blut und Gewebe, dafür erhöht sich aber der Bradykininspiegel mit vasodilatatorischer Wirkung. Auf Wirkung des ACEI verringern sich der totale periphere Widerstand und dadurch auch der Blutdruck. Sie reduzieren die linksventrikuläre Hypertrophie, verbessern die diastolische Reaktion des Herzens, deshalb haben sie eine positive Wirkung auf die Koronarzirkulation.

Sie wirken auch positiv auf die Reversion des in den peripheren Arterien infolge von Hypertonie entstehenden "Remodelling".

Ihre kardiovaskulär präventive Wirkung ist auch bestätigt: sie reduzieren die kardiovaskuläre- und die Gesamtmortalität, sowie das Vorkommen von Myokardinfarkt, Stroke und Herzstillstand, die Zahl der wegen instabiler Angina Pectoris oder Herzinfarkt nötigen Krankenhauseinweisungen, die Myokardrevaskularisation und die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung vom neuen Diabetes.

In der Niere reduzieren sie den intraglomerulären Druck und damit das Maß der Proteinurie.

Sie sind metabolisch inert.

Nebenwirkungen: im Falle einer Nieren- oder beidseitiger Nierenarterienstenose kann die Verschlechterung der Nierenfunktion (meistens reversibel), die Erhöhung des Serum-Kreatinin-Spiegels auftreten. In diesem Fall erhöht sich auch der Serumkaliumspiegel. Im Nierenversagen und in schwerer Herzinsuffizienz kann sich die Nierenfunktion infolge der Verschlechterung der Nierendurchblutung und der raschen und signifikanten Senkung des intraglomerulären Drucks, wie oben aufgeführt, verschlechtern.

Die häufigste Nebenwirkung ist der trockene Reizhusten, der sogar bei 10% der Patienten auftreten kann. Im Mechanismus kann der sich wegen ACEI freisetzende Bradykinin-Spiegel eine Rolle spielen. Es hört sich selten auf nach dem Wechsel zu anderen ACEI-s, in diesem Fall führt nur ein Wechsel zur ARB zum Aufhören des Hustens.

Das angioneurotisches Ödem ist eine selten auftretende schwere Nebenwirkung.

Eine parallele Dosierung mit kaliumsparendem Diuretikum kann zu einer Hyperkalämie führen.

ARB-s

Sie sind die spezifischen Antagonisten des Rezeptor Typ 1 des Angiotensin II. Auf den Arteriolen tritt eine Vasolidation auf, deshalb reduziert sich die totale periphere Resistenz, das führt zur Blutdrucksenkung. In der Niere reduzieren sie den intraglomerulären Druck. Sie reduzieren die linksventrikuläre Hypertrophie, hindern mehrere Stufen des Verlaufs der Atherosklerose, haben positive Auswirkungen auf Patienten, die Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt hatten.

Sie haben auch eine kardiovaskulär präventive Wirkung.

Sie sind metabolisch inert.

Diese ist die erste antihypertensive Medikamentengruppe, deren Tolerabilität mit der des Placebos übereinstimmt.

Direkte Renin-Inhibitoren

Eine neue Medikamentengruppe, die nicht zuerst zu wählen ist, wird hier bloß aus logischer Überlegung erwähnt. Das Aliskiren greift in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ein, in dem es die Aktivität des Renin und Prorenin blockiert; demzufolge reduziert sich das Angiotensin I und II sowie die Plasma-Renin-Aktivität. In der Behandlung gegen Hypertonie kann es sowohl in Mono- wie auch in Kombinationstherapie angewendet werden.

Studien mit harten Endpunkten wurden mit diesem Medikament nicht gemacht. Es ist nicht empfohlen, es mit anderen RAS-Hemmer parallel zu geben; weder in Hypertonie, noch in Diabetes, noch in Herzinsuffizienz. Sein Platz in der Therapie der kardiovaskulären Krankheiten lässt sich erst nicht genau definieren.

Aldosteron Rezeptor Antagonisten

Nach neuen Untersuchungen spielt das Aldosteron in der Pathogenese der primären Hypertonie eine wichtige Rolle, deshalb werden die Aldosteron-Rezeptor-Protagonisten immer häufiger in der Therapie der Hypertonie eingesetzt. Es ist ein Medikament, das nicht zuerst zu wählen ist, wird hier bloß aus logischer Überlegung als Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems erwähnt.

Das Aldosteron verursacht Salz- und Wasserretention und dadurch erhöht es den Blutdruck, fördert die vaskuläre Inflammation, die perivaskuläre und die Myokardfibrose und erhöht die zentrale sympatische Aktivität. Die Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten wehren diese Effekte ab, dadurch reduzieren sie den Blutdruck und üben eine positive Wirkung auf die hypertensiven Zielorgane. Sie können auch in der Therapie der resistenten Hypertonie erfolgreich sein. Das Spironolakton ist das lange bekannte Mitglied der Medikamentengruppe, sein Einsatz wird aber wegen dosisabhängigen Nebenwirkungen (Gynekomastie, erektiler Dysfunktion, Menstruationsstörung) stark beschränkt. Das Eplerenon ist ein spezifischer Aldosteron-Rezeptor-Antagonist, sein Profil der Nebenwirkungen stimmt außer der Hyperkaliämie mit der Placebo-Therapie überein.

Kalzium-Antagonisten

Sie üben eine Wirkung auf die Calciumkanal vom L-Typ der Plasmamembran aus und dadurch verringern sie den Einstrom von Ca ins Innere der Zellen. Demzufolge entsteht eine Vasodilatation und eine Blutdrucksenkung. Sie haben sogar eine antiischämische, antianginöse und antiatherogene Wirkung.

Die Nicht-Dihydropyridintypen der Calcium-Antagonisten (Diltiazem und Verapamil) verlangsamen die Herzfrequenz, verschlechtern die Kontraktilität des Herzens und verlangsamen auch die AV-Überleitung.

Die Dihydropyridintypen der Calcium-Antagonisten (Amlodipin, Felodipin etc.) haben in erster Linie eine gefäßerweiternde Wirkung und verbessern auch die Endothelfunktion. Die Medikamente der ersten Generation, wie Nifedipin, haben die Kontraktilität leicht beeinflusst. Wegen ihrer kurzen Wirksamkeit sind sie zur Behandlung der Hypertonie nicht empfohlen. Die Produkte der zweiten Generation, wie Amlodipin, verursachen eine vaskuläre Dilatation, die Kontraktilität der Herzmuskulatur sowie die Reizleitung im Herzen wird von ihnen aber nicht beeinflusst. Sie haben eine langzeitige Wirkung.

Die Medikamente der Gruppe sind metabolisch inert.

Die häufigste Nebenwirkung der Non-Dihydropyridintypen ist die Bradykardie (besonders in Kombination mit Beta-Blocker, die aber genau aus diesem Grund kontraindiziert ist); die häufigsten Nebenwirkungen der Dihydropyridinen sind dafür die Schwellung der Füße, Spülung und Kopfschmerz, die sogar bei 10% der Patienten auftauchen können (Grund ist auch hier die übermäßige Vasodilatation). Eine seltene Nebenwirkung ist die Hyperplasie der Gingiva.

Diuretika

Sie gehören zu den ältesten antihypertensiven Medikamenten. Sie werden danach gruppiert, an welchem Teil des Nephrons sie ihre Wirkung ausüben. Als blutdrucksenkende Medikamente sind die Thiaziddiuretika von größter Bedeutung, die ihre Wirkung im frühen Stadium des distalen Tubulus ausüben (Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon). Ihre natriuretische und diuretische Wirkung ist schwach, ihre blutdrucksenkende Wirkung unterscheidet sich von der der weiteren besten Antihypertensiva.

Ihre dosisabhängige metabolische Nebenwirkungen schränken ihre Anwendung ein: Hyperurikämie, Hyperglykämie, Fettstoffwechselstörungen. Sie können auch erektilische Dysfunktion verursachen.

Zu den Thiaziddiuretika gehört das Indapamid, das ein Sulfonamidderivate ist; es ist ein wirksames antihypertensives Medikament, und hat in kleinerer Dosierung keine ungünstigen, metabolischen Nebenwirkungen.

Betablocker

Durch die Beta-1-Rezeptoren setzt sich im Herzen eine positive inotrope, kronotrope, dromotrope Wirkung durch, erhöht sich die Freisetzung des Renins und die Lipolyse und Blutdruck steigt. Jeder Betablocker blockiert die Beta-1-Rezeptoren kompetitiv, die extrakardialen Beta-2-Rezeptoren blockieren sie aber in unterschiedlichem Maß. Die Beta-1 (kardio-) selektiven Betablocker haben in kleiner Dose kaum eine Wirkung auf die Beta-2-Rezeptoren, somit haben sie auch wenige Nebenwirkungen. Es gibt Betablocker, die auch die peripheren Alpha-Rezeptoren blockieren.

Die Betablocker der ersten Generation sind nicht selektiv. Die zweite Generation machen die selektiven Beta-1-Rezeptor-Antagonisten aus. Die Betablocker der dritten Generation bilden eine gemischte Gruppe (unter denen gibt es Mittel auch mit alphablockierender Wirkung: Karvedilol); gemeinsam ist, dass sie auch eine vasodilatative Wirkung haben.

Außer der blutdrucksenkenden Wirkung haben sie auch eine antianginöse, bzw. inotrope, kronotrope, dromotrope Wirkung.

Nebenwirkungen: nachteilige metabolische Auswirkungen auf den Glukose-, Lipid- und Harnsäurestoffwechsel. Bronchospasmus, erectile Dysfunktion, kalte Gliedmaßen Syndrom (Vasokonstriktion wegen der peripheren Beta-2-Blockade) können vorkommen. Die obigen Nebenwirkungen tauchen bei einer niedrig dosierten Anwendung der selektiven Beta-1-Rezeptor-Antagonisten bzw. der Beta-1-Rezeptor-Antagonisten der dritten Generation kaum auf.

Zwecks Blutdrucksenkung kommt der Betablocker als erst gewähltes Medikament nur im Falle einer speziellen Komorbidität in Frage, auch dann vorrangig die dritte Generation der Agenten.

Alfa-Blocker

Sie blockieren die postsynaptischen Alpha-1-Rezeptoren kompetitiv und dilatieren die Arteriolen (und die Venen), damit reduzieren sie die totale periphere Resistenz. Die Blockade

der Alpha-1-Rezeptoren in der glatten Muskulatur des Blasenhals reduziert die Obstruktion des Urinabflusses im Falle einer benignen Prostatahyperplasie.

Sie haben günstige metabolische Wirkungen.

Nebenwirkung: ortostatische Hypotonie. Sie gehören nicht zu den als erstes gewählten antihypertensiven Medikamenten.

Antihypertensiva mit zentraler Wirkung

Keine Medikamente der ersten Wahl.

Von den zentralen Alpha-2-Adrenorezeptor-Agonisten wird das Alpha-Metildopa eingesetzt, fast ausschließlich in der Therapie der Schwangerschaftshypertonie. Es hat eine kurze Wirksamkeit und zahlreiche Nebenwirkungen: kann Leberschäden verursachen und bei einigen Patienten kann sich eine Coombs-Positivität entwickeln.

Die Imidasolin I-1 Rezeptor-Agonisten reduzieren die Sympathikusaktivität sowie die periphere Resistenz und damit auch den Blutdruck.

Sie haben günstige metabolische Wirkungen.

Nebenwirkung: Mundtrockenheit, Müdigkeit

Direkte Vasolidatoren

Ihre Anwendung hat heutzutage deutlich zurückgenommen, v.a. wegen den Nebenwirkungen. Während der Anwendung tritt eine sympathische Vasokonstriktion, eine Reflextachykardie wegen der Dilatation der Arteriolen und der Folgeblutdrucksenkung auf, und dies erhöht den myokardialen Sauerstoffbedarf. Das kann in ischämischen Herzerkrankungen zur myokardialen Hypoxie führen. Sie können auch sekundären Hyperaldosteronismus verursachen, der mit Natrium- und Wasserretention zusammengeht. Dies hindert ähnlich wie die Reflextachykardie die blutdrucksenkende Wirkung. Aus den obigen Gründen werden sie langfristig mit Betablocker und Diuretikum zusammen eingesetzt (falls sie unbedingt nötig sind).

Bei den meisten Hypertonikern ist eine kombinierte blutdrucksenkende Behandlung nötig. In diesen Fällen müssen wir uns bemühen hinsichtlich der Wirkung eine logische Kombination zu wählen. Fixe Kombinationen stehen auch zur Verfügung.

Die Therapie können wir vorweg mit einer fixen Kombination anfangen, falls der aktuelle Blutdruck des Patienten um 20/10 mmHg über dem Zielwert liegt.

Therapieresistente Hypertonie:

Definition: eine behandelte Bluthochdruck-Krankheit, die trotz Medikamente von drei unterschiedlichen pharmakologischen Gruppen (eins davon ein Diuretikum) immer noch einen Blutdruck (in der Praxis) über den Zielwert hat.

Ihre Prognose ist schlecht, im Hintergrund ist oft eine sekundäre Hypertonie zu entdecken.

Kapitel 8.

Sekundäre Hypertonie

Dr. Tibor Kovács

Bei den meisten Hypertonikern (anhand früheren Daten ca. 90%) ist die Entstehung der Krankheit (entscheidend) nicht auf einen Pathomechanismus zurückzuführen, deshalb wurden diese Patienten früher essentielle, heute primäre Hypertoniker genannt. Die Erweiterung der Diagnosemöglichkeiten der letzten Jahrzehnten, bzw. das zunehmende Wissen nimmt subtile Ausmaße an, eine umfassende Untersuchung über die gesamte Population wurde jedoch immer noch nicht durchgeführt. Die häufigsten sekundären Hypertonieformen werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle: Die häufigsten sekundären Hypertonieformen

1. Renoparenchymatöse Hypertonie
2. Renovaskuläre Hypertonie
3. Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)
4. Schlafapnoe-Syndrom
5. Phäochromozytom
6. Cushing Syndrom und andere Krankheiten verbunden mit den Störungen der Mineralocorticoid-Synthese
7. Coarctatio Aortae
8. Erkrankungen der Schilddrüse und der Nebenschilddrüse
9. Medikamenten- und Drogeninduzierte Hypertonie
10. Monogene Hypertonie (z.B. Liddle-Sy., Gordon-Sy.)

Die sekundären Hypertonieformen zeigen ein typisch biphasisches Erscheinung. Zwar können sie bei allen Altersstufen diagnostiziert werden, dennoch muss man v.a. bei Kindern und jungen Erwachsenen (bis zum 35 Lebensjahr) bzw. bei einer über 60 Jahre auftretenden oder sich plötzlich verschlechternden Hypertonie besonders daran denken. Anhand der Anamnese und der körperlichen Untersuchung müssen die weiteren Untersuchungen bestimmt werden (Siehe Kapitel: Untersuchung des Hypertonikers). *Aufgrund der Empfehlungen sowie unserer eigenen Erfahrung müssen nicht bei jeden (jungen) Patienten, die vermutlich sekundäre Hypertonie haben, jede Hormonuntersuchung bzw. bildgebendes Verfahren durchgeführt werden; unerfahrene Kollegen neigen eher dazu.*

Es mag ein nützlicher Ansatz sein, wenn es beim jungen Patienten mit Obesität nach Morbus Cushing oder Störungen der Mineralocorticoid-Synthese und beim normalen Gewicht

nach renale Hypertonie bzw. Hyperaldosteronismus gesucht wird. Die sekundären Hypertonieformen, die mit der Niere nicht eng verbunden sind, werden in anderen Lehrfächern (Endokrinologie, Kardiologie) vorgestellt, sie werden hier also nicht diskutiert.

Parenchymale Nierenerkrankungen und Hypertonie

In der Regulierung des Blutdrucks ist die Nierenfunktion von besonderer Bedeutung – es genügt an die Natrium – und Wasserausscheidung, sowie ans Renin-Angiotensin-Aldosteron-System zu denken, für Details verweisen wir auf die vorherigen physiologischen und pathophysiologischen Studien.

Aus klinischer Sicht ist es seit langem bekannt, dass die Progression der Nierenerkrankungen von der auftretenden/bestehenden/nicht gut behandelten Hypertonie beschleunigt wird, bzw. dass bei einem großen Anteil (ca. 25%) der Nierenkranken im Endstadium außer der Hypertonie kein weiterer Faktor für die entwickelte Urämie verantwortlich gemacht werden kann. Die Hypertonie ist ein unabhängiger Risikofaktor der chronischen Nierenerkrankung. In den Patienten mit Hypertonie taucht oft abnorme Albuminurie (früher als Mikroalbuminurie genannt) oder Proteinurie auf, dies bezieht sich auf die Beschädigung der Glomeruli. Das Maß der Proteinurie der Hypertoniker steigt mit der Einschränkung der Nierenfunktion. Von den unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktoren sind die pathologische Albuminurie/Proteinurie, bzw. die eingeschränkte Nierenfunktion von großer Bedeutung, dies deutet auf den engen Zusammenhang der Nierenfunktion und der Hypertonie hin.

In der Mitte des Hypertonie-Nierenfunktion-Teufelskreises steht die intraglomeruläre Hypertonie (a) und die Glomerulosklerose als Folge (b) (Vernarbung).

I. *In systemischer Hypertonie*: die Vasokonstriktion der afferenten Arteriolen schützt den Glomerulus vor dem erhöhten systemischen Druck. Die Vasokonstriktion ist mit der Verminderung des Blutflusses verbunden (die Nierendurchblutung reduziert sich), dadurch beginnen die den Blutdruck erhöhenden Folgemechanismen, bzw. wenn dieser Schutzmechanismus (Vasokonstriktion) beschädigt wird, entwickelt sich eine intraglomeruläre Hypertonie.

II. *In parenchymaler Nierenerkrankung*: infolge der Nierenerkrankung wird die Funktion der sterbenden Glomeruli von den gesunden (oder gesunderen) Glomeruli übernommen, in denen Hyperfiltration, die Erhöhung des glomerulären Drucks auftritt.

a. Der (aus einem der obigen Gründen) erhöhte intraglomeruläre Druck löst durch mehreren Mechanismen den *Prozess der Glomerulosklerose* aus:

- I. Endothelschädigung (Freisetzung von vasoaktiven Substanzen, Lipidablagerung, usw.)
- II. Schäden des Mesangiums (Proliferation, mesangiale Matrixakkumulation)
- III. Schäden an den Epithelzellen (Proteinurie)

Infolge der obigen Prozesse wird der Glomerulus zerstört/vernichtet, und dies induziert eine weitere Blutdruckerhöhung.

Zu der Erhöhung des Blutdrucks in chronischen Nierenerkrankungen tragen zahlreiche weitere Faktoren bei, einerseits die, im obigen Prozess, andererseits die, durch anderen Mechanismen, aufgelistet wie folgt (Tabelle).

Tabelle: Faktoren, die in der Blutdruckerhöhung in chronischen Nierenerkrankungen eine Rolle spielen

- 1. Die Erhöhung des extrazellulären Volumens
- 2. Die Erhöhung des arteriellen Gefäßsteifigkeit
- 3. Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems
- 4. Die Erhöhung der sympathischen Aktivität
- 5. Die mit niedrigem Geburtsgewicht verbundene reduzierte Nephronzahl
- 6. Endothelin↑, Stickstoffmonoxid↓
- 7. Die Verminderung der Produktion der gefäßerweiternden Prostaglandine
- 8. Oxydativer Stress
- 9. Übergewicht und Insulin-Resistenz
- 10. Schlafapnoe-Syndrom
- 11. Rauchen
- 12. Hyperurikämie
- 13. Aldosteron-induzierte Fibrose und Natrium-Retention, usw.

Die Häufigkeit der Hypertonie in verschiedenen Nierenerkrankungen ist zwar unterschiedlich, der Zusammenhang zwischen der Entwicklung der Hypertonie und der Progression der Erkrankung ist aber eindeutig. In Minimal Change Nephropathie entwickelt sich die Hypertonie nur noch bei 25% der Patienten, in FSGS ist diese Zahl mehr als 80% (Minimal Change Nephropathie < IgAN < Membranöse Glomerulopathie < polyzystische Nierenerkrankung < diabetische Nephropathie < FSGS).

Spezifische Aspekte der Therapie in chronischen Nierenerkrankungen

Es kann nicht genug betont werden, dass es dem Hypertoniker die Blutdruckreduzierung am Wichtigsten ist. Anhand der zur Verfügung stehenden neuesten Untersuchungen muss bei chronischen Hypertonikern der Wert unter 140/90 mmHg systolisch erreicht werden, nur mit ausgeprägter Proteinurie ist eine Reduzierung unter 130/85 mmHg systolisch vorgeschlagen. In diesem Fall ist aber die GFR eng zu kontrollieren.

Die an der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse wirkenden Medikamente sind in der Therapie der chronischen Nierenkranken von besonderer Bedeutung. Die nephroprotektive Wirkung der ACE-Hemmer sowie der Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) wurde von mehreren internationalen Studien bewiesen, aber die kardioprotektive Wirkung der ARBs scheint gegen ACEIs mäßiger zu sein, deshalb muss die Therapie laut Empfehlungen mit ACEIs gestartet werden, nur im Falle einer Intoleranz wird ARB eingesetzt. Mit der Blutdruckreduzierung verringert sich auch das Maß der Proteinurie (intraglomerulärer Druck) der chronischen Nierenkranken. Es ist bekannt, dass die Verschlechterung der Nierenfunktion bei einer Proteinurie von über 1g/Tag schneller ist, als bei einer Proteinurie von weniger als 1g/Tag. Deshalb ist die klinische Erfahrung nicht überraschend, nach der durch die Reduzierung des Blutdrucks auch die Progression der Nierenerkrankung verlangsamt werden kann. Die antihypertensiven Medikamente sind aus dieser Hinsicht nicht gleich. Die RAAS-Hemmer spielen eine besondere Rolle, denn über der systemischen Blutdruckreduzierung hemmen sie auch das intrarenal aktivierte –lokale- RAAS und dadurch reduzieren sie die Proteinurie deutlicher als andere antihypertensiven Typen mit identischer blutdrucksenkenden Wirkung.

In diabetischen und nicht-diabetischen chronischen Nierenerkrankungen hat die Hemmung des intrarenalen RAAS in Kombination (ACEI±ARB±Aldosteron Antagonist) weitere Vorteile in der Erhaltung der Nierenfunktion und der Reduzierung der massiven Proteinurie. Die großen Hypertonie-Studien der letzten Jahren haben bei der kombinierten RAAS-Hemmung den Anstieg der Nebenwirkungen beobachtet bei Patienten mit hypertonischem und kardiovaskulärem Risiko, deshalb ist die ACEI±ARB-Kombination zur Reduzierung des Blutdrucks- und des kardiovaskulären Risikos nicht empfohlen. Bei spezieller Indikation – Proteinurie-Reduzierung – kann die Kombination weiterhin angewendet werden, gelegentlich auch mit Aldosteron-Antagonist ergänzt.

Da es in der Blutdruckerhöhung der Nierenkranke und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Rolle der Natrium- und Wasserausscheidung bedeutend ist, ist es empfohlen, die blutdrucksenkende Therapie –falls der Zielblutdruckwert mit RAAS-

Hemmern nicht zu erreichen ist- auch mit Diuretikum zu ergänzen. Die Verwendung von Schleifendiuretika kann nötig sein, wenn die eGFR unter $50 \text{ ml/min/1,73m}^2$ sinkt.

Das Nifedipin und Amlodipin von den Dihydropyridin-Kalziumantagonisten reduzieren die Proteinurie neben einer effektiven Blutdruckreduzierung nicht in dem Maß, wie die anderen. Im Hintergrund können die nachteiligen Veränderungen der Glomerulus-Hämodynamik stehen (die Entspannung von vas afferens ist deutlich größer als die Entspannung von vas efferens, die zur relativen Erhöhung des glomerulären Drucks führt).

Kapitel 9.

Schwangerschaftshypertonie, Präeklampsie

Dr. Tibor Kovács

In diesem Kapitel werden die während der Schwangerschaft in der Niere auftretenden Änderungen, die Auswirkungen der Nierenerkrankungen auf die Schwangerschaft, bzw. die Hypertonie-Niere-Aspekte der Schwangerschaftspräeklampsie kurz zusammengefasst. Das Thema wird hier speziell von der Seite der Nephrologie behandelt, deshalb weisen wir auf das Material der Gynäkologie (Lehrbücher, Vorlesungen) hin.

Physiologische Änderungen in den Nieren während der Schwangerschaft

Die Nieren werden während der Schwangerschaft infolge des erhöhten RBF (renal blood flow) und der Interstitialflüssigkeit um 1-1,5 cm größer. Die Dilatation der Ureter d.h. des Nierenbeckenkelchsystem der Nieren kann sich im 3. Trimester sogar bis zur Hydronephrose erhöhen. Der Blutdruck reduziert sich im 1. Trimester durchschnittlich um 10 mmHg. In den Nieren entsteht bereits in der 4. Schwangerschaftswoche eine Hyperfiltration, die GFR steigt, in den Laborergebnissen wird das durch den reduzierten Serum-Kreatinin-Spiegel –manchmal sogar unter der Normgrenze - gezeigt.

Hypertonie und Schwangerschaft

Auch in der Schwangerschaft – wie bei den nicht schwangeren Patienten – sprechen wir über eine Hypertonie, wenn der Blutdruck nach mehrfacher Messung im Ruhezustand $>140/90$ mmHg ist. Heute kann in etwa 10% der Schwangerschaften Hypertonie entdeckt werden. Da die Schwangeren der jüngeren Altersgruppe gehören, bzw. die Schwangerschaft ein 9 Monate lang dauernder physiologischer Zustand ist, ist anhand der zur Verfügung stehenden Daten nur die Medikation eines Blutdrucks über 160/110 mmHg eindeutig. Die positive Wirkung der Behandlung der leichten und mittelschweren Hypertonie auf den Fötus und auf die Mutter ist nicht bekannt, dennoch wird es von den meisten Referenzen empfohlen, bei einem Wert von über 140/90 mmHg die Medikation zu beginnen.

Die Erhöhung des Blutdrucks während der Schwangerschaft:

1. Vorbestehende, chronische Hypertonie (primär oder sekundär): bereits vor der Schwangerschaft bekannt, oder vor der 20. Schwangerschaftswoche entdeckt und besteht 12 Wochen nach der Geburt immer noch

2. Schwangerschaftshypertonie: erscheint nach der 20. Schwangerschaftswoche, ohne Proteinurie, ist transient, der Blutdruck normalisiert sich nach der Entbindung
3. Präeklampsie: bei einer nach der 20. Schwangerschaftswoche auftretenden Hypertonie und Proteinurie (> 300 mg/Tag)

ad1. (siehe auch das Kapitel über Hypertonie) Die vorbestehende leichte Hypertonie kann durch die in der frühen Schwangerschaft typische Blutdrucksenkung versteckt werden. Bei einer chronischen Hypertonie ist die überlagerte Präeklampsie die häufigste Komplikation der Mutter.

ad2. Die Häufigkeit der Komplikationen (Mutter und Fötus) wird nicht erhöht. In 1/3 der Fälle wandeln die anfangs als Schwangerschaftshypertonie diagnostizierten Fälle – mit dem Auftritt von Proteinurie- in Präeklampsie um.

ad3. Der exakte pathophysiologische Mechanismus der Präeklampsie ist immer noch nicht bekannt. Viele Risikofaktoren sind bekannt. Für das Krankheitsbild ist die Hypertonie (schwere, über 160/110 mmHg, wiederholt), die Proteinurie (schwere, wenn > 5g/Tag) und neben Ödem in schweren Fällen Thrombozytopenie (< 100 000/ul), microangiopathische hämolytische Anämie (mit einem hohen LDH-Wert), erhöhte Leberenzyme (GOT, GPT), Oligurie und zentralnervöse Symptome typisch. Komplikationen der Präeklampsie bei der Mutter können die folgenden sein: Gehirnblutung, Eklampsie, Nierenversagen, HELLP-Syndrom (Syndrom der Hämolyse, erhöhten Leberenzyme /Elevated Liver Enzymes/, und Thrombozytopenie /Low Planet Count/), Lungenödem, Koagulopathie und die Lösung der Plazenta. Häufige Komplikationen beim Fötus sind die intrauterine Wachstumsverzögerung und die Frühgeburt.

Blutdruckreduzierung während der Schwangerschaft und der Stillzeit (Tabelle)

Wie bereits bekannt, ist die Benutzung von ACE-Hemmern, ARBs und direkten Renininhibitoren in der Schwangerschaft kontraindiziert. Von den Betablockern wurde Geburt-Gewichtsverlust nur bei der langzeitigen Benutzung des Atenolols beobachtet, bei anderen Betablockern nicht (z.B. Metoprolol, Oxprenolol). Dennoch wird von einigen Empfehlungen die Anwendung der Betablocker nicht vorgeschlagen, während andere Empfehlungen die einzelnen Wirkstoffe unterscheiden und nur den Einsatz von Atenolol kontraindizieren. Die diuretische Behandlung (Thiazid-Therapie) der Patienten mit chronischer Hypertonie hat im ersten Trimester die Anzahl der Entwicklungsstörungen nicht

erhöht, und es wurde von den Untersuchungen auch keine ungünstige perinatale Wirkung bestätigt.

Tabelle: Die in Schwangerschaft anwendbaren Antihypertensiva

P.o. für langfristige Behandlung

- Methyldopa 500-3000 mg/Tag
- Nifedipin Retard 30-120 mg/Tag
- Metoprolol 25-50 mg
- Labetalol 200-400 mg

Für akute Blutdruckreduzierung

- Nifedipin (Spray) 10 mg sublingual
- Hidralazin 5 mg i.v. oder i.m.
- Urapidil 10-50 mg iv.
- Nitroglyzerin iv.
- Labetalol 20 mg iv.

Bei der post partum antihypertensiven Behandlung muss die Laktation auch berücksichtigt werden. Aufgrund der klinischen Erfahrung wird die Benutzung von Nifedipine, Metildopa, Captopril, Enalapril, Metoprolol und Labetalol empfohlen. Diese Medikamente werden in der Muttermilch nicht ausgeschieden, bzw. es wurden keine (Neben)Wirkungen in den gestillten Säuglingen entdeckt.

Nierenerkrankung und Schwangerschaft

Man kann meistens in den folgenden zwei Formen schwangere Patienten treffen:

1. Im Hintergrund der nach der 20. Schwangerschaftswoche auftretenden signifikanten Proteinurie steht in den meisten Fällen die Präeklampsie. In einigen Fällen taucht aber die Möglichkeit einer durch primäre Nierenerkrankung induzierte Präeklampsie auf anhand Zeitpunkt des Erscheinens der Proteinurie (bereits vor der 20. Schwangerschaftswoche), bzw. ihrer ungewöhnlichen Erhöhungsdynamik. Bei der Entscheidung können meistens die gründliche Anamnese sowie die Überprüfung der früheren medizinischen Dokumentationen helfen. Bei einer in frühen Schwangerschaft auftauchenden Proteinurie kann manchmal sogar eine Nierenbiopsie nötig sein. Im Hintergrund kann Lupus Nephropathie, Minimal Change,

oder Vasculitis stehen, deren Behandlung kein extremes Risiko für die Schwangerschaft bedeutet.

2. Bzgl. einer bereits vor der Schwangerschaft bestehenden (bekannten) Nierenerkrankung sind die folgenden Fragen relevant:

a. Wie werden die oben beschriebenen, von der Schwangerschaft verursachten physiologischen Nierenänderungen die Funktion der kranken Niere beeinflussen?

Bei einer leichten Beschädigung der Nierenfunktion (CKD 1-2) verursacht die Schwangerschaft keine oder bloß eine minimale Beschädigung. In CKD 3 (eGFR 30-60 ml/min/1,73m²) wird in etwa 40 % der Fälle die Nierenfunktion während der Schwangerschaft eingeschränkt, dies normalisiert sich aber in der Hälfte der Fälle nach der Entbindung. In CKD 4 muss mit der progressiven Einschränkung der Nierenfunktion gerechnet werden, dies führt oft zum Endstadium des Nierenversagens. Heute kann bei einem während/infolge der Schwangerschaft entstandenen, eine Nierenersatztherapie benötigenden Nierenversagen eine Lebendgeburtenrate von 80% erreicht werden. Im Hintergrund der progressiven Reduzierung der Nierenfunktion kann die von der Schwangerschaft induzierte Hyperfiltration stehen, die sich auf die kompensatorische Hyperfiltration der intakten Glomeruli (mit infolge der Nierenerkrankung verminderter Anzahl) ablagert. Diese, von der Schwangerschaft induzierte Hyperfiltration erhöht(kann) die Proteinurie (erhöhen), bzw. beschleunigt den weiteren Verfall und Sklerose der Glomeruli (Glomerulosklerose).

b. Wie beeinflusst die Nierenerkrankung (Verschlechterung oder Ausfall der Ausscheidungsfunktion der Niere) das Ergebnis der Schwangerschaft?

Parallel mit der Einschränkung der Nierenfunktion reduziert sich zwar auch die Chance schwanger zu werden, aber dank der Entwicklung der Wirksamkeit der Behandlung bleibt der Ovulationszyklus trotz Nierenversagen von immer mehr Frauen fortbestehen und es ist heute nicht mehr ungewöhnlich, dass Frauen unter (trotz) Dialyse schwanger werden. Je schlechter die Nierenfunktion der Patientin vor der Empfängnis ist, desto größer ist die Chance für eine evtl. Frühgeburt, intrauterine Wachstumsretardierung und abgelagerte Präeklampsie. Für das fetale Wachstum ist die Präsenz der urämischen Toxine und der metabolischen Azidose nicht ideal. Das wird aber natürlich auch von anderen Faktoren beeinflusst.

Zusammenfassend ist eine Schwangerschaft für eine chronische Nierenkranke zwar nicht mehr unmöglich, hat aber trotz sorgfältiger Vorbereitung, Timing der Schwangerschaft und kontinuierlicher Betreuung sowohl für die Mutter (beschleunigte Verschlechterung der Nierenfunktion), wie auch für das Baby (Frühgeburt, geringeres Geburtsgewicht) ein größeres Risiko.

c. Wie wird die Schwangerschaft von der Nierentransplantation beeinflusst?

Bei den jungen Frauen normalisiert sich die Fruchtbarkeit nach 6 Monaten nach der Transplantation. Eine Schwangerschaft wird erst nach 1,5-2 Jahren stabiler Nierenfunktion empfohlen. Die frühen spontanen Frühgeburten sind häufig (ca. 20 %), aber nach dem ersten Trimester liegt der Anteil der erfolgreichen Schwangerschaften über 90%. Auch in diesen Schwangerschaften ist die Gefahr der Frühgeburt, der intrauterinen Wachstumsretardation und der Präeklampsie größer.

Kapitel 10.

Lupus Nephropathie

Dr. Gergő A. Molnár

Definition

Die Lupus Nephropathie ist die Nierenmanifestation des systemischen Lupus' als Systemerkrankung. Was die Pathogenese betrifft, handelt es sich im Wesentlichen um eine Immunkomplex-Nephropathie, die unterschiedliche histologische Varianten hat, die alle über eine unterschiedliche Prognose verfügen.

Epidemiologie

Die exakte Beurteilung der Häufigkeit der SLE-Nephropathie wird durch das geographische Unterschied in den Protokollen für Nierenbiopsie erschwert sowie durch die Assoziation mit anderen autoimmun Erkrankungen (z.B. Sjögren's Syndrom), die selber eine Nierenbeteiligung haben können, und die typische undulierende klinische Aktivität der Grunderkrankung bedeutet weitere Komplikation. Die Nierenkrankheit kann in 15-50% der Fälle schon zur Zeit der Diagnose bestehen, und in manchen Fällen kann die Diagnose der SLE durch das Ergebnis der wegen einer Nierenbeteiligung in einer systemischen Autoimmunerkrankung mit atypischen Symptomen indizierten Nierenbiopsie gestellt werden. Andernfalls ist Nierenbeteiligung auch ein Teil der diagnostischen Kriterien der SLE (Tabelle).

Tabelle: Die diagnostischen Kriterien der SLE

1. Schmetterlingserythem
2. Diskoide Hautläsion
3. Fotosensitivität
4. Ulcera im Mund- und Rachenbereich
5. Nicht-erosive Arthritis
6. Serositiden
7. Nierenerkrankung: persistierende Proteinurie (oberhalb 0,5 gr/Tag oder mindestens +++ mit der semiquantitativen Methode) und/oder Vorhandensein von roten Blutkörperchen, Hämoglobin, tubularen oder gemischten Zylinder.
8. Neurologische Zeichen (Anfälle oder Psychose anderswie nicht erklärbar)
9. Hematologische Veränderungen (hemolytische Anämie, Leukopänie/Lymphopänie, Thrombozytopenie)
10. Anti-DNA, anti-Sm Positivität, positiver anti-Phospholipid Test
11. Positiver ANA Test

(Aufgrund der Empfehlung der American College of Rheumatology und des Protokolls des Kollegiums für Klinische Immunologie und Allergologie. Die Diagnose von Lupus kann beim Vorhandensein von 4 oder mehr Symptomen erstellt werden)

Während des Verlaufs der Krankheit kann eine eindeutige Nierenmanifestation zu einer noch größeren Prozent, bis zu 35-70% sich entwickeln. Wie oben erwehnt, können die Biopsieindikationen geographisch unterschiedlich sein, deswegen werden wahrscheinlich mehrere Patienten, die nur milde Symptome haben, wegen Bedacht von Profit/Risiko nicht biopsiert. Darauf ist es zurückzuführen, dass anhand Studien aufgrund routinemäßig durchgeführten Nierenbiopsien die Nierenbeteiligung bis zu 90% erreichen kann.

Symptome und Diagnose

Die Lupus Nephropathie kann in Form von unterschiedlichen klinischen Syndromen (z.B. Nephrose, akute Nephritis, akutes Nierenversagen, oligosymptomatisches Krankheitsbild: Proteinurie und/oder Hämaturie, chronische Nierenerkrankung) erscheinen (Tabelle).

Tabelle: Die Häufigkeit der Erscheinung der SLE-Nephropathie

• Proteinurie	100%
○ Nephrose	45–65%
• Hämaturie	
○ Mikrohämaturie	80%
○ Zylinder von roten Blutkörperchen	10%
○ Makrohämaturie	1–2%
• Zellzylinder	30%
• Eingeschränkte Nierenfunktion	40–80%
○ RPGN	10–20%
○ AKI	1–2%
○ CKD 2-5.	30-60%
• Bluthochdruck	15–50%
• Hyperkalaemie	15%
• Tubulare Funktionsstörung (im Allgemeinen symptomfrei)	60–80%

RPGN = rasch progrediente Glomerulonephritis, AKI = akutes Nierenversagen (akute kidney injury), CKD = chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease), anhand Feehally: Comprehensive Clinical Nephrology

Neben der aktuellen undulierenden Aktivität ist auch Progressivität für die Nierenbeteiligung charakteristisch, deswegen kann auf Dauer zu einer chronischen Nierenerkrankung kommen. Klinisch kann die Verdacht auf SLE-Nephropathie bei einem

Patienten mit bekannter SLE aufgrund einer sich entwickelnden glomerularen Hämaturie, Proteinurie, sterile Pyurie, eingeschränkte Nierenfunktion angenommen werden. Deswegen ist nach der Erstellung der Diagnose de SLE die reguläre (mindestens einmal in einem Halbjahr) Untersuchung des Urinsediments, der Mikroalbuminurie/Proteinurie, des Blutdrucks und des GFR unentbehrlich. Wenn es möglich ist, sollten mehrere Urinproben wegen der zeitlichen Variabilität untersucht werden. Nebendessen ist auch das Verfolgen der klinischen Symptomen und der entzündlichen Aktivität (BSG, Komplementspiegel) nötig. Bei positiven Ergebnissen (z.B. Proteinurie, glomeruläre Hämaturie, sterile Pyurie, Verminderung des GFR) ist eine Nierenbiopsie indiziert. Aufgrund des Ergebnisses der Nierenbiopsie kann die histologische Variante (z.B. diffus-proliferative Form, minimale Veränderungen, RPGN) diagnostiziert werden, anhand dessen die Prognose und der Bedarf für eine „aggressive“ Therapie etabliert werden kann.

Tabelle: Indikationen der Nierenbiopsie in SLE

- Verdacht auf Lupus Nephritis (mit einem diagnostischen Zweck)
 - Persistierende Proteinurie
 - Pesitierende Hämaturie (besonders bei der Anwesenheit von glomerulärer Hämaturie)
 - Persistierende und anders nicht erklärbare (sterile) Pyurie
 - Persistierende Zylindrurie
 - Eingeschränkte Nierenfunktion (verminderter GFR)
 - Persistierender Bluthochdruck
- Verschlechterung der Nierenfunktion (zum Therapieauswahl)
- Bei Fällen die auf eine konventionelle Therapie nicht reagieren (zum Therapieauswahl)
- Bei häufigen Relapsen (zum Therapieauswahl)

(Anhand des Protokolls des Ungarischen Kollegiums für Klinische Immunologie und Allergologie)

Behandlung

Die Therapie des SLE wird zu einem großen Teil durch den Schweregrad der Nierenbeurteilung bestimmt, aber auch die Präsenz der extrarenalen Manifestationen (z.B. zentrales Nervensystem oder Serositiden) sollte in Betracht gezogen werden. Bei der rasch progredienten Variante (RPGN mit Halbmondformation) ist der prozentuelle Anteil von fibrotischen, fibrozellulären oder zellulären Crescenten entscheidend. Auch bei den anderen histologischen Varianten sollte der Ausmaß der etablierten irreversiblen Schäden (z.B. Glomerulosklerose) hinzugenommen werden, denn bei ausgeprägter Fibrose der Einstatz

einer aggressiven Therapie – zumindest um die Nierenfunktion zu schützen – nicht mehr angesagt ist.

Bei aktiven extrarenalen Manifestationen oder bei einer aktiv progressiven Nierenmanifestation ist eine immunsuppressive Therapie nötig. Um eine Remission zu erreichen, können wir Kortikosteroide, Zyklofosfamid (bei Therapieresistenz Mycophenolate mofetil, evtl. Rituximab) benutzen. Bei der Auferhaltungstherapie können Kortikosteroide, oder bei einem Steroid-sparenden Algorithmus Azathioprin, Zyklosporin oder Mycophenolate mofetil gegeben werden. Man sollte versuchen, die Steroid-Dosis in der Auferhaltungstherapie womöglich minimal zu erhalten. Außerdem sind Kalium, Vitamin D, Kalzium, wie auch Antazida wichtig, um die Nebenwirkungen von Steroiden zu vermeiden. Nebendessen ist eine Diät, die Behandlung vom Blutdruck und der metabolischen Parameter bei der Therapie des SLE-Nephropathie (wie im Allgemeinen bei den chronischen Nierenkrankheiten) unentbehrlich, um die Progression zu verlangsamen. Diese Aspekte der Behandlung sind auch wichtig, weil SLE an sich ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko darstellt, das durch antiphospholipid-Autoantikörper noch mehr ausgeprägt ist. In dem letzteren Fall oder in den Fällen mit einer starken Hypoproteinämie kann wegen des erhöhten thromboembolischen Risikos eine Antikoagulationstherapie nötig sein.

Bei einer akuten oder chronischen Nierenschädigung kann Dialyse erforderlich sein. Während Nierenersatztherapien kann die Nierentransplantation auch bei SLE-Nephropathie eingesetzt werden, aber die Möglichkeit der Rekurrenz im Graft ist möglich. Eine klinisch Manifeste SLE-Nephropathie entwickelt sich wieder in ca. 1-30% der Transplantationen. So eine Reaktivierung der Krankheit an sich führt selten zum Verlust vom Graft. Wenn bei Nierentransplantierten SLE-Patienten routinemäßig Biopsien durchgeführt werden, kann man beobachten, dass die SLE in mehr als 50% der transplantierten Nieren wiederkehrt, aber in eine Mehrheit dieser Fälle wegen einer niedrigen klinischen Aktivität nicht erkannt wird.

Kapitel 11.

Thrombotische Microangiopathie, Vasculitis

Dr. Viktória Bekő

Thrombotische Mikroangiopathie

Das gemeinsame Hauptmerkmal der thrombotischen Mikroangiopathien ist die sich in den kleinen Blutgefäßen entwickelnde Thrombose, die als Folge hämolytische Anämie, Thrombozytopenie und die ischämische Schädigung der verschiedenen Organe verursachen kann.

Von den Organen ist hauptsächlich die Beteiligung der Niere und des zentralen Nervensystems typisch, in unterschiedlicher Verteilung. Die Form überwiegend mit Niereninsuffizienz wird hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) genannt, bis die Beteiligung des zentralen Nervensystems für die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) typisch ist. Sie gehören zu den seltenen Krankheiten. Das Vorkommen des HUS ist eher bei den Kindern typisch, die TTP betrifft eher die Erwachsenen.

Im Hintergrund der Thrombose der kleinen Blutgefäße steht die Endothelschädigung. Dies wird von den auf Endothel toxischen Substanzen (Exotoxin, Endotoxin, Immunkomplex, Medikamente) ausgelöst, besonders bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren (angeborenen oder erworbene Defekte des Komplementsystems).

Symptome und Diagnose

Die Diagnose kann bei der Koexistenz der klinischen Triade festgestellt werden.

1. **Thrombozytopenie:** Maß/Grad kann unterschiedlich sein, in TTP ist sie deutlicher. Im Hintergrund der Entstehung steht der erhöhte Verbrauch der Thrombozyten in den Thromben der kleinen Blutgefäße. Als Folge sind während der physikalischen Untersuchung oft Purpura zu sehen.
2. **Mikroangiopathische hämolytische Anämie:** entsteht infolge des Durchgangs der roten Blutzellen durch die verengten kleinen Blutgefäßen. Neben den allgemeinen Befunde, die auf sich Hämolyse beziehen (erhöhtes LDH, erniedrigte Serum-Haptoglobin, erhöhtes direktes Bilirubin, Reticulozytose) können in der peripheren Abstrich immer Fragmentozyten gefunden werden (Abbildung), die wegen der mechanischen Beschädigung und Fragmentation entstanden sind. Im Ausschluss anderer Ursachen der Hämolyse können Gerinnungsparameter sowie die Negativität des Coombs-Tests helfen.
3. **Ischämische Organbeschädigung:**

- a. Akute Nierenbeschädigung v.a. im hämolytisch-urämischem Syndrom (oft im Krankheitsbild vom akuten Nierenversagen mit Anurie)
- b. Symptome des zentralen Nervensystems in thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (Verwirrung, Konvulsion, Herdsymptome).
- c. Sonstige Organmanifestationen können auftreten in Leber, Magen-Darm, Knochen, Haut.

Neben den obigen Symptomen erscheint häufig auch Fieber.

Für den Fall von typischen Symptomen und Laborwertveränderungen kommt auch die Nierenbiopsie als Bestätigungstest in Frage, dies wird aber durch die Thrombozytopenie oft kontraindiziert.

Ätiologie

Nach der Diagnose ist die Suche der Ätiologie der nächste Schritt, denn damit können mehrere Untergruppen der thrombotischen Microangiopathien isoliert werden, deren Prognose und Behandlung unterschiedlich ist.

Zwei Infektionskrankheiten sind bekannt:

Sie können nach der von Shiga- und Verotoxin produzierenden E.coli bzw. Shigella-Stämmen verursachten Erkrankungen mit Durchfall vorkommen (positive Diarrhea, D+HUS). Der Serotyp E.coli O157:H7 ist am häufigsten, dessen Verotoxin die GPIIb-IIIa Thrombozytenrezeptoren bindet und aktiviert. Die Fälle in Deutschland 2011 wurden vom Serotypen O104:H4 verursacht. Eine nach der Neuraminidase produzierende Pneumococcus-Infektion (P-HUS) ist auch bekannt.

Angeborene oder erworbene Unterschiede der Prozesse der Komplementregulierung: (atypische HUS, aHUS)

Bei Faktor H-Mangel (genetische oder vermittelte Autoantikörper) verursacht die erhöhte, defekte Komplementaktivierung die Beschädigung der Endothelzellen.

Kann auch durch die Beschädigung der den von Willebrand-Faktor spaltenden Protease (ADAMTS 13) (genetisch oder vermittelt) entstehen. Die aus den Endothelzellen sezernierten extrem großen Multimeren werden normalerweise von den Proteasen abgebaut, aber bei einer abnormalen Anhäufung können sie sich an Blutplättchen binden und so ihre Aggregation verursachen (TTP).

Sonstige sekundäre Formen: zugeordnet zu malignen Erkrankungen, Autoimmunkrankheiten, HIV-Pathogenese, Schwangerschaft, Medikamente (wie: Cyclosporin A, hormonale Kontrazeptiva, Clopidogrel usw.).

Behandlung und Prognose:

Unabhängig von Ätiologie ist sie eine ohne Behandlung schnell fortschreitende, lebensbedrohliche Erkrankung, die schnelle Diagnose ist in kurzer Zeit (24 Stunden) nötig. Zusätzlich zur symptomatischen Behandlung (Behandlung des Ionen- und Flüssigkeitshaushalts bzw. der Anämie, bei Bedarf Dialyse) ist bei den nicht-infektiösen Formen eine tägliche Plasmapherese nötig, die bis zur kompletten hämatologischen Remission fortgeführt werden muss (an zwei aufeinanderfolgenden Tagen ist die Plättchenzahl 150 G/l und es kann keine Hämolyse erkannt werden).

Wenn es im Hintergrund der Entstehung von aHUS Autoantikörper erweislich sind, kommt eine immunsuppressive Therapie in Frage (Steroide, Ciklophosphamid, Rituximab). Neue Therapiemöglichkeiten sind: das rekombinante ADAMTS13, Hemmung des klassischen Komplement-Terminals mit Eculizumab

Bei atypischem HUS und TTP können Rezidive auftreten. Die Prognose der bei den Erwachsenen entstehenden Fällen ist schlechter. Nach Abschluss der akuten Phase kann der Dialylenbedarf bleiben oder chronisches Nierenversagen kann auftreten.

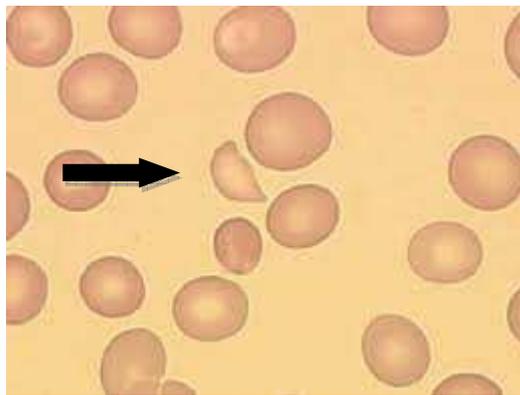


Abbildung: Fragmentozyt im peripheren Abstrich. (Der Pfeil zeigt den Fragmentozyt)

Systemische Vasculitis

Die Niere ist ein häufiger Zielpunkt der Vasculitis, der nekrotisierenden Multi-Organ-Entzündung der Blutgefäße. Zur Klassifizierung der Vasculitiden wird die Empfehlung der Chapel Hill Consensus Conference verwendet (die Empfehlung vom Jahre 1994 wurde 2012 erneuert) die auf die Größe der von der Erkrankung überwiegend betroffenen Blutgefäße basiert. (Abbildung)

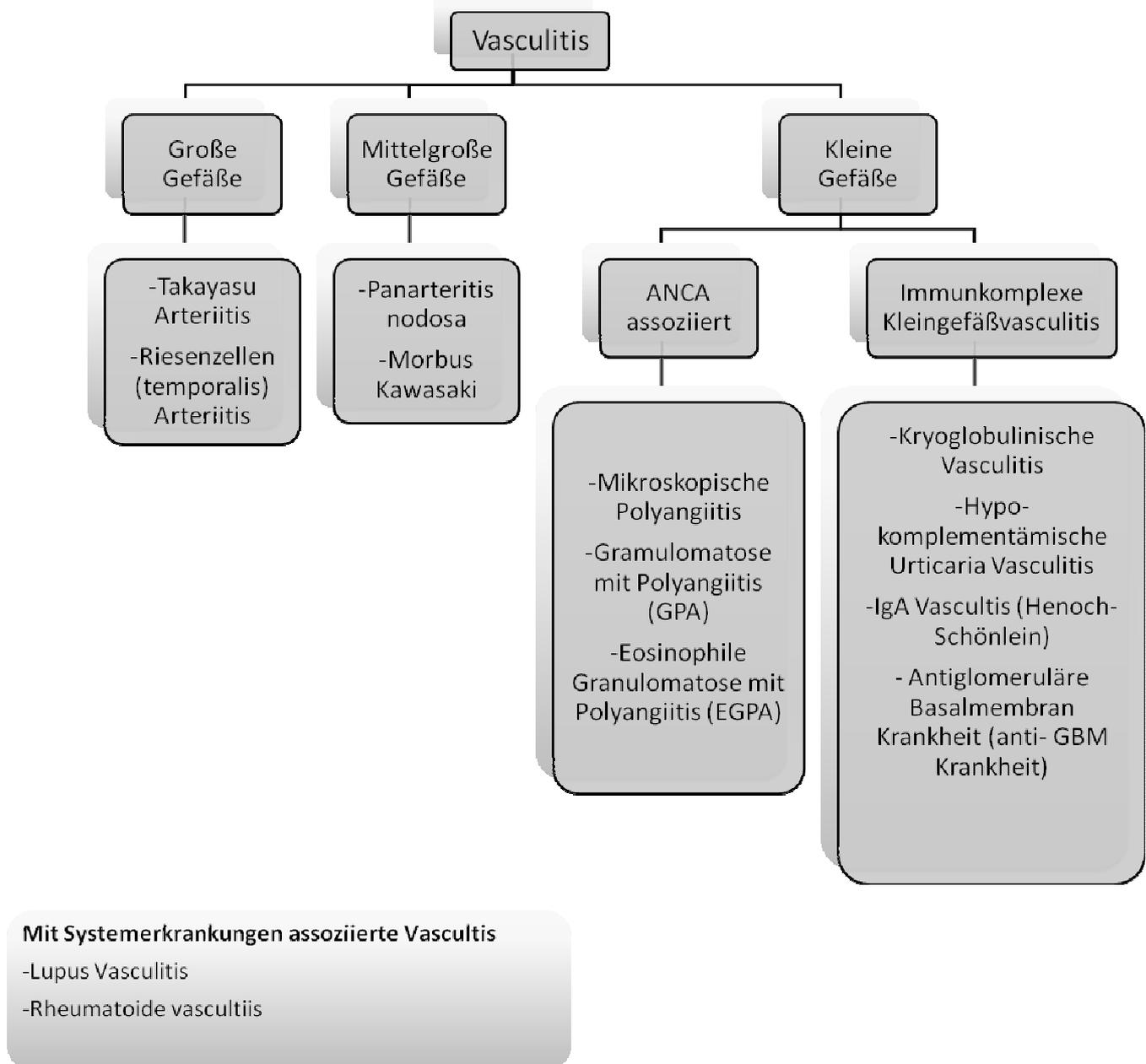


Abbildung: Klassifizierung der Vasculitiden

(Nach der früheren Nomenklatur: Granulomatose mit Polyangiitis=Wegener Granulomatose, eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis= Churg-Strauss-Syndrom)

Wegen der Vielfalt der Blutgefäße der Niere, können sich alle drei Vasculitis-Gruppen in unterschiedlichen nephrologischen Krankheitsbildern manifestieren.

Die Beteiligung der großen Gefäße (Anfangsstrecke der Aorta und der Arteria Renalis) zeigt sich in renovaskulärer Hypertonie, die Beteiligung der mittelgroßen (A. Renalis, A. Interlobaris, A. Arcuata) in Niereninfarkt bzw. Hämorrhagie und die der kleinen Gefäße (Arteriole, Kapillare, Venole) zeigt sich in Glomerulonephritis.

Desweiteren werden hauptsächlich die kleinen Gefäßen betreffenden, anti-neutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (ANCA) assoziierten nekrotisierenden Vasculitiden behandelt. Die Prävalenz dieser Erkrankungen ist 1-2,5/100.000.

Klinisches Bild, Diagnose

In systematischen Vasculitiden mit Nierenbeteiligung sind neben den Allgemeinsymptomen (Fieber, Gewichtsverlust, Schwäche, Gelenkschmerzen) auch sich rasch verschlechternde Nierenfunktion, sowie im Urin moderate Proteinurie (1-3 g/Tag), glomeruläre Hämaturie und Erythrozytenzylinder zu finden.

Die extrarenalen Manifestationen betreffen hauptsächlich die Atemwege (Hämoptoe, Erstickung), die Haut (Purpura v.a. an den unteren Gliedmaßen), die Augen, Magen-Darm-System und das zentrale Nervensystem. Bei etwa 10% der Patienten ist auch Lungenblutung zu finden, die die Mortalität der Patienten deutlich verschärft. In GPA-Fällen/Wegener Granulomatose ist die Beteiligung der oberen Atemwege charakteristisch (laufende Nase, Nasenscheidewand-Perforation, Sinusitis), in EGPA/Churg Strauss Syndrom sind in der Anamnese Heuschnupfen und Asthma Bronchiale zu finden.

In Laborwerten sind die rasche Senkung, das erhöhte CRP und Anämie die Standardabweichung, in EGPA/Churg Strauss Syndrom kann auch Eosinophilia typisch sein. In immunserologischen Studien finden wir in 90% der Fälle ANCA-Positivität. Der c-ANCA ist ein Antikörper gegen Proteinase-3 und befindet sich in der Zytoplasma der myeloischen Zellen, der p-ANCA ist der Antikörper gegen Myeloperoxidase, die sich perinukleär befindet. C-ANCA-Positivität ist in 90% der GPA/Wegener-Granulomatose-Patienten positiv, p-ANCA-Positivität ist in EGPA/Churg-Strauss Syndrom charakteristisch, in mikroskopischen Polyangiitis ist c- bzw. p-ANCA ca. in der Hälfte positiv.

Zur genauen Diagnose und Planung der Therapie ist die Nierenbiopsie nötig. In der histologischen Untersuchung finden wir eine fokal segmental nekrotisierende crescentes Glomerulonephritis, Immundeposition ist nicht vorhanden oder nicht significant (daher der Name Pauci Immun Glomerulonephritis). Die Präsenz von Granulomen kann in der Differentialdiagnose helfen, die in mikroskopischer Polyangiitis nicht zu beobachten ist.

Therapie

Ohne Therapie ist die Mortalität hoch (z.B.: in GPA/Wegener Granulomatose Ein-Jahres-Mortalität ohne Behandlung ist 80%). Als Basis der Therapie dienen neben der Supportation die immunsuppressive Behandlung und die Plasmapherese.

Als Behandlung der ersten Linie werden hoch dosierte Steroide (3x500-1000 mg/Tag i.v. Metilprednison, danach 1 mg/Körpergewicht kg/Tag Prednison per os 4 Wochen lang, danach schrittweise reduziert) und Cyklophosphamid (0,75g/m² i.v. in vierwöchentlicher Bolus, über 60 Jahre bei einer eingeschränkten Nierenfunktion ist eine Reduktion der Dose nötig) gegeben.

Neben Cyklophosphamid ist die enge Kontrolle des Blutbildes nötig, im Allgemeinen ist die schwerste Leukopenie zwei Wochen nach der Behandlung zu erwarten (eine WBC-Nummer über 3000 soll gezielt werden). In Fällen, in denen die Nierenfunktion sich rasch verschlechtert, bzw. bei Patienten die bereits die Hämodialyse benötigen sowie bei einer schweren extrarenalen (hauptsächlich pulmonale) Manifestation wird die Therapie mit einer Plasmapherese ergänzt.

Bei Fällen, in denen die Dialyse-dependente Niereninsuffizienz sich nach drei Monate immunsuppressiver Behandlung immer noch nicht verbessert und keine extrarenale Manifestation zu merken ist, muss die Behandlung ausgesetzt werden. In den weiteren Fällen wird die Cyklophosphamid-Behandlung 6 Monate lang fortgesetzt. In den letzten Jahren ist auch Rituximab in der Behandlung aufgetaucht, das bei einer Kontraindikation von Cyklophosphamid oder bei Relapse empfohlen wird.

Nach der Remission wird Azathioprin als Erhaltungstherapie empfohlen (1-2 mg/Körpergewicht kg/Tag), sofern es nicht gegeben werden kann, ist Mycophenolate Mofetil eine gute Alternative.

Bei einer Beteiligung der oberen Atemwege (GPA/Wegener Granulomatose) ist auch eine langfristige Therapie von Thrimetoprin-Sulfamethoxazol nötig.

Der Patient mit einer Niereninsuffizienz im Endstadium kann ein Jahr nach der kompletten Remission auf die Transplantationsliste kommen.

Kapitel 12.

Tubulointerstitielle Nephritiden

Dr. Gergő A. Molnár

Definition

Die tubulointerstitielle Nephritis (TIN) ist eine akute oder chronische Entzündung, die den Tubulointerstitium der Niere betrifft, und die durch eine zelluläre Infiltration, einen funktionellen Schaden und – bei der chronischen Form – durch Fibrose begleitet wird. Die Differenzierung der akuten und der chronischen TIN ist auch wichtig, weil in dem Hintergrund man unterschiedliche ätiologischen Faktoren finden kann, und ihr prognostischer Wert auch anders ist. Die akute TIN kann in einem Teil der Fälle – bei einer kausalen Therapie – noch reversibel sein.

Akute TIN

Epidemiologie

Sie ist einer der seltenen Gründe eines akuten Nierenschadens, aber in den Nierenbiopsien, die wegen einem akuten Nierenschaden durchgeführt werden, kann sie in 5-25% der Fälle in Hintergrund stehen. Meistens (ca. 70%) handelt es sich um eine iatrogene, durch Medikamente ausgelöste Krankheit, seltener begleitet es eine Infektion (15%), kann idiopathisch sein (8-9%), oder hat eine seltene Ursache (6%). Die häufigsten auslösenden Faktoren sind in Tabelle aufgeführt.

Tabelle: Häufigere Ursachen, die eine Rolle bei der Entwicklung der akuten interstitiellen Nephritis eine Rolle spielen

- Medikamente:
 - Antibiotika
 - Penizillin-Derivate z.B. Penizillin-G, Ampizillin, Metizillin
 - Fluorokinolone z.B. Ciprofloxacin
 - Cephalosporine (selten)
 - Sulphonamide
 - Rifampin
 - Interferon
 - NSAR z.B. Indomethacin, Ibuprofen, Naproxen, Piroxicam
 - Diuretika z.B. Thiazide, Furosemid, Triamteren
 - Antikonvulsiva z.B. Phenytoin, Valproinsäure, Carbamazepin, Diazepam
 - Antazida
 - H₂-Rezeptor Hemmer z.B. Cimetidin, Famotidin
 - Protonpumpen Hemmer z.B. Omeprazol
 - Allopurinol
 - Captopril

- Infektiöse Agenten
 - Bakterien z.B. Legionella, E. coli, Rickettsia, Brucella, Campylobacter jejuni, Corynebacterium diphtheriae, Mycobacterium tuberculosis, Salmonella, Yersinia, Staphylococcus, Streptococcus, Leptospira
 - Viren: z.B. Hantavirus, CMV, EBV, HBV, HIV, HAV, Adenoviren, Masernvirus
 - Andere: z.B. Chlamydia, Mycoplasma, Leishmania, Toxoplasma
- Jod-Kontrastmittel
- Autoimmun Krankheiten z.B. TINU Syndrom, anti-tubuläre BM Syndrom

Symptome und Diagnose

Symptome eines akuten Nierenschadens können auftreten, Hämaturie kann vorhanden sein (mit einer normalen Morphologie, d.h. nicht-glomerulär), Pyurie (Eosinophilurie), Symptome eines Tubuluschadens (nicht-diabetische Glukosurie, Aminoazidurie, Azidose, Natriumverlust, Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit). In einem Teil der Fälle können typische allergische Reaktionen auftreten (Hautausschläge, Juckreiz, Eosinophilie). In der Form, die eine Infektion begleitet, können der Infektion entsprechend allgemeine (Fieber und Schwäche), oder spezifische Symptome (z.B. Symptome der Atemwege, Leberfunktionsveränderungen, Thrombozytopenie) vorhanden sein. Die Diagnostik soll auch die Nierenfunktionstest, Untersuchung der Entzündungsparameter, Untersuchung des Blutbildes beinhalten. Bei infektiösen Symptomen kann der Krankheitserreger durch Kulturen oder durch serologisches Untersuchungen nachgewiesen werden. Das prädiktive Wert einer signifikanten ($> 1\%$) Eosinophilurie beträgt nur um 30-40%, während das negative Prädiktive Wert beträgt um 70-75%, d.h. nur 30-40% aller Patienten mit einer Eosinophilurie haben wirklich eine akute TIN, während 75% der nicht eosinophilurischen Patienten haben in der Tat keinen akuten TIN. Die eindeutige histologische (aber häufig nicht ätiologische) Diagnose kann einem die Nierenbiopsie geben.

Behandlung

Die Therapie bedeutet möglichst eine kausale Therapie. Wenn es sich um ein Medikament handelt, sollte das Präparat schleunigst abgesetzt werden, bei Infektionen sollte möglichst eine gezielte antimikrobische Therapie eingeleitet werden. Bei den nicht-infektiösen akuten TIN Fällen kommt die Gabe von Kortikosteroiden auch in Frage.

Chronische Tubulointerstitielle Nephritis

Epidemiologie

Die Häufigkeit der chronischen TIN ist nicht genau bekannt, ein Teil der Fälle wird wahrscheinlich auch nicht erkannt, diese Patienten findet man in der Population, die wegen einer unbekannt Ursache an eine Nierenersatztherapie kommen. Nach Schätzungen können sie bis zu 4-40% der Dialysepatienten ergeben, wobei diese Rate eine große geographische Variabilität zeigt. Die häufigsten Ursachen im Hintergrund der chronischen TIN werden in Tabelle gezeigt.

Tabelle: Die häufigsten Ursachen der chronischen TIN

- **Medikamente und Toxine:**
 - Analgetika
 - NSAR
 - Kalzineurin Hemmer
 - Naturheilpflanzen
 - (Schwer)metalle: Lithium, Blei, Kadmium
 - Der Toxin der Balkan Nephropatie (Aristocholsäure)
- **Metabolische Abnormalitäten:**
 - Harnsäure
 - Hypokalämie
 - Hypercalzämie
 - Hyperoxalurie
- **Immunmediert:**
 - Sarkoidose
 - Sjögren Syndrom
 - SLE
 - Rejektion
- **Infektiös:**
 - Chr. Pyelonephritis
 - Hantavirus
 - Leptospirose
- **Sonstiges:**
 - Myelom
 - Leichtketten-Nephropathie
 - Steine, Obstruktion
 - Ionisierende Strahlung
 - Ischämie

Symptome und Diagnose

Spezielle Formen des chronischen tubulointerstitiellen Schaden sind die chronische Pyelonephritis (siehe unten) und die Analgetika-Nephropathie. Häufige Symptome sind die sterile (mit Ausnahme der chronischen Pyelonephritis) Pyurie, die leichte Proteinurie, die

Verminderung des GFR, die frühe (bei einem relativ erhaltenen GFR) Anämie (bei der Entwicklung wessen eine frühe Verminderung der Erythropoetin-Produktion, in der Analgetika-Nephropathie auch die gastrointestinelle Blutungsneigung und die Hämolyse) und die Papillanekrose (siehe unten).

Die Analgetika-Nephropathie ist eine spezielle Form der chronischen TIN, die sich typischerweise bei jahrelangen regulären Einnahme von klassisch Phenacetin, Paracetamol und kombinierten Analgetika (die kumulative Dosis kann mehrere Kilogramm betragen) entwickelt. Die Hemmung der vazodilatatorischen Prostaglandine und die Akkumulation der toxischen Fenazetin-Metabolite führen zusammen zur Schädigung des modularen Teils. In der fortgeschrittenen Form können mittels bildgebenden Verfahren kleinere, ausgeprägte oberflächliche Einziehungen zeigende Nieren, die aber einen intakten Pyelonsystem zeigen, und Kalzifikation des Nierenparenchyms (spezifisch die von der Papilla). Klinisch können neben den chronischen TIN-entsprechenden Veränderungen auch eine Obstruktion durch eine Papillennekrose, und Nierensteinkolik-ähnliche Beschwerden typisch sein bei den ansonsten asymptomatischen und häufig beschwerdefreien Patienten. Eine weitere Komplikation kann das häufigere Auftreten der Harnwegstumore und vielleicht eine erhöhte Neigung zur Atherosklerose.

Behandlung

Die Behandlung sollte womöglich ätiologisch sein, Ziel ist die Elimination der auslösenden Faktoren (Schwermetalle, Medikamente), die Korrektur der metabolischen Abnormitäten, und bei der chronischen Pyelonephritis die adäquate Behandlung der Infektion. Bei einer autoimmunen Genese kann eine immunsuppressive Therapie in Frage kommen. Die Patienten benötigen häufig und früh eine Erythropoetin Therapie, und eine terminale Niereninsuffizienz kann sich auch früh entwickeln. Ziel der Fürsorge bei Analgetika-Nephropathie ist auch die Suche nach Harnwegstumore und der Atherosklerose, die als potenzielle Komplikationen auftreten können.

Kontrastmittel-Nephropathie

Es ist eine spezielle Form der akuten tubulären Schäden, die durch parenteral (intravenös oder intraarteriell) verabreichten Jod-haltigen Röntgenkontrastmittel entwickelt. Vor Allem entwickelt es sich bei Patienten mit einer schon ursprünglich eingeschränkten Nierenfunktion, die bejahrt sind, an Herzversagen, Diabetes oder an einer Exsikkose leiden, und ist die dritthäufigste Ursache der sich im Krankenhaus entwickelnden akuten Nierenschaden.

Symptome und Diagnostik

Die Krankheit, die sich entwickelt, kann sehr häufig komplett asymptomatisch sein, deswegen muss nach Kontrastmitteluntersuchungen ein Screening durchgeführt werden, d.h. bei einer erhöhten Risiko der Kontrastmittelnephropathie sollte nach der Untersuchung die Nierenfunktion (urinmenge, Serumkreatinin und GFR) kontrolliert werden. Wenn das Serumkreatininwert sich innerhalb 72 Stunden um 25% steigt, oder das GFR um 20% sinkt, besteht Verdacht auf eine Kontrastmittelnephropathie.

Metformin und Kontrastmitteluntersuchungen: Metformin ist ein potenter Antidiabetikum, aber für die sichere Anwendung müssen Kontraindikationen, unter dessen auch Nierenversagen in Betracht bezogen werden. Bei Kontrastmitteluntersuchungen kann sich bei Diabetikern die Kontrastmittelnephropathie leichter entwickeln, die zu einer Einschränkung der Nierenfunktion, dadurch zu einer Akkumulation von Metformin führen kann, die eine potenziell lethale Laktatazidose erzeugen kann. Deswegen sollte Metformin 48 Stunden vor der geplanten Kontrastmitteluntersuchungen abgesetzt werden, bei hohen Blutzuckerwerten kann eine transiente Insulinbehandlung nötig sein. Zwei Tage nach der Untersuchung sollte die Nierenfunktion wiederbewertet werden, und Metformin darf nur wieder gegeben werden, wenn sich keine Niereninsuffizienz entwickelt hat. Bei einer akuten Untersuchung (z.B. eine akute Koronarographie) ist es natürlich nicht möglich, das Medikament geplant abzusetzen, in diesen Fall sollte die Nierenfunktion noch strenger monitorisiert werden.

Für die Vorbeugung der Kontrastmittelnephropathie können neben der Gabe von Kontrastmittel von einer möglichst niedrigen Osmolarität in der niedrigsten benötigten Dosis und einer starken Hydratation, auch 2 Tage lang 2x600 mg N-Acetylcystein oral oder intravenös gegeben werden, ab dem Tag vor der Untersuchung. Die Effektivität der Bikarbonatinfusion ist nach Daten der Literatur nicht eindeutig.

Kapitel 13.

Harnwegsinfektionen

Dr. Tibor Vas

Definition und Klassifizierung

Darunter verstehen wir die bakterielle-, parasitäre- und Pilzinfektion des Harnwegsystems. Die **Aufteilung der Harnwegsinfektionen** kann aus verschiedenen Aspekten passieren:

- 1) **Nach Lokalisation:** Infektionen der oberen- (akute und chronische Pyelonephritis) und der unteren Harnwege (Zystitis, Urethritis, Prostatitis)
- 2) **Nach Symptomen:** Infektionen mit oder ohne Symptome
- 3) **Nach Risikofaktoren:** komplizierte (Risikofaktoren sind vorhanden) und nicht komplizierte Infektionen
- 4) **Nach Mechanismus der Entstehung:** aufsteigende/aszendierende Infektionen, oder Infektionen durch hämatogene Streuung. Die aufsteigenden Infektionen machen 95% der Fälle aus. Hier handelt es sich darum, dass Bakterien aus der Darmflora (v.a. E.coli) während einer Übergangsphase, um die Harnröhrenöffnung und auf der distalen Urethra-Strecke Kolonien bilden, danach kommen sie durch die Urethra in die Blase oder in die oberen Harnwege. Im deutlich kleineren Anteil der Fälle (~5%) ist ein virulenter Erreger, hauptsächlich eine Bakteriämie durch Staphylococcus Aureus die Quelle der Infektion. Eine längere Bakteriämie oder eine Harnweg-Obstruktion macht einen besonders anfällig für ihre Herausbildung.

Aus klinischer Sicht sprechen wir über:

- asymptomatische Bakteriurie,
- unkomplizierte akute Zystitis bei jungen Frauen,
- unkomplizierte rezidivierende Zystitis bei jungen Frauen,
- unkomplizierte akute Pyelonephritis bei jungen Frauen,
- unkomplizierte Zystitis mit Hochrisiko bei Erwachsenen und
- komplizierte Harnwegsinfektion

Grundbegriffe

Vor der Diskussion über die Symptome, Diagnose und Therapie der wiederkehrenden Harnwegsinfektionen ist die Klärung einiger **Grundbegriffe** nötig:

A) Pyurie, sterile Pyurie, falsch-sterile Pyurie

Anhand der Gründe der im Urin erscheinenden weißen Blutkörperchen unterscheiden wir in der klinischen Praxis Pyurie, sterile Pyurie und falsch-sterile Pyurie. Die Unterscheidung ist wichtig, denn sie beeinflusst die Diagnose und auch die Behandlung:

1. Im Falle einer **Pyurie** bringt die bakteriologische Untersuchung ein positives Ergebnis (bakterielle Infektion).
2. In einer **sterilen Pyurie** ist das Ergebnis der Urinuntersuchung negativ und werden einige Gründe ausgeschlossen, wie in der falsch-sterilen Pyurie. Im Hintergrund der sterilen Pyurie stehen meistens die folgenden Gründe:
 - a. Immunpathogenetisch bedingte Nierenerkrankungen,
 - b. Anwendung gleichzeitiger Antibiotika,
 - c. Kontamination mit Desinfektoren bei Sammeln der Urinprobe,
 - d. Gynäkologische Gründe (z.B.. Kolpitis),
 - e. Interstitielle Nephritis (akut oder chronisch),
 - f. Einige urologische Erkrankungen der Harnwege (Nefrolithiase, uroepitheliales Tumor).
3. Die **falsch-sterile Pyurie** kommt vor, wenn die Entzündung von so einem Bakterium verursacht wird, das durch Standardmethoden in der Probe nicht kultiviert werden kann (Mycoplasma, Ureaplasma, Chlamydia, Mykobakterium, Pilze). Zwecks erfolgreicher mikrobiologischer Diagnose ist die Diskussion zwischen Arzt und dem Mikrobiologen besonders von großer Bedeutung.

B) Relapse, Reinfektion, rekurrierende Zystitis

Sollten die Symptome des Patienten in zwei Wochen nach der Behandlung zurückkehren und wird die Infektion vom ursprünglichen Erreger ausgelöst, dann geht es um eine **Relapse**. In solchen Fällen wird die Infektion oft von einem gegen Antibiotika resistenten Erreger ausgelöst, oder ein bisher nicht bekannter Komplikationsfaktor ist anwesend, deshalb ist die mikrobiologische Untersuchung des Urins nötig für die Identifikation des Erregers und des Antibiogramms, die wegen der gezielten Antibiotika-Behandlung grundlegend ist.

Falls die Beschwerden nach zwei Wochen nach der Heilung wieder zurückkehren, dann geht es um eine **Reinfektion**. Die neue Infektion wird meistens von einem in der Darmflora kolonisierenden, von da eine neue ascendierende Infektion hervorrufenden –alten oder neuen- Bakterium verursacht. Die rückkehrende Zystitis der gesunden Frauen ist meistens die Folge von so einer Reinfektion.

Es ist ganz häufig, dass die Beschwerden bei einem Patienten jährlich zweimal oder noch öfters vorkommen. In diesen Fällen sprechen wir über eine **rekurrierende Zystitis**. Die genügend detaillierte Anamnese ist wichtig, denn im Hintergrund kann eine frühere Harnwegsinfektion, oder sexueller Kontakt (spermizide Agenten), übermäßiger oder grundloser Gebrauch von Antibiotika gefunden werden, und bei Älteren bzw. in der Postmenopause spielen Harninkontinenz und Cystocele als prädisponierender Faktor eine Rolle.

C) Komplizierte Harnwegsinfektion

Kompliziert ist eine Harnwegsinfektion wenn sich in den Harnwegen ein Stein, Tumor, Striktur, Blasendivertikel, Fistel, neurogene Blase, vesikoureteraler Reflux, Katheter, Stoma oder Stents befinden, bzw. falls es ein immunsupprimierter Zustand, Niereninsuffizienz, eine frühere Transplantation oder ein multiresistenter Erreger besteht/vorhanden ist. Bei Harnwegsinfektionen neben prädisponierenden Faktoren ist eine Urinprobe in jedem Fall nötig. An die Präsenz der prädisponierenden Faktoren muss besonders bei den wiederkehrenden Uroinfektionen gedacht werden. Die Uroinfektion der Männer ist in jedem Fall kompliziert.

Epidemiologie

Die häufigste Infektion der Menschen ist die Harnwegsinfektion. Unter den Frauen liegt die Inzidenz bei 4-5% pro Jahr, die mit dem Alter weiter wächst und kann bei den Älteren sogar 10-20% erreichen

Bei den Männern kommt sie unter 50 Jahren selten vor, dies ist teilweise auf anatomischen Gründe zurückzuführen (Männer: Frauen = 1:8), die Wahrscheinlichkeit wächst aber auch hier mit dem Alter und mit dem Erscheinen der Prostata-Erkrankungen kommt sie häufiger vor.

Bei schwangeren Frauen liegt die Inzidenz der asymptomatischen Bakteriurie bei 6-8%, die ohne Behandlung in 30-40% zur Pyelonephritis führen und sogar die Schädigung der Leibesfrucht verursachen kann

Bei einigen Altersgruppen kommen die Harnwegsinfektionen häufiger vor: bei Säuglingen und Kindern sind sie öfter zu beobachten, wahrscheinlich infolge des relativ häufigen vesikoureteralen Refluxes.

Konzentrierter Urin (>800 mOsm/kg), weniger saurer Urin (pH>5), Harnverhalt und unvollständige Blasenentleerung, Nierensteine, Proteinurie, Hämaturie und Diabetes können noch zu Harnwegsinfektionen prädisponieren.

Es ist wichtig zu betonen, dass wenn der Zustand des Patienten sich neben einer 2-3 tägigen Antibiotika-Behandlung nicht verbessert, hat Fieber und Leukozytose, dann muss es immer nach einem resistenten Erreger oder nach sonstigen prädisponierenden Faktoren gesucht werden.

Die **Prävalenz der** für die Harnwegsinfektionen verantwortlichen **Erreger:**

Bei akuten, unkomplizierten **Harnwegsinfektionen ohne prädisponierenden Faktoren** ist von den Gram-negativen Erregern das E.coli am häufigsten (ist bei Infektionen der oberen Harnwege für 70% und bei Infektionen der unteren Harnwege für ~70-95%- der Fälle verantwortlich). Die Spezies *Proteus mirabilis* und die Klebsiella können deutlich seltener, in etwa 1-2% der Fälle verantwortlich gemacht werden, noch seltener (< 1%) sind die Spezies Enterobacter, Citrobacter und die *Pseudomonas aeruginosa* die Erreger der Infektion. Von den Gram-positiven Bakterien liegt der Anteil der Koagulas-negativen Staphylokokken sogar bei 5-20 % (nach einigen Daten noch höher). Der Anteil der Enterokokken, des *Staphylococcus aureus* und der sonstigen Erreger liegt unter 1-1%.

Bei den komplizierten Harnwegsinfektionen (prädisponierende Faktoren sind vorhanden) reduziert sich der Anteil des E.coli (~21-54 %) von den Gram-negativen Erregern, es erhöht sich aber die Inzidenz der Spezies *Proteus mirabilis* (~1-10 %), Klebsiella (2-20%), Enterobacter (2-10%), Citrobacter (1-5%). *Pseudomonas aeruginosa* ist in 2-20% und sonstige Spezies in 5-20% der Fälle erweislich. Bei den Gram-positiven Bakterien gestaltet es sich wie folgt: Anteil der Koagulas-negativen Staphylokokken liegt bei 1-4%, der der Enterokokken bei 1-25%, des *Staphylococcus aureus* bei 1-2% und der Anteil der sonstigen Erreger liegt unter 2%.

Sonstige Spezialfälle: Im Fall von urologischen Instrumentaleingriffen, Harn-Stenose und Nierenstein ist das Vorkommen von *Staphylococcus aureus*, den Enterokokken und den Pseudomonaden etwas häufiger im Vergleich zu den oben aufgezählten. Mycoplasmen, Ureaplasmen sind häufige Erreger der Prostatitis und Urethritis. Candida-Spezies können bei Patienten mit Katheter und Diabetes und Chlamydien, Trichomonade, sowie *Neiseria*

gonorrhoeae können bei, mit Sexualität zusammenhängenden wiederkehrenden Zystitiden ein großes Problem bedeuten.

Die Präsenz der auch normal kolonisierenden Bakterien (Diphtheroiden, Lactobaziellen, *Staphylococcus epidermidis*) in kleiner Keimzahl gilt dennoch nicht als pathologisch.

Beschwerden und Symptome

Der häufige Harndrang, Missempfinden und Schmerzen beim Wasserlassen und suprapubische Schmerzen können Symptome der **akuten Zystitis** sein, die auch von Hämaturie (nicht glomerulär) begleitet werden kann. Systemische Symptome (z.B. Fieber) sind aber in der Regel nicht vorhanden. Falls die typischen Symptome vorhanden sind und im Urin Pyurie wahrzunehmen ist, dann ist die Urinprobe im Fall der akuten Zystitis routinemäßig nicht nötig. Falls sie doch gemacht wird, ist der Erreger trotz der Symptome oft nicht in einer signifikanten Keimzahl (10^2 - 10^4 Keim/ml) erweislich. Die wiederkehrend auftretenden akuten Zystitiden verursachen keine anhaltende Verschlechterung der Nierenfunktion. Der häufigste Erreger ist das *E.coli* (~ 75-90%) und das *Staphylococcus saprophyticus* (~5-15%). Falls die Infektion von einem anderen Erreger verursacht wird, dann sollen wir immer an die Präsenz von erschwerenden Faktoren denken.

Bei den folgenden Symptomen muss an **akute Pyelonephritis** gedacht werden: Flanken- bzw. Rückenschmerzen (v.a. bei der physikalischen Untersuchung auf Klopfen), hohes Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen, Leukozyturie, Leukozytenzylinder und Macrohämaturie. Bei einigen Patienten sind nur milde Symptome zu merken, bei anderen kann sich sogar nicht selten eine schwere septische Form entstehen. Die laboratorischen Untersuchungen zeigen Leukozytose, Linksverschiebung (Blutbild), rasche Blutsenkung und hohen CRP-Wert. Die zystitischen Beschwerden können aber oft fehlen. Wenn Pyelonephritis vermutet wird, ist die mikrobiologische Untersuchung des Urins zwingend erforderlich. Der Mechanismus der Infektion ist in den meisten Fällen ascendierend (~95%), an hämatogene Streuung muss im Falle einer *Staphylococcus aureus* Sepsis gedacht werden. Der häufigste Erreger ist auch hier das *E.coli*, sonstige Darmbakterien (*Proteus*, *Klebsiella*, *Enterococcus* Spezies) verursachen Pyelonephritis nur wesentlich seltener.

Die **chronische Pyelonephritis** hat oft ein charakterloses Krankheitsbild, wiederkehrende akute Infektionen können uns darauf aufmerksam machen, im Hintergrund müssen nach prädisponierenden Faktoren gesucht werden.

Bei dysurischen Beschwerden oder Mangel der Pyurie, Hämaturie, viele Plattenepithelien im Urinsediment muss eher an **Colpitis** gedacht werden, die Wahrscheinlichkeit der Zystitis liegt in solchen Fällen bloß bei 30%.

Infektionen im Zusammenhang mit Blasenkatheter. 15-25 % der im Krankenhaus behandelten Patienten hat einen Katheter und die Wahrscheinlichkeit der Bakteriurie erhöht sich jeden Tag um 3-10 %. Der Grund der Gram-negativen Bakteriämie bei Krankenhauspatienten ist das Tragen eines Blasenkatheters. Die Komplikationen eines langzeitigen (>30 Tage) Kathetertragens sind neben der Bakteriämie, akuten Zystitis und Pyelonephritis auch die Selektion der multiresistenten Bakterien, der Katheterverschluss, die Steinbildung und lokale genitourinale Infektionen. Die häufigsten Erreger sind: Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, *E.coli*, Enterokokken, *Staphylococcus aureus*, Candida Spezies. Auf dieser Grundlage ist es verständlich, dass das Vermeiden eines Katheters oder die Reduzierung seiner Zeit auf das Minimum und die Einhaltung der Sterilitätsregeln beim Einsetzen besonders wichtig sind.

Diagnose

Zur Diagnose sind neben der gründlich und detailliert aufgenommenen Anamnese auch die laboratorischen Untersuchungen, Urinanalyse und mikrobiologischen Untersuchungen nötig, (gelegentlich auch verpflichtend).

Untersuchung des Urinsediments

In einer mikroskopischen Untersuchung können im Urinsediment Bakterien, Leukozyten und gelegentlich auch Erythrozyten (nicht glomulär) entdeckt werden. Falls nur Bakterien aber keine Leukozyten (nach einer anderen Terminologie Eiterzellen) zu sehen sind, dann geht es wahrscheinlich nicht um eine Infektion, sondern eher um abgestandenen Urin.

Zur Bestätigung der komplikationsfreien Zystitis reicht es neben den bestehenden Symptomen der Nachweis der sich im Urin befindenden Leukozyten, in diesen Fällen sind die mikrobiologischen Untersuchungen nicht nötig. Für die Entdeckung der Pyurie gibt es mehrere Möglichkeiten. Am einfachsten ist die Benutzung der im Handel erhältlichen Teststreifen, die eine einfache, schnelle Untersuchung ermöglicht, die in der ambulanten Versorgung durchgeführt werden kann. Eine andere Möglichkeit ist die mikroskopische Untersuchung. Hier wird als pathologisch angesehen, wenn im zentrifugierten Urin in höherer Vergrößerung (400x) pro Sichtfeld mehr als 5 Leukozyten zu sehen sind (die Empfindlichkeit

des Tests ist 95%, die Spezifität ist 70%). Falls es keine Pyurie und Hämaturie wahrnehmbar ist, aber bei den Beschwerden im Urinsediment zahlreiche Plattenepithelien zu sehen ist, dann soll eher Colpitis vermutet werden, deshalb ist in diesen Fällen auch eine gynäkologische Untersuchung unbedingt nötig.

Nach den derzeitigen Richtlinien ist die Diagnose der akuten, komplikationsfreien Zystitis auch ohne mikroskopischer Untersuchung des Urinsediments festzustellen, wenn der Arzt den Patienten gut kennt, die Beschwerden und Symptome des Patienten nach Aufnahme der Anamnese eindeutig sind, es ist kein Komplikationsfaktor oder Anzeichen einer Komplikation vorhanden und wenn die Laboruntersuchung nicht machbar ist.

Mikrobiologische Untersuchung

Zur genauen Bestimmung der Harnwegsinfektion (Bakterium, Keimzahl, Antibiotika-Resistenz) ist die **bakteriologische Untersuchung** empfohlen, dazu ist die Gewinnung von Mittelstrahlurin nötig, nach der Vorreinigung der Harnröhre. Wir sprechen über eine signifikante Keimzahl wenn es im Urin $> 10^5$ Keim/ml zu finden ist, früher wurde diese Zahl bloß als Zeichen der Infektion angesehen. Zugleich kann bei der Präsenz eines uropathogenen Bakterium und der klinischen Symptome eine Keimzahl –kleiner als 10^5 bereits eine wahre Infektion anzeigen.

Bildgebende Untersuchungen

Bildgebende Verfahren sind nötig zur Identifizierung der im Hintergrund der komplizierten Harnwegsinfektionen stehenden Gründe und anatomischen Unterschiede:

- **Bauch-Ultraschall, Bauch-CT** Untersuchung zur Identifikation von Erweiterung des Nierenbeckens, Blasenentleerungsstörungen (z.B.: Stein, Tumor), bzw. zur Bestimmung der Nierengröße und Oberfläche (z.B.: kleinere Nieren, grob eingezogene Oberfläche deutet auf chronische Pyelonephritis hin, CAVE: Nephrotoxizität des Jod-Kontrastmittel).
- **Isotop-Untersuchungen** z.B.: zur Entdeckung von Blasenentleerungsstörung oder vesikoureteraler-Reflux.
- **Iv. Urographie, Miktions-Urographie:** die Anwendung ist nur selten begründet (wegen Kontrastmittel ist sie bei Patienten mit Niereninsuffizienz möglichst zu vermeiden). Die Anwendung ist erst nach der Beendigung der akuten Entzündung empfehlenswert. Wird insbesondere für Untersuchung der Nierenbeckensteine und anatomische Untersuchung des Harnleiters verwendet.

Vorbeugung und Therapie

Neben der folgenden Antibiotika-Behandlung ist auch die Aufklärung der Patienten wegen der Vorbeugung der Harnwegsinfektionen und der **effektiven Behandlung** von großer Bedeutung. An Patienten kann Folgendes empfohlen werden:

- Viel Flüssigkeit, täglich mindestens 2 Liter
- Entleeren der Blase vor dem Schlafengehen und nach sexueller Aktivität
- Duschen statt Baden
- Vermeidung von Verstopfung (hindert die Blasenentleerung)

Die Behandlung einer symptomfreien Bakteriurie ist nötig, wenn der Patient schwanger oder immunsupprimiert ist (z.B.: nach Transplantation, oder in einer immunsuppressiver Therapie), hat vesikoureteralen Reflux oder Nephrolithiase, oder eine Nierenbiopsie geplant ist.

Bei der **nicht komplizierten akuten Zystitis** der jungen Frauen kann eine kurze, 3-4-tägige orale Antibiotika-Behandlung ausreichend sein. Die in erster Linie zu wählenden Medikamente sind: Fosfomycin (einmal 3 g), Nitrofurantoin (4x50 mg 7 Tage lang), Pivmecillin (2x200 mg 7 Tage lang, oder 2x400 mg 3 Tage lang und Trimethoprim-Sulfamethoxazol (2x160/800 mg, 3 Tage lang), aber nur da, wo die Resistenz des E.coli erweislich unter 20 % bleibt. Mögliche Alternativen: Ciprofloxacin 2x250 mg, Levofloxacin 4x250 mg, Norfloxacin 2x400 mg, Ofloxacin 2x200 mg, von den Cefalosporinen das Cefalexin (4x500 mg), Cefpodoxim Proxetil 2x100 mg (je eine 3 tägige Behandlung) und Amoxicillin/Clavulansäure (3x375 mg 7 Tage lang).

Eine längere Antibiotika-Behandlung verbessert die Heilungsrate nicht, kann aber die Anzahl der Komplikationen von Antibiotika deutlich erhöhen. Die Kosten einer längeren Behandlung sind natürlich auch höher. Wenn 3 Tage nach dem Beginn der Behandlung keine Besserung zu merken ist, dann sind weitere mikrobiologischen, bildgebenden und urologischen Untersuchungen nötig, die eventuellen prädisponierenden Faktoren, die resistenten Erreger oder Komplikationen auszuschließen.

Die Behandlung der **nicht komplizierten rekurrierenden Zystitis** der jungen Frauen (Symptome kehren trotz Aufklärung der Patienten nach zwei Wochen zurück, > 2 Zystitis/Halbjahr), wird folgendermaßen behandelt:

a) Dauerniedrigdosis-Prophylaxe: Antibiotika täglich, vor dem Schlafengehen:

Trimethoprim/Sulfamethoxazol (1x40/200 mg), Nitrofurantoin (1x50-100 mg), Cefaclor (1x250 mg), Cefalexin (1x125-250 mg), Norfloxacin (1x200 mg), Ciprofloxacin (1x125 mg), oder Fosfomycin (1x3g 10 täglich).

Die Anwendung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol zu jedem zweiten Tag ist auch möglich. Bei einer entsprechenden Wirkung ist bis 1-2 Jahre kontinuierlich angewendet werden. Diese Behandlung reduziert in den meisten Fällen die Häufigkeit der jährlichen 2-3 Infektionen pro Patient auf 0,1-0,2 Episode/Jahr.

b) Mit einmaliger Prophylaxe: wenn das Erscheinen der Infektion eindeutig mit sexueller Handlung zusammenhängt: Trimethoprim/Sulfamethoxazol (1-2x40/200 mg), Nitrofurantoin (1x50-100 mg), Cefalexin (1x250 mg), Norfloxacin (1x200 mg), Ciprofloxacin (1x125 mg), oder Ofloxacin (1x100 mg täglich).

c) Der Patient indiziert die einmalige Behandlung oder die 3-tägige Therapie selbst. Diese Behandlung ist für Patienten mit guter Compliance und die die Langzeitverwendung von Antibiotika ablehnen. Diese Art der Behandlung verringert zwar die Häufigkeit der Infektionen nicht, reduziert aber die Dauer der Zystitis-Beschwerden.

Im Fall eines milden Krankheitsbildes in der **komplikationsfreien, nicht komplizierten akuten Pyelonephritis** der jungen Frauen kann die per os Behandlung genügend sein. Möglichkeiten in erster Linie: Ciprofloxacin (2x500-750 mg), Levofloxacin (4x250-500 mg 7-10 Tage lang, oder 4x750 mg 5 Tage lang). Mögliche Alternativen: Cefpodoxim Proxetil 2x200 mg, Ceftributen 4x400 mg (je 10 Tage lang). Cefuroxim (2x500 mg), Trimethoprim-Sulfamethoxazol (2x160/800 mg, 14 Tage lang) kommt auch in Frage falls die Empfindlichkeit des Bakteriums in der Urinkultur bewiesen wird.

Im Fall eines schweren (hohes Fieber, Übelkeit, allgemeines Missgefühl) Krankheitsbildes in der **komplikationsfreien, komplizierten akuten Pyelonephritis** der jungen Frauen ist eine Aufnahme ins Krankenhaus und parenterale Antibiotika-Behandlung nötig. Generell können die Fluorokinolen wegen der erhöhenden Resistenz des E.coli in erster Linie nur dann empfohlen werden, wenn diese Resistenz noch unter 10% liegt. Sonst ist die Anwendung der 3. Generation der Cephalosporinen eine gute Alternative. Aus demselben Grund ist die Anwendung von Trimethoprim-Sulfamethoxazol nur empfehlenswert, wenn die Empfindlichkeit in der Urinkultur bewiesen wurde. In schweren

Fällen kann bis zum Ergebnis der Urinkultur Aminoglykosid + Imipenem, oder Aminoglykosid + Carbapenem gegeben werden.

Die in erster Linie wählbaren parenteralen Antibiotika: Ciprofloxacin (2x400 mg), Levofloxacin (4x250-750 mg). Gute Alternativen sind noch die Cephalosporinen (z.B.: Cefuroxim 2-3x0.75-1,5 g; Cefoxitin 2x1-2 g; Cefotaxim 3x2 g; Ceftriaxon 1x1-2 g, Ceftazidim 3x1-2 g, Cefepim 2x1-2 g). Ceftazidim und Cefotaxim sind in einer Monotherapie nicht empfohlen. Ebenfalls kombiniert kann in schweren Fällen Gentamycin (5 mg/kg täglich 4-Mal), Amikacin (15 mg/kg täglich 4-Mal) gegeben werden, oder in sehr schweren oder sich klinisch nicht verbessernden Fällen Ertapenem (4x1 g), Imipenem/Cilastatin (3x0,5/0,5 g), Meropenem (3x1 g), Doripenem (3x0,5 g) bei Bedarf. Die häufigsten Kombinationen: Fluorokinolon + Aminoglykosid, Cephalosporin+ Aminoglykosid, Beta-Lactamase stabile Penicilline + Aminoglykosid. Die Aminoglykosiden sind bei einer täglich einmaligen Dosierung, neben einer kurzfristigen Behandlung weniger toxisch.

Nitrofurantion, Norfloxacin, und die 1. Generation der Cefalosporinen erreichen in den Geweben keine geeignete Konzentration, deshalb sind sie hier nicht empfohlen. Nach der 2-3-tägigen parenteralen Behandlung, falls der Patient fieberfrei ist und auch die Symptomen sich verbessert haben, können wir die Therapie mit der oralen Antibiotika-Behandlung fortsetzen.

In der **hochriskanten, nicht komplizierten Zystitis** und **komplizierten Harnwegsinfektionen** der Erwachsenen gehen wir entsprechend der Instruktion der akuten Pyelonephritis um, im Falle der falsch-sterilen Pyurie ist die Anwendung von Doxycyclin oder Makroliden nicht empfohlen.

Es ist wichtig zu betonen, dass die oben angegebenen Dosierungen für Erwachsene mit guter Nierenfunktion und durchschnittlichem Gewicht geeignet sind. Bei der Auswahl der Antibiotika-Behandlung muss die Nierenfunktion des Patienten sowie die Nephro-/Ototoxizität des gegebenen Produkts besonders beachtet werden (bei einer eingeschränkten Nierenfunktion kann abhängig von der aktuellen eGFR die Reduktion der Antibiotika-Dose nötig sein).

Bei einer Zystitis in einer Schwangerschaft muss auch die asymptomatische Bakteriurie behandelt werden. Die in erster Linie empfohlenen Antibiotika: Nitrofurantoin (2x100 mg, 3-5 Tage lang), Amoxicillin (3x500 mg, 3-5 Tage lang),

Amoxicillin/Clavulansäure (2-3x625 mg, 3-5 Tage lang), Cephalexin (3x500 mg, 3-5 Tage lang), Fosfomycin (1x3 g einmalige Dose). Im Falle der Pyelonephritis: Ceftriaxon (1x1-2 g), Aztreonam (2-3x1g), Piperacillin-Tazobactam (4x3,375-4,5 g), Cefepim (2x1g), Imipenem-Cilastatin (4x500 mg), Ampicillin (4x2 g), Gentamicin (3-5 mg/ks/Tag aufgeteilt in 3 gleichen Dosen).

Vor der Anwendung müssen die offiziellen **Merkmale des Arzneimittels** unbedingt studiert werden!

Nach der Antibiotika-Behandlung ist die Urinanalyse zwecks Kontrolle der Effektivität in den komplikationsfreien, unkomplizierten Infektionen nicht routinemäßig nötig. In sonstigen Fällen ist sie um 2-3 Tage nach Ende der Behandlung fällig.

Die sonstigen Infektionskrankheiten der Harnwege

Die Infektionen **Chlamydia und Mycoplasma** gehören nicht direkt zum inneren Medizin, wegen ihrer Häufigkeit müssen sie beachtet werden, besonders, wenn es im Urin Bakterien und Leukozyten gibt und die normale bakteriologische Untersuchung ein negatives Ergebnis hat (siehe dazu noch falsch-sterile Pyurie), bzw. der Patient hat wiederkehrende dysurische Beschwerden. Dasselbe gilt für Infektionen des Mykobakteriums. Die **Mykose** der Harnwege knüpft sich meistens zum Tumor, immunsupprimiertem Zustand, Blasenkatheter, Diabetes oder einer längeren Antibiotika-Behandlung.

Erkrankungen der Prostata

Die **Prostata-Erkrankungen** gehören in erster Linie zum Thema der Urologie. Während einer rektalen, digitalen Untersuchung können Internisten die Abweichung der Prostata abtasten, dann ist ein Urologie-Konsilium nötig. Die Meinung des Urologen ist auch bei den Entzündungen der Prostata nötig, in der Therapie kommt meist der persistente Fluorochinolon in Frage. Eine Urinanalyse ist in diesen Fällen unbedingt obligatorisch.

Die Entzündung der Prostata kann sich in mehreren Formen melden:

- Akute Prostatitis
- Chronische bakterielle Prostatitis
- Abakterielle

Prostatitis (häufiger als die vorigen Beiden zusammen, die Symptome sind ähnlich, das Ergebnis der Urinanalyse ist aber trotz Pyurie meistens negativ. Wegen vermuteter

Chlamydia-, und Mycoplasma Infektion ist die Anwendung von Makrolid-Antibiotika empfohlen, zwei Wochen lang).

Kapitel 14.

Erbliche Nierenerkrankungen

Dr. Tibor Kovács

Etwa 10% der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sind aufgrund verschiedener erblicher Nierenerkrankungen auf chronische Nierenersatztherapie angewiesen. Genetische Mutationen führen am häufigsten zu zystischen (Nieren)Erkrankungen, daneben sind auch zahlreiche seltene genetische Erkrankungen mit glomerulärer und tubulärer Beteiligung bekannt, von denen in diesem Kapitel die in der täglichen Praxis wichtigsten diskutiert, beziehungsweise erwähnt werden.

Tabelle: Erbliche Nierenerkrankungen

1. Erkrankungen mit Zystenbildung
 - a. Polyzystische Nierenerkrankung des Erwachsenen (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)
 - b. Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD)
 - c. Medulläre Schwammniere (autosomal dominant)
 - d. Juvenile Nephronophthise

2. Glomeruläre Erkrankungen
 - a. Kongenitales nephrotisches Syndrom
 - b. Alport-Syndrom
 - c. Syndrom der dünnen Basalmembran
 - d. Fabry-Krankheit (Anderson-Fabry Krankheit)

3. Tubuläre Erkrankungen
 - a. Gitelman-Syndrom
 - b. Bartter-Syndrom
 - c. Renale tubuläre Azidose
 - d. Pseudohypoaldosteronismus Typ 1, Gordon-Syndrom, Liddle-Syndrom
 - e. Nephrogener Diabetes insipidus

4. Hereditäre Nierentumoren
 - a. Wilms-Tumor
 - b. von-Hippel-Lindau-Krankheit, tuberöse Sklerose 1, 2

Polyzystische Nierenerkrankung des Erwachsenen

Die autosomal-dominant vererbte polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) wird durch die Bildung von mehreren Zysten in beiden Nieren charakterisiert, was durch die Entstehung von Zysten in anderen Organen begleitet werden kann (z. B. Leber, Pankreas).

Pathogenese

Mutationen von mehreren Genen können für die Entstehung der Krankheit verantwortlich gemacht werden. In 85-90% der Fälle kann die Mutation des PKD1 Gens (Chromosom 16) nachgewiesen werden, in geringeren Anteil PKD2 (Chromosom 4). Bekannt sind jedoch Familien in denen die Mutation weder des PKD1 noch des PKD2 zu beobachten ist (PKD3?). In 95% der Fällen ist die Erkrankung bereits bei einem der beiden Elternteile nachweisbar, wobei in 5% entsteht die Erkrankung durch „de novo“ Mutation.

Die Tatsache dass Nierenzysten sich nur in bestimmten Tubulusabschnitten und in geringen Anzahl der Nephronen (weniger als in 10%) entwickeln, lässt darauf schließen, dass die PKD-Mutation - die in allen Zellen vorhanden ist - für die Zystenbildung nicht ausreichend ist, sondern eine erneute Mutation, die Verlust des intakten PKD Allels (second hit - doppelter Treffer) in den Mutation tragenden Zellen letztendlich zur Zystenbildung führt.

Man kann sich den Vorgang so vorstellen, dass der Tubulus sich bei den betroffenen Zellen dilatiert, dann schnürt er sich allmählich ab, verwandelt sich in eine mit Epithel umhüllte Zyste. Anschließend beginnt die Zyste durch die ins Lumen sezernierte Flüssigkeit sich zu vergrößern und komprimiert mechanisch das intakte Gewebe. Infolge dessen entwickelt sich allmählich das Nierenversagen.

Vorkommen

Sie ist die dritthäufigste erbliche Erkrankung nach familiärer Hypercholesterinämie und Otosklerose. Ihre Vorkommenshäufigkeit liegt zwischen 1:400 und 1:1000. In der Häufigkeit gibt es keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern. In manchen Volksgruppen kann sie häufiger vorkommen. Das Auftreten der Erkrankung ist bimodal, in einigen Fällen tritt die Erkrankung im Kindesalter auf, aber meistens beginnt sie zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. In den meisten Fällen kann die familiäre Häufung eindeutig erkannt werden, aber in 5% der Fälle kommt sie sporadisch vor ("de novo" Mutation)

Diagnose

Anhand der positiven Familienanamnese und des abdominellen Ultraschallbefundes (mindestens 3-5 Zysten in beiden Nieren) ist die Stellung der Diagnose einfach, die vergrößerten Nieren können oft bereits bei der körperlichen Untersuchung im Abdomen getastet werden. In (noch) symptomfreien jungen Personen beziehungsweise bei negativer Familienanamnese ist die Diagnosestellung erschwert. Regelmäßige abdominelle Ultraschalluntersuchungen, eventuell eine genetische Untersuchung können helfen. Falls sich bis zum 40. Lebensjahr keine Zysten entwickeln, kann das Auftreten der Erkrankung ausgeschlossen werden. Fehlende Zysten in jüngerem Alter schließen die Erkrankung nicht aus, deshalb sind im Rahmen der Betreuung wiederholte bildgebende Untersuchungen erforderlich.

Klinisches Bild

Neben der Nierenbeteiligung (vergrößerte Zystennieren) sind in ADPKD in den meisten Fällen auch andere Organe (z.B. Leber, Herz, Aneurysma der Hirnbasisgefäße) betroffen. Die vergrößerten Nieren – die in allen Fällen zu beobachten sind – führen oft zu dumpfen abdominellen Beschwerden, Schmerzen. Wenn die extrem vergrößerten Nieren den Bauchraum ausfüllen, können Verdauungsstörungen oder die Kompression der Vena cava inferior auftreten. Häufig kommt es bei Patienten zu Zysteneinblutung (~40%), welche oft durch Makrohämaturie (nicht glomerulärer Art) gefolgt wird. Das Auftreten einer Makrohämaturie stellt häufig ein differenzialdiagnostisches Problem dar, weil es schwer zu entscheiden ist, ob Zysteneinblutung, Nierenstein, Infektion oder Tumor im Hintergrund steht.

Harnwegsinfektionen (HWI) und Nierensteine treten öfter auf als in der allgemeinen Population. Im Hintergrund kann eine durch die Zysten verursachte Behinderung des Harnflusses stehen. HWI kommt in Frauen öfter vor. Rezidivierende Harnwegsinfektionen sind keine Seltenheit, wobei auch eine Rolle spielt, dass die Penetration von Antibiotika in die Zysten unzureichend ist, was die komplette Eradikation von Infektionsherden oft unmöglich macht. Mehr als die Hälfte der Nierensteine sind Harnsäuresteine.

Bluthochdruck kann in drei Viertel der Patienten bereits vor der Entwicklung der Nierenversagen beobachtet werden, was oft das erste Symptom ist, das den Patienten zum Arzt führt. Der Blutdruck steigt parallel zur Vergrößerung der Nieren. Im Hintergrund können durch verminderten renalen Blutfluss verursachte Angiotensin-Sekretion und Natrium-Retention stehen. Deshalb sind Einschränkung des Salzkonsums und Verabreichung von RAAS Inhibitoren Therapie der ersten Wahl. Beim Auftreten von Urämie haben 90% der

Patienten Bluthochdruck. Die Verminderung der Nierenfunktion wird in polyzystischer Nierenerkrankung – ähnlich wie in anderen chronischen Nierenerkrankungen – durch den Bluthochdruck beschleunigt.

Bei 80% der Patienten zeigt der abdominelle Ultraschall Zysten auch in der Leber. Diese verursachen keine besonderen Symptome, können mit Spannung im Leberbereich einhergehen. Eine Leberzystenpunktion ist nur bei Beschwerden – lediglich als symptomatische Behandlung – erforderlich.

Es gibt zwei kardiovaskuläre Veränderungen, die sich bei ADPKD öfter entwickeln, deren pathophysiologischer Hintergrund nicht bekannt ist.

Die eine ist der bei 25% der Patienten auftretende Mitralklappenprolaps.

Die andere, viel gefährlichere Komplikation ist das Aneurysma einer Hirnbasisarterie, das sich bei 8% der Patienten entwickeln kann. Der bei plötzlichem Blutdruckanstieg auftretende Aneurysmaruptur kann eine oft letale Subarachnoidalblutung auslösen. Aus diesem Grund ist bei ADPKD-Patienten im Fall von neurologischen Beschwerden oder Zeichen unbedingt auf die Möglichkeit des Aneurysmas und dessen Ruptur zu denken. Die Entwicklung des Aneurysmas kommt bei positiver Familienanamnese dreimal so häufig vor, deshalb stehen in verschiedenen Empfehlungen regelmäßige (alle 3-5 Jahre) angio-CT- oder MR Untersuchungen der Hirngefäße bei betroffenen Familien.

In 8-9% der Fälle ist die Entstehung von Pankreas- und Arachnoidalzysten zu beobachten, jedoch benötigen diese meistens keine Behandlung, lösen auch keine Beschwerden aus.

Die vergrößerten Nieren führen zur intraabdominellen Druckerhöhung, die zur Entstehung von abdominellen Hernien (Inguinal-, Umbilikalhernie) prädisponiert, die bei 10% der Patienten zu beobachten sind.

Therapie

Ziel der Behandlung ist es, den Fortschritt der Nierenerkrankung zu verlangsamen. Dabei spielt die Einstellung des Blutdrucks auf optimale Werte eine wesentliche Rolle. Unter den Blutdrucksenkern sind RAAS-Inhibitoren Mittel der ersten Wahl.

Im Fall einer Harnwegsinfektion ist eine gezielte, langfristige Antibiotikabehandlung zu empfehlen. Lipophile Antibiotika können besser in die Zysten diffundieren. Gemäß klinischer Erfahrung sind Trimethoprim/Sulfametoxazol und Fluoroquinolon Therapie zu empfehlen.

Im Fall von Schmerzen, Zystenblutung ist eine symptomatische Behandlung zu empfehlen. Bei anhaltenden Drucksymptomen kommt die Möglichkeit einer Zystenpunktion oder Nephrektomie in Frage.

Anhand besserer Erkenntnissen bezüglich Entstehung und Wachstum der Zysten werden zahlreiche experimentelle Therapien untersucht, die zurzeit jedoch noch nicht zur täglichen Routinebehandlung gehören. Es gibt vielversprechende Studien mit Medikamenten, die die Zellproliferation (mTOR-Inhibitoren und Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosinkinase Inhibitoren), die transepitheliale Flüssigkeitssekretion hemmen (Vasopressin-2-Rezeptorantagonisten, Somatostatin).

Entwickelt sich ein terminales Nierenversagen, kann die Nierentransplantation die wirksamste Behandlung sein, aber in solch einem Fall kann die Entfernung einer oder beider der polyzystischen Nieren aufgrund abdominellen Platzmangels bei ausgedehnter Organgröße der Zystenniere notwendig sein. Die vergrößerten Nieren können auch die peritoneale Dialyse verhindern.

Prognose

Bis zu ihrem 60. Lebensjahr benötigen 50% der Patienten mit polyzystischer Nierenerkrankung regelmäßige Nierenersatztherapie. Patienten die einen Krankheitsbeginn unter 30 Jahren, Auftreten einer Hypertonie unter 35 Jahren, schwarze Rasse oder große Episode von Makrohämaturie aufweisen, haben eine schlechtere Prognose.

Die Prognose wird auch von genetischen Faktoren beeinflusst. PKD1 hat eine schlechtere Prognose als PKD2, in welcher letzterem die Zystenbildung später beginnt und die Zysten langsamer wachsen. Infolgedessen entwickelt sich Nierenversagen in PKD1 durchschnittlich 15 Jahre früher als in PKD2.

Unter den nichtgenetischen Faktoren verschlechtert die unkontrollierte Hypertonie die Prognose eindeutig. Die Rolle der Diät (reich an Eiweiß) und des Rauchens ist nicht völlig geklärt. Laut einigen Angaben ist bei häufig rezidivierenden Harnwegsinfektionen (Zysten Infektionen) eine schlechtere Prognose zu erwarten.

Bei Männern ist die Progression schneller.

Die Progression kann mit Zystenpunktion nicht verlangsamt werden, durch den Eingriff kann das Parenchym sogar verletzt werden. Das Wachstum der Zysten geht mit einer Zunahme des Nierenvolumens einher, die mit der Einschränkung der Nierenfunktion einen engen Zusammenhang aufweist.

Verglichen mit chronischer Niereninsuffizienz anderer Ätiologie ist die renale Anämie in der Regel nicht so schwer, manchmal tritt sie gar nicht auf, weil der Untergang der Tubuli und peritubulären Zellen nicht progressiv verläuft. Im Gegensatz zu anderen Nierenerkrankungen bleibt die restliche Harnausscheidung (Restdiurese) bei Patienten unter Nierenersatztherapie lange erhalten.

Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD)

Sie kommt viel seltener vor, als die oben beschriebene ADPKD (1:10.000 - 1:40.000). Sie beginnt intrauterin. In den Nieren entwickeln sich zahllose Mikrozysten (< 3 mm) in Folge der Mutation des PKHD1 Gens. Sie wird durch Leberfibrose begleitet, die zur portalen Hypertonie führt. Die Erkrankung kann mit Ultraschall Untersuchung im Säuglingsalter bewiesen werden. Die perinatale Mortalität ist hoch: 30-50%.

Erbliche Nierenerkrankungen glomerulärer Genese

Kongenitales nephrotisches Syndrom (CNS) oder kongenitale fokale segmentale Glomerulosklerose

Sie ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, bei der die für die glomeruläre Filtrationsfunktion verantwortlichen Proteine betroffen sind.

Häufigkeit liegt unter 1:10.000 Lebendgeburten.

Mehrere Typen sind bekannt (z. B. kongenitales nephrotisches Syndrom vom finnischen Typ). Am häufigsten kann die Mutation der Gene, die für die Proteine (z. B. Nephrin, Podocin, Laminin) des Schlitzdiaphragmas kodieren, beobachtet werden.

Die Erkrankung wird meistens durch ein sich im Neugeborenenalter oder im Säuglingsalter entwickelndes nephrotisches Syndrom gekennzeichnet, wodurch Malnutrition, beziehungsweise eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen verursacht werden. Ihre Erwähnung ist dadurch gerechtfertigt, dass es sich hier um eine genetische Störung handelt, deshalb sind in diesen Erkrankungen sowohl Steroid, als auch andere immunsuppressive Behandlungen ineffektiv.

Alport-Syndrom

Die Erkrankung erhielt ihren Namen nach ihrem Erstbeschreiber Dr. A. Cecil Alport (1927). Das Alport Syndrom ist eine hereditäre Nephritis verursacht durch verschiedene

Mutationen des Gens, welches die alpha-Kette des Kollagens vom Typ IV kodiert, die von sensorineuraler Schwerhörigkeit und Augenabnormität begleitet werden kann.

Ihre Vorkommenshäufigkeit liegt zwischen 1:10.000 und 1:50.000.

Drei Erbgänge sind bekannt abhängig vom betroffenen Gen:

- X-chromosomale Vererbung (80% der Fälle)
- Autosom rezessive Vererbung (15%)
- Autosom dominante Mutation (5%).

Diese führen zu strukturellen Defekten in der glomerulären Basalmembran.

Das klinische Bild kann vielfältig sein. In erster Linie sind Männer/Jungen betroffen. Die Erkrankung kann im Kindergarten- oder Kleinschüler-Alter mit typischen oligosymptomatischen Urinbefunden (glomeruläre Hämaturie) *beginnen, die von allmählich ansteigender Proteinurie gefolgt werden.*

Zahlreiche Fälle werden im jungen Erwachsenenalter mit therapieresistentem nephrotischem Syndrom (40% der Fälle, schlechtes prognostisches Zeichen) und nur aufgrund schnell progredienter Verschlechterung der Nierenfunktion erkannt.

Urinabnormalitäten werden von sensorineuraler, die hohen Frequenzen betreffender Schwerhörigkeit gefolgt. Dies ist schwer zu entdecken, weil diese Frequenzen nicht im Sprachbereich sind. Die Verschlechterung des Gehörs kann parallel zur Steigerung der Niereninsuffizienz beobachtet werden, progredienter Taubheit kommt in 50% der Fälle vor.

Die charakteristischen renalen Symptome sind am Anfang die isolierte Hämaturie (manchmal mit Episoden von Makrohämaturie), später die sich allmählich entwickelnde progressive Nephritis Syndrom, die sich in eine schwere Nephrose umwandeln kann. Augensymptomen treten in 30-40% auf, am Häufigsten Lentikonus anterior.

Infolge vielfältiger renaler Erscheinung taucht die Diagnose (bei fehlender Familienanamnese) aufgrund der elektronmikroskopischen Untersuchung einer Nierenbiopsie auf, die auch durch eine genetische Untersuchung untermauert werden kann. Oft ist die Nierenbiopsie auch nicht eindeutig, vor allem bei frühen Fällen. Häufig kommt es zu differenzialdiagnostischen Schwierigkeiten bei der Abgrenzung vom Syndrom der dünnen Basalmembran, von IgA-Nephropathie, beziehungsweise von FSGS.

Es gibt keine spezifische medikamentöse Behandlung. Beim schweren nephrotischen Syndrom ist die supportive Behandlung problematisch. In solchen Fällen wirken weder Steroide, noch andere Immunsuppressiva.

Sie ist eine progressive Erkrankung, bei Männern entwickelt sich eine terminale Niereninsuffizienz bis zum 15-35. Lebensjahr, bei Frauen erst später.

Syndrom der dünnen Basalmembran

Das Syndrom der dünnen Basalmembran wurde früher als benigne familiäre Hämaturie bezeichnet, weil in mehreren Generationen derselben Familie eine mikroskopische Hämaturie beobachtet wurde, die nicht zur Nierenversagen führte.

Sie ist eine autosom dominant vererbte Veränderung, die – ähnlich wie beim Alport Syndrom – das Gen des Kollagens vom Typ IV betrifft, und die zur Verdünnung der glomerulären Basalmembran führt (anstelle der normalen 300-400 nm nur 150-225 nm).

Typisch für das klinische Bild ist glomeruläre Hämaturie mit familiärer Häufung, fallweise mit Episoden von makroskopischer Hämaturie. Bei 30-50% der Familienmitglieder kann mikroskopische Hämaturie auch beobachtet werden. Es gibt keinen Unterschied im Vorkommen der Erkrankung zwischen beiden Geschlechtern. Andere Organe (Augen, Ohren) sind durch die Krankheit nicht betroffen.

Von IgA Nephropathie kann sie mittels histologischer Untersuchung abgegrenzt werden. Die Diagnose kann nur durch eine elektronenmikroskopische Untersuchung der Nierenbiopsie gestellt werden, wobei die Messung der glomerulären Basalmembran eine durchschnittliche Membrandicke < 250 nm zeigt.

Die Prognose ist gut, deshalb ist es wichtig, sie von IgA Nephropathie und Alport Syndrom abzugrenzen. Abgrenzung vom frühen Alport Syndrom kann auch problematisch sein, aber fehlende extrarenale Symptome, und das Wegbleiben von Proteinurie, Hypertonie und Progression können helfen.

Fabry-Krankheit (Anderson-Fabry Krankheit)

Morbus Fabry ist eine aufgrund eines genetischen Defekts des Enzyms α -Galactosidase mit intrazellulärer Ansammlung von Glycosphingolipiden einhergehende Erkrankung, die die Nieren, das Herz und das Nervensystem befällt.

Bei Patienten mit nephritischen Symptomen kann die histologische Untersuchung der Niere auf die Krankheit hinweisen. Sie führt oft zu Nierenversagen.

Sie kann durch lebenslange Substitution des Enzyms α -Galactosidase behandelt werden.

Kapitel 15.

Die akute Nierenschädigung

Dr. Botond Csiky

Definition

Die akute Nierenschädigung ist durch einen schnellen, sich innerhalb von Stunden oder Tagen entwickelnden Verlust der GFR gekennzeichnet. Ihre frühere Bezeichnung "akutes Nierenversagen" kann irreführend sein, denn bereits eine leichte akute GFR-Abnahme kann mit schlechter Prognose einhergehen. Der noch früher als Synonym verwendete Begriff "akute tubuläre Nekrose" ist völlig irreführend, weil er bloß eine spezielle histologische Veränderung bezeichnet.

In einigen Fällen hat die akute Nierenschädigung einen leichten Verlauf, geht mit vorübergehender Verschlechterung der Nierenfunktionen und/oder mit vorübergehendem Rückgang der Urinmenge einher, in anderen Fällen kann sie jedoch lebensbedrohlich verlaufen.

Epidemiologie

Bei 3-7% der hospitalisierten Patienten tritt eine akute Nierenschädigung auf, in dem bei 55-60% eine prärenale, bei 35-40% eine renale (mit alternativer Bezeichnungen: intrarenale oder intrinsisch-renale) und bei weniger als 5% eine postrenale Ursache hinter der Nierenschädigung steht.

Symptome und Diagnose

Die von den zugrundeliegenden Ursachen geprägten Symptome lenken auf die Diagnose. Die akute Nierenschädigung kann mit Anurie oder Oligurie einhergehen, sie kann aber auch oligurisch verlaufen. Bei akuter Nierenschädigung, insbesondere in der Phase des Serum-Kreatinin-Anstiegs ist die berechnete GFR zur Einschätzung der Nierenfunktion nicht geeignet.

Bei prärenal Form können **intravaskuläre Volumendepletion** (ausgeprägtes Schwitzen, Blutung, Erbrechen, Durchfall, osmotische Diurese (z.B. in Zuckerkrankheit), Hautverbrennung, Hyperthermie, Pankreatitis, Crush-Syndrom, Hypoalbuminämie), **verminderte Herzfunktion** (intrinsische Herzerkrankungen, Lungenembolie, Überdosierung von Antihypertensiva, Sepsis, Leberversagen), **Vasokonstriktion der renalen Schlagader** (Hyperkalzämie, Sepsis), **Medikamente, die die Autoregulation der glomerulären**

Filtration akut schädigen (bei einer Stenose der Arteria renalis Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms, Angiotensin-Rezeptor-Blocker, die Prostaglandinsynthese hemmende nicht-steroidale Antirheumatika) im Hintergrund stehen.

Als renale (intrarenale, intrinsisch-renale) Ursache können **Erkrankungen der großen Nierengefäße** (Thrombose, Embolie, Vaskulitis der großen Gefäße), **mikrovaskuläre, glomeruläre entzündliche** (rasch progrediente Glomerulonephritis, Vaskulitis, akute Rejektion) **mikrovaskuläre, glomeruläre vasospastische** (maligne Hypertonie, Toxämie), **mikrovaskuläre, glomeruläre hämatologische Erkrankungen** (hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, disseminierte intravasale Koagulopathie), **ischämische tubuläre Schädigung** (wegen renaler Hypoperfusion), **tubuläre Schädigung durch Toxine** (exogene: Antibiotika, anti-Tumor-Medikamente, jodhaltige Röntgenkontrastmittel, endogene: Myoglobin, Hämoglobin, Leichtketten bei Myelom, Harnsäure), **allergische interstitielle Nephritis, Infektionen, akute Rejektion**, sowie **Tumorinfiltration** in Frage kommen.

Bei postrenaler Genese liegt eine Obstruktion in der **Ureter, Blase** oder **Urethra** vor, die durch bildgebende Verfahren festzustellen sind. In manchen Fällen kann sie von extraurethrale Obstruktion wie Zervixtumor, Prostatakarzinom oder (selten) retroperitoneale Fibrose verursacht werden. Bei älteren Männern ist die Prostatahyperplasie eine häufige Ursache.

Tabelle zeigt die Klassifikation der akuten Nierenschädigung. Ein Zeichen für den völligen Mangel an Ausgereiftheit des Gebiets ist die Aufnahme der GFR in die Tabelle, obwohl es allgemein akzeptiert ist, dass die GFR bei akuter Nierenschädigung nicht anwendbar ist.

Tabelle: Klassifikation der akuten Nierenschädigung nach Serum-Kreatinin-Spiegel, Abfall der GFR und Urinmenge

	Anstieg des Serum-Kreatinins	Abfall der GFR	Urinmenge
Risiko	>50%	>25%	<0,5 ml/kg Körpergewicht/Stunde über 6 Stunden
Schädigung	>100%	>50%	<0,5 ml/kg Körpergewicht/Stunde über 12 Stunden
Versagen	>200%	>75%	<0,3 ml/kg Körpergewicht/Stunde über 24 Stunden oder Anurie über 12 Stunden
Dauerhafter Funktionsverlust	Komplette Einschränkung der Nierenfunktion für mehr als 4 Wochen		
Terminale Nierenerkrankung	Terminale Niereninsuffizienz		

Um die Diagnose zu sichern, sind korrekte Anamnese und physikalische Untersuchung, Blut- und Urinanalyse (besonders die Untersuchung des Urinsediments, spezifischen Gewichts, und der Urin-Natrium-Konzentration im Urin) notwendig. Von den bildgebenden Verfahren wird in erster Linie die Ultraschalldiagnostik eingesetzt (um vaskuläre und postrenale Ursachen auszuschließen). Darüber hinaus ist in vielen Fällen auch eine Nierenbiopsie erforderlich (in erster Linie dann, wenn eine glomeruläre Hämaturie vorliegt).

Das klinische Bild kann auf die Ursache der akuten Nierenschädigung hindeuten:

1. Stehen Erbrechen, Durchfall, Blutung, Sepsis oder verminderte Flüssigkeitszufuhr in der Anamnese, lässt sich eine prärenale Ursache vermuten.
2. Findet man Tachykardie, eingesunkene Augen, trockene Schleimhäute, verminderten Hautturgor, orthostatische Hypotonie bei der körperlichen Untersuchung, kann sowohl prärenale Ursache als auch akute tubuläre Nekrose im Hintergrund stehen (die letztere kann sich infolge der vorübergehenden Hypoperfusion der Niere entwickeln).
3. Wenn der Patient blutigen Durchfall hatte und eine Oligurie oder Anurie vorliegt, können diese für ein hämolytisch-urämisches Syndrom sprechen.

4. Falls die akute Nierenschädigung mit Makrohämaturie einhergeht und der Patient einige Wochen vor dem Auftreten der Makrohämaturie Pharyngitis oder Impetigo hatte, ist an die Möglichkeit einer postinfektiösen Glomerulonephritis zu denken.
5. Tritt bei dem Patienten Bluthusten und akute Nierenschädigung auf, können Goodpasture-Syndrom oder Wegener-Granulomatose die Ursache sein.
6. Das Auftreten von Purpura, Petechien und Gelenkschmerzen zusammen mit akuter Nierenschädigung kann den Verdacht auf eine Vaskulitis (SLE, Purpura Schönlein-Henoch) verdichten.
7. Bei einer akuten Nierenschädigung, die sich im Krankenhaus entwickelt, ist die häufigste Ursache die akute tubuläre Nekrose infolge von Hypotonie, Ischämie (Sepsis oder intraoperative Hypotonie) oder Nebenwirkungen nephrotoxischer Arzneimittel (Aminoglykoside, Amphotericin B, usw.).

Behandlung und Prognose

Eine wichtige Maßnahme der Prävention ist die Sicherstellung des adäquaten Blutvolumens und des Hydratationszustandes. Das ist auch vor und während einer Chemotherapie bei Patienten mit Krebserkrankung von Bedeutung. Zur Vorbeugung gehört - soweit es möglich ist - die Vermeidung von nephrotoxischen Medikamenten und eventuell die Überprüfung derer Serumspiegel.

Falls es möglich ist, sollte eine kausale Behandlung angeleitet werden. Auf die Normalisierung des Volumens, des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes sollte geachtet werden, die Geschwindigkeit und die Methode ihrer Korrektur richten sich jedoch nach der auslösenden Ursache.

Bei Volumendepletion ist ein intravenöser Flüssigkeitsersatz erforderlich, in der Regel mit Kristalloiden. In den meisten Fällen ist die physiologische Kochsalzlösung einzusetzen. Bei Niereninsuffizienz sind die Nieren nicht mehr in der Lage, Kalium auszuschcheiden, deshalb sind kaliumhaltige Lösungen wie Ringer-Laktat-Lösung zu meiden.

Häufig liegen Hyperkaliämie und metabolische Azidose vor, in diesem Fall ist ihre konservative Behandlung notwendig.

Hypervolämie kann bereits bei der Erkennung der akuten Nierenschädigung vorhanden sein, sie kann aber auch während der Therapie infolge einer überschüssigen Flüssigkeitstherapie ausgelöst werden, da die Nieren unter diesen Umständen Salz und Flüssigkeit nur eingeschränkt ausscheiden können. Dies kommt hauptsächlich bei Patienten vor, die auf der Intensivstation behandelt werden, weil bei diesen Patienten die obligate

Flüssigkeitszufuhr wegen parenteraler Medikamentenverabreichung und Ernährung erheblich ist. In solchen Fällen sollen Schleifendiuretika parenteral eingesetzt werden, weil die Absorption von oral verabreichten Medikamenten bei diesen Patienten unsicher ist. Furosemidtherapie ist nur dann indiziert, wenn ein Volumenüberschuss vorliegt.

Bei der Behandlung der renalen akuten Nierenschädigung ist eine kausale Therapie von wesentlicher Bedeutung, aber zum Beispiel im Falle einer Schädigung durch jodhaltiges Kontrastmittel kann die Gabe von 1200 mg N-Azetylcystein pro Tag günstig sein (obwohl es auch Studien gibt, die über eine Wirkungslosigkeit berichten). In diesen Erkrankungen sollten die Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems, der Einsatz von nicht-steroidalen Antirheumatika vermieden werden, weil diese die renale Perfusion verschlechtern. Da die akute Nierenschädigung in der Regel mit katabolischem Zustand einhergeht, ist die Verwendung einer dementsprechenden Diät erforderlich.

Die Heilung der akuten Nierenschädigung wird durch Nierenersatztherapie zwar nicht beschleunigt, sie wird jedoch oft zwecks Ersatzes der Entgiftungsfunktion und Volumenregulation benötigt. Bezüglich Timing und Modalität (intermittierendes oder kontinuierliches Verfahren) gibt es keine allgemein anerkannte Regel. Im Falle einer mit konservativer Behandlung nicht korrigierbaren Hyperkaliämie, Hypervolämie (Lungenödem), einer metabolischen Azidose, sowie bei schweren urämischen Symptomen (Enzephalitis, Perikarditis, Koagulopathie) sollte damit unbedingt begonnen werden.

Darüber hinaus wurde die Anwendung von Dopamin, Mannitol, Bikarbonat, atrialem natriuretischem Peptid, Wachstumsfaktoren und Insulin getestet, die Ergebnisse sind bisher jedoch nicht überzeugend.

Obwohl viele Patienten die akute Nierenschädigung überleben und ihre Nierenfunktion normal zu sein scheint, bleibt eine subklinische Nierenschädigung ungefähr bei der Hälfte der Patienten zurück. Rund 10 Prozent der Patienten entwickeln eine irreversible oder progressive Nierenerkrankung. Diese Patienten benötigen später eine nephrologische Betreuung.

Kapitel 16.

Die chronische Niereninsuffizienz

Dr. Botond Csiky

Definition

Chronische Niereninsuffizienz ist die Folge einer dauerhaften Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktionen der Nieren, die mit hoher Mortalität und schlechter Lebensqualität einhergeht und alle Organsysteme betrifft. Unter chronischer Nierenkrankheit verstehen wir dagegen im weiteren Sinne alle chronischen Anomalien der renalen Struktur oder Funktion, die negativen Auswirkungen auf den Gesundheitszustand haben. Das heißt: eine chronische Nierenkrankheit liegt vor, wenn entweder die Nierenfunktion eingeschränkt ist ($GFR < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), oder wenn durch histologische, Blut-, Urinuntersuchungen beziehungsweise durch bildgebende Verfahren renale Veränderungen nachweisbar sind, und diese bereits länger als 3 Monate bestehen.

Epidemiologie und Stadien

Chronische Niereninsuffizienz kann durch verschiedene Ursachen hervorgerufen werden. Nach Häufigkeit sortiert sind dies: diabetesbedingt > hypertoniebedingt > Glomerulonephritiden > tubulo-interstitielle Erkrankungen > polyzystische Nierenerkrankung > andere Erkrankungen.

Die Einteilung der chronischen Nierenkrankheit nach Stadien stellt Tabelle dar.

Tabelle: Die Klassifikation der chronischen Nierenerkrankung nach glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und Albuminurie

GFR Stadium	GFR (ml/min/1,73 m ²)	Beschreibung
1	>90	Normal
2	60 – 89	Mild eingeschränkt
3a	45 -59	Mild bis moderat eingeschränkt
3b	30 – 44	Moderat bis schwer eingeschränkt
4	15 – 29	Schwer eingeschränkt
5	<15	Nierenversagen
Albuminurie Stadien	Albuminurie (mg/Tag)	Beschreibung
A1	<30	Normal bis leicht erhöht

A2	30 – 300	Moderat erhöht
A3	>300	stark erhöht

Symptome und Diagnose

Die Verschlechterung der Nierenfunktion ruft vielfältige Symptome hervor. Am auffälligsten sind die Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts. Die Mechanismen der Homöostase können die intravaskuläre Volumen- und Natriumbilanz in relativem Gleichgewicht halten, solange die GFR über 10-15 ml/min/1,73 m² liegt. Bei Werten darunter entwickeln sich bereits mit klinischen Symptomen einhergehende Salz- und Volumenretention, die später progredieren: Hypertonie, Herzinsuffizienz und periphere Ödeme, bzw. Lungenödem können dabei das klinische Bild charakterisieren. Bei 80-85% der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz besteht eine Hypertonie. Als Folge einer verminderten Kaliumausscheidung entsteht eine Hyperkaliämie.

Elektrolytstörungen (in erster Linie Hyperkaliämie) können lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen auslösen.

Chronische Niereninsuffizienz geht auch mit einer gestörten Ausscheidung von Wasserstoffionen einher, wodurch eine metabolische Azidose entsteht.

Aufgrund der verminderten Phosphatexkretion und fehlender Produktion des aktiven Vitamin D entwickeln sich Hyperphosphatämie, Hypokalzämie, sekundäre Hyperparathyreoidismus, renale Osteopathie und extraosseale (metastatische) Kalzifikation in Weichteilen. Gelenkbeschwerden treten auch häufig auf. Noch schwerwiegendere Folgen von Knochen- und Mineralstoffwechselstörungen sind progressive Kalzifikationen in den Arterien und im Herzen, die in wesentlichem Maße zur hohen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität dieser Patienten beitragen.

Wegen der verminderten Erythropoietinproduktion und in kleinerem Maße aufgrund der Blutungsneigung entwickelt sich eine Anämie, die im Falle eines Erythropoetinmangels normozytär und normochrom ist. Die Diagnose der renalen Anämie kann nur dann gestellt werden, wenn andere Ursachen für Blutarmut bei diesen Patienten ausgeschlossen wurden. Eine Thrombozytenfunktionsstörung ist auch oft zu beobachten, die zur Entwicklung der Blutungsneigung urämischer Patienten beiträgt.

Gastrointestinale Beschwerden (Appetitlosigkeit, Brechreiz, Erbrechen, Stomatitis, Gastritis, gastrointestinale Erosionen, Blutung), Serositiden (Perikarditis, Pleuritis), erektile Dysfunktion, Hypogonadismus, Infertilität und Amenorrhoe können sich auch melden.

Als Dysfunktion des zentralen und peripheren Nervensystems können sich urämische

Enzephalopathie (Schwindel, Verschlechterung des Bewusstseins, Koma), Poly- und Mononeuropathie, sowie Myopathie, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche entwickeln. Als Manifestation der sensorischen Dysfunktion können Patienten an brennenden Füßen (Burning-Feet-Syndrom) oder ruhelosen Beinen (Restless-Legs-Syndrom) erkranken. Letzteres bedeutet, dass die Beine unwillkürliche Bewegungen ausüben, was ausschließlich in der Ruhe auftritt. Diese Symptome sind in den letzten Jahrzehnten seltener geworden, seitdem die Nierenersatztherapie frühzeitig eingeleitet wird.

Zum chronischen Nierenversagen gesellen sich ischämische Herzkrankheit, zerebrovaskuläre und periphere arterielle Erkrankung. Herz-Kreislaufkrankheiten sind die häufigsten Ursachen der Morbidität und der Mortalität von chronischer Niereninsuffizienz. Beingeschwür kann sich entwickeln, was eine mehrfache Ätiologie hat: Ischämie, Neuropathie, Ödem.

Urämie führt zu einem immunsupprimierten Zustand. Dadurch sind Infektionen auch häufiger, und stehen unter den urämischen Todesursachen auf dem zweiten Platz. Krebserkrankungen sind auch häufiger als in der allgemeinen Population.

Patienten haben eine charakteristische gelbliche, grauliche Hautfarbe, leiden an Hautjucken und an ihrem Atem ist ein urämischer Foetor zu erkennen.

Laboruntersuchungen zeigen einen erhöhten Serumkreatinin-, Harnstoff-Stickstoff-, Kalium-, Phosphat-, und Parathormonwert, sowie einen niedrigen Serumkalzium-, und Albuminwert, eine normozytäre Anämie, oder bei einem Eisenmangel mikrozytäre, bei einem Folsäurenmangel makrozytäre Anämie, metabolische Azidose und eine erhöhte alkalische Phosphatase. In der Ultraschalluntersuchung finden sich verkleinerte Nieren, die oft degenerative Zysten enthalten. Der orale Glukosetoleranztest deutet auf eine Insulinresistenz hin (in 70-80% der Fälle), Dyslipidämie kommt häufig vor (typisch sind dabei erhöhte Triglyzeride und normale Cholesterinwerte).

Behandlung und Prognose

Ziel der Behandlung ist die Progression der chronischen Nierenerkrankung zu stoppen oder zu verlangsamen, und dadurch die Lebenserwartung und Lebensqualität zu verbessern.

Folgende therapeutische Hauptziele sind festzulegen:

1. Behebung reversibler Ursachen der Nierenfunktionsstörung
2. Kontrolle der Flüssigkeits- und Ionenhaushalts
3. Behandlung der Anämie
4. Behandlung der Knochen-Mineralhaushaltsstörung

5. Verbesserung des Nutritionstatus
6. Verminderung der Progression von Herzkreislauferkrankungen
7. Entgiftung
8. Bewältigung von Infektionen
9. Frühe Diagnose und Behandlung von Tumorerkrankungen.

Unabhängig von der renalen Grunderkrankung können reversible Faktoren die Nierenfunktion vorübergehend verschlechtern: verminderte Perfusion der Nieren aufgrund einer Hypovolämie (Erbrechen, Durchfall, Blutung, übermäßige Diuretikum Verwendung), Hypotonie (Myokarddysfunktion oder Perikarderkrankung), Infektion (Sepsis), Verwendung von Medikamenten die die GFR verringern (Nicht-steroidale Entzündungshemmer oder RAAS Inhibitoren). Nach Möglichkeit sollten diese Ursachen so schnell wie möglich behoben werden.

Als Teil der Ernährungstherapie, zur Erhaltung der Flüssigkeitsbilanz ist die Restriktion der Flüssigkeitszufuhr, das heißt die Berücksichtigung des Maßes der täglichen Restdiurese zuzüglich Perspiration notwendig. Die salzarme Diät ist wesentlich, da die Patienten nur in begrenzter Maße im Stande sind, Salz und Flüssigkeit auszuschcheiden, sie haben Hypertonie und Hypervolämie. Wegen gestörter Kaliumausscheidung soll kaliumarme Diät verordnet werden. Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und mit einem erhöhten Risiko für die Progression sollten eine Eiweisszufuhr von 1.0 g/kg KG/Tag nicht überschreiten. Bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min/1.73 m² sollte die Eiweisszufuhr auf 0,8 g/kg KG/Tag verringert werden. Ungenügende Eiweisszufuhr kann zur Malnutrition führen, was die spätere Lebenserwartung verschlechtert. Nach dem Beginn der Nierenersatztherapie ist die Eiweisszufuhr auf > 1.2 g/kg KG/Tag bei Hämodialyse, und auf > 1.3 g/kg KG/Tag bei Peritonealdialyse zu erhöhen, um den Eiweißverlust während der Dialyse beziehungsweise den Katabolismus zu kompensieren.

Renale Anämie wird durch parenteraler Gabe von Erythropoetin oder von sogenannten Erythropoese-stimulierenden Substanzen (Moleküle mit Erythropoetin-ähnlicher Wirkung) behandelt, die, wenn notwendig, durch eine Eisen- und Folsäuresubstitution ergänzt werden.

Aufgrund der Verschlechterung der Phosphatausscheidung, der verminderten Vitamin D Produktion und der Mineralisationsstörung kann sekundäre Hyperparathyreose eine Senkung des Serumphosphatpiegels (mit diätetischer Einschränkung der Phosphatzufuhr, mit Phosphatbindern, später mit der Dialysebehandlung), sowie eine Behandlung mit Vitamin D (mit nativen oder aktiven Vitamin D Präparaten, eventuell mit Vitamin-D-Analoga, oder mit

sogenannten Kalziummimetika, die die Empfindlichkeit der Nebenschilddrüse für Kalzium beeinflussen) notwendig machen. Selten kann eine Parathyreoidektomie auch erfolgen, wenn progressive extraosseale Kalzifikation, Myopathie, therapieresistente, schwerer urämischer Pruritus und die sogenannte tertiäre Hyperparathyreose bestehen.

Entgiftung und Behandlung des Flüssigkeits- und Ionenhaushaltes werden im Kapitel Nierenersatztherapie diskutiert. Hier werden nur die Fortsetzung der diuretischen Behandlung, das heißt die Fortführung der Furosemidgabe zwecks Aufrechterhaltung der Restdiurese, beziehungsweise die Verabreichung von Kalium bindendem Kunstharz als Teil der Behandlung von Hyperkaliämie erwähnt.

Als Teil der kardiovaskulären Prävention sind Raucherentwöhnung, Förderung der körperlichen Aktivität, Behandlung von Dyslipidämie, Bluthochdruck, Knochen- und Mineralhaushaltsstörung, die Optimierung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels (Vermeidung von Hypoglykämien) und Verwendung der möglichst effektivsten Entgiftungsmethode die wichtigsten Aufgaben.

Wenn der berechnete GFR Wert des Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter 30 ml/min/1,73 m² sinkt, ist eine Zuweisung zum Nephrologen erforderlich (wenn der Patient noch nicht unter nephrologischer Betreuung steht). In diesem Stadium soll mit der Planung der Nierenersatztherapie begonnen werden, die möglichen Modalitäten sollen mit dem Patienten diskutiert werden, und abhängig von der gewählten Behandlungsmethode sollen psychische Vorbereitung des Patienten, beziehungsweise Vorbereitungen notwendig für den Behandlungsbeginn (Planung einer arteriovenösen Fistel oder operativer Einpflanzung einer Katheter in die Bauchhöhle, usw.) erfolgen. Wenn der Patient für eine Nierentransplantation geeignet ist, und wenn er die Möglichkeit einer Nierentransplantation bei Gelegenheit wahrnehmen möchte, dann soll mit der Durchführung der Untersuchungen, die für die Aufnahme auf die Transplantationswarteliste notwendig sind begonnen werden.

Kapitel 17.
Nierenbiopsie
Dr. Gergő A. Molnár

Die Diagnostik fängt in der Nefrologie im Allgemeinen mit der Anamneseerhebung und mit der körperlichen Untersuchung an, darauf folgen die allgemeinen Laboruntersuchungen (Elektrolyten, Ureanitrogen, Kreatininspiegel, kleines Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Urinanalyse), die einfachen bildgebenden Verfahren (Ultraschalluntersuchung der Nieren, Dopplerultraschall), die mehr speziellen Untersuchungen (Serologie, spezielle bildgebende Verfahren) und die Nierenbiopsie. Sie ist in allgemeinen (außer den nephrologischen Notfällen) die letzte, invasive untersuchung in der Nephrologie. Wir müssen betonen, daß die Reihenfolge der oben aufgezählten Methoden nicht eigenwillig ist, nämlich fangen wir auch im Allgemeinen in der Diagnostik der chronischen internistischen Krankheiten auch mit dem umfangreichsten, am wenigsten spezifischen und am wenigsten invasiven Tests (Anamneseerhebung, körperliche Untersuchung) an, auf Grund der auf dieser Weise gesammelten Informationen bewegen wir uns dann auch in Richtung mehr spezielle, mehr spezifische und mehr invasive Tests (z.B. CT, MRT, Endoskopien). Dementsprechend wird auch in der Diagnostik der internistischen Nierenerkrankungen, die meist invasive Untersuchung, die geplante Nierenbiopsie auch aufgrund der durch weniger invasiven Tests gesammelten Testergebnissen indiziert. Sowie diese Reihenfolge auch in der Inneren Medizin durch ein Notfallsituation umgeschrieben wird (denken wir z.B. an eine akute Gastrointestinalblutung), so kann in akuten nephrologischen Fälle die Nierenbiopsie in der diagnostischen Reihe nach vorne rücken, gegebenenfalls muss sie eilig durchgeführt werden.

Wie im Allgemeinen bei diagnostischen Tests, ist die Präsenz von Indikationen, und die Absenz von Kontraindikationen ein Voraussicht. Die Indikation bedeutet im Allgemeinen, daß die Diagnose, die für die Behandlung nötig wäre, ohne Nierenbiopsie nicht gestellt werden kann.

Tabelle: Die Indikationen der Nierenbiopsie mehr detailliert:

- Akutes Nierenversagen:
 - o Wenn es nicht rein prä- oder postrenal ist
 - o Wenn im Hintergrund klinisch keine akute Tubularnekrose wahrscheinlich ist ^a
- Nephrotisches Syndrom oder Proteinurie über 2 gr/Tag:
 - o In Erwachsenen immer
 - o In Kinder: wenn aufgrund des Klinikums im Hintergrund kein minimal change Syndrom steht ^b
- Oligosymptomatische Krankheitsbilder:
 - o Proteinurie: persistierende (über einem halben Jahr) Proteinurie > 1gr/Tag ^c
 - o Hämaturie: persistierende oder wiederkehrende glomeruläre Hämaturie, besonders bei begleitender Proteinurie
- (Chronische) Nierenerkrankung unklarer Genese ^d
- Verdacht auf Nierenmanifestation einer systemischer Erkrankung ^{c,e}
- Verdacht auf vererbare Nierenerkrankung
- Zustand nach einer Nierentransplantation, bei Fehlfunktion des Grafts

^a: Wenn aufgrund des klinischen Bildes Verdacht auf eine Tubularnekrose besteht, aber die Nierenfunktion fängt auch nach 2-3 Wochen nicht an, sich zu verbessern, ist eine Revision der Diagnose nötig, und die Nierenbiopsie soll doch durchgeführt werden

^b: Bei Kindern steht im Hintergrund einer Nephrose in Mehrheit der Fälle das minimal change Syndrom. Wenn das klinische Bild dementsprechend ist, ist zur Therapie auch ohne Nierenbiopsie zu raten, in Betracht auf mögliche Komplikationen der Biopsie. Wenn das klinische Bild dem minimal change Syndrom nicht entspricht oder auf die entsprechende Therapie nicht reagiert, soll die Nierenbiopsie durchgeführt werden.

^c: Ausgenommen: z.B. wenn im Hintergrund eindeutig eine diabetische Nephropathie stehen kann (dauerhaft hohes HbA_{1c}, Präsenz einer diabetischen Retinopathie)

^d: Bei vorhandenen Aktivitätszeichen (Zeichen der klinischen Aktivität, aktiver Urinsediment, positive Immunserologie usw.). Insbesondere bei Verdacht auf eine Krankheit mit einer Immunpathogenese, z.B. es kann die Wahrscheinlichkeit der Rekurrenz in der Transplantatiere vorhersagen.

^e: Zum Beispiel bei Verdacht auf Nierenbeteiligung durch systemisches Lupus, multiples Myelom oder durch eine Vasculitis

Für die Beurteilung der Kontraindikationen und für die Vorbereitung des Patienten sollten folgende Untersuchungen ausgeführt werden: abdomineller Ultraschall (Nierengrößen, Ausschließen einer postrenalen Ursache, Nierenzysten); Untersuchungen der Blutgerinnung: kleines Blutbild (um Anaemie und Thrombozytopenie auszuschließen), Prothrombinzeit, Blutungszeit und/oder aktivierte partielle Thromboplastinzeit; Urinuntersuchung; Urinkultur (mikrobiologisch); Blutdruckmessung; offizielle Bestimmung der Blutgruppe. Der Patient soll von einem Vitamin-K antagonist auf Kleinmolekulargewichtsheparin umgestellt werden, die

Thrombozytenaggregationshemmer (auch NSAIR) sollen 5 Tage vor der Biopsie abgesetzt werden, sofern es der kardiale Status des Patienten ermöglicht.

Der Patient soll vor der Biopsie verständlich und detailliert aufgeklärt werden, und der möglichen Komplikationen bewusst, entscheidet sich der Patient über die Biopsie, und füllt einen Einwilligungsschein aus.

Tabelle: Kontraindikationen der internistischen Nierenbiopsie:

- Absolute Kontraindikationen:
 - o Blutungsneigung:
 - Thrombozytenzahl < 100 G/L
 - Verlängerung der PRT (> 1,2 x des normalen Wertes)
 - Verlängerung der aPTi (> 1,2 x des normalen Wertes)
 - Blutungszeit > 10 Minuten ^a
 - o Mangelne Kooperation des Patienten wird erwartet
 - o Aktuell hoher Blutdruck (> 160/95-110 mmHg)
 - o Ausgebreitete Nierenzysten
 - o Malignante Nierenerkrankung
- Relative Kontraindikationen:
 - o Kleine Nieren im Endstadium bei einem bildgebenden Verfahren
 - o Anatomische oder funktionelle Einzelniere
 - o Aktuelle Pyelonephritis oder Abszess, Harnwegsinfektion, Fieber (wenn es ein Zeichen einer Infektion ist)
 - o Anatomische Veränderungen
 - o Obesität

^a: kann mittels Desmopressin korrigiert werden

Die Nierenbiopsie erfolgt unter den Regeln der Antisepsis; wenn möglich, unter kontinuierlichen Ultraschallkontrolle, durch einen Arzt, der regelmäßig Biopsien macht.

Nach der Biopsie ist eine strikte 24-Stunden Bettruhe und eine enge Observation (Blutdruck, Puls, Urin), und bei nicht-oligurischen Patienten reichliche Flüssigkeitszufuhr angesagt.

Anhand neueren Daten ist die Häufigkeit der Komplikationen der Biopsie auch abhängig von dem Typ der Nierenerkrankung, anhand deren kann sich eine Komplikation mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit einem Vaskulitis, einer RPGN, einer interstiziellen Nephritis oder bei Patienten mit Verdacht auf ein dünnes Basalmembran-Syndrom. Die häufigsten Komplikationen sind Blutungen: ein intra-, peri oder pararenales Hämatom oder arteriovenöse Shunts. Die Komplikationen treten typischerweise in den ersten 24 Stunden auf.

Um sie zu detektieren, ist am nächsten Tag ein kleines Blutbild und eine Ultraschallkontrolle (mit Doppler) angesagt.

Die histologische Aufarbeitung der Probe aus der Nierenbiopsie soll so schnell wie möglich anfangen: der Pathologe schneidet das Biopat in 3 Teile: 1) für direkte Immunfluoreszenz, 2) für lichtmikroskopische und 3) für elektronmikroskopische Untersuchungen. In einem idealen Fall kann das Ergebnis der Immunfluoreszenzuntersuchung schon am Tag der Biopsie fertig sein.

Kapitel 18.

Nierenersatztherapie

Dr. Botond Csiky

Hierzu gehören mehrere Methoden der Häm- und Peritonealdialyse, sowie die Nierentransplantation. Das am meisten verbreitete Verfahren ist die Hämodialyse, das am effektivsten und physiologischsten ist aber die Nierentransplantation, die auch die beste Lebensqualität sichert. 98% der weltweit dialysierten Patienten wird mit Hämodialyse und 11% mit Peritonealdialyse behandelt.

Die Hämodialyse

Während der Hämodialyse passiert der Stofftransport, die selektive Diffusion zwischen Blut und Dialyselösung entlang einer semipermeablen Dialysatormembran mit großer Oberfläche. Aufgrund Porengröße lässt die Membran die Substanzen mit kleinem und mittlerem Molekulargewicht (ungefähres Maximum 15.000 Dalton) durch.

In der klassischen Hämodialyse erfolgt der Stofftransport durch Diffusion, zwischen Dialysierflüssigkeit an der einen Seite, Membran und Blut an der anderen, entsprechend dem Konzentrationsgradienten.

In den heutzutage benutzten Dialysatoren ist das semipermeable Membran in Form von Kapillaren vorzufinden („Kapillar-Dialysator“). Im Inneren der Kapillaren strömt das Blut und außerhalb der Kapillaren im Dialysator-Haus strömt die Dialysierflüssigkeit gegenüber dem Blut. Die gegenseitige Strömung steigert die Effizienz der Stofftransport. Damit die semipermeable Membran in Kapillaren gelegt wird, kann die Größe der zur Dialyse benutzten Membran erhöht werden, auch das fördert die Effizienz.

Im neuen Verfahren, in der Hämodiafiltration passiert die Beseitigung von Toxinen und von einer wesentlichen Menge der Flüssigkeit an der modernen großporigen, semipermeablen Membran aus Kunststoff nicht nur durch Diffusion, sondern auch durch Konvektion. Durch die Konvektion können die Toxinen mit größerem (die sog. mittelgroßen) Molekulargewicht mit einer größeren Effizienz beseitigt werden. Die Beseitigung der überschüssigen Flüssigkeit erfolgt durch die Ultrafiltration. Ein Teil des während der Hämodiafiltration in erheblicher Menge beseitigten Ultrafiltrats muss durch Substitutionsflüssigkeit ersetzt werden. Mit diesen Mechanismen ist es möglich, den Patienten mit Niereninsuffizienz am Leben zu halten, somit ist die Dialyse **ein lebensrettendes Verfahren**. Die Tabelle zeigt den Aufbau des Dialysators:

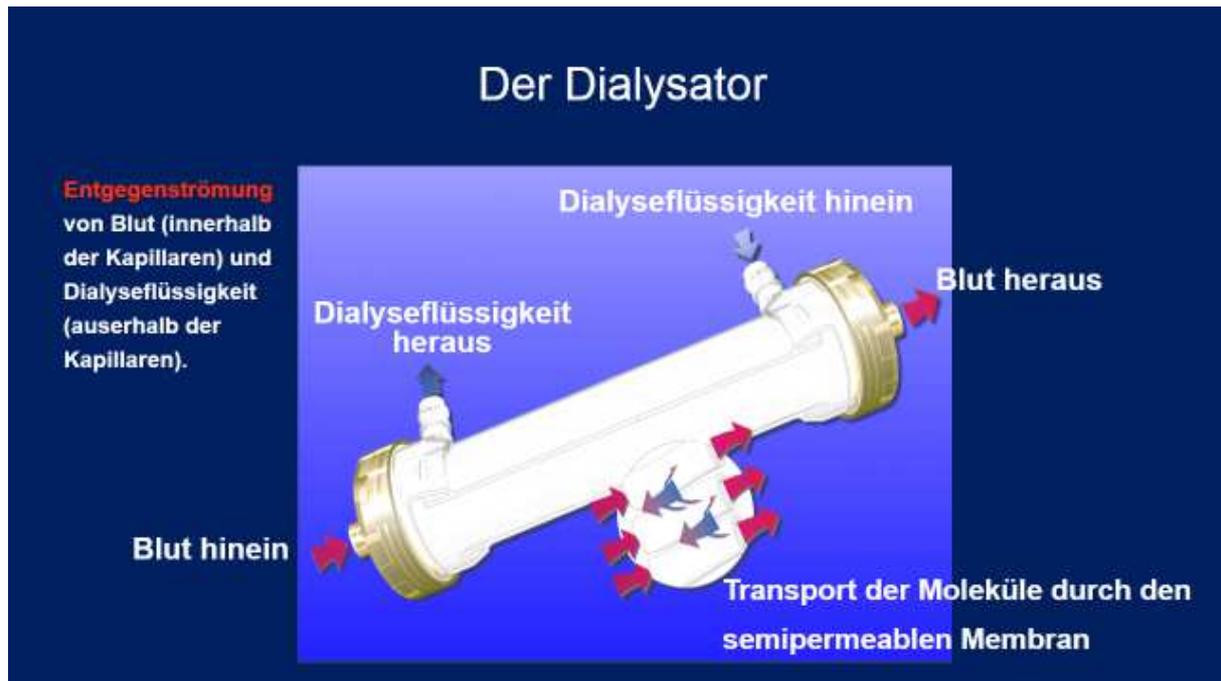


Abbildung: Aufbau des Dialysators

Das Verfahren kann aber die Effizienz der Niere weit nicht erreichen, denn es kann die Toxinen mit großem Molekulargewicht, bzw. die an Proteinen gebundenen Toxinen (z.B.: die an Proteinen gebundenen Endprodukte der nicht-enzymatischen Glycation) nicht eliminieren. Zumal, gegenüber der ununterbrochenen Funktion der Nieren ist die Hämodialyse ein intermittierendes Entgiftungsverfahren: meistens in 3x4 Stunden in einer Woche. Es steht jedoch fest, dass die Methode die renale Funktion der Niere nur unvollkommen ersetzen kann. Bei der Behandlung können sich das Komplement-, Kallikrein-Kinin-System und sogar die Leukozyten aktivieren.

Während der Hämodialyse soll eine entsprechende Antikoagulation verwendet werden, denn das Blutgerinnungssystem aktiviert sich, wenn das Blut aus der Umgebung des Gefäßsystems herauskommt und sich an künstlichen Oberflächen (Nadeln, Drähte, Dialysator) anknüpft. Zu diesem Zweck wird meistens Heparin verwendet. Die Abbildung zeigt das Hämodialyse-Schema.

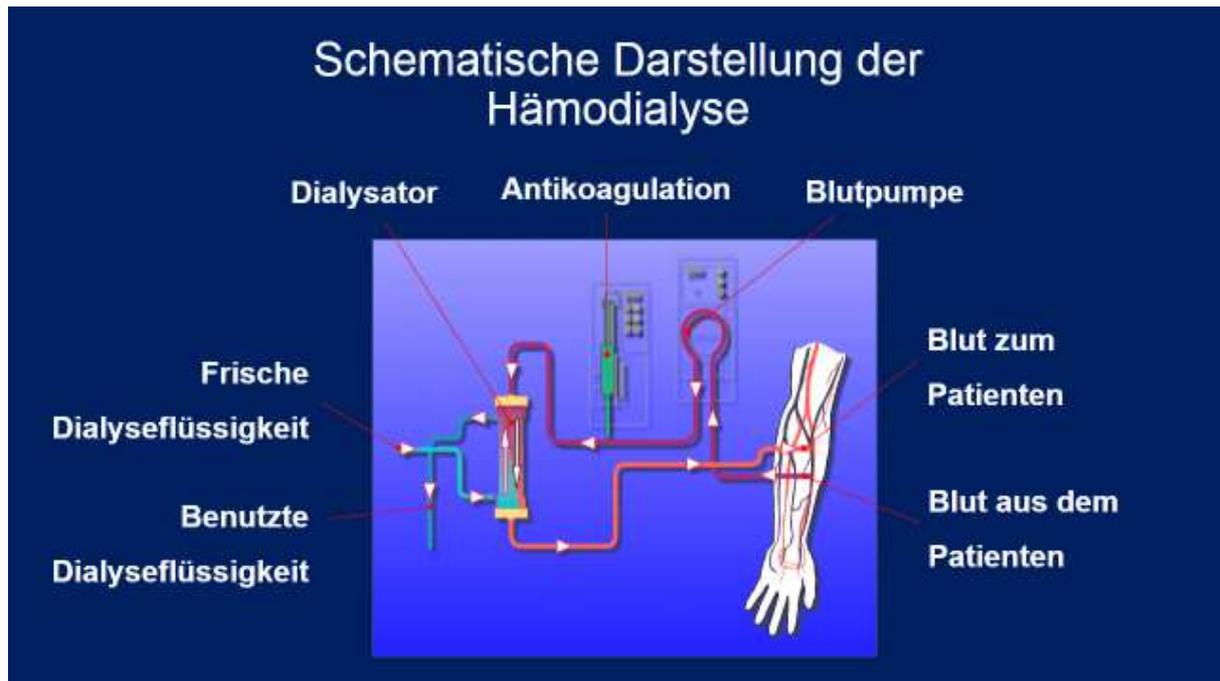


Abbildung: Schema der Hämodialyse

Zur Hämodialyse ist eine ausreichende Blutversorgung nötig, denn während des Verfahrens strömt das Blut durch den Dialysator mit einer Geschwindigkeit von 200-400 ml/Min. Zu einer chronischen Behandlung wird am besten eine arteriovenöse Anastomose gebildet, typischerweise am Unterarm, meistens in der Fossa Tabatier (Cimino-Fistel).

Die Anastomose wird unter örtlicher Betäubung bereitgestellt; etwa 6 Wochen nach der Operation bildet sich die entsprechende Vasodilatation, die die regelmäßige Punktion der dilatierten Gefäßstrecke mit zwei Nadeln zwecks Hämodialyse ermöglicht.

Falls die Möglichkeit der entsprechenden Gefäßverbindung nicht besteht (in Gefäßkrankheiten oder nach mehrjähriger Dialyse und Fistel) dann kann eine künstliche Gefäßprothese chirurgisch installiert werden.

Eine weitere Möglichkeit ist der Einbau einer Kanüle in eine der großen Venen (V. Jugularis Interna, V. Subclavia oder V. Femoralis). Für den Zweck der chronischen Hämodialyse werden die zweilumige Kathetern durch eine unter der Haut eingebrachte Dacron- Muffe geführt , möglichst in die V. Jungularis Interna. Bei der chronischen Dialyse ist die native arteriovenöse Fistel der ideale Gefäßzugang mit den wenigsten Komplikationen und mit der besten Effektivität der Behandlung und sie kann langfristig benutzt werden.

Die absoluten Indikationen des Beginns einer Behandlung: eine Hyperkaliämie, die konservativ nicht behandelt werden kann, Lungenödem, urämische Perikarditis oder Enzephalopathie, Hypertonie (trotz entsprechender antihypertensiven Therapie), Blutungen, die einer Urämie zuzurechnen sind, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen.

Bei einem behandelten Nierenkranken können wir unter einem GFR-Wert von 8-10 ml/Min. mit der Dialyse warten, sofern er keine signifikanten urämischen Symptome hat. Bei den meisten Patienten sind die urämischen Symptome schon bei einem GFR-Wert von 10 ml/Min. vorhanden, die Dialyse muss also begonnen werden

Es gibt keinen absoluten laboratorischen Wert, der den Beginn der Dialyse nötig macht. Diese Entscheidung wird vom Nephrologen getroffen, nach Berücksichtigung der Nierenerkrankung, der Komorbiditäten sowie der Dynamik der Verschlechterung der Nierenfunktion. Die Vorbereitung auf die Dialyse muss aber schon früher begonnen werden (die psychische Vorbereitung des Patienten, Anlegen einer Cimino-Fistel und ihre „Reifung“, etc.). Bei ausgedrückten urämischen Symptomen muss die Dialyse früher begonnen werden.

Wegen der chronischen Hämodialyse müssen die Patienten ein Dialysezentrum besuchen, typisch 3 Mal der Woche. Hier erfolgt die Dialyse, die 4 Stunden dauert (dazu kommt noch die Vorbereitung und die Beendung, sowie die Reise ins Zentrum und danach nach Hause). Die in einem Zentrum durchgeführte Hämodialyse wandelt die Lebensordnung des Patienten komplett um.

Peritonealdialyse

Bei der Peritonealdialyse wird eine signifikante Oberfläche des Peritoneums als Dialysenmembran verwendet. Ein Katheter (z.B. der sog. Tenckhoff-Katheter) wird in den Peritonealraum eingebaut, sodass das eine Ende des Katheters im kleinen Becken ist, das andere läuft in einem Tunnel durch die Bauchwand und befindet sich außerhalb des Körpers. Über den Katheter – bei der am häufigsten angewandten kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse - kommt etwa 2 Liter spezielle Dialysationsflüssigkeit in den Bauchraum, die dann täglich 3-5 Mal, aber meistens 4 Mal getauscht wird.

Der Ein- und Abfluss der Flüssigkeit wird durch ein spezielles geschlossenes Einweg-System ermöglicht. Die Konstruktion des Systems verringert die Chance des Eindringens von Bakterien in den Bauchraum und damit auch die Chance der Entwicklung einer Peritonitis auf das Minimum.

In einem anderen Typ der Peritonealdialyse wird der Flüssigkeitswechsel im Bauchraum von einem automatisierten, programmierten Gerät durchgeführt (Cycler), im Idealfall zu Hause in der Nacht während des Schlafs des Patienten.

Durch die Änderung der osmotischen Aktivität der Dialyselösung kann das Maß der Ultrafiltration und damit das Volumen des Flüssigkeitsentzugs modifiziert werden. Die osmotisch aktive Substanz ist meistens die Glukose, kann aber auch Aminosäure und Zuckerpolimer sein (die letzteren sind weniger verbreitet und auch teurer).

Der Glukosegehalt der Dialyselösung kann langfristig das Peritoneum beschädigen, wird nach einer längeren Zeit teilweise absorbiert; dies bedeutet für den Körper eine Glukosebelastung andererseits wird die osmotische Aktivität der Bauchraumlösung (dadurch die Effizienz des Flüssigkeitsentzugs) reduziert, deshalb wird es nach einer ähnlich guten und günstigen Ersatzkomponente intensiv gesucht. Der Stofftransport erfolgt auch hier durch Diffusion und Konvektion. Die Abbildung zeigt das Prinzip der Peritonealdialyse.

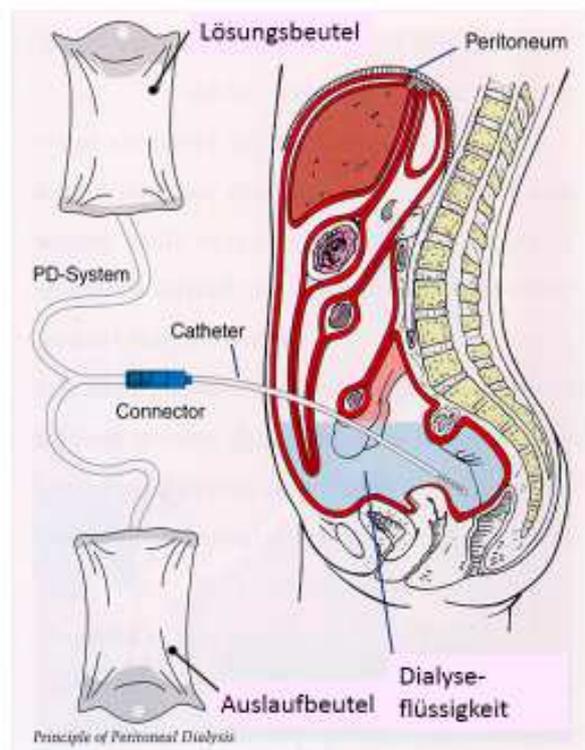


Abbildung: Das Prinzip der Peritonealdialyse

Ein großer Vorteil der Peritonealdialyse ist, dass der Patient unabhängiger vom Dialysezentrum ist, der Hämodialyse gegenüber (normalerweise muss er monatlich einmal zur Kontrolle gehen), der Toxin- und Flüssigkeitsentzug ist kontinuierlich und es ist keine Gefäß-Verbindung nötig, was wegen der in der Niereninsuffizienz häufigen Atherosklerose problematisch ist. Die Behandlung wird praktisch durch den Patienten oder von einem Angehöriger durchgeführt (nach adäquater Edukation), deshalb sind das Engagement und die aktive Beteiligung des Patienten unbedingt nötig. Die Patienten werden so wesentlich einfacher rehabilitiert als neben einer Hämodialyse.

Die schwerste Komplikation der Peritonealdialyse ist die Peritonitis, die ähnlich ist, wie die klassische "chirurgische" Peritonitis, ihre Symptome sind aber wesentlich milder. Der Erreger ist meistens ein Bakterium. Die Peritonitis kann meistens mit intraperitoneal gegebenen Antibiotika geheilt werden, falls doch nicht und die Peritonitis rezidiert, oder nach Ende einer Peritonitis wird die Toxinentzugsfähigkeit der Peritoneum-Membran unzureichend, bzw. erhebliche Verwachsungen treten im Peritoneum auf, dann muss der Patient auf Hämodialyse umgestellt und der Katheter entfernt werden. Im Fall einer Pilz-Peritonitis muss der Bauchkatheter sofort entfernt und Antimikotika gegeben werden. Die Peritonealdialyse wird unmöglich, wenn der Patient nicht kooperativ bzw. geistig oder physikalisch ungeeignet ist, die Behandlung selbstständig durchführen zu können, oder infolge von mehrfachen Bauchoperationen, oder wenn eine Darmadhäsion zu vermuten ist, beziehungsweise wenn der Patient entzündliche Darmerkrankung, oder einen schweren Leistenbruch hat.

Das langfristige Überleben der Patienten ist bei den zwei Typen der Dialyse kaum unterschiedlich, in den ersten zwei Jahren der Behandlung kann es aber bei einer Peritonealdialyse etwas besser sein.

Seit der Einführung der Dialyse in den 1960-er Jahren hat sich das Überleben der Patienten dank der Verbesserung der technischen Voraussetzungen zwar deutlich verbessert, liegt aber die 5-Jahres-Überlebensrate der Nicht-Diabetiker auch so nur noch bei 30-50% und der Diabetiker bei 25%.

Der Übergang zwischen den Methoden der Nierenersatzbehandlungen (Hämodialyse, Peritonealdialyse und Nierentransplantation) ist je nach dem aktuellen Zustand und nach den evtl. Komorbiditäten des Patienten in jeder Richtung möglich.

Kapitel 19.

Nierentransplantation

Dr. Tibor Kovács

Die effektivste Behandlungsmöglichkeit der terminalen Niereninsuffizienz ist die Nierentransplantation, die für Patienten mit chronischer Urämie längere Überlebenszeit und höhere Lebensqualität ermöglicht, als jeglicher Dialyseform. Die Anzahl der durchgeführten Transplantationen wird durch die Zahl der zur Verfügung stehenden Spenderorgane bestimmt, die auf der ganzen Welt weniger ist, als benötigt wird. Aus diesem Grund bestehen in jedem Land unterschiedlich lange Wartelisten.

Nach amerikanischen Datenangaben liegt die jährliche Mortalität aller Dialysepatienten bei 16,1 Prozent, die der Patienten auf Warteliste für Transplantation bloß bei 6,3 Prozent, während die der Patienten mit funktionierender transplantierte Niere lediglich bei 2,8 Prozent. Bei Patienten im Alter zwischen 18 und 39 Jahren, die auf eine chronische Nierenersatztherapie angewiesen sind, beträgt die fernere Lebenserwartung bei Dialysebehandlung bloß 15 Jahre, während bei Nierentransplantation 30-40 Jahre! Unter den Transplantationen solider Organe gilt die Nierentransplantation als die weitaus häufigste im Vergleich zur Anzahl der Herz-, Lungen- und Lebertransplantationen usw.

Epidemiologie

In Ungarn werden in den vier Universitätszentren jährlich ca. 300 Nierentransplantationen durchgeführt. Im Jahr 2014 wurden in Ungarn 326 Nieren nach postmortaler Organspende und 46 nach einer Lebendspende transplantiert. In Deutschland lag die Zahl der Nierentransplantationen von verstorbenen Spendern in 2014 bei 1384, während die der Nierentransplantationen nach einer Lebendspende bei 620. Die kombinierte Nieren- und Pankreastransplantation wurde in Ungarn zuerst in Pécs durchgeführt, heutzutage erfolgt sie ausschließlich in Transplantationszentren von Pécs und Budapest. In Ungarn beträgt die Anzahl dieser ca. 10-15 pro Jahr, in Deutschland ca. 100 pro Jahr (im Jahr 2014 14 Fälle in Ungarn, 104 in Deutschland).

In 2014 lag der Anzahl der nierentransplantierten Personen pro eine Million Einwohner bei 34,5 in Ungarn und bei 18,7 in Deutschland. Die Höhe der Transplantationsrate wird neben dem Entwicklungsstand des Gesundheitswesens von gesellschaftlichen Konventionen, Religionen und Traditionen stark beeinflusst. Zum

Jahresende 2014 betrug die Anzahl der Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation 717 in Ungarn, und 7961 in Deutschland.

Eurotransplant ist eine in 1967 gegründete Stiftung, die für die Zuteilung von Spenderorganen in sieben Europäischen Ländern verantwortlich ist. Transplantationszentren von West-Deutschland sind bald nach der Gründung der Organisation beigetreten, Zentren von Ost-Deutschland erst in 1991. Ungarn ist seit 2013 vollwertiges Mitglied von Eurotransplant, welche die Auswahl des am besten geeigneten Empfängers mit länderübergreifender Kooperation vornimmt. Aus der großen Auswahl können Patienten mit seltenen genetischen Allelen und diejenigen, die lange auf der Warteliste stehen mit größerer Wahrscheinlichkeit zum Donororgan verholpen werden.

Die Eignung zur Transplantation

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (potentielle Empfänger) können mit einer geschätzten GFR unter $25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ auf die Transplantationswarteliste aufgenommen werden (bei Diabetes mellitus als Grunderkrankung unter $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Die Voraussetzungen dafür sind folgende:

1. Die Lebenserwartung des Patienten soll durch die Transplantation deutlich verbessert sein, als bei anderen Behandlungen.
2. Die operative Belastung (mittelschwerer operativer Eingriff) darf nicht mit zu großem Risiko einhergehen.
3. Die Kooperation des Patienten soll ihm zur langfristigen immunsuppressiven Behandlung, beziehungsweise zur Infektionskontrolle befähigen.

Ad 1. Für eine Nierentransplantation gibt es keine feste Altersgrenze (siehe auch: Eurotransplant-Senioren-Programm). Mit dem Alter steigt jedoch das Risiko bei einer Nierentransplantation Komplikationen erleiden zu können. Andere Faktoren, die die Lebenserwartung senken, dürfen nicht bestehen (Tumorerkrankung, generalisierte Gefäßerkrankung usw.).

Ad 2. Der kardiopulmonale Zustand des Patienten muss die operative Belastung ermöglichen. Der BMI darf nicht über 35 kg/m^2 liegen.

Ad 3. Der Patient darf nicht an einer aktiven psychiatrischen Erkrankung leiden,

beziehungsweise er muss für die langfristige Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten geeignet sein.

Bei Patienten, die für eine Transplantation geeignet zu sein scheinen, ist die Durchführung der im Protokoll genau festgelegten Untersuchungen erforderlich. Im Rahmen dieses Vorgangs werden Blutgruppe-Bestimmung, HLA-Typisierung, komplette internistische, urologische, gynäkologische und dermatologische Untersuchungen durchgeführt.

Bei einer früher entstandenen bösartigen Tumorerkrankung kann die Transplantation durchschnittlich nach einer Wartezeit von 2-5 Jahren erfolgen. Eine HIV-Infektion besteht eine Kontraindikation für eine Nierentransplantation.

Für die Behandlung von Patienten, die infolge eines Typ-1-Diabetes Niereninsuffizienz entwickelt haben, besteht die Möglichkeit einer kombinierten Pankreas-Nierentransplantation. Damit kann nicht nur die Dialysebehandlung, sondern auch die Insulintherapie abgesetzt werden. In mehreren Ländern gibt es die Möglichkeit für eine spätere Pankreastransplantation bei Patienten mit gut funktionierendem Nierengraft (pancreas after kidney), in Ungarn leider noch nicht.

Der Empfänger wird aus der Transplantationsliste von den zum postmortalen Spender immunologisch am besten passenden Personen durch einen Algorithmus ausgewählt. Das computerbasierte System wählt aufgrund der HLA-Übereinstimmung, des Antikörpertiters und anderer Aspekte (z.B. Kind) diejenigen Patienten aus, die am besten geeignet zu sein scheinen. Der Algorithmus berücksichtigt außer den HLA-Antigenen auch andere Aspekte.

Nierentransplantation durch Lebendspende

Die Transplantatniere kann nicht nur von einer postmortalen Spende, sondern auch von einer Lebendspende stammen. Spender können enge Blutsverwandte, aber auch Ehepartner (sogar Lebensgefährte oder Freunde) sein. Die Nierentransplantation nach einer Lebendspende ist mit einem besseren Transplantatüberleben verbunden als die Nierentransplantation durch eine postmortale Organspende. Dies ist auf mehrere Gründe zurückzuführen, die wichtigsten davon sind die folgenden:

1. Der Empfänger kann auf die geplante Operation besser vorbereitet werden.
2. Die Immunsuppression kann 1-2 Tage vor der Operation eingeführt werden.
3. Die sog. „kalte Ischämiezeit“ (der Zeitraum zwischen Entnahme und Transplantation der Niere) wird wesentlich verkürzt (statt 20-24 Stunden lediglich 30-60 Minuten).

Entnahme der Niere aus dem Spender

Die Entnahme der Niere von hirntoten Personen und von Lebendspendern wird durch strenge Gesetze geregelt. Eine interessante Beobachtung ist, dass die Anzahl der hirntoten Spender durch die Verbreitung von großen Motorrädern zugenommen hat, während durch die Erhöhung der Verkehrssicherheit (Verbreitung von Airbag, Geschwindigkeitsbegrenzung) gesunken ist. Im Vergleich zu anderen ähnlichen Ländern ist die Zahl der Lebendspenden in Ungarn sehr niedrig. Es ist wichtig zu erwähnen, dass die Spende einer Niere keine wesentliche (signifikante) Verschlechterung der Lebenserwartung, beziehungsweise der Lebensqualität des Organspenders verursacht, während die Lebenserwartung des Empfängers deutlich verbessert wird.

Posttransplantationstherapie

Da eine komplette Histokompatibilität nicht gesichert werden kann, ist eine immunsuppressive Behandlung des Empfängers nach der Transplantation erforderlich. Für Immunsuppression werden Steroide, Cyclosporin A, Tacrolimus, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Sirolimus, Everolimus, Rituximab und Interleukin-2 Rezeptor Antikörper eingesetzt.

Mit der derzeit angewandten immunsuppressiven Behandlung sind Grafts, die sogar 15-20 Jahre lang gut funktionieren, keine Seltenheit. Während das 10-Jahres-Überleben des funktionierenden Graftes bei Patienten, die vor 1989 transplantiert wurden 50% betrug, liegt es heutzutage bereits bei 80%.

Komplikationen nach der Transplantation

Die Abstoßung der Transplantatniere, der allmähliche Funktionsverlust kann durch akute und chronische Rejektion verursacht werden. Die akute Rejektion wird durch Fieber, Rückgang der Urinausscheidung, sowie durch die Schwellung und Druckempfindlichkeit des Transplantats charakterisiert. In diesem Fall kann die Änderung der Immunsuppression helfen.

Die Bezeichnung "chronische Rejektion" kann irreführend sein, weil nicht nur immunologische Vorgänge, sondern auch Atherosklerose-ähnliche Phänomene dabei eine Rolle spielen können. Typisch dafür sind eine langsam voranschreitende Verschlechterung der Nierenfunktion und der allmähliche Anstieg des Blutdrucks. Dabei spielen auch diabetogene, Lipid- und Blutdruckerhöhende Nebenwirkungen von Immunsuppressiva eine Rolle.

Die Ursache für die Verschlechterung der Nierenfunktion bei transplantierten Patienten kann meistens durch eine Transplantatbiopsie festgestellt werden. Dabei können Rejektion wegen unzureichender Immunsuppression, Nephrotoxizität durch Immunsuppressiva, bzw. aufgrund der Immunsuppression häufiger auftretende opportunistische Virusinfektion in Frage kommen. Wegen der langfristigen Immunsuppression sind diese Patienten anfälliger für verschiedene virale (z.B. CMV, BK-Virus) und bakterielle Infektionen, darüber hinaus für die Entstehung bösartiger maligner Erkrankungen (z.B. Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung – PTLN, Kaposi-Sarkom).

Rückkehr der Nierenerkrankung nach der Transplantation

Die ursprüngliche Nierenerkrankung kann in der Transplantatniere mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit auftreten. Die IgA Nephropathie tritt nach einem Zeitintervall von 2-5 Jahren mit 50% Wahrscheinlichkeit erneut auf, eine fokal-segmentale Glomerulosklerose mit 10-30%, eine membranöse Glomerulonephritis mit 3-30%. Durch Zuckerkrankheit verursachte Nierenveränderungen können bereits nach einigen Jahren im Transplantat auftreten, was viel kürzer ist, als die Dauer der Entwicklung einer diabetischen Nephropathie in den eigenen Nieren, die sich über Jahrzehnte erstreckt.

Kapitel 20.

Die Dosisreduktion von Pharmaka anhand der Nierenfunktion

Dr. Richárd Halmai

Allgemeine pharmakologische Aspekte zur Dosierung der Medikamente bei Niereninsuffizienz und während der Nierenersatztherapie.

Die Einschränkung der Nierenfunktion verändert sowohl die Pharmakokinetik, als auch die Pharmakodynamik der Medikamente, was bei der Dosierung auch berücksichtigt werden muss. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nehmen meistens zahlreiche Medikamente, so spielen die Arzneimittelinteraktionen auch eine wichtige Rolle. Zur Bestimmung der korrekten Dosis muss man die Möglichkeit nutzen, wenn die Medikamentenspiegelbestimmung entweder im Blut, oder im Gewebe erreichbar ist.

1) Pharmakokinetische Aspekte:

a. Aufsaugung (Absorption)

i. Biologische Nutzbarkeit–Vergleich der Effekte der intravenös (iv.) bzw. nicht intravenös applizierten Arzneimittel

1. Ödem der gastrointestinalen Mukosa kann zur verminderten Aufsaugung der Pharmaka führen (z.B.: Furoszemid), bzw. die Mukosa kann bestimmte Medikamente auch metabolisieren.
2. In Urämie typischerweise morgens tritt Brechreiz oder Erbrechen auf, was die Aufsaugung und auch die Kontaktzeit zwischen dem Medikament und der gastrointestinalen Mukosa verringert
3. In schwerem Fall der Urämie, der Harnstoff umwandelt das PH des Speichels in alkalotische Richtung, so vermindert sich die Aufsaugung von Medikamenten, die eher bei niedrigerem PH besser absorbiert werden könnten (z.B.: beim Eisen die Umwandlung von Ferro zu Ferri Form ist nicht so effektiv, so wird die biologische Nutzbarkeit der oralen Eisenpräparate deutlich weniger)
4. Bei schweren Niereninsuffizienz verschreibt man oft wegen der Hyperphosphatämie metallhaltige Phosphatbinder, die sich an bestimmten Arzneimittel binden, was zu deren

verminderte Absorption führt (z.B.: Thyroxin, Fluorokinolone, Tetracycline, Bisphosphonate)

5. Patienten mit Niereninsuffizienz haben oft parallel auch eine Herzinsuffizienz, die Letztere verändert die Absorption der Medikamente, die hauptsächlich in der Leber durch den „first-pass-Effekt“ metabolisiert werden (z.B.: bei Leberstauung nimmt der first-pass-Effekt der Betablocker ab, so wird die Aufsaugung gesteigert)

b. Verteilung (Distribution)

- i. Das Verteilungsvolumen (Die Verteilung der Medikamente im Plasma und in den verschiedenen Kompartimenten des Körpers) bestimmt die Anfangsdosis der Arzneimittel („Sättigungsdosis“)

1. wasserlösliche Medikamente geraten abgesehen vom Plasma hauptsächlich in den Extrazellularraum, so das Verteilungsvolumen ist relativ klein

- a. Ödem, Aszites, Infektionen vergrößern das Verteilungsvolumen der wasserlöslichen Medikamente, deshalb muss die Sättigungsdosis gesteigert werden

- b. Bei Dehidration (z.B.: Erbrechen, Diarrhö, verminderte Flüssigkeitsaufnahme, übermäßiger Schweiß, usw.), oder beiverminderter Muskelmasse (z.B.: Malnutrition in Urämie wegen häufiges Brechreiz-Erbrechens) wird das Verteilungsvolumen weniger, so die Senkung der Arzneimitteldosis ist empfehlenswert

2. Die Distribution der fettlöslichen Arzneimittel geht vor sich fast im ganzen Körper, so ihr Verteilungsvolumen ist groß, und die oben genannte Faktoren haben einen kleineren Einfluss auf die Sättigungsdosis.

- ii. Bindung zu Plasmaproteinen

1. Die Mehrheit der Pharmaka knüpfen sich an Plasmaproteine. Die sog. freie Fraktion ist für den Effekt des Medikaments verantwortlich, so kann eine Veränderung

im Spiegel der Plasmaproteine auch den Effekt der Medikamente verändern (organische Säuren haben eine Verbindungsstelle an Albumin, organische Basen haben mehrere Verbindungsstellen an Glykoproteinen)

2. Bei nephrotischem Syndrom kann wegen der Hypoalbuminämie die zu Plasmaproteinen-gebundene Arzneimittelfraktion abnehmen, so steigt die freie Arzneimittelfraktion an (z.B.: Furosemid, Sulfonamide, Warfarin, Valproinsäure); die verminderte Menge der Globuline führt zu ähnlichem Ergebnis bei den organischen Basen (z.B.: Digoxin). Die allerletzte therapeutische Effektivität wird aber noch durch mehrere andere Faktoren beeinflusst: urämische Toxine können die Medikamente von den Verbindungsstellen lösen, aber derart wird das Medikament auch für den Metabolismus und für die Elimination mehr verfügbar, außerdem wegen der ausgeprägten Albuminurie können die zu Albumin-gebundene Arzneimittel in einem größeren Anteil ausgeschieden werden (siehe: Ineffektivität der Diuretika). Bei chronischer Niereninsuffizienz nimmt der Spiegel von alpha-1-Glykoprotein wegen der akuten und chronischen subklinischen Entzündung zu, und dieses Glykoprotein kann bei manchen Medikamenten die Bindung zu Proteinen steigern.

c. Metabolismus

- i. Die verschiedenen Arzneimittel werden während des Metabolismus in der Leber zu wasserlöslicheren Form umgewandelt, damit sie mit der Galle oder durch die Nieren ausgeschieden werden können. Bei Niereninsuffizienz kann auch der Metabolismus (hepatische Transformation) der Pharmaka abnehmen. Es ist ein wichtiger Aspekt, dass beim Metabolismus bestimmter Medikamente aktive Metaboliten (Allopurinol - Oxypurinol, Cefotaxim - Desacetylcefotaxim, Tramadol - Desmethyltramadol), oder toxische Metaboliten (z.B.: Nitroprussid – Thiozyanat) entstehen, und diese

auch zum Teil durch die Nieren eliminiert werden können. Wenn man diesen Gesichtspunkt ignoriert, dann kann es zu Überdosierung der Medikamente, oder sogar zu Intoxikation führen.

d. Elimination

i. Die Elimination der Pharmaka bzw. deren Metabolite passiert in erster Linie durch die Nieren, der Prozess wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst:

1. Durchblutung der Nieren
2. glomeruläre Filtration (sie hängt von der Proteinbindung, von der Molekulargröße der Medikamente und von der Ladung des glomerulären Filters ab)
3. tubuläre Sekretion bzw. Reabsorption (mit der Abnahme der GFR nimmt im Allgemeinen auch die tubuläre Sekretion der Arzneimittel - z.B.: Furosemid - ab)

2) Pharmakodynamische Hinsichte

- a. Bei der pharmakologischen Anamnese-Erhebung muss man die vorherige Medikamentenintoxikationen und die bisher effektive medikamentöse Therapie auflisten. Von der aktuellen Arzneimittelliste muss man die nephrotoxische Medikamente (z.B.: Aminoglycoside, NSAR, Calcineurin-Inhibitoren, usw.) im Auge behalten, bzw. absetzen, außerdem muss man die klinische-, und die Laborparameter beachten (Körpergewicht, Größe, Körperoberfläche, Flüssigkeitszustand des Körpers; Komorbidität, z.B.: Lebererkrankung!). Es können zahlreiche Arzneimittelinteraktionen auftreten, z.B.: bei transplantierten Patienten können die antimykotischen Mittel, Kalziumkanal-Blocker, Makrolid-Antibiotika und Grapefruitsaft durch die Steigerung der Absorption von Calcineurin-Inhibitoren oder durch die Verminderung des Abbaus dieses Pharmaka zu toxischem Medikamentenspiegel führen. Im Gegensatz dazu, Carbamazepin, Barbiturat oder Rifampicin führen zur Induktion des Enzymsystems (CYP3A4), was für den Metabolismus der Medikamente verantwortlich ist, somit können sie das Risiko eines Ausstoßes steigern.
- b. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz muss man die Sättigungsdosis so auswählen, als ob man Kranken mit normaler Nierenfunktion und Flüssigkeitshaushalt behandeln würde, aber die

Erhaltungsdosis muss schon zu der gemessenen, oder geschätzten Glomerulären-Filtrationsrate (GFR) adaptiert werden. Die GFR kann entweder gemessen, oder geschätzt werden, die genaue Kalkulation wird in einem anderen Kapitel ausführlich diskutiert. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz muss man bei der Verschreibung von Kaliumsparenden-Medikamenten (z.B.: ACE-Inhibitoren, Angiotensinrezeptor-Blocker, Mineralokortikoidrezeptor-Blocker, kaliumsparende Diuretika) aufpassen, weil die Gefahr der Hyperkaliämie sehr ansteigt. In derselben Patientengruppe führt auch die nur mäßige Natriumzufuhr wegen der höheren Empfindlichkeit zu Natrium und demzufolge wegen des Rückhalts der Flüssigkeit zu Hypertonie. Bei chronischen Nierenerkrankten steigt die Blutungsgefahr bei der Verwendung von Thrombozytenaggregationshemmer oder orale Antikoagulantien wegen der Thrombozytendysfunktion an, und nur die aktive Form von Vitamin D wird effektiv sein.

- c. Das Ziel ist das Erreichen des entsprechenden Arzneimittelspiegels, wozu entweder die Verlängerung der Dosierungszeit, die Dosisreduktion, oder diese beiden zusammen getan werden können. Die Wahl der Methode hängt davon ab, ob der höchste Blutspiegel (z.B.: Aminoglykoside), oder der dauerhaft entsprechend hohe Blutspiegel des Medikaments (z.B.: Penicilline) erforderlich ist. Man muss immer die Möglichkeit nutzen, wenn der Medikamentenspiegel im Labor gemessen werden kann (z.B.: bei fraktionierten Heparin-Bestimmung von Anti-Faktor-Xa-Aktivität; Digitalis; Calcineurin-Inhibitoren; Carbamazepin; Lithium; usw.)
- d. Nach der Hemodialyse, oder Peritonealdialyse muss man den entfernten Wirkungsstoff mit einer Extradosis ersetzen.
- e. Man verwendet bestimmte Medikamente explizit im Zusammenhang mit der Nierenersatztherapie: wegen des extrakorporalen Blutflusses gibt man intravenös fraktioniertes oder unfraktioniertes Heparin für die Thromboseprophylaxe während der Hemodialyse; bei Peritonitis – die eine seltene Komplikation von der Peritonealdialyse ist - spritzt man intraperitoneal Antibiotika durch den Tenckhoff-Katheter ein.

3) Um die korrekte Dosierung der Medikamente im Rahmen der internistischen Behandlung zu erreichen, muss man viele spezielle Aspekte berücksichtigen. Es

werden manche Arzneimittelgruppen ausführlich diskutiert, die Informationen über die meistens benutzte Wirkstoffe wurden in einer Tabelle dargestellt (**Tabelle**).

a. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Die NSAR hemmen die renale Produktion von Prostaglandine und führen damit bei den chronischen Nierenkranken zu weiterem Abnehmen von GFR. Der Einsatz dieser Arzneimittel muss sehr sorgfältig überlegt werden, weil bei der Applikation von NSAR auch leicht Natrium- und Wasserretention entsteht, und sie können schon bei milder Einschränkung der Nierenfunktion zu Hyperkaliämie führen. Die Verwendung der NSAR ist bei chronischen Nierenkranken zusammen mit Herzinsuffizienz und Stauung oder mit Exsikkose, oder aber auch mit Lebererkrankung untersagt. Die selektive COX-2-Hemmer haben leider keinen Vorteil im Vergleich zu den nicht-selektiven COX-Hemmer, sogar bei alle beiden kann als Komplikation entweder interstitielle Nephritis oder Minimal-change-Glomerulopathie entstehen.

b. Analgetika

Die meisten schmerzstillenden Mittel werden in der Leber metabolisiert, und dadurch ausgeschieden, aber gleichzeitig können sich aktive Metaboliten akkumulieren, die zur Schädigung des zentralen Nervensystems und auch zu Krampfanfällen führen können. Unter den schwachen Opioiden wird Tramadol oft verwendet, obwohl dieses Medikament wegen der Akkumulation der Metaboliten oft schlecht toleriert wird. Man muss die Applikation von Morphin bei Nierenkranken vermeiden, die stärksten Schmerzen können mit der Hilfe von Hydromorphon gestillt werden.

c. Antihypertensiva und kardiovaskuläre Medikamente

Bei Nierenkranken muß man die ACE-Hemmer und die Angiotensinrezeptor-blocker schrittweise einführen und der Serumkaliumspiegel muss regelmäßig kontrolliert werden. Die Applikation von Antiarrhythmika muss regelmäßig mit EKG (v.a. QT-Intervall und Breite der QRS-Strecke) kontrolliert werden. Die Diuretika sind oft für die Behandlung von Hypertonie und Hypervolämie bei Nierenkranken verwendet, aber die überschüssige Verwendung von Diuretika kann auch zu Hypovolämie und prärenale Niereninsuffizienz führen. Spironolakton,

Amilorid, und Triamteren sind unter einem GFR von 30ml/Min kontraindiziert. Parallel zu der graduellen Einschränkung der Nierenfunktion sinkt auch die tubuläre Sekretion der Diuretika, so erreichen diese Arzneimittel weniger ihren Angriffspunkt, demzufolge - im Gegensatz zu den meisten Medikamenten – um den gewünschten Effekt erreichen zu können, muss die Dosis von Diuretika bei Nierenfunktionsverschlechterung gesteigert werden! Obwohl Thiazid-Diuretika selbst unter einem Kreatinin-Clearance von 30ml/Min nur als Antihypertensiva, aber nicht als Diuretika verwendbar sind, können sie den Effekt der Schleifendiuretika in Kombination durch die sog. sequenzielle Nephronblockade deutlich steigern. Die sequenzielle Nephronblockade bedeutet, dass man dem Patienten zuerst oral 25-50mg Hypothiazid gibt, was im distalen Tubulus die kompensatorisch angestiegene Natriumrückresorption hemmt, somit erhöht den Effekt der eine Stunde danach als Bolus oder kontinuierlich i.v. applizierte (im Bolus 20-40mg, danach 4-60mg/h für Erhaltungsdosis) Schleifendiuretika. Wenn die Effektivität noch nicht ausreichend wäre, dann kann man im Krankenhaus unter enger Kontrolle entweder Spironolakton (100-200 mg/Tag) oder Amilorid (5-10mg/Tag) verwenden, dabei sind strenge Elektrolytspiegel-, und Nierenfunktionskontrollen, und das Vermeiden der Ototoxizität erforderlich.

In Urämie ist die Situation noch schwieriger, denn es gibt eine Konkurrenz für die tubuläre Sekretion zwischen Schleifendiuretika und urämischen Anionen; NSAR; oder bestimmten Antibiotika (z.B.: Penicilline). Es ist ein wichtiger Aspekt, dass Schleifendiuretika - in hoher Dosis und für eine längere Zeit appliziert - können auch toxische Wirkung an die Tubuli ausüben.

Bei Therapie-resistente Ödembildung und direkter Lebensgefahr als *ultimum refugium* kann man eine Ultrafiltration durchführen, d.h. nach dem Kanülelegen in eine große Vene entfernt man praktisch die „überschüssige Flüssigkeit“ während der Hämodialyse.

d. Antimikrobiische Arzneimittel

Bei der Dosierung der sog. antimikrobiischen Mitteln es ist sehr wichtig, dass in den meisten Fällen die Sättigungsdosis für Nierenkranken im

Vergleich zu den Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht reduziert werden soll! Man muss die eingeschränkte Nierenfunktion nur bei der Errechnung der Erhaltungsdosis beachten. Eine zu geringe Anfangsdosis führt zur Ineffektivität, und die nicht passend reduzierte Erhaltungsdosis kann zu Akkumulation der Pharmaka, oder ihrer Metaboliten führen.

Die Reduktion der Dosis bedeutet entweder die Gabe von kleineren Dosen in der üblichen Zeitperiode, oder die Applikation normaler Dosen in einem längeren Abstand zwischen den Portionen. Um die bekannte Nephrotoxizität der Aminoglykoside zu vermeiden, müssen sie einmal pro Tag gegeben werden. Leider kann hier oft die Kontrolle des Serumspiegels auch nicht immer helfen, denn diese Pharmaka können auch bei im Normbereich-liegenden Serumspiegel zu Nephrotoxizität führen, deshalb muss man sehr gründlich und regelmäßig die klinischen Daten kontrollieren.

Die Wirkungsstoffe und auch die Metaboliten von Acyclovir und Gancyclovir können sich bei Niereninsuffizienz anhäufen, dies kann zu neuropsychiatrischen Symptomen führen. Vorsicht, die Urämie kann die Symptome der Infektion oder Zeichen der Überdosierung maskieren!

e. Antidiabetika mit potenziell hypoglykämische Wirkung

Die diabetische Nephropathie ist die häufigste Ursache der terminalen Niereninsuffizienz, so spielt die Dosierung der Antidiabetika bei Nierenkranken eine sehr wichtige Rolle. Insulin wird in 30% durch die Nieren ausgeschieden, so mit der Einschränkung der Nierenfunktion sinkt auch das Clearance von Insulin, und ohne der Reduktion der Dosis kann es zu Hypoglykämie führen.

Die Applikation von Metformin unter einem Kreatinin-clearance von 60ml/Min ist zur Zeit in Ungarn untersagt, unter den Sulfanylharnstoffen darf man Gliquidon auch bei Dialysepatienten verwenden, und bei den meisten Inkretin-Mimetika ist eine Dosisreduktion erforderlich.

f. Zytostatika, biologische Therapie

- a. Es werden zahlreiche zytostatische und biologische Therapien bei Nierenkranken verwendet. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss darauf geachtet werden, dass der Serumspiegel der potenziell nephrotoxischen Präparate und die

klinische Zeichen der Nebenwirkungen rigoros kontrolliert werden müssen. Wir wollen ja das *nil nocere*-Prinzip im Auge behaltend dem Patienten Heilung bringen, damit wir einerseits die Überdosierung der Medikamente vermeiden, andererseits die potenziell reversiblen Nebenwirkungen zur Zeit entdecken.

Tabelle: Dosierung und Nephrotoxizität der im Rahmen der internistischen Therapie meistens applizierten Arzneimittelgruppen

Arzneimittelgruppe	Dosisveränderung NICHT nötig	Dosisveränderung NÖTIG	Nephrotoxizität
H ₂ -Rezeptor-Antagonisten	x		
Protonpumpenhemmer	x		interstitielle Nephritis
HMG-CoA-Reduktasehemmer		x	Rhabdomyolyse
Fibrate		x	Rhabdomyolyse
Ezetimib	x		
Abführmittel	x		prärenales akutes Nierenversagen
Antidiarrhoikum	x		
Spasmolytika		x	
Propulsiva		x	
Serotonin-Antagonisten	x		
Folsäure-Analoga		x	Tubulotoxizität
NSAR		x	akutes Nierenversagen; interstitielle Nephritis; nephrotisches Syndrom
Muskelrelaxanzen		x	
Medikamente gegen Gicht		x	prärenales akutes Nierenversagen
Bisphosphonate		x	akutes Nierenversagen
Opioide		x	
Arzneimittelgruppe	Dosisveränderung NICHT nötig	Dosisveränderung NÖTIG	Nephrotoxizität
Hypnotika und Sedativa		x	
Tetracycline	x		
β-Laktam - Penicillin-Derivate		x	interstitielle Nephritis
β-Laktam-Cephalosporine		x	interstitielle Nephritis
β-Laktam-Carbapeneme		x	interstitielle Nephritis

Sulfonamideund Trimetoprim		x	interstitielle Nephritis; Nierensteinbildung
Makrolide		x	interstitielle Nephritis
Lincosamide		x	
Aminoglycoside		x	direkte Tubulotoxizität
Quinolone		x	interstitielle Nephritis
Glycopeptide		x	interstitielle Nephritis
Imidazole-Derivate	x		
Nitrofurantoin-Derivate		x	
Antimykotika		x	prärenales akutes Nierenversagen, Tubulotoxizität, Diabetes Insipidus Renalis
Antivirale Medikamente		x	

Arzneimittelgruppe	Dosisveränderung NICHT nötig	Dosisveränderung NÖTIG	Nephrotoxizität
Herzglycoside		x	
Antiarrhythmische Mittel		x	
Adrenergeund dopaminerge Mittel		x	
Nitrate	x		
Ivabradine		x	
Imidazolin-Rezeptor-Agonisten		x	
Alfa-adrenerg-Rezeptorenblocker	x		
Betablocker	x		
Kalziumantagonisten	x		
ACE-Hemmer		x	prärenales akutes Nierenversagen
Angiotensinrezeptor-Antagonisten		x	prärenales akutes Nierenversagen
Biguanide		x	
Sulfanylharnstoffe		x	
Alpha-Glucosidase-Hemmer		x	
Thiazolidindione		x	
Inkretin-Mimetika		x	

Kapitel 21.

Ionen und Säure-Basen Homöostase

Dr. Judit Sebők

Die Säure-Basen-Gleichgewichtsstörungen

Wichtige Aufgaben der Homöostase sind die Konzentration der Hydrogenionen, bzw. ihr negativer Logarithmus, die pH-Regulierung (potentia Hydrogenii) zu organisieren, und das Halten der physiologischen pH-Grenzen (7,35-7,45).

Während des Abbaus der Nahrungsmittel bilden sich volatile Säuren (Kohlensäure und CO₂) sowie feste Säuren (z.B. Phosphat, Sulphat, usw.) Diese werden im ersten Schritt von den Puffersystemen neutralisiert, dann werden die volatilen Säuren von den Lungen und die festen Säuren von der Niere eliminiert. Eine Säure- oder Basenlast, bzw. die Störung des Atmungssystems oder der Niere kann zur Steigerung (Azidose) oder Reduzierung (Alkalose) der H⁺-Ionenkonzentration führen.

Die primäre Senkung oder Erhöhung der CO₂-Eliminierung ist respiratorisch, die Anhäufung der festen Säuren, die Störung der renalen Reabsorption oder der Bildung des Bikarbonats verursacht metabolische Säure-Basen-Störungen. Die Änderung der Hydrogenionenkonzentration bringt die Aktivierung der Kompensationsmechanismen mit sich, deren Ziel die Minderung der Abweichung vom normalen pH-Wert ist.

Die Diagnostik der Säure-Basen-Stoffwechselstörungen

Grund der Diagnostik ist die Blutgasanalyse. Die Untersuchung wird aus arteriellem oder arterialisiertem Kapillarblut gemacht. Tabelle zeigt den Normalwert der wichtigsten gemessenen und berechneten Parameter:

Tabelle: Blutgasparameter und ihr Normalwert

Parameter	Normalwert
pH	7,4 (7,35-7,45)
pO ₂	80-100 mmHg
pCO ₂	40 mmHg (35-45 mmHg)
Bikarbonat-Konzentration	24 mmol/l (22-26 mmol/l)
BE (Basenüberschuss)	± 2,5 mmol/l

Während der Blutgasanalyse wird erst der pH-Wert gemessen, danach wird festgestellt ob es eine metabolische oder eine respiratorische Störung besteht.

In metabolischen Störungen ändert sich die Konzentration grundsätzlich, im größeren Anteil die HCO₃⁻-Konzentration. Die Änderung des pHs und die pCO₂-Änderung aufgrund der Entschädigung sind mit der Richtung der Änderung des HCO₃⁻ identisch.

Bei respiratorischen Störungen ändert sich das pCO₂ primär, die kompensatorische HCO₃⁻-Änderung erfolgt in der gleichen Richtung, aber in kleinerem Maß, die pH-Änderung ist von der entgegengesetzten Richtung (Abbildung und Tabelle). Sollte die Kompensation mit dem Erwartungswert übereinstimmen (Tabelle 24., letzte Spalte), dann geht es um eine einfache Säure-Basen-Störung, sonst spricht man über eine kombinierte Säure-Basen-Anomalie (z.B.: gleichzeitig metabolisch und respiratorisch).

Tabelle: Säure-Basen-Störungen und ihre Kompensation

Typ der Abweichung	pH	Primäre Abweichung	Kompensation	Kompensations-Mechanismus	Erwartungswert der Kompensation
Respiratorische azidose	↓	↑↑ pCO ₂	↑ HCO ₃ ⁻	neue HCO ₃ ⁻ Bildung in der Niere	10 mmHg pCO ₂ ↑ → 1-4 mmol/l HCO ₃ ⁻ ↑
Respiratorische alkalose	↑	↓↓ pCO ₂	↓ HCO ₃ ⁻	HCO ₃ ⁻ Reabsorption ↓ in der Niere	10 mmHg pCO ₂ ↓ → 2-4 mmol/l HCO ₃ ⁻ ↓
Metabolische azidose	↓	↓↓ HCO ₃ ⁻	↓ pCO ₂	Hyperventillation	1 mmol/l HCO ₃ ⁻ ↓ → 1,1 mmHg pCO ₂ ↓
Metabolische alkalose	↑	↑↑ HCO ₃ ⁻	pCO ₂ ↑	Hypoventillation	1 mmol/l HCO ₃ ⁻ ↑ → 0,7 mmHg pCO ₂ ↑

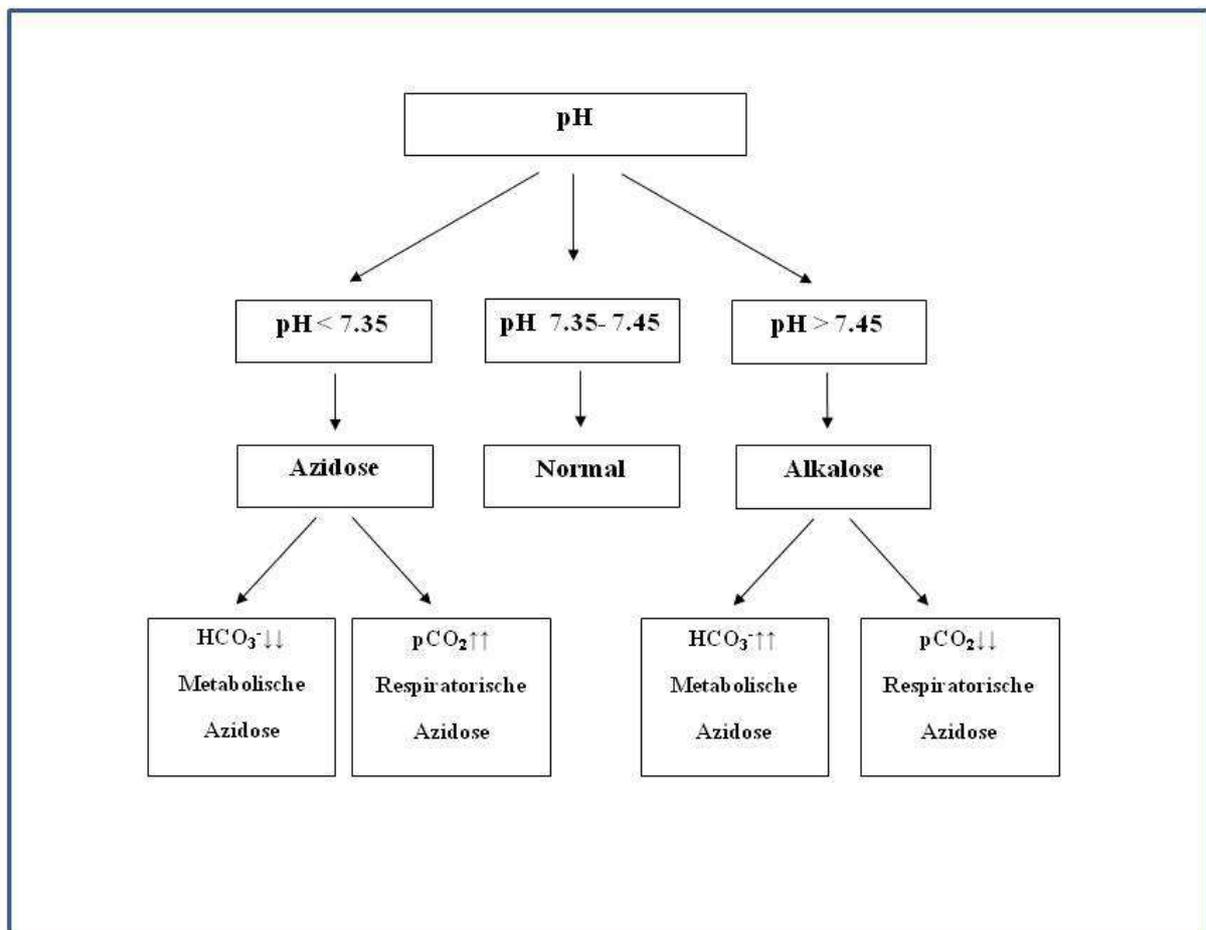


Abbildung: Die Bewertung der Säure-Basen-Störungen

Die Bestimmung der Anionenlücke kann eine große Hilfe in der Diagnostik der Säure-Basen-Stoffwechselstörungen, darunter in der Differentialdiagnose der metabolischen Azidosen bedeuten (die Berechnung der Anionenlücke kann ein seltenes Motiv der Bestimmung des Serum-Chlorids sein, falls der Blutgasautomat die Anionenlücke nicht automatisch angibt). Die Anionenlücke ist der Unterschied zwischen der Konzentration der im Plasma gemessenen positiven und negativen Ionen:

$$\text{Anionenlücke} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = 12 \pm 2 \text{ mmol/l.}$$

Die Erweiterung der Anionenlücke wird am häufigsten von der Anhäufung der nicht gemessenen Anionen (Säuren) verursacht. Bei einem Bikarbonatverlust wird der niedrige HCO_3^- -Spiegel durch die Erhöhung der Chloridkonzentration kompensiert, so bleibt die Anionenlücke im normalen Bereich.

Metabolische Säure-Basen-Störungen

Metabolische Azidose

Der Grund der metabolischen Azidose kann die Säureansammlung oder der Bikarbonatverlust sein. Im Hintergrund der Säureansammlung kann Säureüberproduktion, Intoxikation, bzw. Säuresekretion-Störung stehen. Die metabolischen Azidosen mit einer Säureansammlung gehen sinngemäß mit einer erweiterten Anionenlücke zusammen. Der Basenverlust kann extrarenal oder renal erfolgen. Bei einem Bikarbonatverlust bleibt die Anionenlücke normal. Die häufigsten Gründe der metabolischen Azidose sind in Tabelle aufgelistet:

Tabelle: Die häufigsten Gründe der metabolischen Azidose

1) Normochlorämische metabolische Azidosen mit vergrößerter Anionenlücke (Säurenansammlung)

- a) Ketoazidose
 - a. Diabetes Mellitus
 - b. Alkohol
 - c. Hungern
- b) Laktatazidose (L Laktat)
 - a. Typ A (hypoxisch) Laktatazidose
 - b. Typ B (nicht-hypoxisch) Laktatazidose
- c) Niereninsuffizienz
- d) Exogene Säure, sich zu Säure metabolisierende Substanz
 - a. Ethylenglykol
 - b. Methanol
 - c. Salicylat

2) Hyperchlorämische Azidosen mit normaler Anionenlücke (Basenverlust)

- a) Extrarenaler Bikarbonatverlust
 - a. Durchfall, laxative Abuse, Ureterosigmoidostomie, Ileostoma
- b) Renaler Bikarbonatverlust
 - a. Renale tubuläre Azidosen

(Normochlorämische) metabolische Azidosen mit vergrößerter Anionenlücke (Tabelle)

Die in einer Ketoazidose die Anionenlücke vergrößernden Anionen sind die Ketokörper, also Acetoacetat und Beta-Hydroxybutyrat.

Im Hintergrund der Laktatazidose kann eine erhöhte Laktatbildung und/oder eine reduzierte Laktataufnahme stehen. Sie entwickelt sich in einer akuten Hypoxie, im Falle von Gewebe-Hypoperfusion, im Schock, Sepsis, schwere Anämie und Kohlenmonoxid-Vergiftung. Sie kann auch in den erblichen Störungen des Glukose- und Laktatmetabolismus, sowie in von Tumor, Leberinsuffizienz und Medikamenten (z.B. Metformin) verursachten Laktatstoffwechsel-Störungen entstehen.

In schwerer akuter oder chronischer Niereninsuffizienz, wenn die GFR unter 15-20 ml/min sinkt, führt die Anhäufung von Sulfaten, Phosphaten und sonstigen organischen Säuren zur Azidose mit vergrößerter Anionenlücke.

In einer Ethylenglykol- (Frostschutzmittel) und Methanolvergiftung sind die infolge von Alkohol- und Aldehyddehydrogenase geschaffenen toxischen Metaboliten (Glykolsäure und Oxalsäure in der Ethylenglykol-Vergiftung und Ameisensäure in der Methanolvergiftung) für die metabolische Azidose verantwortlich. In einer Salicylat-Vergiftung ist die Anhäufung von Acetylsalicylsäure für die Azidose mit vergrößerter Anionenlücke verantwortlich.

Hyperchlorämische metabolische Azidosen mit normaler Anionenlücke (Tabelle)

Ein schwerer Durchfall kann zum Bikarbonatverlust mit dem Stuhl führen. Nach der Gestaltung der Anastomosen der Harnwege (Ureterosigmoidostomie) wird Cl^- des Urins im Darm durch Bikarbonat ersetzt, bzw. das Ammonium wird absorbiert und so entsteht dann die metabolische Azidose.

Der Grund der hyperchlorämischen metabolischen Azidose in den renalen tubulären Azidosen (RTA) ist der Bikarbonatverlust wegen der Störungen der Nierentubuli.

Diagnostik

Die Differentialdiagnosen der metabolischen Azidosen werden in der Abbildung vorgestellt.

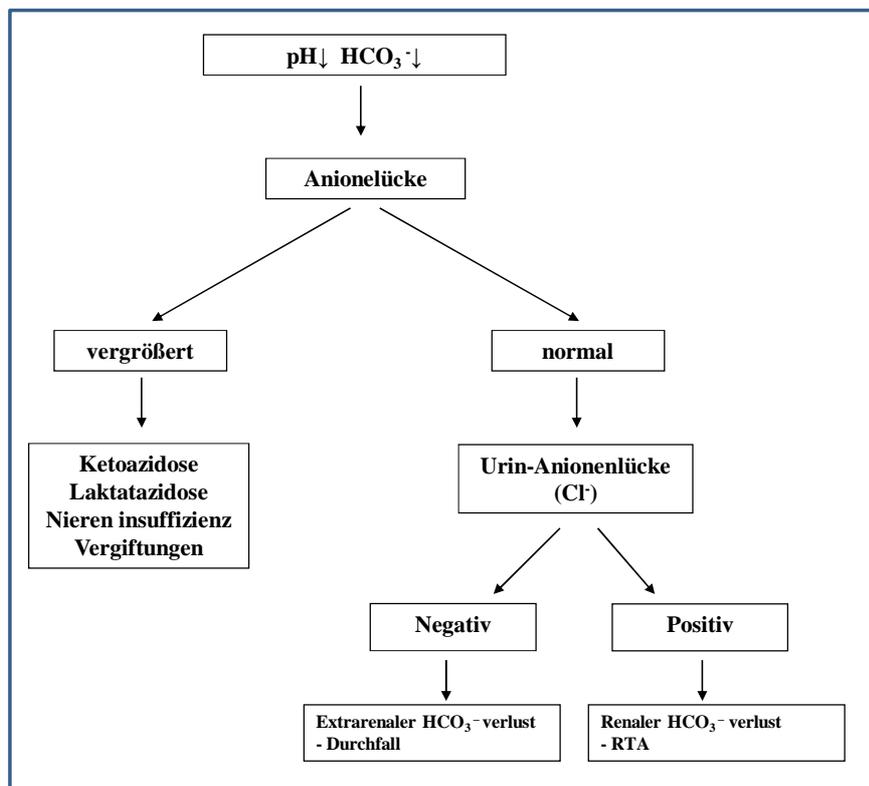


Abbildung: Die Differentialdiagnose der metabolischen

Im Falle einer metabolischen Azidose werden durch die Bestimmung der Anionenlücke die Zustände mit Säureanhäufung oder Basenverlust differenziert. Bei einer vergrößerten Anionenlücke bieten die Anamnese und die weiteren Laboruntersuchungen (Blutzucker, Blutalkohol, Laktatwerte, Nierenfunktion und toxikologische Untersuchungen etc.) eine Unterstützung.

Symptomen der metabolischen Azidose

Bei einer leichten Azidose bleibt der Patient symptomfrei, möglicherweise können Kopfschmerzen, Müdigkeit, häufige Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen auftreten.

In einer schweren Azidose ist die Kussmaul-Atmung ein typisches Symptom und das Zeichen der Ausgleichshyperventilation. Tachykardie und Herzrhythmusstörungen sind vernehmbar, die myokardiale Kontraktilität, sowie die Katecholamin-Empfindlichkeit des Herzens und der Gewebe verringern sich und dies führt zum Lungenödem, bzw. zur Hypotonie. Bewusstseinsstörungen verschiedenen Grades können sich auch entwickeln.

Die Rolle der metabolischen Azidose in der Nierenerkrankung:

Die Azidose erhöht die Knochenresorption, somit beschleunigt sie die Progression der Knochenerkrankung mit chronischer Nierenerkrankung oder mit tubulärer Funktionsstörung. Selbst die chronische metabolische Azidose beschleunigt die Progression der Nierenerkrankung.

Therapie

Primär ist die Erkennung und Behandlung der Grundkrankheit und der ätiologischen Faktoren.

In diabetischer Ketoazidose ist die parenterale Flüssigkeitszufuhr und die Insulingabe (bzw. c.e. Glukose) und in alkoholischer Ketoazidose ist neben der Flüssigkeitszufuhr die Glukosegabe von großer Bedeutung. In der Behandlung der Laktatazidose muss die Grunderkrankung schnellstmöglich beseitigt werden.

In der Ethylenglykol- und Methanolvergiftung wird die Funktion der Alkohol-Dehydrogenase blockiert (i.v. mit Ethanol oder Fomepizol), damit die Bildung von toxischen Metaboliten verhindert wird. Die gebildeten toxischen Metaboliten können mit einer HD-Behandlung entfernt werden. In einer Salicylat-Vergiftung kann mit der Urin-Alkalisierung (Natriumbikarbonat wird gegeben) die renale Ausscheidung von Salicylate erhöht werden, in schweren Fällen ist eine HD-Behandlung nötig.

Die Basenbehandlung der metabolischen Azidose ist unter dem pH-Wert 7,0 indiziert. Natriumbikarbonat kann in akuten Fällen i.v. als 8,4 %-Lösung (1 Mol) oder als 4,2 %-Lösung (0,5 Mol) gegeben werden, die vollständige Korrektur muss vermieden werden und die Natriumbelastung sowie die hypokalämisierende Wirkung müssen beachtet werden.

Metabolische Alkalose

Der Grund kann Säureverlust (Hydrogenionverlust), oder erhöhte Alkalizufuhr sein. Der Hydrogenionverlust kann gastrointestinal (z.B. Erbrechen) oder über die Niere passieren. Das zusätzliche HCO_3^- mündet in der Regel schnell; damit die metabolische Alkalose erhalten bleibt, sind sonstige Faktoren nötig, die die HCO_3^- Filtration verringern, oder die Reabsorption und Bildung stimulieren. Diese sind meistens die Hypovolämie, Hypokaliämie die Hypochlorämie, der Hyperaldosteronismus (primär oder sekundär), bzw. die reduzierte GFR. Die Gründe der metabolischen Alkalosen sind in der Tabelle zusammengefasst.

Tabelle: Gründe der metabolischen Alkalose

<p>1) Metabolische Alkalose durch Hydrogenionverlust</p> <ul style="list-style-type: none">a) Verlust von Magensäure<ul style="list-style-type: none">1. Erbrechen2. Nasogastrische Sondeb) Übermäßiger Einsatz von Schleifen- und Thiazid-Diuretikac) Primäre renale tubuläre Störungen:<ul style="list-style-type: none">1. Bartter-Syndrom,2. Gitelman-Syndromd) Störungen der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Sekretion: Hypermineralocortizismus <p>2) Metabolische Alkalose durch übermäßige Alkaliaufnahme</p> <ul style="list-style-type: none">a) Übermäßige Alkaliaufnahme neben verringerter GFR<ul style="list-style-type: none">1. Natriumbikarbonat-Konsum in großer Menge2. Einnahme von sich zu Bikarbonat metabolisierenden Substanzen (z.B.: Citrat, Acetat, Laktat)

Metabolische Alkalose durch H^+ -Verlust

Im Erbrechen verursacht der Verlust von Wasserstoffionen eine erhöhte Bikarbonat-Konzentration und dann eine Bikarbonaturie. Der Volumenverlust aktiviert das RAAS-System (sekundärer Hyperaldosteronismus), welches eine HCO_3^- Reabsorption, sowie H^+ - und K^+ -Sekretion verursacht.

Im übermäßigen Einsatz von Schleifen- und Thiazid-Diuretika führt die von den Diuretika verursachte Na^+ - und Cl^- -Exkretion zum Volumenmangel, zum sekundären Hyperaldosteronismus, zur Hypokaliämie und zur metabolischen Alkalose.

Bei einer erhöhten Mineralokortikoid-Wirkung wird die metabolische Alkalose selbst vom Aldosteron (z.B. primärer Hyperaldosteronismus), oder von der aldosteronartigen Wirkung, sowie von der Hypokaliämie aufrechterhalten.

Metabolische Alkalose durch übermäßige Alkali-Aufnahme

In einer schweren akuten oder chronischen Niereninsuffizienz reduziert sich die HCO_3^- -Exkretion wegen der verringerten GFR, so kann die Einnahme von Natriumbikarbonat in großer Menge, von Natriumbikarbonat-Infusion oder Zitrat (Transfusionen) zur metabolischen Alkalose führen.

Symptome der metabolischen Alkalose

Zwar dominieren meistens die Symptome der Grunderkrankung oder der Begleit-Hypokaliämie, die Alkalose kann aber selbst Verwirrung, Arrhythmien und neuromuskuläre Störungen verursachen. Die Erhöhung des pHs kann zu einer erniedrigten Serum-ionisierten Ca^{++} -Konzentration, zur Tetanie führen.

Diagnostik

Die Anamnese und die physikalische Untersuchung kann in der Suche nach der Ursache der metabolischen Alkalose oft ausreichend sein. Als erster Schritt muss die Hydratation geprüft werden, und es muss geklärt werden, ob der Patient Hypo-, Normo-, oder Hypertonie hat.

Die Abbildung zeigt die Differentialdiagnose der metabolischen Alkalose:

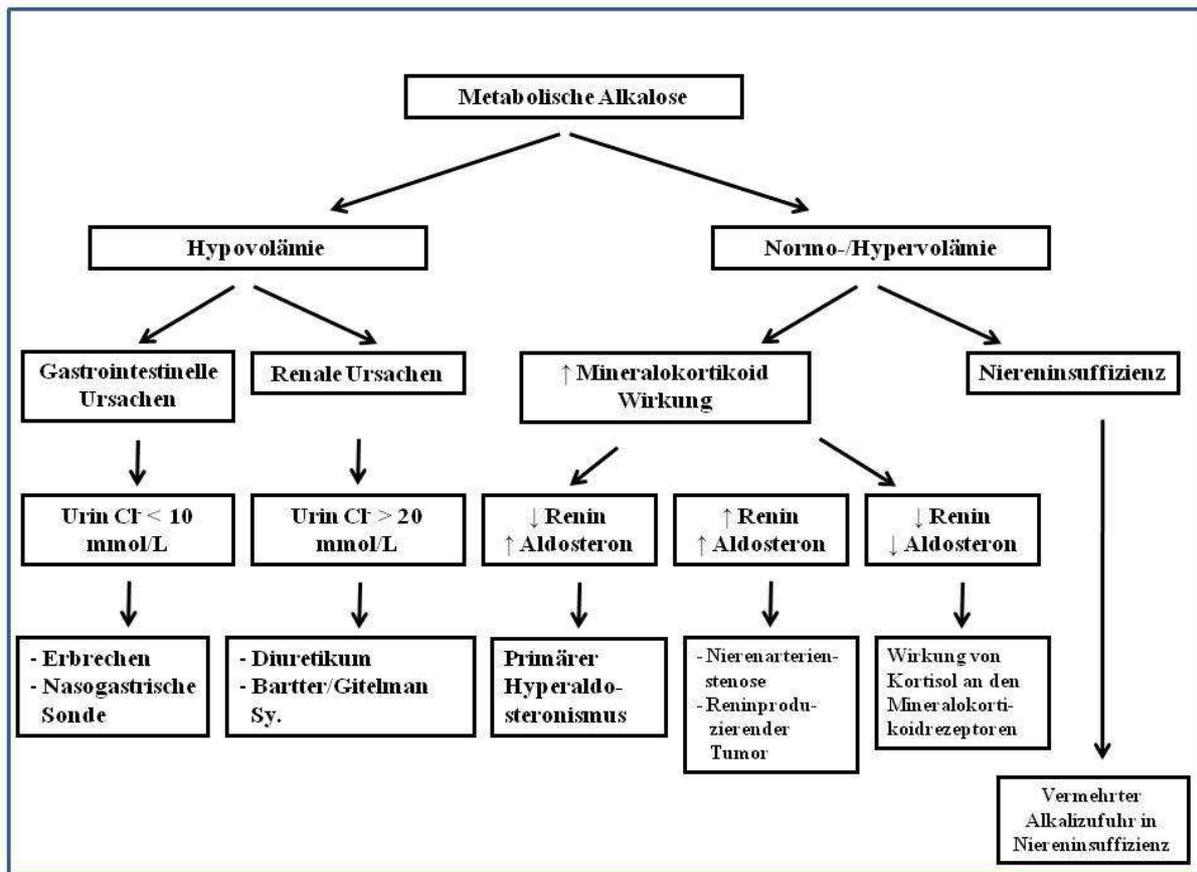


Abbildung: Differentialdiagnose der metabolischen Alkalose

Therapie

Grundlegend ist die Behandlung der Grunderkrankung: Erbrechen-Dämpfung, Nebennierenadenom, im Falle eines Cushing-Syndroms ein chirurgischer Eingriff, oder in Nierenarterienstenose eine interventionelle Radiologie-Behandlung. Die Alkalose verursachenden Substanzen (Diuretika, Natriumbikarbonat, Citrat usw.) müssen vermieden werden.

Die Spezifikation der respiratorischen pH-Änderungen ist Aufgabe der Pulmonologie.