

## 5. DIE PATHOPHYSIOLOGIE DER NIERENFUNKTION

Die grundlegende Aufgabe der Nieren ist es gewisse schädliche oder überflüssige wasserlösliche Substanzen (harnpflichtige Substanzen) aus dem Organismus zu entfernen, und zum Gleichgewicht des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes und der pH-Regulation beizutragen. Die Nierenfunktion erfolgt dann nicht ausreichend, wenn diese Funktionen nicht oder nur teilweise erfüllt werden können. Da aber die Niere auch nicht-exkretorische Funktionen hat, ist bei verschiedenen Niereninsuffizienzen auch mit deren Störungen zu rechnen.

### AUSSCHIEDUNGSFUNKTIONEN

Ausscheidungsfunktionen hat nicht nur die Niere (Ausscheidung erfolgt auch enteral sowie über Galle und Schweiß), andererseits können die Störungen der Nierenfunktion nicht ausschließlich die Ausscheidung betreffen. Dennoch werden in der Pathophysiologie der Nierenfunktion die Störungen exkretorischer Funktionen als die wichtigsten angesehen. (Störungen nicht-exkretorischer Funktionen sind vor allem bei chronischer Niereninsuffizienz von Bedeutung).

Die Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen über den Harn erfolgt in zwei Phasen (Abb. 5.1.): durch glomeruläre Filtration und die tubuläre Verarbeitung des Filtrats (Rückresorption und Sekretion). Bei beiden Phasen können Veränderungen auftreten.

### 5. 1. DIE GLOMERULÄRE FILTRATION UND DEREN STÖRUNGEN

Der renale Blutfluss (renal blood flow = RBF) ist infolge der Autoregulation (siehe später) besonders reichlich, was ungefähr 20-25 % des Herzminutenvolumens bedeutet (s. auch Abb. 2.7.). Es dient nicht so sehr der Sauerstoffversorgung, sondern eher der Filtration. Bezogen auf 100 g Gewebe ist der Sauerstoffverbrauch der Nieren zwar groß, aber unverhältnismäßig geringer als ihre Durchblutung, so beträgt die Sauerstoffausnutzung nur etwa 1,7- 2,1 % (Abb. 5.2.)

Die erste Phase der speziellen zweifachen Kapillarisation geschieht in den Glomeruli, die die Filtration gewährleisten - dabei ist die Sauerstoffabgabe minimal. Von den Glomeruli gelangt das durch die Vasa efferentia gesammelte (immer noch

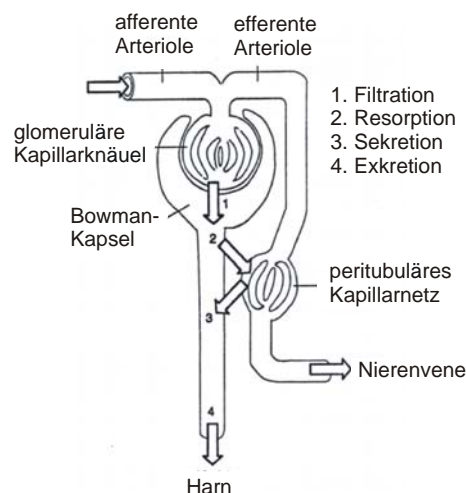


Abb. 5.1. Das Nephron und das Schema dessen Kreislaufes, funktionale Eigenschaften der einzelnen Abschnitte. Die Tubuli lassen sich natürlich in proximale und distale Abschnitte unterteilen, letztere krümmen sich nach der Henle-Schleife wieder zum Glomerulus, und die verdickten Zellen ihrer Wände bilden die Macula densa.

arterielle) Blut ins zweite kapilläre System, das die Tubuli umgibt. Hier erfolgen die tubuläre Sekretion und Resorption, sowie die Sauerstoffverwendung. Der tubuläre Sauerstoffverbrauch hängt zum Teil von der Menge des zu verarbeitenden Filtrats ab: mit abnehmender Filtration nimmt auch der Sauerstoffverbrauch der Tubuli ab. (Zur Hypoxie oder Ischämie kommt es ausschließlich bei extremer Hypofusion /< 25% RBF/).

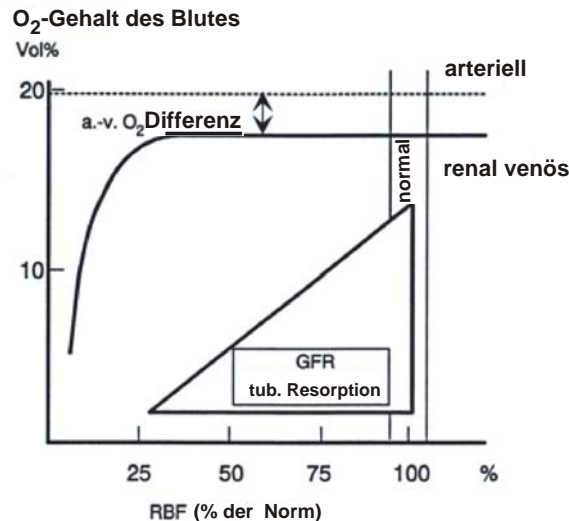


Abb. 5.2. Die Auswirkung der verminderten Nierendurchblutung (RBF) auf die glomeruläre Filtration und die Sauerstoffausnutzung (Unterschied zw. arteriellem und venösem Sauerstoffgehalt). Die Sauerstoffausnutzung im Ruhezustand ist gering, sie steigert sich selbst bei Herabsetzung der Durchströmung (und dadurch der Filtration und der tubulären Transporte) nicht. Nur eine schwere Verminderung der Durchblutung und der glomerulären Filtrationsrate (GFR) führt zur Steigerung der Sauerstoffausnutzung (zugunsten der Tubulusfunktionen) und letztendlich zur (tubulären) Gewebhypoxie.

### 5. 1. 1. DIE MENGE DER GLOMERULÄREN FILTRATION:

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist abhängig

- von der Menge des die Glomeruli passierenden Blutes
- vom effektiven Filtrationsdruck
- von der Fläche des glomerulären Filters
- vom Filtrationskoeffizienten.

Von all diesen Faktoren ändert sich die Durchblutung am leichtesten, auch physiologisch, aber häufiger unter pathologischen Umständen. Die Veränderung des effektiven Filtrationsdruckes kann die Schwankungen des RBF über die Vasomotorik des Vas afferens und des Vas efferens zum Teil kompensieren (afferente Dilatation oder efferente Konstriktion steigert den Filtrationsdruck, bzw. umgekehrt kann der Filtrationsdruck vermindert werden). Bei diesen Veränderungen sind auch humorale Faktoren von Bedeutung, die gleichzeitig am tubuloglomerulären Feedback (siehe unten) teilnehmen. Sie spielen ferner bei der Modifizierung des Filtrationskoeffizienten eine Rolle (sie verändern die hydraulische Permeabilität und gemäßigt auch die Größe der Fläche): z. B. Angiotensin II, Vasopressin, PGE<sub>1</sub> (Prostaglandin E<sub>1</sub>), Bradykinin, PTH

(Parathormon) mindern den Filtrationskoeffizienten, während Cortisol und Atriopeptin ihn steigern. Die Veränderungen der Filtrationsfläche sind vor allem bei pathologischen Fällen wichtig (siehe unten).

Die Filtration erfolgt in Bezug auf Elektrolyte, kleine Moleküle und Wasser "frei" (aber nicht in Bezug auf große Moleküle), d.h. die Zusammensetzung des Filtrats entspricht annähernd der des eiweißfreien (und von Makromolekülen freien) Plasmas. Wasser und kleine Moleküle gelangen "frei" und proportional sowohl ins Filtrat als auch aus den Glomeruli weiter ins Vas efferens. Die Veränderungen der Porenstruktur und der elektrischen Ladung der Filtrationsfläche bedeuten auch eine Veränderung der Permeabilität (d.h. gesteigerter Durchlass von Makromolekülen), bewirken eine abnormale Zusammensetzung des Filtrats, wobei aber die Menge des gesamten Filtrats noch unverändert bleibt. Makromoleküle können die Poren je nach ihrer Größe, Gestalt und Ladung passieren, vor allem bei pathologischer Veränderung der Porenstruktur und der Ladung des Filters.

Der Wert der GFR lässt sich mit Hilfe der endogenen Kreatinin-Clearance (= Klärrate) bestimmen. Der normale Wert liegt bei 120-130 ml/min, also bei ca. 180 Litern pro Tag. (Clearances anderer Substanzen repräsentieren andere Nierenfunktionen.)

Kreatinin gelangt ausschließlich durch Filtration in den Harn, ohne tubuläre Sekretion. Das filtrierte Kreatinin erscheint jedoch im Ganzen im Urin, da es in den Tubuli nicht zurückresorbiert wird. Das über den Harn pro Zeiteinheit ausgeschiedene Kreatinin bedeutet somit auch die pro Zeiteinheit filtrierte Menge. Auf Grund dieser Menge errechnet sich - in Kenntnis der Kreatininkonzentration des Filtrats (gleich wie im Plasma) -, wie große Filtratmenge den gleichen Kreatiningehalt haben konnte (d.h. wie produktiv die Filtration pro Zeiteinheit ist). Ebensoviele Plasma wurde also auf virtuelle Weise von Kreatinin gesäubert. So repräsentiert die Kreatinin-Clearance die Filtrationsrate. Die Clearance der in den Tubuli resorbierten Substanzen ist geringer als die des Kreatinins, die von sezernierten Substanzen ist aber größer: auf Grund der Clearance solcher Substanzen sind Resorptions- und Sekretionsprozesse der Tubuli zu analysieren.

Bei der Regelung der Filtrationsintensität verfügt die **Autoregulation** der Nierendurchblutung über eine besondere Bedeutung. (Abb. 5.3.) Sie ist auf die Funktionen von lokalen glatten Muskeln und von Nervelementen zurückzuführen. (Durch die A. renalis eingeführte Muskelrelaxantien und örtliche Betäubungsmittel wird sie aufgehoben.) Die Autoregulation gewährleistet die Standarddurchblutung der Nieren innerhalb des Blutdruckbereiches von etwa 60 bis 160 mm Hg. Die Autoregulation lässt sich auch *in vitro* und bei einer transplantierten Niere nachweisen, bei normalen Nieren kann aber die Nierenperfusion durch die Aktivierung des sympathischen Nervensystems über eine vorübergehende starke Konstriktion der Nierenarterie vermindert werden (z.B. Umverteilung des Herzminutenvolumens bei Muskelarbeit oder bei Hypovolämie). Obwohl die Autoregulation die für die Filtration ideale Nierendurchblutung gewährleisten könnte, wird es durch die Wirkungen, die die Redistribution des Minutenvolumens erzielen, ständig abgelöst. Die Abweichung von der idealen Nierendurchblutung ist meistens eine Verminderung, aber sie kann gegebenenfalls auch eine Steigerung bedeuten, die in Form von Hyperfiltration erscheint. Die von der idealen gemäßig abweichende, (um 50%) verminderte Nierendurchblutung und Filtration verursacht vorübergehend weder Ischämie noch Ausscheidungsstörungen oder Niereninsuffizienz. Eine Hypoperfusion in einem solchen Ausmaß führt — auch wenn sie andauernd besteht — nur zur Retention der über Filtration eliminierten

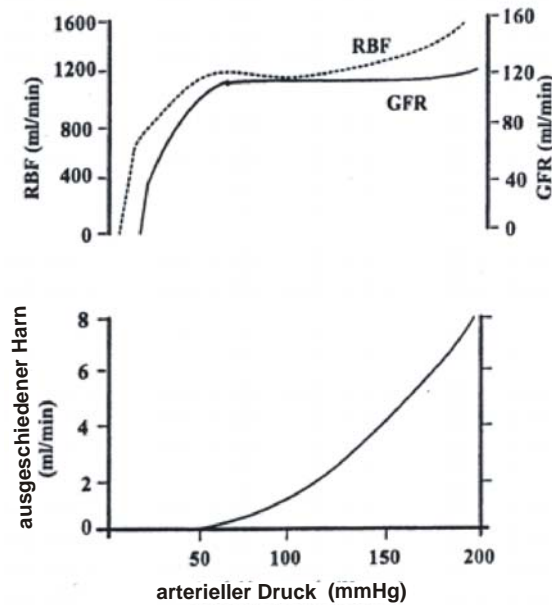


Abb. 5.3. Die Autoregulation der Nierendurchblutung (RBF) und der GFR. Die Druckdiurese (untere Kurve) ist unabhängig von der Autoregulation.

harnpflichten Substanzen, aber nie zur Ischämie. Ischämie wird ausschließlich durch eine schwere Hypoperfusion hervorgerufen; sie beschädigt allerdings vorzugsweise Tubuli mit hohem Sauerstoffverbrauch.

Neben der Autoregulation der Durchblutung trägt zur Konstanz der glomerulären Filtration auch das Phänomen "**Tubuloglomerulärer Feedback**" (TGF) bei. (Abb. 5.4.) Das Wesen des TGF ist folgendes:

Wenn aus welchem Grund auch immer mehr Filtrat produziert wird, gelangt mehr Na in den distalen Tubulus und in den Bereich der Macula densa, deshalb ändert sich die Aktivität des juxtaglomerulären Komplexes. Es kommt einerseits zur Konstriktion des Vas afferens, andererseits (wegen der Hemmung der Angiotensin II-Produktion) zur Dilatation des Vas efferens, so wird der Filtrationsdruck im Glomerulus herabgesetzt, und die Filtration stellt sich wieder auf einen niedrigeren Wert ein. All diese Mechanismen spielen sich umgekehrt ab, wenn man von der Verminderung der GFR ausgeht.

Bei der Bestimmung der glomerulären Durchblutung (und des effektiven Filtrationsdruckes) wirken auch humorale Faktoren mit. So verursacht zirkulierendes Noradrenalin oder verletzten Gefäßwänden entstammendes Endothelin eine präglomeruläre (afferente) Vasokonstriktion. Das in gesunden Endothelzellen in kleiner Menge kontinuierlich produzierte Stickstoffmonoxid (NO) wirkt vasodilatatorisch. Die Konstriktion der Vasa afferentia wird durch die lokal (vor allem im Nierenmark) gebildeten Prostaglandine (und möglicherweise auch Kinine) gehindert, während Angiotensin II in physiologischer Konzentration vor allem über die Konstriktion der Vasa efferentia die glomeruläre Durchblutung bzw. den Filtrationsdruck und den Filtrationskoeffizienten beeinflusst.

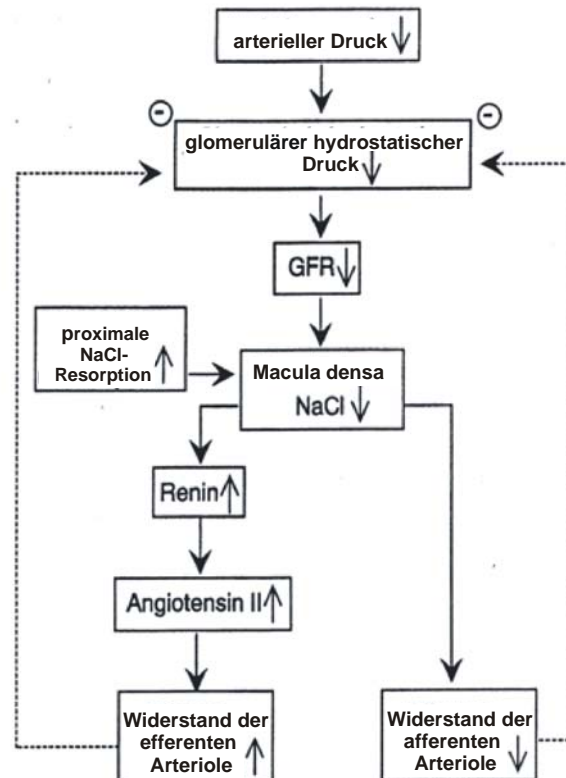


Abb. 5. 4. Der Mechanismus des tubuloglomerulären Feedbacks (TGF).

Anhand der tubuloglomerulären Verbindung lässt sich weiterhin nachvollziehen, dass es zur Steigerung der glomerulären Filtration (Hyperfiltration) kommt, wenn in den proximalen Tubuli aus irgendeinem Grund mehr Na resorbiert wird (z.B. nach eiweißreicher Ernährung ist die Rückresorption von Aminosäuren gesteigert, was auch Na-Rückresorption nach sich zieht). Eine Hyperfiltration ist auch dann zu erwarten, wenn die Na-Konzentration im distalen Tubulus aus irgendeinem anderen Grund niedriger wird als im normalen Fall (z.B. bei diabetischer Hyperglykämie bleibt — wegen der gesteigerten Filtration von Glukose und der unzureichenden Rückresorption des Überschusses — mit der zurückgehaltenen Glukose auch mehr Wasser in den Tubuli, das die Na-Konzentration herabsetzt). Nach ähnlichen Prinzipien kann aber die Schädigung der Tubuli eine verminderte Salzresorption, eine gesteigerte distale Na-Konzentration und glomeruläre Hypofiltration nach sich ziehen, die besonders bei akuter tubulärer Niereninsuffizienz von Bedeutung sind.

Die Autoregulation der Nierendurchblutung und die Stabilität der GFR bedeutet nicht, dass die Kochsalz- und Wasserelimination vom Blutdruck unabhängig ist. Mit der Steigerung des arteriellen Mitteldruckes erhöht sich auch der Druck in den peritubulären Gefäßen. Dabei wird die Kochsalz- und Wasserresorption vermindert, und die Salz- und Wassermenge, die über den Harn entfernt wird, steigt an. Dieser Prozess wird **Druckdiurese** genannt (Abb. 5.3.), der vor allem bei der Regelung des extrazellulären Volumens und des Blutdruckes eine große Bedeutung zugesprochen wird.

Bei andauernder Kochsalzbelastung kann die Herabsetzung von Angiotensin (durch Erweiterung des Vas efferens und somit durch Übertragung des Druckes auf die postglomerulären Gefäße) ermöglichen, dass sogar eine geringere/unbedeutende arterielle Druckerhöhung eine intensivere Elimination von Kochsalz und Wasser verursacht. So wird die Salz- und Wasserbilanz als Adaptation an die vermehrte Kochsalzaufnahme gewährleistet. Wird Angiotensin nicht in dem Maße herabgesetzt, kommt es zu einer Kochsalz-Retention und einer Volumen-Hypertonie (der sich später die Erhöhung des peripheren Widerstandes anschließt). Die Suppression von Angiotensin wird auch bei der Behandlung der Hypertonie angewendet.

### 5. 1. 2. DIE VERÄNDERUNGEN DER FILTRATIONSFLÄCHE:

Neben der Größe der Filtrationsfläche kann sich auch ihre Struktur verändern (Abb. 5.5.), wodurch nicht nur die Menge, sondern auch die Zusammensetzung des Filtrats beeinflusst wird. Jeder Prozess, der mit generalisierter Entzündung (vor allem bei Immunprozessen) oder mit schwerer generalisierter Ischämie einhergeht, kann auch die Glomeruli beschädigen.

Die **Endothelzellen** sind befähigt, an die T-Helfer-Zellen Antigene zu präsentieren. Die oberflächlichen Antigene können zirkulierende Antikörper an sich binden, wodurch lokale Entzündungsprozesse in Gang gesetzt werden. Bei einer generalisierten Entzündung können aber die Endothelzellen durch zirkulierende Zytokine aktiviert werden. Daraus ergibt sich die Expression von Adhäsionsmolekülen und das Anhaften von verschiedenen Leukozyten (Phagozyten, Makrophagen usw.). Diesen Prozess kann auch eine schwere Ischämie provozieren. Als Ergebnis werden freie Radikale, proteolytische Enzyme und Phospholipase-Produkte freigesetzt, was zur weiteren Schädigung des Endothels führt. Das beschädigte Endothel steigert die Bildung von Endothelin und PDGF (platelet-derived growth factor, Plättchen-abgeleiteter Wachstumsfaktor), mindert jedoch die Produktion von NO und PGI<sub>2</sub> (Prostaglandin I<sub>2</sub> = Prostazyklin). Folglich verschlechtert sich die kapilläre Durchblutung, außerdem wird die Herstellung von antikoagulatorischen Faktoren (z.B. Thrombomodulin, Heparan-S) und die Umwandlung von Plasminogen-Plasmin herabgesetzt, während sich die Gerinnungsfähigkeit in den Kapillaren erhöht. Viele Kapillaren können verstopft werden, und es kann zur subendothelialen Ablagerung von Immunkomplexen kommen. Die Fenestration zwischen den Zellen steigt aber an.

Bei den **Podozyten** ist eine Immunkomplex-Bildung in situ auch möglich, oder das Komplement, das durch zirkulierende Immunkomplexe aktiviert wird, beschädigt die Membran der Podozyten, aber eine direkte Toxin-Wirkung kann ebenfalls auftreten (z.B. durch Puromycin Antibiotikum). Eine Veränderung der Podozyten kann auch durch allerlei Proteinurie ausgelöst werden. Infolge der Beschädigungen sind die Aktivierung der Phagozyten und die lokale Anhäufung von Zytokinen, Lipid-Mediatoren und freien Radikalen zu erwarten, was zur Veränderung der Struktur der Podozyten und deren Fußfortsätze sowie der negativen Ladung der luminalen Fläche (wegen Abnahme der oberflächlichen, Sialinsäure enthaltenden Glykoproteine und des Heparan-S an der Membran) führt. Unter den Podozyten lassen sich verschiedene Depositen von Immunkomplexen nachweisen (z.B. bei Glomerulonephritis nach Streptokokkeninfektion). Die Podozyten lösen sich von der Basalmembran fokal ab, die meisten Lücken zwischen ihren Fußfortsätzen werden bedeutend größer (manche werden enger), die anionische Ladung der Fläche nimmt ab. All diese Faktoren fördern die Steigerung der Permeabilität des Glomerulus, also sie ermöglichen auch die Filtration von Makromolekülen. (Abb. 5.5.)

Die **Mesangialzellen** sind Bindegewebszellen in der zentrilobulären Region des Glomerulus oder Phagozyten mit Immunfunktion, die im Knochenmark produziert werden. Sie verfügen über eine dreifache Rolle:

- 1) Sie beeinflussen durch ihre Kontraktilität die Hämodynamik des Glomerulus.
- 2) Sie stellen eine extrazelluläre Matrix (Kollagen, Glykoproteine, Proteoglykane, Glykosaminoglykane usw.) her, über die sie die oberflächliche Rezeptorenexpression der Mesangialzellen modifizieren. (An diese Rezeptoren knüpfen sich noch Stoffe an, die die Kontraktilität oder die Funktionen der Phagozyten beeinflussen, und Wachstumsfaktoren an sich binden.)
- 3) Sie beseitigen Makromoleküle und Immunkomplexe.

Die Aktivierung der Mesangialzellen hat eine weitere Produktion von Wachstumsfaktoren und eine progressive Proliferation der Zellen/Matrix zur Folge. Die Matrix komprimiert dann die Kapillaren "von außen", und dadurch schafft sie die Grundlagen für eine fokale Sklerose. Die Aktivierung wird durch Immunprozesse, pathologisches Filtrat, und die Anhäufung von Phagozyten und Wachstumsfaktoren in Gang gesetzt. Es kann in der Matrix zur Immunkomplex-Ablagerung kommen.

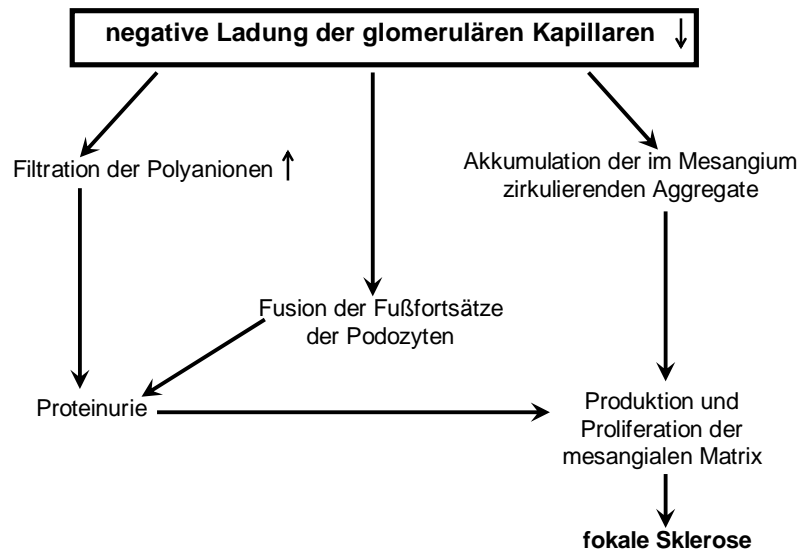


Abb. 5.5. Einer von den wichtigen Faktoren für die Entstehung der fokalen Sklerose bei Glomerulusschädigung.

Antikörper können sich auch an die **Basalmembran** binden (z. B. Goodpasture-Syndrom): sie können in der Basalmembran durch Immunfluoreszenz nachgewiesen werden. Trotz der Verdickung der Basalmembran kann die Permeabilität gesteigert werden.

Anfangs verursachen die Veränderungen des Glomerulusfilters vor allem die Änderung der Zusammensetzung des Filtrats (z. B. Proteinurie). Die Menge des Filtrats kann im normalen Bereich bleiben (z. B. bei durch Puromycin induzierter Beschädigung), sogar ansteigen (z. B. bei Diabetes im Frühstadium), oder aber sich vermindern (z. B. im Falle von akuter diffuser Glomerulonephritis). Diese Veränderungen initiieren in der Regel einen progressiven Prozess, und gehen in eine chronische Nephritis mit immer niedrigerer GFR über: *die Hämodynamik der Glomeruluskapillaren und die Gerinnungsfähigkeit/Fluidität im Kapillarblut ändern sich, die Kapillaren werden verstopft, die Filtrationsporen werden verändert, die Filtrationsfläche vermindert sich verbunden mit einer gesteigerten Permeabilität, Fibrinablagerungen und eine vermehrte Mesangiummatrix werden gebildet, eine progressive Sklerose entsteht.*

### 5. 1. 3. DIE VERÄNDERUNGEN DER FILTRATION:

— Trotz einer normalen GFR kann die Zusammensetzung des Filtrats abnormal sein. Das ist entweder auf prärenale Ursachen /wenn die Zusammensetzung des Plasmas verändert wird (z. B. durch Hyperglykämie, Immunglobulin-Ketten, Hämoglobin, direktes Bilirubin usw.)/ oder auf abnormale Filtrationsmechanismen (z. B. Störungen der Podozyten, gesteigerte Permeabilität und Eiweißfiltration) zurückzuführen.

— Die Gesamtmenge der GFR kann sich abnormal vermindern oder abnormal erhöhen. Eine herabgesetzte GFR (Hypofiltration) tritt bei herabgesetzter Nierendurchblutung auf (die vorübergehend auch unter physiologischen, z. B. bei Sporttätigkeit, oder unter pathologischen Umständen, z. B. bei Herzinsuffizienz, Schock, hepatorenalem Syndrom, schwerer Anämie, renaler Hypertonie vorkommen kann).

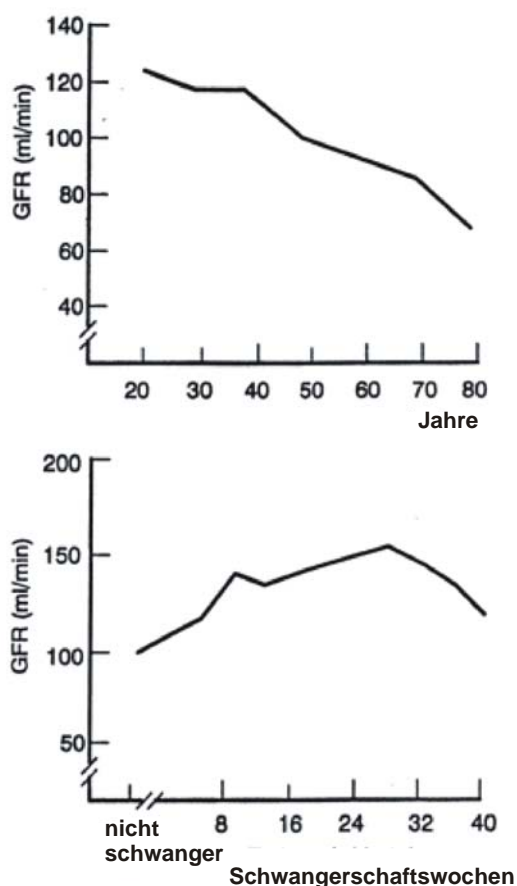


Abb. 5.6. Die als physiologisch geltenden Änderungen der GFR.

Eine geringere GFR kann auch die *Verminderung der Filtrationsfläche, des effektiven Filtrationsdruckes* oder *die des Filtrationskoeffizienten* widerspiegeln (z. B. bei akuter diffuser Glomerulonephritis). Am meisten wird eine Hypofiltration durch die Abnahme der Anzahl von funktionsfähigen Glomeruli/Schleifen ausgelöst: dieses Phänomen kann entweder einfach mit der *Alterung* zusammenhängen, oder es wird durch eine chronische Niereninsuffizienz hervorgerufen. Eine angestiegene GFR (Hyperfiltration) kann auf die umgekehrte Weise entstehen: sowohl physiologisch (z. B. bei gesteigertem Kreislauf während der *Schwangerschaft* oder als Ergebnis des tubuloglomerulären Feedbacks bei *eiweißreicher Ernährung*) als auch pathologisch (z. B. bei *Diabetes*, ebenfalls durch den TGF, bei Hyperthyreose, im akuten Fieberzustand oder bei Pyelonephritis). Die Abb. 5.6. zeigt die altersabhängigen bzw. bei der Schwangerschaft charakteristischen Änderungen der GFR.

— Trotz eines normalen oder geringeren Gesamtwertes der GFR kann sich die Menge des Filtrats erhöhen, das einem einzelnen Nephron zufällt (single-nephron-GFR, SNGFR). Dies hat eine gewisse kompensierende Funktion bei der Verminderung der Anzahl der funktionsfähigen Nephrene (die Kompensation fördert die Elimination von N-haltigen Abbauprodukten). Im Hintergrund des Phänomens steht die Hypertrophie



der noch gesunden Nephrene sowie der tubuloglomeruläre Feedback. Bei normaler Nephronenzahl ergibt die Erhöhung der SNGFR eine Gesamt-GFR-Hyperfiltration (z. B. bei Diabetes im Frühstadium).

Es ist einfacher, die Verminderung des Ausscheidungsvermögens in Folge der Hypofiltration nachzuvollziehen, viel schwerer ist hingegen die Hyperfiltration nachzuweisen (siehe Abb. 5.7.). Bei beschädigten Nieren wird sie als "kompensatorisch" aufgefasst, weil sie trotz Abnahme der Nephronenzahl eine akzeptierbare Gesamt-GFR gewährleistet. Dadurch erfolgt auch die Beseitigung der nur über Filtration eliminierbaren N-haltigen Abbauprodukte ausreichend. Es kommt jedoch zu einer sekundären Schädigung der Glomerulus-Schleifen, und die Niereninsuffizienz wird progressiv. Im Falle der Hyperfiltration von ursprünglich gesunden Nieren (z. B. bei Diabetes, nicht aber bei Schwangerschaft) kommen nur ungünstige, schädliche Folgen zur Geltung.

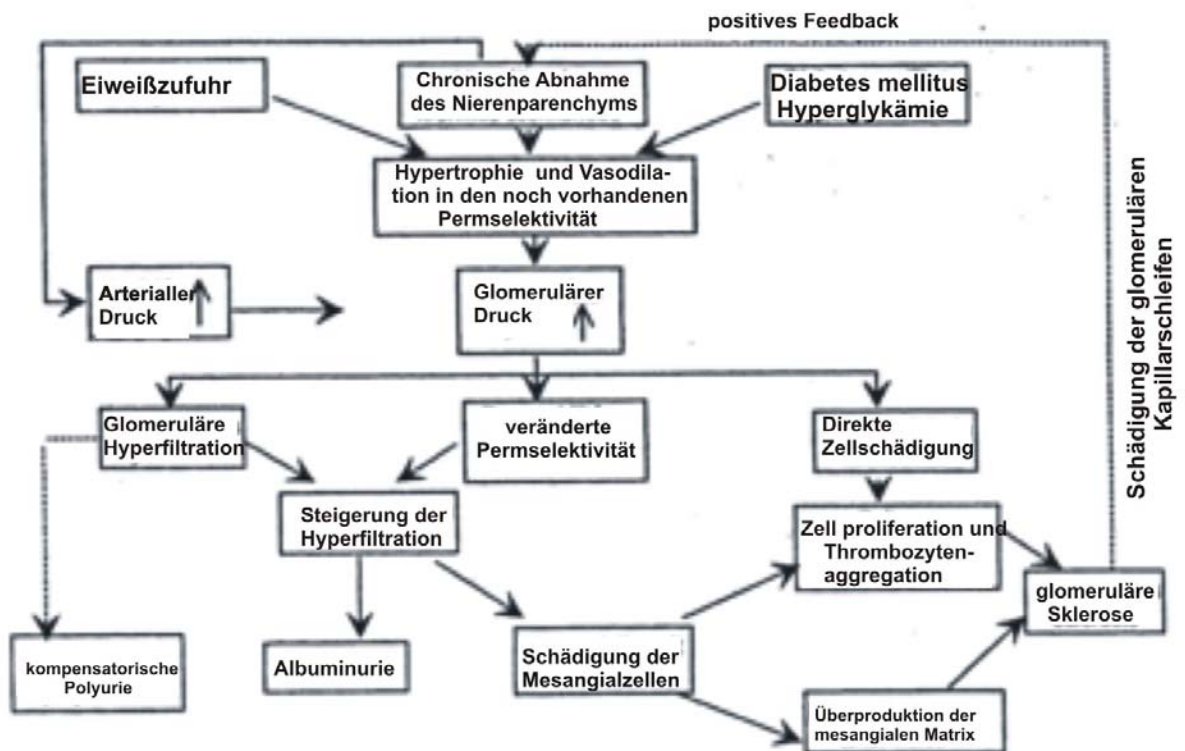


Abb. 5. 7. Entstehungsprozess und Folgen der Hyperfiltration

## 5. 2. TUBULÄRE FUNKTIONEN UND DEREN STÖRUNGEN

Im Gegensatz zum 180 Liter Plasma-Ultrafiltrat wird 1-1,5 Liter Urin pro Tag ausgeschieden. Die Zusammensetzung, pH und das spezifische Gewicht des Urins weicht von denen des Filtrats ab. Diese Abweichungen sind die Ergebnisse der tubulären Funktionen (Transportprozesse, Hormonproduktion, auf die Tubuli ausgeübte hormonale Wirkungen). Bei Störungen der tubulären Funktionen ist mit Veränderungen dieser Parameter zu rechnen.

### 5. 2. 1. PRIMÄRE STÖRUNGEN DER TUBULÄREN FUNKTIONEN

Zum Teil der Fälle geht es um **angeborene** Störungen, wenn eine oder andere tubuläre Funktion (Transportfunktion, Hormonproduktion, hormonale Wirkung usw.) bei völlig normaler GFR isoliert oder kombiniert, aber auf hereditärer Grundlage unzureichend gewährleistet wird. Die wichtigsten Formen sind:

- *Renale Glukosurie*: Im Normalfall wird die nicht in exzessiver Menge filtrierte Glukose in den proximalen Tubuli nahezu vollständig resorbiert. Die Resorptionskapazität der Tubuluszellen ist aber unterschiedlich: in einigen hört die Resorption früher auf, in anderen nur bei einer höheren Glukosekonzentration. Damit lässt sich das absolute und das relative Maximum der Transportkapazität bei der Glukoseresorption (Nierenschwelle für Glukose) erklären. Beim mittleren Konzentrationsbereich erscheint die Glukose im Urin, die Ausscheidung der Glukose läuft jedoch erst nach dem Erreichen des absoluten Maximums parallel zur weiteren Erhöhung der Plasmakonzentration ab. Die isolierte Störung der relativen Schwelle hat auch bei einem gemäßigten Anstieg des Blutzuckerspiegels Glukosurie zur Folge, aber letztendlich bleibt die absolute Schwelle normal. In anderen Fällen ist die Resorption der Glukose völlig unmöglich. Es kann selbst ohne Hyperglykämie zur kontinuierlichen Glukosurie kommen, was nicht nur ein diagnostisches Problem bedeutet, sondern auch eine kontinuierliche Polyurie, die Gefahr der Exsikkose, Kalorienverlust und die Neigung zur Hypoglykämie und zur Hungerketose nach sich zieht. Die Kombination der renalen Glukosurie mit der Störung der Galaktoseresorption ist ebenfalls bekannt.

- *Renale Phosphaturie*: Da die P-Clearance geringer ist als die Kreatinin-Clearance, erfolgt insgesamt eine Phosphatresorption. Die renale Phosphaturie kann als Folge von einem Transportdefekt der Tubuluszellen auftreten, die gegen aktives Vitamin D (= gegen 1,25-DHCC = 1,25-Dihydroxycholecalciferol) resistent sind (eventuell denen es an 1,25-DHCC mangelt), sowie wegen PTH (Parathormon)-Überfunktion oder angestiegener PTH-Sensibilität. Die PTH-abhängige Variante lässt sich durch 1,25-DHCC nicht normalisieren. Sie geht mit Hypophosphatämie, folglich mit der Hemmung der Knochenbildung und renaler Rachitis einher. Sie kann auch als Begleiterscheinung des Fanconi-Syndroms vorkommen.

- *Renale Aminoazidurien*: Die Energie zuführenden Enzyme von den Bürstensäumen der Tubuluszellen sind für die Aminosäureresorption in Richtung basolateraler Membran unentbehrlich. Die Insuffizienz oder Überlastung der Enzyme führt zu Störungen der Resorption von Aminosäuren. Die Cystinurie - die Störung der tubulären Resorption von Cystin (und meistens Lysin, Ornithin, Arginin) - verursacht die Bildung von Cystin-Steinen. Die unzureichende Tryptophan-Resorption kann zur Hartnup-Krankheit (s. Störungen des Aminosäurestoffwechsels) und zu Pellagra (Niacinmangel) führen.

- *Renale tubuläre Azidosen (RTA) (s. noch 6.2.2.1.)*: sind mit metabolischer Azidose einhergehende tubuläre Transportstörungen. Bekannt sind folgende Formen:

- **RTA Typ I**: Die Exkretion der H-Ionen in den distalen Tubuli erfolgt unzureichend, und die Azidifikation des Harns kann nicht bewerkstelligt werden (deshalb ist der pH des Harns  $> 5,5$ ). Neben der hyperchlorämischen Azidose (die verminderte Exkretion von  $H^+$  bedeutet die herabgesetzte Resorption von regeneriertem Bikarbonat, s. Kapitel über die pH-Regulation) können auch

Hypokaliämie (statt  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Austausch gesteigerter  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Austausch und K-Verlust), Na-Verlust und Hyposthenurie (s. später) auftreten.

- **RTA Typ II:** Die Resorption von Bikarbonat in den proximalen Tubuli erfolgt nicht ausreichend, und es kommt zur Herausbildung von metabolischer Azidose. Der pH des Harns kann aber bei einer schweren Azidose unter 5,5 sinken. Die RTA Typ II kann durch Fructoseintoleranz, Myeloma multiplex im Frühstadium oder durch intestinale Malabsorption direkt oder indirekt hervorgerufen werden.

- **RTA Typ III:** ungeklärt.

- **RTA Typ IV:** kommt bei hyporeninämischem Hypoaldosteronismus (verhältnismäßig häufig, z.B. bei Diabetes mellitus, interstitieller Nephritis, NSAID(= non-steroidal antiinflammatory drug = nichtsteroidaler Entzündungshemmer)-Wirkung, ACE (= angiotensin-converting enzyme)-Hemmer, Schleifendiuretika) oder bei Aldosteron-Resistenz (z. B. Verschluss der Tubuli, Sichelzellenanämie) vor; geht mit Hyperkaliämie und hyperchlorämischer Azidose einher, aber der Harn kann azidifiziert werden.

- *Fanconi-Syndrom:* ist eine entweder auf die proximalen Tubuli beschränkte oder das ganze Nephron betreffende komplexe Resorptionsstörung. Charakteristisch sind Glukosurie, Aminoazidurie (verschiedener Aminosäuren), Phosphaturie, Bikarbonat-Verlust, RTA Typ II, Na-Verlust, (bei der proximalen Form sogar K-Verlust), Ca-Verlust, Polyurie, Azidose. Bekannt ist auch die erworbene Form, verursacht durch 6-Mercaptopurin, Tetrazykline, Schwermetallvergiftungen, Myeloma multiplex, Amyloidose, Vitamin-D-Mangel, kann aber auch in transplantierte Niere vorkommen.

- *Renale Rachitis:* charakterisiert durch 1-Hydroxylase-Mangel, wodurch die Bildung der aktiven Form von Vitamin-D (1,25-DHCC) gehemmt wird. Die Folgen sind Vitamin-D-resistente Rachitis und Knochenveränderungen.

- *Renaler Diabetes insipidus:* Trotz der Anwesenheit von endogenem oder exogenem ADH (= Antidiuretisches Hormon) — auf Grund seiner Ineffektivität — erfolgt die Harnkonzentrierung nicht, unabhängig von dem osmotischen Druck wird ständig verdünnter Harn ausgeschieden. (Bei einem eigentlichen Diabetes insipidus kann die Konzentrierung durch Verabreichung von ADH ausgelöst werden.) Den renalen Diabetes insipidus können Exsikkose, Appetitlosigkeit, Kachexie, bzw. später chronische Niereninsuffizienz begleiten.

In anderen Fällen geht es um eine **erworbene** Störung, z. B. Hypoxien, tubulointerstitielle Nephropathien. Die Störungen des Nephrons betreffen primär die Tubuli. Manchmal entsteht die erworbene Tubulopathie infolge kongenitaler Störungen von nicht-renalen Enzymen (z. B. Oxalat).

- Hypoxämische/anämische/Stagnationshypoxie: Bei der Hypoxie der Niere bzw. im Frühstadium der Abstoßung von transplantierte Niere können als Zeichen der Beschädigung der nicht spezifischen Tubulusfunktion Polyurie mit Hyposthenurie (s. später), Na-Verlust, eventuell Glukosurie, Aminoazidurie, Proteinurie, Verlust an Bikarbonat auftreten, dann kommt es (beim Ausstoßen) wegen starker Abnahme der GFR zur Oligurie.

- Stoffe, die akute tubulointerstitielle Nephritis und Tubulusschädigung verursachen: Pilzgift, Wirkung und Nebenwirkung von Medikamenten (Sulfonamide, Penizillin, Thiazide, Phenylbutazon usw.), Infektionen, nichtspezifische Hypersensitivitätsreaktionen.

- Tubulointerstitielle Nephritis als chronische Medikamentennebenwirkung: Phenacetin(!), NSAID–Analgetika (Analgetikanephropathie).

- Stoffwechselstörungen:
  - *Urat-Nephropathie*: kommt in akuter und in chronischer Form vor. Am meisten bei Gicht, oder begleitend bei myelo- und lymphoproliferativen Krankheiten, Epilepsie, Hitzschlag und verschiedenen Nekrosen. Die Tubulusfunktionen ändern sich wie bei der Hypoxie. Neben der Obstruktion der Tubuli kann es zur interstitiellen Fibrose, Urolithiasis, dann zur chronischen Schädigung des Parenchyms und zur Niereninsuffizienz kommen.
  - *Oxalat/Glyoxylat*: Die die Glycolsäure-Glyoxylsäure-Oxalsäure-Umwandlung betreffenden Stoffwechselwege (Teilprozesse des Metabolismus verschiedener Aminosäuren, der Ascorbinsäure und des Ethylenglykols) werden durch mehrere Enzyme gewährleistet. Haben diese Enzyme Defekte oder mangelt es an diesen Enzymen, dann kommt es bei Belastung (z.B. über Nahrungszufuhr) mit diesen Säuren (auf "erworbene" Weise) zur Elimination von Oxalat und Glyoxylat. Dabei können diese Substanzen in den Tubuli (vor allem bei niedrigem pH) wegen schlechter Solubilität ausgefällt werden, die Tubuli und das Parenchym beschädigen, außerdem Urolithiasis, später als Folge Nephrokalzinose und chronische Niereninsuffizienz verursachen. Die häufigsten der so erworbenen Formen sind:
    - 1) Ethylenglykol (Gefrierschutzmittel)-Vergiftung
    - 2) Gastrointestinale Störungen (Bypass, Darmresektion, Pancreatitis chronica, Zirrhose), wenn wegen Malabsorption von Fetten mehr freies Oxalat vom Darm absorbiert wird
    - 3) Überdosierung von Vitamin-C (bei Enzymmangel sogar ein gemäßigter Überschuss!) verursacht die Elimination von Oxalat und Glyoxylat
    - 4) Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangel (dieses Vitamin ist das Koenzym der Umwandlung von Glyoxylsäure in Glycin)
  - *Hypokaliämie*: ruft vor allem in den proximalen Tubuli Vakuolisierung und Funktionsstörung hervor, und als Folge kann auch eine multivesikuläre Läsion der Papille auftreten.
  - *Hyperkalzämie*: Im Falle von Myeloma multiplex, PTH-Überproduktion, Vitamin-D-Intoxikation, Knochenmetastasen, Sarkoidose ist der Serum-Ca-Spiegel erhöht, die Mitochondrien der Tubuluszellen werden beschädigt, und es kann zu Ca-Ablagerungen an den beschädigten Membranen, an den Zellfragmenten kommen. Die Kalzifikation in den Tubuli, in Gefäßen und in den Glomeruli und die Steinbildung führen zu chronischer Niereninsuffizienz.
- Durch immunologische Störungen und Immunkomplex ausgelöste tubulointerstitielle Nephritiden: systemischer Lupus erythematosus, Kryoglobulinämie, Sjögren-Syndrom. Antikörper können auch gegen die Basalmembran des Tubulus produziert werden.
- Störungen, die bei neoplastischen Prozessen auftreten: Tumoren können direkt ins Nierengewebe eindringen, der Serum-Ca- und Serum-Urat-Spiegel steigt an, Amyloid und abnormale Proteine werden eliminiert, und Chemotherapie sowie Bestrahlung können bei der Nierenschädigung mitwirken. Bei Myeloma multiplex entsteht eine massive Proteinurie, häufig in Begleitung von akuter oder chronischer Niereninsuffizienz.

- Tubulusschädigung wegen Fibrose, Kompression, Tubulusverschluss (z. B. Hämoglobin-Zylinder)

All diese Faktoren rufen primär isolierte oder kombinierte Störungen der Tubulusfunktionen hervor, aber ursprünglich bei normalen Filtrationsfunktionen (später kann auch die Filtration gestört werden). Diese Veränderungen können in dem Sinne als sekundär aufgefasst werden, dass sie auf bekannte Gründe zurückzuführen sind, als primär in dem Sinne, dass ihnen keine Nierenveränderung vorangeht.

### 5.2.2. SEKUNDÄRE (ADAPTIVE) STÖRUNGEN DER TUBULUSFUNKTIONEN

Bei primären Filtrationsveränderungen soll sich die Funktion des zum gegebenen Glomerulus gehörenden Tubulus adaptiv verändern, d. h. sie soll sich den veränderten Aufgaben anpassen. Wenn die Menge des Filtrats geringer wird (bei physiologisch vermindertem Plasmavolumen und herabgesetzter Nierendurchblutung), ermöglicht die langsamere intratubuläre Flüssigkeitsbewegung eine relativ gesteigerte Resorption, die die Normalisierung des Plasmavolumens kompensatorisch fördert, und die Harnmenge mindert.

Ist aber die SNGFR höher, wird der Überschuss nicht vollständig eliminiert (es würde einen riesigen Elektrolyt- und Wasserverlust bedeuten). Die Transportprozesse werden folglich gesteigert. Trotzdem, dass die Resorption ansteigt, wird der Überschuss nicht einmal vollständig resorbiert (bei Resorption des ganzen Überschusses würde sich die Ausscheidungsfunktion im Verhältnis zur Filtration verschlechtern, so würde die Resorption keine Kompensationsmöglichkeit gewährleisten). So kann sich die Menge der jeweils eliminierten Substanz in den einzelnen Nephronen adaptiv erhöhen, die trotz der verminderten Nephronenzahl eine ungefähr normale Gesamtelimination ermöglicht. Die adaptive Änderung der Tubulusfunktionen ist bei den Kompensationsmechanismen der beschädigten Niere von Bedeutung.

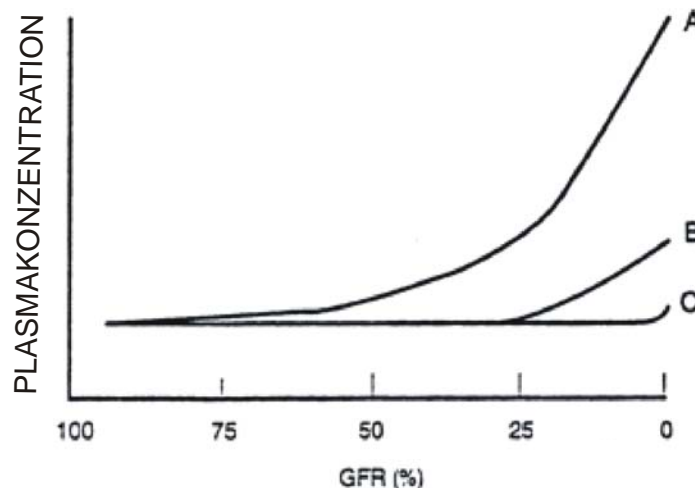


Abb. 5.8. Verschiedene tubuläre Adaptationstypen. Bei Substanz "C" erfolgt die tubuläre Adaptation sehr gut: die Plasmakonzentration wird sogar bei minimaler GFR aufrecht erhalten (z. B. Na, K). Weniger gut erfolgt sie bei der Gruppe "B" (H-Ion, Phosphat), und bei der Gruppe "A" gibt es praktisch keine tubuläre Adaptation (z. B. Harnstoff, Kreatinin).

Die adaptiven Veränderungen betreffen nicht alle Substanzen gleich, z. B. wirkt die tubuläre Adaptation auf die Veränderung der Na-Resorption (auf die Mäßigung der Resorption des mit erhöhter SNGFR filtrierten Überschusses), auf die K-Sekretion sehr gut; der Plasma-Spiegel dieser Stoffe bleibt sogar bei deutlich herabgesetzter GFR (5-20

ml/min) normal. Weniger wirkt die Adaptation auf Phosphat und H-Ionen; der Plasmaspiegel dieser Substanzen erhöht sich sogar bei gemäßigter GFR-Verminderung. Es gibt keine tubuläre Adaptation für N-haltige Abbauprodukte (Abb. 5.8.)

Die tubuläre Adaptation ist ein sehr fein reguliertes Phänomen, hinter dem bei jeder betroffenen Substanz wichtige Regulationsfaktoren stehen, z. B. bei Na der Anstieg endogener natriuretischer Substanzen, bei K die unverhältnismäßig geringe Herabsetzung von Aldosteron (das zur Elimination von Na herabgesetzt werden sollte), bei Phosphat die Steigerung der Parathormon-Sekretion (Abb. 5.9.) usw. Diese Adaptation bedeutet in Bezug auf die ganze Niere die Änderung der gesamten Harnmenge, die Abnormität der Konzentrierungs- und Verdünnungsfähigkeit der Nieren, Retention von weniger adaptierbaren Substanzen, und die Insuffizienz des pH-Regulierungsvermögens. Natürlich ist jede Art von Adaptation limitiert: die Adaptation reicht für eine Belastung nicht mehr aus, die die normale Belastung übertrifft.

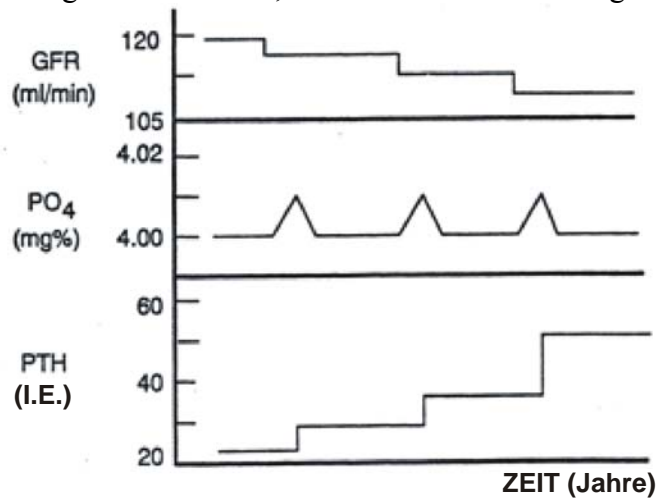


Abb. 5.9. Mit der stufenweisen Verminderung steigt der Phosphat-Spiegel wieder an, aber der stufenweise kompensatorische Anstieg des Parathormons schiebt den jeweiligen Phosphat-Spiegel immer wieder in den normalen Bereich zurück.

### 5. 3. GEMISCHTE (GLOMERULÄRE UND TUBULÄRE) STÖRUNGEN

#### 5. 3. 1. DIE VERÄNDERUNGEN DER HARNMENGE

**Oligurie:** Die tägliche Harnmenge unter 4-500 ml. Die täglich auszuscheidende Menge von harnpflichtigen Substanzen kann bei einer maximalen Harnkonzentrierung (gegen 1200-1300 mOsm/kg) ungefähr in 4-500 ml Flüssigkeit eliminiert werden. Ist die Harnmenge geringer, werden harnpflichtige Substanzen sogar bei absolut gesunden Nieren zurückgehalten. Selbstverständlich kommt es wegen unzureichender Harnkonzentrierung auch bei einer größeren Harnmenge zur Retention. **Anurie:** Die tägliche Harnmenge ist weniger als 50 ml (gegebenenfalls gleich Null). Bei der Entstehung der Oligurie kann eine niedrige GFR sowie eine gesteigerte tubuläre Resorption (bzw. die Kombination von beiden) mitwirken.

**Polyurie:** Die ungefähr 2 Liter pro Tag übersteigende Harnmenge. Bei gesteigerter Flüssigkeitsaufnahme (primäre Polydipsie) wird die sekundäre Polyurie als physiologisch angesehen, sie kann theoretisch bis zum Maximum der Wasserausscheidungsfähigkeit (gegen 30 l pro Tag = 1,2 l pro Stunde) ansteigen. Im Falle von primärer Polyurie ist der Durst schon eine Konsequenz, wodurch die Flüssigkeitsaufnahme sekundär gesteigert wird. Zur primären Polyurie kommt es bei

Diabetes mellitus, Diabetes insipidus, mit Polyurie kompensierender Phase der chronischen Niereninsuffizienz, Abnahme der tubulären Na- und Wasserresorption bei verschiedenen erworbenen Tubulopathien, nach Verabreichung von Diuretika usw.

#### WIRKUNGSMECHANISMEN VON DIURETIKA

Jedes Diuretikum verursacht eine Art *Tubulusfunktion-Veränderung*. Die Steigerung der Diurese ist theoretisch auch durch *Steigerung der Filtration* möglich (von mehr Filtrat bleibt relativ mehr in den Tubuli, das auf ähnliche Weise wie osmotische Diuretika wirkt), aber es gibt keine Medikamente, die gut zu gebrauchen wären. Der theoretische Nachteil dieser Methode ist übrigens die Gefahr der auf Grund der Hyperfiltration entstehenden Glomerulusschädigung.

*Osmotische Diuretika* (z. B. Mannitol): Sie werden in den Tubuli nicht oder minimal resorbiert. Sie binden Wasser an sich, so gelangt mehr Volumen (mit niedrigerer Na-Konzentration) ans Ende des proximalen Kanals, die Passage durch die Henle-Schleife erfolgt schneller, und die Salzresorption nimmt im aufsteigenden Schenkel ab. Im absteigenden Schenkel ist die passive Wasserausströmung geringer. Mehr Wasser und Elektrolyt gelangt in den distalen Tubulus, wo die Resorption von NaCl (und von  $\text{NaHCO}_3$ ) gesteigert werden kann, die Exkretion von K- und H-Ionen steigt aber an. Es kann zu Hypokaliämie und Alkalose kommen.

*Schleifendiuretika* (z. B. Furosemid): verhindern die Salzresorption im aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife. Folglich nimmt der osmotische Gradient ab, weniger Wasser strömt passiv aus dem absteigenden Schenkel heraus. Mehr Elektrolyte und Wasser gelangen in die distalen Kanäle. Des Weiteren entspricht ihre Wirkung der von osmotischen Diuretika. Die Harnmenge (Minutendiurese) kann in wenigen Minuten um das 20-25ste ansteigen.

*Carboanhydrase-Hemmer* (z. B. Acetazolamid): verhindern an der luminalen Seite der proximalen Kanäle die Bildung von Kohlensäure und dadurch die Resorption von Bikarbonat. Das zurückgebliebene Bikarbonat wirkt als osmotisches Diuretikum. Wegen dem Bikarbonat-Verlust kann es zur Azidose, und wegen der zum Teil gesteigerten Aktivität der distalen Tubuli auch zur Hypokaliämie kommen.

*Thiazide*: hindern die Resorption von Kochsalz (und von Wasser) ( $\text{NaCl}$  wird statt  $\text{NaHCO}_3$  ausgeschieden); 3-5 % vom filtrierten Kochsalz/Wasser wird eliminiert, aber es kommt zum K-Verlust.

*Epitheliale Na-Kanal-Blocker* (z. B. Amilorid): hindern die Na-Aufnahme an der luminalen Oberfläche der Epithelzellen des distalen Tubulus, und erzeugen  $\text{H}^+$ - und K-Retention. Verfügen über eine gemäßigte Wirkung.

*Spirolakton-Derivate*: Wegen ihrem Aldosteron-Antagonismus nimmt die Kochsalz-Resorption der distalen Tubuli ab, das zurückgehaltene Kochsalz wirkt als osmotisches Diuretikum. Die Elimination von K kann sich auch vermindern, was gegebenenfalls die Gefahr einer schweren Hyperkaliämie nach sich zieht.

Ein gemeinsames Charakteristikum aller Diuretika ist, dass sie nicht auf Wasser/Volumen wirken, sondern als *Saluretikum* die tubuläre Ausscheidung von Kochsalz steigern, die Ausscheidung des Wassers folgt erst danach. Ihre Wirkung geht im allgemeinen mit der Einschränkung der Verdünnungs- und Konzentrationsfähigkeit (sie verursachen Hyposthenurie). Das ausgeschiedene Kochsalz und Wasser ist eigentlich ein nicht resorbiertes Filtrat, stammt also aus der vasculären Bahn. Diuretika vermindern demnach in erster Linie das intravaskuläre Volumen, es ist nur sekundär, dass als Ersatz aus dem Extrazellulärraum (aus dem Interstitium oder von anderen Bereichen des Organismus) Flüssigkeit mobilisiert wird, und so wird die Menge des lokalen Ödems vermindert. Die Menge der intrazellulären Flüssigkeit (z. B. bei Hirnödemen) ist auf solche Weise schwer zu mindern.

### **5.3.2. STÖRUNGEN DER HARNVERDÜNNUNG UND DER HARNKONZENTRIERUNG**

Der osmotische Druck des Filtrats beträgt ungefähr 280-300 mOsm/kg, was 1,010-1,012 spezifischem Gewicht entspricht. Damit im Vergleich kann das spezifische Gewicht des Harns bei der Konzentrierung viel größer sein, ungefähr 1,030-1,035 (1200-1300 mOsm/kg), bei der Verdünnung kann es aber den niedrigen Wert von 1,001 (60-80 mOsm/kg) erreichen. Im Hintergrund ist das „Haarnadel“-Gegenstromsystem der Henle-Schleife das Wichtigste, das mit der Funktion der Henle-Schleifen verbunden

ist. Im normalen Fall wird von der Menge des in den Sammelrohren wirkenden ADH-s bestimmt (die so gegebenen Grenzwerte sind 1,001-1,035), wie stark die Konzentrierung oder die Verdünnung erfolgt. Die möglichen Grenzwerte der Konzentrierung und der Verdünnung hängen jedoch nicht vom ADH ab, sondern von den Funktionen der Tubuli, vor allem von der Kochsalz-Resorption im aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife (der keine Wasserresorption folgt).

Am Ende des proximalen Tubulus weicht die Zusammensetzung der Inhalte von der des Filtrats ab, ihr spezifisches Gewicht ist aber gleich. Hierher gelangt nur 30% des Filtrats. Auf Grund des Wasserausstroms mindert sich die Harnmenge im absteigenden Schenkel der Henle-Schleife um das 20% des Filtrats, der osmotische Druck steigt deutlich an. Die Ausströmung des Wassers erfolgt passiv, als Folge der aktiven Kochsalz-Resorption (ohne Wasser) im aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife, was den osmotischen Druck im Interstitium steigert. Im aufsteigenden Schenkel ändert sich das Volumen nicht, aber wegen der Kochsalz-Resorption nimmt der osmotische Druck ab, und das spezifische Gewicht erreicht den maximal verdünnten Wert von 1,001. Der osmotische Druck ändert sich nicht nur in den Schenkeln der Henle-Schleife, sondern auch im Interstitium und in dessen Gefäßen. Ein osmotischer Rinden-Mark-Gradient entsteht in Bezug auf die ganze Niere, wobei das größte spezifische Gewicht auf die medulläre Region fällt. Es gibt zwar im distalen Tubulus eine Aldosteron-abhängige Kochsalz- und Wasserresorption, ans Ende kann jedoch eine maximal verdünnte Flüssigkeit gelangen, die insgesamt einem Sechstel (16%) des Filtrats entspricht (diese Flüssigkeit wird fakultativ entweder resorbiert oder nicht, wenn schon, dann vor allem in den Sammelrohren und weniger in den distalen Tubuli). Wenn das Sammelrohr praktisch impermeabel ist, dann wird diese große, verdünnte Flüssigkeitsmenge als Urin ausgeschieden (mit dem spezifischen Gewicht von 1,001, höchstens 30 l pro Tag, was das Maximum der täglichen Wasserelimination ist). Wird dieses Sammelrohr mit Hilfe von ADH durch die Aquaporine (Wasserkanäle) permeabel, dann strömt Wasser bis zum Interstitium, das in Richtung Medulla immer mehr hyperosmolär ist, und so wird wenig, jedoch konzentrierter Harn (mit dem spezifischen Gewicht von 1,035, 500 ml pro Tag, 3% der GFR) ausgeschieden. (Abb. 5. 10.)

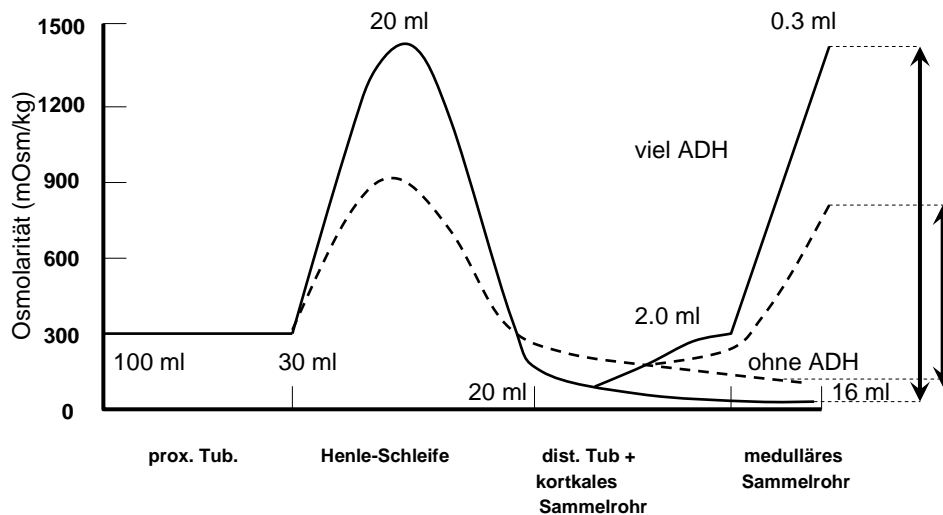


Abb. 5.10. Die Änderung des osmotischen Druckes und der Volumina der Tubulus-Inhalte nach der Länge des Nephrons. Fehlt es an ADH, wird viel (16% des Filtrats) und verdünnter Harn gebildet. Gibt es viel ADH, wird wenig (0,3% des Filtrats) und konzentrierter Harn ausgeschieden. Die möglichen Grenzwerte der Konzentrierung und der Verdünnung entscheiden sich in der Henle-Schleife: an ihrer Spitze ist der Inhalt konzentrierter, am Ende des aufsteigenden Schenkels verdünnter als das Filtrat (bei andauernder Konzentrierung häuft sich in der Medulla Harnstoff an, dessen passive Rediffusion den osmotischen Druck in der Haarnadelkurve weiter steigert). Im distalen Tubulus ist die Abweichung davon noch gemäßigt, ob der Endharn verdünnt oder konzentriert sein wird, eine richtige Abweichung gibt es nur in dem Sammelrohr — an diesen Orten wirkt das ADH. Bei Hyposthenurie (gestrichelte Linie) sind die Konzentrationsänderungen in der Henle-Schleife geringer, und der osmotische Gradient der ganzen

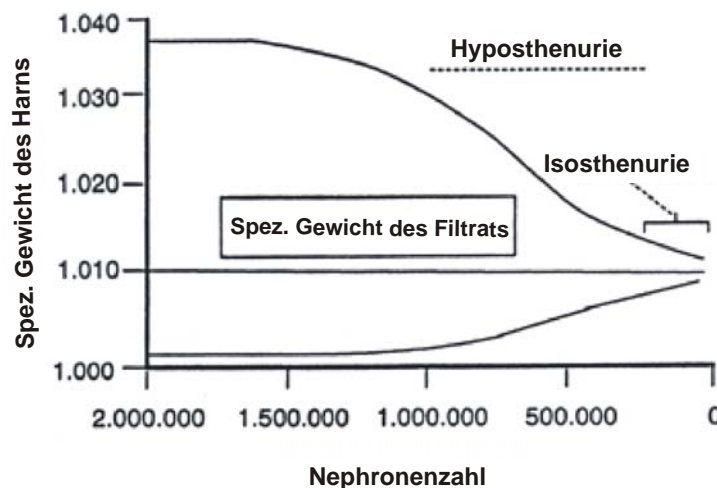


*Niere wird weniger. Die in der Abbildung angegebenen ml-Werte beziehen sich auf eine normal funktionierende Niere.*

Es ist nachvollziehbar, dass die renalen Mechanismen der Verdünnung und der Konzentrierung *miteinander verbunden sind*: ein koordinierter Mechanismus erzeugt den corticomedullären Konzentrationsgradienten, der den möglichen Grenzwert des Konzentrations- und des Verdünnungsvermögens zugleich bestimmt. Freilich läuft der Prozess auf die gleiche Weise ab, unabhängig davon, ob am Ende viel mehr verdünnter oder wenig konzentrierter Harn ausgeschieden wird (dies entscheidet sich erst bei dem letzten Schritt, von ADH bewirkt).

Fehlt es an ADH, dann sind bei gesunder Niere Konzentrierungsstörungen zu erwarten: das spezifische Gewicht des Harns bleibt ständig im Verdünnungsbereich (Diabetes insipidus). Wird aber zu viel ADH produziert, passiert das Gegenteil: die Fähigkeit zur Verdünnung wird verloren. Diese Zustände beeinflussen den osmotischen Gradienten der ganzen Nieren primär nicht.

Nimmt jedoch der osmotische Gradient ab, erfolgt die Konzentrierung nicht einmal bei einer maximalen ADH-Wirkung, und die Verdünnung vollzieht sich nicht einmal bei totaler Hemmung von ADH normal: der Bereich des spezifischen Gewichtes zwischen 1,001-1,035 wird eingeschränkt (z. B. auf 1,004-1,020), und nähert sich dem spezifischen Gewicht des Filtrats. Dieser Zustand ist die **Hyposthenurie**. Asthenurie (oder Isosthenurie) wird die schwerste Störung des Konzentrierungs- und Verdünnungsvermögens, wenn das spezifische Gewicht des Harns von dem des Filtrats keine Abweichung aufweist (seine Zusammensetzung ist aber unterschiedlich) (Abb. 5.11.). Wenn schon das spezifische Gewicht des Filtrats abnormal hoch ist, z. B. 1,030, dann wird dieser Wert als Grundlage genommen: bei Hyposthenurie kann der Bereich z.B. zwischen 1,024 – 1,040 liegen (d.h. statt der normalen 34 Einheiten vom spezifischen Gewicht liegt der Bereich der Verdünnung-Konzentrierung nur bei 16 Einheiten). Das extrem hohe spezifische Gewicht widerspricht einer Hyposthenurie ebenso nicht, wie z. B. bei Diabetes mellitus.



*Abb. 5.11. Entstehung von Hyposthenurie und Isosthenurie: das spezifische Gewicht des Harns weicht von dem des Filtrats sowohl während der Verdünnung als auch während der Konzentrierung immer weniger ab.*

Obwohl die Einschränkung der Konzentrierungsfähigkeit im allgemeinen früher wahrgenommen wird (im normalen Fall liegt das spezifische Gewicht des Harns eher in diesem Bereich, seltener im Verdünnungsbereich, der sowieso relativ eng ist), erfolgt

die Einschränkung der Funktion immer in zwei Richtungen: sie betrifft immer auch die Verdünnungsfähigkeit. Die Störung der Konzentrierung kann auch als Störung der Wasser-Retention, und die der Verdünnung als Hindernis für die Wasser-Eliminationsfähigkeit aufgefasst werden. Klinisch gesehen kann die Einschränkung beider Prozesse schwere Folgen nach sich ziehen.

Hyposthenurie kann durch alles verursacht werden, was den Rinden-Mark-Konzentrationsgradienten mindert:

- Hemmung der Na-Resorption (Diuretika, natriuretische Faktoren, Hypoxie)
- Im proximalen Tubulus zurückgebliebene Glukose, und dadurch die Erhöhung der Flüssigkeitsmenge in den Tubuli, und Beschleunigung der tubulären Strömung (**osmotische Diurese**)
- Das "Auswaschen" der medullären Hyperosmolarität bei relativ gesteigerter medullärer Durchblutung (Pyelonephritis, Schockniere)
- Der Gradient sinkt auch ab, wenn die Menge des Filtrats einzelner Nephronen (SNGFR) ansteigt (gesteigerte intratubuläre Flüssigkeitsbewegung)
- Der Gradient sinkt gemäßigt in dem Fall ab, wenn die gesamte Filtration deutlich abnimmt (im absoluten Sinne ist weniger Salzresorption für die Ausbildung des Gradienten möglich)
- Der Gradient sinkt auch dann ab, wenn sich die Anzahl der funktionsfähigen Nephronen stark vermindert

Aus den Letzteren folgt, dass jede Form von Hyposthenurie den Verlust an Wasser und Salz (oder die Störung ihrer Retention) bedeutet, was - solange das Volumen des Harns ausreichend/groß ist - vor allem eine Neigung zur Einschränkung des Extrazellulärraums, zur Hypovolämie, zu hypovolämischen Folgen, und zur Exsikkose hervorruft (der Intrazellulärraum wird dadurch unmittelbar nicht beeinflusst). Indessen besteht auch eine Störung der (Salz-) Wasserelimination, und der Patient ist auch gegen Wasserbelastungen wehrlos (Neigung zur Hypotonizität). In Folge von größeren Salzbelastungen (hauptsächlich in einer späteren Phase) kann es aber zur Wasser- und Salzretention (Serum-Na und das Volumen steigt an) in den Gefäßen und im Interstitium kommen, was Blutdruckanstieg (Blutdruckkrise) und generalisiertes Ödem verursachen kann.

*Die Hyposthenurie geht oft mit der Veränderung der Harnmenge einher:* die Harnmenge vom einzelnen Nephron steigt auf jeden Fall an, aber die Menge des Endharns kann- von der Anzahl der funktionierenden Nephronen und vom Ausmaß der GFR abhängig - sowohl mehr als auch weniger sein, also Polyurie und Oligurie kann ebenfalls vorkommen. Obwohl sich die SNGFR erhöht, kann die gesamte GFR deutlich niedriger sein als im normalen Fall. Demgegenüber kann die Harnmenge der einzelnen Nephronen (wegen unzulänglicher tubulärer Verarbeitung des Filtrats) in dem Maße ansteigen, dass die Menge des Endharns die normale Menge anfangs übertrifft. So entsteht trotz einer niedrigen GFR eine Hyposthenurie mit Polyurie.

Die Polyurie mit Hyposthenurie ist insofern auch als Kompensation der herabgesetzten Ausscheidungsfunktion zu betrachten (obwohl sie einen Wasser- und Salzverlust erzeugt), wenn sie auf dem Anstieg der SNGFR beruht. Bei normaler SNGFR kann eine, primäre Tubulus-Dysfunktionen (z. B. anämische Hypoxie, Funktionsstörungen der Tubuli im hohen Alter) begleitende hyposthenurische Polyurie nicht als Kompensation, sondern einfach als (Wasser- und) Salzverlust der Nieren

angesehen werden. In beiden Fällen nimmt das Extrazellulärvolumen (EZV), und vor allem das Plasmavolumen ab.

Sterben weitere Nephrone ab, kann eine Polyurie nicht bestehenbleiben, sondern es kommt zu einer Oligurie mit Hyposthenurie. Die Oligurie mit Hyposthenurie bedeutet in jedem Fall eine schwere, komplexe Störung der Ausscheidungsfunktion sowie die Zunahme des EZV-s mit Neigung zu Ödemen, wobei das EZV von der Wasser- und Salzaufnahme unkonrolliert abhängt.

### 5. 3. 3. PROTEINURIEN

Die Plasmaproteine sind Makromoleküle mit negativer Ladung an der Oberfläche, und ihre glomeruläre Filtration ist wegen der ebenfalls negativen Ladung der Podozyten und der Filtrationsfläche stark eingeschränkt. Die wenigen, verhältnismäßig kleinen, filtrierte Proteine gelangen größtenteils wieder in die Tubuluszellen, wo sie metabolisiert werden (dies bedeutet für den Organismus gleichfalls einen Proteinverlust). Schließlich gelangt in den Harn weniger Protein als 40-50 mg pro Tag, das (bis zu 200 mg) mit Hilfe der traditionellen einfachen laboratorischen Methoden nicht nachzuweisen ist. Die Proteinurie hat einerseits in der Diagnostik eine wichtige Rolle: im Hintergrund der meisten Proteinurien steckt eine Nierenveränderung; andererseits können die hypoproteinämischen Folgen von Bedeutung sein.

#### FORMEN DER PROTEINURIEN

1) *Praerenale Proteinurie*: im Plasma häufen sich Proteine von kleiner Größe an, deshalb nimmt deren Filtration zu. Die maximale tubuläre Aufnahme wird schnell erschöpft (z. B. Hämoglobin, Albumin, Bence-Jones-Proteinurie bei Myelom). Sekundär können auch die Glomeruli beschädigt werden.

2) *Glomeruläre Proteinurie*: bedeutet die Veränderung des Glomerulusfilters oder des Filtrationsprozesses. Bei Diabetes kann sie als frühes Warnzeichen auftreten, und bei Hypertonie deutet sie auf die Betroffenheit der Nieren hin. Sind die Filterporen verändert, werden meistens auch größere Proteine filtrierte, besonders wenn sich die Selektivität des Filters ändert. Eine bedeutende Menge von Proteinen kann ausgeschieden werden, es kann sogar zu einer Proteinurie kommen, wobei eine Proteinmenge von 2 g/Tag mehrfach (bis zu 50 g) übertroffen wird, z. B. bei nephrotischem Syndrom (hier steigert die Hypoproteinämie die Aktivität der Leber, und erzeugt Hyperlipoproteinämie und erhöhte Gerinnbarkeit — im weiteren werden in Folge der angestiegenen Proteinfiltration die Glomeruli beschädigt, und die Ausscheidungsfunktionen verschlechtern sich progressiv).

3) *Tubuläre Proteinurie*: Eine Störung der aktiven tubulären Transportprozesse (z. B. Hypoxie) verhindert auch die tubuläre Aufnahme der Proteine. Meistens ist die tubuläre Proteinurie gemäßigt (weniger als 2g pro Tag) und bezieht sich auf kleinere Proteine. In minimalem Maße kann auch das aus den Tubuli stammende Protein (Tamm-Horsfall-Protein) in den Harn gelangen.

Es werden *selektive* und *nicht-selektive* Proteinurien unterschieden: die Selektivität bezieht sich auf die Größe/Art des Proteins. Eine Mikroproteinurie bedeutet im allgemeinen eine Mikroalbuminurie (= Albuminausscheidung von 30 bis 300 mg/Tag, wobei relativ kleine Proteine ausgeschieden werden; die Nachweisgrenze der gewöhnlichen Methoden liegt bei 150-200mg/l) z. B. bei Hypertonie, Diabetes im Frühstadium (einige Jahre nach dem Ausbruch). Sie zeigt erst eine leichtere

Glomerulusschädigung: die Tubuli sind nicht mehr fähig, den auf diese Weise filtrierten Überschuss an kleinen Proteinen aufzunehmen. Später (vor allem in Folge des filtrierten Proteinüberschusses, Abb. 5.7.) wird die Glomerulusschädigung verschlechtert und die Proteinurie wird leicht nachweisbar. Bei einer nicht-selektiven (Makro-)Proteinurie gelangen sowohl kleine als auch riesige Proteine in den Harn — dies ist ein Zeichen für die starke Beschädigung der Filtrationsfläche des Glomerulus.

Die sogenannte *orthostatische Proteinurie* wird nicht für pathologisch gehalten, weil sie nur bei aufrechter Körperhaltung wahrgenommen wird, aber in Bettruhe nachlässt (wird durch gesteigerte Lordose und Nierenvenenstauung erklärt, jedoch waren zum Teil der Fälle mit Hilfe von Nierenbiopsie histologische Veränderungen nachzuweisen). Da eine strukturelle Nierenveränderung bei jeder anderen Proteinurie angenommen werden kann (und in diesem Fall auch nicht ausgeschlossen ist), soll man *jede Art* von (sogar die mäßigste) Proteinurie ernst nehmen, und als Zeichen für eine mögliche progressive Nierenschädigung auffassen (im Gegensatz zu bestimmten Formen von auffälligen Pyurien und Hämaturien, die verhältnismäßig mild ablaufen, und einfacher zu behandeln sind).

## FOLGEN DER PROTEINURIEN

Im Verhältnis zum Ausmaß des Proteinverlustes können klinische Folgen des Proteinmangels auftreten: z. B. neben hypoproteinämischem Ödem (und sekundärem Hyperaldosteronismus) auch der Mangel an spezifischen Proteinen, Transportproteinen, Immunproteinen usw., außerdem Anämie, endokrine Störungen, Schwund.

### 5. 3. 4. STÖRUNGEN DER pH - REGULATION

Mit diesen Störungen beschäftigt sich das Kapitel 6.2. (pH-Regulation) eingehend. Das Wesentliche ist dabei die Unzulänglichkeit des tubulären  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Austausches, die sowohl die Bikarbonat-Resorption als auch die Azidifikation des Harns limitieren kann. Die Fähigkeit zur Herstellung von Ammoniak kann ebenfalls eingeschränkt werden. Starke saure Anionen, Sulfat und Phosphat häufen sich im Plasma an.

## 5. 4. NICHT-EXKRETORISCHE NIERENFUNKTIONEN

### DIE ROLLE DER NIERE BEI DER BLUTDRUCKREGULATION

Die Niere wirkt bei der Blutdruckregulation auf zwei Wegen mit (Abb. 2.28):

1.) *Pressorische Wirkungen* mit Hilfe vom RAAS (= Renin-Angiotensin-Aldosteron-System): infolge der Senkung des intrarenalen Druckes kommt es zur Steigerung der Renin-Sekretion. Dieses Enzym spaltet vom in der Leber produzierten Angiotensinogen Angiotensin I ab, das durch die Wirkung von ACE (= angiotensin-converting enzyme) in Angiotensin II umgewandelt wird. Dieses Angiotensin II steigert dann die Produktion von Aldosteron, außerdem verfügt es über eine direkt vasokonstriktorische Wirkung, und steigert auch die Salz- und Wasseraufnahme. Das Aldosteron erhöht das zirkulierende Volumen, so wirkt die Aktivierung von RAAS an zwei Angriffspunkten blutdrucksteigernd. Die Überfunktion dieses Systems ist für die Ausbildung der renovaskulären Hypertonie verantwortlich.

2.) *Depressorische Wirkungen*: Wenn die im Nierenparenchym produzierten Prostaglandin-Derivate und Kinine, bzw. die in der Medulla hergestellten Lipide/Lipoxide in die Zirkulation gelangen, wirken sie vasodilatatorisch. Indessen

hemmen sie die tubuläre Na-Resorption (natriuretische Wirkung), wodurch das Volumen abnimmt. Demnach erzeugen sie auf beiden Wegen eine Blutdrucksenkung. Die ungenügende Leistung dieses Systems kann eine renalparenchymatöse/renoprive Hypertonie verursachen, die auch bei chronischer Niereninsuffizienz oft vorkommt.

#### AUSWIRKUNGEN AUF DAS BLUTBILDUNGSSYSTEM

Die Hypoxie des Nierengewebes führt in den Zellen des juxtatubulären Interstitiums zur Steigerung der Erythropoetin-Produktion. (Das Erythropoetin stimuliert im Knochenmark die Produktion und Freisetzung von roten Blutkörperchen.) Gemäßigte Veränderungen der Nierendurchblutung beeinflussen den Sauerstoffpartialdruck (noch die Erythropoetin-Produktion) des Gewebes nicht, bei hypoxämischer Hypoxie, anämischer Hypoxie oder Stagnation (extremer Stauung in V. renalis) trägt jedoch die niedrige Sauerstoffpartialdruck des Gewebes zur gesteigerten Erythropoetin-Produktion und zur Polyglobulie bei (ausgenommen bei anämischen Fällen, wo es keine Polyglobulie gibt). Eine gesteigerte Erythropoetin-Herstellung kann auch in anderen Fällen vorkommen (z. B. Überschuss an Steroiden, androgene Wirkung). Die herabgesetzte Erythropoetin-Produktion wirkt bei der Ausbildung der schweren Anämie von chronischen Nierenpatienten mit. Durch Verabreichung von Erythropoetin ist also diese Art von Anämie einigermaßen zu mindern.

#### VITAMIN-D - UND Ca-HOMÖOSTASE

Der letzte Schritt bei der Bildung von effektivem Vitamin-D (1,25-Dihydroxycholecalciferol) ist die Hydroxylierung an der  $1\alpha$ -Position. Dieser Prozess erfolgt in der Niere. Die Produktion bzw. Aktivierung des Enzyms  $1\alpha$ -Hydroxylase braucht Parathormon, so setzt die Wirkung des Parathormons (Mobilisierung von Ca aus den Knochen), die die schnelle Regelung des Ca-Spiegels gewährleistet, zugleich auch die langsamere Regelung in Gang (Vitamin-D fördert mit langsamerer Wirkung die Absorption von Ca im Darm, dessen Resorption in den Tubuli, und mobilisiert gleichzeitig auch aus den Knochen Ca: es wirkt also als *D-Hormon*). Bei chronischen Nierenerkrankungen steigert sowohl der Ca-Verlust als auch die  $PO_4$ -Retention die Herstellung des Parathormons (Abb. 5.8.), die sekundäre Hyperparathyreose verursacht schwere Knochenveränderungen, und das Parathormon spielt bei der für diese Fälle charakteristischen, extrem erhöhten Konzentration als urämisches Toxin eine Rolle. Wegen simultaner  $1\alpha$ -Hydroxylase-Insuffizienz der geschädigten Niere treten Vitamin-D-Mangel-Symptome auf. Durch Verabreichung von Calcitriol und Ca sind die Symptome des Knochensystems zu lindern.

Die renale Hydroxylierung kann auch an Position 24. erfolgen, das so hergestellte 24,25-Dihydroxi-Cholecalciferol fördert wahrscheinlich die Kalziumeinbau in die Knochen. Diese Hydroxylierung verläuft vermutlich unabhängig vom Parathormon.

#### STOFFWECHSELFUNKTIONEN

Die Niere trägt zur Aufrechterhaltung des pH-Gleichgewichtes durch ihre Ammoniak-Produktion bei. Das renale Glykogen kann zum Teil in Glukose umgewandelt werden, so kann in bestimmten Fällen (z. B. dauernde Malnutrition, Normalisierung einer Hypoglykämie) neben der Leber auch die Niere bei der Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels eine Rolle spielen. Auch bei der Abbau/Ausscheidung von Insulin ist die Niere von erheblicher Bedeutung. Zum Eiweißstoffwechsel trägt sie vor allem durch die tubuläre Resorption von filtrierten Aminosäuren bei, die ähnlicher Bedeutung ist wie die Resorption der filtrierten Glukose. Beim Fettstoffwechsel wirkt sie unter pathologischen Umständen indirekt mit.

## 5. 5. NIERENINSUFFIZIENZEN

### 5. 5. 1. URÄMIE

#### Begriff:

Das akute Versagen oder die chronische Einschränkung des Ausscheidungsvermögens bewirkt die Erhöhung der Plasmakonzentration von renal auszuscheidenden Substanzen (Urämie=Harnvergiftung), und die Konzentration anderer Substanzen (z. B. Bikarbonat, Ca, Fe) nimmt eher ab. Hormone, die in der Niere ausgeschieden oder metabolisiert werden sollten (z. B. Insulin, Glukagon, Gastrin, Prolaktin) akkumulieren sich. Die Veränderungen betreffen die einzelnen Substanzen nicht in gleichem Maße, sondern je nachdem, was für Adaptationsmechanismen für ihre Ausscheidung zur Verfügung stehen. Mit der Verschlechterung der Ausscheidungsfunktion ändert sich die Konzentration verschiedener Substanzen nicht gleichzeitig. Zuerst steigt — schon bei verhältnismäßig milden Fällen — der Harnstoff-Stickstoff-Spiegel (= BUN = blood urea nitrogen) bzw. der Reststickstoffspiegel (=NPN = nonprotein nitrogen = Nicht-Protein-Stickstoff); dies wird noch nicht als Urämie, sondern nur als *Azotämie* angesehen. Bei einer richtigen Urämie erhöht sich neben BUN auch die Phosphat- und H-Ionenkonzentration, und am Ende des Prozesses tritt Hyperkaliämie auf. Indessen wird die Na-Konzentration von dessen Aufnahme abhängig. Charakteristisch ist die Anwesenheit von urämischen Toxinen und von laboratorischen Zeichen des urämischen Stoffwechsels. Das klinische Bild der Urämie ist demgegenüber viel komplizierter: die Funktion zahlreicher anderer Systeme (Kreislauf, Nervensystem usw.) wird verändert, besonders ausgeprägt bei chronischer Niereninsuffizienz. Die nicht-exkretorischen Funktionen der beschädigten Niere lassen ebenso nach: die renale Produktion oder Wirkung von Hormonen (z.B. ADH-Wirkung) und anderen Substanzen (z. B. PG-Produktion) vermindert sich.

#### Urämische Stoffwechselstörung:

Die urämische Stoffwechselstörung kann durch eine pathologische (diabetoide) Zuckerbelastungskurve und durch verminderten Zuckerverbrauch charakterisiert werden, trotz des erhöhten Insulin-Spiegels, der auf die Anwesenheit eines Insulin-antagonistischen Faktors hinweist. Die Aktivität der Lipoprotein-Lipase lässt nach, der Spiegel bestimmter Lipoproteine (LDL, VLDL) erhöht sich, und der Fettgehalt der Leber steigt an. Der Katabolismus von Eiweißen wird gesteigert (mehr stickstoffhaltige Abbauprodukte werden produziert), die Hypoproteinämie wird ausgeprägt. Der Gewebs- (zelluläre) Stoffwechsel nimmt ab, ein histotoxischer Hypoxie entsprechendes klinisches Bild entsteht. Charakteristisch sind die nicht-spezifische Hemmung von intrazellulären Enzymen (Hyperosmolarität, Azidose, Toxine) und der intrazelluläre Energiemangel. Es kommt zum K-Verlust der Zellen, Na, Wasser und Ca strömen aber ein („sick cell“), das Membranpotential wird vermindert, der Aktivtransport nimmt ab, und die Permeabilität verschiedener Membranen (Zellmembran, seröser Membranen usw.) steigt an. Auch schon wegen der Verminderung der Anzahl der Zellen ist eine relative Zunahme der interstitiellen Flüssigkeit zu beobachten. Einige Symptome (z. B. Störung des Zuckerstoffwechsels) können durch Dialyse gelindert werden, was darauf hindeutet, dass bei ihrer Entstehung (auch) irgendein dialysierbares Toxin eine Rolle gespielt hat.

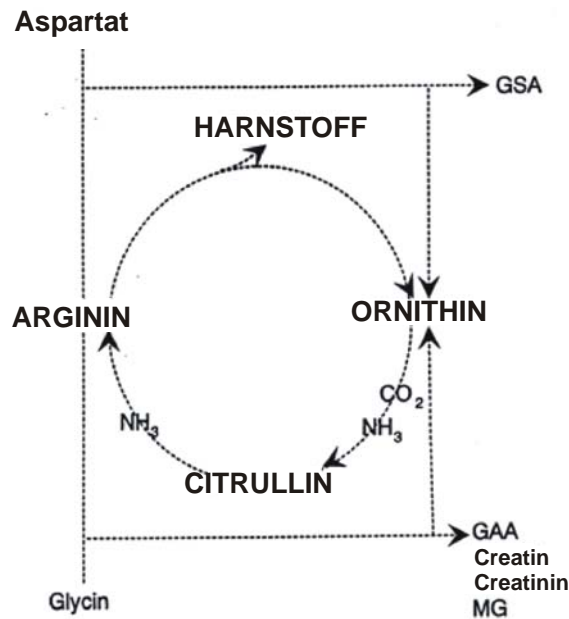


Abb. 5.12. Die Änderung des Harnstoffzyklus bei Urämie: Wegen Harnstoff-Akkumulation (Endprodukthemmung) erfolgt die Umwandlung von Arginin in Ornithin auf Umwegen. Deren Produkte sind die toxische Guanidinbersteinsäure (GBS/GSA=guanidinosuccinic acid), die Guanidinessigsäure (GES/GAA=guanidin-acetoacetic acid), das Methylguanidin (MG), das Kreatinin usw. Diese Umwege existieren auch physiologisch, funktionieren jedoch mit geringerer Intensität (z. B. Kreatinin wird auch im Normalfall produziert). Bei Urämie werden diese Umwege übersteigert, und die Konzentration ihrer schädlichen Produkte steigt an.

## Urämische Toxine

Früher hat man an ein spezielles Toxin gedacht, heute wissen wir, dass verschiedene Substanzen als urämische Toxine vorkommen können. Jede von ihnen wird im Organismus produziert, und verfügen nur wegen ihrer Konzentration über eine toxische Wirkung. Als Toxine können nicht eliminierte Stoffwechselprodukte angesehen werden (z. B. Harnstoff), wegen der Anhäufung von Stoffwechselprodukten sekundär akkumulierende Substanzen (z.B. Guanidin-Derivate, Kreatinin, siehe Abb. 5.12.), aber auch andere endogene Produkte (wie z. B. Parathormon). Obwohl die Wirkungen der einzelnen Toxine unterschiedlich sind, hemmen sie alle in der Regel den Stoffwechsel der Zellen (nicht-spezifische Enzymhemmungen), steigern die Membranpermeabilität und beschädigen besonders stark die Funktion des Nervensystems und die von Blutbildungs-, Immun- und kardiovaskulären Systemen.

Die wichtigsten urämischen Toxine sind: N-haltige Abbauprodukte: Harnstoff, Cyanat (als ferneres Abbauprodukt), Kreatinin, Metilguanidin, Guanidinbernsteinsäure, Guanidinessigsäure; Parathormon, Myoinositol, "mittelgroße Moleküle", Ammoniak, Fenole, Indol, Harnsäure, Oxalat, Endprodukte fortgeschrittener Glykation (AGE = advanced glycation endproducts, siehe Kapitel 9.) usw.

## Urämisches Koma

Der graduell entstehenden Bewusstlosigkeit liegt die Funktionsstörung der Zellen des zentralen Nervensystems zugrunde, welche durch folgende Faktoren gefördert wird:

- Intrazelluläre Enzymhemmungen

- Histotoxische und anämische Hypoxie, zerebrale Hypoperfusion infolge Hypokapnie
- Metabolische Azidose (und wegen der Kussmaul-Atmung CO<sub>2</sub>-Verlust), intrazelluläre Pufferung
- Hyperkaliämie, Hypokalzämie (in Bezug auf gesamt Serum-Ca) (aber innerhalb der Hirnzellen viel Ca)
- Erhöhter osmotischer Druck (>350 mOsm/kg)
- Wirkungen verschiedener Toxine auf die Zellen des Nervensystems
- Störungen des Aminosäuretransportes können Veränderungen des Neurotransmittersystems hervorrufen, z. B. wenn der Glutamingehalt des Gehirns erhöht ist.

### 5. 5. 2. CHRONISCHE NIERENINSUFFIZIENZ

#### Ursachen, Formen

*Primäre chronische Nierenveränderungen* (ungefähr 20% aller chronischen Niereninsuffizienzen):

- chronische Glomerulonephritiden
- interstitielle Nephritiden
- Pyelonephritis
- Zyste, Nierenstein
- Harnwegsinfektion
- Nebenwirkungen von Medikamenten

*Systemische Krankheiten begleitende morphologische/funktionale Nierenschädigungen*

- Hypertonie (ungefähr 25- 30% aller chronischen Niereninsuffizienzen)
- Diabetes mellitus (ungefähr 30 - 40% aller chronischen Niereninsuffizienzen)
- Autoimmune Erkrankungen
- Herzinsuffizienz
- Zirrhose
- Gicht, Hyperkalzämie
- systemischer Lupus erythematodes

#### Wichtigere pathophysiologische Mechanismen des Prozesses

- *Intakt Nephron-Prinzip*: Nur Nephrone funktionieren, deren alle Bereiche gesund sind, d. h. ob der Glomerulus abstirbt oder irgendwelche Tubulus-Strecke, die Funktion des ganzen Nephrons fällt aus. Die Funktionen der morphologisch intakten Nephrone bleibt jedoch nicht notwendigerweise unverändert, so kann es in den morphologisch intakten Nephronen zur Hyperfiltration, zur Magnifikation usw. kommen.

- *Hyperfiltration*: In den Glomeruli der übriggebliebenen "gesunden" Nephrone wird die Filtration gesteigert. Eigentlich kann man diese Hyperfiltration in Bezug auf Substanzen, die ausschließlich durch Filtration eliminiert werden, als *glomeruläre Adaptation* betrachten. Der Anstieg der dem einzelnen Nephron zufallenden Filtratmenge (Glomerulusschleifen-Hypertrophie + tubuloglomerulärer Feedback) mäßigt die Senkung der gesamten GFR und fördert die Elimination der N-haltigen Abbauprodukte. Die Hyperfiltration beschädigt aber die betroffenen Glomeruli, und infolge der weiteren Glomerulusschädigungen wird die Progression des Prozesses beschleunigt.



- *Magnifikation*: ist die wichtigste Methode der *tubulären Adaptation* an die Veränderungen der Filtration. Im Normalfall wird ungefähr 0,5-1,0 % des Filtrats ausgeschieden, vom Filtratüberschuss wegen gesteigerter SNGFR jedoch wesentlich mehr. So steigt die dem einzelnen Nephron zufallende Salzelimination (genauer "Non-Resorption") an (sogar um das 20-25fache = Magnifikation), aber infolge der Tubulusfunktionen wird nicht der gesamte Salzüberschuss ausgeschieden, der im Nephron filtriert wird. Da die Anzahl der Nephrone abnimmt, wird im ganzen eine normale Salzmenge ausgeschieden bzw. resorbiert. Für die Magnifikation sind endogene natriuretische Faktoren (Atriopeptin, PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, Bradykinin, renomedulläre Lipide) verantwortlich, die gewährleistet, dass die gesamte Na-Elimination und der Serum-Na-Spiegel (bei normaler Na-Aufnahme) im normalen Bereich bleibt, obwohl die Nephronenzahl und die gesamte GFR stark abnimmt. Es gibt eine sehr gut funktionierende Adaptation auch für K (die fraktionierte K-Exkretion in den Tubuli steigt an, weil der Aldosteron-Spiegel sich im Vergleich dazu, wieviel die Na-Ausscheidung braucht, nur wenig vermindert also relativ erhöht ist, bzw. weil die tubuläre mikrosomale Na/K-ATPase aktiviert wird. Außerdem wird durch Aldosteron auch die K-Exkretion in den Därmen gesteigert.) Die Adaptation erfolgt bei anderen Substanzen (z. B. H-Ion, Phosphat) weniger erfolgreich (die Magnifikation der Phosphatausscheidung beruht auf erhöhtem PTH-Spiegel), während es für N-haltige Abbauprodukte gar keine Adaptation (nur die glomeruläre Adaptation infolge der Hyperfiltration) gibt.

- *Trade-off-Mechanismen*: die zurückgehaltenen Substanzen setzen sekundäre Veränderungen in Gang (z. B. Überschuss an Guanidin-Derivaten infolge von Harnstoff-Retention und ihre Wirkungen, mit der Phosphat-Retention angestiegener PTH-Spiegel und dessen weitere Folgen, z. B. im Gehirn).

#### Die Möglichkeit für glomeruläre/tubuläre Kompensation

Um die Funktion der ausfallenden Nephrone zu „kompensieren,“ steigt die Filtratmenge des einzelnen Nephrons an, bzw. treten die Mechanismen der tubulären Adaptation auf. Beides hat jedoch einen Nachteil: die dermaßige Steigerung der Filtration führt zu progressiven Glomerulusschädigungen, und die der tubulären Adaptation zugrunde liegenden Faktoren können schwere sekundäre Funktionsstörungen auslösen (z. B. Knochenschädigungen durch PTH).

Mit Hilfe der Kompensation kann zwar der Plasmaspiegel einzelner Substanzen im normalen Bereich gehalten werden, aber die Anpassungsfähigkeit der Niere an weitere Belastungen wird stark eingeschränkt. Abbau von Eiweißen verursacht schnell eine Erhöhung des BUN-Wertes und des Kreatininspiegels. Durch die tubuläre Adaptation wird der normale K-Spiegel sogar bei niedriger GFR aufrecht erhalten, es kommt jedoch bei minimaler Erhöhung der K-Zufuhr zu einer schweren Hyperkaliämie, also die Toleranz (Reservekapazität) lässt nach. Ähnlich kann eine größere Na-Belastung schon zur Hypernatriämie, und durch die Salz- und Wasserretention zu hypervolämischen (nicht kompensierten) Blutdruckanstiegen bzw. zu interstitiellem Ödem führen.

#### Die Entstehungsphasen der chronischen Niereninsuffizienz

Phase 0: solange die Nephronenmenge 50 % der normalen Nephronenzahl von 2 Millionen übersteigt, kommt es zu keinen Veränderungen der Ausscheidungsfunktionen (obwohl die Niere schneller „altert,“ d. h. der Nephronenverlust wird immer größer).

Phase I: bei einer Nephronenmenge (und GFR) zwischen 50-25% tritt Azotämie, sowie Hypostenurie mit Polyurie (trotz niedriger GFR) auf.

Phase II: Ungefähr bei 25% (20-30%) erfolgt die Adaptation an Belastungen — wegen verminderter Reservekapazität — unzureichend.

Phase III: Zwischen 5-20% nimmt die Polyurie ab, geht in Oligurie über, während eine immer schwerere Hypostenurie mit minimaler Reservekapazität erscheint.

Phase IV: (end-stage renal failure = ESRF; Terminales Nierenversagen): unter einem GFR-Wert von 5% kommt es neben Oligurie und Isostenurie sogar ohne Belastung zu schweren komplexen urämischen Symptomen, die entweder Dialyse oder eine Transplantation benötigen.

Heute werden Stadien nach den GFR-Werten unterschieden, d. h. es gibt Stadien, die den Werten >90, 60-89, 30-59, 15-29, bzw. <15 ml/min entsprechen.

### Faktoren, die die Progression der chronischen Niereninsuffizienz fördern

- Systemische oder intraglomeruläre Hypertension (Konstriktion des Vas efferens vor allem durch Angiotensin, oder Dilatation des Vas afferens durch die Wirkung von Prostaglandinen und NO). Ein die Autoregulation nicht mehr ermöglichender erhöhter Blutdruck steigert die Nierenperfusion, den hydrostatischen Druck der Glomeruli, und führt zur Hyperfiltration mit progressiven Folgen. Dementsprechend können ACE-Hemmer und NSAID-Produkte die Progression verlangsamen.

- Intraglomeruläre Koagulation (Fibrin, Thrombozyt) meistens infolge der Veränderung der Endothelzellen oder der schädigenden Wirkung vom Plättchen-aktivierenden Faktor (PAF). Heparin und NSAID-Medikamente mindern diese Wirkung.

- Renale Ca-Ablagerung (Sklerose des Fibrins und der verschlossenen Kapillarschleifen): der erhöhte Phosphat- und PTH-Spiegel fördert die Ablagerung von Ca-Phosphat. Der Prozess kann durch Minderung der Phosphatzufuhr positiv beeinflusst werden.

- Hyperlipidämie (Cholesterin /LDL/ bindet sich an Glukosaminoglykane, was zur Proliferation der Mesangialzellen, und zur Abnahme der negativen Ladung der Basalmembran führt, und dadurch die Permeabilität steigert); die Produktion auch von Thromboxan steigt an. In diesem Fall soll die Hyperlipoproteinämie gemindert werden.

- Eiweißüberschuss infolge einer Diät erhöht den intraglomerulären Druck, die Filtration, die Koagulationsfähigkeit, aktiviert die Mesangialzellen (einige Zytokine /TGF = transforming growth factor, PDGF usw/ sind fibrogenetisch, andererseits vermindert sich der mesenchymale Matrix-Turnover infolge der Hemmung der Kollagenase, der Metalloproteinase, und der plasminogenaktivierenden Funktionen; durch proinflammatorische Zytokine /z. B. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ / bewirkt das filtrierte Protein den Anstieg der mesangialen Matrixproduktion). Der Prozess führt zur Glomerulosklerose. Der gesteigerten Proteinfiltration folgt eine gesteigerte Protein- (und Na-) Resorption in den proximalen Tubuli, so gelangt weniger Na zur Macula densa und der tubuloglomeruläre Feedback verursacht eine Hyperfiltration. Die Proteine beschädigen auch die Tubuli: sie fördern die Freisetzung von lysosomalen Enzymen, die die Produktion inflammatorischer und vasoaktiver Proteine aktivieren. Diese Proteine bewirken, dass in den Tubuli Monozyten-Chemoattraktant-Protein-1 (MCP-1), Osteopontin und Endothelin erscheinen, die eine Parenchymfibrose in Gang setzen. Kleine Proteine rufen eine Entzündung an der Tubulusoberfläche sogar durch Aktivierung von Komplementen hervor, das aus Transferrin freigesetzte Eisen hat über frei Radikale eine schädigende Wirkung. Die Proteinzufuhr sollte also nicht nur zugunsten der Minderung der N-haltigen Abbauprodukte und der Herabsetzung der Hyperfiltration limitiert werden.

### Preventionmöglichkeiten zur Verlangsamung der Progression

Die Vermeidung oder Verminderung der Progressionsfaktoren ist meistens erfolgreich.

- Blutdruckkontrolle (das empfohlene Maximum bei Diabetes 125/75, sonst 130/80 mm Hg). ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (ARB) werden angewendet, gegebenenfalls mit Ca-Kanal Blockern,  $\beta$ -Adrenerg-Blockern und Diuretika.
- Minderung der Proteinurie: proteinarme Diät, Verabreichung von ACE-Hemmern und ARB.
- Minderung der Hyperlipidämie: Hemmung der Cholesterinsynthese (Statine), [Hemmung der VLDL-Produktion (Fibrate — Neigung zur Rhabdomyolyse!)], Cholestyramin und Diät.
- Glykämische Kontrolle (HbA1c soll unter 7% bleiben): um die Gefäßveränderungen zu mindern, die ähnlich wie bei Hyperlipidämie vorkommen
- Verzicht auf das Rauchen (Rauchen beeinträchtigt die glomeruläre Durchblutung)

*Mögliche Behandlungen zur Verlangsamung der Progression in der Versuchsphase:*

- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten bei Diabetes oder ohne Diabetes (In endothelin-transgenischen Mäusen entstehen Nierenläsionen)
- Endopeptidase- und Vasopeptidase-Inhibitoren (hemmen den Abbau von natriuretischen Faktoren und die Aktivierung von ACE)
- Leptin-Antagonismus (Leptin stimuliert die Endothelzellen, steigert die Expression vom fibrogenetischen TGF- $\beta$  und von dessen Rezeptoren, die Kollagen-1-Produktion der Mesangialzellen. Andauernde Leptin-Infusion hat bei Experimenten Proteinurie induziert und die Kollagen-IV-Produktion gesteigert.)
- Eine Glykosaminoglykan- Supplementation hat die Albuminurie bei Diabetikern gemindert.

### Nicht-exkretorische Funktionen

Bei der chronischen Niereninsuffizienz kommt eine progressive Hypertonie immer häufiger und in immer schwereren Form vor, der die ungenügende Funktion der Depressor-Mechanismen und ein größeres Plasmavolumen zugrunde liegt (Abb. 5.13.). Der Blutdruck ist schwankend: bei Salzbelastung ist eine plötzliche Erhöhung, bei gelegentlichen Exsikkose-Phasen eine relative Erniedrigung charakteristisch. Die Hypertonie zieht zum Teil die Progression der Nierenschädigung, zum Teil andere, vor allem kardiovaskuläre Folgen (Myokardhypertrophie, ischämische Herzkrankheit, Neigung zur Atherosklerose) nach sich.

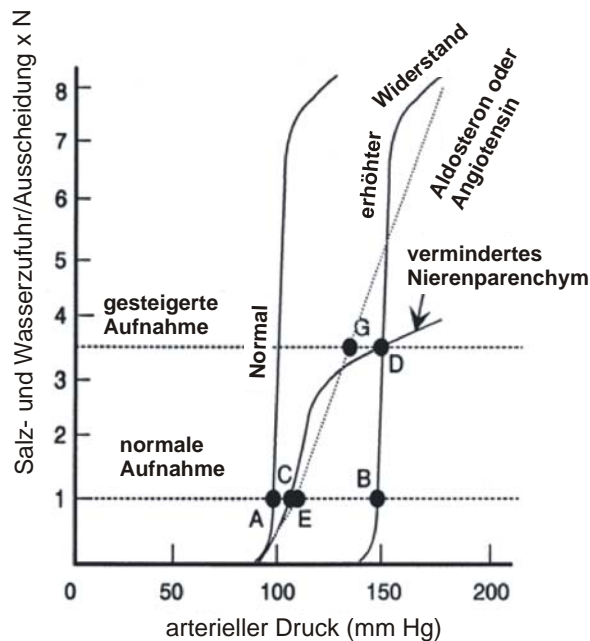


Abb. 5.13. Mit der Verminderung des Nierenparenchyms nimmt die Fähigkeit zur Salzausscheidung ab, und die Elimination von Kochsalz ist nur bei höherem Blutdruck möglich (Vgl. Abb. 2.28 und 5.3.).

Die Ursache der häufigen schweren Anämie ist einerseits die herabgesetzte Blutproduktion (Eiweiß- und Eisenmangel, Erythropoetin-Insuffizienz, Toxikose des Knochenmarks), andererseits ein gesteigertes Absterben von rotem Blutkörperchen (Rote Blutkörperchen mit verminderter Resistenz in einem toxischen Milieu, Neigung zu Blutungen). Die Funktion der weißen Blutkörperchen nimmt ab, und die immunologischen Abwehrmechanismen werden unzureichend gewährleistet. Infolge der Verminderung der Anzahl und Funktion der Thrombozyten kommt es oft zu diffusen petechialen Blutungen, vor allem an serösen Membranen. Diese Veränderungen (besonders die Anämie) erscheinen auch bei der akuten Niereninsuffizienz.

Zudem bildet sich eine breite Skala von Knochenveränderungen (Osteodystrophie, Osteomalazie, Osteoporose) bei der chronischen Niereninsuffizienz heraus, die auf vermindertem Plasma-Ca-Spiegel, erhöhtem Phosphat- und PTH-Spiegel und auf dem Mangel an aktivem Vitamin-D beruhen.

#### Das komplexe Bild der chronischen Urämie

(Terminales Nierenversagen = end-stage renal failure /ESRF)

Die exkretorischen und nicht-exkretorischen Funktionen werden ebenfalls herabgesetzt, aber nicht parallel, und die Veränderungen stärken gegenseitig ihre Wirkungen. Azidose, Hyperosmolarität, Störungen des Elektrolythaushaltes und der Wasserräume werden mit Anämie, Durchblutungsstörungen, mit gastrointestinalen, endokrinen und mit neurologischen Veränderungen kombiniert (Abb. 5.14.).

Bei einer die chronische Niereninsuffizienz begleitenden Hyposthenurie ändert sich auch die Harnmenge zwischen anderen Werten. Die maximale Wasserausscheidungsfähigkeit pro Tag vermindert sich (unter 30 Liter pro Tag), sowie die maximale Wasserretentionsfähigkeit, d. h. die minimale eliminierte Harnmenge

wird größer (mehr als 0,5 Liter pro Tag). Im Klinikum fällt am Anfang das Letztere als typische primäre Polyurie auf. Mit der weiteren Verminderung der Anzahl funktionsfähiger Nephronen und der GFR wird die Polyurie entweder aufgehoben oder sie geht in Oligurie über (gleichzeitig verschlechtert sich progressiv auch die Wasserausscheidungsfähigkeit), aber die immer schwerere Hyposthenurie bleibt bestehen.

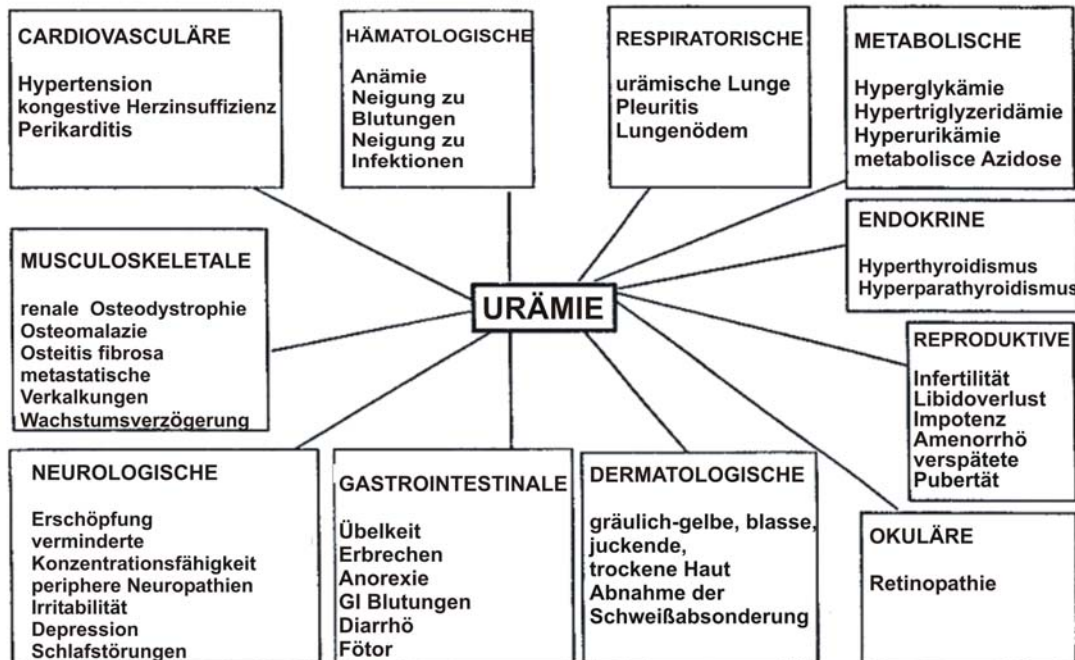


Abb. 5.14. Das komplexe Bild der Urämie bei ESRF

In der polyurische Phase erfolgt die Elimination von harnpflichtigen Substanzen fast normal, und die Polyurie wird als „Kompensation“ angesehen. Demgegenüber bedeutet die Kombination von Oligurie und Hyposthenurie die schwerste Störung der Ausscheidungsfunktion, bei der sich der urämische Zustand schnell verschlechtert.

Die polyurische Phase ist charakterisiert durch eine Neigung zur Exsikkose (bei erhöhtem osmotischen Druck wegen BUN), also ein generalisiertes Ödem kommt selten vor, wenn schon, dann entsteht ein gemäßigtes Ödem im lockeren Bindegewebe (z. B. Augenlid) als Folge der Steigerung der kapillären Permeabilität. In der oligurischen Phase (ESRF) ist jedoch die Elimination von Salz und Wasser gleichfalls unmöglich, der Patient kann sich nicht einmal gegen eine minimale Belastung wehren. Bei Wassermangel entsteht gleich eine Exsikkose, bei Wasser- und Salzbelastung erhöht sich aber das Volumen der Flüssigkeitsräume, es kommt leicht zu Ödemen (nicht nur an der Peripherie, sondern wegen der gesteigerten Permeabilität auch in den Lungen und im Gehirn). Infolge der Zunahme des intravaskulären Volumens steigt der Blutdruck plötzlich an, oder erhöht sich weiter. Der osmotische Druck ist meistens hoch, aber in der oligurischen Phase kann es bei Wasserbelastung schnell zur Hyponatriämie kommen. In der Spätphase erscheint dann auch eine Hyperkaliämie und eine ausgeprägte Hypokalzämie (obwohl der ionisierte Anteil des Serum-Ca-Spiegels wegen der Azidose noch lange im normalen Bereich bleibt).

Die urämischen Veränderungen des Kreislaufsystems sind Hypertension, erhöhtes Herzminutenvolumen (als Kompensation der urämischen Anämie), Myokardschädigung (Toxikose, Anämie, Sklerose, Hypertrophie, Azidose, Hyperkaliämie). Ebenfalls können kongestive oder ischämische-toxische Herzinsuffizienzen (sekundäre dilatative Kardiomyopathie) oder Rhythmusstörungen auftreten. Stauung, gesteigerte kapilläre Permeabilität und Thrombasthenie tragen zur Entstehung von Blutungen und Ödemen an serösen Membranen oder in den Lungen bei. Beim gastrointestinalen System kommen Entzündungen, Blutungen, Geschwüre, Erbrechen häufig vor, begleitet von endokrinen Störungen und der Herabsetzung des Stoffwechsels. Im Skelettsystem tritt neben Knochenveränderungen Muskelschwund (wegen Eiweißmangel) auf. Die Steigerung der neuromuskulären Reizbarkeit kann durch Hypokalzämie (Abnahme von ionisiertem Ca) erklärt werden. Die Entstehung von urämischer Enzephalopathie und peripheren Neuropathien kann nicht einmal durch Dialyse völlig verhindert werden.

### **5.5.3. AKUTE NIERENINSUFFIZIENZ**

#### Begriff:

Sogar bei der vollkommen gesunden Niere können innere oder äußere Schädigungen die Insuffizienz der Ausscheidungsfunktion auslösen. Bei verschiedenen Formen der akuten Niereninsuffizienz wird die schwere, oft lebensgefährliche Insuffizienz der Ausscheidungsfunktion nicht unbedingt durch die gleichmäßige Schädigung der nicht-exkretorischen Funktion begleitet: eine Anämie kann z. B. sehr schnell entstehen, während die Herausbildung von Knochenveränderungen viel mehr Zeit brauchen würde. Im Gegensatz zur chronischen Niereninsuffizienz, die in jedem Fall fortschreitet (nur die Verlangsamung, nicht aber die Umkehrung des Prozesses ist möglich), verursacht die akute Niereninsuffizienz oft keine bleibende Nierenschädigung. Nach der Behandlung der akuten Phase (ausgenommen bei bestimmten schweren Fällen der akuten diffusen Glomerulonephritis und der akuten tubulären Nephropathie) kann sich jede Nierenfunktion normalisieren. Obwohl es bei einigen akuten Niereninsuffizienzen (z. B. bei akuter diffuser Glomerulonephritis) zu einer direkten Nierenschädigung kommt, erfolgt die Ausscheidungsfunktion in den meisten Fällen beim morphologisch ursprünglich gesunden Nierenparenchym unzureichend: diese Fälle werden als „extrarenale Urämien“ bezeichnet. Die verschiedenen Formen der akuten Niereninsuffizienz machen ungefähr 5% der Krankenhausaufnahmen und 30% der Notfälle aus. Die Mortalität der akuten Niereninsuffizienzen ist je nach ihrer Erscheinungsform auch heute hoch (16-60%), und ungefähr 5% der Fälle geht in Rindennekrose bzw. 5% in eine chronische Niereninsuffizienz über.

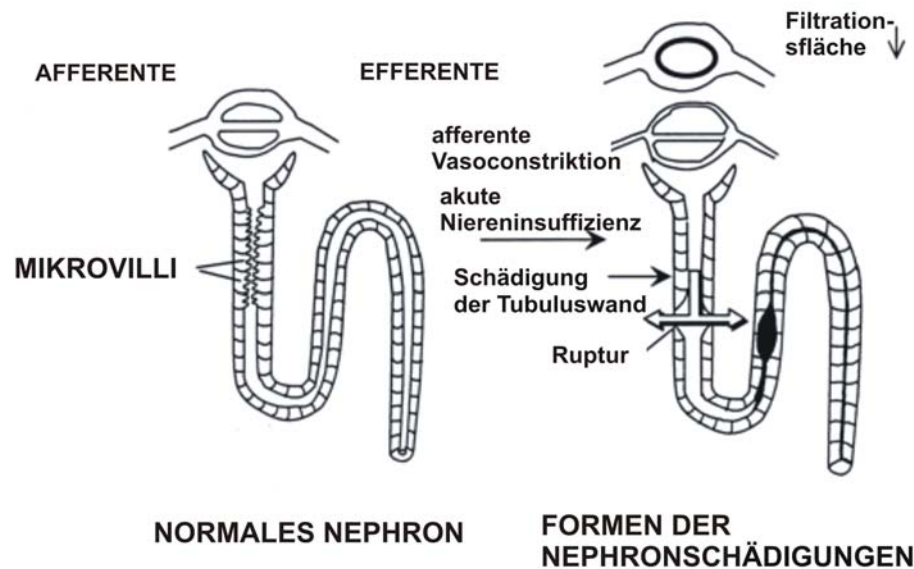


Abb. 5.15. Möglichkeiten von (glomerulären und tubulären) Nephronschädigungen bei verschiedenen akuten Niereninsuffizienzen.

Die akute Niereninsuffizienz verfügt theoretisch über zwei Grundtypen. Beim ersten Typ wird die Glomerulusfunktion bei aufrecht erhaltenen Tubulusfunktionen unzureichend gewährleistet — das charakteristischste klinische Bild dieser Form erscheint bei der prärenalen Azotämie. Beim zweiten funktionieren die Tubuli bei grundsätzlich normaler glomerulärer Filtration unzureichend — typische Beispiele sind dafür bei postrenalen Niereninsuffizienzen zu finden. Als die Kombination von beiden werden verschiedene Fälle der akuten parenchymatösen Niereninsuffizienz (besonders die Schockniere) angesehen, bei denen sowohl die Glomerulus- als auch die Tubulusfunktionen betroffen sind.

#### 5.5.3.1. PRÄRENALE AZOTÄMIE (55%)

Pathophysiologische Grundlagen: die Nierendurchblutung und die GFR werden bedeutend herabgesetzt, aber das Vas efferens liefert immer noch genug Blut zur Sauerstoffversorgung der Tubuli über die peritubulären Kapillaren. Der Sauerstoffverbrauch der Tubuli wird eher vermindert, weil sie weniger Filtrat verarbeiten müssen, so tritt bei der Sauerstoffversorgung der Tubuli keine Störung auf (Abb. 5.2.). Die gesunden Tubuli halten vom wenigen Filtrat verhältnismäßig mehr zurück, so kommt es zur Oligurie. Die tubulären Transportprozesse erfolgen normal, sie können die Na-Rückresorption und die K-Sekretion gewährleisten. Folglich ist in der geringen Urinmenge die Na-Konzentration niedrig und die K-Konzentration erhöht. Die gesunden Tubuli ermöglichen eine normale Konzentrierungs- und Verdünnungsfähigkeit, es gibt also keine bedeutende Hypostenurie. Da die häufigste Ursache dieses Zustandes die Hypovolämie ist, ist die Harnkonzentration in den meisten Fällen angestiegen (Überschuss ist nicht an Na, sondern an anderen ausgeschiedenen osmotisch aktiven Substanzen). Durch die Oligurie verschlechtert sich dennoch die Ausscheidung. Im Plasma häufen sich nur Substanzen an, die ausschließlich über Filtration ausgeschieden werden: N-haltige Abbauprodukte, die Azotämie auslösen (der Harnstoff-Spiegel steigt mehr über den normalen Wert von 1,7-8,3 mM/l an, der Kreatinin-Spiegel übersteigt den Wert von 60-120  $\mu$ M/l, in Bezug auf beide Substanzen ist sogar ein täglicher Anstieg von 10-12 mM/l bzw. 150-200  $\mu$ M/l möglich). Der Kreatinin-Spiegel kann sich sogar zwanzigmal schneller ansteigen, weil die

herabgesetzte intratubuläre Flüssigkeitsbewegung die Rediffusion von relativ mehr Harnstoff ermöglicht, und der Anstieg des Harnstoff-Spiegels durch die Endprodukthemmung limitiert wird. Es entstehen jedoch die komplexen Veränderungen, die bei einer Urämie charakteristisch sind, nicht. Eine häufige Komplikation ist die Hyperkaliämie (0,5 mM/l Anstieg pro Tag), und durch die schnell auftretende metabolische Azidose wird die Hyperkaliämie schwerer.

Die prärenale Azotämie kommt im Klinikum sehr häufig vor, da die reichliche Nierendurchblutung zugunsten der allgemeinen Kreislaufregulation sowohl unter physiologischen als auch unter pathophysiologischen Umständen oft in den Hintergrund gerückt wird (indem die Autoregulation der Nierendurchblutung nicht zur Geltung kommt, und eine kleinere Quote des Herzminutenvolumens die Nieren erreicht). Zur Kompensation des sich vermindernenden Blutdruckes werden das sympathische Nervensystem, Katecholamine und RAAS aktiviert, und die Produktion von Vasopressin wird gesteigert. Um die Autoregulation zu fördern, wird die afferente Arteriole (durch NO-Wirkung und PGI<sub>2</sub>-Wirkung) erweitert, und Angiotensin II verengt die efferente Arteriole zur Aufrechterhaltung der GFR. Diese Mechanismen wirken jedoch nicht immer genügend.

Die häufigsten Störungen, die prärenale Azotämie auslösen:

- Zweiseitige Störung des Gefäßsystems (z. B. Stenose der Nierenarterie, Embolie), Hemmung der Autoregulation (ACE-Hemmer, COX(Cyclooxygenase)-Inhibitoren, NSAID), Konstriktion oder Einschnürung der Nierenarterie (Katecholamine, Hyperkalzämie, Amphotericin-B).
- Verminderung des effektiven arteriellen Volumens (Stauungsherzinsuffizienz, portale Stauung und Leberzirrhose, Hepatorenales Syndrom).
- Flüssigkeitsansammlung, pathologische Blutverteilung (z. B. Ileus und Frühphasen septischer Zustände, ausgebreitete Vasodilatation, große periphere Ödeme).
- Exsikkosen, Dehydration, Hypovolämie (die nicht zum Schock führt)
- Hyperviskosität (multiples Myelom, Polyzythämie, Polyglobulie).

Bei prärenalener Azotämie wird die Filtration durch Normalisierung des systemischen Kreislaufes und der Nierendurchblutung schnell wiederhergestellt, und sobald die Oligurie aufhört, werden die Azotämie und die Hyperkaliämie auch bald aufgehoben.

#### 5.5.3.2. POSTRENALE NIERENINSUFFIZIENZ (5%)

Pathophysiologische Grundlagen: Verschluss der Harnwege (z.B. Obstruktion des Ureter-Urethra-Blasenhalses durch Stein, abgerissene Papille, Prostatahyperplasie, Tumor, oder durch Kompression von außen usw.) führt zur Druckerhöhung im Pyelon und in den Tubuli, die anfangs nur die Tubulusfunktionen betrifft, aber später morphologische Tubulusschädigungen verursacht. Da die Druckerhöhung auch auf die Bowman-Kapsel übertragen wird (20-30 mm Hg), nimmt der Filtrationsdruck ab, sowie die Rindendurchblutung (reflektorisch oder wegen lokaler Freisetzung vasokonstriktorischer Thromboxane) — dadurch wird die Filtration herabgesetzt aber nicht aufgehoben, obwohl die Glomeruli nicht beschädigt werden. Infolge des Verschlusses gelangt das gesamte Filtrat aus den Tubuli zurück, zwar nicht über aktiven Transport, sondern über passive Rediffusion. Der Druck wird das Epithel beschädigt, und es kommt zum Rückfluss des Glomerulusfiltrates ("**back-leak**" oder "Zurücklecken") durch das geschädigte Tubulusepithel. Solange der Verschluss besteht,



hört die Ausscheidungsfunktion auf. Nach Aufhebung des Verschlusses normalisieren sich der Druck, die Nierendurchblutung und die glomeruläre Filtration zugleich, aber die Wiederherstellung der Funktion verfallener Tubuli braucht eine längere Zeitdauer. Die Störung der tubulären Verarbeitung des Filtrats und die ungenügende Na-Resorption führen zur Hypostenurie und zur Polyurie. Die Na-Konzentration des Harns ist erhöht, die K-Konzentration ist aber niedrig (infolge der ungenügenden tubulären K-Sekretion). Zur Polyurie mit Hypostenurie tragen auch die Verminderung der ADH-Sensibilität und die Harnstoff verursachte osmotische Diurese bei.

Wiederholte Verschlüsse können eine bleibende Schädigung verursachen, die stufenweise zur chronischen Niereninsuffizienz führt.

Die kombinierte Störung der Tubulusfunktionen kommt bei anderen Fällen der erworbenen primären Tubulopathien (z.B. Anämie, Hypoxämie, interstitielle Entzündung) auch ohne postrenale Veränderung vor.

#### 5.5.3.3. AKUTE PARENCHYMATÖSE NIERENINSUFFIZIENZ (40%)

Die **akuten tubulären Nekrosen (ATN)** machen 80% aller akuten parenchymatösen Niereninsuffizienzen aus. Obwohl sie einen schweren (bei 5-10% tödlichen) akuten urämischen Zustand oder bleibende Schädigungen verursachen, gibt es in vielen Fällen die Möglichkeit zur vollkommenen Wiederherstellung der Nierenfunktionen.

Vor der akuten Erkrankung ist die Niere sowohl morphologisch als auch funktionell gesund. Mit der Herausbildung des Prozesses verschlechtert sich zuerst die Ausscheidungsfunktion, dem klinischen Bild der extrarenalen Urämie entsprechend. Später wird auch die Struktur der Niere schwer beschädigt. Die morphologischen Veränderungen betreffen die Tubuli stärker, indem sie eine Tubulusepithelschädigung oder eine auch noch die Basalmembran zerstörende Tubulorrhexis (akute tubuläre Nekrose) verursachen. Die Glomeruli werden sogar bei den schwersten Fällen eher funktionell oder nur leichter beschädigt.

Bei der Auslösung der ATN spielen die Ischämie und die Nephrotoxine, Pigmente die wichtigste Rolle (Abb. 5.16.).

*Ischämische ATN:* wird durch dieselben Zustände hervorgerufen wie die prärenale Azotämie, hier aber in einer viel schwereren, sogar zum Schock führenden Form. Im Schock wird die Nierendurchblutung stark herabgesetzt, besonders im Bereich der Nierenrinde, auf Grund der Veränderung der intrarenalen Blutverteilung. Die Konstriktion der Vasa afferentia und die Dilatation der Vasa efferentia bewirken die Abnahme des Filtrationsdruckes (das Blut gelangt aus dem Vas afferens unmittelbar /kurzschlussartig/ ins Vas efferens), und gleichzeitig führt die Anschwellung der Glomeruli zur Verminderung der Permeabilität. All diese Faktoren verursachen eine bedeutende Erniedrigung der GFR, die die Abnahme der Perfusion übersteigt. Die Durchblutung wird jedoch auch im Bereich der postglomerulären Kapillarisation in dem Maße herabgesetzt, dass es zur diffusen Ischämie der proximalen und distalen Tubuli kommt. Deshalb erfolgen die aktiven tubulären Transportprozesse ungenügend, aber die passive tubuläre Rediffusion der Flüssigkeit wird leichter, die einen Rückfluss aus dem Tubuluslumen ins renale Interstitium zwischen den beschädigten, nekrotisierenden Tubuluszellen verursacht. Der nekrotische Debris (Zelltrümmer) der abgestorbenen Tubulusepithelzellen kann den Tubulus verschließen, was einen zum Verschlussort proximal verlaufenden Rückfluss auslöst. Der Harn ist nicht nur oligurisch sondern auch hypostenurisch mit hoher Na- und niedriger K-

Konzentration, mit vielen Zelltrümmern und Zylindern. Die Herausbildung einer Hyposthenurie wird auch durch die verhältnismäßig hohe medulläre Durchblutung (Stauung) gefördert. Es kommt schnell zum urämischen Zustand. Nach der Aufhebung des Schocks kann die Nierendurchblutung sowie die glomeruläre Filtration relativ schnell wiederhergestellt werden, nicht aber die Tubulusfunktionen. Die Tubuli, deren Basalmembran beschädigt wurde, sind zur Regeneration nicht fähig (Tubulorrhexis). Bei gesunder Basalmembran kann sich die Epithelschädigung regenerieren, aber nur langsam: die Basalmembran funktioniert als Templat zur Regeneration der Epithelzellen (Abb. 5.17.).

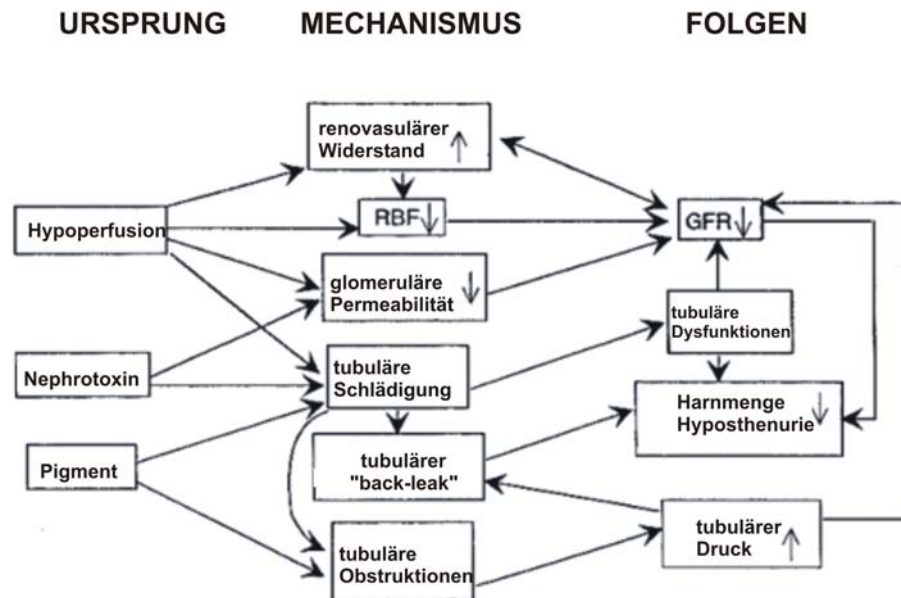


Abb. 5.16. Formen, Mechanismen und Folgen der akuten tubulären Nekrose.

Nach der anfangs erscheinenden Oligurie und Hyposthenurie ist im Prozess der Genesung eine Periode zu erwarten, wo die Oligurie bei unveränderten Hyposthenurie durch Polyurie abgelöst wird (ein der postrenalen Niereninsuffizienz ähnliches klinisches Bild: die Filtration verläuft normal, das Tubulusrohr hat sich herausgebildet, seine Zellen funktionieren aber noch kaum). Mit der Besserung der Tubulusfunktionen hört die Hyposthenurie und die Polyurie allmählich auf. Da der Prozess sogar mehrere Monate braucht, muss diese Periode durch Dialyse-Behandlung erleichtert werden. Bei der Abstoßung der transplantierten Niere entsteht ein ähnliches klinisches Bild: die durch die Abstoßung bedingte Hypoxie betrifft die Tubuli stärker.

*Toxische ATN:* Durch endogene Toxine/Pigmente: (Hämoglobin /Hämolyse/, Myoglobin /Rhabdomyolyse/ nach Trauma, Erschöpfung, Hitzschlag, Krämpfen, Alkohol-Abusus), Urat, Oxalat, Hypokaliämie, Ig-leichte Kette, direktes Bilirubin usw. oder durch exogene Toxine: Radiokontrastmittel, Antibiotika (Aminoglykoside, Sulfonamide), chemotherapeutische Agentien (Methotrexat, Cisplatin), Acetaminophen, Schwermetalle (Hg, Pb), Ethylenglykol (Frostmittel), Pilzgifte verursacht. Diese in der Niere ausgeschiedenen Substanzen rufen keine diffuse Tubulusschädigung, sondern spezifisch je nach der schädigenden Substanz die Veränderung einzelner Tubulusabschnitte (Epithelschädigung, Tubulorrhexis) hervor. Der schweren, primären Tubulusschädigung folgt die Anschwellung der Nieren sowie die Abnahme der Nierendurchblutung und der Filtration. Dabei, dass die Filtration auch sekundär verändert wird, kann der tubuloglomeruläre Feedback eine Rolle spielen: infolge der herabgesetzten tubulären Na-Resorption gelangt mehr Na zur Macula densa, was zur Abnahme der Filtration führt. Im weiteren ist das klinische Bild der toxischen ATN dem der ischämischen ATN ähnlich: die Filtration und die Tubulusfunktionen werden parallel verändert.

Wodurch auch immer die ATN ausgelöst worden ist, tragen zur Ausrechterhaltung des Prozesses dieselben Faktoren bei.

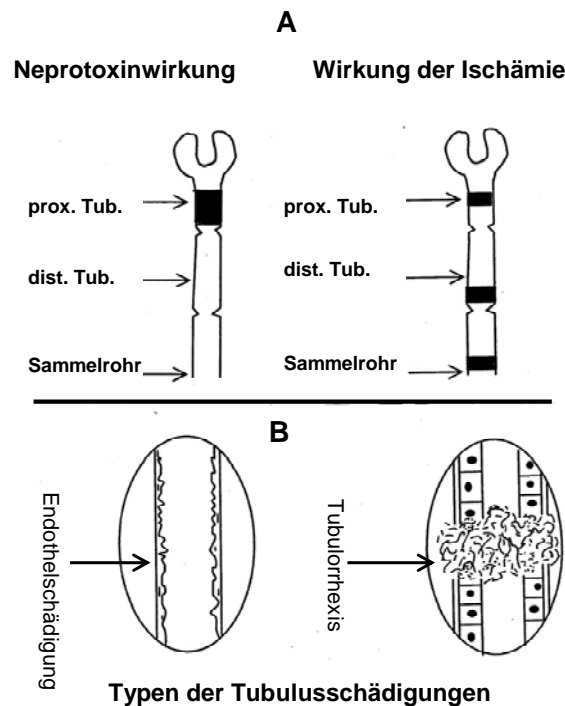


Abb.5.17. Typen der Tubulusschädigungen: nach der schädigenden Wirkung (A), nach Typen/ Schwere der Veränderungen (B).

**Klinische/laboratorische Erscheinungsformen:**

Die ATN geht charakteristisch mit Oligurie und Hyposthenurie einher. Salz und Wasser werden zurückgehalten, wodurch es (den hypovolämischen Schock ausgenommen) zu Ödem, Lungenstauung, jugulärer Stauung (gefüllte V. jugularis) und in schweren Fällen zu Lungenödem kommt. Das Durstempfinden ist paradoxerweise gesteigert, das die Gefahr der hypoosmolaren Hypervolämie birgt. Die darauffolgende Hyponatriämie bewirkt die Erhöhung des intrakranialen Druckes: die Folgen sind Kopfweg, Übelkeit, Erbrechen, gegebenenfalls Durchfall, Krämpfe und im schwersten Fall Tod. Die Symptome werden durch den schnellen Anstieg des Harnstoff- und Kreatininspiegels bzw des Serum-K-Spiegels (besonders bei Muskelverletzung, Trauma und Hämolyse kann es zu einem Serum-K-Anstieg von 0,5 mM/l pro Tag kommen) gestärkt. Die Hyperkaliämie ist an sich lebensgefährlich. Bei weniger schweren Fällen ist die Oligurie nicht ausgeprägt (oder eine Polyurie kann entstehen, die der Restitutionsphase entspricht), aber die Hyposthenurie ist auch hier charakteristisch.

Die normale renale Ausscheidung der täglich produzierten 50-100 nM Säure hört auf, was bald zur metabolischen Azidose mit erhöhter Anionenlücke (anion-gap) führt. Obwohl dieser Zustand den Eintritt von Ca in die Tubuluszellen (wo Ca eine schädigende Wirkung ausüben würde) vorübergehend mäßigen kann, wird der Austritt von K aus den Zellen gesteigert, und die Hypokaliämie wird immer schwerer.

Eine leichte Hyperphosphatämie und Hypokalzämie kann entstehen (ungenügendes Vitamin-D, PTH-Resistenz); bei Anurie wird eher der Serum-Ca-Spiegel erhöht, gefördert durch die gesteigerte Ca-Ionisation infolge der Azidose.

Das urämische Milieu kann zu ausgeprägten Blutungsstörungen wegen Thrombasthenie, zu gesteigerter Hämolyse, und schnell zur Anämie führen. Blutendes Stress-Ulkus kommt oft (10-30 %) vor. Die Knochenmarkfunktionen lassen nach, die

Produktion der zellulären Elemente wird vermindert. Eine Leukozytose deutet auf eine begleitende, oft fatale Infektion hin.

Von den Störungen des kardiovaskulären Systems kommen Arrhythmien, akuter Myokardinfarkt oder pulmonale Embolie als Immobilisationsfolge in Frage.

### **Phasen der ATN:**

1) Anfangsphase (Stunden, Tage): Die Hypoperfusion ist im inneren kortikalen und im äußeren medullären Bereich (an der Rindenmarkgrenze) am ausgeprägtesten, die schwerste Hypoxie betrifft die proximalen Tubuli und den aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife. Die Filtration hört fast auf. Die tubulären Epithelzellen sind durch progressive Hypoxie/Ischämie charakterisiert.

2) Erhaltungsphase (Tage, Wochen): die GFR bleibt sogar bei Normalisierung des systemischen und renalen Kreislaufs im Bereich von ungefähr 5-10 ml/min. Die Erklärung der persistenten intrarenalen Vasokonstriktion: a) niedrige NO- und erhöhte Endothelinproduktion in den beschädigten kapillären Endothelzellen b) medulläre Kongestion c) Konstriktion des Vas afferens und Dilatation des Vas efferens (= Shunt) als Folge des tubuloglomerulären Feedbacks (infolge der schwachen Na-Resorption gelangt viel Na zur Macula densa) d) Reperfusionsschäden der Epithelzellen, Anhäufung von freien Radikalen und lysosomalen Enzymen, die aus Leukozyten stammen, Einströmung von Ca in die Tubuluszellen, intrarenale Wirkung von vasoaktiven Stoffen (Prostanoide, Leukotriene, Endothelin, Adenosin) auf den Kreislauf. Als Folge all dieser Faktoren verändert sich die Struktur/Funktion der „kranken“ Tubulusepithelzellen: sie verlieren ihre Polarität, die Na/K-ATPase wandert vom Zytoskeletton weg. An den apikalen Teilen der Bürstensäume entstehen Einschlüsse. Nach der Apoptose bilden die abgelösten Zellen im Lumen Zylinder, verursachen Verschlüsse und einen proximalen Rückfluss der Flüssigkeit (back-leak). In den schwersten Fällen wird neben den tubulären Epithelschäden sogar die untere Basalmembran aufgerissen (Tubulorrhexis), was irreversibel ist. Oligo-Anurie und Hyposthenurie sind für diese Phase charakteristisch.

3) Restitutio (kann Wochen, Monate in Anspruch nehmen): die GFR verbessert sich ungefähr um 5 ml/min pro Tag. Langsamer werden die Tubulusepithelzellen repariert, was die Hyposthenurie auch dann noch aufrechterhält, wenn die Filtration schon fast normal gewährleistet wird. In diesem Fall entsteht jedoch neben der Hyposthenurie (im allgemeinen plötzlich) eine Polyurie (ohne Salz- und Wasserersatz würde prärenale Azotämie entstehen), bis sich auch die Tubulusfunktionen normalisieren. Möglich ist eine völlige Normalisierung, außer wenn es zu viel Tubulorrhexis gab.

Bei weniger schweren Fällen können diese Phasen modifiziert werden: die frühe oligurische Phase ist weniger ausgeprägt, oder es ist auch eine der Restitutionsphase entsprechende Polyurie möglich, aber die Hyposthenurie ist immer prägnant.

Bei Fällen der **akuten Glomerulonephritis** (ung. 10% aller Fälle) deutet neben der schweren Schädigung der Glomeruli die Anschwellung und die Spannung der ganzen Niere auch auf die Erhöhung des intrarenalen Druckes hin. Der akuten diffusen Glomerulonephritis liegt öfters ein Immunprozess zugrunde (z.B. Zustand nach Streptokokkeninfektion, Autoimmunität, Ablagerung von zirkulierenden Antikörpern), dem Komplement-Aktivierung und lokale Entzündung folgt (Abb. 5.18.).

Das an die Kapillarwand gebundene Immunkomplex löst die Anbindung von Komplementen und die massenweise Erscheinung von Neutrophilen und Monozyten aus. Die freigesetzten lysosomalen Enzyme und freien Radikale beschädigen die Kapillarwand und die Basalmembran, wodurch die Filtrationsfläche vermindert wird. Die Endothelproduktion der beschädigten Endothelzellen steigt an, ihre NO-Produktion nimmt ab, die Durchblutung wird erschwert. Thrombozyten werden aggregiert, die Koagulabilität nimmt zu, die Gerinnungsfähigkeit in den kapillären Schleifen wird gesteigert. Aus den Thrombozyten werden unter anderem vasoaktive Substanzen freigesetzt, die die Durchblutung der Glomeruli weiter verschlechtern. Die Kontraktion der Mesangialzellen durch die Wirkung der Entzündungsmediatoren verhindert die Filtration auch größtenteils über die Herabsetzung der Perfusion. Die anionische Ladung der Kapillarwand nimmt ab, die Filtrationsporen werden größer, wodurch (trotz der immer schwereren Hypofiltration) die Proteinurie gefördert wird.

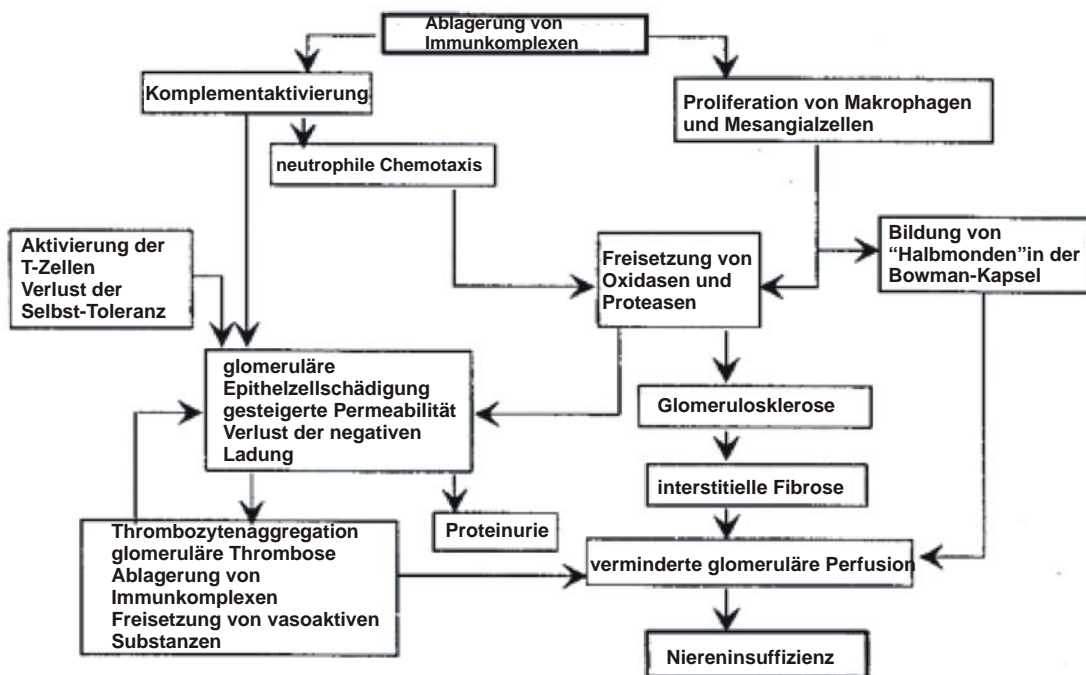


Abb. 5.18. Pathomechanismus von Immunkomplex-Glomerulonephritiden

In den Bowman-Kapseln sind Fibrinablagerungen und die Proliferation von Makrophagen, Mesangial- und Epithelzellen („Halbmonde“) zu sehen, die die Kapillaren von außen komprimiert. Darauf folgt die Sklerose der Glomerulusschleifen und die interstitielle Fibrose. Im Vergleich zur extremen Abnahme der GFR bleiben die Tubulusfunktionen fester bestehen. Neben der schweren Oligurie ist die Na-Konzentration des Harns verhältnismäßig niedrig mit gemäßigter Hyposthenurie (der Harn ist verhältnismäßig konzentriert). Im Harn können infolge der Glomerulusschädigungen Zylinder gefunden werden, und die schwere Oligurie wird durch Hämaturie und Proteinurie begleitet. Die Salz- und Wasserretention fördert die Herausbildung des schweren generalisierten Ödems und verursacht eine rapide Blutdruckerhöhung (zur Hypertension trägt auch die Aktivierung des RAAS bei). Wegen der Glomerulusschädigungen geht der akute Zustand oft in eine chronische Niereinsuffizienz über; die Geschwindigkeit des Übergangs ist je nach auslösender Ursache unterschiedlich.

#### Weitere Fälle akuter Niereninsuffizienzen:

Interstitielle Nephritiden, intrarenale Obstruktionen, vaskuläre Veränderungen können ebenfalls zu akuten Niereninsuffizienzen führen, bei denen die Elemente der glomerulären und tubulären Dysfunktionen in unterschiedlichem Maße gemischt vorkommen. Wie bei den akuten Glomerulonephritiden können die meisten wiederholt auftreten oder als chronische Niereninsuffizienz fortbestehen. Die durch Medikamentennebenwirkungen (NSAID!) ausgelöste Schädigungen sind hervorzuheben.

- Erkrankungen der Glomeruli oder der Mikrogefäße
  - akute Glomerulonephritis oder Vaskulitis, Goodpasture-Syndrom (5-10%), hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, DIC, Schwangerschaftstoxämie, Strahlennephritis, maligne Hypertension, SLE
- Zweiseitige renovaskuläre Obstruktion
  - arterielle: Atherosklerose, Thrombose, Embolie, Vaskulitis, Aneurysma dissecans
  - venöse: Thrombose, Kompression
- Interstitielle Nephritiden
  - allergische: Antibiotika (Sulfonamid,  $\beta$ -Laktame, Trimethoprim, Rifampicin), NSAID, Captopril
  - Nephrotoxine: Oxalat, Urat, Hyperkalzämie, usw.
  - Infektionen: Leptospira, Zytomegalovirus, Candida, Hantavirus
  - Infiltrationen: Sarkoidose, Leukämie, Lymphom
  - idiopathische Erkrankungen
- Abstoßung von renalem Allograft