

# Kapitel 9

## Akutes Nierenversagen und nephrologische Intensivmedizin

9.1	Einleitung	473
9.2	Definition und Stadieneinteilung	473
9.3	Epidemiologie	474
9.4	Risikofaktoren	475
9.5	Ätiologie und Pathophysiologie	475
9.6	Diagnose und Differenzialdiagnose	488
9.7	Prophylaxe und Therapie des akuten Nierenversagens	491
9.8	Akute Nierenersatztherapie	495

# 9 Akutes Nierenversagen und nephrologische Intensivmedizin

A. Jörres

## 9.1 Einleitung

### Das Wichtigste in Kürze



Das akute Nierenversagen (im angloamerikanischen Sprachraum zunehmend als Acute Kidney Injury, AKI, benannt) ist gekennzeichnet durch eine abrupt einsetzende Verschlechterung der Nierenfunktion, welche oftmals mit der Entwicklung einer Oligo-/Anurie sowie Störungen der Elektrolyt- und Säure-Basen-Homöostase einhergeht. Den aktuellen Leitlinien entsprechend erfolgt seine Stadieneinteilung anhand von Serumkreatinin- und Diuresekriterien, wobei bereits ein geringer Serumkreatininanstieg ( $\geq 0,3$  mg/dl bzw. auf das 1,5-Fache des Ausgangswertes) und/oder ein mäßiger Diureserückgang ( $< 0,5$  ml/kg/h über länger als 6 h) zur Diagnose führt. Seine Pathophysiologie ist heterogen, doch ist es für die klinische Praxis hilfreich, zunächst prä-, intra- und postrenale Störungen abzugrenzen. Letztere sind rasch mittels Nierensonografie zu erkennen und müssen sobald als möglich behoben werden. Ein prärenales ANV ist nicht selten nach Wiederherstellung einer adäquaten Nierenperfusion durch Flüssigkeits- und/oder Katecholamin-gabe reversibel, doch gibt es fließende Übergänge zum intrarenalen ANV mit strukturellem Nierenschaden, welches oftmals über mehrere Wochen andauert und einer passageren Nierenersatztherapie bedarf. Spezifische Nierenerkrankungen müssen stets durch geeignete Diagnostik ausgeschlossen bzw. identifiziert werden, da hier unter Umständen differenzierte Therapiemöglichkeiten existieren. Ansonsten besteht die konservative Therapie in erster Linie aus Allgemeinmaßnahmen wie der strikten Kontrolle und Aufrechterhaltung der Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Homöostase, der Vermeidung potentieller Nephrotoxine und der Dosierungsanpassung von Medikamenten, der konsequenten Behandlung von Infektionen sowie einer adäquaten Ernährung. Darüber hinaus existiert bislang keine gesicherte pharmakologische Intervention zur Prophylaxe oder Therapie des ANV. Die Einleitung einer überbrückenden Nierenersatztherapie ist stets erforderlich zur Behandlung von lebensbedrohlichen Akutkomplikationen wie Hyperkaliämie, schwerer metabolischer Azidose oder Überwässerung, aber auch beim Auftreten manifester Urämiesymptome. Ansonsten sollte die Indikationsstellung je nach individueller klinischer Konstellation erfolgen. Dies gilt ebenfalls für die Auswahl des initialen Nierenersatzverfahrens. Kontinuierliche und verlängert intermittierende Verfahren bieten Vorteile bezüglich Kreislauf- und Volumenmanagement insbesondere bei hämodynamisch insta-

bilen Patienten. Umgekehrt können mit der intermittierenden Hämodialyse rasch und effektiv lebensbedrohlichen Störungen des Elektrolyt- oder Säure-Basen-Haushaltes korrigiert werden. Für kontinuierliche Verfahren existieren mittlerweile Empfehlungen bezüglich der Behandlungsintensität, die körperrgewichtsadaptiert wenigstens 20–25 ml Dialysat-/Filtratfluss pro kg und Stunde erreichen sollte. Diskontinuierliche Verfahren sollten je nach primärem Therapieziel täglich oder zweitäglich durchgeführt werden. Wichtig ist jedenfalls ein engmaschiges Monitoring und gfs. Substitution von Elektrolyten (Phosphat!) sowie eine adäquate Dosierung von Medikamenten, da insbesondere viele Antibiotika durch Nierenersatzverfahren eliminiert werden können und somit die Gefahr einer Unterdosierung besteht. Die akute Nierenersatztherapie kann wieder beendet bzw. zunächst pausiert werden, sobald es Hinweise auf eine Besserung der Nierenfunktion gibt (z. B. Zunahme der Diurese oder rückläufige Retentionswerte).

## 9.2 Definition und Stadieneinteilung

Das akute Nierenversagen (ANV) ist eine schwerwiegende und besonders bei Intensivpatienten häufige Komplikation. Es ist gekennzeichnet durch eine abrupt einsetzende, rasch verlaufende Verschlechterung der Nierenfunktion mit der Folge einer Retention harnpflichtiger Substanzen. Oftmals kommt es zudem zu einem Rückgang der Diurese bis hin zur Oligurie oder Anurie sowie zu Störungen der Elektrolyt- und Säure-Basen-Homöostase. Dabei gab es bis vor Kurzem keine einheitliche Definition, ab welchem Ausmaß der genannten Störungen ein ANV zu diagnostizieren ist. Die Spannbreite der in der Literatur verwendeten Diagnosekriterien reicht von einem geringen Anstieg des Serumkreatinins bis hin zur Erfordernis einer Nierenersatztherapie. Erst in jüngerer Zeit hat sich diesbezüglich unser Verständnis gewandelt, da eine wachsende Zahl von klinischen Untersuchungen zeigen konnte, dass bereits relativ geringe akute Veränderungen der Nierenfunktion zu einer signifikanten Reduktion der Überlebenswahrscheinlichkeit der betroffenen Patienten führen [65], [46], [58].

Daher wurde zunächst im Jahre 2004 durch die ADQI-Gruppe (ADQI: Acute Dialysis Quality Initiative) die sog. RIFLE-Klassifikation vorgeschlagen [10]. Dabei wird das ANV anhand des Serumkreatinins und der Diurese in die aufsteigenden Schweregrade *Risk*, *Injury* und *Failure* so-

Tab. 9.1 Definition und Stadieneinteilung des ANV.

ANV-Stadium	Serumkreatinin	Urinausscheidung
1	1,5- bis 1,9-facher Anstieg innerhalb von 7 Tagen oder Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 h	$< 0,5$ ml/kg/h über 6–12 h
2	2,0- bis 2,9-facher Kreatininanstieg	$< 0,5$ ml/kg/h über $\geq 12$ h
3	$\geq 3$ -facher Kreatininanstieg oder Serumkreatinin $\geq 4$ mg/dl mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5$ mg/dl oder Beginn der akuten Nierenersatztherapie	$< 0,3$ ml/kg/h über $\geq 24$ h oder fehlende Urinausscheidung für $\geq 12$ h

wie anhand der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie in die fortgeschrittenen Stadien *Loss of Function* bzw. *End Stage Renal Disease* eingeteilt. Die Funktionsstörung muss dabei akut (innerhalb von 1–7 Tagen) auftreten und über mehr als 24 h fortbestehen. Zur Diagnose einer akuten Nierenschädigung der Kategorie Risk genügt dabei ein Anstieg des Serumkreatinins auf das 1,5-Fache des Ausgangswerts bzw. ein Rückgang der GFR um  $> 25\%$  oder aber eine  $> 6$  h andauernde Reduktion der Urinausscheidung auf weniger als 0,5 ml pro kg Körpergewicht und Stunde.

Später wurde mit dem Ziel einer weiter verbesserten Sensitivität die RIFLE-Klassifikation durch die AKIN-Gruppe (AKIN: Acute Kidney Injury Network) modifiziert [56]. Dabei entsprechen die Diagnosekriterien für die AKIN-Stadien 1–3 im Wesentlichen den RIFLE-Stadien R, I und F, das Zeitfenster für die Diagnose ist jedoch auf 48 h verkürzt. Zudem erfolgt die Einteilung in AKIN-Stadium 1 bereits bei einem absoluten Anstieg des Serumkreatinins um  $\geq 0,3$  mg/dl ( $\geq 26,5$   $\mu$ mol/l).

In der Folge konnte durch eine Vielzahl klinischer Studien belegt werden, dass sowohl die RIFLE- als auch die AKIN-Kriterien zuverlässige Instrumente zur Diagnose und Stadieneinteilung des ANV darstellen und die so klassifizierte akute Nierenschädigung mit einer vermehrten Krankenhaussterblichkeit verknüpft ist. Allerdings zeigte es sich im Vergleich der beiden Klassifikationen auch, dass zu einem gewissen Teil unterschiedliche Patienten erfasst werden. So erfasst RIFLE 9% der durch AKIN klassifizierten Fälle nicht. Umgekehrt entgehen AKIN 27% der Fälle, die durch RIFLE klassifiziert werden [34].

Als Konsequenz wird in den aktuellen internationalen Leitlinien zur Diagnose und Therapie des ANV, die im März 2012 von der KDIGO-Gruppe (KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes) veröffentlicht wurden, eine Kombination beider Systeme empfohlen (► Tab. 9.1). Hiermit wird erstmals eine einheitliche Stadieneinteilung mit hohem Nutzwert sowohl für die klinische Praxis, Forschung als auch öffentliche Gesundheitsvorsorge vorgeschlagen. Ihre hohe Sensitivität zur Diagnose des ANV wird jedoch nur durch eine Kombination beider Kriterien, Serumkreatinin und Diurese, erreicht.

Das Serumkreatinin allein kann hingegen in vielen klinischen Situationen zur Fehlklassifikation führen. Dies

basiert zunächst darauf, dass sein Ausgangswert bei vielen Patienten unbekannt ist und folglich Veränderungen nicht ohne Weiteres erfasst werden können. Die KDIGO-Leitlinien empfehlen für solche Fälle die Annahme eines geschätzten Ausgangswerts der eGFR (berechnete glomeruläre Filtrationsrate) von 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche, was de facto jedoch oftmals unzutreffend sein dürfte.

Die Kinetik des Serumkreatinins hängt darüber hinaus von einer Vielzahl von Faktoren ab. Bei Patienten mit Malnutrition, Leberzirrhose oder konsumierenden Grunderkrankungen kann seine Syntheserate vermindert sein, ebenso wie bei schwerer Sepsis oder ausgeprägten Traumata. Bei Sepsis und ANV kann es zu einer Hämodilution infolge aggressiver Infusionstherapie bei gleichzeitiger Oligurie kommen und so sein Anstieg maskiert sein. Schließlich können auch verschiedene Medikamente die Kinetik des Serumkreatinins modifizieren. Andererseits könnte das Diuresekriterium mit 0,5 ml/kg Körpergewicht/h noch zu weit gefasst sein; es konnte gezeigt werden, dass eine weitere Absenkung auf 0,3 ml/kg Körpergewicht/h prognostisch besser mit dem weiteren klinischen Verlauf korreliert (weitere Verschlechterung der Nierenfunktion, Bedarf an Nierenersatztherapie oder Tod) [69].

Die in den aktuellen Leitlinien empfohlenen Kriterien zur Diagnose und Klassifikation des ANV unterliegen daher der weiteren Überprüfung durch neue klinische Studien. Künftige Modifikationen werden vermutlich auch weitere Diagnosekriterien wie neue Biomarker der akuten Nierenschädigung mit einbeziehen.

## 9.3 Epidemiologie

Das akute Nierenversagen tritt besonders häufig bei stationär behandelten Patienten auf, wie ein systematischer Review von mehr als 300 Studien mit fast 50 Mio. Patienten unlängst belegen konnte [89]. Insgesamt 154 Studien (n = 3 585 911) verwendeten dabei eine KDIGO-äquivalente Definition des ANV. Bei diesen zeigte sich eine Inzidenz des ANV von 21,6% bei Erwachsenen und 33,7% bei Kindern, verknüpft mit einer Sterblichkeit von 23,9% bei betroffenen Erwachsenen und 13,8% bei betroffenen Kin-

den [89]. Die Sterblichkeit von Patienten mit ANV war über die Zeit rückläufig, korrelierte jedoch invers mit dem Einkommen der Länder und dem Anteil des Brutto-sozialprodukts, den sie für die Gesundheitsfürsorge aufwenden.

Auch in der Allgemeinbevölkerung ist die Inzidenz des ANV beträchtlich. Eine große nordamerikanische Bevölkerungsstudie untersuchte die Inzidenz des ANV bei 3 787 410 Mitgliedern von *Kaiser Permanente of Northern California*, einem großen Gesundheitsversorger, bei dem mehr als  $\frac{1}{3}$  der Bevölkerung im Gebiet der San Francisco Bay krankenversichert ist. Zwischen 1996 und 2003 fand sich hier ein Anstieg der Inzidenz von nicht dialysepflichtigem ANV von 323 auf 522 pro 100 000 Patientenjahren, entsprechend einer Gesamtzahl von 61 280 Patienten, sowie eines dialysepflichtigen ANV von 19,5 auf 29,5 pro 100 000 Patientenjahren (3 885 Patienten) [32]. Vergleichbare Zahlen fand eine Bevölkerungsstudie zur Inzidenz des ANV in der Region Aberdeen im Nordosten Schottlands, einem Einzugsgebiet von 523 390 Patienten. Hier lag die jährliche Inzidenz des ANV bei 0,18 % [1].

Erheblich häufiger ist das ANV erwartungsgemäß bei Intensivpatienten. Kohortenstudien unter Anwendung der Serumkreatininkriterien fanden eine ANV-Inzidenz zwischen 16 und 39%. Untersuchungen, die ebenfalls die Diuresekriterien verwendeten, ergaben mit 65–67% noch deutlich höhere Raten [74]. Speziell bei Patienten mit schwerer Sepsis ist das ANV eine häufige Komplikation [91]. Die Prävalenzstudie des SepNet dokumentierte für Deutschland eine Prävalenz von >40%, verbunden mit einer signifikant vermehrten Sterblichkeit der betroffenen Patienten (67% gegenüber 43% ohne ANV) [65]. Das ANV besitzt also eine Bedeutung als eigenständiger prognostischer Faktor. Der Identifikation von Risikopatienten, seiner Prävention und seiner frühzeitigen Erkennung kommt mithin große Bedeutung zu.

Tab. 9.2 Risikofaktoren und prädisponierende Faktoren für ein ANV.

Risikofaktoren	prädisponierende Faktoren
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis</li> <li>• Schock</li> <li>• Verbrennung</li> <li>• Trauma</li> <li>• herzchirurgischer Eingriff</li> <li>• großer nicht herzchirurgischer Eingriff</li> <li>• Notfalleingriff</li> <li>• nephrotoxische Medikamente</li> <li>• Kontrastmittel</li> <li>• Gifte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fortgeschrittenes Alter</li> <li>• männliches Geschlecht</li> <li>• chronische Nierenerkrankung</li> <li>• Proteinurie</li> <li>• chronische Organerkrankungen (Herz, Lunge, Leber)</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• arterielle Hypertonie</li> <li>• Tumorleiden</li> <li>• Anämie</li> <li>• Hypovolämie</li> </ul>

## 9.4 Risikofaktoren

Zur Einschätzung des individuellen Risikoprofils können patientenabhängige, nicht modifizierbare wie auch potenziell beeinflussbare Faktoren herangezogen werden (► Tab. 9.2). Zu den ersteren zählen neben hohem Alter und männlichem Geschlecht insbesondere renale Vorschädigungen (eingeschränkte Nierenfunktion, Proteinurie), aber auch Diabetes mellitus, arterieller Bluthochdruck sowie kardiovaskuläre und hepatische Vorerkrankungen. Andere patientenabhängige Risikofaktoren ergeben sich aus der Akutkonstellation (Sepsis, Trauma, große Chirurgie, Hochrisiko- oder Notfallprozeduren) bzw. aus dem Behandlungsansatz und können potenziell modifiziert werden, wie etwa Anämie, Hypervolämie, Medikamenten- oder Kontrastmittelexposition.

## 9.5 Ätiologie und Pathophysiologie

Trotz der sehr heterogenen Pathophysiologie des akuten Nierenversagens lassen sich 3 ätiologische Gruppen unterscheiden, die auch in differenzialdiagnostischer wie differenzialtherapeutischer Hinsicht von Bedeutung sind (► Abb. 9.1).

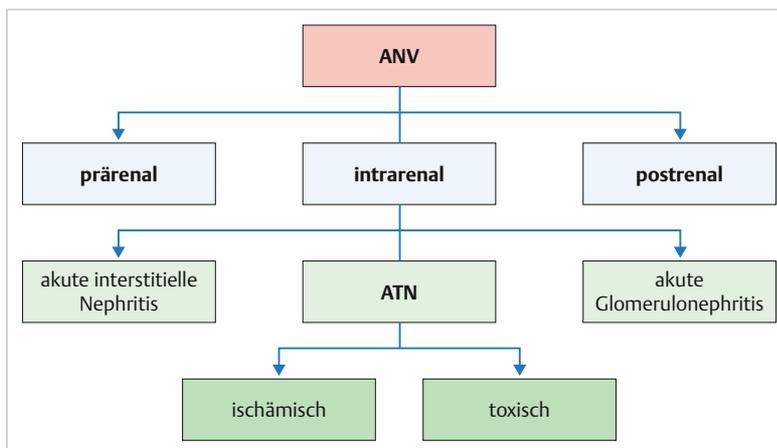


Abb. 9.1 Ätiologische Einteilung des ANV.

## 9.5.1 Prärenales akutes Nierenversagen

Beim *prärenalen* ANV sind Struktur und Funktion von Glomeruli und Tubulusapparat primär intakt, doch kommt es aufgrund einer unzureichenden renalen Perfusion zur renalen Funktionsstörung. Ursächlich hierfür können ein intravasaler Volumenmangel, ein vermindertes Herzzeitvolumen oder ein Missverhältnis zwischen systemischem und renalem Vasotonus sein (► Tab. 9.3). Durch verschiedene Medikamente können insbesondere die letztgenannten Störungen mitverursacht oder aggraviert werden:

- **Diuretika** können zu einer Hypovolämie oder Elektrolytstörung beitragen.
- **Nicht steroidale Antirheumatika** (NSAR) können die intrarenale Synthese vasodilatierender Prostaglandine hemmen und die renale Autoregulation beeinträchtigen.
- **ACE-Hemmer** oder **Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten** können die Steuerung der Gefäßweite efferenter Arteriole und damit die Regulation des glomerulären Filtrationsdrucks beeinflussen.

Gelingt eine rasche Korrektur der zugrunde liegenden Ursache, kann die prärenale Nierenfunktionsstörung unmittelbar reversibel sein. Ansonsten kommt es zu einer strukturellen Schädigung der Niere und dem fließenden Übergang in ein *intrarenales* ANV, das in der Regel nicht mehr unmittelbar reversibel ist.

9

### Cave



Der in diesem Kontext häufig genutzte Begriff der akuten Tubulusnekrose (ATN) suggeriert eine diagnostische Gewissheit, die in den meisten Fällen mangels Durchführung einer Nierenbiopsie mit nachfolgender histopathologischer Untersuchung nicht zu verifizieren ist.

Der Sonderfall eines prärenalen ANV ist das *hepatorenale Syndrom* bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose. Bei diesen kommt es infolge der portalen Hypertension zu einer Vasodilatation insbesondere im Splanchnikusstromgebiet mit der Folge einer Reduktion des zirkulierenden effektiven Blutvolumens. Die hierdurch ausgelösten Kompensationsmechanismen führen über die Aktivierung von vasokonstriktorisches Systemen letztlich zu einer renalen Perfusionsminderung. Auf die speziellen Aspekte Diagnostik und Therapie des hepatorenalen Syndroms wird in Kap. 3 ausführlicher eingegangen.

Tab. 9.3 Ursachen des prärenalen ANV.

Ursachen des prärenalen Nierenversagens
<b>intravasaler Volumenmangel</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verluste von Blut, Plasma               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Blutungen</li> <li>◦ Verbrennungen</li> </ul> </li> <li>• Verlust von Extrazellulärflüssigkeit               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ gastrointestinal                   <ul style="list-style-type: none"> <li>– Erbrechen</li> <li>– Diarrhöen</li> </ul> </li> <li>◦ Haut                   <ul style="list-style-type: none"> <li>– Verbrennungen</li> <li>– Lyell-Syndrom</li> <li>– extremes Schwitzen</li> </ul> </li> <li>◦ Niere                   <ul style="list-style-type: none"> <li>– Diuretika</li> <li>– osmotische Diurese</li> <li>– Diabetes insipidus</li> <li>– Nebennierenrindeninsuffizienz</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• interne Flüssigkeitsverluste               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Pankreatitis</li> <li>◦ Ileus</li> <li>◦ Peritonitis</li> <li>◦ Aszites</li> <li>◦ Pleuraergüsse</li> <li>◦ ausgedehnte Muskeltraumen</li> </ul> </li> <li>• Hypoproteinämie</li> <li>• inadäquate Salz- und Wasserzufuhr</li> </ul>
<b>vermindertes Herzzeitvolumen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myokardinfarkt, Perikardtamponade, Kardiomyopathie, Rhythmusstörungen</li> <li>• Lungenarterienembolie</li> <li>• Überdruckbeatmung (hoher PEEP)</li> </ul>
<b>Missverhältnis zwischen systemischem und renalem Gefäßwiderstand</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• renale Vasokonstriktion (Noradrenalin, Ergotamin)</li> <li>• systemische Vasodilatation (Antihypertensiva, anaphylaktischer Schock, Sepsis, Anästhetika)</li> <li>• Störung der renalen Autoregulation (ACE-Hemmer, AT-Rezeptorblocker, NSAR)</li> </ul>

## 9.5.2 Intrarenales akutes Nierenversagen

Beim *intrarenalen* ANV liegt eine direkte Schädigung des Nephrons vor, deren primäre Ursache in den Gefäßen, den Glomeruli, den Tubuli oder dem Interstitium lokalisiert sein kann. Zum Zwecke einer systematischen Betrachtung können unterschiedliche ätiologische Gruppen differenziert werden (► Tab. 9.4).

Beim *zirkulatorischen* ANV liegt eine kritische Minderung der Nierenperfusion vor, deren Ursachen heterogen sind und sowohl im makrovaskulären als auch im mikrovaskulären Bereich liegen können (► Abb. 9.2). Das *septische* ANV nimmt wegen seiner komplexen Pathogenese mit einer Kombination aus zirkulatorischen und inflammatorischen Mechanismen eine gewisse Sonderstellung ein. Auf der Intensivstation ist es zudem die häufigste Form der akuten Nierenschädigung.

Tab. 9.4 Ursachen des akuten intrarenalen Nierenversagens.

Formen des akuten intrarenalen Nierenversagens
<b>zirkulatorisches ANV</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• postischämische ATN</li> <li>• Mikrozirkulationsstörungen</li> <li>• Makrozirkulationsstörungen</li> <li>• Medikamente</li> <li>• hepatorenales Syndrom</li> <li>• Schwangerschaft</li> </ul>
<b>septisches ANV</b>
<b>infektiöses ANV</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hantaviren</li> <li>• Leptospiren</li> <li>• HIV</li> </ul>
<b>toxisches ANV</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamente</li> <li>• Röntgenkontrastmittel</li> <li>• Hämolyse</li> <li>• Rhabdomyolyse</li> <li>• Immunglobulin-Leichtketten</li> <li>• Hyperkalzämie</li> <li>• Gifte</li> </ul>
<b>akute interstitielle Nephritis</b>
<b>akute Glomerulonephritis und Vaskulitis</b>

Seltener manifestiert sich ein ANV im Rahmen einer *akuten glomerulären oder mikrovaskulären Erkrankung* wie einer rapid progressiven Glomerulonephritis oder Vaskulitis, ist dann aber von besonderer differenzialdiagnostischer Bedeutung, da in der Regel spezifische Therapieoptionen existieren. Ein *toxisches ANV* kann durch die Gabe von Medikamenten oder Röntgenkontrastmittel verursacht werden, aber auch als Folge der Freisetzung endogener Substanzen, z. B. bei Hämolyse, Rhabdomyolyse oder Paraproteinämie auftreten. Schließlich kommen *akute interstitielle Erkrankungen* vor, die meist allergisch oder infektiös bedingt sind, aber selten auch bei infiltrativen Prozessen auftreten können.

## Zirkulatorisches akutes Nierenversagen

### Ischämische akute Tubulusnekrose

Wie beim prärenalen ANV wird die ischämische ATN durch eine akute, funktionell bedeutsame Perfusionsstörung der Nieren ausgelöst. Anders als beim prärenalen ANV ist hier die akute Nierenschädigung jedoch nach Wiederherstellung von adäquaten renalen Perfusionsverhältnissen nicht unmittelbar reversibel, sondern es vergehen regelhaft mehrere Tage oder sogar Wochen bis zur strukturellen Regeneration und funktionellen Wiederherstellung des Tubulusepithels. ► Abb. 9.3 zeigt eine schematische Darstellung des Verlaufs der akuten Tubulusnekrose.

In der *Schädigungsphase* kommt es infolge der Ischämie zur zytoskeletalen Schädigung des Tubulusepithels mit Verlust der Zellpolarität, zum Zelltod durch Apoptose und Nekrose und schließlich zur Desquamation von Zellen mit Blockade des Harnabflusses durch die Zelltrümmer. In der Folge kommt es über die geschädigte tubuläre Basalmembran zu einer unselektiven Rückdiffusion von Glomerulumfiltrat. Schließlich werden durch die unzureichende Natriumrückresorption der geschädigten Tubuluszellen Signale in der Macula densa aktiviert, die zu einer Vasokonstriktion des Vas afferens, einer Kontraktion der Mesangialzellen mit resultierender Reduktion der hydraulischen Permeabilität der glomerulären Basalmembran sowie einer verringerten Filtrationsoberfläche der glomerulären Kapillaren führen. In der Summe bewirkt dieser tubuloglomeruläre Feedback-Mechanismus einen Rückgang der glomerulären Filtration und damit der Nierenfunktion.

In der hierauf folgenden, meist 1–2 Wochen andauernden *Konsolidierungsphase* entwickelt sich eine interstitielle Inflammationsreaktion mit Freisetzung von Sauerstoffradikalen und anderen Mediatoren aus infiltrierenden Leukozyten. In dieser Phase persistiert die renale Vasokonstriktion infolge einer inadäquaten Freisetzung vasoaktiver Substanzen aus den geschädigten Endothelzellen, die glomeruläre Filtration bleibt erheblich reduziert.

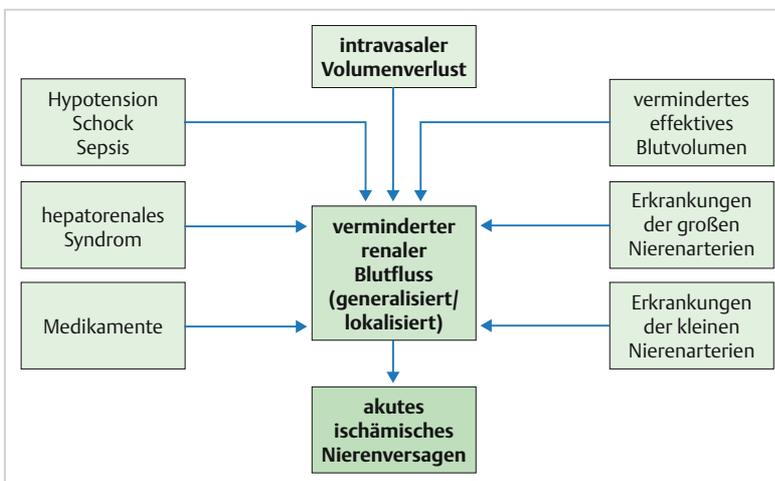
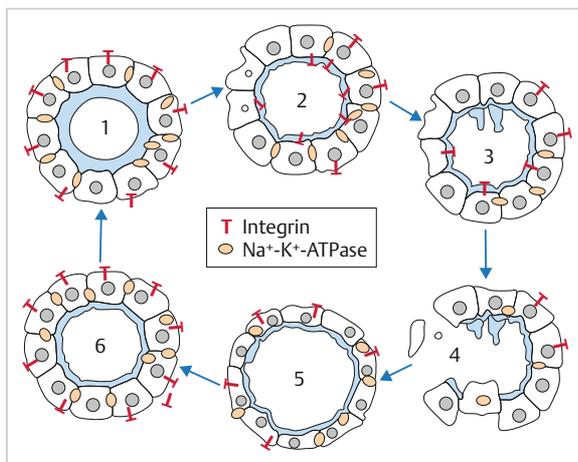


Abb. 9.2 Auslöser eines akuten ischämischen Nierenversagens.



**Abb. 9.3** Schematische Darstellung des Verlaufs der akuten Tubulusnekrose (1: normales Tubulusepithel mit normalem Bürstensaum; 2: Verlust der Polarität mit Verlagerung der Integriene und Verlust des Bürstensaums; 3: Zelltod durch Apoptose und Nekrose; 4: Ablösung toten und lebensunfähigen Zellmaterials mit intraluminärer Obstruktion; 5: Verbreitung und Differenzierung lebensfähiger Zellen; 6: Proliferation und Differenzierung des Epithels mit Wiederherstellung der Polarität) (Quelle: [83]).

In der *Erholungsphase* kommt es zur Verbreitung, Proliferation und Differenzierung überlebender Tubuluszellen. Die erfolgreiche Regeneration und Wiederherstellung der Polarität des Tubulusepithels ermöglicht die schrittweise Aufhebung der vasokonstriktorischen Mechanismen und führt schließlich wieder zur verbesserten glomerulären Filtration und Wiederaufnahme der Nierenfunktion.

9

## Makrovaskuläre Erkrankungen

Hierzu zählen insbesondere die akuten Störungen der arteriellen Nierendurchblutung infolge von Thrombosen oder Thrombembolien der Nierenarterien. Auch können Erkrankungen der Aorta (z. B. Aneurysma dissecans unter Einbeziehung einer oder beider Nierenarterien) zur renalen Ischämie führen. Andererseits kann es insbesondere beim Vorliegen eines nephrotischen Syndroms oder bei Thrombophilien verschiedener Genese zu Nierenvenenthrombosen kommen. Oftmals bleibt jedoch unklar, ob diese tatsächlich Ursache des ANV sind oder vielmehr eine Folgeproblematik der unterliegenden Störung darstellen.

Nierenarterienembolien können zu Niereninfarkten führen. Treten diese beidseitig auf oder ist eine funktionelle Einzelniere betroffen, kommt es zum ANV. Als Emboliequellen kommen primär infrage:

- Vorhofthromben bei Vorhofflimmern
- Ventrikeltromben bei dilatativer Kardiomyopathie oder bei ausgeprägten Wandbewegungsstörungen nach Myokardinfarkt

- Vegetationen an den Herzklappen bei Endokarditis
- Tumor- oder Fettembolien

Leitbefunde sind in solchen Fällen der ein- oder beidseitige Flankenschmerz, eine Hämaturie sowie eine ausgeprägte Erhöhung der Lactat-Dehydrogenase (LDH) bei fehlendem korrespondierenden Anstieg der Transaminasen.

## Akutes Nierenversagen durch Mikrozirkulationsstörungen

Ein ANV infolge einer Mikrozirkulationsstörung kann auftreten bei:

- mikroangiopathischer Hämolyse
- Cholesterinembolie-Syndrom
- Sichelzellerkrankung

## Thrombotische Mikroangiopathien

Die mikroangiopathische Hämolyse ist der Leitbefund bei thrombotischen Mikroangiopathien, wobei insbesondere das *hämolytisch-urämische Syndrom* (HUS), aber auch die *thrombotisch-thrombozytopenische Purpura* (TTP) mit einem akuten Nierenversagen einhergehen kann. Für das HUS ist die Symptomtrias akutes Nierenversagen, mikrovaskuläre hämolytische Anämie mit Nachweis von Fragmentozyten und Thrombozytopenie diagnostisch richtungweisend. Bei der TTP stehen neben der mikrovaskulären hämolytischen Anämie mit Purpura und Thrombozytopenie vor allem neurologische Störungen im Vordergrund. Bei Patienten mit progressiver systemischer Sklerose (PSS) kann es im Rahmen einer renalen Krise zur mikroangiopathischen Hämolyse kommen. Leitbefunde sind hier die akute Nierenfunktionsverschlechterung mit Proteinurie und Hämaturie sowie die hypertensive Entgleisung (Kap. 3).

Daneben kann eine akute thrombotische Mikroangiopathie mit Hämolyse und Thrombozytopenie auch bei schweren Ausprägungen eines *Antiphospholipid-Syndroms* (CAPS: katastrophales Antiphospholipid-Syndrom) auftreten. Infolge von spezifischen Autoantikörpern gegen Phospholipide oder phospholipidbindende Proteine kommt es hier zur disseminierten intravasalen Thrombenbildung mit der Folge der Schädigung betroffener Organe bis hin zum Multiorganversagen.

Aus nicht immunologischer Ursache kann es ebenfalls bei der *malignen Hypertonie* im Rahmen schwerer hypertoner Krisen zur mikroangiopathischen Hämolyse und Mikrozirkulationsstörung kommen. Hier findet sich die Kombination aus massiv erhöhtem diastolischem RR (> 130 mmHg), Papillenödem und ANV, wobei die Patienten nicht selten zusätzlich neurologische Symptome oder eine kardiopulmonale Dekompensation aufweisen.

## Cholesterinembolie-Syndrom

Das Cholesterinembolie-Syndrom (CES), auch bekannt unter Atheroembolie, entsteht, wenn Cholesterinkristalle und andere Bestandteile von atherosklerotischen Plaques aus der Aorta oder einer größeren Arterie in ein arterielles Endstromgebiet embolisieren und so Organschäden verursachen. Die Embolisierung kann spontan entstehen, tritt aber meistens im Zusammenhang mit chirurgischen oder kathetergestützten Gefäßeingriffen oder Untersuchungen auf. Die klinischen Manifestationen neben einem typischerweise nach Tagen bis Wochen auftretenden Nierenversagen umfassen [78]:

- embolische Ischämie und Nekrose der Zehen (Blue-Toe Syndrome) (► Abb. 9.4, ► Abb. 9.5)
- Livedo reticularis (► Abb. 9.6)
- Amaurosis fugax
- akute diffuse neurologische Störungen
- Darmischämien
- Leber- und Milzinfarkte

Daneben finden sich Zeichen der systemischen Inflammation (Fieber, erhöhte BSG, Leukozytenzahl, Eosinophilie und CRP) sowie eine Anämie und Thrombozytopenie, gepaart mit Allgemeinsymptomen wie Fatigue, Gewichtsverlust und Myalgien. An der Niere sind zumeist die Aa. arcuatae und interlobares obstruiert mit der Folge einer Ischämie des Kortex und dem Verlust ganzer Nephrone. Die Cholesterinkristalle werden von Makrophagen und einem gemischten zellulären Infiltrat umgeben, wobei die Entzündungsreaktion wahrscheinlich mehr durch die ischämische Läsion als durch spezifische immunologische Erkennung der Cholesterinkristalle ausgelöst wird [61]. Im Verlauf kommt es oft zu einer interstitiellen Fibrosierung mit der Folge einer chronischen Niereninsuffizienz, etwa  $\frac{1}{3}$  der Betroffenen bleibt dauerhaft dialysepflichtig. Zu den Risikofaktoren zählen insbesondere höheres Alter, Komorbiditäten (insbesondere Diabetes mellitus, fortgeschrittene Gefäßerkrankungen, arterielle Hypertonie und Herzinsuffizienz) sowie Nikotinabusus.

## Sichelzellkrise

Bei Patienten mit Sichelzellanämie (Kap. 10) prädisponieren die niedrige medulläre Sauerstoffspannung und die hohe Osmolarität zu einer Mikrozirkulationsstörung in den Vasa recta mit der Folge von interstitieller Entzündung und Fibrose bis hin zu Papillennekrosen. Als Folge weisen die Patienten nicht selten chronische Nierenfunktionsstörungen und intermittierende Hämaturien auf. Akute Episoden von vaso-okklusiven Krisen, die insbesondere durch Dehydrierung, Hyperosmolarität und Azidose ausgelöst werden können, führen mitunter zu einem manifesten ANV.



Abb. 9.4 Digitale Nekrosen. Patient mit akutem Nierenversagen 6 Wochen nach Koronarangiografie.

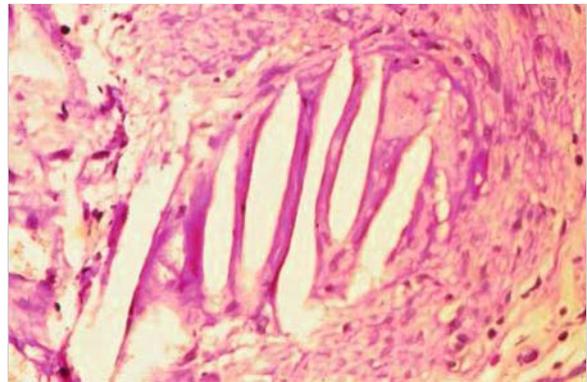


Abb. 9.5 Histologie eines Zehenamputats aus ► Abb. 9.4. Darstellung einer verschlossenen Arteriole mit ausgeprägter entzündlicher Infiltration der Gefäßwand. Die länglichen Aussparungen im Gefäßlumen sind als Folge des Auswaschens der Cholesterinkristalle im Rahmen der Fixierung entstanden.



Abb. 9.6 Livedo reticularis am Oberschenkel. Patient mit akutem Nierenversagen 4 Wochen nach Angiografie und Dilatation einer Nierenarterie.

## Akutes Nierenversagen in der Schwangerschaft

Ein akutes Nierenversagen in der Schwangerschaft geht mit einer signifikanten fetalen und maternalen Morbidität und Mortalität einher. Während seine Inzidenz in Industriestaaten in den letzten Jahrzehnten ständig rückläufig war (von 1:3 000 auf 1:15 000 Schwangerschaften [88]), bleibt sie in Entwicklungsländern inakzeptabel hoch. Eine aktuelle Studie aus Uttar Pradesh/Indien berichtete eine Inzidenz von 1:56 Schwangerschaften, verbunden mit einer fetalen bzw. neonatalen Sterblichkeit von 39% und einer maternalen Sterblichkeit von 20% [70].

Wie in der Allgemeinbevölkerung kann das ANV in der Schwangerschaft prä-, intra- und postrenale Ursachen haben, die entsprechend diagnostiziert werden müssen. Wichtig ist, dass es in der Graviddität physiologischerweise zu Veränderungen des Salz-Wasser-Haushalts und des Kreislaufsystems kommt, die bei Diagnostik und Management zu berücksichtigen sind:

- erhöhte Hormonspiegel für Renin, Angiotensin II, Aldosteron, Cortisol und Desoxycorticosteron
- Natriumretention um etwa 900 mmol und Absinken der Plasmaosmolalität mit Zunahme des Gesamtkörperwassers um 6–8 l, des Blutvolumens um ca. 50%
- Erhöhung des Herzzeitvolumens, Verminderung des peripheren Gefäßwiderstands und Absinken des Blutdrucks
- renale Hyperfiltration mit Erhöhung der GFR um 50–70% mit Vergrößerung der Nieren um ca. 1 cm im Längsdurchmesser
- Absinken des Kreatinin- und Harnsäurespiegels, Proteinurie bis 300 mg/Tag
- Dilatation des Nierenkelchsystems und des Nierenbeckens

Neben unspezifischen Ursachen eines ANV treten unmittelbar schwangerschaftsassozierte Krankheitsbilder auf. In der Frühschwangerschaft ist insbesondere die *Hypertensio gravidarum* zu erwähnen, die zu einem prärenalen ANV führen kann. Insbesondere bei einem *septischen Abort* kann es zu einer ausgeprägten akuten Tubulusnekrose kommen. Die meisten Fälle von ANV treten jedoch in der Spätschwangerschaft auf und können in folgende Entitäten unterteilt werden:

- Präeklampsie und Eklampsie
- HELLP-Syndrom
- thrombotische Mikroangiopathien (HUS, TTP)
- akute Schwangerschaftsfettleber
- bilaterale Nierenrindennekrosen

### Präeklampsie und Eklampsie

Unter *Präeklampsie* versteht man das Neuaufreten von Hypertonie und Proteinurie bzw. Endorganschäden jenseits der 20. Gestationswoche. Diagnosekriterien sind entsprechend:

- systolischer Blutdruck  $\geq 140$  mmHg oder diastolischer Blutdruck  $\geq 90$  mmHg *und*
- Proteinurie  $\geq 300$  mg/24 h oder Protein-Kreatinin-Quotient  $\geq 0,3$  *oder*
- Endorganschäden (Thrombozyten  $< 100$ /nl, Serumkreatinin  $> 1,1$  mg/dl oder Verdopplung des Serumkreatinins; erhöhte Transaminasen [doppelter oberer Normwert])

Bei der *Eklampsie* kommt es zusätzlich zu Grand-Mal-Anfällen, die nicht anderweitig erklärbar sind.

Die Pathophysiologie der Präeklampsie/Eklampsie beruht sowohl auf fetalen wie maternalen Faktoren. Die Kausalkette beginnt wahrscheinlich mit Veränderungen der plazentaren Gefäße, die eine plazentare Minderperfusion und Hypoxie bewirken. Diese wiederum führt zur Freisetzung zirkulierender Faktoren, die im mütterlichen Kreislauf eine systemische endotheliale Dysregulation auslösen, die sich in erhöhter Gefäßpermeabilität, Vaso-konstriktion, Gerinnungsaktivierung und mikroangiopathischer Hämolyse manifestiert. Nach der Geburt bilden sich die Symptome der Präeklampsie/Eklampsie in der Regel rasch zurück.

### HELLP-Syndrom

Das HELLP-Syndrom (Hemolysis, elevated Liver Enzymes, low Platelets) wird zumeist als besonders schwere Verlaufsform der Präeklampsie/Eklampsie angesehen. Angesichts der Tatsache, dass es in 15–20% der Fälle nicht zu gleichzeitiger Entwicklung einer Hypertonie oder Proteinurie kommt, gehen manche Autoren jedoch davon aus, dass es sich hier um eine separate Entität handelt, die zwar ebenfalls ihren Ausgang von einer plazentaren Störung nimmt, aber zu vermehrter hepatischer Inflammation und Gerinnungsaktivierung führt [3].

Das HELLP-Syndrom kann neben einem ANV mit weiteren akut lebensbedrohlichen Komplikationen einhergehen. Hierzu zählen insbesondere Lungenödem und ARDS, zerebrale und abdominelle Blutungskomplikationen, disseminierte intravasale Gerinnung und septische Krankheitsbilder.

#### Merke

In vielen Fällen, insbesondere bei Auftreten ab der 34. Gestationswoche oder bei Nichtansprechen auf konservative Therapie, wird eine rasche Entbindung notwendig.

### Thrombotische Mikroangiopathien

Während sich die Symptome einer Präeklampsie/Eklampsie und des HELLP-Syndroms nach der Entbindung in der Regel rasch zurückbilden, kann sich ein schwangerschaftsassoziertes HUS/TTP auch noch einige Wochen post partum entwickeln. Leitbefunde sind die mikroan-

Tab. 9.5 Differenzialdiagnose des schwangerschaftsassozierten ANV.

	Präeklampsie/ Eklampsie	HELLP- Syndrom	HUS	TTP	Akute Schwanger- schaftsfettleber
Zeitpunkt des Auftretens	(2.–)3. Trimenon	3. Trimenon	3. Trimenon oder post partum	(2.–)3. Trimenon	Ende 3. Trimenon
Thrombopenie	+	++	+++	+++	(+)
Hämolyse	(+)	+++	+++	+++	-
Hypertonie	+++	++	+	(+)	-
Proteinurie	++	+	+	(+)	-
Transaminasen	+	+++	-	(+)	+++
DIC	(+)	++	-	-	+++
ANV	(+)	+	+++	++	++
ZNS-Beteiligung	bei Eklampsie	+	-	+++	++

giopathische hämolytische Anämie mit Nachweis von Fragmentozyten sowie eine meist ausgeprägte Thrombopenie. Die Differenzierung vom HELLP-Syndrom ist oftmals schwierig, eine ausgeprägte Erhöhung der Leberenzyme spricht jedoch primär gegen HUS/TTP (► Tab. 9.5).

Seitens der Pathogenese ist bei der TTP insbesondere ein schwerer Mangel der Von-Willebrand-Faktor-spaltenden Protease (ADAMTS 13) zu erwähnen. Beim HUS wird hingegen eine Störung der Komplementregulation vermutet. Therapeutisch ist bei den thrombotischen Mikroangiopathien insbesondere die Therapie mit Frischplasma bzw. die Plasmaaustauschbehandlung von Bedeutung (Kap. 3).

### Akute Schwangerschaftsfettleber

Das Syndrom manifestiert sich meist nach der 35. Gestationswoche mit Nausea, Erbrechen, Ikterus, Leberinsuffizienz, Enzephalopathie und disseminierter intravasaler Gerinnung. In bis zu 60% der Fälle kommt es zum akuten Nierenversagen. Laborchemisch imponieren oftmals erhöhte Leberenzyme, Hyperbilirubinämie, Fibrinogenmangel, Hypoglykämie sowie eine verlängerte partielle Thromboplastinzeit (PTT). Seitens der Pathogenese wird ein Defekt der mitochondrialen Betaoxidation der Fettsäuren vermutet. Das Krankheitsbild ist selten, hat eine hohe Mortalität und muss nach Beendigung der Gravidität behandelt werden.

### Bilaterale Nierenrindennekrosen

Bilaterale Nierenrindennekrosen können ihre Ursache in einer Abruptio placentae, einer Placenta previa oder anderen schweren Schwangerschaftskomplikationen wie Fruchtwasserembolie oder intrauteriner Fruchttod haben. Klinisch imponiert oftmals ein abrupter Beginn mit Oligo-Anurie, Makrohämaturie, Flankenschmerzen und Blutdruckabfall. Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt, viele Patienten werden dauerhaft dialysepflichtig.

### Septisches akutes Nierenversagen

Über viele Jahre hatte das Paradigma Bestand, demzufolge das septische ANV primär als Folge der renalen Perfusionsstörung im Rahmen von Schock und Hypotonie zu erklären sei. In der Tat kommt es in der Sepsis durch Bakteriämie und Endotoxinämie zu einer Aktivierung proinflammatorischer Kaskaden, die über die Induktion der NO-Synthese (NO: Stickstoffmonoxid) zu einer arteriellen Vasodilatation, einer Reduktion des systemischen Gefäßwiderstands und damit letztlich zu einem (relativen) intravasalen Volumenmangel führen. Kompensatorisch werden über Barorezeptoren vermittelte Signale für die vermehrte Freisetzung von ADH und zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems generiert. In der Konsequenz führt dies zur renalen Vasokonstriktion und zur vermehrten Salz- und Wasserretention und prädisponiert den Patienten für die Entwicklung eines ANV [84].

In den letzten Jahren wird jedoch zunehmend deutlich, dass es bei der Sepsis auch in Abwesenheit von Störungen der Makrozirkulation sowie bei normalem oder sogar erhöhtem renalem Blutfluss zur akuten Nierenschädigung kommen kann [11]. Histopathologische Befunde an Nierenbiopsien im septischen Schock zeigen eine kapilläre Leukozyteninfiltration und vermehrte Apoptose und gehen damit über die Veränderungen hinaus, die typischerweise mit einem ischämischen Tubulusschaden assoziiert sind [48]. Auf der Funktionsebene führt die Kombination aus Inflammation, oxidativem Stress und diffusen Störungen der Mikrozirkulation möglicherweise auch zu einer adaptiven Reaktion des Tubulusepithels, sprich zu einer Repriorisierung des zellulären Energieverbrauchs von „Nierenfunktion“ (Sekretion/Absorption von Soluten) hin zu Prozessen, die das Überleben der Zellen sichern sollen (Mitophagie, Zellzyklus-Arrest) [27].