

Professor Dr. med. Klaus F. Kopp

URL dieser Seite:

<http://www.kf-kopp.de/publikationen/die-praeterminale-niereninsuffizienz/>

© 2011- 2024 - Alle Rechte vorbehalten - Vervielfältigung nur mit Genehmigung des Autors

Die präterminale Niereninsuffizienz: Pathophysiologie und Verlauf

K.F. Kopp

Klinikum rechts der Isar

München

Nierenerkrankung	Anteil [%]
Glomerulonephritiden	22
Diabetische Nephropathie	21
Pyelonephritiden und Interstitielle Nephritiden	20
Renovaskuläre Ursachen/ Vaskulitiden	8
Familiäre Zystennieren	7
Multisystemerkrankungen	5
Nicht klassifiziert	17

Tab. 1: Dialysepflichtige Niereninsuffizienz

Die Antwort auf die Frage, wie die präterminale Niereninsuffizienz verläuft, ist bedrückend eindeutig: Die präterminale Niereninsuffizienz mündet unausweichlich in die terminale Niereninsuffizienz, in die Urämie. Das Leben der Patienten kann zwar - von einer Transplantation einmal abgesehen - durch die sehr aufwendige "Nierenersatztherapie" wie Hämo- oder Peritonealdialyse erhalten werden. Die exkretorische Funktion des eigenen Vitalorganpaares Niere ist dann aber fast erloschen. Laut dem "Registry" der Europäischen Dialyse- und Transplantationsgesellschaft (EDTA) führen in unseren Breiten die in Tabelle 1 angegebenen Prozentanteile von Nierenerkrankungen zum terminalen Nierenversagen.

Aus der Verteilung der Krankheitsgruppen ist ablesbar, wo derzeit Möglichkeiten zur Prävention und zur therapeutischen Intervention bestehen; weiterhin ist zu erkennen, dass der unaufhaltsamen Progression der präterminalen Niereninsuffizienz pathophysiologisch ein gemeinsamer Nenner zugrundeliegt.

Nomenklatur

Bei Kreatininwerten von mehr als 1,2 mg/dl wird eine Einschränkung der Nierenfunktion sichtbar, nachdem ein sogenannter "Kreatinin-blinder" Bereich einer altersbezogen verminderten Kreatinin-Clearance durchlaufen ist. Der Serum-Kreatininbereich zwischen 2 und etwa 6 mg/dl, maximal 8 mg/dl heißt kompensierte Retention, da die Patienten subjektiv noch beschwerdefrei sind und die Retention von harnpflichtigen Substanzen sowie die metabolische Azidose mittels medikamentöser Unterstützung (zum Beispiel Diuretika, ACE-Hemmer) und Diät noch kompensierbar sind. Von einem Kreatininwert von 6 bis 8 mg/dl an ist die Bezeichnung präterminale Insuffizienz angebracht. Jede weitere Kreatininerhöhung bringt klinische Symptome mit sich wie Abgeschlagenheit, Schlaflosigkeit, "restless legs", Unruhe, Juckreiz, ferner gastrointestinale Beschwerden, Appetitlosigkeit oder Erbrechen, ebenso Ödeme und hypertoniebedingte Kopfschmerzen. Spätestens in diesem Stadium müssen die vorbereitenden Maßnahmen zur Dialyse, das heißt die operative Anlage des Blutgefäßzugangs, durchgeführt werden. Die Bezeichnung "dekompensierte Retention" ist das Synonym für das Stadium der fortgeschrittenen präterminalen Insuffizienz oder der beginnenden Urämie mit Kreatininwerten über 10 mg/dl.

Krankheitsfortschritt, Progressionsrate

Für den betreuenden Internisten ist die Frage nach der Geschwindigkeit, in der die Abfolge der Stadien zu erwarten ist, von besonderem Interesse. Erfolg und Richtigkeit seiner Interventionsbemühungen können an der Progressionsrate der Niereninsuffizienz abgelesen werden. Nach R.M. Hakim und Mitarbeitern konnte bei 277 Patienten mit unterschiedlichen Nierenerkrankungen unter sorgfältiger Blutdruckkontrolle, diätetischer Eiweißrestriktion und Phosphatsenkung eine Progressionsrate erreicht werden, bei der eine Verdoppelung des Kreatininwertes von 3 auf 6 mg/dl innerhalb von 52,8 Monaten eintrat. Nach eigenen Beobachtungen ist im Durchschnitt alle zehn Monate mit einem Kreatininanstieg um je 1 mg/dl zu rechnen. Bestenfalls beträgt der Kreatininanstieg 1 mg/dl pro Jahr. Bei der Mehrzahl der Patienten schreitet die Progression trotz intensiver Bemühungen und ohne ganz eindeutig erkennbare Ursachen wesentlich rascher voran. Es lohnt sich, den sukzessiven Kreatininanstieg gegen die Zeit graphisch aufzutragen. Normalerweise erfolgt der Anstieg ungefähr linear. Akzelerationen des Kreatininanstiegs zeigen interkurrente Komplikationen, zum Beispiel durch entgleiste Hochdruckkontrolle, NonCompliance bei Diät, Trinkmenge und Medikamenteneinnahme, zum Beispiel durch intravenöse Kontrastmittelgabe oder Infekte an.

Pathophysiologie

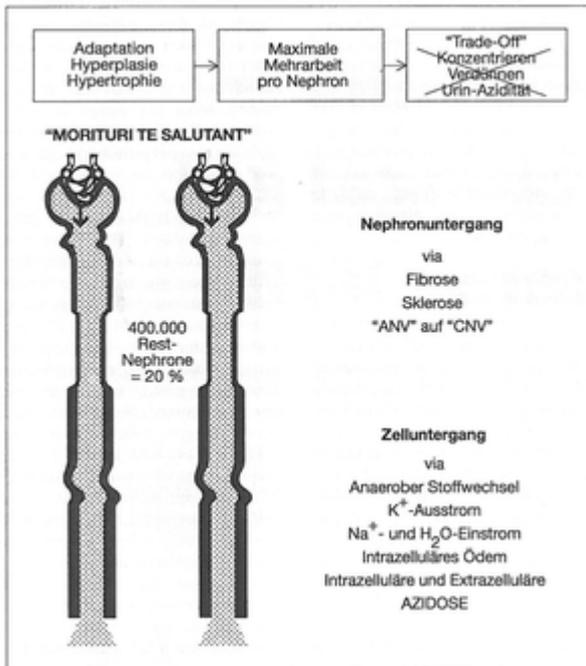


Abb. 1: Pathophysiologie der präterminalen Niereninsuffizienz

Die Pathophysiologie der präterminalen Niereninsuffizienz ist dadurch gekennzeichnet, dass die Vorgänge innerhalb des Nierengewebes, die den weiteren Funktionsverlust bedingen, mit der ursprünglichen Grundkrankheit nichts mehr gemein haben. Ausgenommen davon sind primär chronische Nierenerkrankungen - wie zum Beispiel der Lupus erythematoses - oder entzündlich-granulomatöse Erkrankungen wie zum Beispiel die Wegenersche Granulomatose. Selbst diese Prozesse münden aber im Endstadium in die gleichen Umbauvorgänge ein, welche die präterminale Niereninsuffizienz kennzeichnen, nämlich die glomeruläre Sklerose und die interstitielle Fibrose. Gemeinsam führen sie makroskopisch zur Schrumpfniere. Im präterminalen Stadium der Niereninsuffizienz sind von ursprünglich zwei Millionen funktionierender Nephrone noch etwa 400.000 Nephrone - das sind 20 % - übrig. Diesen obliegt nun die Elimination der tagtäglich anfallenden Stoffwechselendprodukte, der so genannten harnpflichtigen Substanzen. Zur Bewältigung dieser Aufgabe durchlaufen die Restnephrone adaptive Hypertrophie-Vorgänge, wie sie makroskopisch auch in der "kompensatorischen" Hypertrophie von Einzelnieren nach unilateraler Nephrektomie erkennbar sind. Diese Adaptionsvorgänge haben jedoch einen hohen Preis. Sie führen ursächlich zur Sklerose und Fibrose dieser noch vorhandenen Restnephrone und damit zum endgültigen Verlust der Nierenfunktion.

Pathogenetisch wird die glomeruläre Sklerose wahrscheinlich von denselben Wachstumsfaktoren verursacht, die zunächst die Hyperplasie und Hypertrophie des Glomerulums sowie die Zunahme der Mesangium mit Matrix bewirken. Die Reaktion verläuft letztlich überschießend und provoziert die Aktivierung von Makrophagen und glatten Muskelzellen im Mesangium mit Matrixvermehrungen sowie Veränderungen, in welche die Basalmembran mit einbezogen wird; sie steigert ihre Permeabilität, nimmt dadurch aber strukturell Schaden (Abbildung 1).

Ähnliches gilt für den Anstoß und Ablauf der interstitiellen Fibrosierung. Durch Lymphozyten werden Fibroblasten zur Synthese und Sekretion von Kollagen stimuliert. Die Aktivierung der Lymphozyten erfolgt durch Expression von Oberflächenantigenen der durch die Grundkrankheit geschädigten Tubuluszellen. Funktionell bedingen diese Adaptionsvorgänge bei der präterminalen Niereninsuffizienz den Verlust des Konzentrationsvermögens, des Verdünnungsvermögens und der Fähigkeit, den Urin anzusäuern. Die Folge hiervon sind Anstieg der harnpflichtigen Substanzen, Wasserretention beziehungsweise Ödem sowie ausgeprägte metabolische Azidose. Unter den vielen pathogenetischen Faktoren, die unter gegenseitiger Potenzierung den Fortschritt des Zell- und Nephronuntergangs

bedingen, ist die renale metabolische Azidose unter anderem durch Komplementaktivierung eine wichtige Teilursache für den Zellertergang.

Die besondere Bedeutung der Azidose liegt darin, dass sie derzeit der einzige Faktor ist, der therapeutisch direkt und einfach beeinflussbar ist und beseitigt werden kann. Zunächst sei auf die Möglichkeiten hingewiesen, die sich durch die Neutralisation der Azidose ergeben. Der in der Histologie häufig zu erkennende Anteil von "Akutem Nierenversagen" bei präterminaler Niereninsuffizienz wird im angelsächsischen Schrifttum lapidar als "Acute on Chronic" bezeichnet. Man erkennt die typischen Veränderungen wie beim akuten Nierenversagen: weite Tubuslichtungen, abgeflachtes und teilweise nekrotisches Tubulusepithel. In Analogie zu der Möglichkeit, durch Azidoseausgleich mit Hilfe von Bikarbonat akutes Nierenversagen intensiv-medizinisch abzuwenden, ergibt sich durch Neutralisation der Azidose eine bislang ungenutzte Möglichkeit, auf die Progression der präterminalen Niereninsuffizienz einzuwirken. (Darauf soll weiter unten noch ausführlich eingegangen werden.)

Therapieansätze

Hypertonie-Behandlung

Die Therapie der nephrogenen Hypertonie bezweckt - besonders in den fortgeschrittenen Stadien der Niereninsuffizienz - ein Zweifaches: Zum ersten soll der systemische Hochdruck systolisch und diastolisch möglichst in den Normbereich gebracht werden. Die guten Gründe hierfür sind aus den Therapieindikationen für die Hochdruckkrankheit allgemein abzuleiten und bedürfen hier keiner weiteren Ausführung. Zum zweiten soll ein möglicherweise erhöhter intraglomerulärer Druck gesenkt werden, der für eine überhöhte glomeruläre Filtrationsrate verantwortlich gemacht wird. Diese Annahme stammt aus tierexperimentellen Daten, muß aber nicht für alle Fälle nachweisbarer Hyperfiltration beim Menschen zutreffen. Hyperfiltration ist auch bei einem normalen intraglomerulären Druck durch veränderte Permeabilität der glomerulären Basalmembran möglich.

Ein doppelter Wirkungsmechanismus, der gleichermaßen die hydraulische Filtrationsdynamik sowie die Permeabilität der Glomerulumkapillaren verbessert, wird den ACE-Hemmern als auch den Kalzium-Antagonisten zugeschrieben. Die pragmatische Folgerung für die Praxis ist die Kombination beider Medikamente unter Bevorzugung der ACE-Hemmer.

Diuretika

Die Diuretika sind im Stadium der präterminalen Niereninsuffizienz meist unentbehrlich, werden aber in der Regel überdosiert. Ein Indikator hierfür ist das Auftreten einer Hyperurikämie nach hochdosierter Furosemid-Gabe. Die Anwendung von Diuretika ist aber zur Steigerung des 24-Stunden-Urinvolumens wie zur Kontrolle des Volumenhochdrucks meist unumgänglich. Zur vollen Ausnützung der Wirkung der Schleifendiuretika ist bislang die 1948 von R. Pitts beschriebene pathophysiologische Gesetzmäßigkeit, die sich auch zur Prophylaxe des akuten Nierenversagens bewährt hat, nicht ausgeschöpft worden. Es handelt sich um die Tatsache, dass die Nephrone unter Bikarbonat-Diurese einen größeren Anteil des Filtrats passieren lassen als in dem Fall, in dem wegen Azidose die Notwendigkeit zur Bikarbonat-Rückresorption besteht.

Proteinrestriktion

Ursprünglich wurde die diätetische Eiweißbeschränkung in der Absicht durchgeführt, den Anfall der stickstoffhaltigen harnpflichtigen Substanzen zu vermindern. Es zeigte sich, dass damit die Progressionsrate der Niereninsuffizienz verlangsamt werden konnte. Die pathophysiologischen Erklärungsversuche wurden tierexperimentell erarbeitet. Sie reichen von der Verminderung der Lipidakkumulation in der Mesangium- und der Basalmembran-Matrix über reduzierte Immunzellaktivierung, Antisklerosewirkung durch Interferenz mit der Kollagen- und Proteoglykanbildung bis zu Antiproliferationseffekten bei der interstitiellen Fibrose und bei intraglomerulären Gerinnungsvorgängen. Dass Eiweißbeschränkung auf 0,4 bis 0,8 g/kg KG tatsächlich die Progressionsrate vermindert, ist nicht mehr anzuzweifeln.

Phosphatrestriktion

Die diätetische Phosphatrestriktion muss gleichzeitig mit der zu beachtenden Kalziumsubstitution im Hinblick auf die Parathormonsekretion betrachtet werden. Dieser Sekundäre Hyperparathyreodismus der präterminalen Niereninsuffizienz ist ein besonders gutes Beispiel für die oben erwähnten Adaptationsvorgänge des Gesamtorganismus, die bei einem kritischen Nephronverlust in Gang gesetzt werden. Auslösend ist die Hypokalzämie einerseits und die Phosphatretention andererseits, potenziierend wirkt die Azidose. Nachdem seit kurzem die Aluminiumintoxikation durch aluminiumhaltige Phosphatbinder aufgrund der Verfügbarkeit von Kalziumazetat, Kalziumkarbonat und andere vermeidbar ist, ist eine wirksame Phosphatrestriktion bei gleichzeitiger Kalziumzufuhr und phosphatarmer Diät machbar. Die Kalziumbilanz muss durch orale 1,25-(OH)₂-D₃-Gabe noch abgesichert werden. Die präterminale Niere ist nicht mehr in der Lage, dieses Hormon in ausreichender Menge zur Verfügung zu stellen und ihre Aufgabe als endokrines Organ zu erfüllen.

Azidose-Ausgleich, Bikarbonat-Diurese

Zuletzt sollen die schon mehrfach angesprochenen Möglichkeiten erläutert werden, die in der Azidose-Therapie liegen. Grundlage dafür ist der von R. Pitts beschriebene Überlaufmechanismus der Säugetiere für Bikarbonat. Sobald der normale Bikarbonatspiegel im Blut überschritten wird (zirka 25 mmol/l), wird das überschüssige Bikarbonat im Urin ausgeschieden. Damit steht auch die Filtratmenge, die zusammen mit dem Bikarbonat im Nephron zurückresorbiert werden wäre, zur Ausscheidung zur Verfügung. Damit es tatsächlich zur polyurischen Bikarbonat-Diurese kommt, muß allerdings der Rückresorptionsmechanismus für Kochsalz in der distalen Schleife pharmakologisch blockiert werden; dies ist mit Hilfe der Schleifendiuretika möglich. In der Kombination Bikarbonatüberladung des Organismus, zusammen mit der Gabe eines Schleifendiuretikums, gelingt es, selbst bei der präterminal insuffizienten Niere eine Polyurie zu erzeugen.

Zur initialen Korrektur einer ausgeprägten, chronischen renalen Azidose, das heißt zur Wiederauffüllung des Bikarbonatdefizits, sind zunächst natürlich größere Bikarbonatmengen erforderlich als für die anschließende tägliche Erhaltungstherapie. Die Erhaltungstherapie ist mittels magensaftresistenter Bikarbonatkapseln in einer Dosierung von 3 mal 3 Kapseln/die, gegebenenfalls auch mehr, gut durchführbar. Nach Gabe eines Schleifendiuretikums (Furosemid, Piretanid, Etacrynsäure) Sollte der Urin-pH-Wert eindeutig auf Werte über pH 7 ansteigen, was die Ausscheidung von Bikarbonat im Endharn beweist. Die initiale Korrektur zur Anhebung des Bikarbonatspiegels auf einen Basenüberschuß (BE) von etwa +4 bis +6 kann durch eine einmalige Kurzinfusion von 4,2 %iger

Bikarbonatlösung intravenös erfolgen. Die Patientcompliance zur dauerhaften Einhaltung einer solchen oralen Verordnung steht und fällt damit, ob es gelingt plausibel zu machen, dass hiermit eine der letzten Möglichkeiten ausgeschöpft wird, eine wirksame Diuresesteigerung zu erzielen, mit der möglicherweise der Dialysetermin hinausgeschoben werden kann.

Die angestrebte Polyurie sollte Urinstundenportionen von mehr als 125 ml/h, das heißt mehr als 3.000 ml/24 h, erreichen. Die Polyurie ist deswegen notwendig, weil auf Grund der Konzentrations-Insuffizienz (Isosthenurie) der Niere nur noch durch polyurische Harnvolumen eine ausreichende Elimination der retinierten harnpflichtigen Substanzen möglich ist.

Bikarbonatbeladung plus Schleifendiuretikum als Test

Für die Klinik kann die systemische Bikarbonatbeladung mit konsekutiver Verabreichung eines Schleifendiuretikums als ein eindeutiger und schneller Test dafür dienen, ob die präterminale Niereninsuffizienz überhaupt noch kompensierbar ist oder nicht. Kommt nach Erreichen der Sollparameter - Blut-BE zwischen +6 und +8 mmol/l und bei normalen Serum-Elektrolyten sowie der Sicherheit, dass der Patient weder hypovolämisch noch kreislaufinsuffizient ist - weder der Urin-pH-Wert mit einem Umschlag nach alkalisch noch die Polyurie in Gang, ist dies das sichere Zeichen dafür, dass eine ausreichende Diurese nicht mehr mit konservativen Mitteln zu erzielen ist. Diese Gewißheit kann innerhalb von 24 bis 48 Stunden anhand des beschriebenen Vorgehens erreicht werden und macht weitere frustrane und den Patienten möglicherweise gefährdende Therapieexperimente überflüssig. Die notwendigen vorbereitenden Maßnahmen für eine Nierenersatztherapie sind nunmehr eindeutig indiziert. Umgekehrt kann durch eine solcherart induzierte Diurese eine möglicherweise verfrühte Dialyse vermieden werden. Fälle von sogenannter Diuretikaresistenz können auf einer dekompensierten metabolischen Azidose beruhen und auf diese Weise leicht durchbrochen werden.

Kongenitale Zystenniere

Vorab ist wichtig, dass die oben beschriebenen Maßnahmen zur Diuresesteigerung bei der kongenitalen Zystenniere (adult polycystic kidney disease) das Zystenwachstum und somit die Progressionsrate beschleunigen können. Am Beispiel dieser Erkrankung soll kurz eine andere Präventionsmöglichkeit, die mit Hilfe der neueren laparoskopischen Methoden durchführbar geworden ist - die laparoskopische Zystotomie - aufgezeigt werden. Erfahrungsgemäß ist zum Zeitpunkt des Kreatininanstiegs über den Normalwert von 1 mg/dl die zystische Umwandlung beider Nieren so weit fortgeschritten, dass die Zysten laparoskopisch angegangen werden können. Es bestehen ausreichende Hinweise dafür, dass durch die progrediente Größenzunahme der multiplen Zysten das umgebende Nierengewebe durch Druckatrophie geschädigt wird. Durch die laparoskopische Zystotomie, bei der auch die Wiederauffüllung der Zysten ausgeschaltet wird, könnte der Anteil - zur Zeit 7 % aller dialysepflichtigen Niereninsuffizienzen - in Zukunft deutlich gesenkt werden.

Diabetisches Spätsyndrom

Den zahlenmäßig größten Anteil der auf die terminale Niereninsuffizienz - das heißt auf Nierenersatztherapie -

zustrebenden Patienten stellen die Diabetiker dar. Auf Grund diabetologischer Statistiken ist in den nächsten fünf bis zehn Jahren mit einer Verdoppelung des Prozentanteils von derzeit etwa 20 % auf mindestens 40 % der Diabetiker unter den Dialyse-Patienten zu rechnen. Damit wird auch die absolute Zahl dialysepflichtiger Patienten weiter erheblich steigen. Zum Unterschied zu den "normalen" Dialyse-Patienten, bei denen lediglich die Niereninsuffizienz zu kompensieren ist, wird das sogenannte Diabetische Spätsyndrom durch die multiplen Gefäßkomplikationen, Amputationen, Visusverlust, koronare Herzkrankheit und anderes zu einer kaum zu bewältigenden medizinischen und sozialökonomischen Aufgabe.

Zusammenfassung

- Der "natürliche Verlauf" der *präterminalen* Niereninsuffizienz ist autonom und unausweichlich progredient. Er führt mit etwa linear gleichbleibender, aber individuell unterschiedlicher Geschwindigkeit zur *terminalen* Niereninsuffizienz.
- Die Progression ist von der Grundkrankheit unabhängig (autonom). Sie beginnt mit der funktionellen und morphologischen Adaptation (Polyurie, Hyperfiltration, Nephron-Hypertrophie), gefolgt von Vernarbung, Fibrose und Sklerose.
- Eine kausal präventive Therapie zur Erhaltung der Restpopulation noch funktionierender Nephrone ist derzeit nicht bekannt. Die Verzögerung der Progression ist durch Kombination verfügbarer Therapieansätze möglich. Sie umfassen als wichtigste: diätetische Proteinrestriktion, Phosphatsenkung, Azidose-Ausgleich und Diuretika-unterstützte Bikarbonat-Diurese.
- Demnächst wird die Dekompression bei der kongenitalen Zystenniere durch laparoskopische Zystotomie verfügbar sein. In Aussicht stehen auch Zytokin-Modulation zur Verhinderung der Fibrose und "Growth"-Faktor-Antagonisten zur Verhinderung der Sklerose.
- Die nephroprotektive Prävention schützt um so mehr Nephrone, je früher damit begonnen wird; sie erscheint sinnvoll schon ab einem Kreatininwert von $>> 1$ mg/dl.

Artikel aus "Der bayerische Internist, Zeitschrift für Klinik und Praxis" 6/92