

Nephrologie

Powerpoint-Folien zur Nephrologie kann man runterladen von:

http://www.med.uni-tuebingen.de/kliniken/med_kl/abt_3/index.html und dann auf Nephrologie.

Oder gleich auf:

<http://www.nephrologie-tuebingen.de/>

Dann die Vorlesungen auf:

http://www.nephrologie-tuebingen.de/lehre_1_2.php

Glomerulonephritis

Entzündliche Erkrankungen der Nierenglomeruli nennt man Glomerulonephritis. Dabei lagern sich im Gewebe Antigen-Antikörper-Komplexe ab, die eine Komplementaktivierung auslösen. Die während des Aktivierungsvorgangs gebildeten Entzündungsmediatoren erhöhen einerseits die Gefäßpermeabilität, was die weitere Komplexablagerung begünstigt, und andererseits wirken sie auf neutrophile Granulozyten chemotaktisch. Die eingewanderten Leukozyten verursachen Gefäß- und Gewebeschäden, wodurch noch mehr entzündungsaktive Substanzen produziert werden. Aktiviertes Komplement kann direkt gewebschädigend wirken, indem es Zellen mit anhaftenden Antikörpern oder Immunkomplexen lysiert.

Glomerulonephritiden:

Epidemiologie: nach Diabetes und Hypertonus dritthäufigste Ursache einer ESRD (10-15%)

Ätiologie: bakteriell, viral, oft unbekannt (idiopathisch)

Pathomechanismen: meist Immunpathomechanismen - zirkulierende IK oder in-situ IK, Autoimmunmechanismen (IK, AK)

Was man unter dem Mikroskop als fingerförmige Strukturen erkennt, ist das Mesangium, das Stütz- und Bindegewebe des Glomerulus. Es produziert alles mögliche; sowohl alle Wachstumsfaktoren, als auch Mediatoren, Stoffe zur Steuerung der Gefäßkontraktion und andere Faktoren. Außerdem kann es phagozytieren; Immunkomplexe werden also meist mesangial abgelagert.

Wenn die abgeschiedenen Immunkomplexe auf Grund ihrer Menge oder Molekulargröße nicht mehr vom Mesangium phagozytiert werden können, lagern sie sich subendothelial ab, wodurch eine massive Störung der Basalmembranfunktion auftritt; das führt zur Proteinurie. Das Glomerulum versucht jetzt zu kompensieren, wodurch das Mesangium wächst und sich bis über alle Kapillarschlingen des Glomerulums ausdehnt.

Die dritte Möglichkeit der Ablagerung von Immunkomplexen ist subepithelial, wodurch es zu einer Doppelkonturierung im mikroskopischen Bild kommt (die Komplexe liegen ganz außen auf).

Diffuse Glomerulonephritiden:

Gruppe I (Hämaturie und Proteinurie):

1. Endokapilläre (akute) GN
2. Mesangioproliferative GN - es wird z.B. durch Atemwegsinfektionen oder Gastritis viel IgA produziert, das sich subendothelial abgelagert.
3. Minimal proliferierende interkapilläre GN ohne NS

Gruppe II (Nephrotisches Syndrom)

4. Minimal proliferierende interkapilläre GN mit NS
5. Fokal sklerosierende GN
6. Perimembranöse GN
7. Membranoproliferative GN

Gruppe III (Perakuter Verlauf):

8. GN mit diffuser Halbmondbildung
9. Nekrotisierende GN

Im Fall der subepithelialen Komplexablagerung sieht man im elektronenmikroskopischen Bild sogar Komplexe, die vom Epithel phagozytiert werden; warum das Epithel das in diesem speziellen Fall auf einmal kann, wissen die Götter

(die Nephrologen wissen es jedenfalls noch nicht).

Schwere Krankheitsbilder wie die Membranoproliferative GN erkennt man im histologischen Schnitt an einer starken Mesangiumproliferation mit einem Zuwachsen der Kapillarschlingen und Kapillarwanddoppelkonturierung.

Es gibt auch autoimmunologische Auslöser für eine GN, z.B. wenn bei der Inhalation toxischer Substanzen die Lungen-Basalmembran geschädigt wird. Die Patienten kriegen keine Luft mehr, beginnen Blut zu husten, und zusätzlich greifen die gebildeten Antikörper auch in einer Kreuzreaktion die Basalmembran der Glomeruli an. dadurch kommt es zu einer schlimmen GN mit Nekrosen in den Glomeruli.

Man kann chronische und akute GN unterscheiden; die typische akute GN ist die post-infektiöse GN, bei der sich Humps (schwarze Bobbel) aus Immunkomplexen im Glomerulus ablagern. Die post-infektiöse GN tritt vor allem bei Kindern auf, da sie häufig auf Streptokokkeninfektionen wie Mandelentzündungen zurückgeht. Das Problem bei Streptokokken ist, dass deren Antigene relativ unspezifisch sind, so dass dagegen gebildete Antikörper auch Herzklappen, Gehirnstrukturen oder Glomeruli angreifen können. Kinder kriegen dann typischerweise 14 Tage nach der Halsentzündung roten Urin, Herzprobleme, vielleicht auch eingeschränkte Hirnfunktionen. Weitere Symptome sind periorbitale Ödeme (dort lagert man besonders leicht Wasser ein) und Fieber.

Die Glomeruli-Kapillar-Membran wird dann durchlässig und Proteine werden nicht mehr stark genug retiniert, es resultiert ein nephrotisches Syndrom.

Nephrotisches Syndrom = Eiweißausscheiden von mehr als 3,5g über 24h über den Urin (Proteinurie) und eine Hyperlipämie als Kompensationsversuch des zu geringen onkotischen Drucks; als Folge entwickeln sich auch Ödeme, da der onkotische Druck in den Zellen etwa gleich bleibt und dadurch Wasser vom Blut ins Gewebe übertritt. Wo der Druck normalerweise am höchsten ist, bilden sich zuerst Ödeme, also an den Beinen.

Die zweite wichtige akute GN ist die rapid progressive GN, bei der Gewebe in die Glomeruli einwächst, auch bekannt als GN mit Halbmondbildung. Sie kann z.B. durch die oben besprochene Autoimmunreaktion durch das Inhalieren organischer Lösungsmittel (oder Rauchen) entstehen und ist sehr gefährlich, unbehandelt werden praktisch alle Patienten niereninsuffizient. Diese Patienten kriegen sofort hochdosiert Cortison.

Die anderen Glomerulonephritiden sind meistens chronisch.

Hypertonus, Albuminurie bzw. Proteinurie und eingeschränkte Nierenfunktion sind ganz typisch für chronisch verlaufenden GN; solange ein Patient nur eins dieser drei Symptome aufweist, muss nicht ernsthaft behandelt werden (und die Diagnose Glomerulonephritis nicht in die Krankenakte geschrieben werden, da er dann keine Lebensversicherung mehr bekommt...). Es sollte aber regelmäßig kontrolliert werden, ob eine Aggravation der Krankheit auftritt, so dass behandelt werden muss.

Typisch für eine glomeruläre Hämaturie (also Blut, das nicht aus dem Harnleiter oder der Blase, sondern schon aus den Glomeruli stammt) ist ein Anteil von mehr als 5% der Erythrozyten an Akanthozyten im Urin. Akanthozyten sind typisch verformte Erythrozyten, die hantelförmige Ausstülpungen haben, die oft wie Micky Maus-Ohren aussehen.

Wenn man den Kreatininspiegel im Blut misst, muss man sehr individuell beurteilen, da 1,5 bei einem Muskelmensch normal sein kann, 1,0 bei einem alten Mütterchen aber deutlich erhöht ist und auf eine Einschränkung der Nierenfunktion hinweist. Zusätzlich muss man die Kreatininclearance messen. Kreatinin wird bei einem hohen Spiegel zusätzlich proximal sezerniert, so dass man oft einen zu guten Eindruck von der Nierenfunktion erhält.

Patienten mit nephrotischem Syndrom kommen normalerweise, wenn sie schon Ödeme an den Oberschenkeln haben, so dass sie nicht mehr normal laufen können. Das Eiweiß wird undifferenziert ausgeschieden, also gehen auch alle Immunglobuline verloren, zusätzlich Eisen im Eisentransferprotein Transferrin. Das führt zu Problemem wie Lungenembolie durch Thrombosebildung (Gerinnungssystem ist durcheinander), Eisenmangel, erhöhte Infektionsanfälligkeit usw. zusätzlich zu den störenden und schmerzhaften Ödemen.

Die membranöse GN ist die häufigste überhaupt (die mit den humps und den spikes), sie lässt sich nur symptomatisch behandeln. Das Symptom ist vor allem die Proteinurie, die Eiweißausscheidung lässt sich über ACE-Hemmer vermindern. Bei einer GN ist das Vas afferens sehr weit, das Vas efferens dagegen ziemlich zu, wodurch durch die löchrige Basalmembran noch mehr als nötig ausgeschieden wird. Die ACE-Hemmer schließen das Vas afferens etwas und vermindern gleichzeitig den Blutdruck, so dass man bis zu 50% der Ausscheidung „sparen“ kann.

Niere und Systemerkrankungen

44-jähriger Patient mit Ödemen, der über Müdigkeit, Abgeschlagenheit und dicke Beine klagt. Dann gibt es jetzt folgende Möglichkeiten für die Ödementstehung:

Erhöhter Kapillardruck:

- Volumeneffekt durch Natriumretention (Herzinsuffizienz, Nierenerkrankungen, Leberzirrhose)
- Abflusshindernis (Leberzirrhose, Thrombose)
- Erweiterung der Arteriolen (Calciumantagonisten)

Hypoalbuminämie:

- Verlust (Nephrotisches Syndrom, Enteropathie)

.....

Der Patient hat einen verminderten Albuminwert von 2,0g%, einen erhöhten Kreatininwert von 1,4mg%.

Der Kreatininwert fängt normalerweise erst anzusteigen, wenn die Nierenfunktion 50% eingeschränkt ist. Die Kreatininclearance wurde mit dem 24h-Urin bestimmt und lag nur bei 55ml/min, was etwa der Hälfte des normalen Werts entspricht.

Im Urin waren massenhaft Erys (83% dysmorph, Akanthozyten 29%), sehr viel Eiweiß und Leukos. Die Eiweißausscheidung lag bei 3,1g/24h, also knapp unter der Bedingung für nephrotisches Syndrom von 3,5g/24h.

Die Niere ist ein sehr gut durchblutetes Organ, sie kriegt 20-25% des Herzminutenvolumens, wobei sie nur 120-160g wiegt. In den Glomeruli wird ja das Blut filtriert; wenn jetzt irgendwo im Körper ein entzündlicher Prozess abläuft und schädigende Substanzen im Blut unterwegs sind, können sich diese in den Glomeruli ablagern und diese schädigen. Damit wären wir schon bei den Systemerkrankungen.

Urinbefunde bei glomerulärer Schädigung:

Nephrotisch: Proteinurie +++, Fettzylinder, Erys +/++/+++

Nephritisch: Erys +++, Leukos +, Erythrozytenzylinder, Proteinurie +/++/+++

Chronisch: Proteinurie (+), Erys (+), Wachszylinder, Granuläre Zylinder

Wenn Deckzellen kaputt gehen, eher nephrotisches Syndrom, die Barriere funktioniert nicht mehr, vor allem Proteine im Urin.

Wenn die Endothelzellen kaputt gehen, in Richtung proliferativ, eher nephritisches Syndrom, dann sind viele Erys im Urin. Mickymäuse, also Akanthozyten, sind ein ziemlich sicheres Zeichen für eine nephritische proliferative Erkrankung.

Bei „unserem“ Patienten liegen Akanthozyten vor, aber auch ziemlich viel Eiweiß, man hat ihn biopsiert, und tatsächlich, bei diesem lag eine Mischung der beiden Krankheiten vor, bei der sowohl eine Entzündung als auch eine Membranschädigung vorlag.

Der Patient nahm noch vor einigen Jahren regelmäßig intravenös Drogen und hat sich dabei mit Hepatitis C infiziert; passend dazu beklagte er sich über Gelenksbeschwerden, die bei 19% der Hepatitis-Infektionen dabei sind, und er hatte kleine Purpura, die bei 7% der Infektionen auftreten.

Was macht die Hepatitis C an der Niere? Membranoproliferative Glomerulonephritis. Lustiges Wort, beschreibt die Mischung aus entzündlicher und membranöser Komponente. Selten bewirkt HCV auch eine rein membranöse GN.

Der Patient wurde dann auch positiv mit RNA auf HCV positiv getestet, er hatte Genotyp 3a, der hervorragend auf eine Therapie anspricht: Interferontherapie. Er wurde dann auch mit Interferon und Ribavarin behandelt, das gut ansprach, die Proteinurie und die Beschwerden gingen komplett zurück.

Die Niere wurde in diesem Fall durch die ständige Ablagerung von Immunkomplexen und schon durch die Eiweißausscheidung an sich geschädigt; hohe Eiweißkonzentrationen in den Tubuli ist schon per se schädlich.

Bei einer Vaskulitis, also Gefäßentzündung, wird auch praktisch immer früher oder später die Niere in Mitleidenschaft gezogen. Oft geht eine Vaskulitis auf ANCA zurück, Antikörper gegen Leukocyten. Man weiß zwar noch nicht, wie Leukozyten dazu kommen, gegen sich selbst Antikörper zu bilden, aber man hat mit Cortison eine relativ wirksame Therapie. Die eingesetzten Cortisol-Medikamente wirken bei 3mg/Tag etwa wie die normal vom Körper produzierten 30mg/Tag, bei einer Vaskulitis, die sehr schnell tödlich verlaufen kann, wird anfangs 1g/Tag gegeben, man schießt also

wirklich mit Kanonen. Da man Cortison nicht ständig geben kann, da es die Knochen schädigt usw., gibt man dann später Immunsuppressiva wie aus der Transplantationsmedizin.

Nierenschäden bei Systemerkrankungen:

- vaskulär
- glomerulär (nephrotisch / nephritisch)
- tubulär-interstitiell

Fall 2: 32-jährige Patientin mit HELLP-Syndrom (haemolysis, elevated liverenzymes, low platelets), also Hämolyse, erhöhte Leberwerte, wenig Blutplättchen. Sie wurde mit 1,6mg% Kreatinin entlassen, aber dann einige Wochen später mit 3,2mg% Kreatinin und Müdigkeit wieder aufgenommen.

Im Blut fanden sich Fragmentozyten, Erythrozyten, die angefressen aussehen, teilweise wie Napoleenhüte. Das ist normalerweise ein Zeichen, dass irgendwas mit den Kapillaren nicht stimmt. Im Urin war Eiweiß +++, Erys 5-20 und Leukos 5-20; im Verlauf Kreatinin 8,3mg%, also terminal niereninsuffizient.

Die Niere wurde also im Verlauf der Systemerkrankung schwer geschädigt, und zwar nicht im Bereich der Glomeruli, sondern durch Thromben, die sich in den ganzen Nierenkapillaren gebildet hatten.

Es wurde dann Prednisolon gegeben, Plasmapherese über 2 Wochen. Die Patientin war anhaltend dialysepflichtig, bekam dann aber von ihrer Mutter eine Niere spendiert. Sie verlor allerdings unter der immunsuppressiven Therapie die Niere wieder.

Das HELLP-Syndrom kann sehr leicht verwechselt werden mit HUS, dem hämolytisch-urämisches Syndrom, es ist auch nicht 100% klar, ob diese Patientin wirklich HELLP hatte oder ein HUS, das erst während der Schwangerschaft erkannt wurde (HELLP tritt nur während der Schwangerschaft auf und geht danach komplett zurück).

Beim HUS werden entweder Antikörper gegen körpereigene Antigene gebildet, oder es ist irgendwie angeboren... auf jeden Fall werden beim HUS überall im Körper Mikrothromben gebildet, die zu Nierenversagen, neurologischen Symptomen und niedrigen Thrombozytenzahlen im Blut führen.

Elektrolythaushalt

Der Wasserhaushalt des Körpers wird vor allem über den Elektrolythaushalt gesteuert, und da vor allem über die extrazelluläre Na^+ -Konzentration, da diese den größten Anteil ausmacht. Abhängig vom Elektrolythaushalt ist ebenfalls der Säure-Basen-Haushalt (K^+) und der Mineralstoffwechsel (Ca^{2+} , P_i) des Körpers.

Die Na^+ -Konzentration wird über ADH (antidiuretisches Hormon) und das RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) gesteuert.

Die K^+ -Konzentration wird ebenfalls vom RAAS reguliert, dazu noch indirekt über die Atmung, die den Säure-Basen-Haushalt reguliert.

Die Calcium- und Phosphatkonzentration wird über PTH (Parathormon) und Vitamin D bzw. D_3 (das stärker wirkt) gesteuert.

Die Zellmembran einer Zelle steuert über Aquaporin die Geschwindigkeit der Anpassung der Osmolalität des IZR (Intrazellulärraum) an den EZR (Extrazellulärraum) und umgekehrt.

Bei Dehydratation ist immer der EZR geschrumpft, bei Hyperhydratation immer erweitert / geschwollen. Der IZR dagegen ist bei isotoner Dehydratation oder Hyperhydratation unverändert, bei hypotoner dagegen geschwollen und bei hypertoner geschrumpft.

Bei einem Körpergewicht von 70kg hat man ungefähr 35-40l Körperflüssigkeit. Der EZR macht ~20% des KG aus, etwa 14l. 180l/Tag werden in der Niere filtriert, weniger als 1% davon wird tatsächlich ausgeschieden, ungefähr 1,5l/Tag.

Wenn man in der Bilanz ca. 1 Tasse pro Tag (150ml) retiniert, wiegt man in 10 Tagen 1,5kg mehr, der EZR erweitert sich. Diese 150ml/Tag sind weniger als 0,1% der täglich filtrierten Menge in der Niere!

Bei deutlich erhöhter Flüssigkeitsmenge im EZR zeigt die Niere eine Druckdiurese, sie scheidet deutlich mehr aus, bis der Anstieg wieder ausgeglichen ist. Etwa 1% der Bevölkerung kann nicht in dieser Weise ausgleichen und ist stark Hypertonie-gefährdet.

Gibt man ACE- oder Angiotensin II-Antagonisten, ist die Druck-Ausscheidungskurve der Niere nach links verschoben, d.h. man scheidet bei gleichem Druck deutlich weniger aus, gibt man Angiotensin II, wird die Kurve entsprechend nach rechts verschoben.

Hypertone Dehydratation:

Tritt hauptsächlich bei Diabetes insipidus auf; es geht viel Wasser verloren, ohne dass entsprechend viel Natrium ausgeschieden wird. Die Gefahr bei einem unbehandelten Diabetes ist, dass der Ureter, der diese Flüssigkeitsmengen (6-10l/Tag) wegschaffen muss, hypertrophiert (ist ja ein Muskelschlauch), bis er den Abfluss behindert, es kommt zu einer Rückstauung in das Nierenbecken, und nach wenigen Tagen sind alle Tubuli vernichtet, nur die Gefäße der Niere bleiben übrig (Hypernephrose).

Diabetische Nephropathien machen in den westlichen Industrieländern schon ungefähr 10% der Bevölkerung aus. Bei Beginn der Diabetes steigt die GFR von normalen 120ml/min kurz an und sinkt dann über die nächsten Jahre um ~12ml/min und Jahr, nach etwas mehr als 10 Jahren nach Beginn des Diabetes wird der Patient bei einem mittelmäßig eingestellten Diabetes dialysepflichtig. Wenn man diesen Prozess verzögern kann, spart man, abgesehen von den Vorteilen für den Patient, jede Menge Geld, da Dialyse pro Jahr etwa 35.000 € kostet.

Es werden anfangs durch das erweiterte Vas afferens und die erhöhte Filtration einige Glomeruli beschädigt; die Kapillaren erweitern sich auf Grund des höheren Drucks und die Podozyten zusammen mit der Basalmembran können nicht mehr alle Proteine komplett zurückhalten. Es kommt zu einer Mikroalbuminurie, die früher gar nicht gemessen werden konnte, aber ein wichtiges Zeichen am Anfang einer diabetischen Nephropathie ist. Die restlichen Glomeruli kompensieren und dehnen sich noch weiter aus, der Druck steigt weiter, und sie sterben immer schneller. Auf Grund der Kompensation sind die Kreatininwerte im Urin kaum verändert, bis etwa die Hälfte der Glomeruli schon ausgefallen sind.

Aldosteron kontrolliert 1,5% des filtrierten Natriums im Urin. In 1,5% von den filtrierten 180l/Tag sind ungefähr 25g NaCl pro Tag. Man nimmt aber normalerweise nur 8-12g/Tag Kochsalz zu sich; Patienten, bei denen die Aldosteronregulation schwer gestört ist, würde also nach 3-4 Tagen völlig kollabieren.

Neuer Fall: Eine englischsprachige Patientin erzählt, dass sie in der 31. SSW (Schwangerschaftswoche) anfang zu erbrechen und eine Stunde später starke Schmerzen bekam. In der Klinik wurden Blutwerte genommen: GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) war mit ~200 viel zu hoch, GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) mit ~300 ebenfalls. Die Thrombos waren nur bei 30k. Diese Werte deuteten auf ein HELLP-Syndrom (s.o.) hin, das zur Gruppe der sog. Gestosen zählt, von innen verursachte Erkrankungen im 3. Trimenon mit Bluthochdruck, Ödemen usw.

Bei ihr war der Blutdruck schon leicht erhöht im Verhältnis zum normalen Wert, während in einer normalen Schwangerschaft der Blutdruck in den ersten Monaten leicht absinkt.

Patientinnen mit Gestosen steckt man in eine reizarme Umgebung (dunkles Zimmer, ruhig, Aufregung vermeiden), da sie Hyperreflexie zeigen und allgemein stark auf Stress reagieren, man kann Antihypertonika geben wie Klonidin (oder so), vielleicht auch Beta-Blocker oder Diuretika, wobei diese nicht ganz so gut sind, da sie die Plazentaperfusion verringern. Absolut nicht geben darf man in der Schwangerschaft ACE-Hemmer, da es dann zu Muskelmissbildungen kommen kann. Auch mit Calciumantagonisten hat man schlechte Erfahrungen gemacht (manchmal Missbildungen).

Die Patientin erhält noch regelmäßig Dialyse; man achtet auf den Blutkreatininspiegel, um festzustellen, wann man mit der Dialyse wieder aufhören kann. Man misst den Spiegel nach der Dialyse und vor der nächsten Dialyse; daran kann man dann erkennen, wieviel Kreatinin schon von Nieren filtriert wird.

Die Patientin wurde per Sektio entbunden, der Via naturalis kommt bei so hohen Blutdruckwerten nicht in Frage, außerdem war es noch zu früh für Wehen. Es wird jetzt versucht, über Pumpen die Milchproduktion anzuregen, um das Frühgeborene dann mit einer Magensonde mit Muttermilch zu ernähren, was für so junge Babys wichtig ist.

Harnwegsinfekte

Hier kann ich auf die Folien vom 6. Tag verweisen, die man von

http://www.nephrologie-tuebingen.de/lehre_1_2.php

herunterladen kann. Die sind ausnahmsweise gut und ziemlich selbsterklärend.

Dann hatten wir zwischendrin noch eine Patientin, die in der 15. SSW alle Symptome eines nephrotischen Syndroms zeigte, also über 3,5g Protein/Tag, vermindertes Protein im Blut, Fettsäuren im Urin. Im Urin fand man Akanthozyten, also eine Glomerulonephritis. Eine Elektrophorese der Urin-Proteine ergab Albumin und Immunglobuline; da Igs schon ziemlich groß sind, liegt schon eine ziemlich schwere Schädigung vor.

Diese Patientin hatte einen Systemischen Lupus Erythematodes (SLE, Rechtschreibfehler vorbehalten...), der durch Immunkomplexablagerungen in den Glomerula das nephrotische Symptom hervorrief.

Behandelt wird diese Systemerkrankung mit Cortison und Chemotherapie, problematisch allerdings natürlich in der Schwangerschaft. In der SS kommt auch fetales Material, darunter auch kernhaltiges, in das mütterliche Blut, der mütterliche Organismus beginnt manchmal, dagegen Antikörper zu bilden → SLE. Behandelt wurde die Patientin dann mit Endoxan, als Cyclophosphamid ein Chemotherapeutikum.

Seit wenigen Wochen hat die Patientin nun massive Gelenkschmerzen, der Lupus könnte wieder angefangen haben und daran schuld sein; vielleicht muss die Medikation intensiviert werden.

SLE tritt oft durch hormonelle Veränderungen (in der Schwangerschaft) und durch Exposition mit Fremdmaterial (fetales Material in der Schwangerschaft) auf. Viele dieser (meist) Patientinnen müssen dann lebenslang mit Cortison behandelt werden, manchmal hört es aber auch abrupt mit der Pubertät oder den Wechseljahren auf. SLE kann auch durch starke Sonneinstrahlung und die damit verbundenen Zellschädigungen entstehen, oder durch Verletzungen mit Eintritt von Fremdmaterial wie z.B. Schürfwunden.

Akutes Nierenversagen

Angeblich sollen die Folien zur Vorlesung schon im Netz stehen, als ich nachgeschaut hab, war es jedenfalls noch nicht so, nur die Tage außenrum (6 und 8).

Definition:

Unter einem akuten Nierenversagen versteht man eine plötzliche Verschlechterung der Nierenfunktion, die reversibel ist.

3% der Fälle von ANV treten bei Krankenhauseinweisungen auf, davon sind 11% renal bedingt, vor allem durch nephrotoxische (von den Ärzten verschriebene) Medikamente).

Formen des ANV

Anurie	< 100 ml/Tag
Oligurie	100 - 400 ml/Tag
Polyurie	> 2000 ml/Tag (haben eine etwas bessere Prognose)

Der Verlauf des klassischen Nierenversagens geht fast immer mit einer polyurischen Phase einher.

Ätiologie des ANV

Es gibt das prärenale, intrarenale und postrenale Nierenversagen; beim intrarenalen unterscheidet man die akute Tubulusnekrose, die interstitielle Nephritis und die Glomerulonephritis. Eine akute Tubulusnekrose kann ischämisch oder toxisch bedingt sein.

Prärenales ANV

Hypovolämie bei Flüssigkeitsverlusten:

- über die Haut, gastrointestinal, renal
- Blutungen
- Sequestration von Flüssigkeit: Peritonitis, Aszites, Pankreatitis, Verbrennungen

Herzinsuffizienz bzw. Verminderung des HZV:

- Myokardinfarkt, Herzbeuteltamponade
- verminderter Blutrückfluss zum Herzen: anaphylaktischer Schock, Sepsis, Vasodilatoren

ungenügende Flüssigkeitszufuhr

Prärenales Nierenversagen geht immer mit einer Absenkung des mittleren Blutdrucks einher.

(Intra-)Renales ANV

Glomerulonephritis:

- rapid-progressive GN, Immunkomplex-GN

interstitielle Nephritis:

- Medikamente, Hypercalcämie, Infektionen

vaskuläre Erkrankungen:

- Verschluss von Arteria oder Vena renalis, Vaskulitis, Sklerodermie, maligne Hypertonie

akute Tubulusnekrose:

- postischämisch (Übergang zum prärenalen ANV)
- Myolyse, Crushniere, Hämolyse, Toxine, Antibiotika, Kontrastmittel
- Schwangerschaft, Abort, Eklampsie

Postrenales ANV (obstruktive Uropathie)

Harnstau beidseits:

- Prostatahypertrophie
- retroperitoneale Fibrose
- Tumoren (insbes. auch gynäkologische)
- ...

Harnstau einseits:

- Die jeweils andere Niere kompensiert und kann geschädigt werden.

Nephrotoxizität

Toxin → tubulärer Schaden → verminderte Na-Resorption → gesteigerte Na-Konzentration an der Macula densa → Renin-Freisetzung → präglomeruläre Vasokonstriktion → Abnahme der GFR → Abnahme des tubulären Flusses → **Oligurie**

Die präglomeruläre Vasokonstriktion führt auch zu einem erhöhten Gefäßwiderstand, der wieder zu einer Ischämie und zu einem tubulären Schaden führt.

Akuter Kreatininanstieg

- ausreichende Flüssigkeitszufuhr?
- Urin-Na-Konzentration < 20 mmol/l? (wenn niedrig, prärenales Nierenversagen, da viel Na rückresorbiert wird)
- nephrotoxische Medikamente oder andere spezifische Noxen?
- Hypoperfusion?
- Ausschluss postrenaler Ursachen (Sonographie)
- Dosisanpassung renal eliminiertes Medikamente

Diclophenac oder Voltaren (in der Chirurgie oder Orthopädie gern eingesetzte Schmerzmittel) mit Dehydratation führen auf jeden Fall zum Nierenversagen.

Wenn der Patient Medikamente kriegt, die vorwiegend oder nur über die Niere ausgeschieden werden, muss bei einem ANV auf jeden Fall die Dosis angepasst werden.

Differentialdiagnose ANV

	prärenal	renal
Urin-Osmolalität (mosmol/kg)	<500	<350
Urin-Natrium (mmol/l)	<20	>40
Kreatinin Urin/Plasma	>40	<20

Diagnostik bei V.a. ANV

- Anamnese
- körperliche Untersuchung
- Serum- und Blutuntersuchungen (Kreatinin, Elektrolyte, harnpflichtige Substanzen wie Harnstoff, Harnsäure, ...)
- Urinstatus, Urinsediment, 24h-Sammelurin
- EKG (wegen Hyperkalämie; wenn diese schon zu EKG-Veränderungen führt, hat man ein Problem)
- Sonographie
- Röntgentechniken und Nierenszintigraphie
- Nierenbiopsie (nur bei Verdacht auf Glomerulonephritis oder wenn einem sonst nix mehr einfällt)

In der polyurischen Phase kann auch eine Hypokalämie auftreten, die zu Kammerflimmern führen kann. Wenn eine Leukozyturie und Urineosinophilie festgestellt wird, ist es normalerweise eine interstitielle Nephritis.

DD akutes vs chron. Nierenversagen

Verlässliche Parameter für ein chronisches NV:

- Anamnese: länger bestehende Polyurie, Ödeme, Hämaturie
- Zeichen der Urämie, z.B. Neuropathie
- prädisponierende Erkrankungen, z.B. Diabetes mellitus
- Schrumpfnieren
- renale Osteopathie

Weniger verlässliche Parameter:

- Hypercalcämie
- Hyperphosphatämie
- Anämie

Verlauf eines ANV

1. Initialphase / Schädigung.
2. ...
3. diuretische oder polyurische Phase (Restitution der Tubulusfunktion, steigende Urinvolumina bis 10l/die, hohe Mortalität (25%, Dauer: 1-12 Tage)
4. Rekonvaleszenz (Dauer: Wochen bis Monate)

Komplikationen

Kardiovaskulär: Lungenödem, Arrhythmien, Perikarderguss, Myokardinfarkt, Lungenembolie, Hypertonie

Metabolisch: Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Hypercalcämie, Hyperphosphatämie, Hyperurikämie, Hyper- und Hypomagnesiämie, Azidose, Alkalose (selten)

Neurologisch: Somnolenz, Koma, Krämpfe, Verwirrtheit (muss schon krass sein, sieht man selten)

Infektiös: Pneumonie, Septikämie, Harnwegsinfektion, Wundinfektion

Gastrointestinal: Übelkeit, Erbrechen, Gastritis, Gastrointestinal-Blutung, Unterernährung

Hämatologisch: Anämie, Blutungsneigung

Therapie

Eine spezifische (medikamentöse) Therapie des ANV ist bisher nicht bekannt! Insofern sind Prävention, Behandlungskonzepte der frühen Initialphase, Vermeidung urämischer Komplikationen und eine adäquate Ernährung wichtig.

1. Beseitigung aller evtl. auslösenden Ursachen
2. Versuch, die Urinproduktion zu normalisieren
3. Konservative Therapie
 - Bilanzierung von Flüssigkeit und Elektrolyten
 - Einschränkung der Eiweißzufuhr (?)
 - Dosisanpassung der über die Niere ausgeschiedenen Medikamente
 - ...
4. Ultima ratio: Dialysetherapie

Kriterien für das Einleiten einer Dialysebehandlung

- therapierefraktäre Hyperkalämie
- therapierefraktäre Überwässerung, fluid lung
- Zeichen der urämischen Intoxikation (Encephalopathie, Perikarditis, Pleuritis, Gastritis)
- Vergiftung mit Substanzen, die selbst oder als Metabolite dialysabel sind
- schwere metabolische Azidose
- ausgeprägte Hyponatriämie (Natrium nicht zu rasch ansteigen lassen)

verschiedene Dialyseverfahren

am Wichtigsten: Erfahrung mit der Methode!

Hämodialyse (Bicarbonat): schwere Azidose, Hyperkaliämie

Hämofiltration: Hypervolämie, Kreislaufstabilität

CAVH/CVVH: bei geringem Metabolismus, Standard auf Intensivstation

Peritonealdialyse: ggf. günstig bei schwerer Herzinsuffizienz

Therapie der Hyperkaliämie

1. Zufuhr unterbinden
2. NaHCO (8,4%) i.v. 50-100ml (insbesondere bei Azidose)
3. Austauschharz 25-50g p.o. (oder auch rektal)
4. Glukose 20% 300ml + 16 IE Insulin (über den Glu-Insulin-Transporter wird gleichzeitig auch Kalium transportiert)
5. β -Sympathikomimetika (z.B. Bricanyl i.v. oder s.c.)
6. Dialyse (ultima ratio)

Sonderfall: Kontrastmittel-induziertes ANV

KM-Gabe bei einem niereninsuffizienten Patienten

Alternative Bildgebung möglich? Wenn nicht:

- möglichst geringe Dosen an KM verwenden
- Hydrierung (je 1000ml NaCl 0,45% i.v. über 12 Stunden vor und nach KM-Gabe - alternativ p.o.)

Falls nicht möglich (Gefahr der Überwässerung):

- Theophyllin (5 mg/kg KG i.v. ca. 30 Minuten vor KM-Gabe)
- Acetylcystein (600mg 2x täglich p.o. am Tag vor und am Tag nach KM-Gabe)

Dialyse nur bei Gefahr der Überwässerung oder Oligurie! Wird hier eigentlich überhaupt nicht mehr gemacht bei KM-Gabe.

Man kann auch Dopamin geben, wenn man Lust hat und der Kreislauf des Patienten schlecht drauf ist. Dopamine Niedrigen Dosen werden nicht mehr gegeben, nur noch systemisch wirksame Dosen.

Tag 8

Eine etwa 80-jährige Patientin kommt herein, die wir gezielt befragen sollen. Sie gibt an, dass sie wegen massiven Beinödemen (20kg zugenommen!) zum Arzt kam und einen schaumigen Urin hatte, also klassisches nephrotisches Syndrom. Sie ist Diabetikerin (Diabetes verursacht gerne Nierenschädigungen).

Da sie erst seit einigen Jahren Diabetes hat, liegt ein Typ 2-Diabetes vor, bei dem mindestens ebenso häufig wie bei Typ 1-Patienten diabetische Nephropathien (diabetische Glomerulonephrose) vorliegen.

Bei ihr allerdings ist unwahrscheinlich, dass der Diabetes zu dem nephrotischen Syndrom führte, da sie weder Durchblutungsstörungen hat noch fettleibig ist oder andere typische Zeichen von schwerem Diabetes zeigt, wie eine Polyneuropathie.

Das nephrotische Syndrom könnte noch durch Medikamente verursacht sein, sie nahm aber keine.

Eine weitere Ursache kann eine Glomerulonephritis sein; man hat sich jetzt den Urin angeschaut und siehe da, Akanthozyten → GN.

Bei dringendem Verdacht auf GN macht man eine Biopsie, so auch bei ihr. Man fand nun etwas für ihr Alter vollkommen ungewöhnliches, eine minimal change GN, man sieht im Mikroskop also komplett normale Nieren mit höchstens winzigsten Veränderungen. Nur elektronenmikroskopisch sieht man, dass die Podozyten massiv verändert sind. Diese Patienten scheiden massiv Albumin aus, und zwar im Grammbereich. Diese Krankheit betrifft fast nur Kinder, wenn Kinder mit Anzeichen eines nephrotischen Syndroms kommen, behandelt man sie gleich auf diese Krankheit hin ohne Biopsie, da man bei über 90% der Fälle richtig liegt.

Man behandelte sie mit Cortison, das auch gut ansprach, die Ödeme gingen komplett zurück; bloß beim Absetzen des Cortisons nahm sie sofort wieder massiv Gewicht zu. Man gab wieder Cortison, es war wieder gut, setzte es ab, Rezidiv, usw. Spätestens dann muss man daran denken, dass es auch andere Medikamente wie Cyclosporin gibt, bei denen es länger dauert, bis ein Rezidiv auftritt.

Zusätzlich fand man bei ihr eine tiefe Beinvenenthrombose, die ebenfalls Beinödeme begünstigen. Patienten mit nephrotischem Syndrom verlieren ebenfalls Proteine des Gerinnungssystems, vor allem lytische, gerinnungshemmende Faktoren, weshalb sie auch gerne Thrombosen kriegen. „Unsere“ Patientin erhält zur Zeit auch Marcumar, um dies zu vermeiden und vorhandene Thrombosen aufzulösen.

Sie hat immer noch ein Kreatinin von 0,9, was auch ein typisches Kennzeichen der minimal change GN ist, trotz zweifacher Nierenerkrankung findet man noch kaum Einschränkungen der Nierenfunktion.

Chronische Niereninsuffizienz

1. Diagnose

- Anamnese
- Labor (Calcium, Hb etc.)
- Sono

2. Krankheiten, die zur NI führen

3. Pathophysiologie des Funktionsverlustes

4. Progressionsverzögerung

5. Veränderungen bei „Nierenversagen“

- Stoffwechsel
- Blutbildung
- Herz
- Haut
- Knochen

6. Dialysemöglichkeiten

Der Unterschied zwischen akuter und chronischen NI ist vor allem in der Sonographie sehr deutlich; bei chronischer NI findet sich normalerweise eine Schrumpfniere, die deutlich kleiner ist als die typischen Maße von 12 / 6 / 3cm, oder eine vergrößerte Zystenniere.

In der Anamnese sollte man eigentlich auch schon die Unterscheidung treffen können, je nachdem, wie lange sich die Einschränkung schon hinzieht (bei der akuten NI tritt die Krankheit innerhalb weniger Tage auf). Wenn der Patient schon sagt, dass er seit Monaten oder Jahren einen hohen Blutdruck hat oder irgendwelche Sachen mit dem Urin... ist halt eher chronisch.

Die Zystenniere ist eine bei uns nicht soo häufige (in Amerika schon) Erkrankung, aber die wichtigste vererbte Nierenerkrankung.

Im Labor sieht man dann: Kreatinin ↑, Calcium ist beim chronischen Nierenversagen ↓, und zwar wegen dem Vitamin D, das als Cholecalciferol mit der Nahrung aufgenommen wird, in der Leber hydroxyliert wird und in der Niere nochmal, um dann als 1,25-Dihydroxycholecalciferol als wirksames Vitamin D rauszukommen. Wenn die Niere schon chronisch Probleme hat, wird nicht mehr genug Vitamin D gebildet, es wird nicht mehr genug Calcium im Dünndarm aufgenommen. Das führt zu einer erhöhten Parathormon-Produktion in den Nebenschilddrüsen (Epithelkörperchen), das zur Auslösung von Calcium und Phosphat aus den Knochen führt. Deshalb ist das Calcium beim akuten Nierenversagen noch

normal und beim chronischen erniedrigt.

Das Phosphat ist im Blut erhöht, weil vermindert Phosphat über die Niere ausgeschieden wird und weil zusammen mit Calcium erhöht Phosphat aus den Knochen ausgelöst wird.

Bei einer chronischen NI wird auch weniger Erythropoetin gebildet, was einerseits indirekt über Eisenmangel (weniger wird resorbiert) und andererseits natürlich direkt zu einer Hyporegeneration von Erythrozyten führt → Anämie. Zusätzlich wird das durch die Hämolyse bei Niereninsuffizienz verstärkt.

Zystennieren lassen sich nicht kausal behandeln, man kann höchstens den Blutdruck erniedrigen. Der ist eh bei fast allen Nierenerkrankungen ein entscheidender Faktor und sollte so niedrig wie möglich sein, solange die Patienten noch nicht umkippen.

Gerade bei Diabetikern wirken ACE-Hemmer wunderbar. Das Renin, das im juxtaglomerulären Apparat der Niere gebildet wird, wenn wenig Natrium dort ankommt (also bei schlechter Durchblutung) setzt Angiotensin I frei, das mit ACE zu dem wirksamen Angiotensin II gespalten wird, einer der potentesten Vasokonstriktoren und damit auch einer der schlimmsten Blutdruckheber.

Die ACE-Hemmer weiten in der Niere im Endeffekt das Vas afferens und vermindern den Filtrationsdruck in den Glomeruli. Wenn man dem Patient allerdings noch Rheumamittel gibt, die z.B. die Prostaglandin E-Synthese hemmen, das zur Kontraktion des Vas afferens führt, macht das Vas afferens zu, zusätzlich zu dem geöffneten Vas efferens, und die Filtrationsrate sinkt auf Null... so kann man mal schnell ein akutes Nierenversagen herbeiführen.

Von Angiotensin I zu Angiotensin II führt allerdings auch ein Weg vorbei am ACE über Chymasen, also wenn man die AT II-Wirkung komplett unterbinden will, muss man zusätzlich noch AT II-Rezeptorblocker geben.

Alles, was die Proteinurie bei chronischer NI vermindert oder verhindert, wirkt verlaufsverzögernd auf dem Weg zur Dialyse. Da ACE-Hemmer bei Proteinurie immer ganz gut wirken, gibt man sie eigentlich immer und nicht nur bei Diabetikern. Gut ist auch, vor allem bei Typ 1-Diabetikern, den Blutzucker ideal einzustellen.

Dialysefälle nach Häufigkeit:

Glomerulonephritiden 24%

Diabetes 20%

interstitielle Nephritiden 19%

unbekannte Nephropathien 11%

vaskuläre Nephropathien 9%

polyzystischen Nierenerkrankungen 9% (in Amerika häufiger)

Systemerkrankungen 7%

...

Stoffwechselstörungen:

- Jede Menge Parathormon wird gebildet (wenig Ca + wenig Vitamin D → Epithelkörperchen machen PTH)
- Osteofibrose mit Knochenzysten wegen Hyper-PTH
- Metabolische Azidose, die respiratorisch versucht wird zu kompensieren
- Zu hoher Blutdruck, weil Renin gesteigert wird
- Zu wenig Hb, weil zu wenige Erythropoetin gebildet wird
- Harnstoff- und Harnsäurespiegel im Blut steigt an. Harnsäure kann sich in den Gelenken ablagern (Rheuma)
- Erhöhtes Blutkreatinin. Es wird nach Einstellen des erhöhten Krea-Spiegels gleichviel ausgeschieden wie normal.
- Alle möglichen harnpflichtigen Substanzen werden nicht gescheit ausgeschieden und können toxisch wirken.
- Erhöhter Phosphat-Spiegel, es kann im interstitiellen Raum Phosphat ausfallen.
- Überwässerung, Lungenödeme, Herzversagen
- Hyperkaliämie durch gestörte K⁺-Sekretion im dist. Tubulus + Azidose → Herzrhythmusstörungen bis Herzstillstand

Dialyse

Die häufigste genutzte Methode ist die Hämodialyse, bei der arterielles Blut des Patienten über eine Blutpumpe und Antikoagulationszugabe (das Blut wird heparinisiert) in den Dialysator geleitet wird. Dort werden im Gegenstromverfahren mit speziell auf die therapeutischen Bedürfnisse abgestimmter Dialyseflüssigkeit (Dialysat) über eine semipermeable Membran die gelösten Stoffe ausgetauscht. Z.B. haben Dialysepatienten oft einen zu hohen Kalium- und einen zu niedrigen Calciumspiegel, d.h. das Dialysat sollte einen niedrigen Kalium- und einen hohen Calciumanteil enthalten.

Das Dialysat wird nach dem Austausch in einen Auffangbehälter geleitet, das gereinigte Blut wird nach durch einen „venösen“ Blasenfänger über einen venösen Zugang zurückgeführt.

Es werden 500ml/min Dialysat und 200-300ml/min Blut durch den Dialysator geleitet, d.h. es werden etwa 120l Dialysat in einer Dialyse verbraucht und etwa 72l Blut gereinigt. Das gesamte Blutvolumen wird also 10-12mal gereinigt. Eine Dialyse dauert bei einem Normalgewichtigen zwischen 4 und 5 Stunden und muss dreimal in der Woche durchgeführt werden.

Um überhaupt 200-300ml/min über eine Hautvene abführen zu können, ohne dass diese kollabiert, wird sie arterialisiert, d.h. man legt einen Shunt von einer Arterie zu dieser Vene.

Durch den Filter im Dialysator können kleinere Moleküle bis etwa zur Größe von Vitamin B₁₂ durchtreten (Molekulargewicht etwa 1355). Filtriert werden damit keine Krankheitserreger und Pyrogene von der Dialysatseite und keine Erythrozyten und Eweißkörper von der Blutseite, aber wohl Harnsäure, Kreatinin, Harnstoff, Kalium, Natrium usw.

Das Dialysat wird natürlich nicht auf jeden Patienten einzeln angepasst, man hat gewisse Standards. Wenn der Patient montags schon kommt und Schmerzen in den ganzen Beinen hat und sonstige Anzeichen einer Hyperkalämie zeigt, weiß man auch schon, aha, der hat das Wochenende zuviel Obst gegessen, nimmt zur Kontrolle nochmal Blut ab und gibt ihm dann, wenn er schon ein Kalium von 7mmol/l hat, dann halt Dialysat mit 1mmol/l Kalium statt normalen 2mmol/l Kalium.

Bei schweren Hyperkalämien kann man auch mal schnell Calcium geben, das an der motorischen Endplatte antagonistisch wirkt, damit der Patient nicht gleich an Kammerflimmern stirbt.

Die Dialyse muss...

- Abfallstoffe/Metabolite (v.a. toxische) entfernen
- den Säure-Basen-Haushalt regulieren. Man gibt dazu einfach Bicarbonat ins Dialysat. 22-24mmol/l ist normal im Blut, 35-40mmol/l wird im Dialysat verwendet.
- entwässern. Dazu wird ein Druckgradient aufgebaut, entweder wird das Blut unter Druck durch den Dialysator gepresst oder das Dialysat wird mit Unterdruck durchgeleitet. Man leitet einfach 500ml/min Dialysat zu, entfernt aber 520ml/min, was das Dialysat automatisch in Unterdruck bringt. Dabei wird durch Konvektion (Mitnahme von gelösten Stoffen mit dem ultrafiltrierten Wasser) die Diffusion in Richtung Dialysat unterstützt. Früher wurde ein osmotischer Gradient mit Glucose aufgebaut (wie heute die einzige Möglichkeit in der Bauchfelldialyse), aber dann sind zu viele Viecher im Dialysat gewachsen.

Wasseraufbereitung:

1. Filtration: Entfernung niedermolekularer, gelöster Stoffe
 2. Enthärtung: Entfernung von Ionen (Mg, Ca)
 3. Umkehrosmose: Entfernung von Keimen und Toxinen
- Reinwasser (Permeat)

Die Kosten einer Dialysebehandlung in einem Zentrum liegen bei 40.000 Euro im Jahr pro Patient. Die Heimhämodialyse kostet dagegen nur 20.000 Euro im Jahr pro Patient, wodurch sich die Anfangsinvestitionen für die Schulung des Patienten und die Anschaffung einer Heimdialysemaschine schnell rentieren. Zudem liegt die Lebensqualität und die Gesundheit von Heimdialysepatienten weit über dem von solchen, die immer ins Zentrum fahren müssen und einfach den Arm hinhalten.

Die meisten Dialysepatienten verlieren komischerweise innerhalb von einem halben Jahr ihre Restnierenfunktion, so dass die meisten Dialysepatienten nicht mehr pinkeln können... Die ableitenden Harnwege inklusive der Blase schrumpfen dann zwar etwas, verkleben aber nicht und nehmen, wenn man eine Transplantatniere einpflanzt, in kurzer Zeit wieder ihre volle Funktion auf.

Die durchschnittliche Lebenserwartung von Dialysepatienten liegt bei winzigen 4,2 Jahren, das ist weniger als beim Colonkarzinom und weit weniger als beim Prostatakarzinom. Allerdings sterben diese Patienten normalerweise nicht an der Dialyse, sondern an den Krankheiten, die zur Niereninsuffizienz geführt haben.

Der Shunt zur Abnahme arteriellen Blutes aus der oberflächlichen Vena cephalica am Arm wird von der Arteria radialis aus gelegt. Normalerweise macht das keine Probleme, bei manchen wird die Hand nicht gut genug aus der A. ulnaris versorgt, dann muss der Shunt verengt oder aufgegeben werden.

Man kann Seit-zu-Seit-Anastomosen legen, End-zu-Seit-Anastomosen (Vene seitlich auf die Arterie) und End-zu-End-Anastomosen, bei der die Arterie voll in die Vene übergeht.

Wenn das nicht funktioniert, kann mans am Oberarm probieren, wenn das auch net geht, ist die dritte Präferenz eine Goretex-Prothese am Unterarm, ein Goretex-Schlauch, der in das Gefäßsystem eingebunden wird und innen sogar endothelialisiert, und in den man reinstechen kann. Vierte Präferenz ist eine solche Goretex-Prothese am Oberarm, dann kann mans noch am Oberschenkel probieren, und wenn wirklich gar nix geht, legt man einen Port über die V. subclavia, über die man einen Katheter direkt in den rechten Vorhof schiebt, da hats dann auch genug Blut zum Abzapfen.

Die Peritonealdialyse ist eine Alternative, die die Patienten sehr einfach selbst ausführen können. Dazu braucht man 15-20 Minuten viermal am Tag, in denen man das „verbrauchte“ Wasser aus dem Bauchraum ablaufen lässt und einen neuen Lösungsbeutel einleitet. Dieser Beutel muss unbedingt keimfrei sein, ebenso wie die Schläuche mit dem Konnektor, da eine glukosehaltige Lösung eingespült wird, um einen osmotischen Druck zum Entwässern zu erhalten. Es wird einfach über die ganzen Peritonealkapillaren filtriert.

Die Lebenserwartung ist etwa gleich wie bei der Hämodialyse, auch wenn die Patienten im ersten Jahr oft drei oder vier Bauchfellentzündungen haben, lebensbedrohliche Krankheiten.

Vergleich Hämodialyse - Peritonealdialyse:

	HD	CAPD
Zeitbedarf:	14-16h + Fahrtzeit	$\sim 4 * 0,5h * 7 = 14h$
Kosten:	40-45k Euro/Jahr	25-30k Euro/Jahr

In Deutschland liegt der Prozentsatz an PD bei nur 9%, in England bei fast 50%, was vor allem an der schlechteren Vergütung hier lag, was jetzt klar nicht mehr so ist, die Krankenkassen sind inzwischen froh, für eine PD zu zahlen, da diese auf Dauer deutlich billiger wird.

Transplantation

Terminologie:

- Autotransplantation: körpereigen, von einem an einen anderen Ort (autolog, heterotrop)
- Isotransplantation: genetisch identisch (syngen, isogen)
- Allotransplantation: genetisch nicht identisch (allogen)
- Xenotransplantation: innerhalb verschiedener Spezies (xenogen)

Geschichte:

Experimentelle (chirurgische Phase:

1902 Nierentransplantation beim Hund

...

Pionier-Phase der Nierentransplantation:

1954 Lebendspende zwischen eineiigen Zwillingen

1959 Lebendspende zwischen genetisch nicht identischen Brüdern

...

Histokompatibilität:

Transplantationsantigene = Genprodukte des Major Histocompatibility Complex (MHC)

Expression auf nahezu allen Körperzellen, insbesondere auf Leukozyten.

→ „Humane Leukozyten-Antigene (HLA)

Vier Loci auf Chromosom 6.

→ HLA-A-, B-, C- und D-Locus

d

HLA-Typisierung:

	Allele	Antigen-Match
HLA-A	>80	2
HLA-B	>185	2
HLA-DR	>180	2

Präsensibilisierung:

Lymphozytotoxische Antikörper: Test gegen Lymphozyten von 30-60 Zellspendern (Panel) mit bekannten HLA-Antigenen. Angabe in Prozent, gegen wie viele Zellspender das Serum positiv reagiert.

Highly Immunized (HIT): Positive Reaktion gegen >80% der Panel-Lymphozyten.

Präsensibilisierte Patienten, etwa durch Dialyse oder ein vorheriges Transplantat, haben oft hyperakute Abstoßungsreaktionen gegen Transplantate.

Es gibt ein Computerprogramm namens Acceptable Mismatch (AM), das die Chance bei präsensibilisierten Patienten errechnen kann, eine Niere anzunehmen.

Cross-Match-Test:

Serologischer lymphozytotoxischer Test gegen T- & B-Lymphozyten des Organspenders (obligat vor jeder Transplantation).

Interpretation:

positives T-Zell-Cross-Match: schädlich bei Nierentransplantationen, nicht bei extrarenalen Transplantationen. Bei einer Lebertransplantation etwa ist die Masse an Gewebe und die Produktion von protektiven Faktoren ein relativ guter Schutz, auch wenn es zu T-Zell-Abstoßung kommt. Außerdem regeneriert sie sehr gut.

positives B-Zell-Cross-Match: Einfluss wird kontrovers diskutiert...

Transplantatabstoßung:

Präformierte Antikörper führen zu einer akuten humoralen Abstoßungsreaktion; zytotoxische T-Zellen und das Freisetzen von Mediatoren führen zu einer akuten zellulären Abstoßungsreaktion.

Chronische Abstoßungsreaktionen können humoral und zellulär ablaufen, dagegen kann man nicht viel unternehmen, höchstens immunsupprimieren.

Die Abstoßung wird durch die HLA Klasse II-Antigene auf der Spenderniere ausgelöst, die sich von denen des Empfängers unterscheiden. Diese werden von Makrophagen erkannt, die die „fremden“ Zellen teilweise phagozytieren und die Antigene präsentieren. Die präsentierten Antigene (auf HLA II) werden von T-Helfer-Zellen am CD4-Rezeptor erkannt, sie werden aktiviert, sie setzen Zytokine frei und aktivieren dadurch ihrerseits B-Zellen, die zu Antikörper-produzierenden Zellen werden. Die Antikörper wieder lagern sich natürlich an Zellen des Transplantats und lösen antikörper-vermittelte Toxizität aus, während Tc-Zellen (CD8-Zellen) über die HLA I-Rezeptoren zellvermittelte Toxizität ausüben, das Transplantat wird zerstört.

Medikamentöse Immunsuppression:

(von alt nach neu)

- Steroide
- 6-Mercaptopurin (dafür gab es damals den Nobelpreis)
- Azathioprin
- ALG / ATG
- Ciclosporin (Mitte der 80er Jahre, legt gezielt den IL-2-Stoffwechsel lahm)
- OKT3
- Tacrolimus (IL-2-Stoffwechsel)
- Mycophenolat Mofetil
- Basiliximab / Daclizumab
- Sirolimus

Nebenwirkungen der Immunsuppressiva:

- Allgemein:

Überdosierung: Infektgefährdung, Tumorinduktion

Unterdosierung: Abstoßung und Organverlust

- Ciclosporin = CyA:

Hyperurikämie, Hypertonie, Hyperlipidämie, nephro- / hepatotoxisch, diabetogen, HUS, Gingivahyperplasie, Übelkeit, Neurotoxisch, Hirsutismus, Medikamenteninteraktion

- Tacrolimus = FK 506:

vgl. CyA, stärker diabetogen/neurotoxisch, weniger hepatotoxisch, keine Gingivahyperplasie

- Azathioprin:

Knochenmarksunterdrückung (Allopurinol → Aplasie), megaloblastische Veränderungen

Eine Nierentransplantation ist normalerweise einer Dialysebehandlung bei terminalem Nierenversagen immer vorzuziehen, da die Dialyse natürlich die ganzen hormonellen Regelwirkungen der Nieren nicht übernehmen kann; die Patienten haben vor allem Probleme mit Erythropoetin (muss gespritzt werden) und Vitamin D (Mangel).

Das Nierentransplantat wird zusätzlich zu den normalen, insuffizienten Nieren im Becken hinter der Costa iliace eingepflanzt und an den Urether angeschlossen, das hat den Vorteil, dass man nicht in den Retroperitonealraum muss (relativ risikolose OP) und dass man das Transplantat später direkt abtasten kann.

Beim HLA-Matching untersucht man die Übereinstimmung von sechs Transplantat-Antigenen; bei völliger Übereinstimmung spricht man von 0 MM, einem mismatch von Null. Das ist nur bei eineiigen Zwillingen möglich; die 5Jahres-Überlebensrate liegt dann bei über 80%, bei 6 MM liegt sie bei etwa 60%.

	Mismatches	Half-Life (Jahre)	10-Jahres-NTX-Überleben (%)
HLA-identisch	0	24	74
Living-related	3 (im Schnitt)	12	54
Unrelated (CAD)	1-2	10,4	45
	3-4	8,4	38
	5-6	7,7	34

Der Erfolg hängt noch von viel mehr Faktoren ab als den untersuchten sechs Antigenen; es gibt eine unüberschaubare Anzahl von Antigenen, diese sechs sind nur die häufigsten. Zusätzlich werden Nieren von nicht-verwandten Spendern immer von Leichen übertragen, was eine relativ lange Zeitspanne zwischen Entnahme und Einpflanzung bewirkt; bei Lebendspendern wie einem Zwilling hat man links einen Tisch mit dem Spender, rechts einen Tisch mit dem Empfänger, und so vergehen nur 10 Minuten zwischen Entnahme und Einpflanzung, die Niere wird also praktisch nicht geschädigt.

Dazu kommt noch, dass eine emotionale Bindung zu einem verwandten Lebendspender besteht, die Niere wird psychologisch eher angenommen, was auch weniger Abstoßungsreaktionen zur Folge hat.

In Deutschland sind noch unter 20% der Spender Lebendspender, in den USA und Kanada hat man schon Raten von über 50%. Zusätzlich gibt es zu wenige postmortale Organspender. Als Arzt hat man auch eine Verantwortung dafür, dass Nieren gespendet werden, indem man die Patienten darauf anspricht, oder etwa in der Intensivstation mit infauster Prognose die Ehefrau nach einer Erlaubnis fragt.

Die Hotline Baden-Württemberg von der deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO): 0800-8050888.

Dann hatten wir noch einen Patient mit jahrzehntelanger Diabetes, der vor 3 Wochen nierentransplantiert wurde, aber da wars schon 13:00 Uhr...

Bei ihm setzte die Urinproduktion erst nach 2-3 Tagen ein, da er eine recht schwere Arteriosklerose hat (mit Herzinfarkt während der Operation) und die Niere nur partiell durchblutet wird.