

Ursachen und Pathogenese des akuten Nierenversagens

P. M. Ambühl

Einleitung

Das akute Nierenversagen (ANV) führt trotz grossen therapeutischen Fortschritten, insbesondere im Bereich der maschinellen Nierenersatzverfahren, immer noch in einem hohen Prozentsatz zum Tod. Dies gilt insbesondere für Patienten, welche ein Multiorganversagen aufweisen und intensivmedizinischer Therapie bedürfen. Obschon man die pathogenetischen Mechanismen des ANV zunehmend besser versteht, beschränkt sich dessen Behandlung auch im Jahre 2000 weitgehend auf symptomatische Massnahmen zur Begrenzung der Niereninsuffizienz, die Therapie der auslösenden Ursachen und die maschinelle Überbrückung des meist nur temporären Funktionsausfalls der Nieren. Hingegen fehlen weitgehend Mittel, um ein drohendes Nierenversagen zu verhindern oder den entstandenen Nierenschaden zu revertieren. Der folgende Beitrag gibt einen Überblick zum aktuellen Wissensstand der Ursache und Pathogenese des akuten Nierenversagens.

Einteilung des akuten Nierenversagens in systemische Kategorien

Sowohl aus memotechnischen Gründen wie auch zum besseren Verständnis der pathogenetischen Mechanismen bewährt sich eine Einteilung des akuten Nierenversagens in eine renale, prärenale und postrenale Kategorie

(Tabelle 1). In die Gruppe der renalen Ursachen gehören all jene Störungen, welche primär zu einer renal-parenchymatösen Strukturschädigung führen. Beispiele dafür sind eine akute Glomerulonephritis oder eine interstitielle Nephritis. Ebenso zu dieser Gruppe gehören direkte Schädigungen der Tubuluszellen, welche zu einer akuten Tubulus-«Nekrose» führen. In die Kategorie der postrenalen Ursachen gehören alle Störungen, welche sich distal des pyeloureteralen Übergangs manifestieren und ein mechanisches Abflusshindernis des Urins aus der Niere bewirken. Dabei kann sich das Hindernis sowohl in den ableitenden Harnwegen selber befinden, wie beispielsweise ein Nierenstein im Ureter oder eine Entzündung der ureteralen Schleimhaut, es kann aber auch von ausserhalb den extrarenalen Harntrakt komprimieren und so zu einer Abflussbehinderung führen. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass sich ein postrenales Hindernis in der Regel nur mit einem ANV bemerkbar macht, wenn es doppelseitig auftritt. Ausnahmen davon sind einseitige Hindernisse bei bereits vorgeschädigter oder fehlender Niere auf der Gegenseite, beispielsweise bei einer chronischen vaskulären Nierenschädigung bzw. bei Status nach einseitiger Nephrektomie. Prärenale Nierenversagen haben ihren Ursprung «vor» der Niere, d.h., die Problematik liegt auf dem Weg des Blutkreislaufs vor dem Eintritt in den glomerulären Filter der Niere. Bezeichnenderweise ist und bleibt dabei das renale Gewebe selber (zumindest anfänglich) intakt. Allerdings stellen prärenales und renales Nierenversagen ein Kontinuum dar, indem Ersteres über längerdauernde renale Durchblutungsstörung zu einer strukturellen Tubulusschädigung führt. Neben anatomisch-mechanischen Hindernissen, wie beispielsweise hämodynamisch relevanten Nierenarterienstenosen, sind es am häufigsten systemische Ursachen, welche zu einer Beeinträchtigung der renalen Blutzirkulation und somit zu einer Nierenfunktionsstörung vom prärenalen Typ führen. Eine gesunde Niere kann Perfusionsstörungen weitgehend kompensieren mittels eines Mechanismus, welchen man renale Autoregulation nennt. Das physikalische Prinzip dieses Mechanismus beruht darauf, dass bei verminderter Nierendurchblutung die intrarenalen glomerulären Arteriolen über eine Erhöhung ihres Gefässwiderstands die glomeruläre Perfusion und Filtration aufrechterhalten. Dieser Mechanismus funktioniert bis zu einem Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks auf ungefähr 60 mm Hg. Bedingung ist allerdings, dass die lokale Feinregulation der prä- und postglomerulären Widerstandsgefässe nicht beeinträchtigt ist. Dies ist nicht mehr gewährleistet bei Einnahme gewisser Medikamente wie ACE-Hemmer oder nicht-steroidaler Antirheuma-

Abteilung für Nephrologie,
Universitätsspital Zürich

Korrespondenz:
Patrice M. Ambühl
Abteilung für Nephrologie,
AO-37
Universitätsspital
CH-8091 Zürich

patrice.ambuehl@dim.usz.ch

Tabelle 1.
Einteilung des akuten Nierenversagens in systemische Kategorien.

Prärenal (hämodynamisch)	Renal (parenchymatös)	Postrenal (obstruktiv)
Hypovolämie	Tubulusnekrose	Tumoren
Herzinsuffizienz	– ischämisch	– entzündlich
Sepsis	– toxisch	– neoplastisch
Leberversagen	Glomerulonephritis	Nephro-/Urolithiasis
Medikamente	Interstitielle Nephritis	Neurogene Störungen

tika. Solche Substanzen führen bei Nierengesunden mit normalen Kreislaufverhältnissen kaum je zu Niereninsuffizienz. Im Zustand einer systemischen Zirkulationsstörung, beispielsweise bei Herzinsuffizienz oder Sepsis, können sie aber über Interferenz mit der renalen Autoregulation zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion bis zum akuten Nierenversagen führen.

Einteilung des akuten Nierenversagens nach pathologisch anatomischen Kriterien

Nach der systemischen Einteilung der Ursachen eines akuten Nierenversagens in drei Hauptkategorien lässt sich die Auflistung der häufigsten Ursachen im einzelnen am besten nach einem pathologisch anatomischen Muster erarbeiten (Tabelle 2). Zu diesem Zweck orientieren wir uns entlang der Wegstrecke, welches ein hypothetisches Molekül durch die Niere zurücklegt.

Hämodynamische und vaskuläre Ursachen. Unabdingbare Voraussetzung dafür, dass die-

ses exemplarische Molekül in der Niere filtriert werden kann, ist sein Transport im Blut. Zu diesem Zweck bedarf es eines intakten Kreislaufs mit einer adäquaten Pumpfunktion des Herzens und der Blutstrombahn. Jede Störung der Herzfunktion oder des arteriellen Gefässbettes führt daher zu einer gestörten Perfusion der Nieren und somit zu einem Abfall oder Ausfall der glomerulären Filtration. Häufigste Ursachen sind eine ischämische kardiale Schädigung mit Myokardinfarkt oder Herzrhythmusstörung oder eine valvuläre Kardiopathie, welche alle zu einem verminderten Herzminutenvolumen führen können. Schwere Infektionen mit Sepsis bewirken über eine gestörte Regulation peripherer Gefässwiderstände trotz normalem oder sogar erhöhtem Herzminutenvolumen eine Abnahme der Perfusion zentraler Organe, so auch der Nieren. Die renale Makroperfusion kann aber auch durch ein lokales anatomisches Hindernis beeinträchtigt sein, beispielsweise eine ausgeprägte Nierenarterienstenose oder ein dissezierendes Aortenaneurysma, welches die Abgänge der Nierenarterien mitbetrifft. Eine vergleichbare Auswirkung kann auch eine ausgedehnte Thrombose oder eine diffuse Embolisation grosser und mittelgrosser Nierengefässe haben (kardial; athero-arteriell; Sonderform: Cholesterin).

Intrarenale Durchblutungsstörungen. Neben dem Befall grosser Gefässe sind gelegentlich auch kleinere intrarenale Arterien betroffen. Zu diesen deutlich selteneren Ursachen gehört die thrombotische Mikroangiopathie im Rahmen eines hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) oder einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP). Während diese Formen in erster Linie eine intravasale Gerinnungsstörung mit Thrombosierung bewirken, können die kleinen Gefässe auch strukturell betroffen sein, beispielsweise im Rahmen einer Kollagenose oder einer Arteriitis.

Glomerulopathien. Die zentrale Struktur für die Filtrationsfunktion der Niere sind die Glomeruli. Eine glomeruläre Schädigung kann, aber muss nicht zu einem Filtrationsausfall führen. Grundsätzlich können fast alle Glomerulopathien einen akuten Verlauf nehmen und zu einer sich rasch verschlechternden Nierenfunktion führen. Tatsächlich ist dies aber nur für einige wenige Formen der Fall. Am häufigsten führen die anti-glomeruläre Basalmembran-Glomerulonephritis (anti-GBM-GN), der Morbus Wegener und das Schönlein-Henoch-Syndrom zu einem akuten Nierenversagen. Beim Ersteren werden Strukturen der glomerulären Basalmembran durch Antikörper attackiert, welche auch in der Lunge wirksam werden und eine lebensbedrohliche pulmonale

Tabelle 2.
Die 10 wichtigsten Lokalisationen/Ursachen eines akuten Nierenversagens.

Systemische hämodynamische Störungen	kardiogen vasogen
Nierenarterienverschluss	
Intrarenale Zirkulationsstörungen	Vaskulopathien Embolien/Gerinnungsstörungen
Glomeruläre Läsionen; v.a.:	Anti-GBM GN (Goodpasture-Syndrom) Morbus Wegener Schoenlein-Henoch-Syndrom
Proximaler Tubulus: akute Tubulusnekrose	Primär: medikamentös, toxisch, ischämisch Sekundär als Folge prärenaler Ursachen
Gemischt ischämisch-toxischer Schaden	«Party-Drogen» (Kokain, Ecstasy, «magic mushrooms», ...) Kontrastmittel-Nephropathie
Akute tubuläre Obstruktionen	Kristallurien «Cast»-Nephropathie
Akute interstitielle Nephritis	Allergisch (medikamentös) Infektionen Immunologisch Toxisch Infiltrativ (Leukämie, Lymphom)
Ureterale Obstruktionen	Steine Entzündungen Tumoren
Nierenvenenthrombose	

Hämorrhagie verursachen können. Den gleichzeitigen Befall von Niere und Lunge im Rahmen der Bildung von anti-GBM-Antikörpern nennt man auch Goodpasture-Syndrom. Eine weitere Erkrankung, welche sich als pulmo-renales Syndrom manifestieren kann, ist der Morbus Wegener, bei dem es sich um eine granulomatöse Vaskulitis renaler und pulmonaler Gefässe handelt. Dem Schoenlein-Henoch-Syndrom liegt eine Hypersensitivitäts-Vaskulitis zu Grunde, welche sich in der Niere als IgA-Nephropathie manifestiert. Zusätzlich weisen die Patienten aber auch einen extrarenalen Befall mit vaskulitischen Manifestationen vor allem an der Haut, im Sinne einer palpablen Purpura, und im Gastrointestinaltrakt, mit Diarrhoe und/oder Blutung auf. Eine glomeruläre Entzündung, welche zu rasch verschlechternder Nierenfunktion führt, bezeichnet man als RPGN (rapidly progressive glomerulonephritis).

Tubulusschäden und tubuläre Obstruktion.

Die am häufigsten geschädigte renale Struktur im Rahmen eines ANV ist aber nicht das Glomerulus, sondern der proximale Tubulus. Die tubuläre Schädigung, welche etwas pauschal und pathologisch-anatomisch nicht ganz korrekt als Tubulusnekrose bezeichnet wird, entsteht in den meisten Fällen sekundär als Folge eines ischämischen Nierenschadens, einer akuten Glomerulonephritis oder toxisch. Die häufigsten Ursachen in diesem Zusammenhang sind «prärenal» (kardiogen, septisch, schwere Volumendepletion bei Blutung oder Diarrhoe). Ein Spezialfall der ischämischen Tubulusnekrose ist das akute Nierenversagen nach Konsum von Kokain. Analog der vaso-konstriktorischen Wirkung an den Koronararterien mit konsekutiver Myokardischämie bewirkt Kokain auch an der Niere eine ischämische Schädigung, welche über die Entstehung einer sekundären Tubulusnekrose die Nierenfunktion massiv beeinträchtigen kann. Überhaupt sind Freizeit- und «Party-Drogen» wie synthetische Amphetamine (Ecstasy) oder halluzinogene Pilze («magic mushrooms») zunehmend Ursache ischämisch-toxischer Nierenversagen. Seltener erfolgt die tubuläre Schädigung direkt und dann hauptsächlich durch Medikamente wie Aminoglykoside oder Amphotericin B. Ebenfalls direkt tubulotoxisch sind Röntgenkontrastmittel. Wegen ihres pathogenetisch multifaktoriellen Wirkungsmechanismus stellt die Kontrastmittel-Nephropathie eine eigene Entität dar. Neben dem tubulären Schaden haben Kontrastmittel auch eine hämodynamisch vasokonstriktorische Wirkung, welche zu einem ischämischen Gewebeschaden führt. Zudem begünstigen sie tubuläre Ausfällungen. Gefährdet für ein Kontrastmittel-induziertes Nierenversagen sind insbesondere

Patienten mit einer diabetischen Nephropathie oder einem multiplen Myelom. Zusätzliche Risikofaktoren sind eine vorbestehende Niereninsuffizienz, Dehydratation und Kreislaufinstabilität.

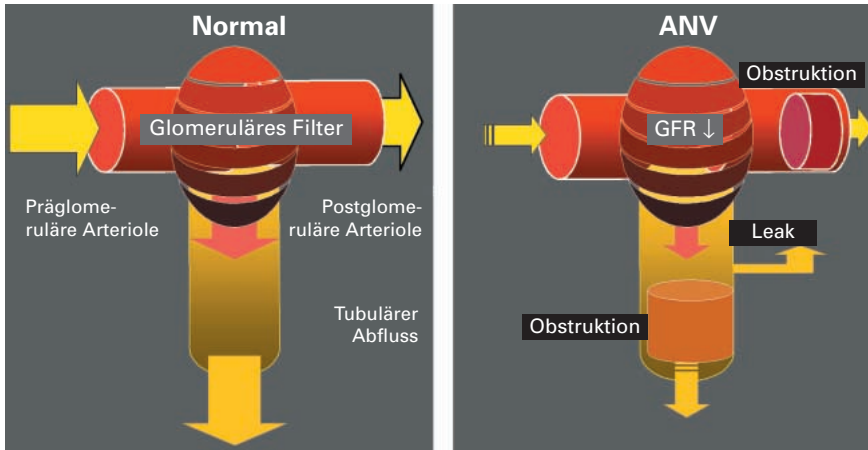
Neben einer strukturellen tubulären Schädigung kann auch eine rein mechanische tubuläre Abflussstörung zu einem Nierenversagen führen. Solche beobachtet man in erster Linie als Folge tubulärer Ausfällungen von Substanzen, welche ihr Löslichkeitsmaximum im Urin überschreiten. Dazu gehören Substanzen, welche Kristalle bilden wie beispielsweise Ethylenglykol (Oxalat-Kristalle), Harnsäure oder gewisse Medikamente (Acyclovir und neuere gegen HI-Viren wirksame Substanzen; Methotrexat). Nicht-kristalline Ausfällungen entstehen durch monoklonale Immunglobuline, welche bei multiplem Myelom in hohen Konzentrationen im Blut vorkommen und glomerulär filtriert werden. Wegen der Entstehung unlöslicher Eiweiss-Zylinder bezeichnet man die entstehende Nierenschädigung auch als Cast-Nephropathie (Cast: englisch für Zylinder). Die im Rahmen des Myeloms gebildeten Leichtketten-Immunglobuline (vom Typ lambda oder kappa) haben aber zusätzlich auch eine tubulotoxische Wirkung. Die entsprechende Nierenschädigung, welche ebenfalls zu akutem Nierenversagen führen kann, ist die sogenannte «light-chain deposition disease». Schliesslich kommt es im Rahmen einer ausgedehnten Nekrose quergestreifter Skelettmuskulatur mit Rhabdomyolyse zum Anfall grosser Mengen von Myoglobin, welches nach glomerulärer Filtration in den Nierentubuli ausfällt. Vergleichbar den Leichtketten-Proteinen hat auch Myoglobin eine direkte toxische Schädigung an den tubulären Zellen zur Folge.

Interstitielle Nephropathien. Akute interstitielle Nephritiden treten auf im Rahmen eines allergischen Geschehens (meistens medikamentös bedingt, z.B. Penicilline), bei Infektionen (Legionellen, Hantaviren), oder immunologisch (systemischer Lupus erythematodes, Sarkoidose usw.). Speziell zu erwähnen, da zunehmend häufiger, sind interstitielle Nephritiden nach Einnahme spezieller Kräuter, meist in Verwendung für die Herstellung von Tees und anderen Getränken. Klassisch in diesem Zusammenhang ist die sogenannte «chinese herb nephropathy», welche immer öfter auch zu Todesfällen als Folge systemischer Toxizität in Verbindung mit akutem Nierenversagen führt.

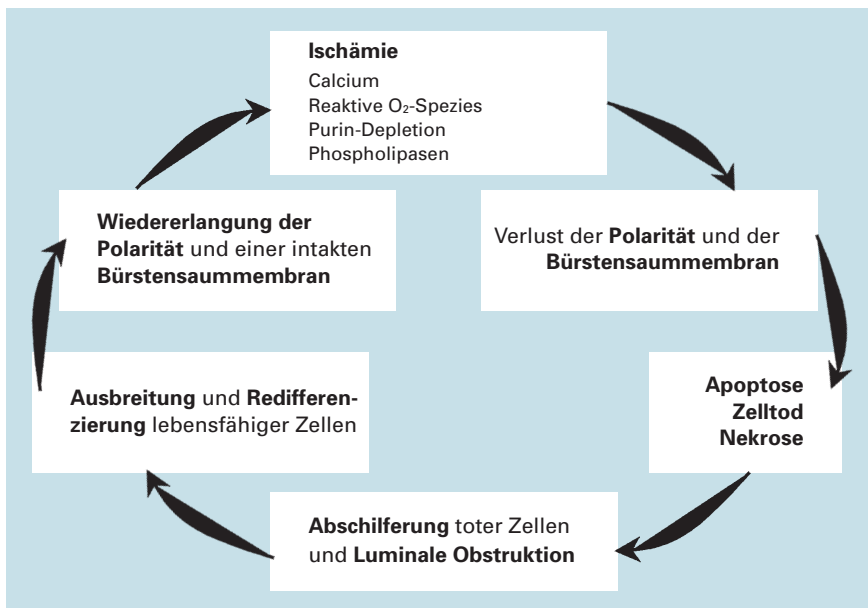
Ureterprobleme und Nierenvenen. Ausser bei den früher erwähnten intratubulären Obstruktionen treten Harnabflussbehinderungen mit sekundärer Nierenschädigung natürlich auch extrarenal in den grossen ableitenden Harnwegen auf. Die Ursachen sind oft altersasso-

Abbildung 1.
Konzepte des akuten Nierenversagens.

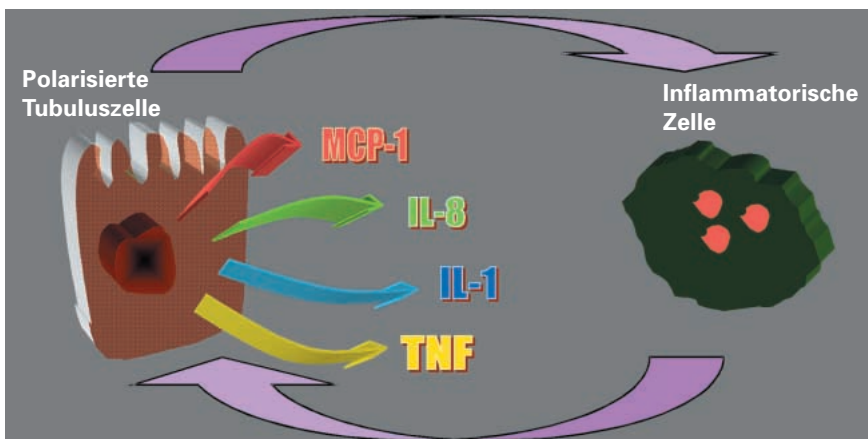
1a.
Das «hämodynamische» Konzept (Erläuterung siehe Text).



1b.
Das «Zell-Schicksals»-Konzept (Erläuterung siehe Text).



1c.
Das Konzept der «interaktiven Zellbiologie» (Erläuterung siehe Text).



ziert. Kinder sind meistens von anatomischen Missbildungen betroffen, während junge Erwachsene häufig an Nieren- und/oder Uretersteinen leiden. Im Gegensatz dazu ist der Grund eines postrenalen Abflusshindernisses bei älteren Menschen meist neoplastischer Natur (genito-urinale Karzinome der Blase, Prostata oder Zervix). Neben dem Harnabfluss kann auch der venöse Blutabfluss aus der Niere behindert sein und zu einer ischämischen Parenchymschädigung führen. Nierenvenenthrombosen sind die Folge einer hyperkoagulablen Gerinnungsstörung, eines stumpfen abdominalen Traumas oder eines Tumors, welcher die Nierengefäße umschliesst.

Pathogenese

Die Pathophysiologie des akuten Nierenversagens ist komplex und unvollständig geklärt. Es bestehen drei grundsätzliche Konzepte, welche die Entstehung des ANV aus unterschiedlichem Blickwinkel beleuchten. Das «hämodynamische» Konzept (Abb. 1a) als historisch ältestes Modell aus den 60er und 70er Jahren sieht die funktionelle Niereneinheit, das Nephron, als Röhrensystem [1]. Dieses Röhrensystem, welches Blut filtriert und Urin ausscheidet, kann an verschiedenen Stellen beschädigt sein: Vasokonstriktion zuführender Gefäße, Störung des Filtrationsprozesses, Behinderung des Abflusses, oder Rückfluss («Backleak») filtrierter Stoffe über den Tubulus in das renale Interstitium sind die kritischen Faktoren in diesem Modell. Mit Entwicklung zell- und molekularbiologischer Methoden begann man in den 80er Jahren diese vorwiegend mechanistischen Vorstellungen mit Untersuchungen der zellulären Veränderungen, insbesondere der Tubuluszelle, beim ANV zu ergänzen. Dabei stellte man fest, dass nach einer ischämisch-hypoxischen oder toxischen Schädigung die Tubuluszellen in mehreren Phasen und in variablem Ausmass geschädigt werden (Abb. 1b). Man bezeichnet dieses Konzept daher auch als «Zellschicksals-Modell» [2]. Zuerst werden dabei grosse Mengen von Kalzium aus intrazellulären Speicher-Kompartimenten ins Zytoplasma freigesetzt. Entscheidende Stoffwechselfvorgänge der Zelle werden dadurch gestört, reaktive Sauerstoffpartikel freigesetzt und Energiespeicher der Zelle entleert. Als Folge davon verliert die Zelle ihre Polarität, d.h., ihre unterschiedliche Ausprägung der Zelloberfläche nach der luminalen (dem Nierentubulus zugewandten) und der basolateralen (dem tubulointerstitiellen Blutkompartiment zugewandten) Seite ist aufgehoben. Dies führt dazu, dass einzelne Substanzen, zum Beispiel Elektrolyte, in die falsche Richtung transportiert werden und somit glomerulär filtrierte Stoffe

unkontrolliert zurück ins Blut gelangen bzw. Substanzen aus dem Blut fälschlicherweise in den Urin sezerniert werden. Anschliessend durchläuft die Zelle einen Totekampf, welcher auch als Apoptose bezeichnet wird. Dieser Prozess läuft in mehreren Phasen ab und ist in seinem Endstadium, der Zellnekrose, irreversibel. Abgestorbene Zellen werden ins Tubuluslumen abgeschilfert, welches dadurch verstopft wird, was wiederum zu dem früher erwähnten «Backleak» harnpflichtiger Substanzen ins Blut führt. Überlebende Zellen können sich unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren entlang des Tubulus ausbreiten, redifferenzieren und vermehren. Während dieses Vorgangs erlangen sie auch wieder ihre ursprüngliche Polarität und normale Funktion. Wie in anderen Gebieten der medizinischen Forschung erkannte man schliesslich in den 90er Jahren auch im

Bereich der Erforschung des ANV die Bedeutung immunologischer Vorgänge und Interaktionen von Nierenzellen über Zytokinsignale. Das Modell der «interaktiven Zellbiologie» war geboren. Dieses besagt in erster Linie, dass Nierentubuluszellen auch als immunkompetente Zellen wirken können und aktiv an Immun- und Entzündungsmechanismen in ihrer Umgebung beteiligt sind (Abb. 1c). So produziert die geschädigte Niere eine Vielzahl von Zytokinen, wie Tumor Nekrose Faktor- α (TNF α), Interleukin (IL)-1, IL-8 und MCP-1 (macrophage chemoattractant protein-1) [3]. Die Bedeutung solcher und anderer Stoffe liegt darin, dass sie teilweise den Nierenschaden verstärken, indem sie beispielsweise durch Anziehung von Neutrophilen Blutgefässe verstopfen und damit die ischämische Schädigung des Gewebes verschlimmern. Experimentell versucht man sich die Kenntnis dieser Mechanismen zu Nutze zu machen, indem man antiinflammatorische Substanzen testet oder zu entwickeln versucht, welche diesen Prozessen entgegenwirken. Einige dieser Ansätze sind zumindest im Tiermodell teilweise erfolgreich und ermöglichen die Begrenzung des Nierenschadens bei akutem Nierenversagen oder beschleunigen dessen Erholung. Der grosse Nachteil solcher Substanzen, wie zum Beispiel Insulin-Wachstumsfaktor-1 (IGF-1) oder α -Melanozyten-stimulierendes Hormon (α -MSH), liegt darin, dass sie nur wirken, wenn sie vor Eintreten des Nierenschadens verabreicht werden. Etwas, das im klinischen Alltag kaum je realistisch ist, ausser vielleicht in voraussehbaren Situationen mit zu erwartendem Risiko für die Nieren, beispielsweise vor chirurgischen Eingriffen.

Quintessenz

- Bei der Erstbeurteilung eines akuten Nierenversagens empfiehlt sich die Einteilung nach prärenalen, renalen und postrenalen Ursachen. Weitaus am häufigsten sind prärenalen Störungen im Rahmen einer hämodynamischen Problematik.
- Die wichtigste primäre Zielstruktur bei Nierenschädigung ist der Tubulusapparat. Die Reversibilität der Nierenfunktionsstörung ist abhängig vom Ausmass des Tubulusschadens.
- In der Pathogenese der Nierenschädigung bei akutem Nierenversagen spielen neben ischämischen und toxischen Mechanismen hauptsächlich immunologische, proinflammatorische und lokal wachstumsregulierende Faktoren eine entscheidende Rolle.

Literatur

1 Levinsky NG. Pathophysiology of acute renal failure. *N Engl J Med* 1977; 296:1453-8.

2 Humes HD, Liu S. Cellular and molecular basis of renal repair in acute renal failure. *J Lab Clin Med* 1994; 124:749-54.

3 Rabb H, YM OM, Maderna P, Coleman P, Brady HR. Leukocytes, cell adhesion molecules and ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 1997; 51:1463-8.