Akute Nierenschädigung

Teil 1: Epidemiologie und Pathogenese[1]

Christoph Etter, Patrice M. Ambühl
Institut für Nephrologie, Stadtspital Waid, Zürich

Quintessenz

- Die akute Nierenschädigung ist speziell bei hospitalisierten Patienten häufig. Bereits ein mässiger Kreatininanstieg ist mit einer Verschlechterung der Prognose vergesellschaftet, Nierenfunktionsverschlechterungen müssen daher ernst genommen werden.
- Diesem Umstand wird mit Wechsel der Terminologie vom akuten Nierenversagen zum Begriff der «akuten Nierenschädigung» Rechnung getragen. Insgesamt sollte ein Konzeptwandel vollzogen werden; weg vom einmaligen «selbstlimitierenden» Ereignis hin zum Prozess der repetitiven Schädigung bei eingeschränkter renaler Reservekapazität mit Gefahr der Progression.
- Zur Einteilung der akuten Nierenschädigung sollen die neuen KDIGO-(kidney disease improving global outcome-)Kriterien verwendet werden, da diese eine prognostische Einschätzung erlauben.
- Die Mechanismen, welche zur akuten tubulären Schädigung führen, sind komplex – eigentliche Nekrosen der Tubuluszellen finden sich histologisch praktisch nicht. Der Begriff «akute Tubulusnekrose» sollte daher durch «akute tubuläre Schädigung» ersetzt werden. Je nach Schweregrad und Dauer des Auslösers liegen vorwiegend funktionelle Veränderungen vor.
- Zunehmend wächst das Verständnis, dass die Nieren nicht isoliert betrachtet werden sollen, sondern dass deren Funktionsverschlechterung die anderen Organe beeinflusst.

Einführung/Problematik

Christoph Etter

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Kreatininschwankungen sind alltäglich und weisen nicht zwingend auf eine behandlungsbedürftige Erkrankung hin. Speziell bei hospitalisierten Patienten treten bei mehr als der Hälfte der Patienten innerhalb von vier Tagen Schwankungen des Kreatinins im Bereich von ≥25% auf [1]. Umgekehrt ist aber bereits ein mässiger Kreatininanstieg mit einer Verschlechterung der Prognose vergesellschaftet, so dass allfällige Veränderungen ernst genommen werden müssen [2, 3]. Diesem Umstand wird mit Wechsel der Terminologie vom akuten Nierenversagen zum Begriff der akuten Nierenschädigung (im Englischen «acute kidney injury») Rechnung getragen. Insgesamt sollte ein Konzeptwandel vollzogen werden; weg vom einmaligen «selbstlimitierenden» Ereignis («akutes Nierenversagen» auf der Intensivstation), hin zum Prozess der repetitiven Schädigung bei eingeschränkter renaler Reservekapazität mit Gefahr der Progression (unterliegende, allenfalls subklinische Erkrankung).
Kreatinin ist kein optimaler Marker für die Nierenfunktion, speziell da die Plasmakonzentration von der Muskelmasse abhängt und erst bei einer ausgeprägten Schädigung der Nieren zu steigen beginnt. Für leichtgradige Einschränkungen der Nierenfunktion scheint Cystatin C ein geeigneter Marker zu sein [4]. Zudem sind vom Kreatinin abgeleitete Berechnungen zur Schätzung der glomerulären Filtrationsrate je nach untersuchter Population häufig ungenau und eignen sich nur zur Orientierung. Die daraus resultierende Einteilung des Grades der Niereninsuffizienz ist nur bedingt bezüglich deren Wertigkeit im Hinblick auf harte Endpunkte validiert [5]. Nicht zuletzt ist das Augenmerk für die wesentlichen Komplikationen der Niereninsuffizienz und deren Behandlung bedeutsamer als die numerische Kategorisierung mittels bestmöglicher Formel [6].
Der folgende Artikel fokussiert daher auf die klinische Bedeutung der akuten Nierenschädigung und weniger auf die formalen Aspekte der Berechnung und Einteilung der Niereninsuffizienz. Für urologische Aspekte beim akuten Harnverhalt verweisen wir auf den Artikel von Christian Hobi im «Schweizerischen Medizin-Forum» [7].

Definition

Die bis anhin fehlende einheitliche Definition der akuten Nierenschädigung hat dazu geführt, dass Angaben über Morbidität und Mortalität ausgesprochen stark divergieren. Heute werden vermehrt von Expertengruppen

[1] Der zweite Teil dieses Artikels, «Akute Nierenschädigung: Diagnose und Therapie», erscheint in Heft 41 am 10.10.2012.

Abkürzungen

AKIN	Acute kidney injury network
AMP	Adenosin-Monophosphat
ATN	Akute Tubulusnekrose
ATP	Adenosin-Triphosphat
eGFR	Errechnete glomeruläre Filtrationsrate
FE	Fraktionelle Exkretion
FGF	Fibroblast growth factor
GN	Glomerulonephritis
HGF	Hepatocyte growth factor
HSP	Hitze-Schock-Proteine
ICAM	Intercellular adhesion molecule
IGF	Insulin-like growth factor
IL	Interleukin
KDIGO	Kidney disease-improving global outcome
KIM	Kidney injury molecule
MCP	Monocyte-chemoattractant protein
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NO	Nitric oxide, Stickstoffmonooxid
RIFLE	Risk, injury, failure, loss, end-stage
RRT	Nierenersatztherapie (renal replacement therapy)
TNF	Tumor necrosis factor

empfohlene vereinheitlichte Kriterien verwendet, welche auch hinsichtlich harter Endpunkte (Mortalität, Auftreten chronischer Niereninsuffizienz, Dialysebedürftigkeit usw.) validiert worden sind. Obwohl diese Kriterien bereits wieder modifiziert wurden, haben sie zu einer wesentlich besseren Vergleichbarkeit der epidemiologischen Daten und der Wirksamkeit von therapeutischen Interventionen geführt. Verständlicherweise werden aber auch diese Einteilungen dem individuellen Patienten und den unterschiedlichen Ursachen mit deren spezifischer Prognose nur bedingt gerecht (z.B. Sepsis bei polymorbidem Patienten versus postoperative Nierenschädigung nach komplexer Herzoperation beim Kind) [8–10].

Für leichtgradige Einschränkungen der Nierenfunktion scheint Cystatin C ein geeigneter Marker zu sein

Auf den Intensivstationen werden heute die RIFLE-Kriterien bzw. die angepassten AKIN-Kriterien verwendet. Diese erlauben eine Einteilung des Schweregrades der akuten Nierenschädigung und Einschätzung deren Prognose, basierend auf dem Ausmass und der Dynamik des Kreatininanstiegs und der Urinausscheidung. Da jeweils eine Einteilung allein nicht alle Risikopatienten erfasst, können die Kriterien gemäss den neuen KDIGO-Empfehlungen zusammengefasst werden [11] (Tab. 1 und 2).

Tabelle 1
Definition der akuten Nierenschädigung gemäss KDIGO.

Kreatininanstieg ≥27 µmol/l innerhalb 48 Stunden
Kreatininanstieg ≥1,5-Fache des Vorwertes (bekannt oder vermutet) der vorangegangenen 7 Tage
Urinvolumen <0,5 ml/kg/h über 6 Stunden

KDIGO = kidney disease improving global outcome.

Epidemiologie

Obwohl die akute Nierenschädigung eine häufige Erkrankung ist, besteht wegen der erwähnten uneinheitlichen Definition Unklarheit bezüglich deren Inzidenz. Je nach untersuchter Population und den verwendeten Einschlusskriterien divergieren die Angaben in der Literatur beträchtlich. Des Weiteren verändert sich die Häufigkeit über die beobachteten Zeitperioden und scheint in den letzten Jahren, möglicherweise auch definitionsbedingt, zugenommen zu haben [12].

Die Inzidenz der akuten Nierenschädigung wird heute auf 200–400 Fälle pro 100 000 Patienten jährlich geschätzt. Bei hospitalisierten Patienten tritt in 1–7% eine Nierenschädigung auf, bei Intensivpflegepatienten steigt dieser Anteil auf 20–65%. Männer entwickeln doppelt so häufig eine akute Nierenschädigung wie Frauen, zudem steigt erwartungsgemäss das Risiko mit zunehmendem Alter, und auch Patienten mit einer vorbestehenden Niereninsuffizienz weisen wegen fehlender renaler Reserven ein erhöhtes Risiko auf [9, 13–16].

Die Mortalität bei Patienten mit einer Nierenschädigung ist deutlich erhöht, erfreulicherweise hat sich diese aber in den letzten 15 Jahren etwa halbiert und beträgt noch ungefähr 20%. Im Kollektiv der ca. 10–30% der Patienten mit Nierenschädigung, welche ein Nierenersatzverfahren benötigen, ist die Mortalität je nach Studie identisch bis doppelt so hoch. Das 5-Jahres-Überleben dieser Patienten ist weiterhin auf 15–35% reduziert. Die grosse Mehrheit der (wenigen) Langzeit-Überlebenden ist wieder arbeitsfähig und würde sich erneut für eine Nierenersatztherapie entscheiden. Weniger als 10% der überlebenden Patienten sind nach 5 Jahren noch dialysebedürftig [12, 13, 17, 18].

Es bleibt festzuhalten, dass eine akute, dialysebedürftige Nierenschädigung nicht nur kurzzeitig Morbidität und Mortalität erhöht, sondern auch Langzeitfolgen hat. In einer Studie wurde festgestellt, dass Patienten mit einer initialen eGFR >45 ml/min vor akuter Nierenschädigung im Verlauf von acht Jahren nur dann eine chronisch dialysebedürftige Niereninsuffizienz entwickelten, falls zwischenzeitlich eine weitere Episode einer akuten, dialysebedürftigen Nierenschädigung aufgetreten war. Die akute Nierenschädigung scheint kausal für die Progression zur chronischen Niereninsuffizienz mitverantwortlich zu sein. Ob sie bezüglich Mortalität lediglich einen Marker für eine schlechtere Konstitution der Patienten darstellt oder, z.B. über indirekte Wirkungen auf andere Organe (vergleiche Abschnitt *Auswirkungen auf andere Organe*), auch ursächlich das Überleben beeinflusst und sich dieser Effekt allenfalls modifizieren lässt, kann aus Beobachtungsdaten nicht abschliessend beurteilt werden [19–21].

Die häufigsten Ursachen einer akuten Nierenschädigung sind die akute tubuläre Schädigung («ATN», 45%), prärenale Ursachen (21%), Verschlechterung einer vorbestehenden Niereninsuffizienz (13%) und postrenale Genese (10%) [13]. Im ambulanten Bereich kann der postrenale Anteil je nach Studie bis einen Fünftel betragen, was die Dringlichkeit einer Ultraschalluntersuchung im Abklärungsgang unterlegt [15] (Abb. 1) [13].

Mechanismus der ischämischen intrinsischen Nierenschädigung (nach [22])

Der Begriff «akute Tubulusnekrose» (ATN) ist eigentlich eine Fehlbezeichnung, da eine Nekrose der Tubuluszellen in der akuten Nierenschädigung selten gefunden wird. Wir verwenden daher in unserem Artikel den Begriff der «akuten tubulären Schädigung» als Bezeichnung für die ischämische, intrinsische Schädigung der Niere. Histologisch zeichnet sich ein akuter ischämischer Schaden durch Verschmelzung und Verlust des tubulären Bürstensaums, proximale Tubulusdilatation bei Obstruktion durch Zylinder und durch inhomogene Areale von Tubuluszellverlust bzw. -regeneration aus.

Der Verlauf der Nierenschädigung kann in *Initiation, Ausweitung/Verstärkung, Persistenz* und *Erholung* aufgeteilt werden.

Initiation

Die auslösende Ischämie führt zu einer Schädigung des Endothels mit konsekutiver Beeinflussung der renalen Hämodynamik und gleichzeitig zu einer Beeinträchtigung der Funktion der Tubuluszellen. Als Folge der Freisetzung von Vasokonstriktoren (Endothelin) und ver-

minderter Verfügbarkeit von Vasodilatatoren (NO) aus dem Endothel wird die bereits unter physiologischen Bedingungen aufgrund des hohen Energiebedarfes knapp mit Sauerstoff versorgte Medulla zunehmend hypoxisch. Die verminderte Sauerstoffzufuhr hat einen raschen Verbrauch von ATP und dessen Abbau zu AMP zur Folge, was über eine weitere Metabolisierung zur Hypoxanthin-Akkumulation mit konsekutiver Bildung von Sauerstoffradikalen führt. Durch die fehlende Energieversorgung im endoplasmatischen Retikulum steigt zudem das intrazelluläre Kalzium, welches Proteasen und Phospholipasen aktiviert und zu einer Degradation des Zytoskeletts führt. Sofern zu diesem Zeitpunkt das auslösende Ereignis behoben ist und die protektiven intrarenalen Mechanismen greifen, ist eine schnelle Erholung ohne bleibende Schädigung die Regel. Häufig führt jedoch die Reperfusion zu einer Propagation der bereits aktivierten Mechanismen in eine Ausweitungsphase.

Der Begriff «akute Tubulusnekrose» ist eigentlich eine Fehlbezeichnung

Tabelle 2
Stadien der akuten Nierenschädigung nach KDIGO.

	Kreatinin	Urin
Stadium 1	1,5–1,9 × Anstieg	<0,5 ml/kg/h für 6–12 Stunden
	Oder	
	Anstieg >27 µmol/l	
Stadium 2	2–2,9 × Anstieg	<0,5 ml/kg/h für >12 Stunden
Stadium 3	3 × Anstieg	<0,3 ml/kg/h für >24 Stunden
	Oder	Oder
	Anstieg >354 µmol/l	Anurie für >12 Stunden
	Oder	
	Beginn RRT	

KDIGO = kidney disease improving global outcome;
RRT = Nierenersatztherapie (renal replacement therapy).

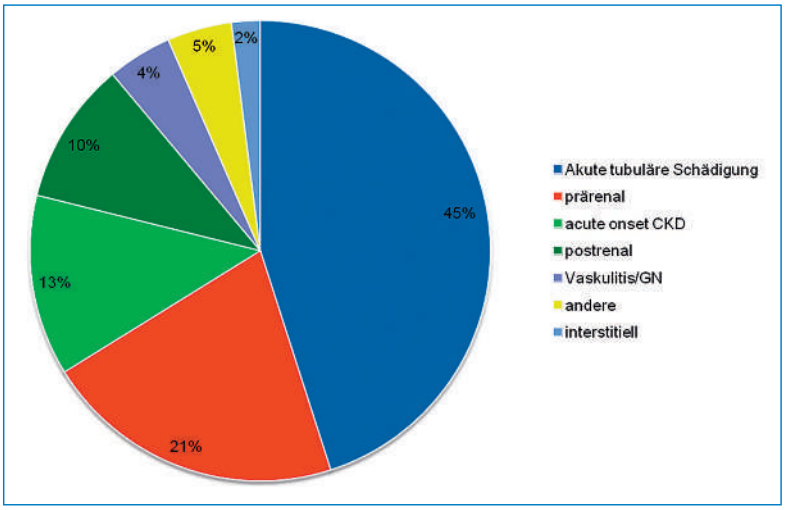

Abbildung 1
Ursachen der akuten Nierenschädigung
(bei Patienten ohne vorbestehende Niereninsuffizienz).

Ausweitung/Verstärkung

Im Rahmen der Reperfusion können in Anwesenheit von freigesetztem Eisen infolge Zellschädigung weitere Radikale gebildet werden. Dies führt zu Oxidation von Proteinen und Lipiden sowie einer DNA-Schädigung, welche zu Apoptose führt. Als mögliche therapeutische Ansatzpunkte erscheinen Radikalfänger (Edaravone) oder endogene «Eisenbinder» (Apotransferrin, NGAL) aussichtsreich. Im Endothel werden durch die Dysfunktion proinflammatorische und chemotaktische Zytokine sezerniert (TNF-alpha, IL-6, IL-8, MCP-1) und vermehrt Adhäsionsmoleküle exprimiert (ICAM-1). Daraus resultiert eine Entzündungsreaktion mit Invasion von Leukozyten und einer Aktivierung des Gerinnungs- und des Komplementsystems mit weiterer Amplifikation der Entzündung. Therapeutische Ansatzpunkte ergeben sich hier z.B. durch Beeinflussung der Komplementaktivierung (Eculizumab) oder auch für Medikamente mit bekannter anti-inflammatorischer Wirkung (Statine, Erythropoietin, alpha-Melanozyten-stimulierendes Hormon).
Zusammen mit der Aktivierung der Kalzium-abhängigen Proteasen und Phospholipasen führt die Oxidation der Strukturproteine und -lipide zur Desintegration des Zytoskeletts und der interzellulären Verbindungen *(tight-junctions)* mit Zerstörung der Gewebsarchitektur.

Persistenz

An der apikalen Membran werden Zellmembran- und Zytoskelett-Bestandteile als Vesikel oder sogenannte «Blebs» abgeschilfert. Diese Bestandteile formen zusammen mit Tamm-Horsfall-Protein und dem durch die beeinträchtigte Zellfunktion vermehrt intraluminal verfügbaren Natrium ein gelartiges Polymer, welches die Tubuli obstruiert. Als Folge dilatieren diese und führen zu einem Rückfluss des Ultrafiltrates ins Blut und zu einer Aktivierung des tubulo-glomerulären Feedbacks mit weiterer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate. Obwohl dies aus Sicht des Organismus die Situation weiter verschärft, scheint die verminderte Zufuhr von Ionen und anderen gelösten Stoffen – über eine Reduktion der ATP-abhängigen Resorptionsprozesse – die versehrten Tubuluszellen zu entlasten. An der basolateralen Seite werden geschädigte Proteine wegen Verlustes der Polarität in die Zelle integriert und akkumuliert; eines dieser Proteine ist die Natrium-Kalium-ATPase. Der Funktionsverlust der ATPase führt zum erwähnten Anstieg der luminalen Natriumkonzentration. Dieser Mechanismus liegt der erhöhten fraktionellen Natriumexkretion zugrunde, welche als Hinweis auf eine intrinsische Schädigung der Nieren in die klinische Beurteilung mit einbezogen werden kann. Da nur ein kleiner Prozentsatz der Tubuluszellen durch Apoptose untergeht und die meisten Zellen überleben, scheint die anhaltende Nierenfunktionseinschränkung vor allem durch die funktionelle Beeinträchtigung bedingt zu sein. Unter Apoptose versteht man den physiologischen, kontrollierten Zelluntergang. Sie steht in einem Kontinuum des Zelltodes, welcher mit der «ungeplanten» chaotischen Nekrose den Extremfall erreicht. Verschiedene Ausprägungsgrade koexistieren in Abhängigkeit des Ausmasses der ursprünglichen Schädigung und der Resistenz der einzelnen Zelltypen.

Erholung

Wieso die Tubuluszellen mehrheitlich dem Zelltod entgehen und unbeschädigt überstehen oder sich erholen können, ist unklar und wird aktiv untersucht. Man spekuliert, dass über die Induktion von Hitze-Schock-Proteinen (HSP), einer angeborenen, stark konservierten Zellantwort verschiedener Zelltypen, das Überleben der Zellen gesichert wird. Überlebende Zellen haben eine eindrückliche Fähigkeit, sich zu erholen und zu proliferieren. Morphologisch finden sich im Reparaturstadium viele de-differenzierte Zellen, welche Marker von pluripotenten mesenchymalen Zellen exprimieren. Der Ursprung dieser Zellen ist noch umstritten, es wird aber mehrheitlich davon ausgegangen, dass es sich um de-differenzierte Tubuluszellen und nicht um eingewanderte Stammzellen aus dem Knochenmark handelt. Diese Zellen können Wachstumsfaktoren hochregulieren (IGF-1, FGF, HGF) und beginnen zu proliferieren, bis über eine erneute Differenzierung das polarisierte Epithel wieder aufgebaut ist. Die vorübergehend de-differenzierten Zellen scheinen so einen Ablauf entsprechend der normalen Nierenentwicklung zu rekapitulieren. Viele der Genprodukte, wie z.B. NGAL, welche in der akuten Nierenschädigung hochreguliert sind, finden sich auch in der frühen Nierenentwicklung. Parallel zur Erholung der Tubuluszellen müssen sich auch die Endothelzellen regenerieren, damit die Sauerstoffzufuhr im Gewebe wieder gewährleistet wird. Es scheint heute gesichert, dass sich die Niere in den meisten Fällen nicht komplett erholt, sondern eine Rarefizierung der kleinen Gefässe persistiert und vermehrt Entzündungszellen im Gewebe verbleiben, welche in unterschiedlichem Ausmass zu einer persistierenden Entzündungsreaktion mit konsekutiver tubulo-interstitieller Fibrosierung führen. Insgesamt sind das Ausmass der Erholung und die Zeit bis zur Verbesserung der Nierenfunktion von der Intensität und Dauer des initialen Schadens abhängig.

Die Nieren sollen in der akuten Nierenschädigung nicht isoliert betrachtet werden

Spezialfall Sepsis

Für die Sepsis wurde lange postuliert, dass der intrinsische Nierenschaden durch eine Ischämie bei renaler Minderperfusion zustande kommt [23]. Vermutlich existiert aber nicht ein definierter Schaden bei Sepsis, sondern es scheint sich um heterogene Reaktionsmuster zu handeln. Neuere experimentelle Daten weisen darauf hin, dass der reno-vaskuläre Widerstand nicht zwingend erhöht und mit einem Abfall des renalen Blutflusses vergesellschaftet sein muss. In gewissen Tiermodellen steigt der renale Blutfluss sogar an, und trotzdem tritt eine progrediente Nierenfunktionsverschlechterung mit Oligurie auf. Es scheint also nicht zwingend nur ein Abfall des renalen Blutflusses für die GFR-Abnahme verantwortlich zu sein, sondern eine Störung der Regulation desselben und/oder der intrarenalen Perfusionsverteilung (Verhältnis der Widerstände im Vas afferens und efferens, Umverteilung zwischen Rinde und Mark, periglomeruläres Shunting usw.) vorzuliegen. Nicht zuletzt könnten aber auch entzündliche bzw. immunologische Mechanismen für die akute Nierenschädigung in der Sepsis verantwortlich sein [24, 25].

Auswirkungen auf andere Organe

Zunehmend entsteht aus experimentellen Daten auch das Verständnis, dass die Nieren in der akuten Schädigung nicht isoliert betrachtet werden sollten, sondern dass deren Funktionsverlust auch Auswirkungen auf andere Organe hat. Da die Behandlung der akuten Nierenschädigung sich auf supportive Massnahmen beschränkt, kann möglicherweise durch Einflussnahme auf das Zusammenspiel zwischen verschiedenen Organen die Therapie und damit die Prognose verbessert werden.

Vom hepato- und kardio-renalen Syndrom sind eine Beeinflussung der Nieren und deren Funktion durch die genannten Organe bekannt. Umgekehrt scheint aber auch die Niere, neben den direkten Auswirkungen der Funktionseinschränkung wie Hypervolämie, Elektrolyt- und Säure-Basen-Störung, zusätzlich über Mediatoren die Funktion der Organe zu beeinflussen. Speziell für die Lunge gibt es Hinweise, dass möglicherweise über inflammatorische Zytokine (IL-6, IL-8) lokale Effekte wie verstärkte Gefässpermeabilität, Dysregulation von Transportproteinen und Veränderungen der Genexpression vermittelt werden können. Zudem können vermutlich auch Leukozyten aus den Gefässen mobilisiert und deren Invasion ins Gewebe beeinflusst werden. Neben den Auswirkungen der akuten Nierenschädigung auf die Lungen werden auch Effekte auf Herz und zentrales Nervensystem vermutet, welche durch die Urämie alleine nicht erklärt werden können [26].

Verdankung
Wir bedanken uns bei Herrn Dr. med. Daniel Pewsner, Bern, für die kritische Durchsicht des Manuskriptes und die wertvollen Hinweise speziell im Hinblick auf Praxisrelevanz.

Korrespondenz:
Dr. med. Christoph Etter
Institut für Nephrologie
Stadtspital Waid
Tièchestrasse 99
CH-8037 Zürich
christoph.etter[at]waid.zuerich.ch

Literatur
Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.