

## Akutes Nierenversagen

- -Pathophysiologie -
- Fachweiterbildung Nephrologie, Weiterbildungsstätte nephrologischer Zentren Rhein-Ruhr

# Makroanatomie der Niere und Nebenniere mit Gefäßversorgung

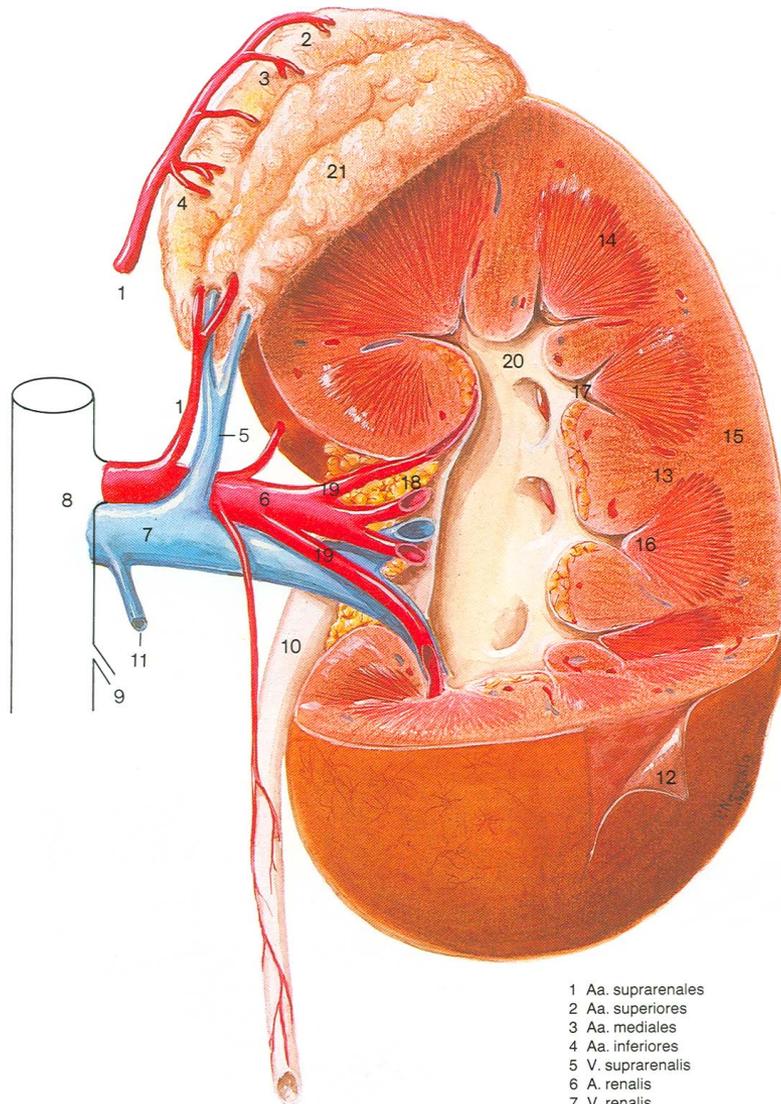
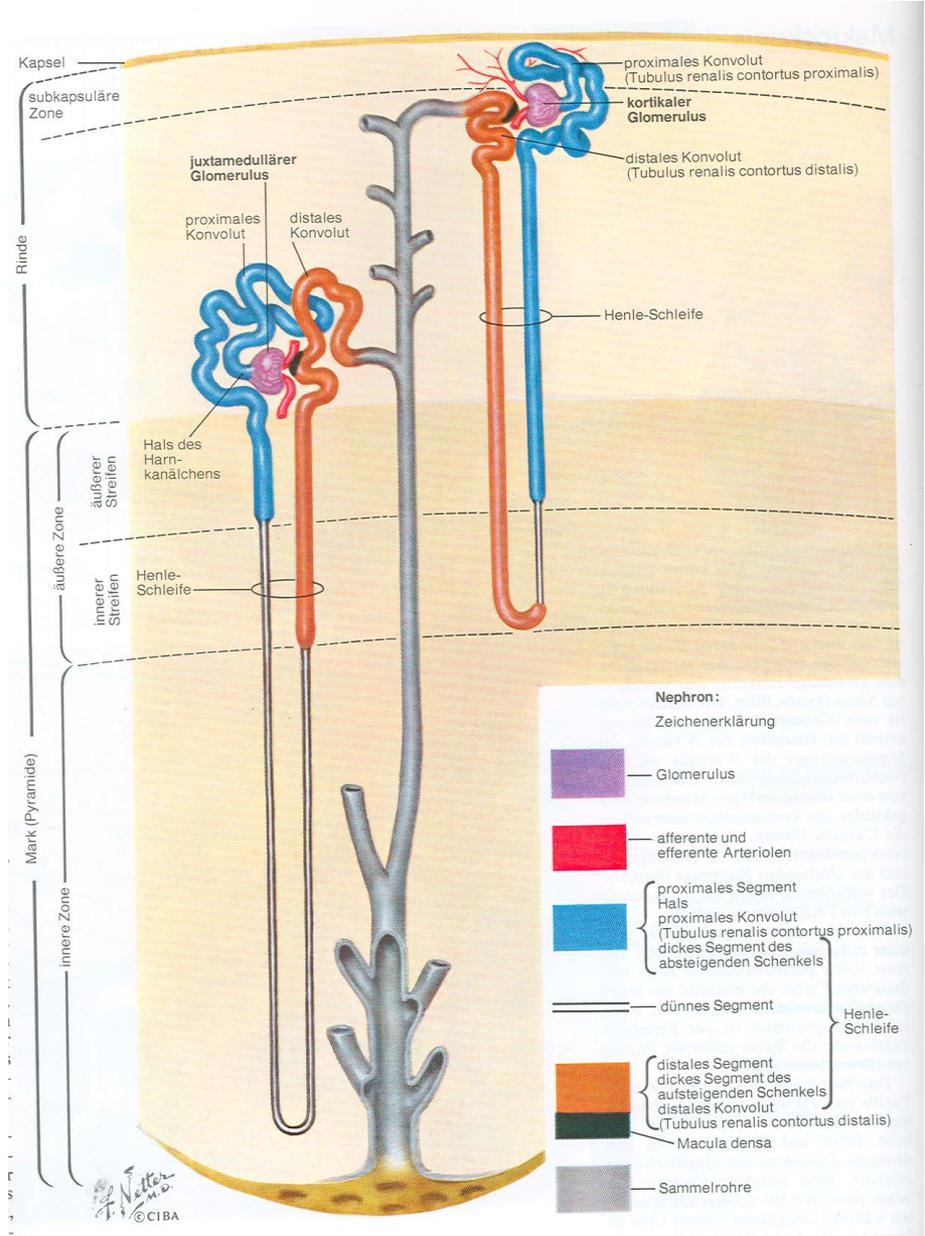


Abb. 17  
Makroanatomie der Niere und Nebenniere mit Gefäßversorgung.

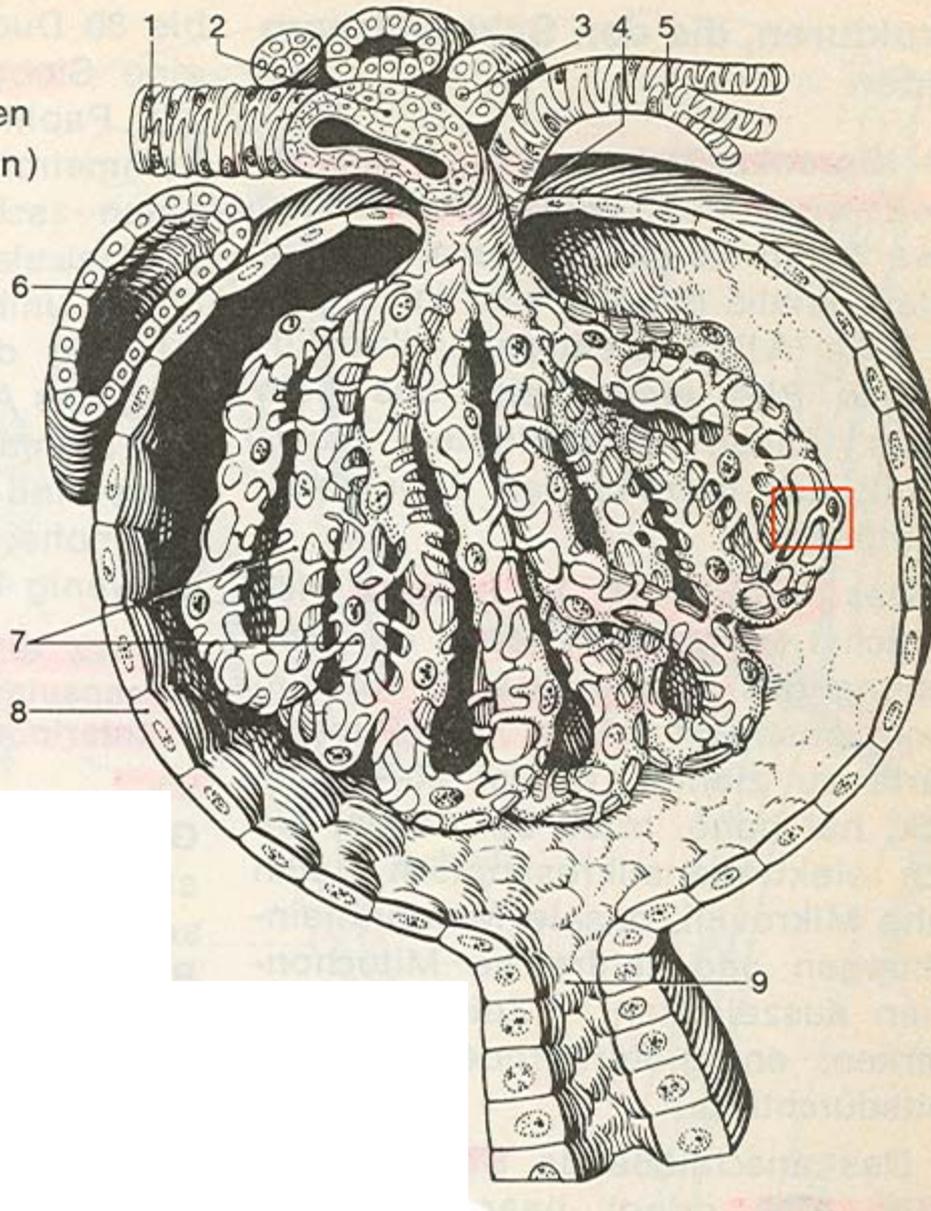
- |                            |                                      |
|----------------------------|--------------------------------------|
| 1 Aa. suprarenales         | 12 Nierenkapsel<br>(Capsula fibrosa) |
| 2 Aa. superiores           | 13 Columna renalis                   |
| 3 Aa. mediales             | 14 Markpyramide                      |
| 4 Aa. inferiores           | 15 Rinde                             |
| 5 V. suprarenalis          | 16 Papille                           |
| 6 A. renalis               | 17 Calices minores                   |
| 7 V. renalis               | 18 Fettgewebe im<br>Sinus renalis    |
| 8 Aorta abdominalis        | 19 Aa. segmentales                   |
| 9 A. spermatica (ovarica)  | 20 Calices majores                   |
| 10 Ureter                  | 21 Nebenniere                        |
| 11 V. spermatica (ovarica) |                                      |



# Nephron

Funktionseinheit der Niere bestehend aus Glomerulus, Bowman Kapsel und Tubulus

Nierenkörperchen  
(nach Bargmann)



## Glomerulum

1 Vas afferens

2, 3, 6 juxtaglomerulärer  
Apparat, 6 Macula densa

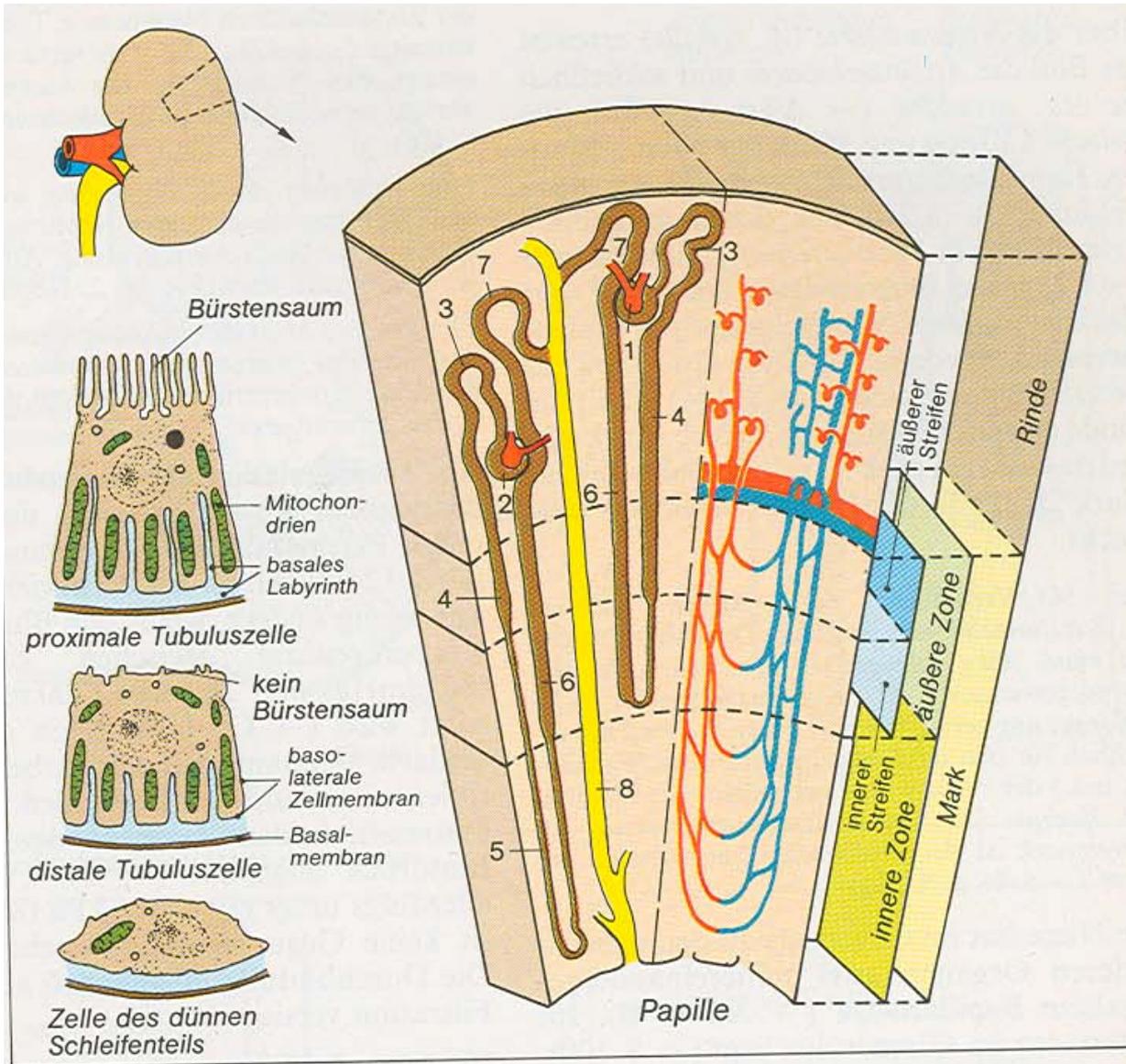
4 Gefäßpol

5 Vas efferens

7 Kapillarschlingen

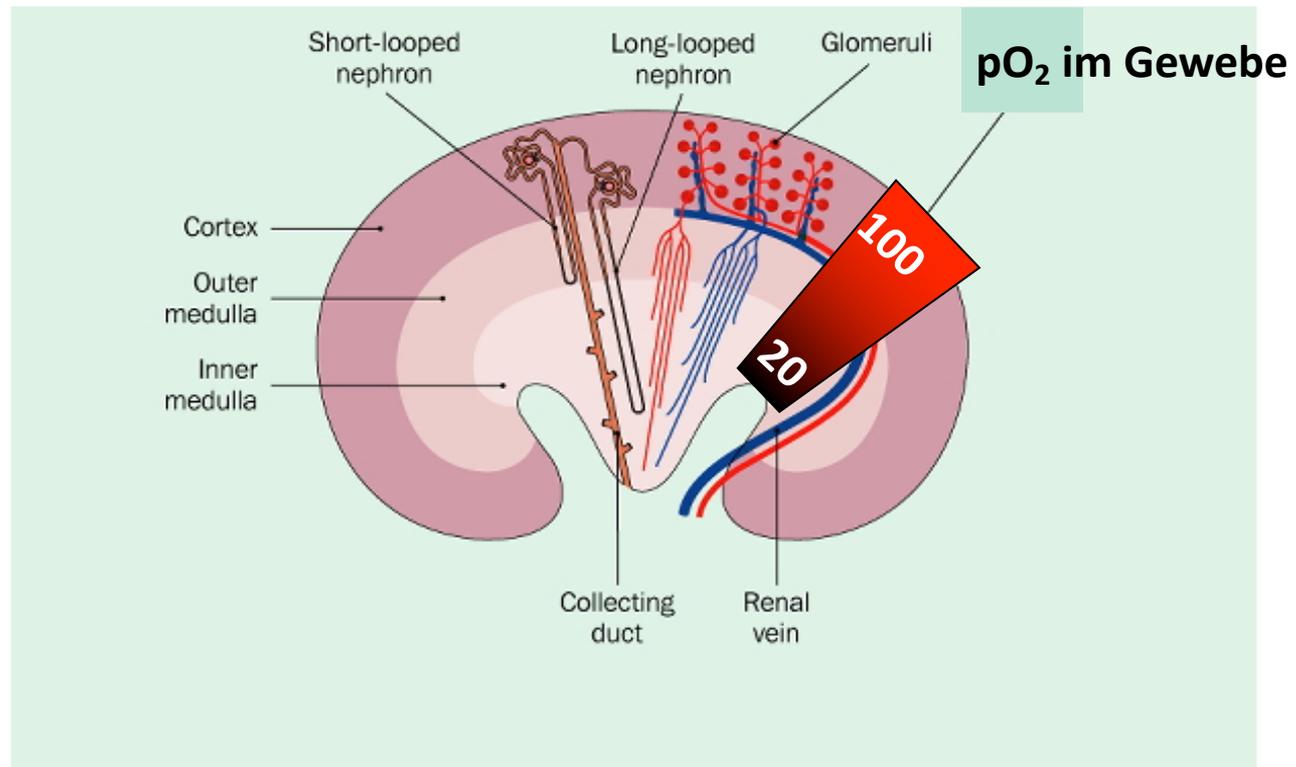
8 Bowmann Kapsel

9 Harnpol



## Funktionelle Anatomie der Niere

# Niere – morphologische Schwachstellen

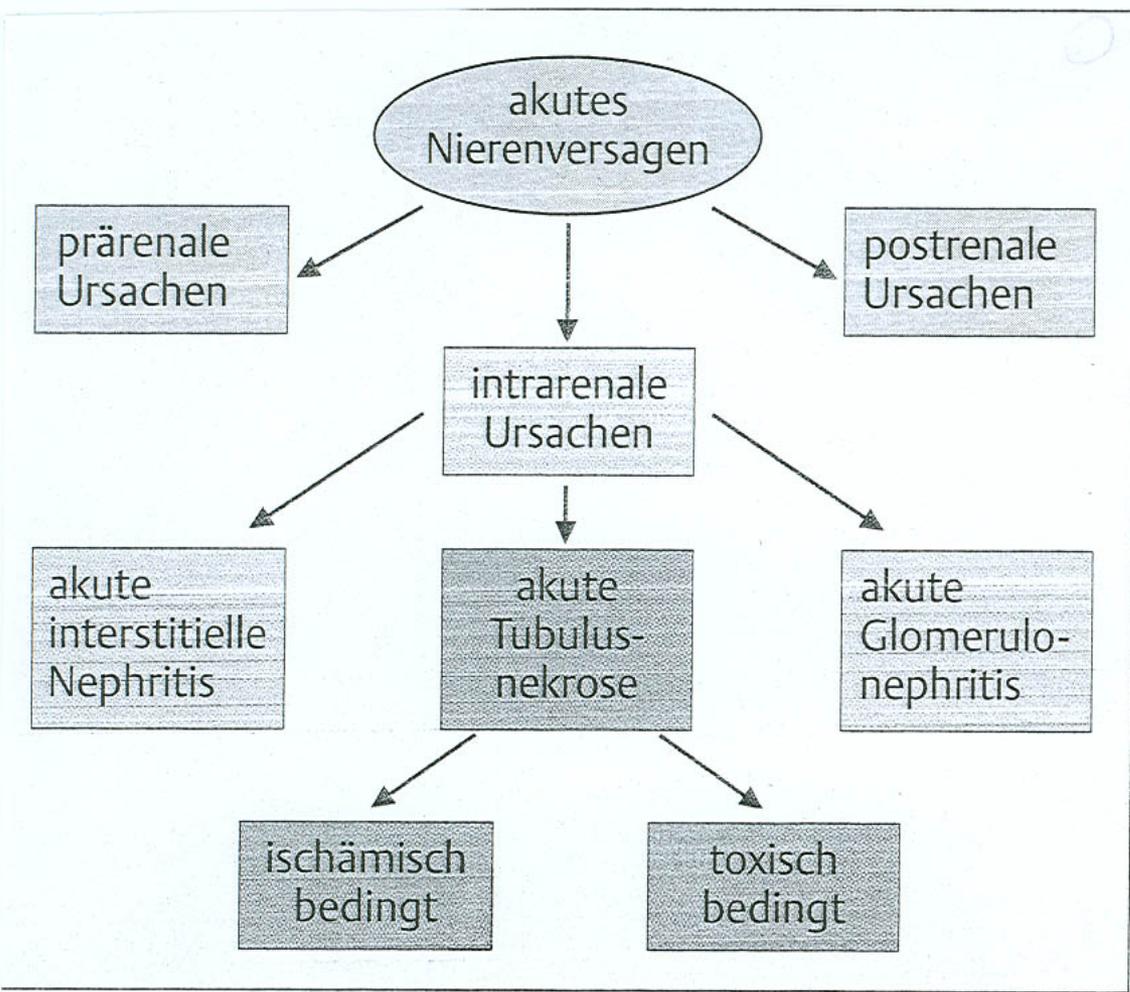


## **Pathophysiologie des akuten Nierenversagens**

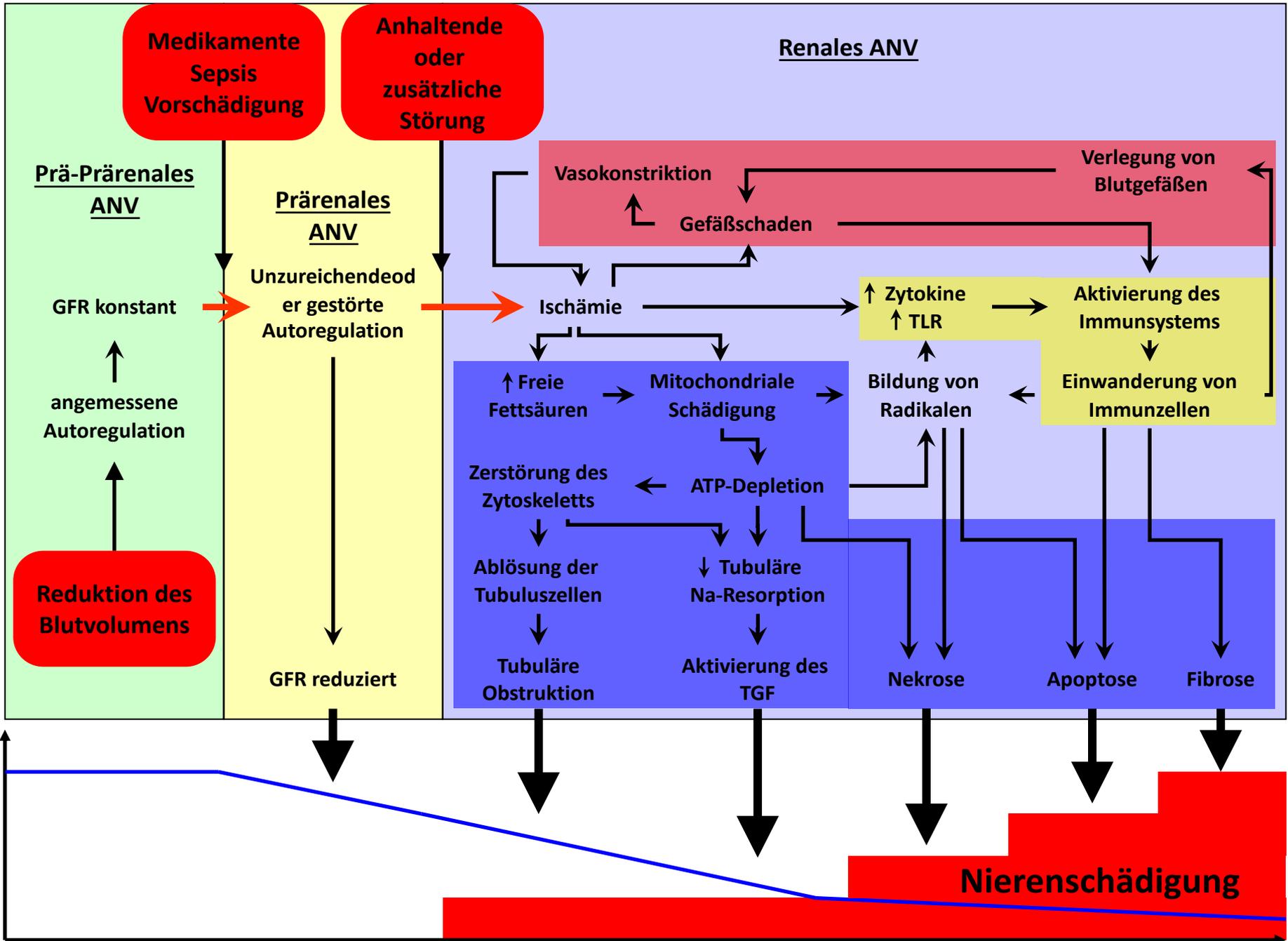
Multifaktorielles Geschehen

Zusammengreifen von

- vaskulären Störungen
- tubulären Störungen
- zellulären Störungen



Krumme, Böhler: Akutes Nierenversagen in Kuhlmann et al. Nephrologie 5.Auflage 2008



# Phasen des akuten Nierenversagens

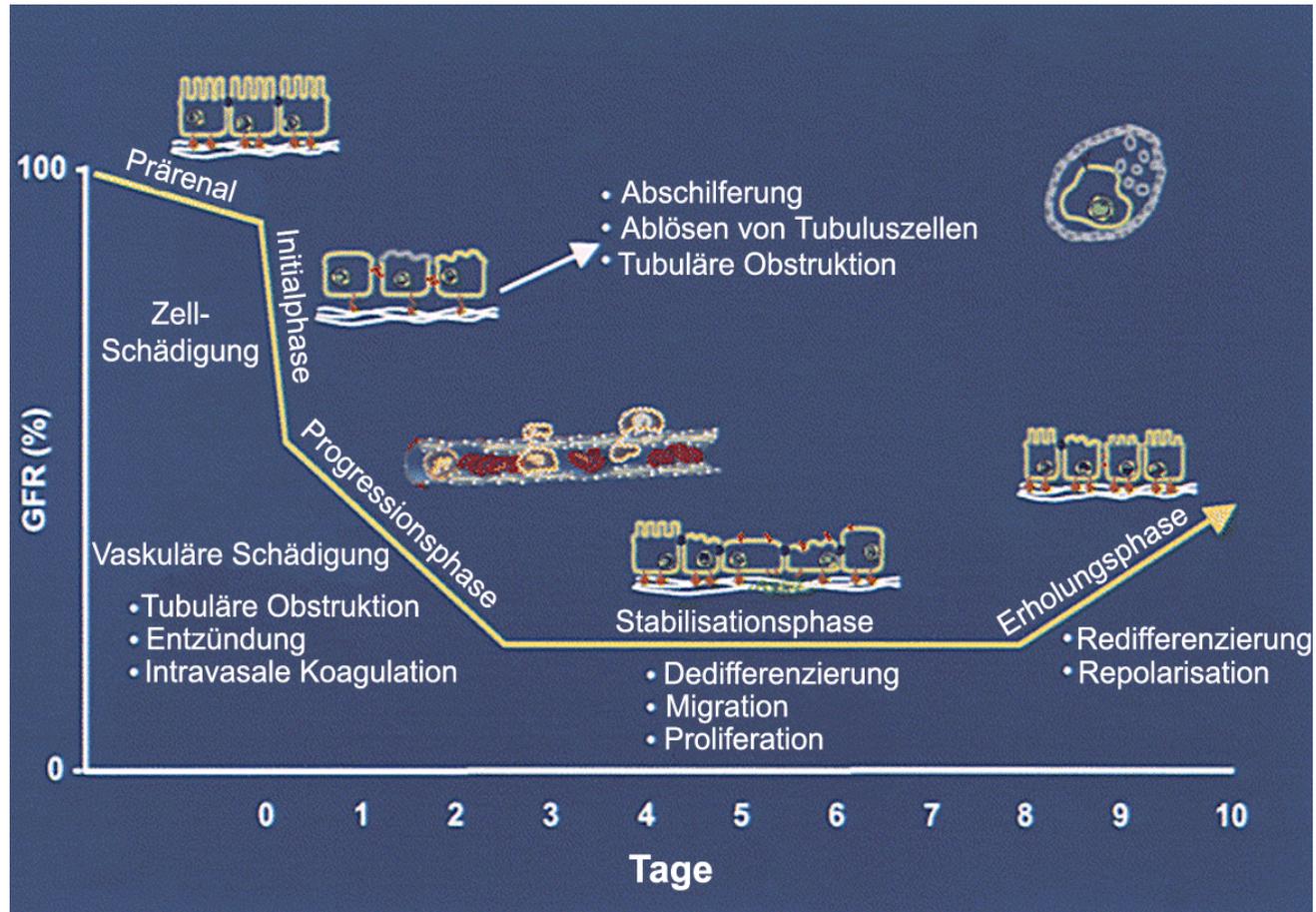
**Prärenale Nierenfunktionsstörung**  
funktionelle Störung

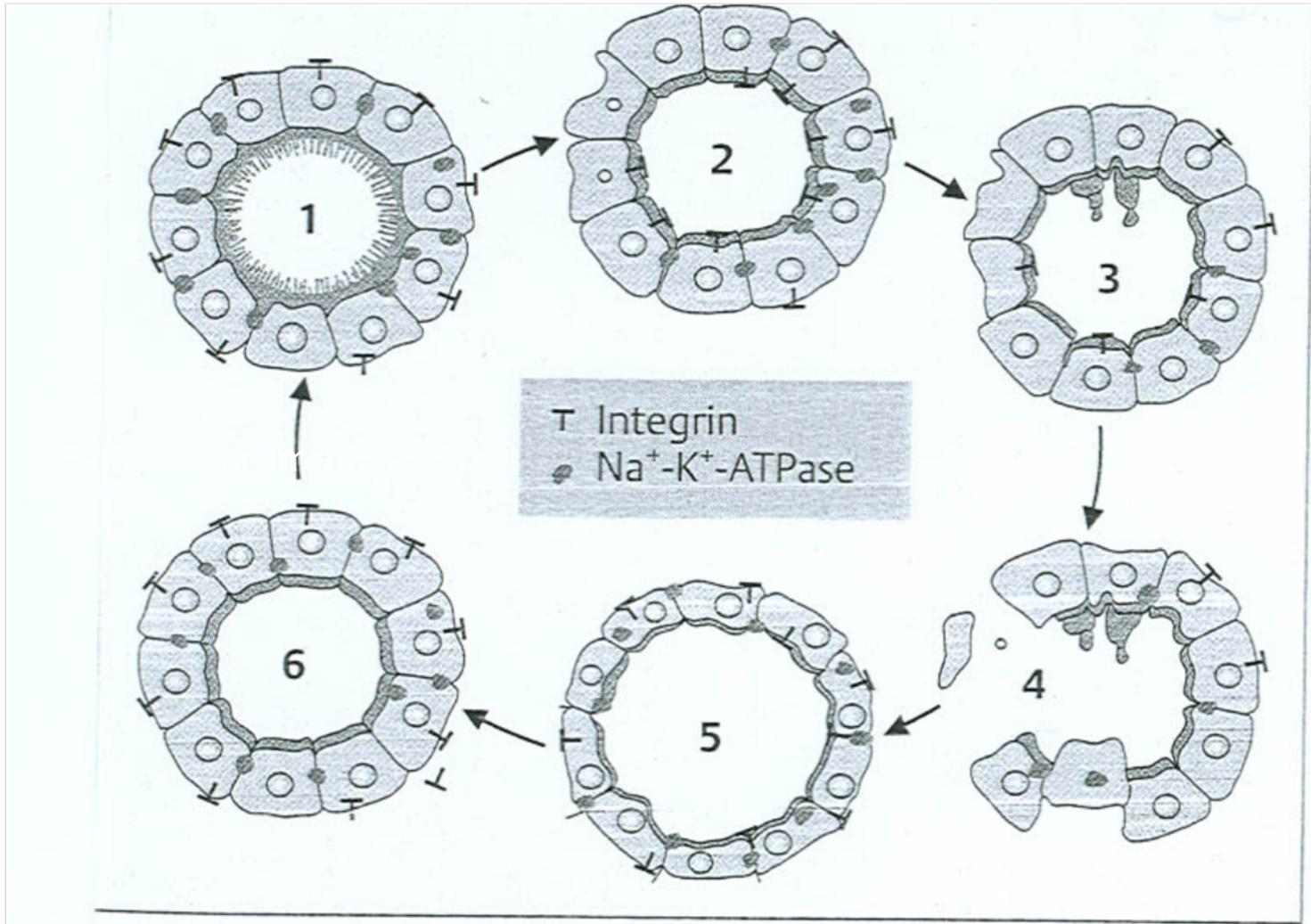
**Initialphase**  
tubuläre Schädigung

**Progressionsphase**  
vaskuläre Schädigung

**Stabilisationsphase**  
zelluläre Reparatur

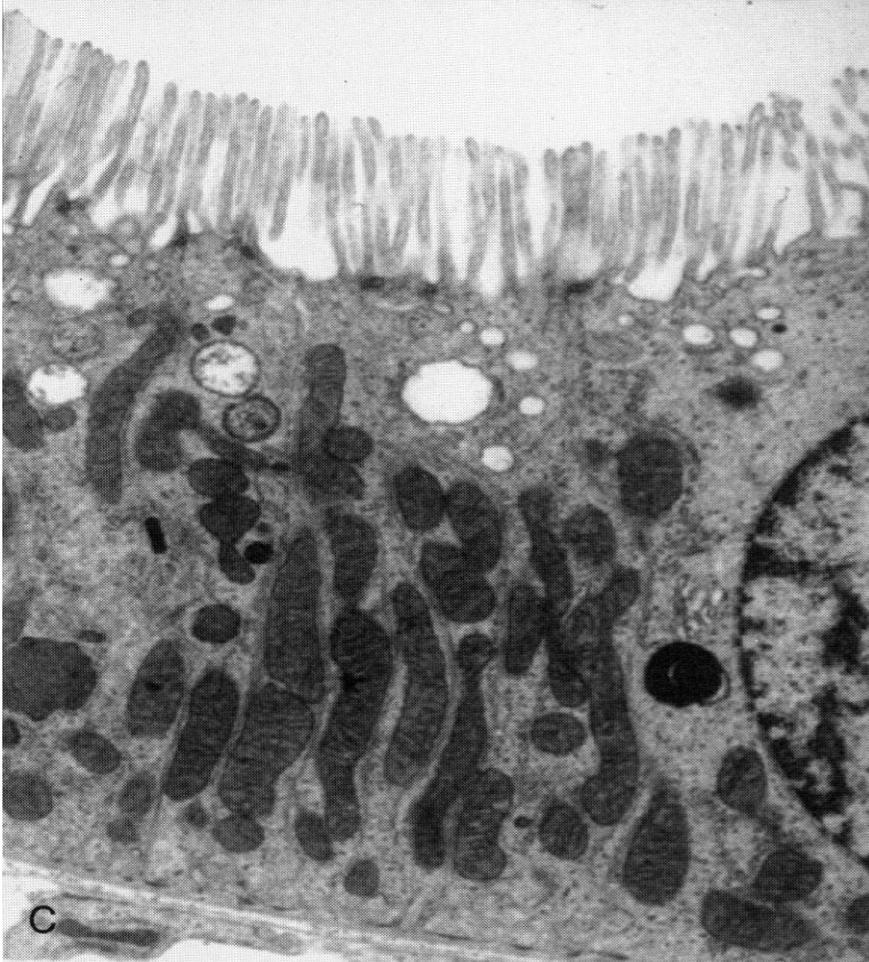
**Erholungsphase**  
Wiederherstellung der Nierenfunktion



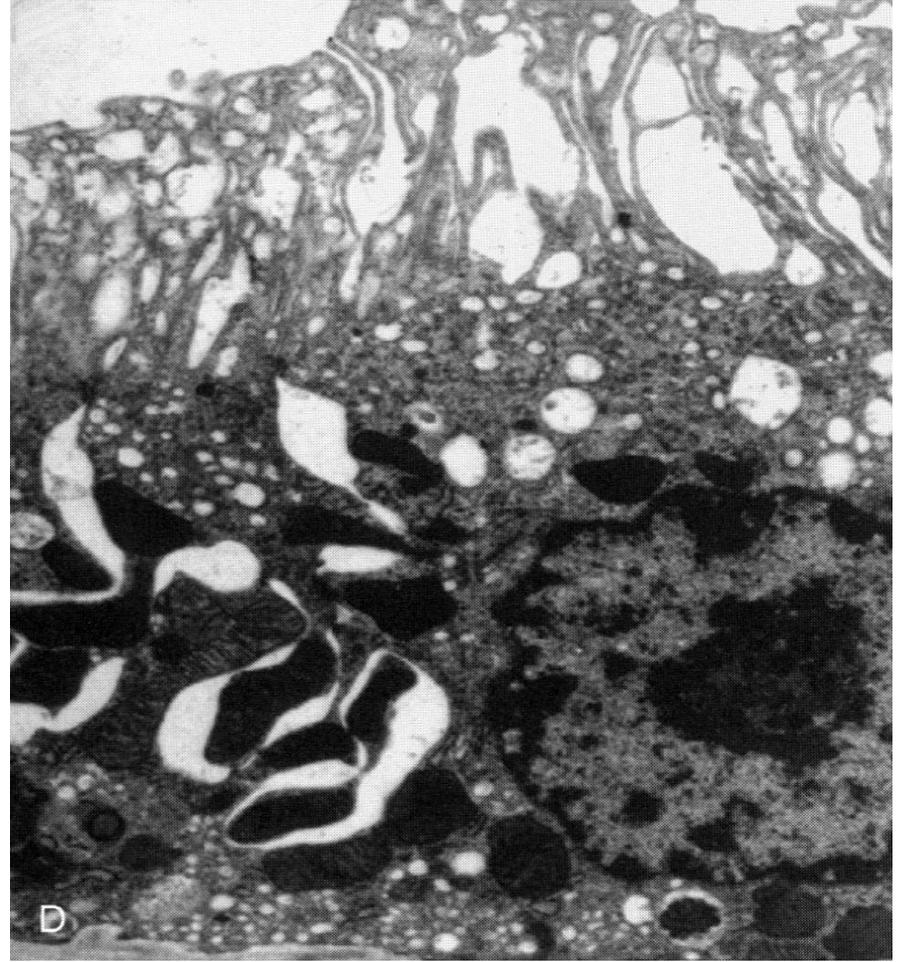


Krumme, Böhler: Akutes Nierenversagen in Kuhlmann et al. Nephrologie 5.Auflage 2008

## Ort der primären Schädigung: Proximale Tubuluszelle

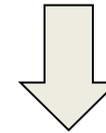
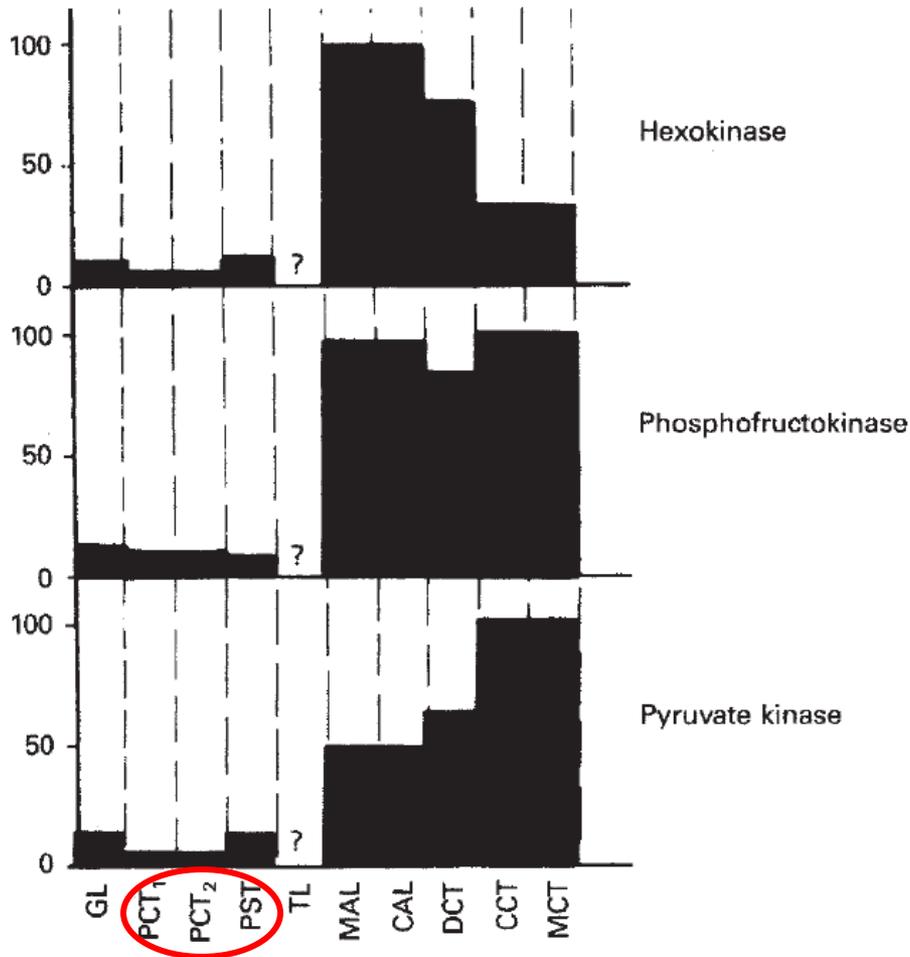


**Physiologischer Zustand**



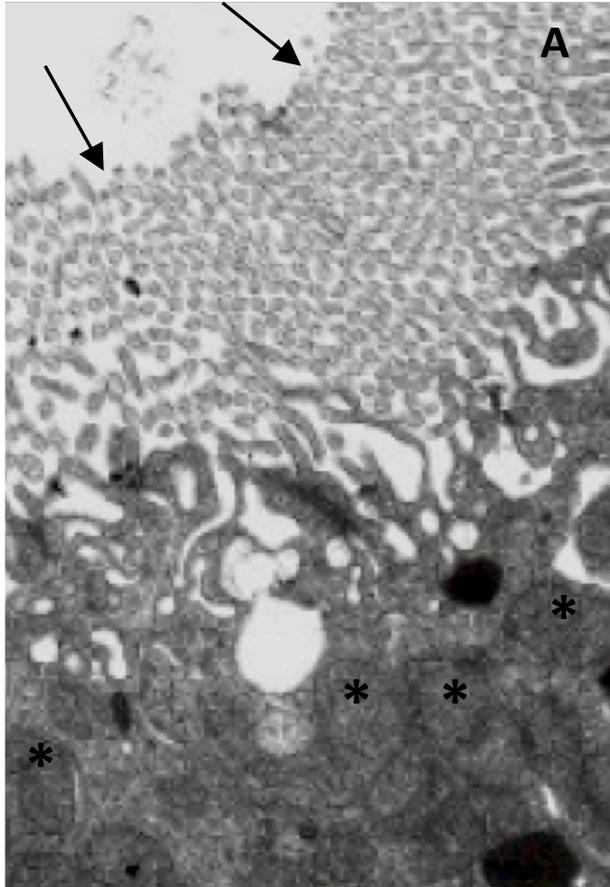
**Akutes Nierenversagen**

# Der proximale Nierentubulus

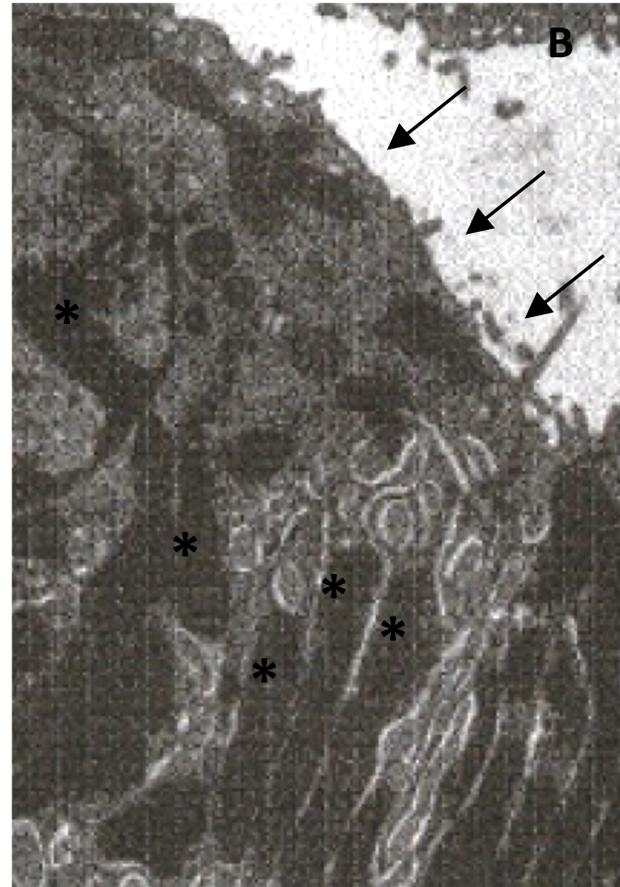


Eingeschränkte glykolytische Kapazität

hohe Empfindlichkeit gegenüber mitochondrialer Schädigung und Funktionseinschränkung



**Physiologischer Zustand**



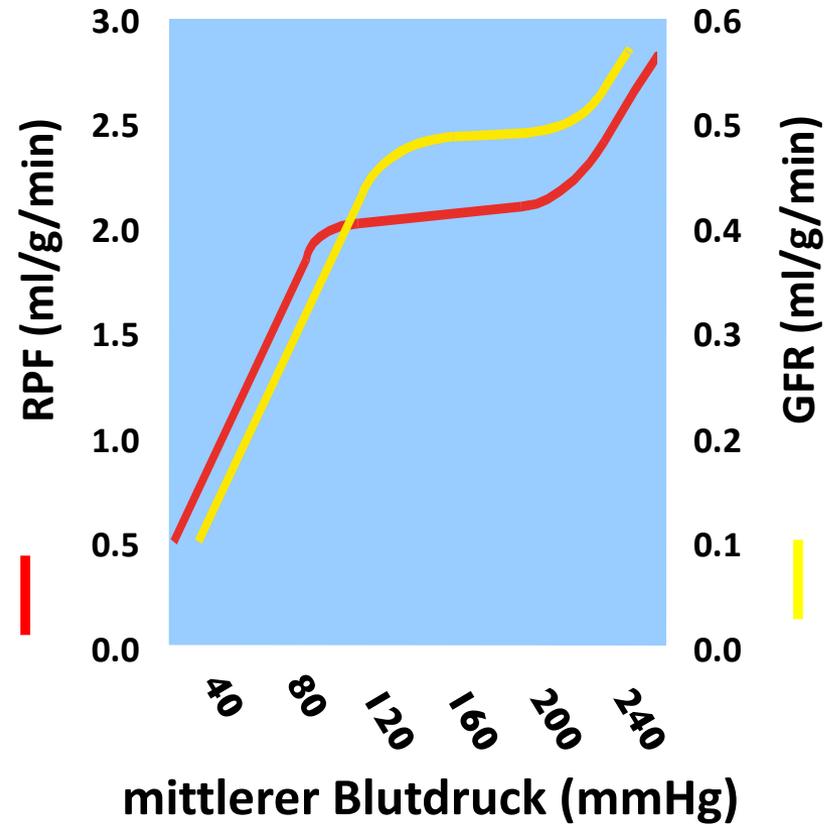
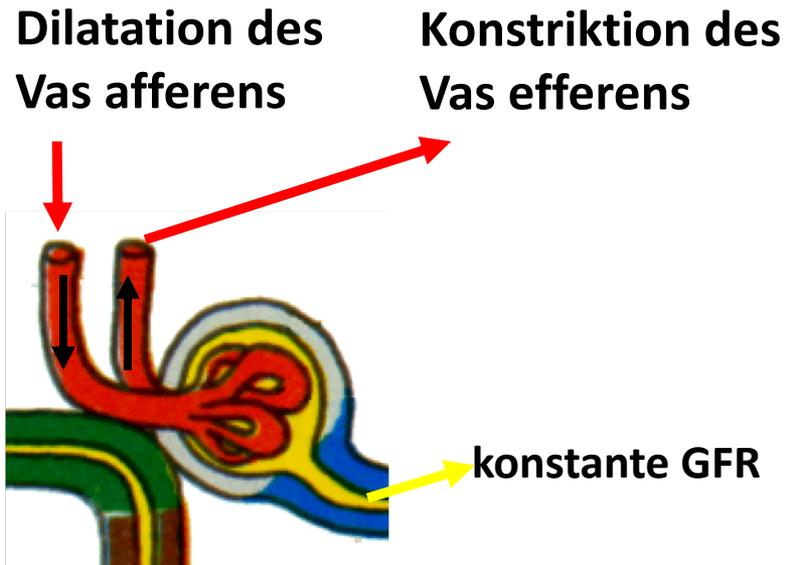
**Akutes Nierenversagen**

## Pathomechanismus des akuten Nierenversagens

### **1. Reduktion der glomerulären Perfusion anhaltende Konstriktion der präglomerulären Kapillare**

anhaltendes Missverhältnis zwischen  
gefäßverengenden Substanzen (z.B. gesteigerte  
sympathikoadrenerge Aktivität, Angiotensin) und  
gefäßerweiternden Substanzen (z.B. PGE<sub>2</sub>)  
am Glomerulum

# Autoregulation Blutfluss (RPF) und Filtration (GFR)



# Akutes Nierenversagen

**Prärenal**

**Störung der renalen Durchblutung**

**Verminderte Dilatation des Vas afferens**

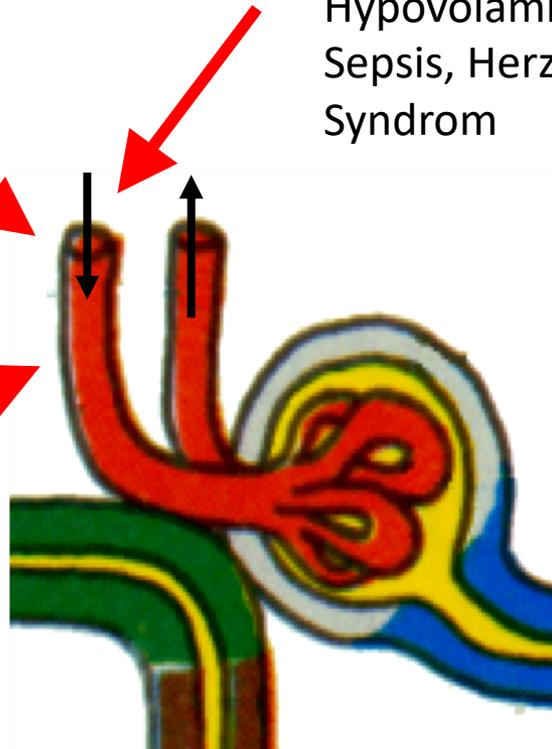
NSAID,  
COX-2 Inhibitor  
ACE-Hemmer  
AT I Blocker  
Alter/Diabetes

**Verstärkte Konstriktion des Vas afferens**

Katecholamine  
Cyclosporin A  
Hepatorenales Syndrom

**Vermindert effektives renales Blutvolumen**

Hypovolämie, Arterielle Hypotonie, SIRS,  
Sepsis, Herzinsuffizienz, Hepatorenales  
Syndrom



**Pathomechanismus des akuten Nierenversagens**

**2. Reduktion der glomerulären Permeabilität  
Erniedrigung des Ultrafiltrationskoeffizienten (Kf)**

anhaltende Aktivierung von  
tubulo – glomerulären Rückkopplungsmechanismen

Thurau – Mechanismus: komplexe Kommunikation zwischen Macula densa und glomerulärer Mikrovaskulatur

## Pathomechanismus des akuten Nierenversagens

### 3. Rückdiffusion von Ultrafiltrat

- unselektive Rückdiffusion von Ultrafiltrat über die ischämisch geschädigten Tubulusepithelzellen („back-leak“)
- parazellulär durch Verlust von Zell – Zell-Verbindungen („tight junctions“)

## Pathomechanismus des akuten Nierenversagens

### 4. Obstruktion der Tubuli

durch

- Zylinder aus Zelltrümmern
- abgestossene Tubuluszellen
- ausfallende Eiweisse

Kompression durch Zellschwellung  
Myoglobin

## **Pathomechanismus des akuten Nierenversagens**

### **Reparationsphase**

Tubulusregeneration durch Proliferation und Redifferenzierung überlebender Epithelzellen unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren

# Reperfusionsschaden

(Konzept der „Ischämie und Reperfusion“)

**Renale Minderperfusion → GFR ↓ → O<sub>2</sub> – Mangel der Medulla**  
(Tubuluszellen haben einen hohen Sauerstoffbedarf)

**O<sub>2</sub> – Mangel** → Calciumeinstrom in die Zellen  
Verbrauch von ATP  
Verlust der Elektrolyttransportsysteme  
Anhäufung von AMP und Hypoxanthin  
Anhäufung freier Fettsäuren  
mitochondrialer Permeabilitätsübergang

# Reperfusionsschaden

(Konzept der „Ischämie und Reperfusion“)

## Reaktive Hyperämie der zuvor hypoxischen Medulla

- durch Abbau von Hypoxanthin
- entstehen **Sauerstoffradikale** mit **tubulotoxischer Wirkung**
- Endothelschädigung
- Verlust von Plasmaproteinen in das Interstitium
- Verschluß kleiner Gefäße führt zu weiterem Gewebeuntergang
- **Verlust des Bürstensaums** und der **Polarität** der **Tubuluszellen**
- **Zerstörung** der „**tight-junctions**“

# Reperfusionsschaden

(Konzept der „Ischämie und Reperfusion“)

## Reaktive Hyperämie der zuvor hypoxischen Medulla

- hypoxiebedingtem **Kalziumeinstrom** → **intrazellulär Na ↑**
- Zellschwellung → **Zelltod**
- **Ablösung von Tubuluszellen** aus der tubulären Basalmembran
- **Bildung von Zylindern**  
( Zelltrümmer, Tamm - Horsefall - Protein)
- **Obstruktion der Tubuli**
- durch die dann **freiliegende Basalmembran** kommt es zur **Rückdiffusion („back-leak“)** von Glomerulumfiltrat ins Interstitium

# Reperfusionsschaden

(Konzept der „Ischämie und Reperfusion“)

## Reparationsphase

- **überlebende Tubuluszellen** dehnen sich auf der Basalmembran aus und bilden ein **flaches Ersatzepithel**
- unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren wird das Ersatzepithel zu **differenziertem Tubulusepithel** mit

Wiedergewinnung der **Polarität** und Aufbau von **Bürstensaum**

# **Reperfusionsschaden**

(Konzept der „Ischämie und Reperfusion“)

Nach Normalisierung der renalen Perfusion führen die beschriebenen Mechanismen zu einer bis zu Wochen anhaltenden Nierenfunktionseinschränkung beim ANV.

**Eine vollständige Wiederherstellung der Niere ist möglich**

**Dennoch:**

- höhere Mortalität
- schlechtere Prognose

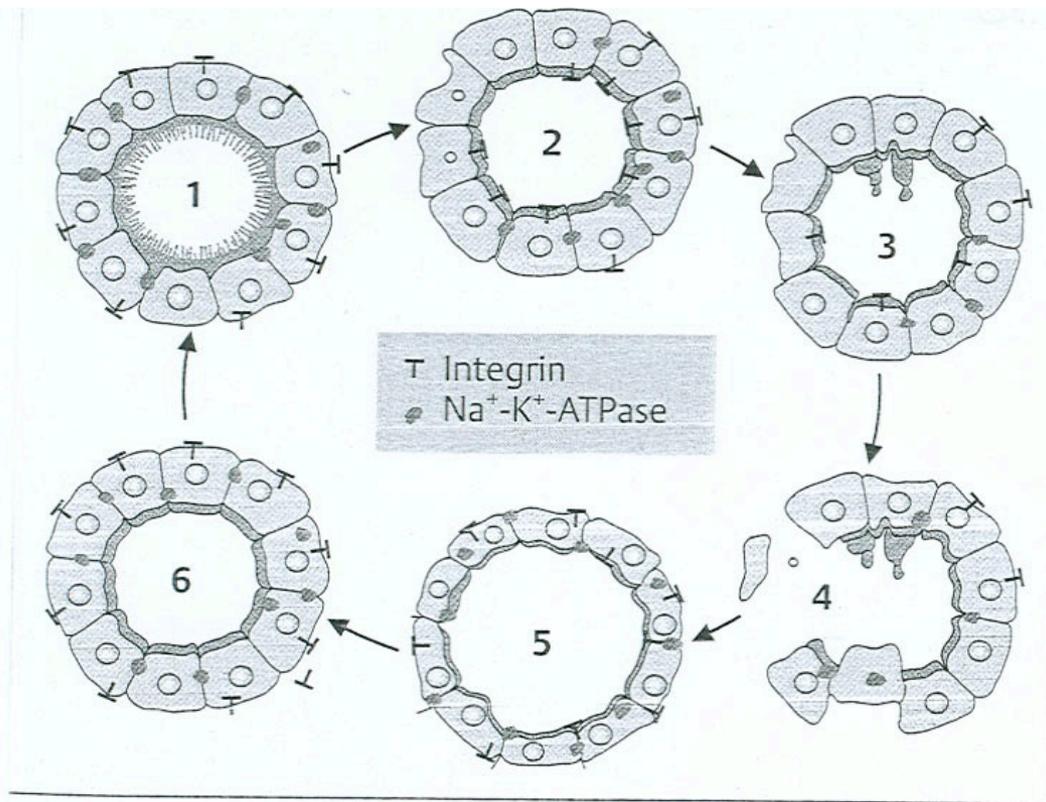


Abb. 9.3 Hypothetischer Verlauf einer akuten Tubulusnekrose (60).

- 1 Normales Tubulusepithel mit normalem Bürstensaum.
- 2 Verlust der Polarität mit Verlagerung der Integrine und Verlust des Bürstensaums.
- 3 Zelltod durch Apoptose und Nekrose.
- 4 Ablösung toten und lebensunfähigen Zellmaterials mit intraluminärer Obstruktion.
- 5 Verbreitung und Differenzierung lebensfähiger Zellen.
- 6 Proliferation und Differenzierung des Epithels mit Wiederherstellung der Polarität.

Krumme, Böhler: Akutes Nierenversagen in Kuhlmann et al. Nephrologie 5. Auflage 2008

# **Pathologische Anatomie des ANV**

## **Makroskopisch**

**blasses, deutlich vergrößertes Organ**

**helle, geschwollene Nierenrinde**

**hyperämisches Mark**

# **Pathologische Anatomie des ANV**

## **Lichtmikroskopisch**

**Einzelzellnekrosen der Epithelien der proximalen, seltener der distalen Tubuli**

**Bowmanscher Kapselraum erweitert**

**Hyaline und granuläre Zylinder im distalen Tubuluskonvolut**

## **Elektronenmikroskopisch**

**Verlust der Fußfortsätze der Glomerula**

**Bürstensaumverlust der distalen Tubuli**

# **Stadienablauf des ANV**

## **Initialphase (Dauer : Minuten – Tage)**

**Abnahme der Nierendurchblutung**

**Abnahme der GFR**

**Tubuläre Schädigung**

## **Manifestes Nierenversagen (Erhaltungsphase) (Dauer : bis zu 6 Wochen)**

- Anurie < 200 ml / 24 h**
- Oligurie < 500 ml / 24 h**

## **Stadienablauf des ANV**

### **Polyurische Phase (Dauer : 1 – 2 Wochen)**

**primär oder im Anschluss an die Erhaltungsphase**

### **Erholungsphase (Dauer: bis zu einigen Monaten)**

**Weitgehende bis vollständige Wiederherstellung der Nierenfunktion bei überlebenden Patienten möglich**

# **Klinischer Verlauf und Komplikationen**

**Schädigungsphase  
( Stunden bis Tage )**                      **zunehmende Urämie**

**Oliogo – anurische Phase  
( Tage bis Wochen )**                      **Elektrolytstörungen**  
**Hyperkaliämie**  
**Hyponatriämie**  
**Überwässerung**  
**metabolische Azidose**  
**Hyperphosphatämie**  
**Hypocalciämie**



# **Systemkomplikationen bei ANV**

## **Flüssigkeitshaushalt (Überwässerung)**

- Lungenödem (fluid lung)
- periphere Ödeme (Anasarka)
- Pleuraergüsse

# Systemkomplikationen bei ANV

## Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes

- **CAVE: Hyperkaliämie (Bradykardie, Asystolie)**
- Hyperphosphatämie
- Hypokalzämie
- Hyponatriämie
- **Metabolische Azidose**

# **Systemkomplikationen bei ANV**

## **Kardiovaskuläre Komplikationen**

- **Herzrhythmusstörungen, Asystolie bei Hyperkaliämie**
- **Herzversagen**
- **Hypertonie / Hypotonie**
- **Urämische Perikarditis (Herzbeuteltamponade)**

# **Systemkomplikationen bei ANV**

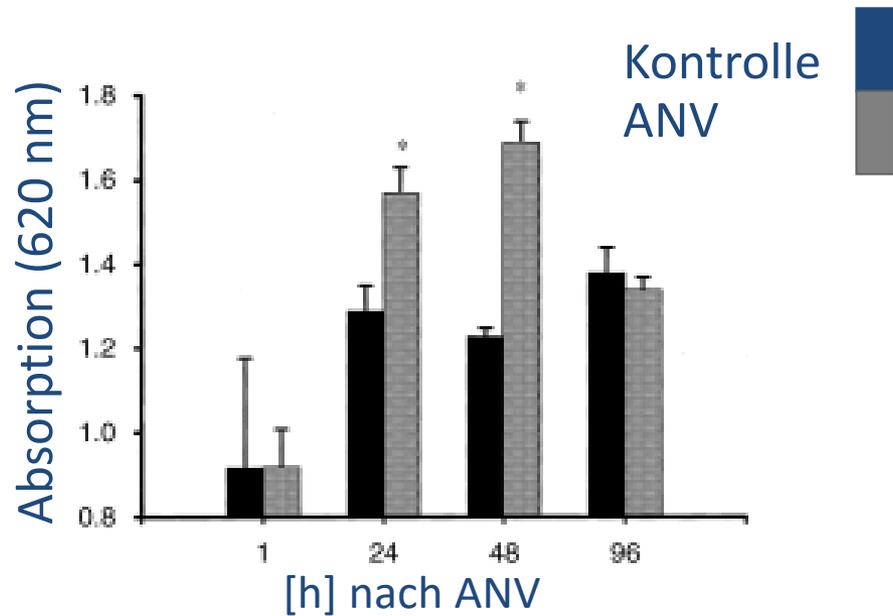
## **Pulmonale Komplikationen**

**Lungenödem (interstitiell, alveolär)**

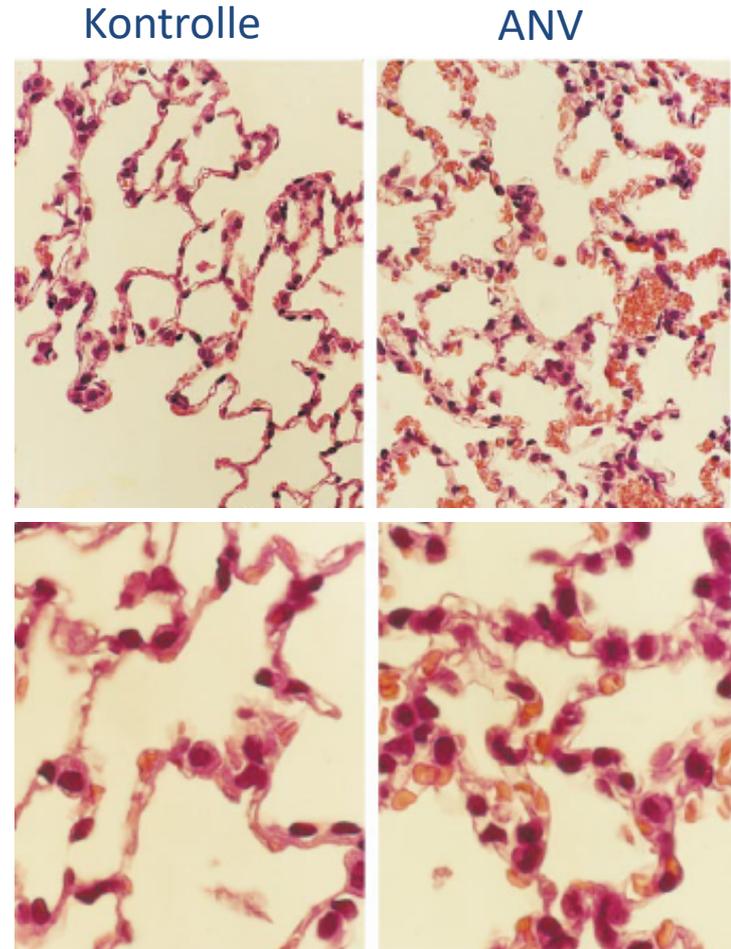
**Bronchopulmonale Infekte**

**ARDS (acute respiratory distress syndrom)**

# Erhöhung der Lungenpermeabilität induziert durch akutes Nierenversagen



Durch renale Ischämie und Reperfusion ausgelöste pulmonale Permeabilitätssteigerung mit Erythrozytensequestrierung und interstitiellen Lungenödem



# **Systemkomplikationen bei ANV**

## **Gastrointestinale Komplikationen**

**Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe**

**erosive (hämorrhagische) Gastritis**

**diffuse gastrointestinale Blutung**

# **Systemkomplikationen bei ANV**

## **Infektiöse Komplikationen**

Nosokomiale Infektionen

## **Sepsis und septischer Schock**

# **Systemkomplikationen bei ANV**

## **Hämatologische Komplikationen**

**Anämieentwicklung**

**Urämische Blutungsneigung**

**Thrombozytopenie**

**gestörte Thrombozytenaggregation**

**Prothrombinverbrauch**

# **Systemkomplikationen bei ANV**

## **Neurologische Komplikationen**

**-Enzephalopathie (Hirnödem) mit**

**Unruhe**

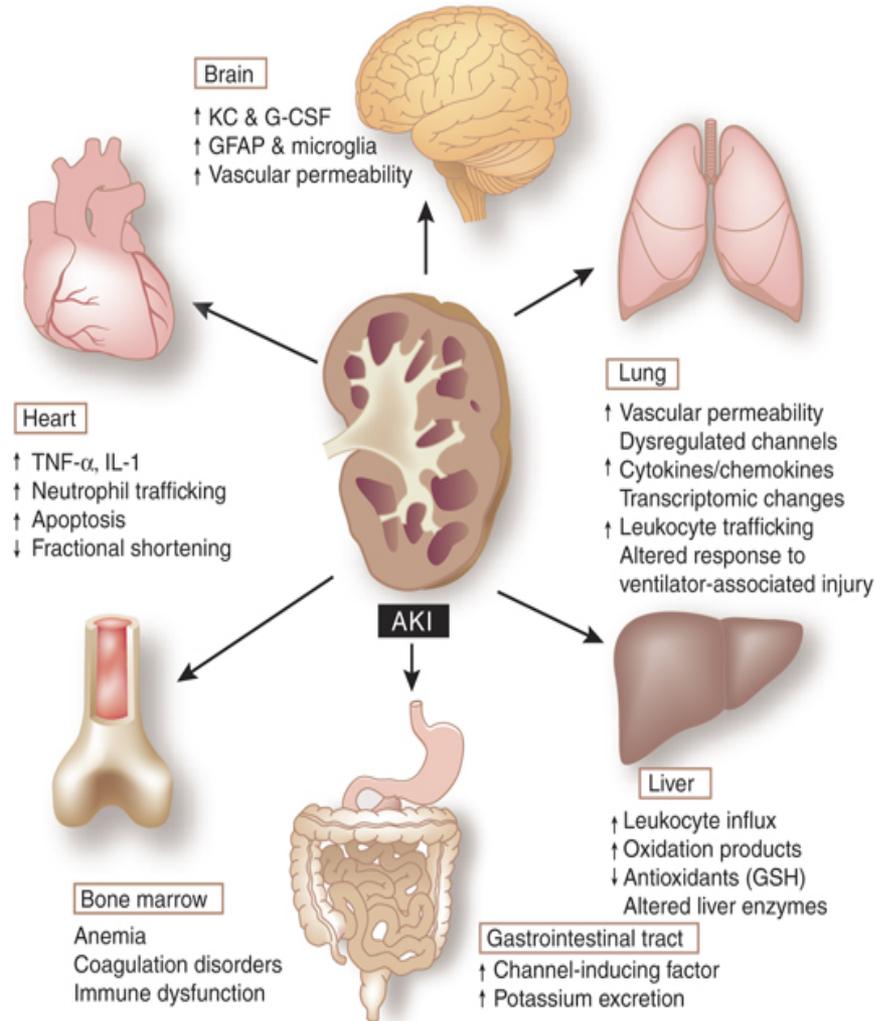
**Flapping Tremor**

**gesteigerter neuromuskulärer Erregbarkeit**

**Krampfanfällen**

**Dysäquilibrium-Syndrom bei Dialysebehandlung**

# Akutes Nierenversagen – eine Systemerkrankung

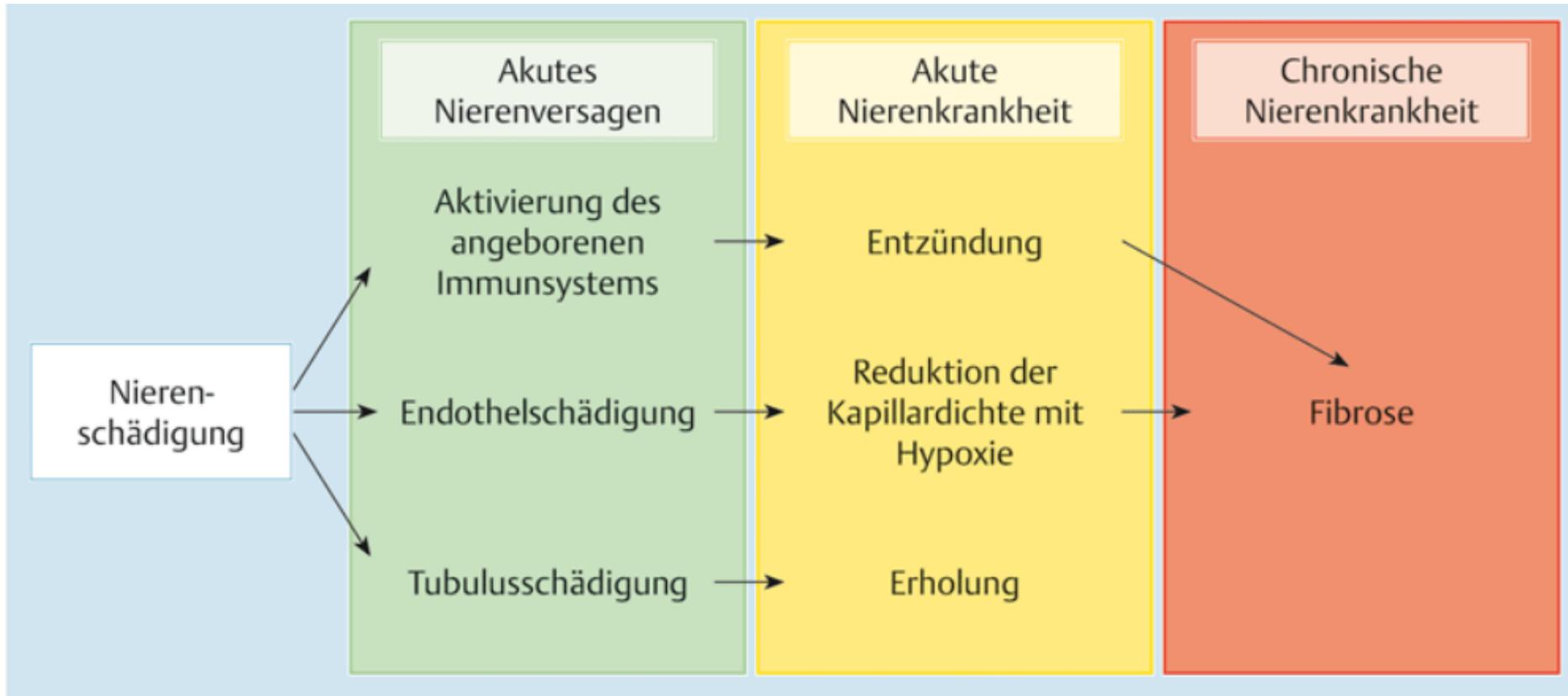


Funktionelle und strukturelle extrarenale Organschädigung nach Ischämie und Reperfusion der Niere.

Klinisch relevant (z.B. Lungenödem)

Teils unterschiedliche, teils gleiche Effekte wie bei bilateraler Nephrektomie.

Mediatoren: Urämie, Cytokine, Leukozyten ...



- Feldkamp, Bienholz et al., DMW 2011

# Fallbericht 1

Diagnose:

postoperatives akutes Nierenversagen



Erika F., 78 Jahre

## Warum hat Frau F. ein akutes Nierenversagen entwickelt?

### Risikofaktoren für ein akutes Nierenversagen

#### Vorbestehende Risikofaktoren:

- Alter >65 Jahre
- Chronische Niereninsuffizienz
- Herzinsuffizienz
- Kardiovaskuläre Erkrankungen  
(z.B. pAVK, Schlaganfall, Myokardinfarkt)
- Diabetes mellitus
- Nephrotoxische Medikamente  
(z.B. NSAR, AT1-Blocker, Gentamicin)

#### oder Akutereignisse:

- Schock/Hypotonie  
(septisch, hämorrhagisch, kardiogen)
- Hypovolämie
- Nephrotoxische Medikamente  
(z.B. Kontrastmittel, Aminoglykoside, Cisplatin)
- Infektion/ Immunreaktion
- Harnstau
- Größere operative Eingriffe

## Fallbericht 1

### Ergänzende Anamnese

- intraoperativ keine hypotonen Phasen dokumentiert, unauffällige Diurese (Blasenkatheter präoperativ gelegt)
- keine Kontrastmittelgabe

### Volumenstatus

- Trinkmenge etwa 1 l /Tag
- kein Fieber, kein Durchfall
- keine peripheren Ödeme, Hautturgor und Schleimhäute unauffällig

### Abdomen-Sonographie

- Blase leer (Blasenkatheter seit OP in situ), kein Harnstau
- Nieren beidseits noch normal groß (9,9 bzw. 10,2 cm)
- Parenchymsaum beginnend verschmälert, diskret wellige Oberfläche
- V. cava inf. komplett atemkollaptisch



## Fallbericht 1

### Kritische Bewertung der Laborbefunde

Ein akutes Nierenversagen bedeutet:

- | renale Schädigung und/oder
- | Nierenfunktionseinschränkung

Die Diagnose beruht allein auf funktionellen Parametern:

- | Serum-Kreatinin
- | Urinmenge
- | glomeruläre Filtrationsrate

### Wie zuverlässig sind die Diagnoseparameter?

Diagnose:

postoperatives akutes Nierenversagen



Erika F., 78 Jahre