

# SCLERODERMA LIGA e.V.

Beilage zum Scleroderma INFOBRIEF Nr. 46

## **Nierenbeteiligung bei der systemischen Sklerodermie**

**Referat:**

**Dr. med. Walter Kilchenstein**

Therapietagung Sklerodermie am 13. Mai 2000 in Frankfurt

Sehr geehrte Frau Stotsches, sehr geehrter Herr Prof. Luderschmidt, meine Damen und Herren, als ich letztes Jahr die Einladung zu dieser Therapietagung bekam, da wußte ich noch nicht, was sich bei mir verändern wird, dass ich zum Zeitpunkt der Therapietagung im Mai 2000 nicht mehr im Rotkreuzkrankenhaus München sein werde - aus dieser Zeit kennen mich ja viele von Ihnen - sondern dass ich mich verändern werde nach Wasserburg am Inn. Es liegt allerdings nur 50 km von München entfernt. Auf diesem Bild sind einige Faktoren, die mich bewogen haben, nach Wasserburg zu gehen. Es ist wie das Rotkreuzkrankenhaus ein sehr schönes Krankenhaus, es liegt oberhalb des Inns, und ich bin Abteilungsleiter geworden, was sicherlich eine Attraktion für mich war.

Heute geht es um die Beteiligung der Nieren bei der progressiven systemischen Sklerodermie. Ich möchte zuerst einmal für einen großen Teil von Ihnen Entwarnung geben. Alle Patienten mit einer zirkumskripten Sklerodermie, also bei der rein kutanen Form, müssen nicht fürchten, dass sie eine Nierenbeteiligung erleben werden.

Zunächst etwas zur Funktionsweise unserer Nieren: Die Nieren sind paarig angelegt, jeder hat normalerweise zwei Nieren, die unterhalb des Zwerchfells liegen, etwa auf den Höhe des zwölften Brustwirbelkörpers bis runter zum dritten Lendenwirbelkörper. Die rechte Niere steht etwas tiefer als die linke. Das liegt an der Leber.

Ich habe die Nieren auf diesem Bild hinzugesetzt zur Bauchschlagader, weil die Nieren sehr viel zu tun haben mit dem Blut, das täglich durch den Körper zirkuliert. Ein fünftel des Blutvolumens, das unser Herz pro Minute umpumpt - das sogenannte Herzminutenvolumen - fließt in die beiden Nieren hinein. In den Nieren folgt dann ein Separationsprozess - die Niere ist ein Filterorgan - das zunächst von der Gesamtdurchblutung 180 Liter pro Tag als sogenannten Primärharn abfiltriert. In diesen 180 Litern sind sehr viel Giftstoffe enthalten, sehr viele Endprodukte unseres Stoffwechsels. Die Niere schafft es über ein kompliziertes System, aus diesen 180 Litern, die zunächst erzeugt werden, ein Urinvolumen, je nach Trinkmenge, von eineinhalb Litern pro Tag wieder zurückzukonzentrieren.

In diesem Urin sind normalerweise keine Bestandteile der Blutzellen enthalten. Wir haben normalerweise keine weißen und keine roten Blutkörperchen im Urin und kein Eiweiß. Die Filterfunktion der Niere ermöglicht es, dass diese Bestandteile zurückgehalten werden.

Hier sehen Sie einen Ausschnitt durch die Niere Richtung Nierenbecken. In den Nieren sitzen etwa zweieinhalb Millionen Funktionseinheiten, sogenannte Nephrone. Diese Funktionseinheit besteht zunächst einmal aus einem zuführenden Gefäß. Das zuführende Gefäß verzweigt sich dann in ein Gefäßknäuel, das sogenannte Glomerulum. Aus diesem Gefäßknäuel wird der Primärharn abgepresst und der Rest des Blutes fließt wieder über ein abführendes Gefäß ab.

2,5 Millionen Glomerula haben wir etwa. Wir verlieren ab dem vierzigsten Lebensjahr etwa 1% dieser Funktionseinheiten jedes Jahr. D.h. unsere Nierenfunktion nimmt mit zunehmendem Alter ab. Aber diese Funktionseinheiten sind so im Überschuss angelegt, dass es bei einem Vierzigjährigen, dem eine Niere entfernt würde, immer noch zu normalen Nierenwerten kommen würde.

Ein Funktionswert, den wir im Labor messen können, ist zunächst einmal der Stoff Kreatinin, ein Endprodukt des Muskelstoffwechsels. Daher ist der Kreatininwert relativ. Bei Arnold Schwarzenegger darf der Kreatininwert etwas höher sein als wenn Sie ihn bei einer zierlichen kleinen Person messen. Frauen haben normalerweise allein aus der Tatsache, dass sie eine geringere Muskelmasse haben, einen geringeren Normalwert für das Kreatinin als Männer. Das Kreatinin ist einer der Schlagwerte, die wir für die Nierenfunktion messen.

Das zweite, was wir noch messen können, ist ein Endprodukt des Eiweißstoffwechsels, nämlich der Harnstoff. Beim Harnstoff haben wir eine direkte Korrelation zur Funktion der Niere.

Als drittes können wir messen, ob dieser Filterapparat - unsere Glomerula - dicht sind gegenüber Eiweiß. D.h. wir haben als weitere Möglichkeit, die Eiweißausscheidung im Urin zu messen.

Von den Patienten mit progressiver systemischer Sklerodermie bleiben 48% ohne renale Beteiligung. Die Nieren dieser Patienten werden in den Krankheitsprozess nicht einbezogen. Dann teilt sich die Hälfte der Patienten, die an der Niere erkranken, in ganz unterschiedliche Formen der Nierenerkrankung auf. Ein Teil von etwa 7% wird im Krankheitsverlauf an einer durch die Nierenveränderung bedingten Erhöhung des Blutdrucks, einer arteriellen Hypertonie, erkranken, ein geringer Teil mit Kreatininanstieg. Knapp 10% der Patienten kriegen eine Kombination von Kreatininanstieg, Hypertonie und Ausscheidung von Eiweiß, also einer Proteinurie. Sie sehen, es ist eine sehr bunte Mischung, die die einzelnen Patienten während ihres Lebens durchmachen werden. Die Behandlung richtet sich primär auf die Behandlung der Symptome, wobei wir zum Schluss sehen werden, dass es eine medikamentöse Substanz gibt, die die meisten Probleme der renalen Beteiligung erfasst.

Es gibt nun allerdings bei den Sklerodermiepatienten einige - es sind von der betroffenen Hälfte, die an einer renalen Beteiligung leiden werden, etwa ein Fünftel - die innerhalb von 10 Jahren im weiteren Krankheitsverlauf eine schwere Erkrankung durchmachen werden, eine sogenannte renale Krise. Diese Nierenkrise ist eine plötzliche Verschlechterung des Krankheitsbildes mit dem Auftreten eines schweren Bluthochdrucks und einer sich schnell entwickelnden Verschlechterung der Nierenfunktion bis zum Nierenversagen.

Wenn man zusammenstellt, welche Faktoren prognostisch günstig sind, ob ein Patient eine renale Krise erleiden wird oder nicht, dann ist es interessanter Weise so, dass nicht die Patienten, die schon lange eine progressive systemische Sklerodermie haben, diejenigen sind, die für diese Verschlechterung prädestiniert sind, sondern dass es auffälligerweise die Patienten sind, wo die Sklerodermie einen sehr kurzen Krankheitsverlauf genommen hat, die Sklerodermiesymptome weniger als 4 Jahre vorhanden sind.

Ein prognostisch günstiger Faktor ist die weiße Hautfarbe. Bei der schwarzen Bevölkerung, die an einer Sklerodermie leidet, ist die Gefahr, eine renale Krise zu erleiden, viermal höher als bei den Weißen. Günstig ist, wie häufig bei der Sklerodermie, das weibliche Geschlecht und das Hautbefallsmuster Typ I und Typ II, also der Befall

der Akren, der Spitzen der Extremitäten. Positiv ist auch der Nachweis des scl-70 Antikörpers und der Nachweis des Antizentromerantikörpers.

Als prognostisch ungünstig ist die Dauer der Sklerodermie unter 4 Jahren zu bewerten bei einem schnell progredienten Krankheitsverlauf, die dunkle Hautfarbe, das männliche Geschlecht und ein Antikörpermuster, das mit hoher Häufigkeit vorkommt, die sogenannten Anti-RNA-Polimerase-3-Antikörper, die in den letzten Jahren erst entdeckt wurden und mit der Sklerodermie assoziiert werden konnten.

Ungünstige Faktoren und bei der Erkrankung ein Signal zum Aufpassen sind neu auftretende Krampfanfälle - das ist ein Hinweis, das sich möglicherweise eine schwere renale Beteiligung einstellt - dann die sogenannte mikroangiopatische hämolytische Anämie, eine Anämie, die in den kleinen Gefäßen stattfindet, weil es in den kleinen Gefäßen zur Zusammenklumpung roter Blutkörperchen und anschließender Auflösung, also der Hämolyse der roten Blutkörperchen kommt. Auffällige Veränderungen sind die Trombozytopenie - ein Abfall der Blutplättchen - und ein neu auftretender Pericarderguss.

Was passiert bei dieser renalen Krise, wie soll man sich das vorstellen? Irgendwo in den Gefäßwänden kommt es zum Aufbrechen von Gefäßwandstrukturen, von entzündlicher Beteiligung von Gefäßwandstrukturen. Das Bindegewebe der Gefäße - das ist der klassische Anteil der Sklerodermie - wird verletzt, die Gefäßwand ist in ihrer Integrität gestört.

Diese Gefäßwandverletzung will der Körper reparieren. Und immer, wenn der Körper etwas repariert, ist an diesem Reparaturvorgang Fibrin beteiligt. Fibrin ist Bestandteil unseres Gerinnungssystems, der Bestandteil, der hilft, bei Wunden die Blutstillung zu fördern, indem ein Netz gesponnen wird, in dem sich die Blutplättchen fangen können. Es kommt zur Fibrinproduktion und zur Zusammenballung der Blutplättchen. Diese Zusammenballung führt aber dazu, dass auch rote Blutkörperchen mit einbezogen werden in dieses Gespinnst, die anschließend in kleinen Gefäßen zerstört und aufgelöst werden.

Die Gefäßwand bleibt aber bei dieser Veränderung nicht unbeteiligt. Bei diesem Reparaturvorgang kommt es zu einer Verdickung des Gefäßes nach innen. Die Gefäßwandverletzung führt zu einer Einengung des vorhandenen Lumens. Jetzt gibt es eine ganze Menge Faktoren, die außer dieser Lumeneinengung des Gefäßes auch dazu führen können, dass durch dieses Gefäß weniger Blut fließen kann. Wenn sich nun mehrere dieser Faktoren zusammenaddieren, so scheint es zu sein, dann wird dieser Prozess der renalen Krise induziert.

Mag sein, dass es einfach ein Blutdruckabfall ist aus schlechter Herzfunktion, ein vermindertes Herzminutenvolumen, ein Blutdruckabfall im Rahmen einer schweren Infektion. Medikamente, die zur Entzündungshemmung eingesetzt werden wie z.B. Voltaren® spielen eine ungünstige Rolle oder ein Patient macht eine banale Durchfallserkrankung durch und der Flüssigkeitsverlust führt zu einer Verminderung des Blutflusses. Dieser verminderte Blutfluss wird in der Niere wahrgenommen. Die Niere hat, wenn wir es aus unserer Entwicklungsgeschichte betrachten, eine Wächterfunktion. Wenn die Niere schlechter durchblutet ist, meint der Körper, findet irgendwo ein Blutverlust statt. Unsere klassische entwicklungsgeschichtliche Situation war, dass wir uns wahrscheinlich verletzt haben, wenn der Blutfluss abnahm. Diesem Blutverlust mußte entgegengewirkt werden.

Auf diesem Bild sehen Sie noch einmal ein zuführendes Gefäß zu diesem Glomerulum, dem Gefäßknäuel, und ein abführendes Gefäß. Zwischendrin steckt ein Apparat, der sogenannte juxtaglomeruläre Apparat, bestehend aus einem Polkissen und der

sogenannten makula densa. Hier findet sehr viel unserer Blutdruckregulation statt, weil in diesem Bereich ein Hormon gebildet wird, das Renin, das eines der zentralen Hormone unserer Blutdruckregulation ist.

Dieser juxtaglomeruläre Apparat reagiert auf den verminderten Blutfluss, indem er wächst und mit dem Wachstum dieses juxtaglomerulären Apparates kommt es zur vermehrten Produktion und Ausschüttung von Renin. Diese Reninvermehrung ist messbar, wobei man heute noch keine Marker hat, dass man sagen kann, bei diesem Patienten ist der Reninwert aufgrund des Beginns einer renalen Krise erhöht oder es sind andere Ursachen. Aber es führt zu einem zirkulus vitiosus. Renin steigert nun den Blutdruck, es führt zu einem raschen Blutdruckanstieg - einem Signal bei der renalen Krise. Der Bluthochdruck ist allerdings für die Niere gar nicht günstig. Durch den hohen Druck wird weiter der Blutfluss herabgesetzt.

Ein zweiter Weg führt - über das Renin getriggert - zu der Bildung eines zweiten Hormons, das Angiotensin. Das Angiotensin ist ein Hormon, das die Gefäße engstellt und es vermindert nochmal den Blutfluss. D.h. wir haben von zwei Richtungen eine ungünstige Entwicklung für die Niere.

Bis Mitte der achtziger Jahre war dieser Kreislauf schwer zu durchbrechen. Ab dieser Zeit kam eine neue medikamentöse Substanzgruppe in das therapeutische Regime, nämlich die sogenannten Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren. Diese Medikamentengruppe blockiert letztendlich die Wirksamkeit des Renins. Es ist ein weiterer Weg, bis das Renin wirkt, und einer dieser Schritte wird durch diese ACE-Inhibitoren blockiert. Mit diesen ACE-Inhibitoren ist die renale Krise beherrschbar, wenn es rechtzeitig eingesetzt wird. Renin wird zwar weiter ausgeschüttet, aber es wird unwirksam. Die Spirale in Richtung Bluthochdruck erfolgt nicht mehr. Der Angiotensinanstieg wird verhindert.

ACE-Inhibitoren sind auch zur Behandlung des Bluthochdrucks im Einsatz, es sind blutdrucksenkende Medikamente per se. Sie sind im Gebrauch bei Patienten mit Nierenerkrankungen, um die Eiweißausscheidung zu vermindern, indem man von den Nierenfilterchen den Druck etwas wegnimmt. Wenn ich einen Filter mit weniger Druck anströme, dann presse ich auch weniger große Bestandteile durch einen nicht mehr ganz intakten Filter hindurch. Ich habe also für Patienten mit renaler Beteiligung eine medikamentöse Option mit den ACE-Inhibitoren, sodass der Weg Richtung renale Krise sehr viel seltener stattfindet.

Wo endet die renale Krise? Sie endet normalerweise in einer Zerstörung der Niere, die zur Dialysepflichtigkeit führt, wobei die Begleitsymptome wie Bluthochdruck mit seinen Organschädigungen im Verlauf damit allerdings noch nicht behoben sind.

Es gibt einige neue Medikamente, die in der gleichen Richtung arbeiten. Es gibt heute gegen das Angiotensin zwei direkte Inhibitoren, deren Wirksamkeit bei Sklerodermie noch nicht ausreichend bewiesen ist. Wir werden also für die therapeutische Strategie auf die ACE-Inhibitoren zurückgreifen. Es gibt bei den ACE-Inhibitoren eine Nebenwirkung, die besonders bei Patienten, die auch noch eine pulmonale Beteiligung haben, sich ungünstig auswirken kann. ACE-Inhibitoren haben als Nebenwirkung bei fast 10% der Patienten einen nicht beeinflussbaren Husten. D.h. diese Patienten leiden unter Hustenattacken und bei denen muss man sich die Nützlichkeit gegen diese Nebenwirkung überlegen.

Die renale Beteiligung bei der systemischen Sklerodermie ist mit fast 50% nicht selten. Es gilt Ähnliches wie bei allen Organbeteiligungen: Je subtiler man einen Patienten untersucht, desto mehr Organbeteiligungen wird man bei der progressiv systemischen Sklerodermie finden. Aber das Problem bei dem Zielorgan Niere ist behandelbar. Es ist

mit einem modernen, relativ nebenwirkungsarmen Medikament behandelbar, wenn ich die Patienten, die diese Hustenproblematik haben, wegnehme. Die renale Krise, die früher gefürchtet war, sollte in der Zusammenschau zwischen Ihnen als wachen Patienten, der schnell Veränderungen merkt und ärztlicher Kontrolle eine Komplikation bleiben, die seltener wird.

Dr. med. Walter Kilchenstein

Kreiskrankenhaus Wasserburg/Inn

Internistische Abteilung

Krankenhausstr. 2

83512 Wasserburg/Inn