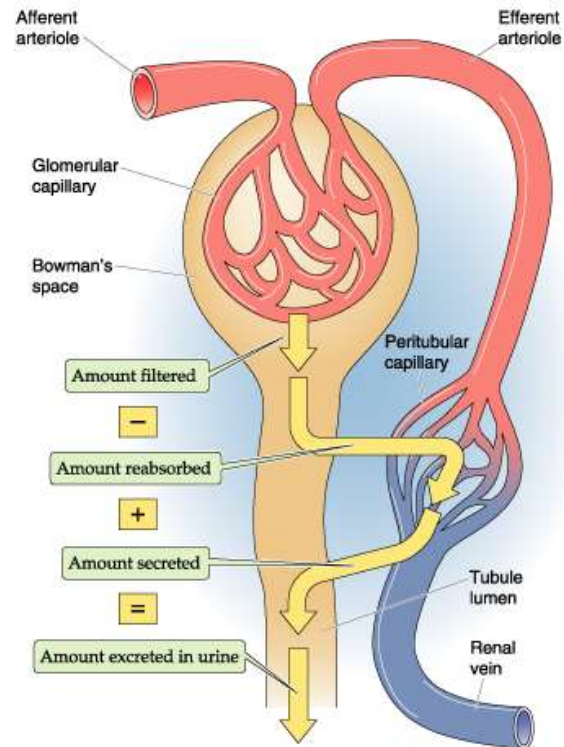
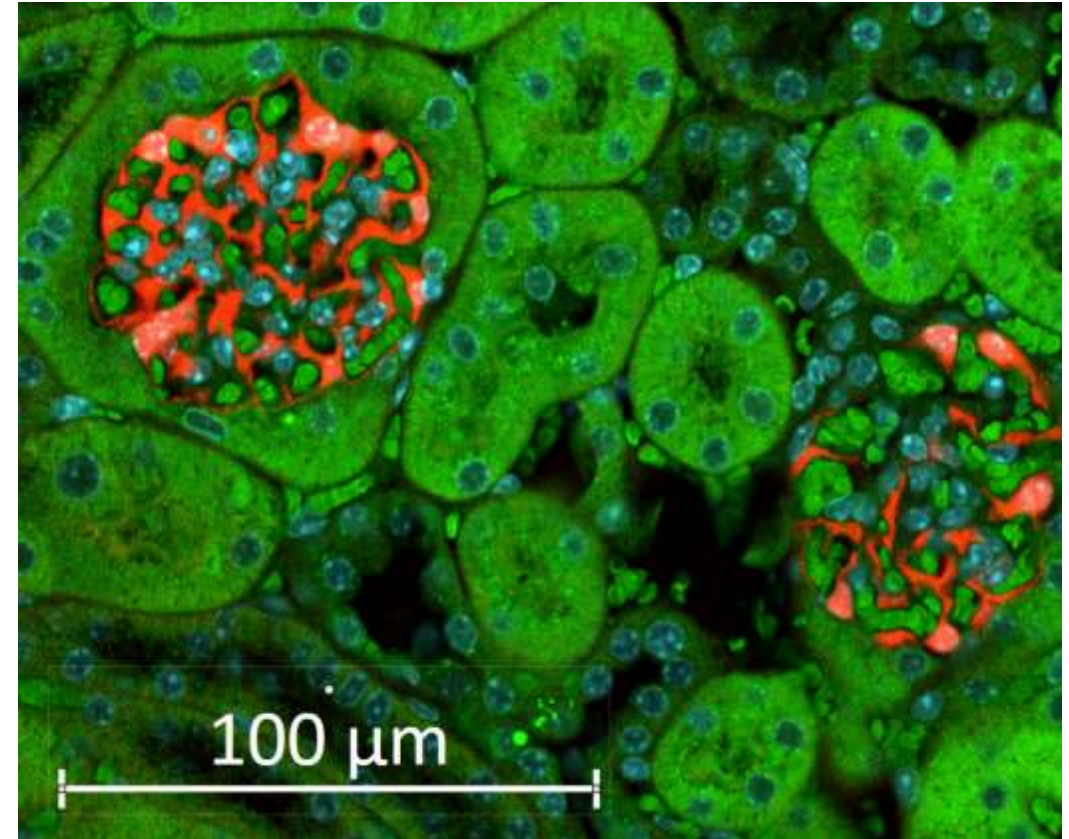
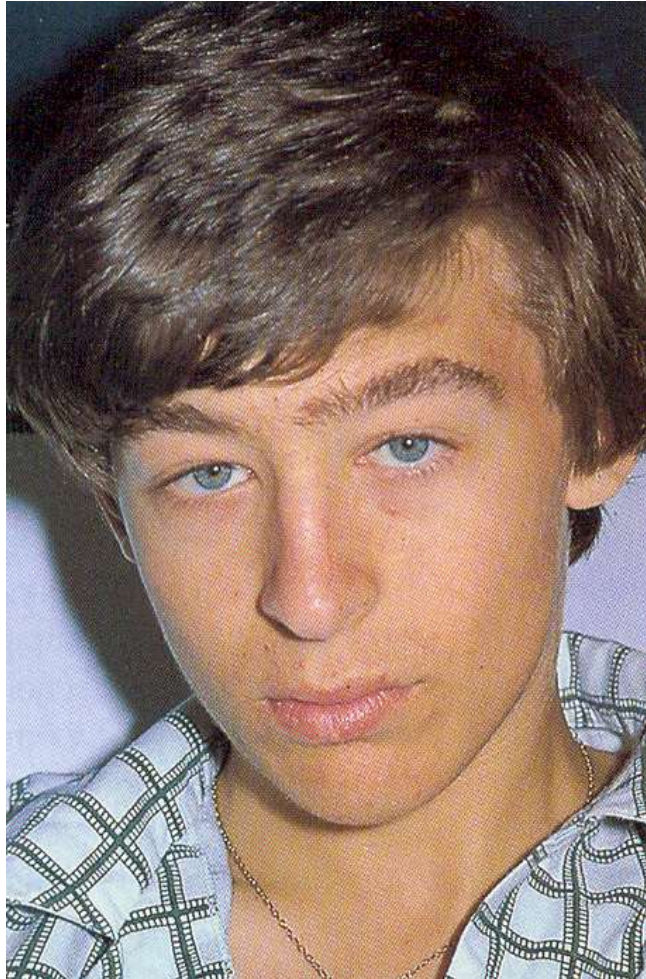


Pathophysiologie der chronischen Niereninsuffizienz



Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.





Anamnese:

- Leistungseinschränkung
- Müdigkeit
- Hautjucken

klin. Befund:

- Hautkolorit: schmutzigbraun
- Schleimhäute: blaß
- schmale Lidspalte
- angedeutete Schwellungen der Augensäcke

paraklin. Befunde:

- BD 165/95 mmHg
- leichte Proteinurie
- Plasma-Kreatinin 18 mg/dl
- Plasma-pH 7,08
- Hb: 4,6 g/dl

Diagnose:

- Urämie / chronische Niereninsuffizienz

Komplexe pathophysiologische Reaktionen der Niere

- **Chronische Niereninsuffizienz**

Def.: Chronische, häufig fortschreitende Einschränkung der Nierenfunktion
durch Ausfall funktionstüchtiger Nephrone (Filtrationsfläche ↓↓)

Ätiologie (Inzidenz)

- **Diabetische Nephropathie (> 40%)**
- **Hypertone vaskuläre Nephropathie (~ 25%)**
- **Chronische Glomerulonephritis (< 10%)**
- **Polyzystische Nephropathie (ca. 5%)**
- **Polyzystische Nephropathie**
- **Analgetikanephropathie**
- **Systemerkrankungen**
- **nicht klassifizierte Ursachen (ca. 15%)**

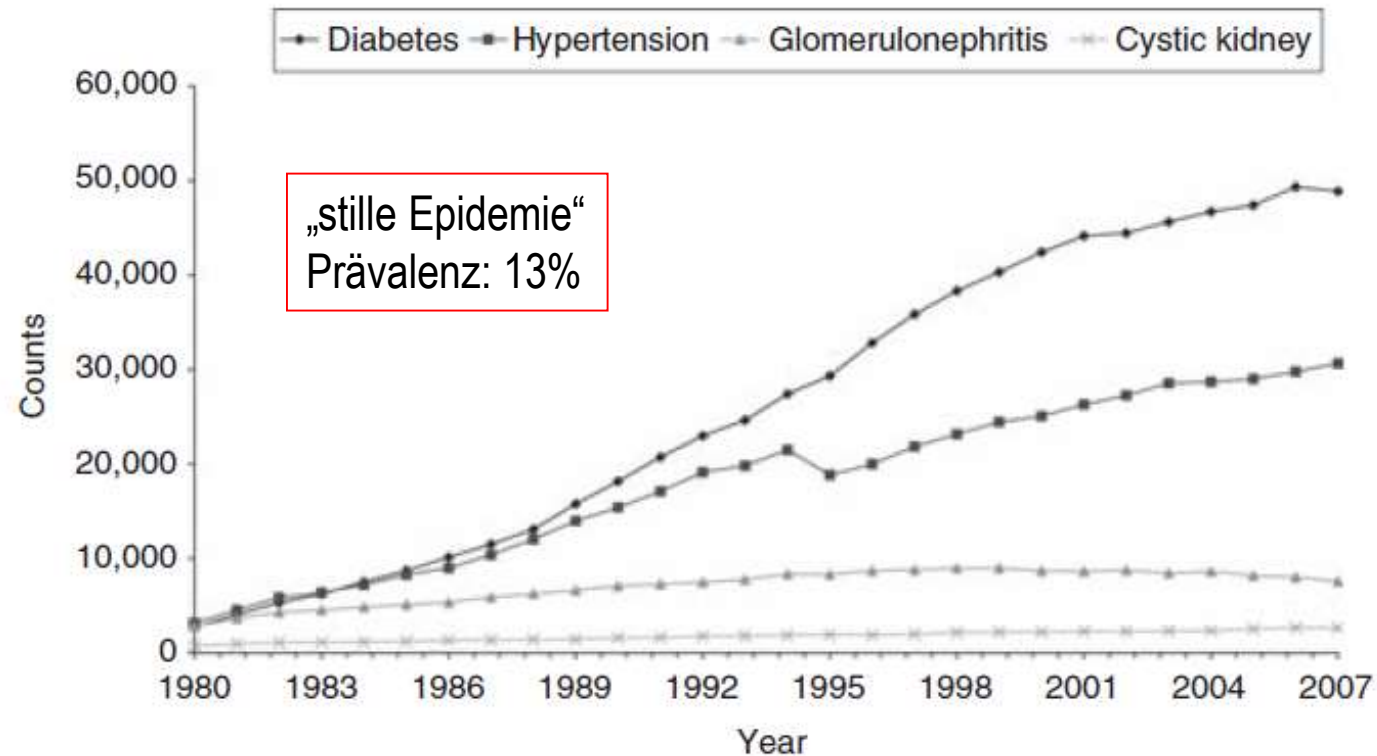
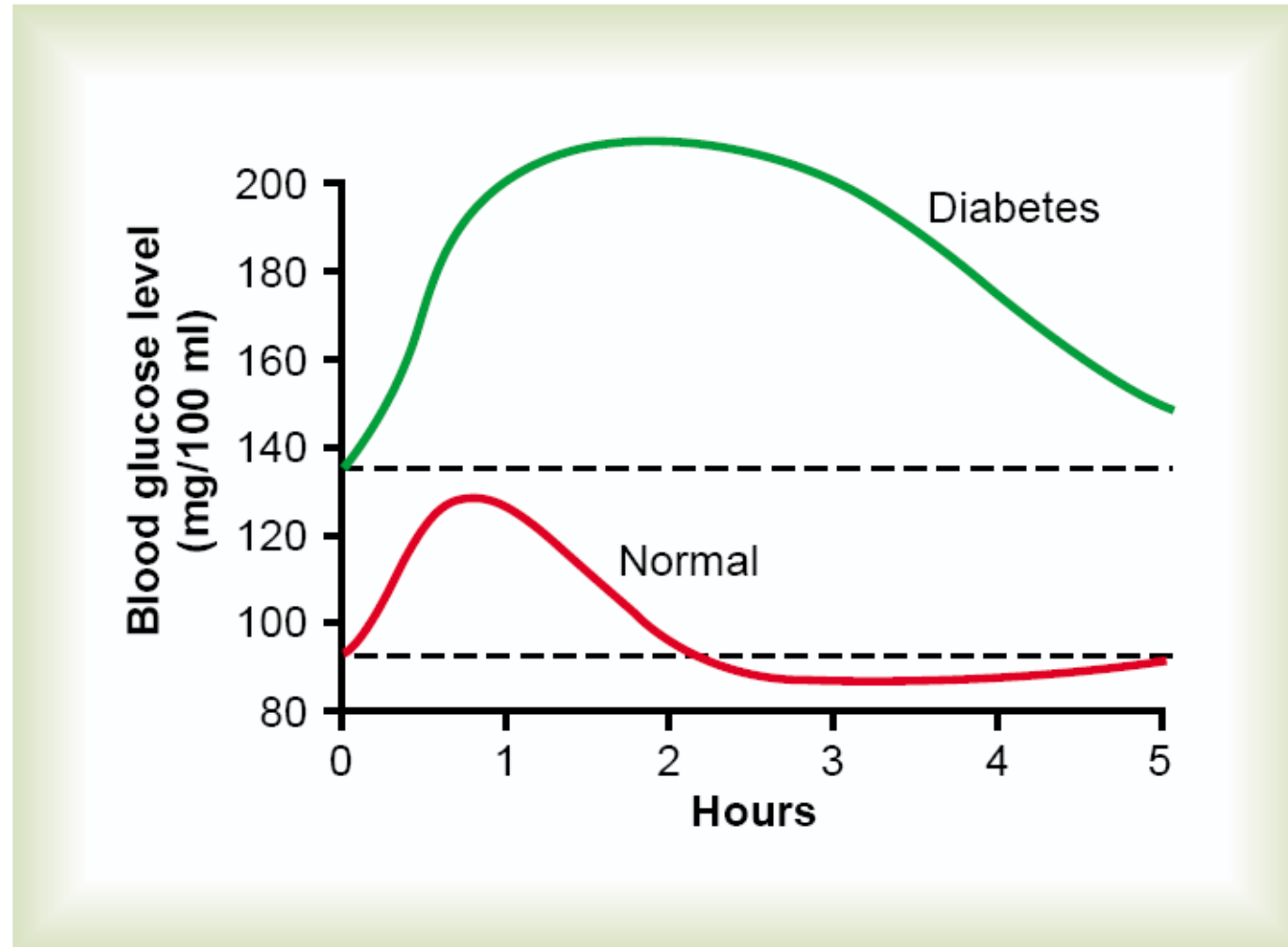
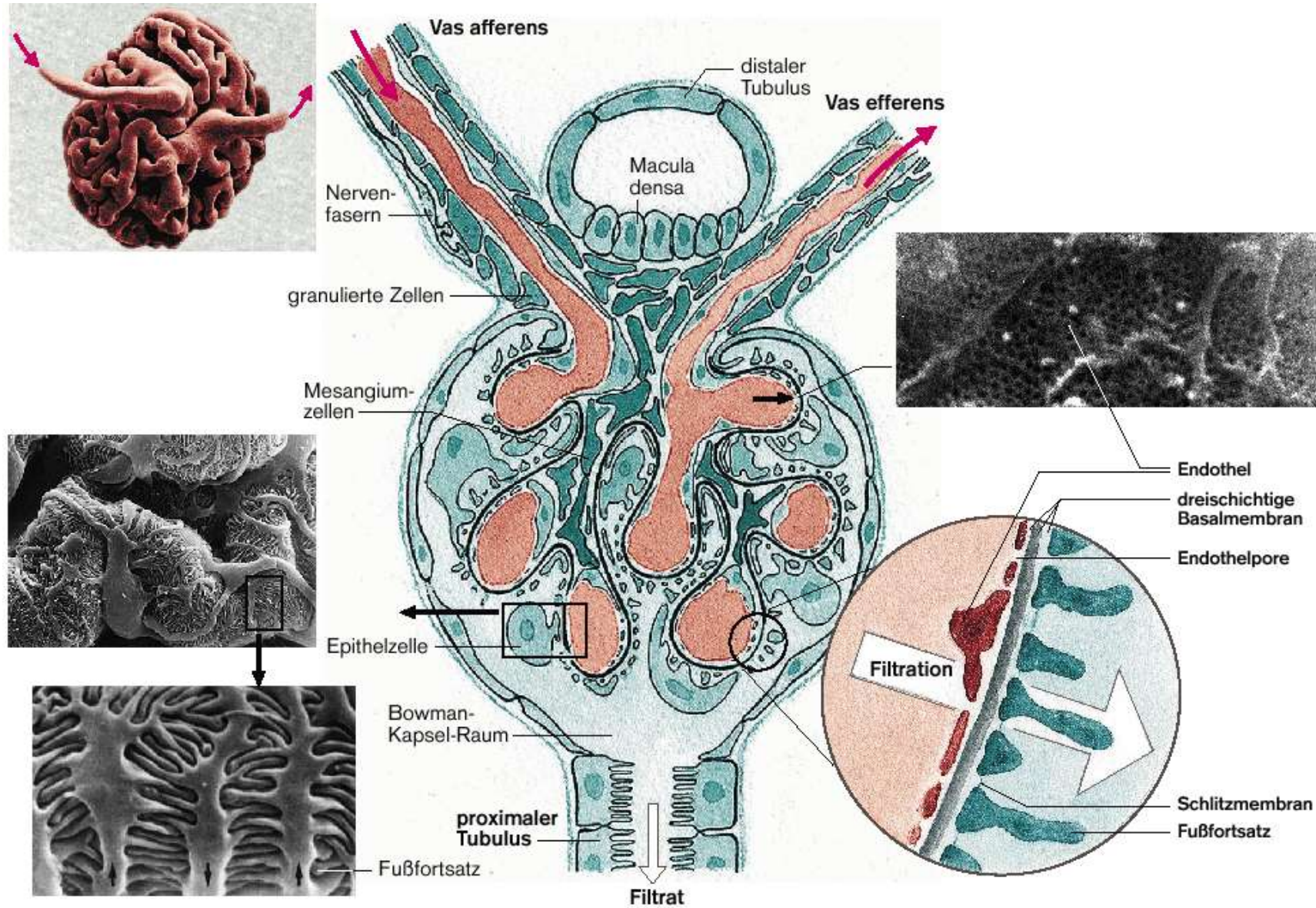


Figure 1 | Incidence of end-stage renal disease in the United States by diagnosis.⁵ USRDS, United States Renal Data System.

Glucose tolerance curve in a normal person and in a person with diabetes.



Glomerulus - Feinbau



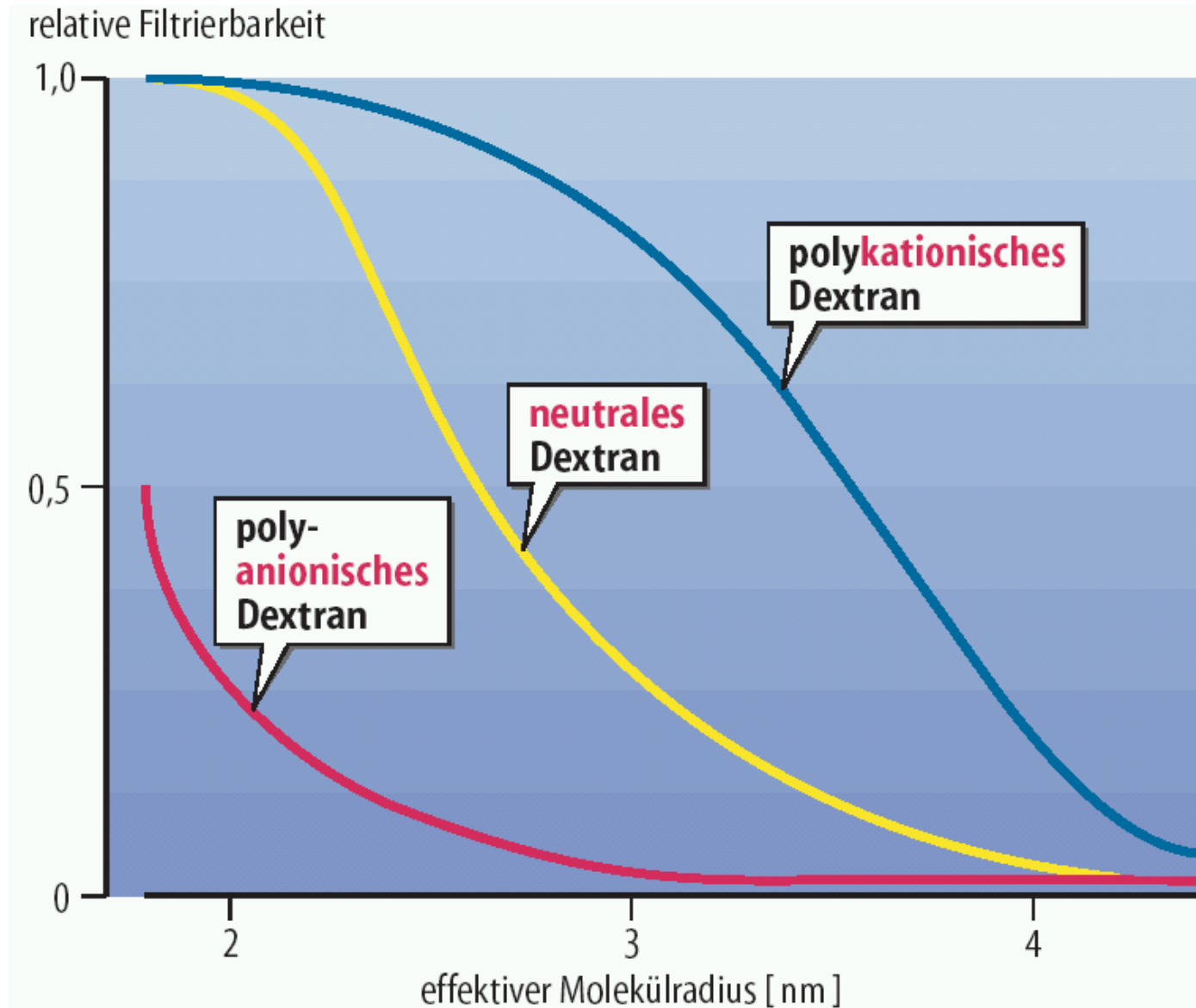
Plasma - Ultrafiltrat - Urin

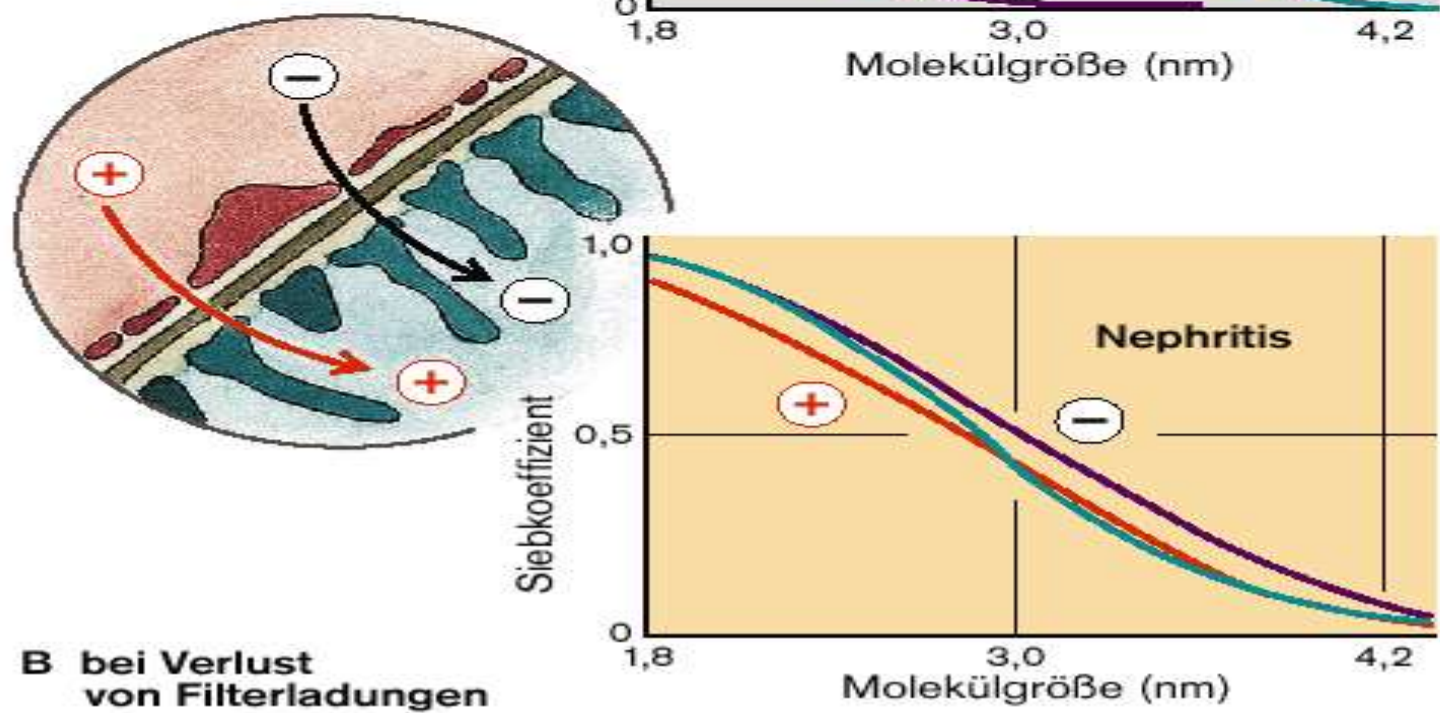
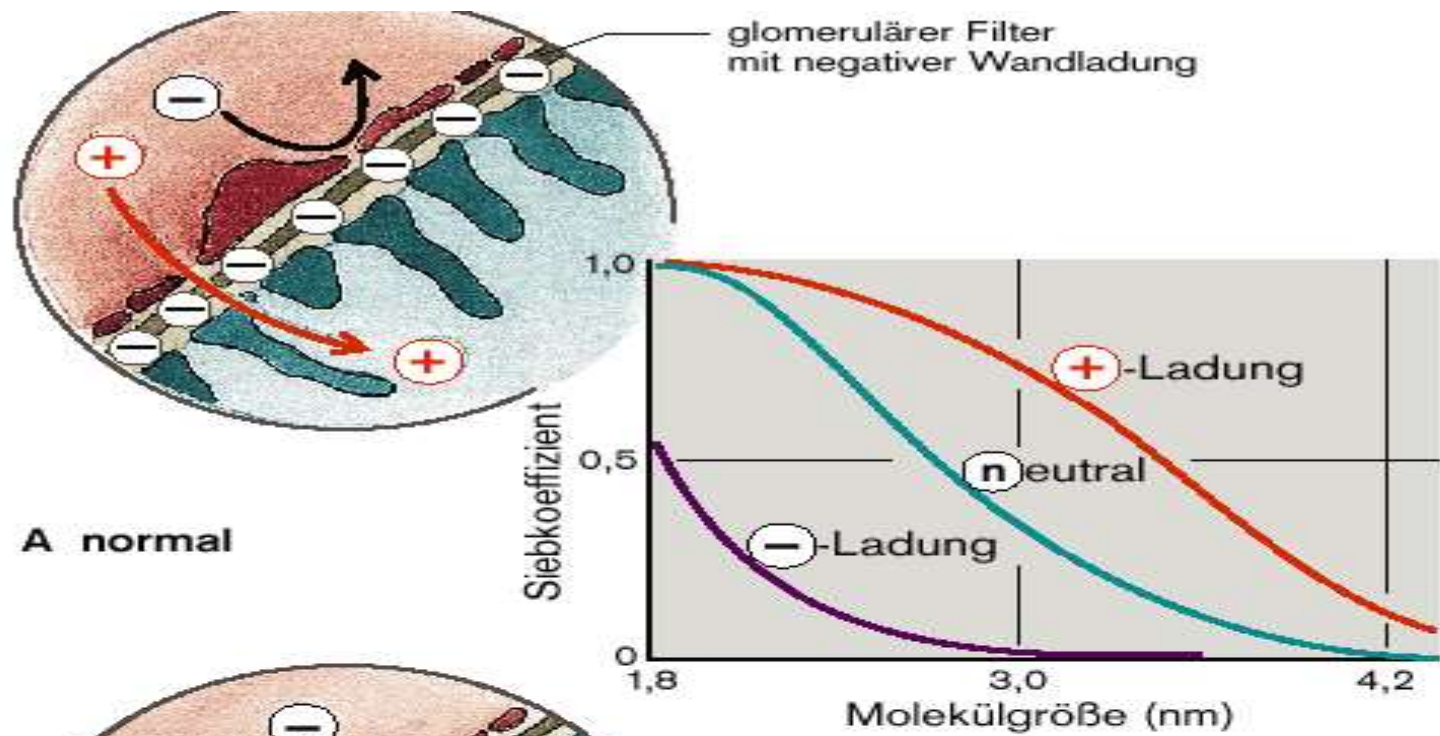
Stoff		$[X]_P$	$[X]_{UF}$	$[X]_U$
H ₂ O	(mmol/l)	~ 55 000	~ 55 000	~ 55 000
Na ⁺	“	142	144	10– 200
K ⁺	“	4	4	2– 50
Ca ²⁺	“	2,5	1,25	5– 10
Mg ²⁺	“	1,5	0,75	2– 18
Cl ⁻	“	103	114	10– 100
HCO ₃ ⁻	“	27	30	0– 25
Glukose	“	4	4	0– 0,5
Harnstoff	“	4,5	4,5	200– 400
Kreatinin	“	0,08	0,08	6– 10
Protein	(mg/l)	80 000	10	10– 30
Osmolalität		290	290	50– 1200
	(mosmol/kg)			
pH		7,4	7,4	5– 8

Property of the filter

Substance	Molecular weight (Da)	Radius (nm)	Filter coefficient
H ₂ O	18	0,1	1
Urea	60	0,16	1
Glucose	180	0.36	1
Saccharose	342	0,44	1
Inulin	5300	1,48	0,98
Myoglobin	17000	1,95	0,75
Hb	68000	3,25	0,03
Albumin	69000	3,55	<0,01

Glomeruläre Filtrierbarkeit

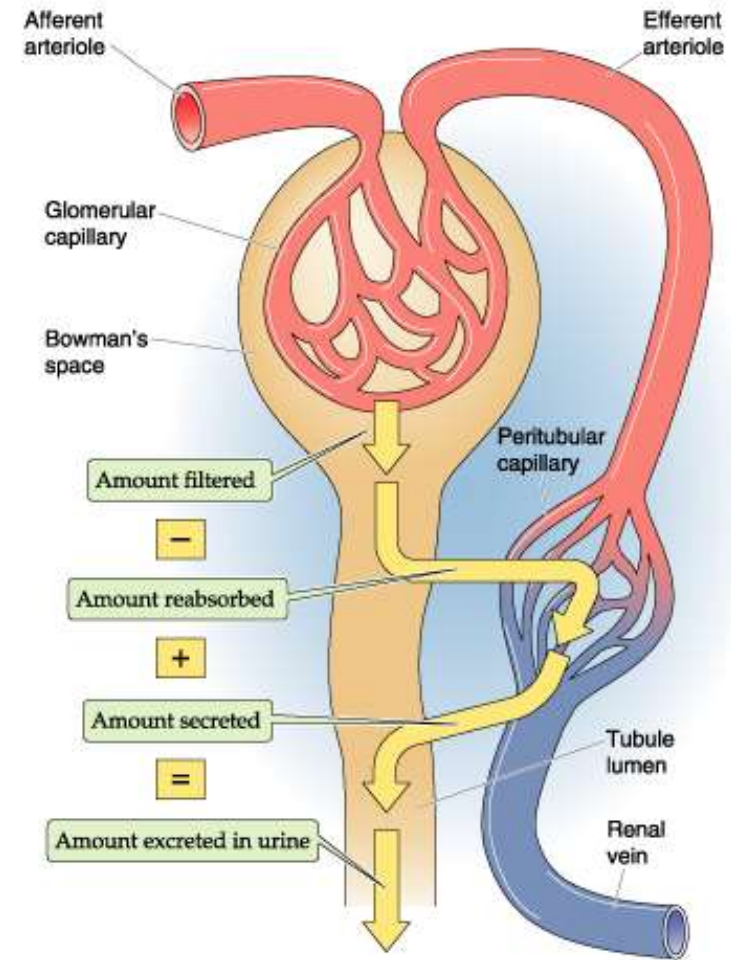




Funktionsanalyse

- Clearancemessung: Zentrale Bedeutung
- Clearance ist das Volumen an Flüssigkeit, das in einer bestimmten Zeit vollständig von einer Substanz gereinigt wird.

$$C_x = \frac{\dot{V}_U [X]_U}{[X]_P}$$



$$h_p = h_u$$

$$\left(\frac{h_p}{V_p} \right) \cdot V_p = \left(\frac{h_u}{V_u} \right) \cdot V_u$$

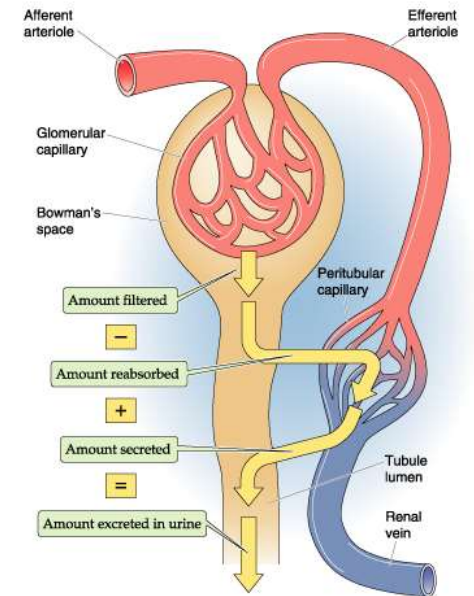
$$C_p \cdot V_p = C_u \cdot V_u$$

$$V_p = \frac{C_u \cdot V_u}{C_p}$$

Typische Clearancewerte

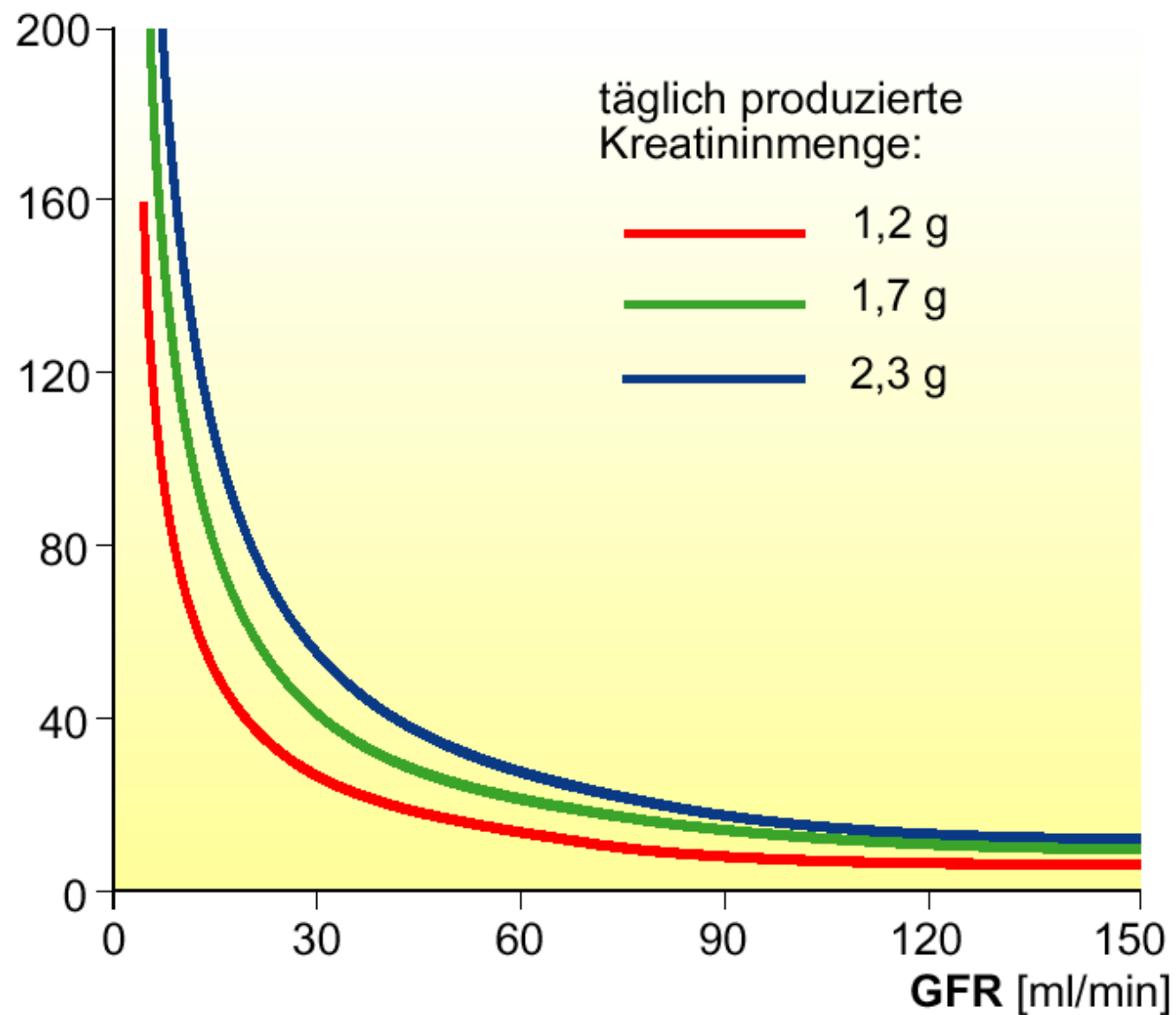
Meßsubstanz	Clearance (ml/min)
Glukose	0
Aminosäuren	0
Na ⁺	0,5
K ⁺	8
Harnstoff	75
Inulin (Kreatinin)	125
PAH	650

GFR
RPF

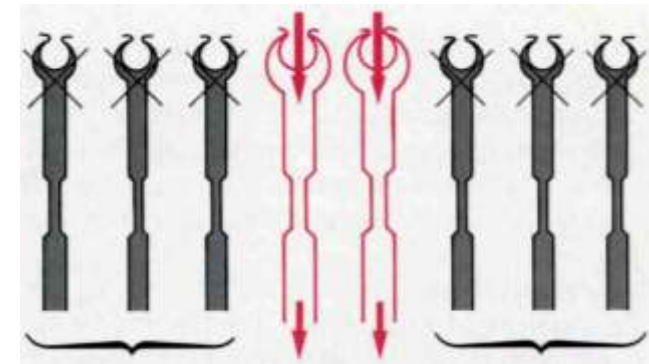
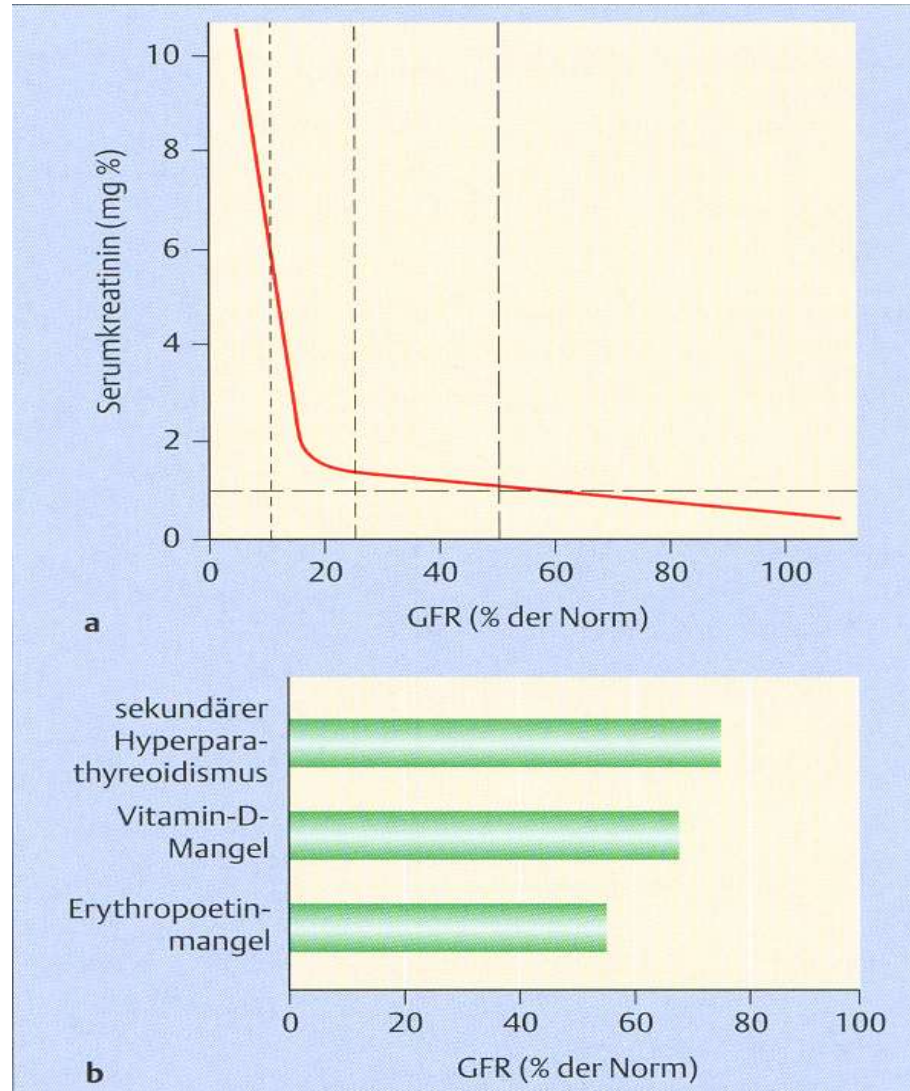


Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

Plasmakreatinin [mg/l]



Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz



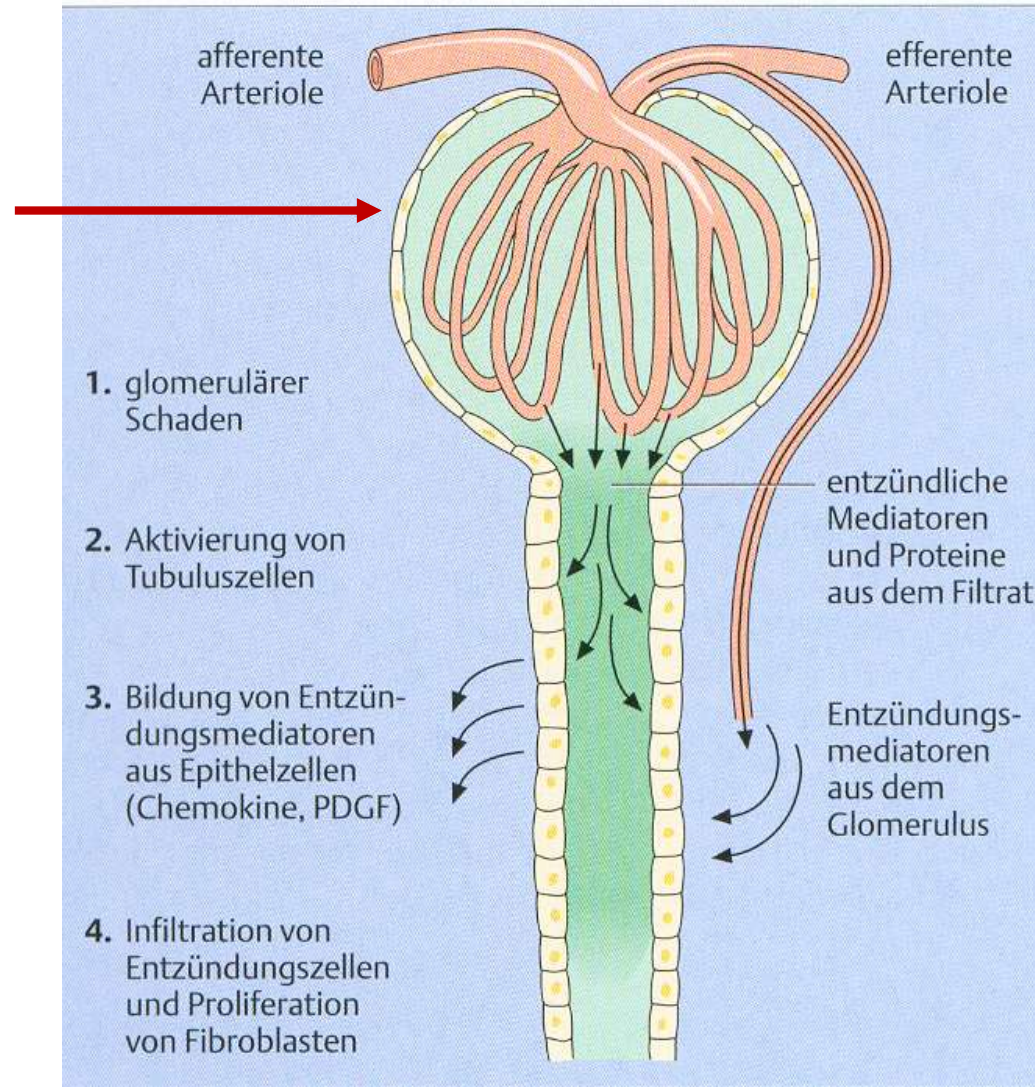
- Exkretionsfunktion → spät symptomatisch
- hormonelle Störungen → früh symptomatisch

Progression der chronischen Nierenerkrankung



Fortschreitende Fibrosierung des Nierenparenchyms

Hypertrophie
→ Hyperfiltration

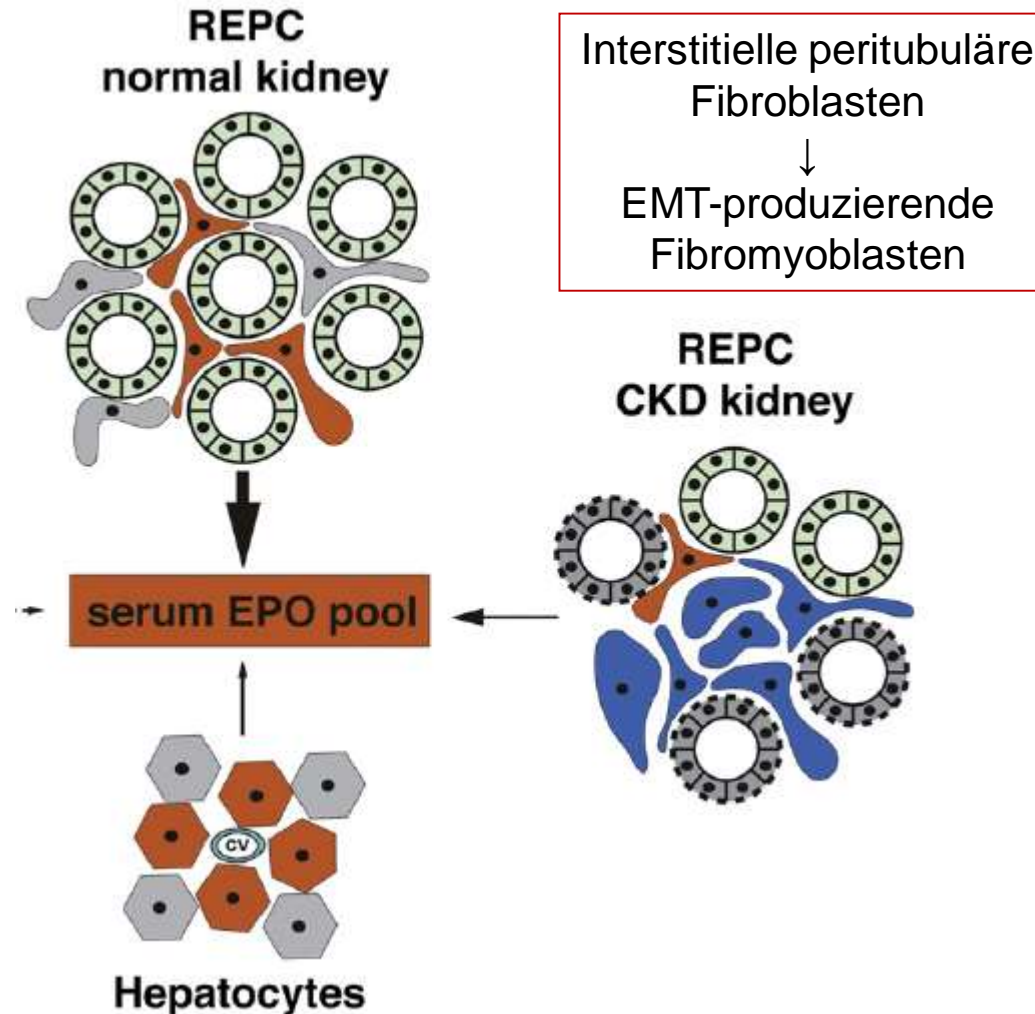


Progression der chronischen Nierenerkrankung



Renale Anämie: Frühzeitige REPC-Schädigung

Initialprozesse:

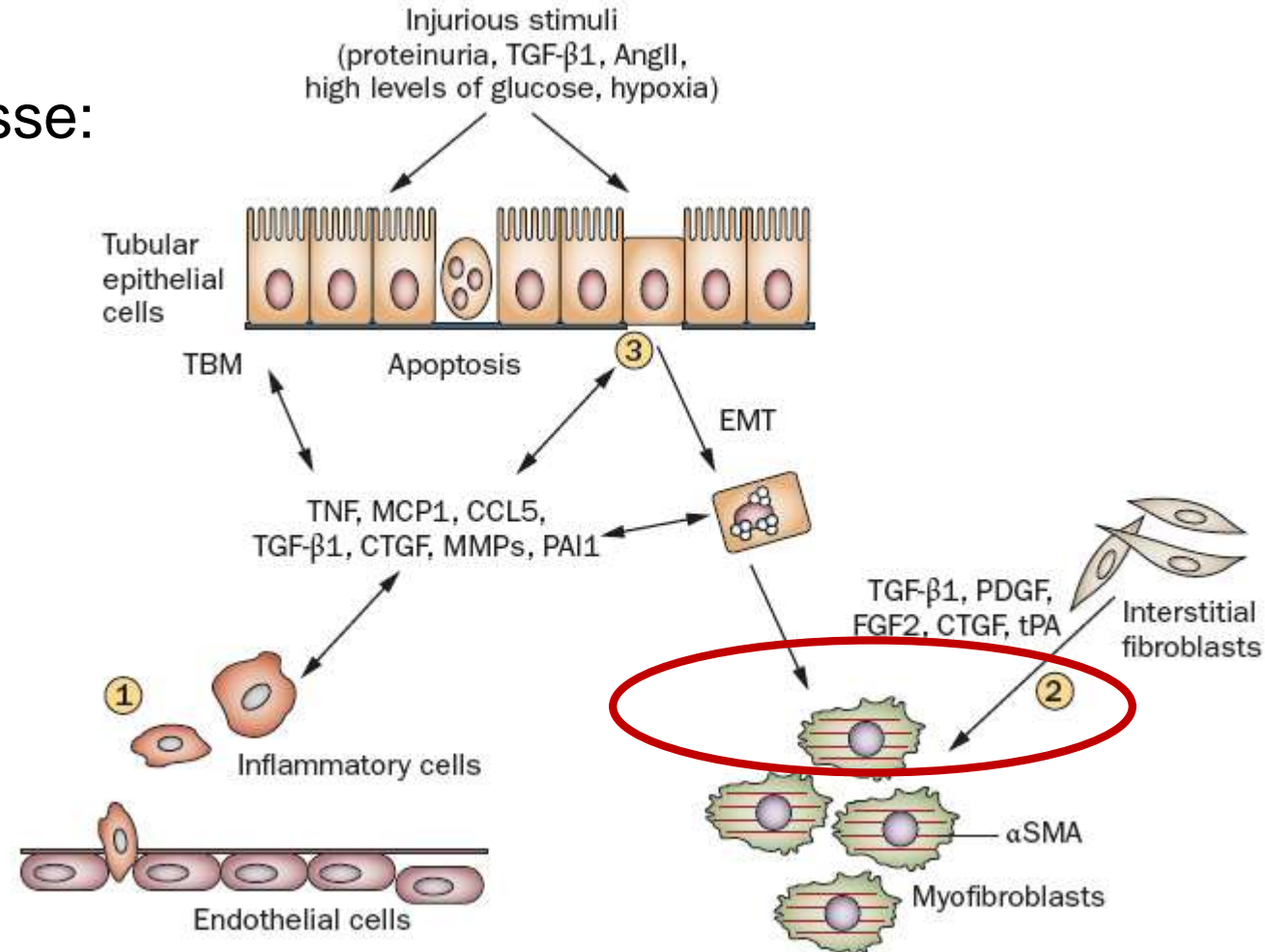


Progression der chronischen Nierenerkrankung



Umprogrammierung renaler Parenchymzellen

Initialprozesse:



EMT: Epithelial-mesenchymale Transition,

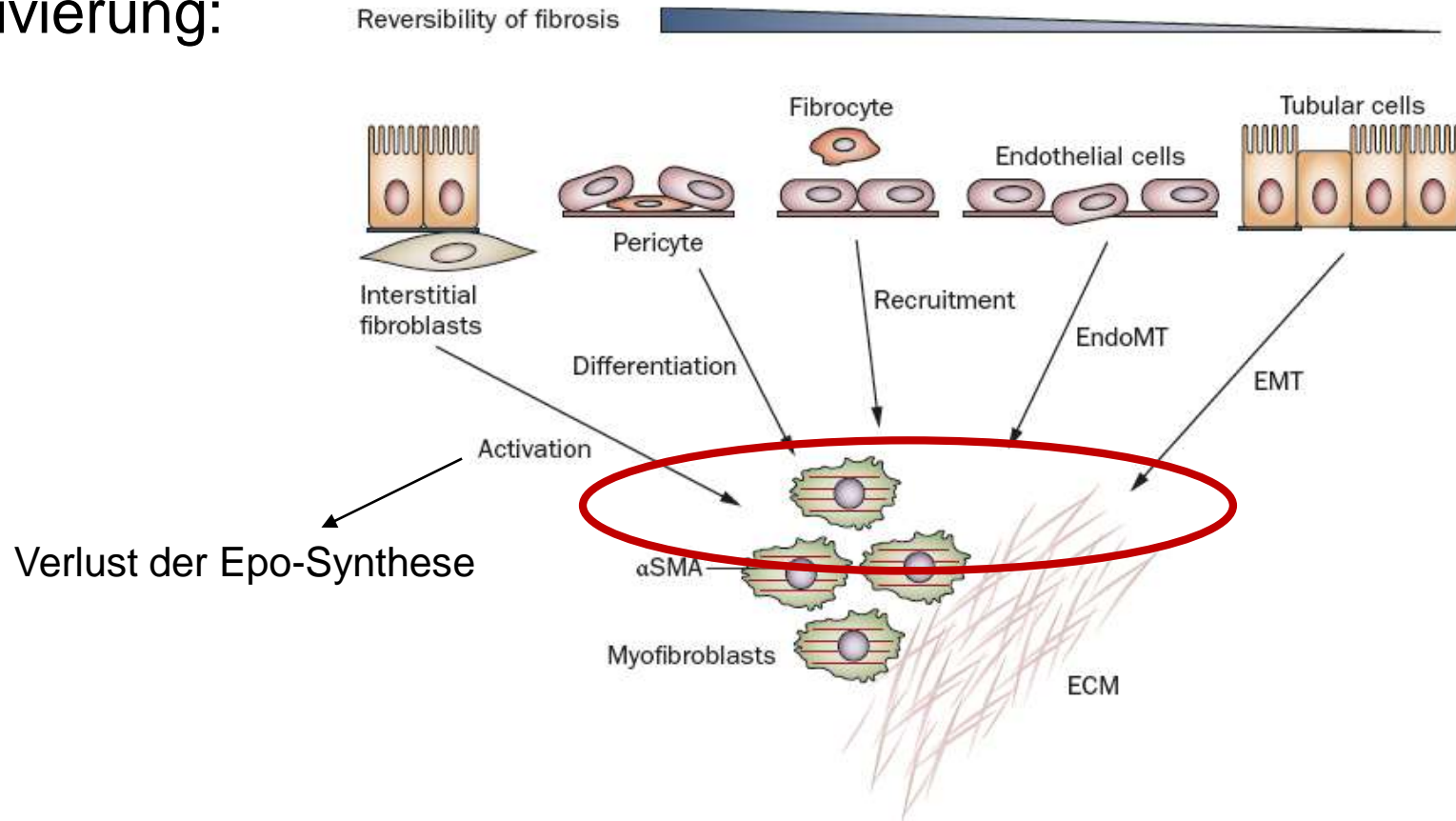
TBM: Tubuläre Basalmembran; α SMA: α Actin glatter Muskelzellen

Progression der chronischen Nierenerkrankung



Fortschreitende Fibrosierung des Nierenparenchyms

Aktivierung:



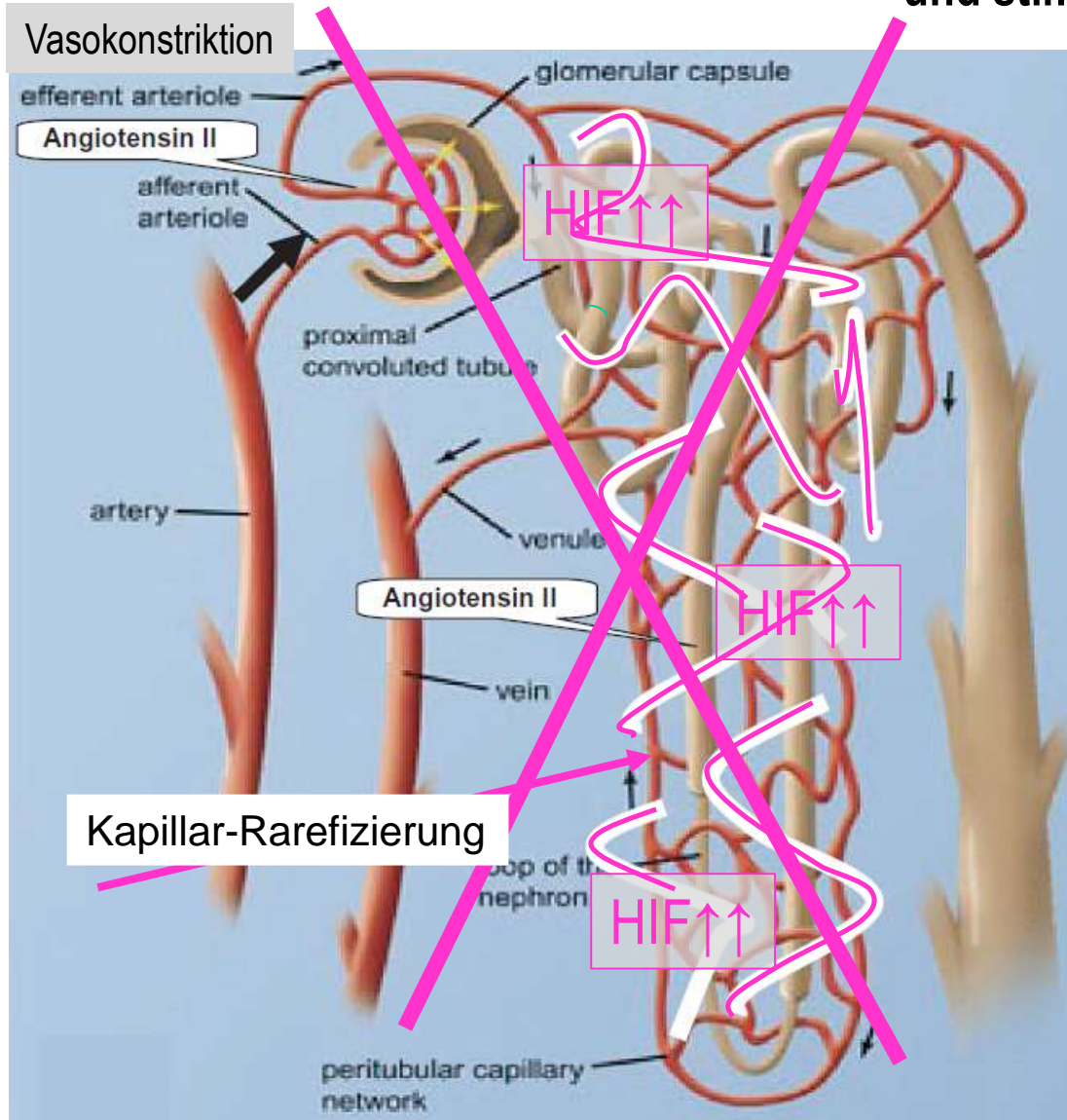
ECM: Extracelluläre Matrix (Kollagen I, III, Fibronectin u.a.), α SMA: α Actin glatter Muskelzellen

EMT: Epithelial-mesenchymale Transition, EndoMT: Endothelial-mesenchymale Transition

Progression der chronischen Nierenerkrankung

Chronische Hypoxie aktiviert HIF, führt zur Kapillarverödung

und stimuliert Fibrose → Nephronverlust

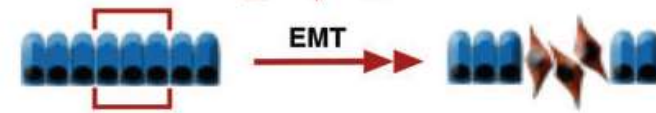


Chronische Hypoxie
Vasokonstriktion/Glomerulosklerose

HIF-Expression

EMT

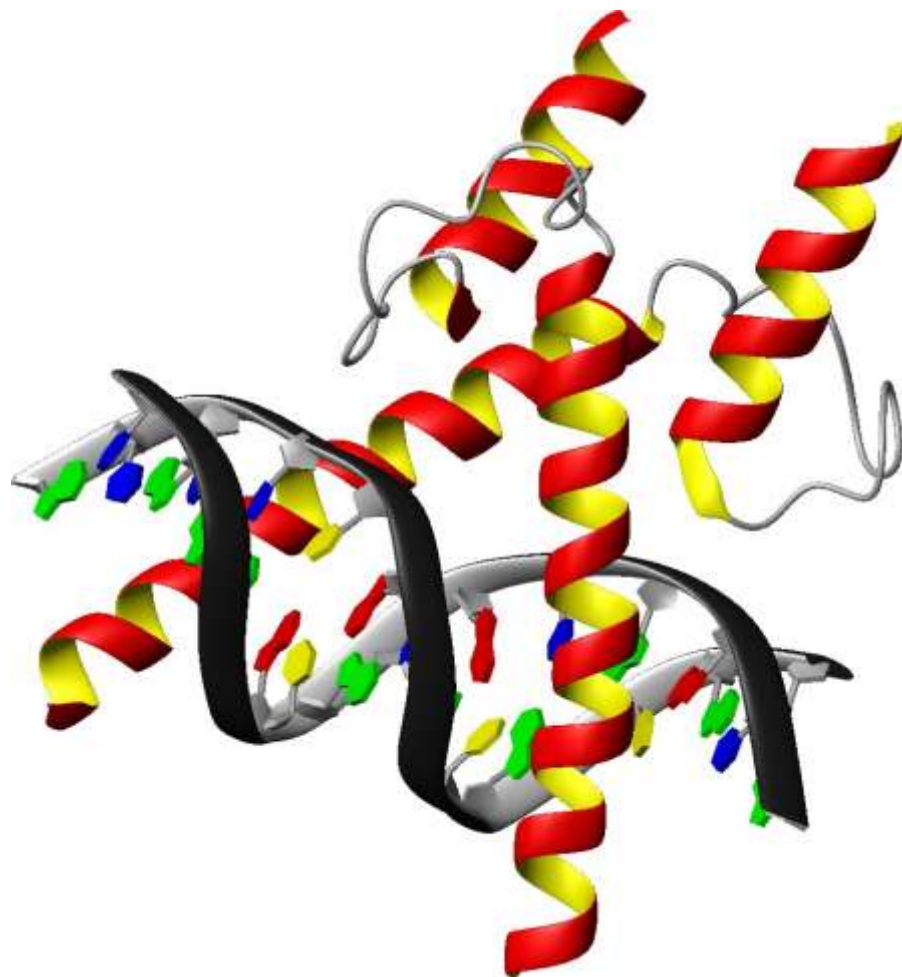
(Umwandlung:
Epitelzellen → Mesenchymzellen
=Myofibroblasten)



Extrazelluläre Matrix↑↑
(Kollagen↑↑)

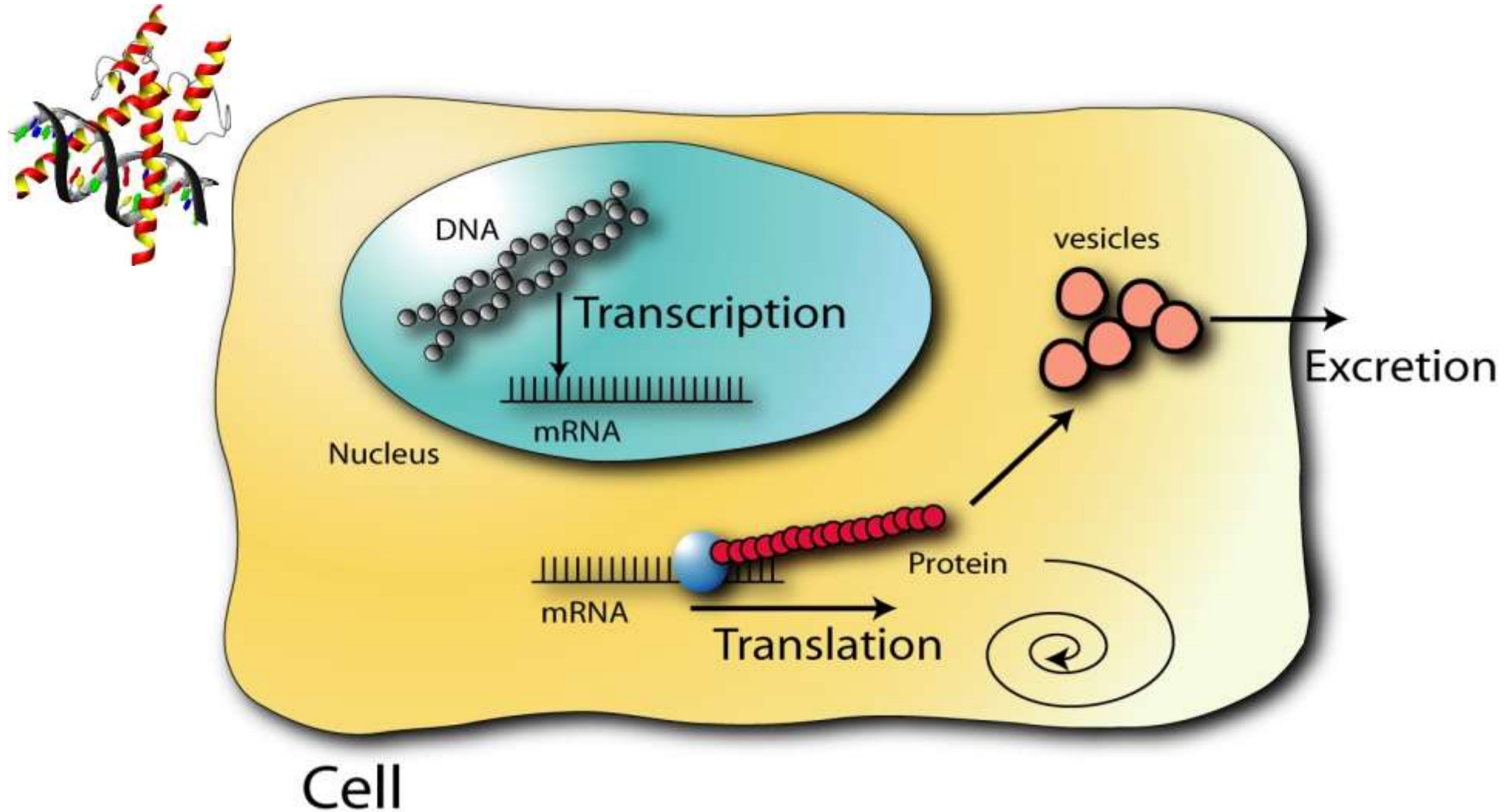
HIF: Hypoxie-induzibler Faktor EMT:endothelial→mesenchymale Transition)

Hypoxia inducible factor (HIF1-alpha) [1995]

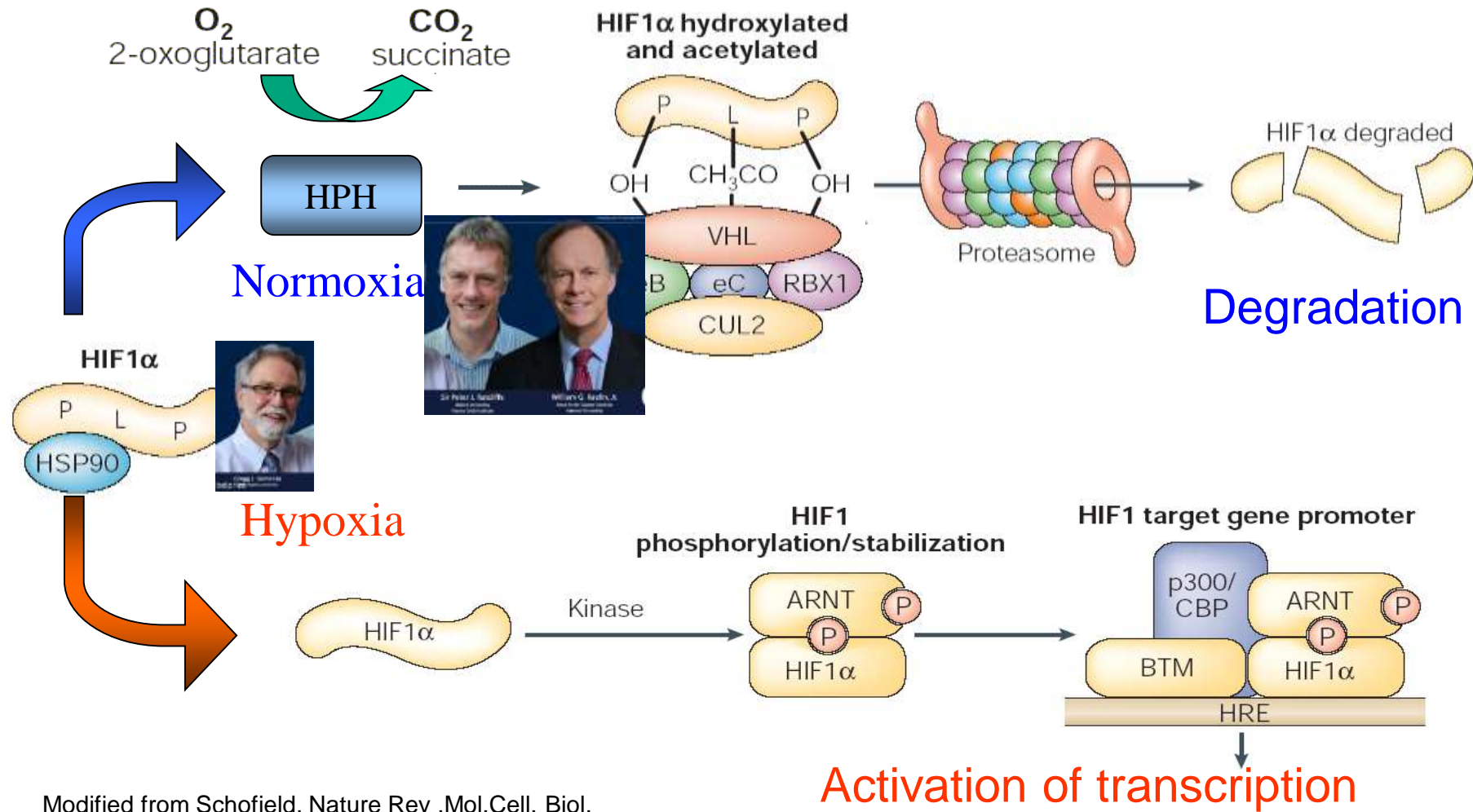


PDB_ID: 1d7g, <http://www.rcsb.org>

Transkriptions Faktor



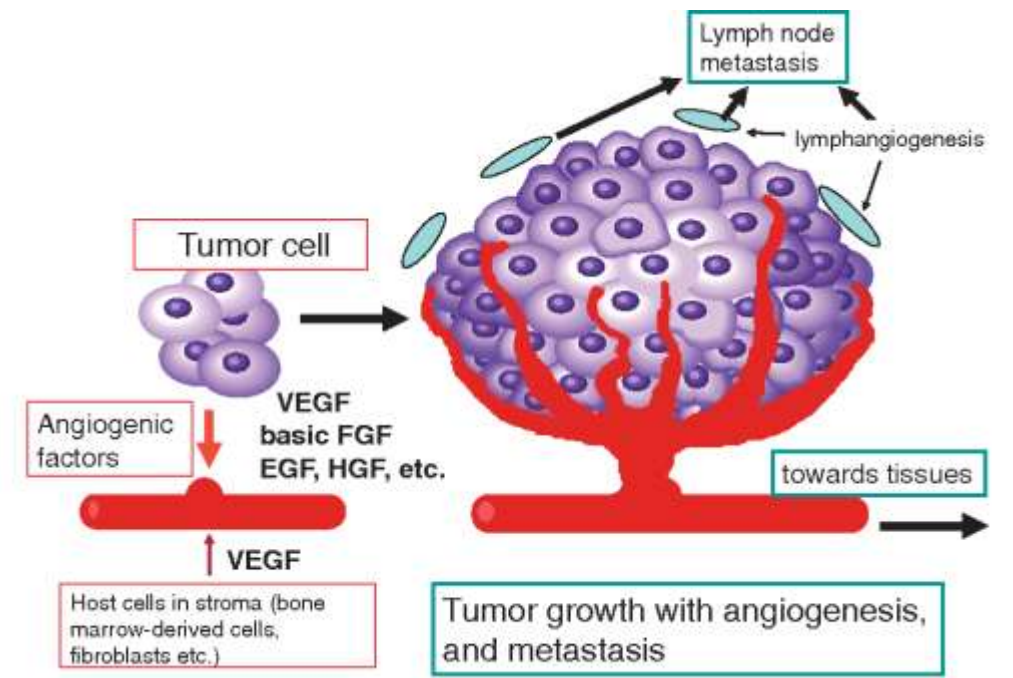
Oxygen dependent HIF1-alpha Signaling



HIF1- Zielgene

Table 1 | Hypoxia-inducible factor 1 (HIF1) target genes

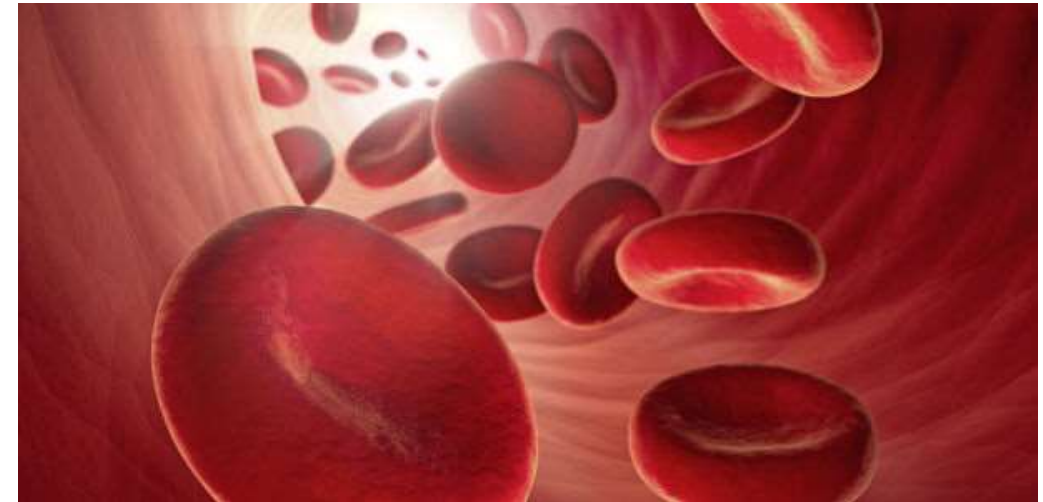
Role	Gene product	References
Vasomotor control	Adrenomedullin (AM)	33
	Nitric oxide synthase 2 (NOS2)	35
	α 1B adrenergic receptor	36
	Endothelin 1 (ET1)	37
Angiogenesis	Vascular endothelial growth factor (VEGF)	29
	FLT1 (VEGF receptor 1, VEGFR1)	30
Erythropoiesis	Erythropoietin (EPO)	31
Iron metabolism	Transferrin	40
	Transferrin receptor	41
	Ceruloplasmin	42
Cell proliferation/ Cell cycle control	p21 (WAF1/CIP1)	188
	Insulin-like growth factor 2 (IGF2)	44
	IGFBP1, IGFBP2, IGFBP3	44,45
Cell death	NIP3, NIX	27,28
Energy metabolism	Glucose transporters 1 and 3 (GLUT1, GLUT3)	32
	Prolyl-4-hydroxylase α 1	34
	Phosphofructokinase L	48
	Lactate dehydrogenase A	48
	Aldolases A and C	48
	Pyruvate kinase M	48
	Enolase 1	48
	Hexokinases 1 and 2	12
	Glyceraldehyde phosphate dehydrogenase (GAPDH)	50
	Miscellaneous	Plasminogen activator inhibitor (PAI1)
Transforming growth factor β 3 (TGF β 3)		39
p35srj		43
Haem oxygenase 1		46
Adenylate kinase 3		47
Phosphoglycerate kinase 1		48
Carbonic anhydrase 9		49
RTP801		51



HIF1- Zielgene

Table 1 | **Hypoxia-inducible factor 1 (HIF1) target genes**

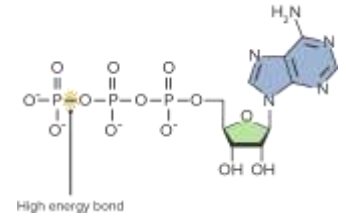
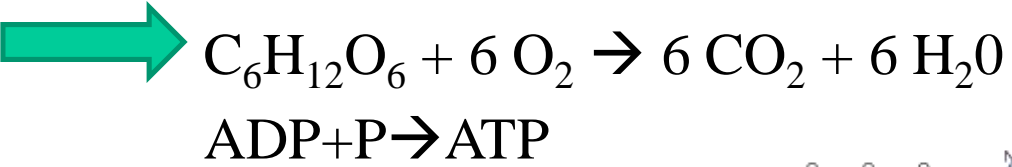
Role	Gene product	References
Vasomotor control	Adrenomedullin (AM)	33
	Nitric oxide synthase 2 (NOS2)	35
	α 1B adrenergic receptor	36
	Endothelin 1 (ET1)	37
Angiogenesis	Vascular endothelial growth factor (VEGF)	29
	FLT1 (VEGF receptor 1, VEGFR1)	30
Erythropoiesis	Erythropoietin (EPO)	31
Iron metabolism	Transferrin	40
	Transferrin receptor	41
	Ceruloplasmin	42
Cell proliferation/ Cell cycle control	p21 (WAF1/CIP1)	188
	Insulin-like growth factor 2 (IGF2)	44
	IGFBP1, IGFBP2, IGFBP3	44,45
Cell death	NIP3, NIX	27,28
Energy metabolism	Glucose transporters 1 and 3 (GLUT1, GLUT3)	32
	Prolyl-4-hydroxylase α 1	34
	Phosphofructokinase L	48
	Lactate dehydrogenase A	48
	Aldolases A and C	48
	Pyruvate kinase M	48
	Enolase 1	48
	Hexokinases 1 and 2	12
	Glyceraldehyde phosphate dehydrogenase (GAPDH)	50
	Miscellaneous	Plasminogen activator inhibitor (PAI1)
Transforming growth factor β 3 (TGF β 3)		39
p35srj		43
Haem oxygenase 1		46
Adenylate kinase 3		47
Phosphoglycerate kinase 1		48
Carbonic anhydrase 9		49
RTP801		51



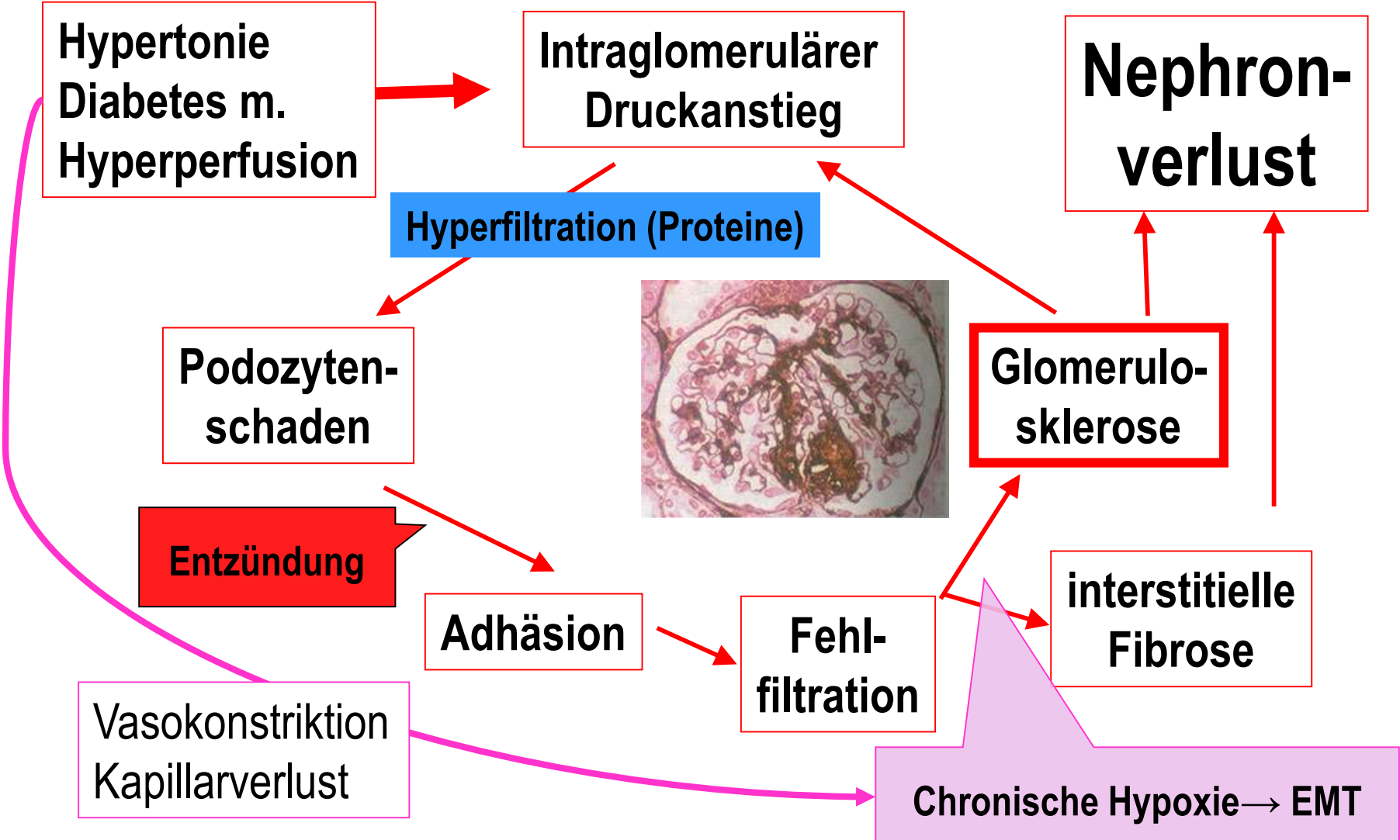
HIF1- Zielgene

Table 1 | **Hypoxia-inducible factor 1 (HIF1) target genes**

Role	Gene product	References
Vasomotor control	Adrenomedullin (AM)	33
	Nitric oxide synthase 2 (NOS2)	35
	α 1B adrenergic receptor	36
	Endothelin 1 (ET1)	37
Angiogenesis	Vascular endothelial growth factor (VEGF)	29
	FLT1 (VEGF receptor 1, VEGFR1)	30
Erythropoiesis	Erythropoietin (EPO)	31
Iron metabolism	Transferrin	40
	Transferrin receptor	41
	Ceruloplasmin	42
Cell proliferation/ Cell cycle control	p21 (WAF1/CIP1)	188
	Insulin-like growth factor 2 (IGF2)	44
	IGFBP1, IGFBP2, IGFBP3	44,45
Cell death	NIP3, NIX	27,28
Energy metabolism	Glucose transporters 1 and 3 (GLUT1, GLUT3)	32
	Prolyl-4-hydroxylase α 1	34
	Phosphofructokinase L	48
	Lactate dehydrogenase A	48
	Aldolases A and C	48
	Pyruvate kinase M	48
	Enolase 1	48
	Hexokinases 1 and 2	12
	Glyceraldehyde phosphate dehydrogenase (GAPDH)	50
	Miscellaneous	Plasminogen activator inhibitor (PAI1)
Transforming growth factor β 3 (TGF β 3)		39
p35srj		43
Haem oxygenase 1		46
Adenylate kinase 3		47
Phosphoglycerate kinase 1		48
Carbonic anhydrase 9		49
RTP801		51



Progression der chronischen Nierenerkrankung

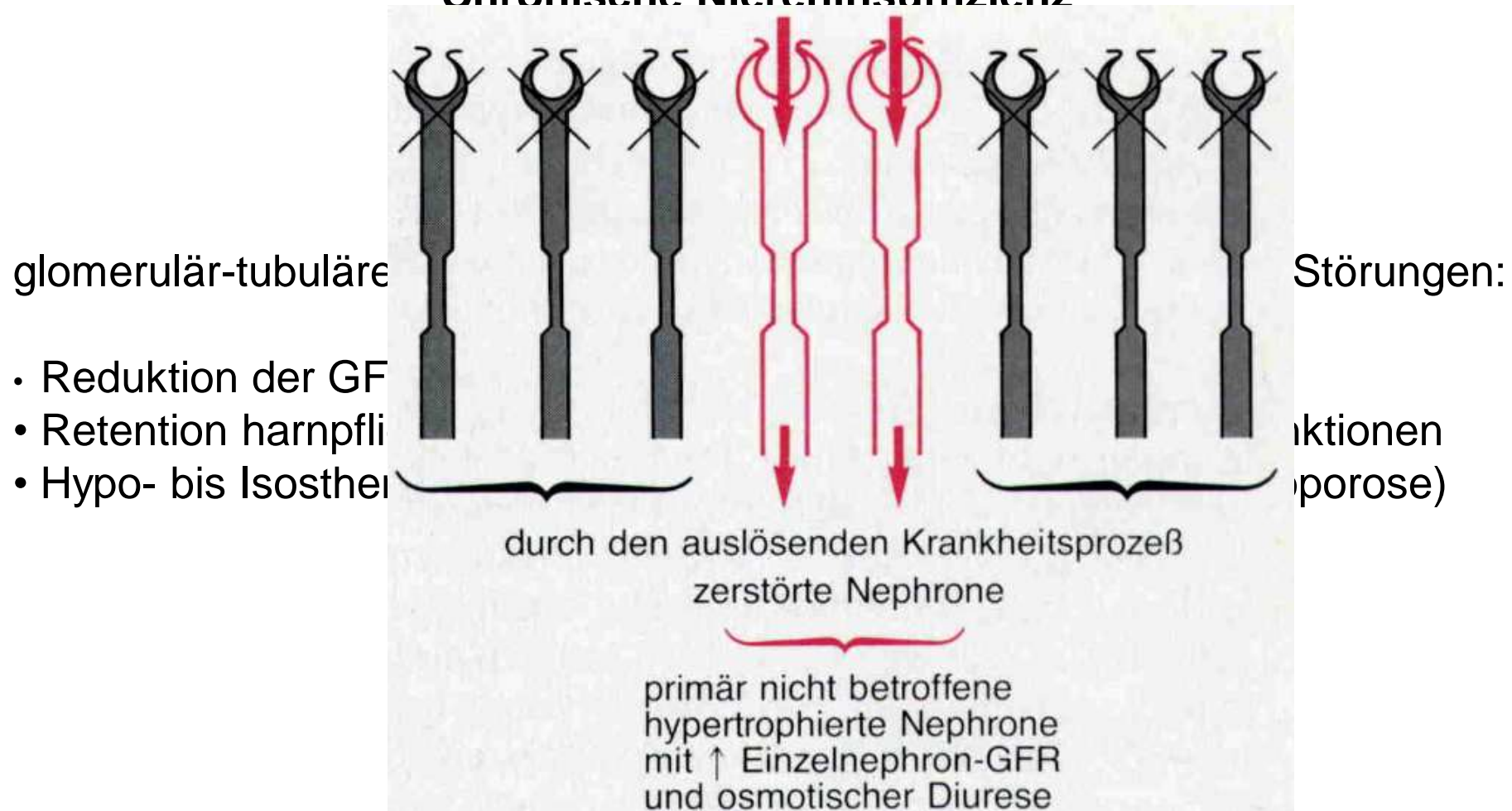


Komplexe pathophysiologische Reaktionen der Niere

- **Chronische Niereninsuffizienz**

Def.: Chronische, häufig fortschreitende Einschränkung der Nierenfunktion
durch Ausfall funktionstüchtiger Nephrone (Filtrationsfläche ↓↓)

Chronische Niereninsuffizienz



Zusammenfassung

chronische Niereninsuffizienz (CNI):

Zerstörung Nierengewebe, → Filteroberfläche ↓↓

- Stadium der vollen Kompensation
 - ↓ Leistungsreserve
- Stadium der kompensierten Retention
 - hormonelle Störungen, kompensierte Azotämie
 - Leistungsknick, Osteoporose, renale Anämie, (GFR ~ 50-30%)
 - gastrointestinale Symptome (GFR ~ 20%)
 - kardiovaskuläre Symptome (Hypertonie, Lungenödem...)
- Stadium der dekompenzierten Retention
 - Urämiestadium (GFR < 15%)



- Patientin nicht ansprechbar,
- schmutzig-gelbliches Hautkolorit
- sichtbare Schleimhäute blass
- Kratzspuren
- urinöser Geruch
- vertiefte Atmung

- Reflexe gesteigert
- Erbrechen und Durchfall
- motorische Unruhe der Extremitäten

Urämie- Syndrom (terminale Niereninsuffizienz; Harnvergiftung)

Nierenersatz-Therapie

Nierentransplantation

Komplexe pathophysiologische Reaktionen der Niere

- **Urämie- Syndrom** (terminale Niereninsuffizienz; Harnvergiftung)

Def.: Klinisches Syndrom, das sämtliche, durch eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz verursachte Symptome umfaßt

Leitsymptome: ↓ GFR<10%, Azotämie, metab. Azidose

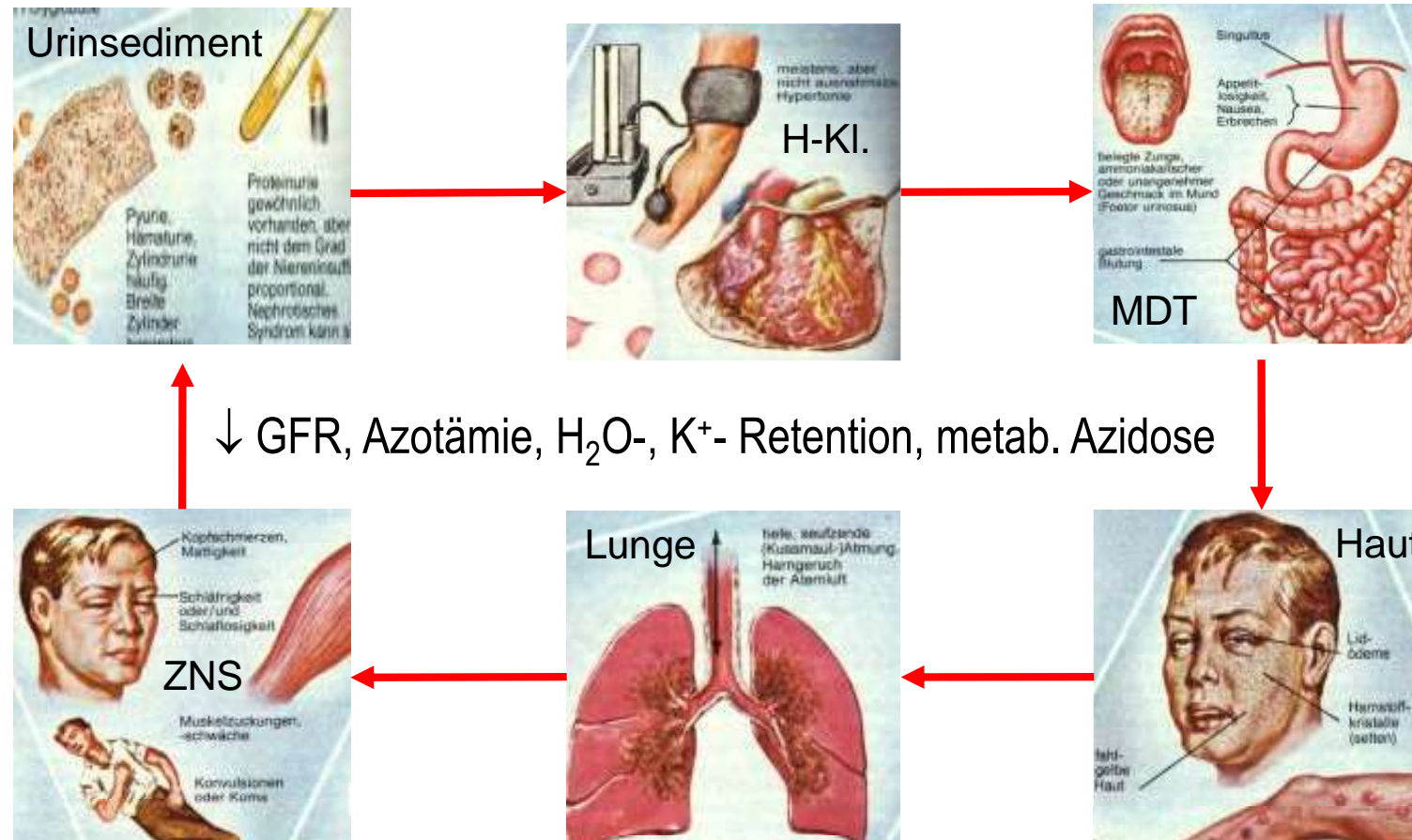
„Urämiegifte“:

- **Methylguanidin**: entsteht aus Kreatinin: hemmt Na-K-ATPase, löst urämische Diarhoe aus,
 - Herzkontraktilität ↓, neurolog. Komplikationen
- **Dimethyl-Arginin**: L-Arginin verdrängt: stört NO Synthese: Hypertonie
- **Polyamine** (aus Ornithin-Stoffw. Stark positive Ladung, Bindung an Zelloberflächen)
- **Homocystein** (Progressionsfaktor für Arteriosklerose)
- **Advanced glycation end products (AGE)** (Progressionsfaktor für Arteriosklerose)
- **organische Säuren** ↑ (Störung des KH-Stoffw.; metabolische Azidose)
- **Parathormon** ↑, **Epo** ↓, **Calcitriol** ↓ (Osteoporose; renale Anämie)

Komplexe pathophysiologische Reaktionen der Niere

- **Urämie- Syndrom** (terminale Niereninsuffizienz; Harnvergiftung)

Def.: Klinisches Syndrom, das sämtliche, durch eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz verursachte Symptome umfaßt

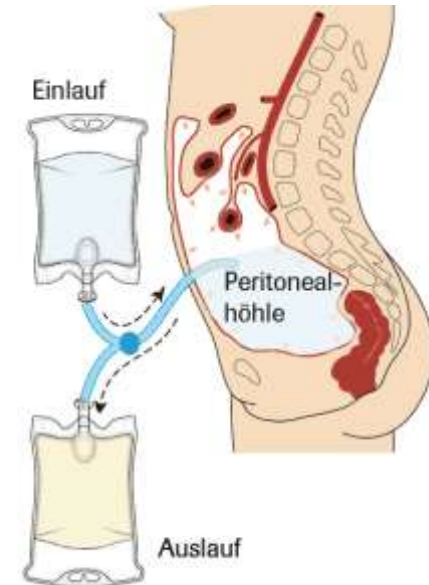


Komplexe pathophysiologische Reaktionen der Niere

- **Urämie- Syndrom** (terminale Niereninsuffizienz; Harnvergiftung)

Therapie: Nierenersatz-Therapie

- Hämodialyse
- Hämofiltration
 - kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH)
- Peritonealdialyse

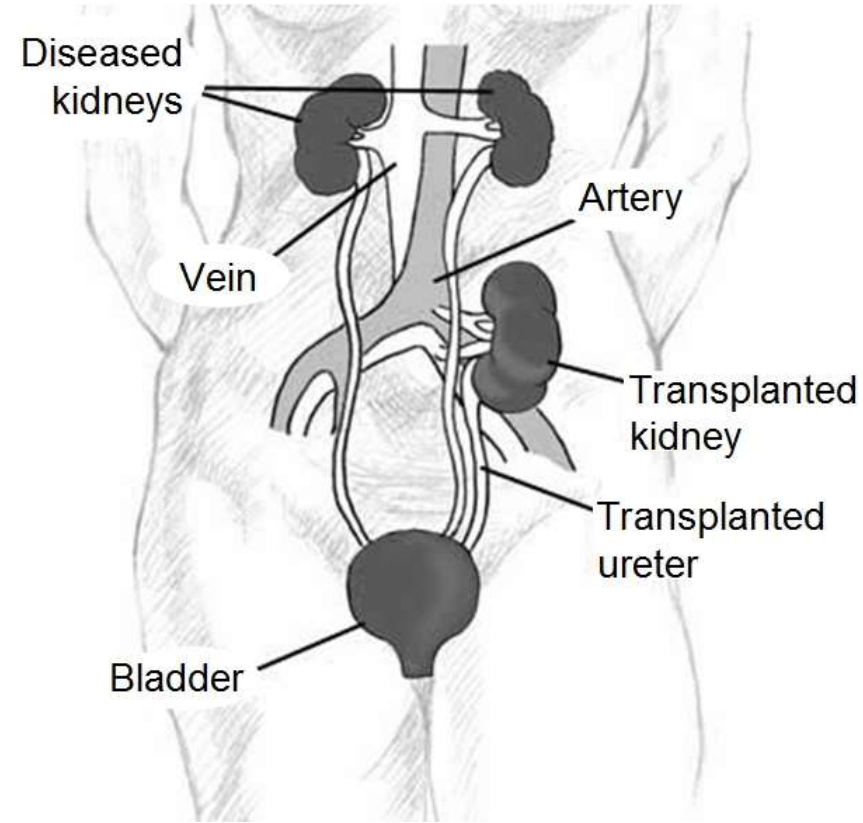


Komplexe pathophysiologische Reaktionen der Niere

- **Urämie- Syndrom** (terminale Niereninsuffizienz; Harnvergiftung)

Therapie: Nierentransplantation

- Lebendspende
- postmortale Spende
- Immunsuppression
 - Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus)
 - Proliferationshemmer (Azathioprin)
 - Glucocorticoid (Prednisolon)



Komplexe pathophysiologische Reaktionen der Niere

- **Urämie- Syndrom** (terminale Niereninsuffizienz; Harnvergiftung)

Therapie: Nierentransplantation



Organ spendeausweis
nach § 2 des Transplantationsgesetzes

Organ spende

Name, Vorname Geburtsdatum

Straße PLZ, Wohnort

SHG Herztransplantation
Südwest e. V. Tel. 07132-41317

Organ spende
schenkt Leben.

Kostenlose Auskunft erhalten Sie beim Arbeitskreis Organ spende unter der Tel.-Nr. 0130 / 91 40 40

Für den Fall, daß nach meinem Tod eine Spende von Organen/Geweben in Frage kommt, erkläre ich:

JA, ich gestatte, daß nach der ärztlichen Feststellung meines Todes meinem Körper Organe und Gewebe zur Transplantation entnommen werden.

JA, ich gestatte dies, mit Ausnahme folgender Organe/Gewebe:

JA, ich gestatte dies, jedoch nur für folgende Organe/Gewebe:

NEIN, ich widerspreche einer Entnahme von Organen oder Geweben zur Transplantation.

Ich habe die Entscheidung übertragen auf:

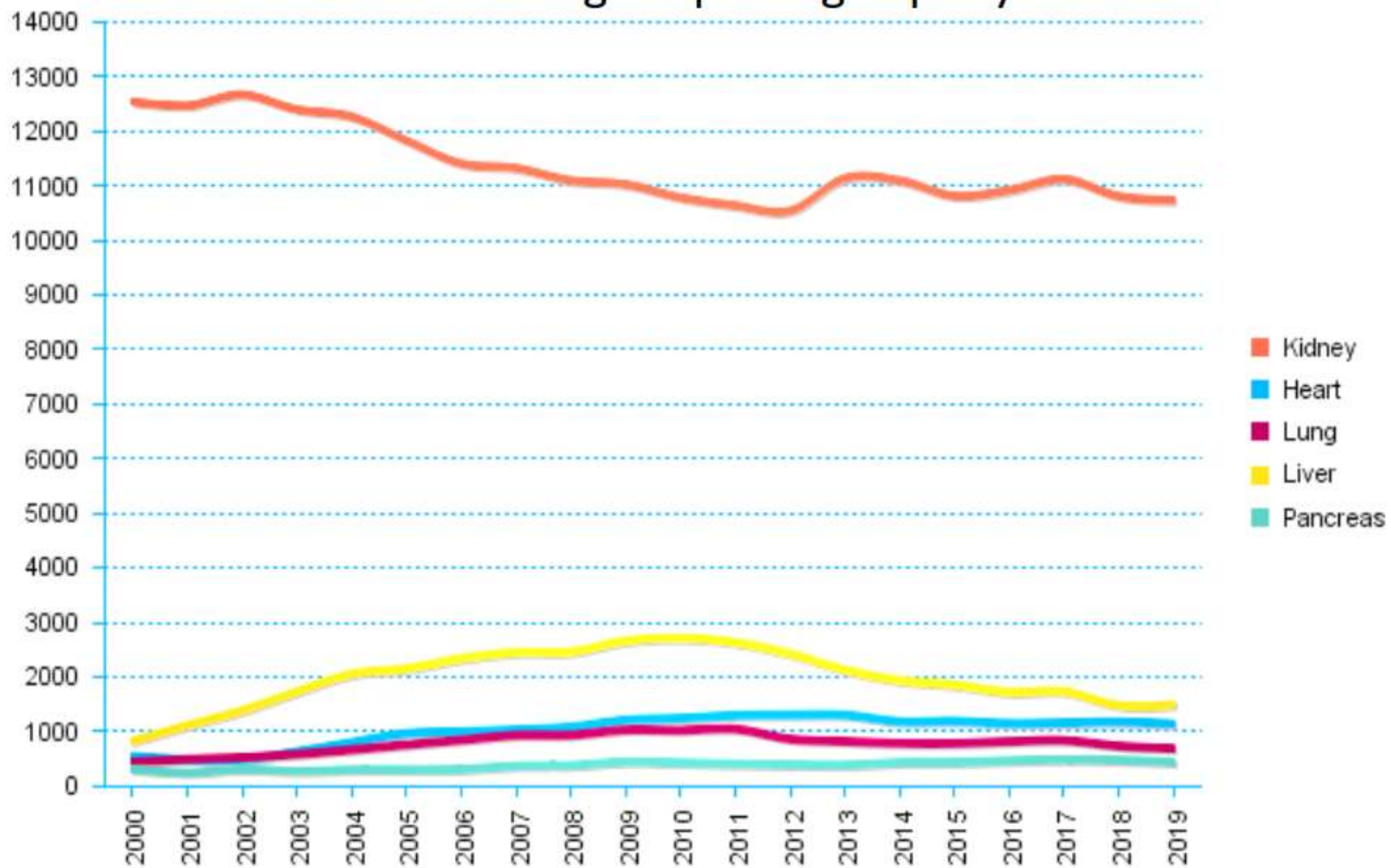
Name, Vorname Telefon

Straße PLZ, Ort

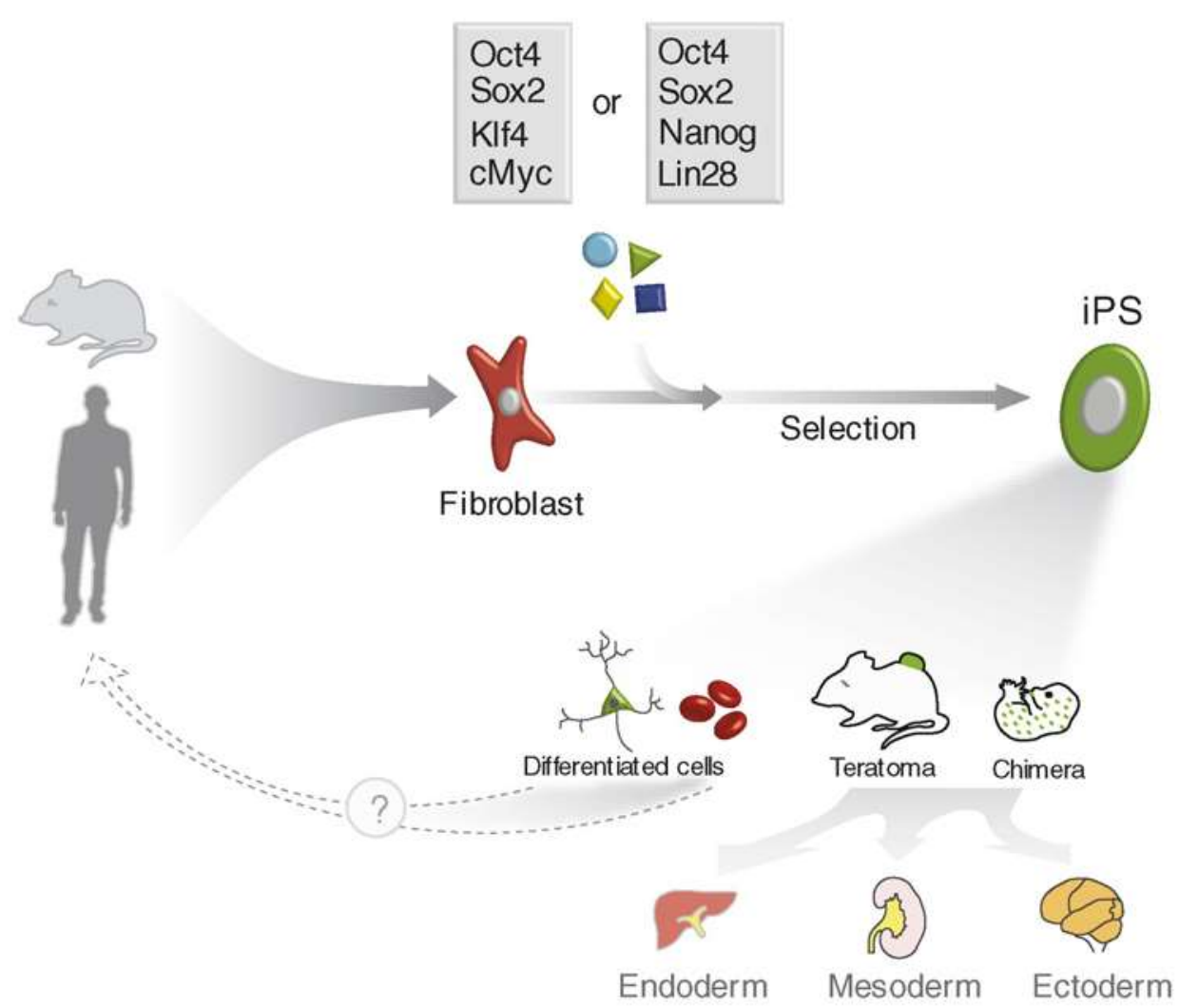
Anmerkungen/Besondere Hinweise
10.03.2002

Datum Unterschrift

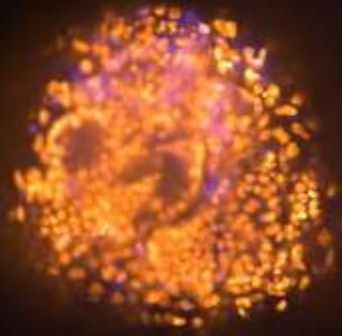
Active waiting list per organ per year



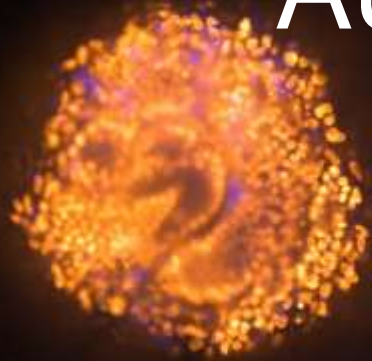
Ausblick: Direct reprogramming



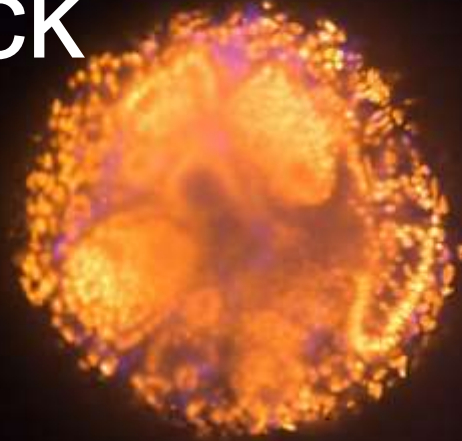
Ausblick



100 μm



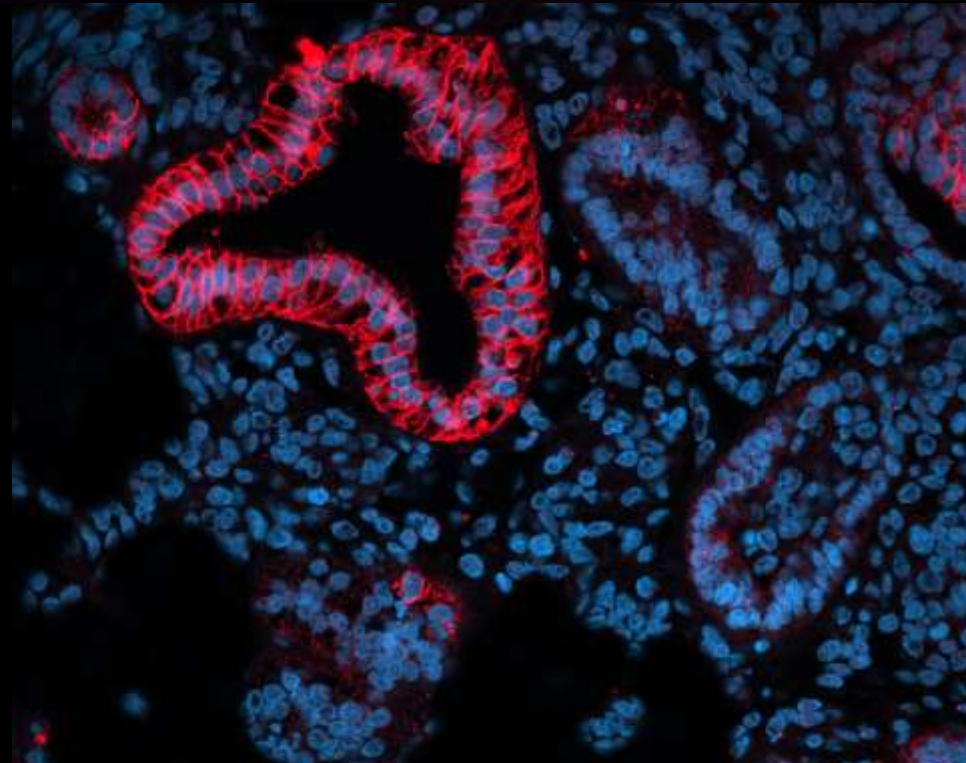
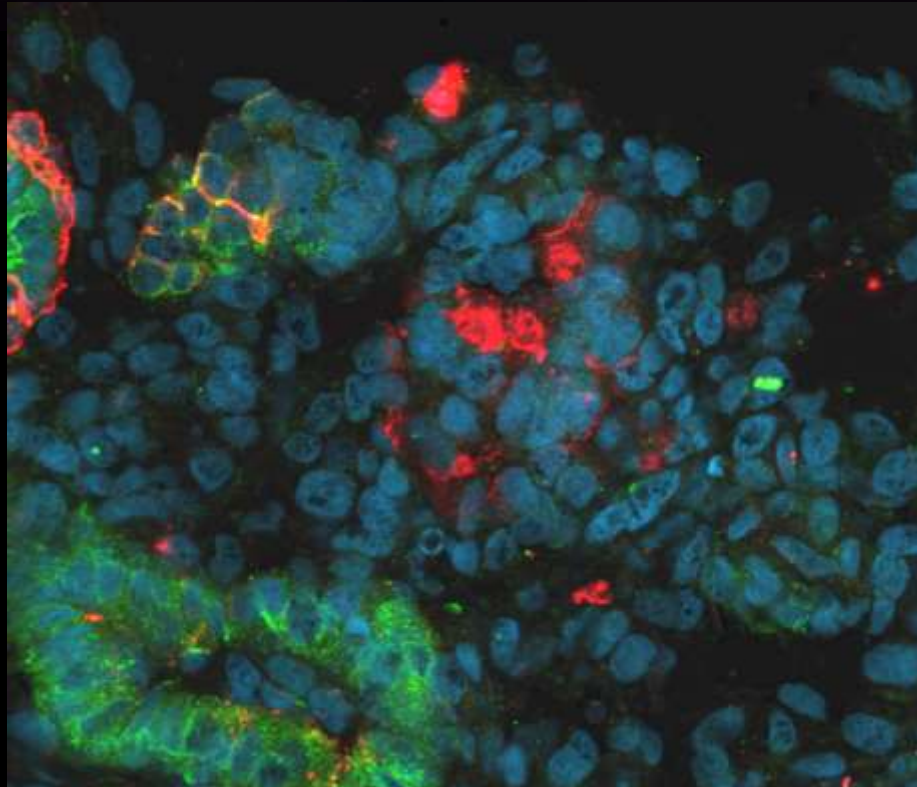
100 μm



100 μm

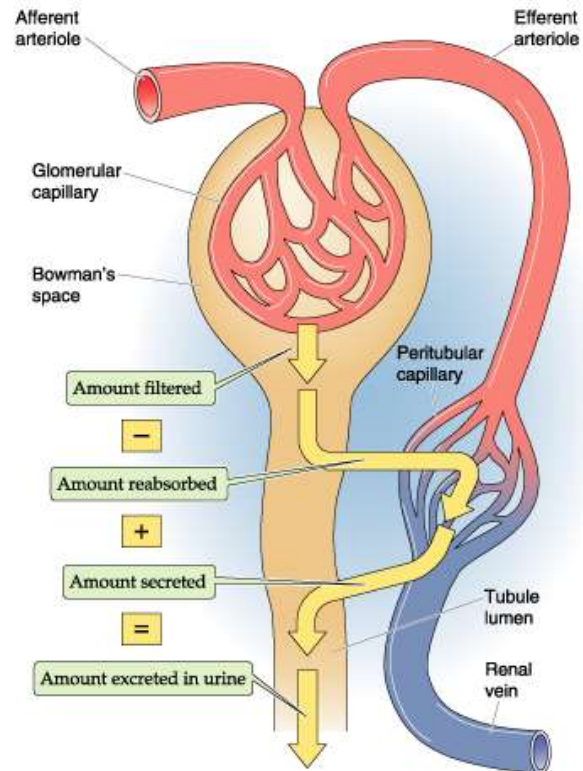


100 μm



Pathophysiologie der chronischen Niereninsuffizienz

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!



Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

