

Aus dem Institut für Pathologie  
des Zentrums für Klinisch-Theoretische Medizin I  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Direktor: Prof. Dr. med. U. Helmchen

**Renale Cholesterinembolien:  
eine morphologische Untersuchung an 135  
Nierenbiopsaten**

Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg  
vorgelegt von

Jan Ulrich Becker  
aus Hamburg  
Hamburg, 2003

Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am: 16. Juli 2003

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs  
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuß, der/die Vorsitzende

Prof. Dr. U. Helmchen

Prüfungsausschuß: 2. Gutachter

Prov. Doz. Dr. U. Wenzel

Prüfungsausschuß: 3. Gutachter

Prof. Dr. G. Wolf

Für Heidi, Klaus und Christian

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	1
A: Abkürzungsverzeichnis.....	3
B: Einleitung.....	4
C: Material und Methoden.....	8
1: Biopsiegut.....	8
2: Morphologische Methoden .....	8
2.1. Tripel-Diagnostik.....	8
2.2. Zusätzliche histologische Untersuchungen.....	11
3. Auswertung der klinischen Daten .....	15
3.1. Datenquellen.....	15
3.2. Erfasste klinische Parameter.....	18
3.3. Verlauf .....	20
4. Statistische Methoden .....	21
D: Ergebnisse .....	22
1. Morphologische Befunde.....	22
1.1. Präglomerulär-vaskuläre Befunde.....	22
1.2. Glomeruläre Befunde.....	34
1.3. Tubulointerstitielle Befunde.....	39
2. Zusätzliche renale Erkrankungen .....	45
3. Geschlechts- und Altersverteilung.....	47
4. Häufigkeit in den Nierenbiopsaten 1983-1998.....	48
5. Klinische Daten .....	49
5.1. Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Risikofaktoren .....	49
5.2. Renale Vorerkrankungen .....	50
5.3. Aorteninvasive Eingriffe .....	51
5.4. Klinische Symptome und Befunde .....	52
5.5. Laborbefunde.....	54
5.6. Verlaufsdaten.....	55
6. Klinisch-pathologische Zusammenhänge .....	55
6.1. Serumkreatinin und morphologische Befunde .....	55
6.2. Koinzidenz mit nekrotisierenden Glomerulonephritiden.....	57
E: Diskussion .....	59
1. Häufigkeitsanstieg und mögliche Ursachen.....	59

2. Morphologie renaler Cholesterinemboli .....	61
3. Morphologie des Tubulointerstitiums .....	66
4. Renale Vorschäden .....	68
5. Klinisch-pathologische Zusammenhänge .....	71
5.1. Klinische Symptome und Befunde .....	71
5.2. Zusätzliche renale Erkrankungen.....	73
5.3. Prognose bei renalen Cholesterinembolien .....	73
6. Therapie und Prävention aus morphologischer Sicht .....	75
F: Zusammenfassung .....	77
G: Literaturverzeichnis .....	80

## **A: Abkürzungsverzeichnis**

<b><math>\alpha</math>-SMA</b>	alpha-Smooth Muscle Actin
<b>AA</b>	Amyloid-A
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ANCA</b>	anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper
<b>APAAP</b>	alkalische Phosphatase-anti-alkalische Phosphatase
<b>AVK</b>	arterielle Verschlusskrankheit
<b>art.</b>	arterielle
<b>bidest.</b>	bidestillata
<b>BM</b>	Basalmembranen
<b>cANCA</b>	cytoplasmatische anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper
<b>CE</b>	Cholesterinemboli
<b>dest.</b>	destillata
<b>FSGS</b>	fokale und segmentale Glomerulosklerose
<b>glom.</b>	glomerulär/glomeruläre
<b>GN</b>	Glomerulonephritis
<b>IgA</b>	Immunglobulin A
<b>IgA-GN</b>	Glomerulonephritis vom IgA-Typ
<b>IgG</b>	Immunglobulin G
<b>IgM</b>	Immunglobulin M
<b>OP</b>	Operation
<b>pANCA</b>	perinukleäre anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper
<b>PAP</b>	Peroxidase-anti-Peroxidase
<b>PAS</b>	Perjodsäure-Schiff-Reaktion
<b>PBS</b>	phosphate buffered saline
<b>rTPA</b>	rekombinanter Gewebsplasminogenaktivator
<b>S.-Kreatinin</b>	Serumkreatinin
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>TEM</b>	Transmissions-Elektronenmikroskopie

## **B: Einleitung**

Die vorliegende Arbeit gilt der intrarenalen Cholesterinembolie.

Mit dem Begriff „Cholesterinembolie“ (Synonym: Atheroembolie) wird die Verschleppung von Cholesterinkristallen aus der atheromatösen Aorteninnenwand in Arterien, Arteriolen und Kapillaren verschiedener Organe bezeichnet. In Ausnahmefällen können auch atheromatöse Plaques der Nierenarterien, der Karotisarterien und der Koronararterien Quelle der Cholesterinemboli sein. Die dadurch lokal hervorgerufenen Störungen der Mikrozirkulation führen in Abhängigkeit vom Organbefall zu unterschiedlichen Krankheitsbildern. Kritisch sind vor allem disseminierte Cholesterinembolien, die in den Nieren zu einer irreversiblen Niereninsuffizienz, im Gehirn zu cerebralen Insulten und in der Haut zu einer ulzerierenden Livedo retikularis führen können.

Aus heutiger Sicht betrifft die erste **autoptische** Mitteilung von Cholesterinembolien einen seltenen Sonderfall, den PANUM (Panum 1862) wie folgt beschreibt: „Auch habe ich weder in den von Virchow citirten Angaben von Heberden, noch bei den von Friedreich, Stokes, Bamberger u.s.w. angeführten Fällen den sicheren Nachweis einer Embolie der Kranzarterien mit deren Folgen gefunden. Von ganz besonderem Interesse für diese Frage ist ein von Dahlerup und Fenger beobachteter Fall, welcher den berühmten Bildhauer Thorwaldsen betraf, der sehr unerwartet und plötzlich im Theater zu Copenhagen starb. Dahlerup und Fenger machten gemeinschaftlich die Section und fanden in den Arterien mehrere Atherome und Kalkplatten. Im vorderen Teile der Art. coronaria cordis war ein Atherom geborsten, hatte sich in das Lumen der Arterie hinein ergossen und dasselbe ganz mit seiner weichen Masse gefüllt und verstopft.“

Zwei weitere Fälle von intrakoronaren Cholesterinembolien wurden 1896 (Doch 1896) und 1918 (LeCount 1918) veröffentlicht.

Spätestens seit dem Übersichtsartikel von BENSON (Benson 1926), der diese Arbeiten berücksichtigt, ist das Phänomen der Cholesterinembolie prinzipiell definiert: „Plaques or particles may be loosened off from atheromatous lesions of an artery and carried further along in the course of

the artery to occlude it.“

Mit seiner 1945 publizierte Arbeit „Arterial occlusions produced by emboli from eroded aortic atheromatous plaques“ rückte FLORY (Flory 1945) die Aorta als Quelle von Cholesterinembolien in den Vordergrund. So beschrieb er die Verschleppung von Cholesterinkristallen in die Nieren, in die Milz, in das Pankreas und in die Schilddrüse. Die autoptischen Untersuchungen von KEALY (Kealy 1978) und die Literaturübersicht von FINE (Fine, Kapoor et al. 1987) zeigten übereinstimmend, daß die Nieren als das am häufigsten von disseminierten Cholesterinembolien betroffene Organ anzusehen sind.

Die erste **bioptisch** gesicherte renale Cholesterinembolie wurde 1968 von HARRINGTON beschrieben (Harrington, Sommers et al. 1968), also erst 17 Jahre nach der Einführung der perkutanen Nierenbiopsie als diagnostische Routinemethode (Iversen und Brun 1951).

Die Mitteilungen über bioptisch erfaßte renale Cholesterinembolien blieben in den darauf folgenden 20 Jahren äußerst spärlich. So wurde der erste derartige Fall in dem seit 1973 bestehenden niederländischen Zentralregister für Biopsien und Operationspräparate erst 1980 gemeldet (Moolenaar und Lamers 1996), und Cholesterinembolien wurden in den Standardwerken für die renale Biopsiediagnostik dieser Zeit gar nicht (Hamburger, Crosnier et al. 1979; Rotter 1983; Bohle 1984) oder nur kurz erwähnt (Zollinger 1966; Meadows 1978).

Die von HARRINGTON bereits 1968 vorausgesagte, allein aufgrund der zunehmenden angiographischen Eingriffe zu erwartende Häufigkeitssteigerung von Cholesterinembolien (Harrington, Sommers et al. 1968) zeichnete sich erst Mitte der 1980er Jahre ab (Moolenaar und Lamers 1996).

Die entscheidende Voraussetzung für das Auftreten von renalen Cholesterinembolien sind atheromatöse Plaques mit darin enthaltenen Cholesterinkristallen in der Aortenwand (Flory 1945; Belenfant 1999). Dementsprechend gibt es eine gute Übereinstimmung zwischen den Risikofaktoren für die Entstehung einer Aortenatheromatose einerseits und für die Entstehung von Cholesterinembolien andererseits. Es finden sich bei



Patienten mit Cholesterinembolien eine Häufung von Hypercholesterinämie (Dahlberg, Frecentese et al. 1989; Mayo und Swartz 1996; Greenberg, Bastacky et al. 1997), Raucheranamnese (Greenberg, Bastacky et al. 1997), Diabetes mellitus (Dahlberg, Frecentese et al. 1989; Mayo und Swartz 1996) und arteriellem Hypertonus (Fine, Kapoor et al. 1987).

Bei vielen dieser Patienten bestanden bereits vor dem Eintritt der Cholesterinembolie eine koronare Herzkrankheit (Fine, Kapoor et al. 1987; Belenfant 1999), cerebrovaskuläre Erkrankungen (Fine, Kapoor et al. 1987), eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (Greenberg, Bastacky et al. 1997), Nierenarterienstenosen (Vidt, Eisele et al. 1989; Belenfant 1999) oder ein Aortenaneurysma (Flory 1945; Belenfant 1999).

Trotz überzeugender Fallberichte über spontan aufgetretene renale Cholesterinembolien (Castleman 1967; Castleman 1973; Baumann, McGraw et al. 1994) kann angenommen werden, daß viele dieser Fälle auf bestimmte auslösende äußere Ereignisse zurückgehen. Dazu gehören Aortenaneurysmaoperationen (Thurlbeck und Castleman 1957), eine Anlage von aortokoronaren Venenbrücken (Greenberg, Bastacky et al. 1997), Revaskularisierungsoperationen der unteren Extremität (Baumann, McGraw et al. 1994), perkutane, meist transfemorale durchgeführte arterielle Kathetereingriffe wie Linksherzkatheterisierungen (Drost, Buis et al. 1984), Koronarangiographien (Tilley, Harston et al. 1985; Kang, Botella et al. 1996; Greenberg, Bastacky et al. 1997), Nierenarterienangiographien (Beek, Kaatee et al. 1997), die Einlage von intraaortalen Ballonpumpen (Colt, Begg et al. 1988; Dahlberg, Frecentese et al. 1989), medikamentöse Lysetherapien (Wong, Chan et al. 1995; Aggarwal und Tjahja 1996), die Antikoagulation mit Heparinen oder Vitamin K-Antagonisten (Dahlberg, Frecentese et al. 1989; Mayo und Swartz 1996) und auch stumpfe Bauchtraumata (Fraser, Ihle et al. 1991; Baumann, McGraw et al. 1994). In der Tat ist inzwischen die oben bereits zitierte, von HARRINGTON vorausgesagte Häufung von disseminierten Cholesterinembolien eingetreten und zu einem aktuellen klinischen Problem geworden (Meyrier und Buchet 1990; Scolari, Bracchi et al. 1996; Belenfant 1999; Modi und Rao 2001).

Die vorliegende Arbeit ist eine systematische, an 135 bioptisch gesicherten renalen Cholesterinembolien orientierte Bestandsaufnahme der morphologischen und klinisch-nephrologischen Befundmuster mit dem Ziel, die jetzt geltenden Vorstellungen zur Auslösung, zu den Folgen und zur Prognose von renalen Cholesterinembolien zu überprüfen und gegebenenfalls zu ergänzen.

## **C: Material und Methoden**

### **1: Biopsiegut**

Ausgangsmaterial der Untersuchung bildeten 135 Nierenbiopsate mit Cholesterinembolien von 131 Patienten. Diese Biopsate umfaßten alle Fälle renaler Cholesterinembolien in Nativnieren der Jahrgänge 1983 bis 1998. Transplantatbiopsate wurden für die Untersuchung nicht herangezogen. Die Biopsate wurden von Einsendern aus dem gesamten Bundesgebiet und einem Einsender aus Luxemburg zugesandt.

### **2: Morphologische Methoden**

#### **2.1. Tripel-Diagnostik**

Das Biopsiegut bestand aus 5 Nierenkeilbiopsaten und 130 Nierenpunktaten mit jeweils mindestens einem getroffenen Glomerulus.

Alle Biopsate wurden mittels konventioneller Lichtmikroskopie, Immunhistochemie und Elektronenmikroskopie untersucht.

##### **2.1.1. Konventionelle Lichtmikroskopie**

Zur konventionellen lichtmikroskopischen Untersuchung standen jeweils 1-4 PAS und 2 nach Masson-Goldner-Elastika gefärbte Schnitte zur Verfügung. Gegebenenfalls wurden noch bis zu fünf PAS-Stufenschnitte angefertigt. Bei einem Biopsat mit einer neben den Cholesterinemboli bestehenden Amyloidose vom AA-Typ wurde eine Kongorot-Färbung durchgeführt.

##### **2.1.1.1. Konventionelle Beurteilung**

Die PAS- und nach Masson-Goldner-Elastika gefärbten Präparate wurden nach folgenden Kriterien beurteilt:

- Lokalisation der Cholesterinemboli in den drei Gefäßabschnitten Arcuataarterien, Interlobulararterien/Vasa afferentia sowie Glomeruli.
- Glomeruloskleroseindex nach RAIJ (Raij, Azar et al. 1984). Es wurden jeweils bis zu 50 Glomeruli ausgewertet. Bei den Keilbiopsaten erfolgte dies in einer serpentinartigen Reihenfolge von der Rinde bis zum Mark und zurück. Bei jedem dieser Glomeruli wurden sklerotische

Areale in Viertel-Abstufungen quantifiziert und mit einem ganzzahligen Wert von 0 (keine Sklerose) bis 4 (vier Viertel sklerosiert) versehen. Zur Ermittlung des Glomeruloskleroseindexes wurde die Summe aller Einzelwerte durch die Anzahl der untersuchten Glomeruli geteilt.

- Glomerulärer Schlingenkollaps.
- Epitheloidzellhyperplasie der juxtaglomerulären Apparate.
- Vorliegen eines potentiell reversiblen Tubulusschadens der Nierenrinde.
- Zusätzliche vaskuläre, glomeruläre oder tubulointerstitielle Erkrankungen wie z.B. benigne Nephrosklerose, Glomerulonephritis, hypertensive Glomerulopathie oder interstitielle Nephritis.
- Der Ausprägungsgrad einer benignen Nephrosklerose wurde in 4 Abstufungen semiquantitativ erfaßt. Die Abwesenheit einer benignen Nephrosklerose wurde als Grad 0 und eine maximale Ausprägung derselben als Grad 3 gewertet.
- Vorliegen einer diabetischen Glomerulosklerose. Es wurde zwischen einer diffusen und einer nodulären Form unterschieden.

#### **2.1.1.2. Morphometrische Beurteilung**

Morphometrische Untersuchungen des tubulären Apparates der Nierenrinde wurden bei allen 135 Biopsaten an jeweils einem PAS-Schnitt durchgeführt. Hierbei wurde ein Lichtmikroskop des Typs Axioskop (Zeiss, Oberkochen) mit einer 100fachen Vergrößerung benutzt.

Der Flächenanteil der von Tubulusatrophie und interstitieller Fibrose betroffenen Areale am kortikalen Tubulointerstitium wurde nach der Punktzählmethode quantifiziert. Als Punktraster diente ein quadratisches Okulargitternetz mit einem Punktabstand von 0,13 mm bei der angewandten 100fachen Vergrößerung. Der Flächenanteil von Atrophie und interstitieller Fibrose betroffener Nierenrinde wurde durch Division der Anzahl relevanter Punkte durch die Anzahl aller ausgezählten Punkte errechnet. Bei Keilbiopsaten wurde diese Auswertung wiederum in der oben beschriebenen serpentinartigen Reihenfolge durchgeführt, bis eine Maximalzahl von 1000 Punkten des kortikalen Tubulointerstitiums untersucht waren.

Aus dem errechneten Quotienten wurde ein Tubulusatrophiestadium von 0 bis 4 nach dem in Tab. 1 angegebenen Schema ermittelt.

<b>Anteil kortikaler Tubulusatrophie und interstitieller Fibrose</b>	<b>Tubulusatrophiestadium</b>
≤20%	0
>20% und ≤40%	1
>40% und ≤60%	2
>60% und ≤80%	3
>80%	4

**Tab. 1** : Ermittlung des Tubulusatrophiestadiums.

### **2.1.2. Immunhistochemie**

Es wurden von allen Biopsaten je ein mit den polyklonalen Antikörpern gegen IgA (Behring, Marburg), IgM (Dako Diagnostika, Hamburg), Fibrinogen/Fibrin (Behring, Marburg oder Dako Diagnostika, Hamburg), C3-Komplement (Dako Diagnostika, Hamburg), C1q-Komplement (Dako Diagnostika, Hamburg) und ein mit dem monoklonalen Antikörper gegen IgG (Immunotech, Marseille, Frankreich) markierter Schnitt ausgewertet.

Bei dem Fall mit einer zusätzlichen Amyloidose vom AA-Typ wurden weitere immunhistochemische Untersuchungen mit Antikörpern gegen AA-Amyloid (Code No. M0759, Dako Diagnostika, Hamburg) sowie Kappa- und Lambda-Leichtketten (Code No. M 0759 beziehungsweise M 0614, beide Dako Diagnostika, Hamburg) durchgeführt.

Zur Detektion der Primärantikörper-Antigen-Bindung wurde bis Mitte 1984 die Peroxidase-anti-Peroxidase-(PAP)-Methode, danach die alkalische Phosphatase-anti-alkalische Phosphatase-(APAAP)-Methode eingesetzt.

### **2.1.3. Elektronenmikroskopie**

Für die Herstellung der elektronenmikroskopischen Präparate wurden die in 4%igem neutralem gepuffertem Formalin fixierten Biopsate mit 1% Osmiumtetroxid nachfixiert, mit 1% Uranylacetat für eine Stunde kontrastiert und in Araldit eingebettet. Mit einem Ultramikrotom Ultracut (Reichert, Wien,

Österreich) wurden 60 bis 80 nm dicke Schnitte angefertigt. Diese wurden mit Bleicitrat nach Reynolds (Reynolds 1963) kontrastiert.

Von allen elektronenmikroskopischen Präparaten wurden mehrere Fotografien mit einem Elektronenmikroskop EM109 oder EM902 (Zeiss, Oberkochen) angefertigt. Es lag mindestens je eine Übersichtsaufnahme von großen Teilen des Glomerulus, sowie Großaufnahmen einer Kapillarschlinge mit angrenzendem Mesangiumfeld und eines glomerulären Basalmembranabschnittes mit Podozytenfortsätzen vor. Von Cholesterinemboli wurden, soweit sie in den Präparaten erkennbar waren, zusätzliche Aufnahmen angefertigt.

## **2.2. Zusätzliche histologische Untersuchungen**

### **2.2.1. Auswahl der Biopsate**

Bei 15 Biopsaten wurden weitergehende immunhistochemische Untersuchungen sowie eine Färbung nach Giemsa durchgeführt.

Die verwendeten Biopsate mußten für die Immunhistochemie möglichst gut erhaltene Antigenstrukturen aufweisen, weshalb nur solche der Jahrgänge 1997 und 1998 verwendet wurden.

### **2.2.2. Verwendete Produkte**

#### **Primärantikörper**

Folgende Primärantikörper wurden für die weitergehenden immunhistochemischen Untersuchungen verwandt (Antigen jeweils in Fettdruck, im weiteren Text verwendete Bezeichnung unterstrichen):

- mouse anti-human **Kollagen Typ IV**, Code No. M 0785, Dako Diagnostika, Hamburg
- mouse anti-human **Ki-67**, Kat-Nr. dia 505, dianova, Hamburg
- rabbit anti-human T-Cell, **CD3**, Code No. A 0452, Dako Diagnostika, Hamburg
- mouse anti-human **CD20cy (CD20)**, Code No. M 0755, Dako Diagnostika, Hamburg

- mouse anti-human Endothelial Cell, **CD31**, Code No. M 0823, Dako Diagnostika, Hamburg
- mouse anti-human Platelet, **Glycoprotein IIIa, CD61**, Code No. M 0753, Dako Diagnostika, Hamburg
- mouse anti-human Macrophage (**CD68**), WAK-Chemie Medical, Bad Homburg
- mouse anti-human Plasma Cell (**p63**) clone Vs38c, Code No. M 7077, Dako Diagnostika, Hamburg
- mouse anti-human **Desmin**, Code No. M 0760, Dako Diagnostika, Hamburg
- mouse anti-swine **Vimentin**, Code No. M 0725, Dako Diagnostika, Hamburg
- mouse anti-human **Tenascin**, Code No. M 0636, Dako Diagnostika, Hamburg
- mouse anti-human Smooth Muscle Actin ( **$\alpha$ -SMA**), Code No. M 0851, Dako Diagnostika, Hamburg
- mouse anti-human Cytokeratin **gp 56 kD (KL-1)**, Cat. No. 0128, Immunotech, Marseille, Frankreich

### **Brückenantikörper und Detektionssystem**

- erster Brückenantikörper: Ziege-anti-Kaninchen-IgG (BioMakor, Rehovot, Israel)
- zweiter Brückenantikörper: Kaninchen-anti-Maus IgG (Z 259, Dako Diagnostika, Hamburg)
- Detektionssystem: APAAP-Maus-Antikörperkomplex (Progen, Heidelberg)

### **Proteaselösung**

20 mg Protease Sigma P 8038 0,03-0,05% (Sigma, Deisenhofen) auf 60 ml Aqua bidest.

### **Schweineserum**

normales Schweineserum (Dako Diagnostika, Hamburg) mit PBS-Puffer 1+20 verdünnt

## **Neufuchsinlösung als Substrat der alkalischen Phosphatase**

0,3 g	Natriumnitrit
7,5 g	Aqua bidest.
0,03 g	Naphthol-AS-Biphosphat
0,75 g	Dimethylformamid
150 ml	Trispuffer
300 $\mu$ l	Neufuchsin-Stammlösung

## **HCl-Lösung**

1 ml 25% HCl auf 100 ml H<sub>2</sub>O

## **Hämalaun nach Böhmer zur Kernfärbung**

200 ml	Aqua bidest.
10 g	Aluminiumkaliumsulfat x 16 H <sub>2</sub> O
0,1 g	Natriumjodat
0,75 g	Hämatoxylin Serva 24 420 (Serva, Heidelberg)
10 g	NN-Dimethylformamid

## **2.2.3. Durchführung**

### **Präparation der Schnitte**

- Fixierung des Gewebes in 4%igem neutralem gepuffertem Formalin
- Einbettung in Paraffin
- Aufziehen von 1-5  $\mu$ m dicken Schnitten auf gereinigte Objektträger
- Trocknen im Trockenschrank (20 min bei 80 °C oder 40 °C über Nacht)
- mehrschrittiges Entparaffinieren der Schnitte in Xylol, absteigender Alkoholreihe und Aqua dest.

### **Mikrowellenbehandlung**

- falls erforderlich (Tab. 2) Mikrowellenbehandlung der Schnitte für 25 min bei 750 Watt in Citratpuffer (pH 6,0)



## **Proteasebehandlung**

- falls erforderlich (Tab. 2) Vorbehandlung der Schnitte in Proteaselösung für 10 min
- Blockieren der Protease mit 100% Alkohol

## **Immunhistochemie**

- Einbringen der Schnitte in eine feuchte Kammer
- Inkubation der Schnitte mit Schweineserum für 10 min
- Spülung mit PBS-Puffer
- Inkubation mit den Primärantikörpern in der in Tab. 2 genannten Verdünnung für 30 min
- Spülung mit PBS-Puffer
- bei polyklonalem Primärantikörper Inkubation mit dem ersten und zweiten Brückenantikörper für jeweils 15 min und danach Inkubation mit dem APAAP-Komplex für 30 min. Zwischen den Inkubationsschritten jeweils Spülung mit PBS-Puffer
- bei monoklonalem Primärantikörper zweimal Durchgänge einer Inkubation mit dem ersten Brückenantikörper gefolgt von einer Inkubation mit dem APAAP-Komplex für jeweils 15 min. Zwischen den Inkubationsschritten Spülung mit PBS-Puffer
- Wässerung für 15 min
- Inkubation in Neufuchsinlösung unter Lichtabschluß für 30 min
- Spülung in Wasser
- Inkubation in HCl-Lösung für 15 min
- Wässerung für 5 min, Spülung in Aqua dest.
- Kernfärbung mit Hämalaun

Antigen	Verdünnung	Protease	Mikrowelle	mono-/polyklonal
Kollagen Typ IV	1+400	ja	nein	monoklonal
Ki-67	1+50	ja	nein	monoklonal
CD3	1+100	ja	nein	polyklonal
CD20	1+50	ja	ja	monoklonal
CD31	1+40	ja	nein	monoklonal
CD61	1+200	ja	nein	monoklonal
CD68	1+50	ja	nein	monoklonal
p63	1+250	ja	ja	monoklonal
Desmin	1+200	ja	nein	monoklonal
Vimentin	1+100	nein	nein	monoklonal
Tenascin	1+500	ja	nein	monoklonal
$\alpha$ -SMA	1+25	nein	ja	monoklonal
KL-1	1+100	nein	nein	monoklonal

**Tab. 2:** Anwendungsspezifikationen der verwendeten Primärantikörper.

### 3. Auswertung der klinischen Daten

#### 3.1. Datenquellen

Die klinischen Informationen bezogen sich auf Angaben aus dem Biopsiebegleitschein, den beigefügten oder später zugesandten Arztbriefen, dem standardisierten Fragebogen und gegebenenfalls einer telefonischen Befragung der behandelnden Ärzte.

Jedem eingesandten Biopsat war ein Biopsiebegleitschein beigegeben, auf dem von den Einsendern Angaben zu klinisch-nephrologischen Symptomen und Befunden vermerkt werden konnten.

Die Biopsiebegleitscheine waren häufig nicht vollständig ausgefüllt, so daß nur die folgenden klinischen Angaben erfaßt wurden:

- Serumkreatinin
- Proteinurie, Hämaturie und Leukozyturie
- Harnausscheidung
- Vorliegen eines arteriellen Hypertonus

Ergänzende klinische Daten zur Anamnese, insbesondere zu Risikofaktoren und Auslösern von Cholesterinembolien sowie zum weiteren Verlauf wurden Arztbriefen zu 106 (81%) der 131 Patienten entnommen.

Zusätzlich wurde der in Abb. 1 dargestellte standardisierte Fragebogen an die Biopsateinsender versandt.

105 (80%) der 131 versandten Fragebögen wurde zurückerhalten.

Die Angaben zum Verlauf von Serumkreatinin und arteriellen Blutdruckwerten wurden nicht weiter ausgewertet. Grund hierfür waren die für eine statistische Analyse unzureichenden Daten.

Weiter ergänzt wurden die so erhaltenen Angaben durch telefonische Befragungen der Hausärzte von 54 (41%) der 131 Patienten. Die Adressen der Hausärzte wurden den jeweiligen Arztbriefen entnommen.

## Fragebogen zu Fällen mit Cholesterinembolien

Zutreffendes bitte ankreuzen.

Name	<input type="text"/>	Biopsie-Nr.	<input type="text"/>
Vorname	<input type="text"/>	Biopsiedatum	<input type="text"/>
geb. am	<input type="text"/>	Dialyse?	<input type="checkbox"/> ja, seit <input type="checkbox"/> nein.
gest. am	<input type="text"/>	Transplantat?	<input type="checkbox"/> ja, seit <input type="checkbox"/> nein.

### Arterielle Kathetereingriffe:

vor der Nierenbiopsie wann? welche?

### Operationen oder Traumata:

vor der Nierenbiopsie wann? welche?

### Lysetherapie:

vor der Nierenbiopsie wann? welche?

### Vor der arteriellen Katheterisierung/OP/Lyse bekannt:

- |   |   |  |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus                    | <input type="checkbox"/> Hypertonus           | <input type="checkbox"/> Rauchen         |
| <input type="checkbox"/> Hypercholesterinämie                 | <input type="checkbox"/> Hypertriglyceridämie | <input type="checkbox"/> Angina Pectoris |
| <input type="checkbox"/> Myokardinfarkt                       | <input type="checkbox"/> Aortenaneurysma      | <input type="checkbox"/> AVK             |
| <input type="checkbox"/> Nierenerkrankungen? Wenn ja, welche? |   |  |

### Nach arterieller Katheterisierung/OP/Lyse, aber vor Nierenbiopsie aufgetreten:

- |   |  |  |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Livedo retikularis | <input type="checkbox"/> Eosinophilie          | <input type="checkbox"/> cerebraler Insult   |
| <input type="checkbox"/> Myalgien           | <input type="checkbox"/> verstärkte Hypertonie | <input type="checkbox"/> intestinale Blutung |

### Max. Blutdruck?

Jetzt:                      vor:                      nach:                      Katheterisierung/OP/Lyse.

### Max. S.-Kreatinin?

Jetzt:                      vor:                      nach:                      Katheterisierung/OP/Lyse.

### Bemerkungen oder weitere wichtige Diagnosen:

Bitte zusammen mit Arztbriefen zurücksenden an:  
Prof. Dr. U. Helmchen, Institut für Pathologie, Martinistr. 52, D-20246 Hamburg. Danke!

Abb. 1: Standardisierter Fragebogen zur Anamnese und zum Verlauf.

## **3.2. Erfasste klinische Parameter**

### **3.2.1. Kardiovaskuläre Vorerkrankungen, deren Risikofaktoren sowie renale Vorerkrankungen**

Anhand der Fragebogenantworten wurde für die Patienten ein Profil von kardiovaskulären Erkrankungen und deren Risikofaktoren erstellt, die vor dem mutmaßlich auslösenden arteriellen Eingriff bestanden hatten.

Berücksichtigt wurden Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Raucheranamnese, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Angina pectoris, Myokardinfarkt, Aortenaneurysma und arterielle Verschlusskrankheit. Darüberhinaus wurden renale Vorerkrankungen unter Angabe der Diagnose vermerkt. Gegebenenfalls wurden diese Angaben nach Auswertung der Biopsiebegleitscheine, der Arztbriefe und der telefonischen Angaben der Hausärzte ergänzt. Bei 126 (96%) der 131 Patienten konnten auf diese Weise entsprechende Angaben gewonnen werden.

### **3.2.2. Aorteninvasive Eingriffe**

Von den in den Fragebogenantworten genannten aorteninvasiven Eingriffen wurde jeweils der zeitlich letzte vor der Biopsie in den Kategorien „arterielle Kathetereingriffe“, „Operationen“, „Lysetherapie“ und „Traumata“ mit Datum vermerkt.

Es wurden nur Eingriffe berücksichtigt, die mit einer Manipulation der Niere vorgeschalteter Gefäßabschnitte verbunden waren. So wurden Karotis-Thrombendarterektomien nicht als potentieller Auslöser renaler Cholesterinembolien erfaßt. Stattdessen wurde bei jedem der hiervon betroffenen Patienten die obligatorische präoperative Karotis-Angiographie als ein erfolgter arterieller Kathetereingriff gewertet.

Gegebenenfalls wurden diese Daten durch Angaben aus Arztbriefen und Rückfragen bei den jeweiligen Hausärzten ergänzt. Auf diese Weise konnten anamnestische Informationen über derartige Eingriffe von 121 (92%) der 131 Patienten gewonnen werden.

### **3.2.3. Klinische Symptome und Befunde**

Das vor der Biopsie und nach einem etwaigen auslösenden Ereignis aufgetretene Spektrum für Cholesterinembolien typischer klinischer

Symptome und Befunde wurde ausgewertet. Erfasst wurden Livedo reticularis, Eosinophilie, cerebraler Insult, Myalgien, verstärkter arterieller Hypertonus sowie gastrointestinale Blutung. Angaben hierzu wurden den Fragebögen, den Arztbriefen und gegebenenfalls der Befragung von Hausärzten entnommen. Für 119 der 131 Patienten (91%) konnte so die Häufigkeit dieser Symptome und Befunde ermittelt werden.

Bei jedem Patienten wurde erfasst, ob auf dem Biopsiebegleitschein der klinische Verdacht auf renale Cholesterinembolien geäußert wurde.

### 3.2.4. Laborbefunde

#### 3.2.4.1. Serumkreatinin

Angaben zum Serumkreatinin bei Erstbiopsie lagen bei 120 (92%) der 131 Patienten vor.

#### 3.2.4.2. Proteinurie

Auf den Begleitscheinen wurden die Angaben zur Proteinurie in unterschiedlichen Einheiten gemacht, was eine Kategorisierung notwendig machte (Tab. 3). Verwertbare Angaben zur Proteinurie lagen bei 102 (78%) der 131 Patienten vor.

<b>Proteinurie</b>	<b>keine</b>	<b>nicht-nephrotisch</b>	<b>nephrotisch</b>
<b>Proteinexkretion im Urin</b>	<150 mg/d	150 bis 3500 mg/d	≥3500 mg/d
<b>Teststreifen</b>		+ bis +++	
<b>klinische Angaben</b>	keine Proteinurie	Proteinurie	nephrotisches Syndrom

**Tab. 3:** Kategorisierung der Angaben zur Proteinurie.

#### **3.2.4.3. Hämaturie**

Auch die Angaben zur Hämaturie wurden in unterschiedlichen Einheiten gemacht. Von einer Hämaturie wurde ausgegangen, wenn mehr als 5 Erythrozyten pro Gesichtsfeld im Harnsediment oder mehr als 10 Erythrozyten pro  $\mu\text{l}$  Nativurin vorlagen. Die Teststreifenergebnisse „+“ bis „+++“ wurden ebenfalls als Hämaturie gewertet. Angaben zur Hämaturie bestanden bei 91 (69%) der 131 Patienten.

#### **3.2.4.4. Leukozyturie**

Analog zum Vorgehen bei der Hämaturie wurde eine Leukozyturie bei mehr als 5 Leukozyten pro Gesichtsfeld im Harnsediment oder mehr als 10 pro  $\mu\text{l}$  im Nativurin angenommen. Auch bei einem Teststreifenergebnis von „+“ bis „+++“ wurde von einer Leukozyturie ausgegangen. Verwertbare Angaben zur Leukozyturie lagen bei 85 (65%) der 131 Patienten vor.

#### **3.2.4.5. Harnausscheidung**

Eine Harnausscheidung unter 500 ml/d wurde als Oligurie/Anurie gewertet, bis einschließlich 3000 ml/d als Normurie und Werte über 3000 ml/d als Polyurie. Angaben zur Harnausscheidung waren für 73 (56%) der 131 Patienten bekannt.

#### **3.2.4.6. Arterieller Hypertonus zum Zeitpunkt der Biopsie**

Ein arterieller Hypertonus wurde angenommen, wenn zumindest eines der nachfolgenden Kriterien erfüllt war:

- Blutdruckwerte über 160 mm Hg systolisch oder 95 mm Hg diastolisch
- antihypertensive Medikation zum Zeitpunkt der Biopsie
- ein als Risikofaktor bekannter arterieller Hypertonus

Bei 127 (97%) der 131 Patienten existierten hierzu verwertbare Angaben.

### **3.3. Verlauf**

Die Verlaufsdaten ergaben sich aus den Arztbriefen, den zurückerhaltenen Fragebögen und aus der telefonischen Befragung der jeweiligen Hausärzte.

### **3.3.1. Beobachtungszeit**

Über den Tag der Biopsie hinausgehende Informationen bezüglich des Überlebens, der Dauerdialysepflicht und dem eventuellen Empfang eines Nierentransplantates lagen bei 110 (84%) der 131 Patienten vor. Die Beobachtungszeit lag im Mittel bei 556 Tagen, also etwa 18 Monaten (Minimum 1 Tag, Maximum 3652 Tage).

Die Nierenfunktion im Zeitverlauf wurde nach dem Auftreten einer Dauerdialysepflicht beurteilt. Als Dauerdialysepflicht wurde die Anlage eines Dialyseshunters oder eine Dialysebehandlung von über einem Monat Dauer gewertet und mit Datum des Beginns vermerkt.

## **4. Statistische Methoden**

Für die statistische Auswertung wurden die relevanten Daten mit der Statistiksoftware Statview (SAS Institute, Cary, USA) auf einem Apple Macintosh erfaßt. Die Berechnung des Trend-Tests nach Armitage wurde mit der Software Egret (Cytel Software Corp., Cambridge, USA) auf einem Personal Computer durchgeführt. Alle übrigen Berechnungen erfolgten wiederum mit Statview.

Zugrunde gelegt wurde ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  im zweiseitigen Test.



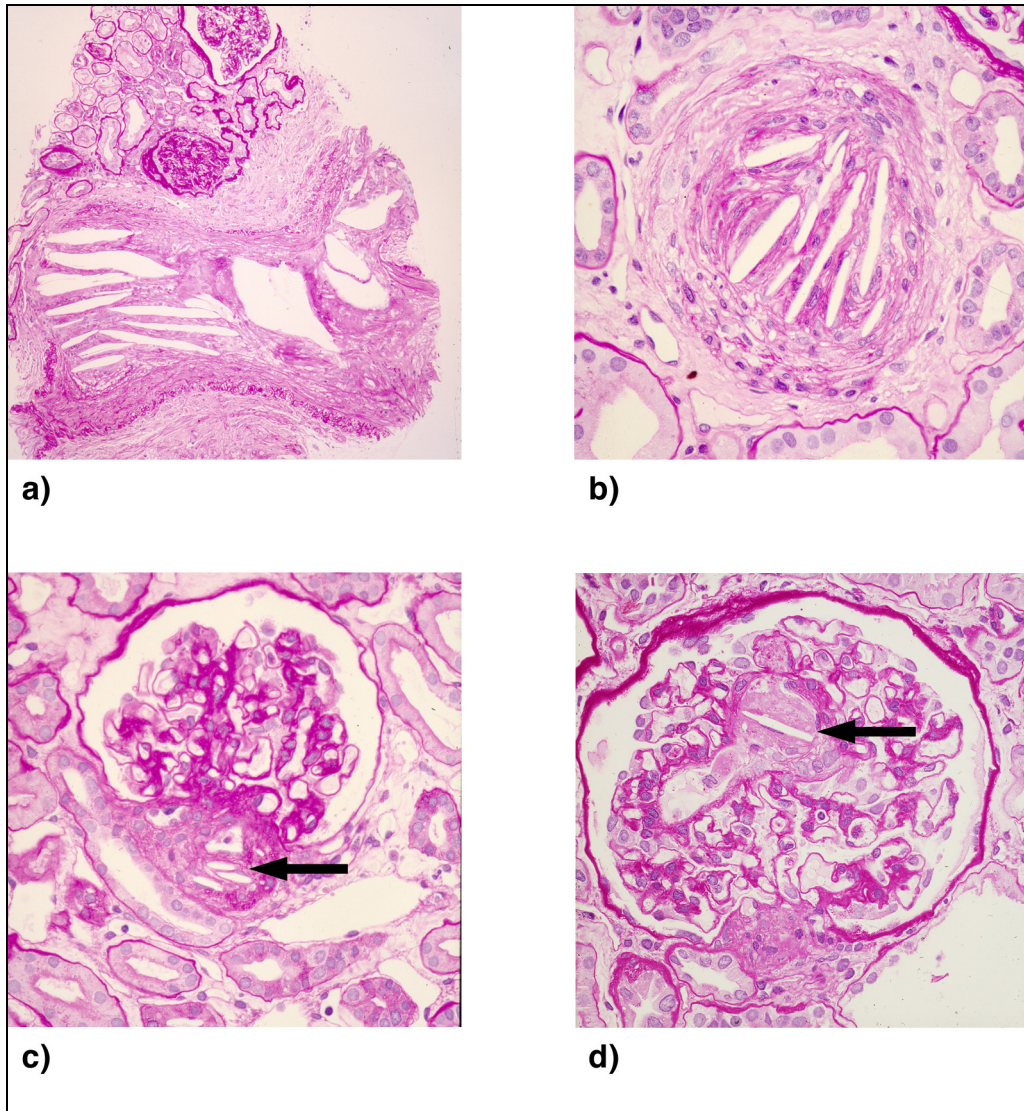
## **D: Ergebnisse**

### **1. Morphologische Befunde**

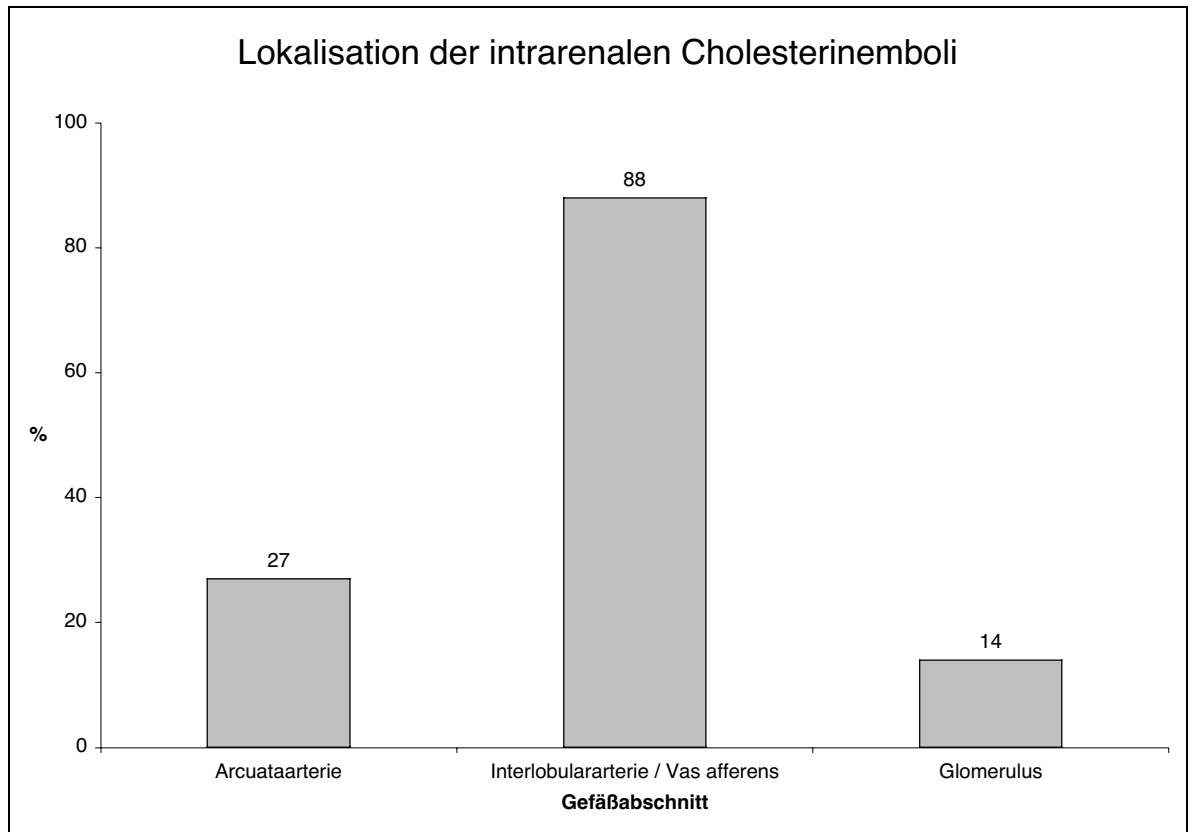
#### **1.1. Präglomerulär-vaskuläre Befunde**

In den histologischen Schnittpräparaten waren die Cholesterinemboli anhand der Cholesterinkristalle erkennbar. Die Cholesterinkristalle stellten sich bedingt durch die alkoholische Entwässerung als lichtoptisch leere, zumeist spindel- oder „sarg“-förmige (Englisch: so genannte „clefts“), bei flachem Anschnitt auch als rhombenförmige Flächen dar (Abb. 2).

Am häufigsten wurden die Cholesterinemboli in Interlobulararterien und Vasa afferentia gefunden (115 Patienten / 88%), seltener in Arcuataarterien (35 Patienten / 27%) und Glomeruli (18 Patienten / 14%). Ein Cholesterinembolibefall postglomerulärer Gefäße der Rinde und des Markes wurde in keinem der untersuchten Schnittpräparate beobachtet.



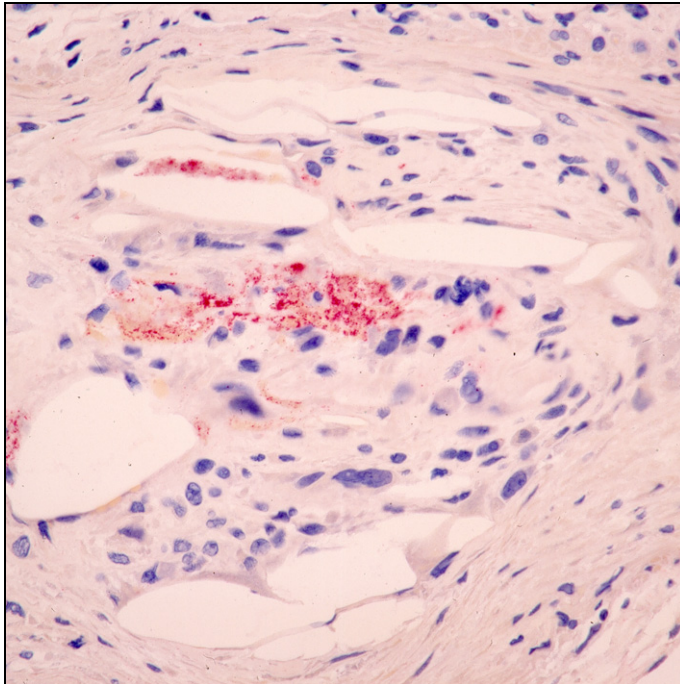
**Abb. 2:** **a)** Cholesterinembolus in einer überwiegend längsgeschnittenen Arcuataarterie: teils längs, teils flach angeschnittene „Cholesterinsäрге“. PAS, x180. **b)** Cholesterinembolus in einer querschnittenen Interlobulararterie. PAS, x720, Ölimmersion. **c)** Cholesterinembolus in einem Vas afferens (Pfeil). PAS, x360. **d)** Cholesterinembolus in einer glomerulären Kapillarschlinge (Pfeil). PAS, x720, Ölimmersion.



**Abb.3:** Lokalisation der Cholesterinembolien in intrarenalen Gefäßabschnitten. Gesamtzahl: 131.

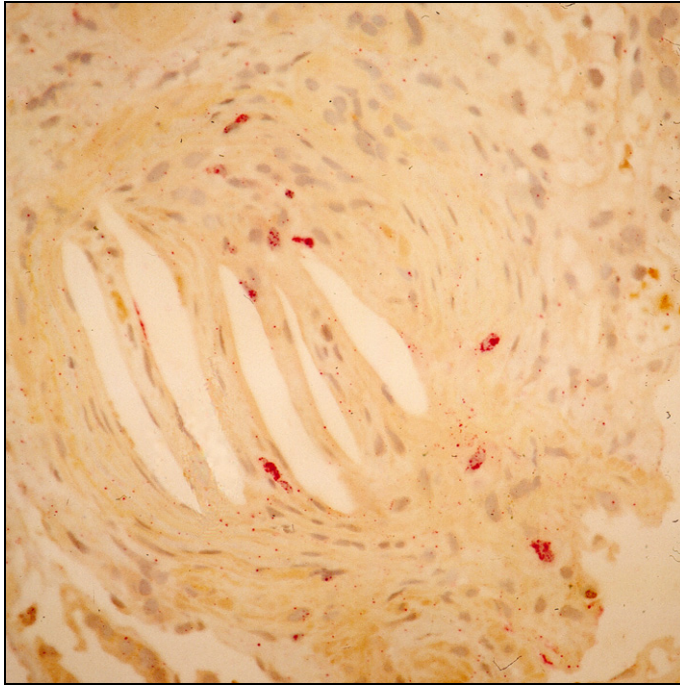
Die Größe der einzelnen Cholesterinkristalle und ihre Anzahl variierten nach dem Kaliber der betroffenen Gefäße. In den kleineren präglomerulären Vasa afferentia lagen wenige kleinere Cholesterinkristalle, in Arcuataarterien waren bis über 20 meist gruppenweise in Stapeln angeordnete Einzelkristalle zu erkennen.

In einigen Fällen lagen unmittelbar an den Cholesterinkristallen amorphes hyalines oder feingranuläres Material, Zelldetritus und kleinherdige Ansammlungen verdämmerter Erythrozyten. Immunhistochemisch waren in diesen Bereichen Ablagerungen von Fibrinogen/Fibrin, IgM, C1q-Komplement, geringer auch IgG und C3-Komplement nachweisbar. Auch CD61-positive Thrombozyten waren in diesen Bereichen häufig abgrenzbar (Abb. 4).



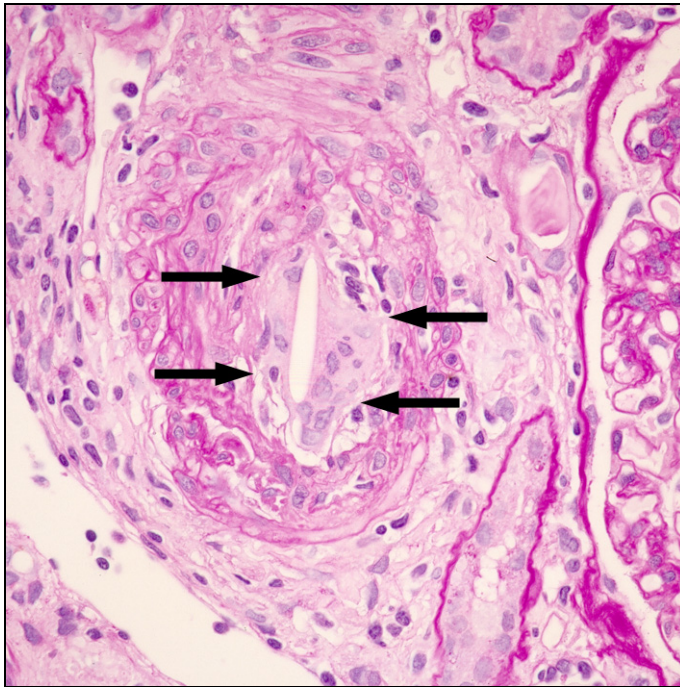
**Abb. 4:** Cholesterinembolus in einer Interlobulararterie. CD61-positive Thrombozyten (rot) in der Umgebung von Cholesterinkristallen. CD61, APAAP, x720, Ölimmersion.

In nahezu allen Fällen waren die Cholesterinkristalle umgeben von einer mesenchymalen Reaktion mit vereinzelter nukleärer Positivität für den Proliferationsmarker Ki-67 (Abb. 5).



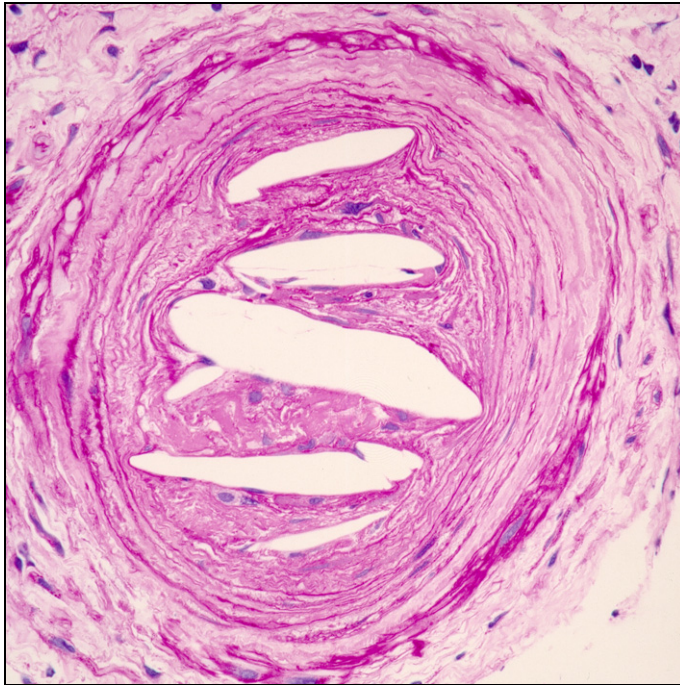
**Abb. 5:** Cholesterinembolus in einer Interlobulararterie: mesenchymale Reaktion um die Cholesterinkristalle mit einigen für den Proliferationsmarker Ki-67 positiven Zellkernen (rot). Ki-67, APAAP, x720, Ölimmersion.

In dieser mesenchymalen Reaktion konnten immunhistochemisch in Serienschnitten drei Zelltypen differenziert werden:  
Erster Zelltyp und ein häufiger Bestandteil der mesenchymalen Reaktion waren CD68-positive, Vimentin-, Desmin- und  $\alpha$ -SMA-negative ein- oder mehrkernige Makrophagen, die teilweise Fremdkörperriesenzellen entsprachen (Abb. 6).



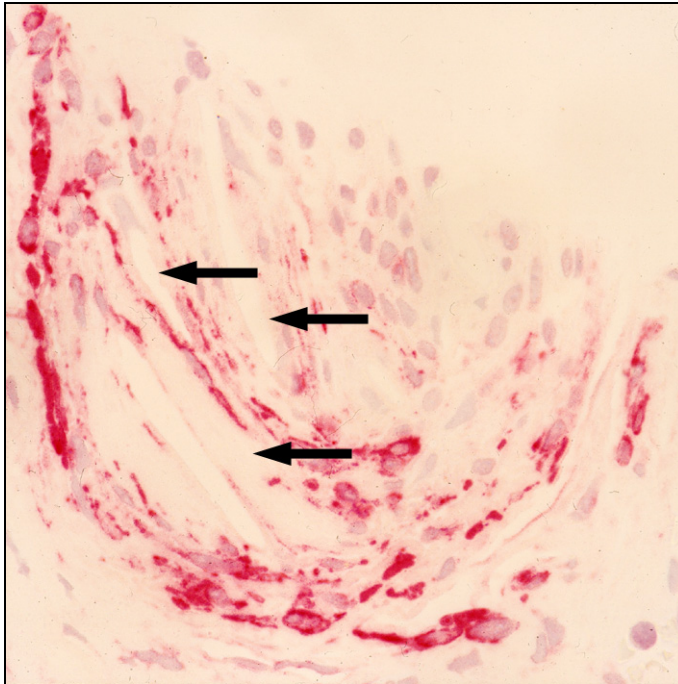
**Abb. 6:** Cholesterinembolus in einer Interlobulararterie: von mehrkernigen Makrophagen (Pfeile) umgebener Cholesterinkristall. PAS, x720, Ölimmersion.

Der zweite ebenfalls häufige Bestandteil der mesenchymalen Reaktion waren spindelförmige Zellen (Abb. 7). Diese Zellen waren vornehmlich in der Peripherie der Reaktion zu finden und teilweise in konzentrischen Lagen um die Cholesterinkristalle angeordnet.



**Abb. 7:** Cholesterinembolus in einer Interlobulararterie: mehrheitlich aus spindelförmigen Zellen bestehende mesenchymale Reaktion um die Cholesterinkristalle. PAS, x720, Ölimmersion.

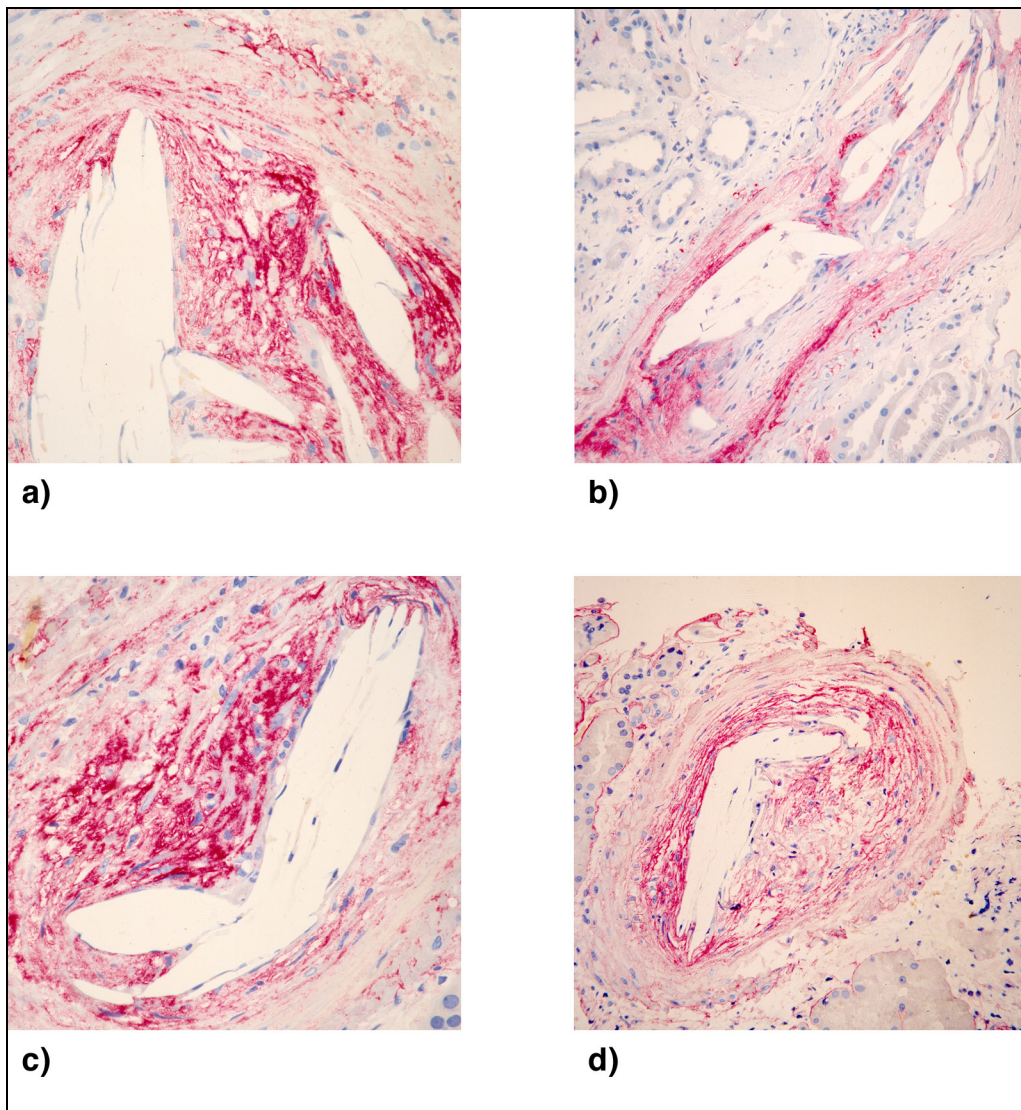
In den immunhistochemischen Präparaten waren diese Zellen positiv für Vimentin und negativ für CD68 und Desmin. Der weit überwiegende Teil dieser mesenchymalen Zellen war positiv für  $\alpha$ -SMA und entsprach somit Myofibroblasten (Abb. 8), während die übrigen dieser Zellen als Fibroblasten zu bezeichnen waren.



**Abb. 8:** Cholesterinembolus in einer Interlobulararterie: Myofilamente (rot) in glatten Muskelzellen der Gefäßwand und in Myofibroblasten der mesenchymalen Reaktion um die Cholesterinkristalle (Pfeile).  $\alpha$ -SMA, APAAP, x1134, Ölimmersion.

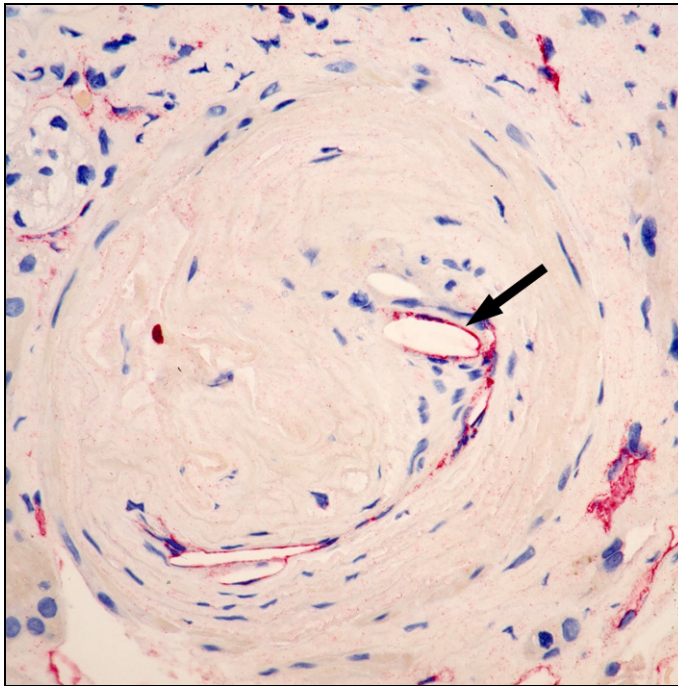


Zwischen diesen Zellen war in den Masson-Goldner-Elastika-Präparaten eine insgesamt vermehrte extrazelluläre Matrix mit kollagenen und auch elastischen Fasern zu erkennen. Immunhistochemisch waren in dieser Matrix einerseits plasmatische Blutbestandteile, insbesondere Fibrinogen/Fibrin und IgM, geringer auch IgG, andererseits Tenascin und vor allem peripher Kollagen Typ IV nachweisbar (Abb. 9).



**Abb. 9:** **a)** Cholesterinembolus in einer Arcuataarterie: Fibrinogen/Fibrin (rot) in der Matrix um die Cholesterinkristalle und in der fibrosierten Intima. Fibrinogen/Fibrin, APAAP, x720, Ölimmersion. **b)** Cholesterinembolus in einer Interlobulararterie: IgM-Ablagerungen (rot) in der fibrosierten Intima um die Cholesterinkristalle. IgM, APAAP, x360. **c)** Cholesterinembolus in einer Interlobulararterie: Tenascin (rot) in der fibrosierten Intima, Media und Adventitia. Tenascin, APAAP, x720, Ölimmersion. **d)** Cholesterinembolus in einer großen Interlobulararterie: Kollagen IV (rot) in der fibrosierten Intima um die Cholesterinkristalle. Kollagen IV, x360.

In der mesenchymalen Reaktion dominierten bei einigen Cholesterinemboli anteilmäßig die Makrophagen, bei anderen die Myofibroblasten. Als dritter, nur vereinzelt anzutreffender Zelltyp der mesenchymalen Reaktion konnten in den immunhistochemischen Präparaten CD31-positive, langgezogene Endothelzellen identifiziert werden. Diese lagen zumeist direkt an der Cholesterinkristalloboberfläche (Abb. 10).

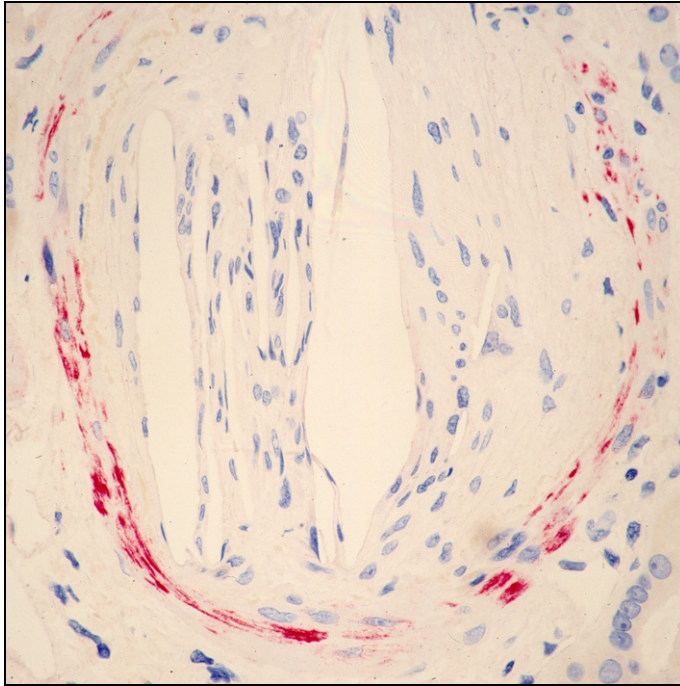


**Abb. 10:** Cholesterinembolus in einer Interlobulararterie: CD31-positive Endothelzellen (rot) an der Cholesterinkristalloboberfläche (Pfeil). CD31, APAAP, x720, Ölimmersion.

CD3- beziehungsweise CD20-positive T- oder B-Lymphozyten und p63-positive Plasmazellen ließen sich nur vereinzelt in der Peripherie der Cholesterinemboli nachweisen.

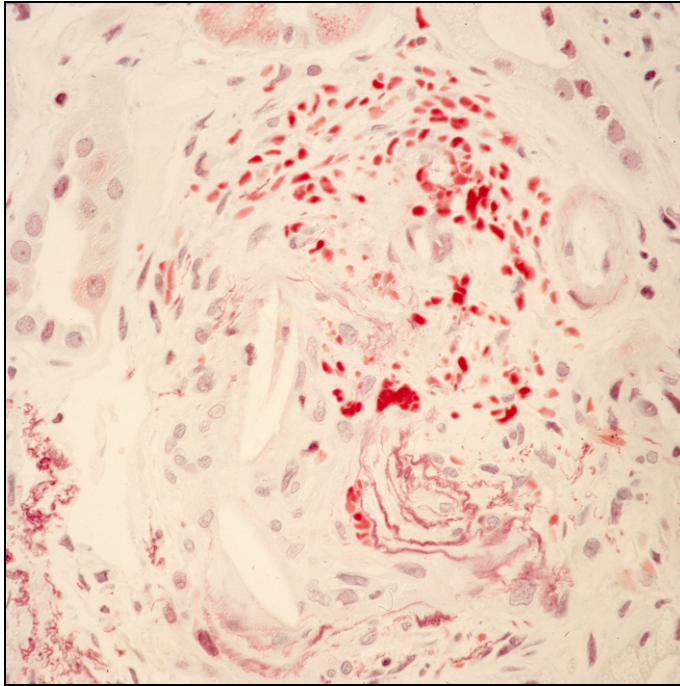
In keinem der untersuchten Biopsate wurde eine eindeutige Rekanalisation der von den Cholesterinemboli betroffenen Gefäße beobachtet.

Bei einigen Cholesterinembolien erstreckte sich die mesenchymale Reaktion über die Intima hinaus in tiefere Gefäßwandschichten. Somit lagen dort Defekte der Media beziehungsweise auch der Adventitia vor, die in den immunhistochemischen Färbungen für Desmin gut erkennbar waren (Abb. 11).



**Abb. 11:** Cholesterinembolus in einer Interlobulararterie: nur teilweise erhaltene Desmin-positive Zellen in der äußeren Media und Adventitia bei Ausdehnung der mesenchymalen Reaktion auf tiefe Gefäßwandschichten. Desmin, APAAP, x720, Ölimmersion.

In wenigen Fällen lagen komplette Gefäßwanddefekte vor. Die Cholesterinkristalle waren dort vorwiegend von Makrophagen umgeben im Interstitium zu finden (Abb. 12). In Arcuataarterien wurden derartige Wanddefekte nicht beobachtet. Hier blieb die mesenchymale Reaktion auf die Intima beschränkt.

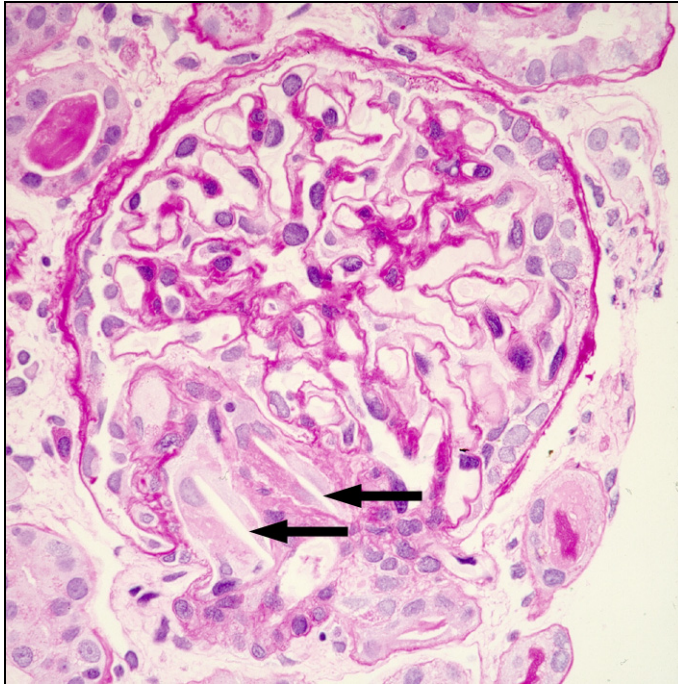


**Abb. 12:** Cholesterinembolus in einer Interlobulararterie: segmentaler Wanddefekt mit Erythrozytenextravasaten (rot). Masson-Goldner-Elastika, x720, Ölimmersion.

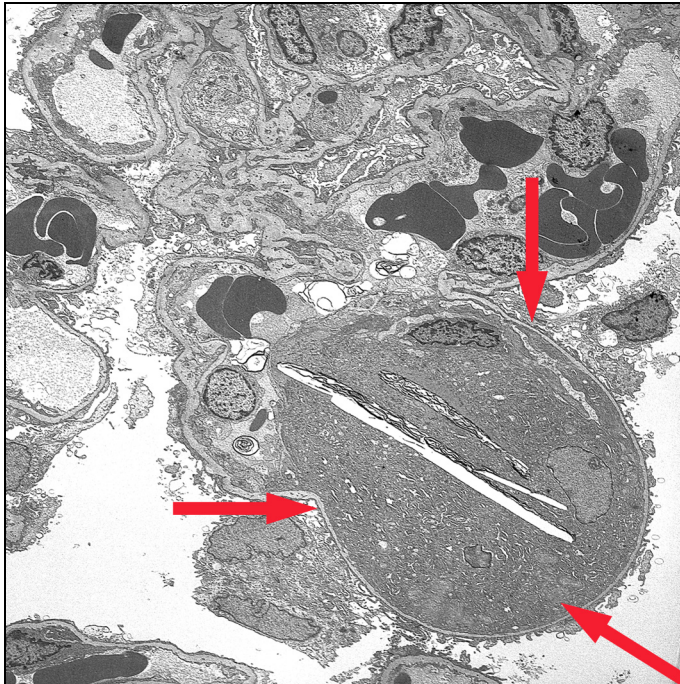
In den nicht von Cholesterinemboli betroffenen Arcuata- und großen Interlobulararterien fanden sich häufig Intimafibrosen.

## 1.2. Glomeruläre Befunde

Glomeruläre Cholesterinemboli lagen überwiegend hilusnah. In den meisten Fällen waren die Cholesterinkristalle von ein- oder mehrkernigen Makrophagen umgeben (Abb. 13 und 14).

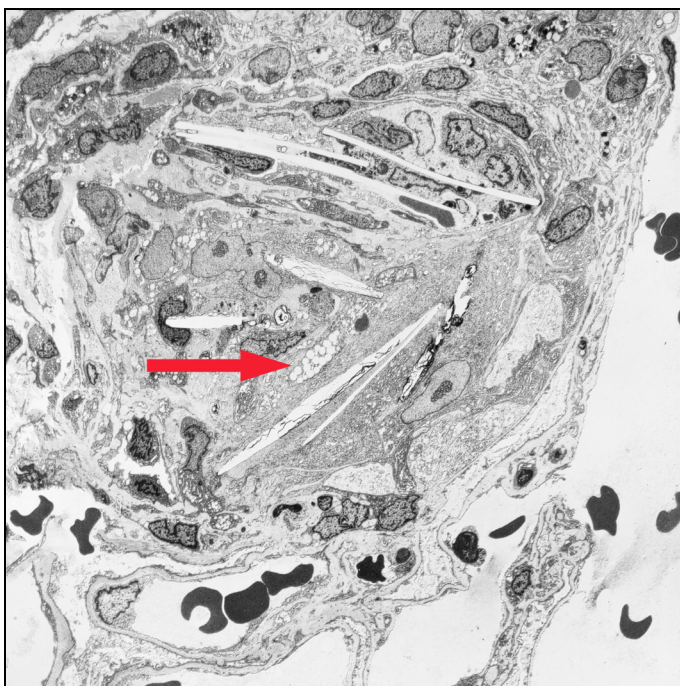


**Abb. 13:** Glomerulärer Cholesterinembolus: hilär zwei von Makrophagen umgebene Cholesterinkristalle (Pfeile). PAS, x720, Ölimmersion.



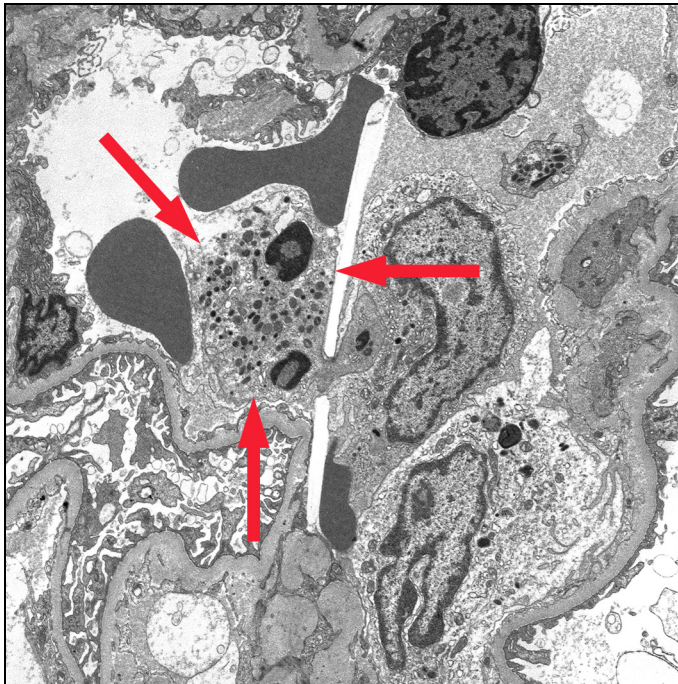
**Abb. 14:** Glomerulärer Cholesterinembolus: von einem Makrophagen (Pfeile) eingeschlossene Cholesterinkristalle. TEM, x1100 (Ausschnitt).

In den elektronenmikroskopischen Präparaten waren einige dieser umgebenden Makrophagen schaumzellig umgewandelt (Abb. 15).



**Abb. 15:** Cholesterinembolus in einer glomerulären Kapillarschlinge: Cholesterinkristalle mit teilweise schaumzellig transformierten Makrophagen (Pfeil). TEM, x1040.

Nur in zwei elektronenmikroskopischen Präparaten waren an die Cholesterinkristalle angelagerte Granulozyten erkennbar (Abb. 16).

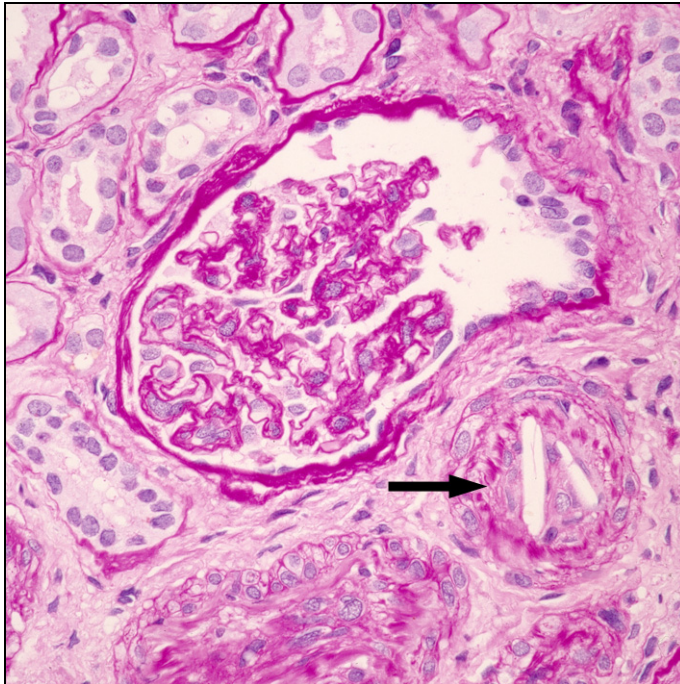


**Abb. 16:** Glomerulärer Cholesterinembolus: an der Cholesterinkristalloberfläche ein Granulozyt (Pfeile). TEM, x2700.

Die Glomeruli ohne nachweisbare Cholesterinemboli waren zum Teil lichtmikroskopisch normal, einige Glomeruli waren unterschiedlich weit fortgeschritten unspezifisch sklerosiert. In diesen Abschnitten fanden sich einige  $\alpha$ -SMA-positive Zellen, die extrazelluläre Matrix war hier positiv für Tenascin und Kollagen Typ IV.

Der Mittelwert des Glomeruloskleroseindex betrug 1,19 (Standardabweichung 0,954) bei einem Minimalwert von 0,00 und einem Maximalwert von 3,71.

Ein glomerulärer Schlingenkollaps (Abb. 17) lag bei 31 (24%) der Patienten vor.

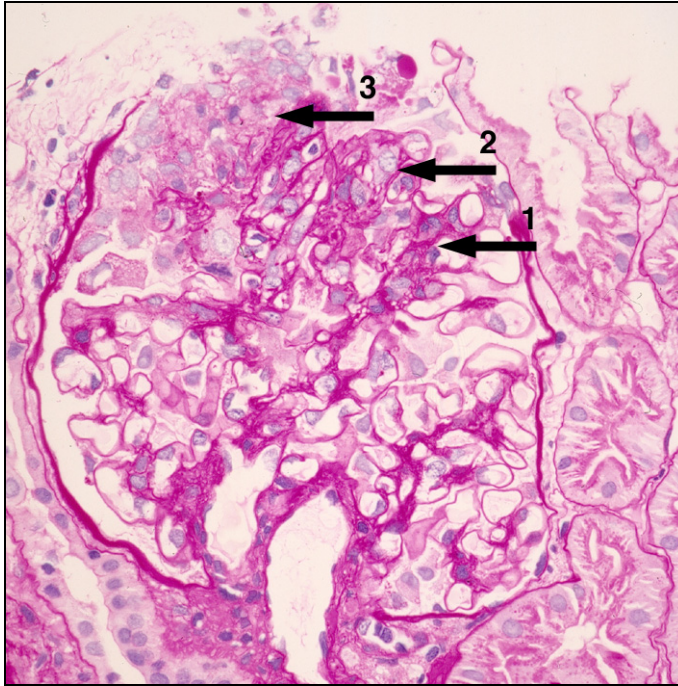


**Abb. 17:** Cholesterinembolus in einer peripheren Interlobulararterie (Pfeil): glomerulärer Schlingenkollaps. PAS, x720, Ölimmersion.

Eine Epitheloidzellhyperplasie des juxtaglomerulären Apparates bestand bei 6 (5%) der 131 Patienten.



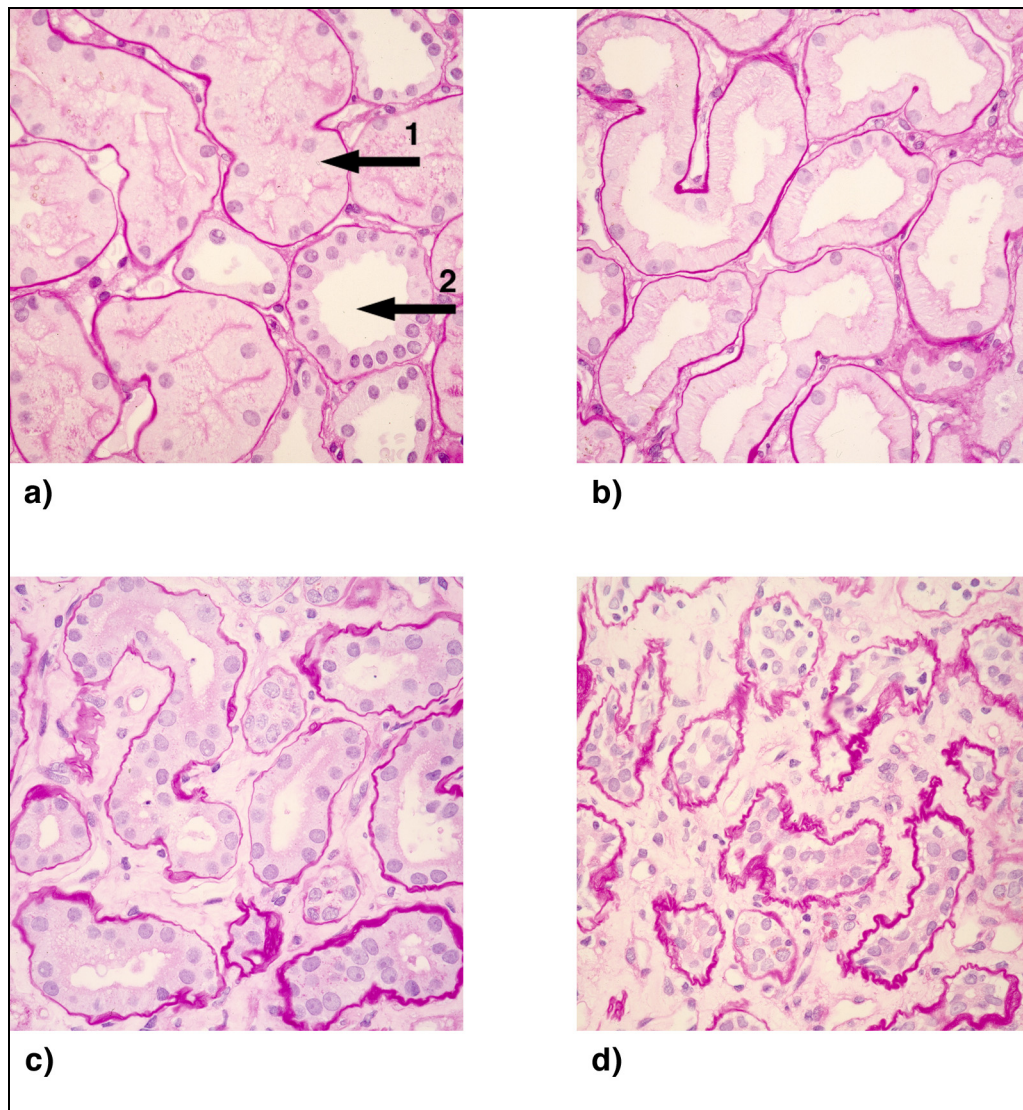
Darüberhinaus lagen fokal bei 2 (2%) der 131 Patienten glomerulär eigentümliche unterschiedlich fortgeschrittene Sklerosen mit segmentaler Matrixvermehrung und Schaumzellansammlungen vor (Abb. 18), in denen immunhistochemisch Ablagerungen von Fibrinogen/Fibrin, IgM und C1q-Komplement nachweisbar waren.



**Abb. 18:** Fokale und segmentale glomeruläre Sklerose (Pfeil 1) mit intra- (Pfeil 2) und extrakapillären (Pfeil 3) Schaumzellen. PAS, x720, Ölimmersion.

### 1.3. Tubulointerstitielle Befunde

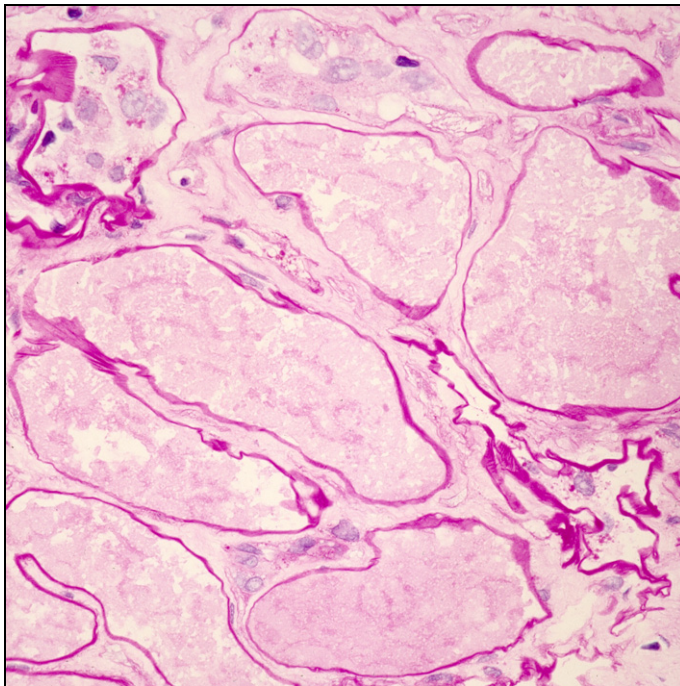
Das Spektrum der kortikalen tubulointerstitiellen Befunde umfaßte lichtmikroskopisch normale Tubuli, potentiell reversible Tubulusschäden und unterschiedliche Stadien der Tubulusatrophie bis hin zum völligen Untergang mit rarefiziertem Nephronbestand (Abb. 19).



**Abb. 19:** Tubulointerstitielle Befunde der Nierenrinde: **a)** Normalbefund mit proximalen (Pfeil 1) und distalen Tubuli (Pfeil 2). **b)** Potentiell reversibler Tubulusschaden mit weiten Tubuluslichtungen bei abgeflachtem Epithel mit segmentalem Verlust des Bürstensaumes. Basalmembranen und Interstitium zart. **c)** beginnende Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose mit abgeflachtem Epithel, segmental verdickter, geschlängelter Basalmembran, verbreitertem, zell- und matrixreichem Interstitium. **d)** fortgeschrittene Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose mit blassem, organellenarmem Epithel, stark verdickter, segmental aufgesplittert erscheinender

*Basalmembran und stark verbreitertem sowie zell- und matrixvermehrtem Interstitium. Alle PAS, x720, Ölimmersion.*

Als potentiell reversibler Tubulusschaden wurden erweiterte proximale Tubuli mit abgeflachtem Epithel, Verlust des Bürstensaumes, zarter Basalmembran und zartem Interstitium angesehen (Abb. 19). Nekrosen der proximalen Tubuli waren anhand verdämmernder tubulärer Zellreste erkennbar, wurden aber nur fokal in Einzelfällen beobachtet (Abb. 20).



**Abb. 20:** *Fokale Nekrose proximaler Tubuli: verdämmerndes Epithel in den Tubuluslichtungen und eiweißreiches interstitielles Ödem. PAS, x720, Ölimmersion*

Die immunhistochemischen Befunde bei einem potentiell reversiblen Tubulusschaden glichen denen bei einem Normalbefund. In beiden Fällen war das Tubulusepithel positiv für den epithelialen Marker KL-1 und negativ für den mesenchymalen Marker Vimentin. Die zarten tubulären und postglomerulär-kapillären Basalmembranen waren positiv für Kollagen Typ IV, interstitiell war weder Kollagen Typ IV noch Tenascin nachweisbar (Abb. 21).

Als Tubulusatrophie wurden Tubuli mit verminderter Zellgröße, blassem, organellenarmem Cytoplasma und verdickter, häufig girlandenartig geschlängelter und aufgesplittert erscheinender Basalmembran angesehen

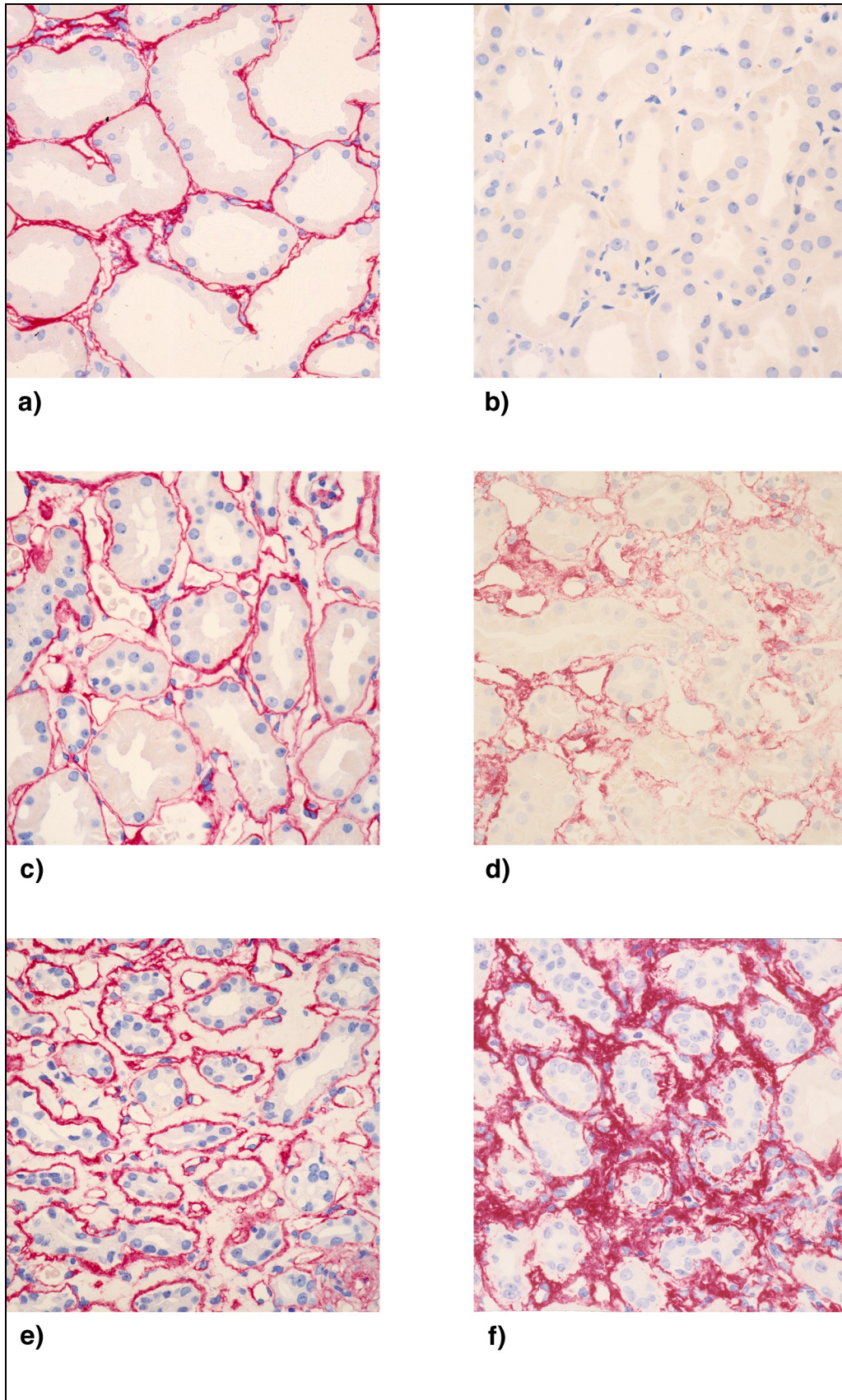
(Abb. 19). Das atrophische Epithel einiger dieser Tubuli wies neben einer Positivität für den epithelialen Marker KL-1 auch eine Positivität für den mesenchymalen Marker Vimentin auf.

In den immunhistochemischen Präparaten für Kollagen Typ IV erschienen die verdickten Basalmembranen atrophischer Tubuli prominent im Vergleich zu den zarten Basalmembranen bei normalen und potentiell reversibel geschädigten Tubuli. Eine Veränderung in der Anfärbbarkeit für Kollagen Typ IV war jedoch nicht festzustellen (Abb. 21). Das umgebende Interstitium war in unterschiedlichem Ausmaß durch ein eiweißreiches Ödem oder durch eine kollagene Matrix verbreitert (Abb. 19). Bevorzugt entlang der verdickten Basalmembranen fanden sich zum Teil grobschollige Ablagerungen von Tenascin. Interstitielle Ablagerungen von Kollagen Typ IV waren in den atrophischen Abschnitten nicht erkennbar (Abb. 21).

Interstitiell lagen Vimentin-positive und Desmin-negative mesenchymale Zellen. Einige dieser Zellen waren  $\alpha$ -SMA-positiv und entsprachen somit Myofibroblasten.

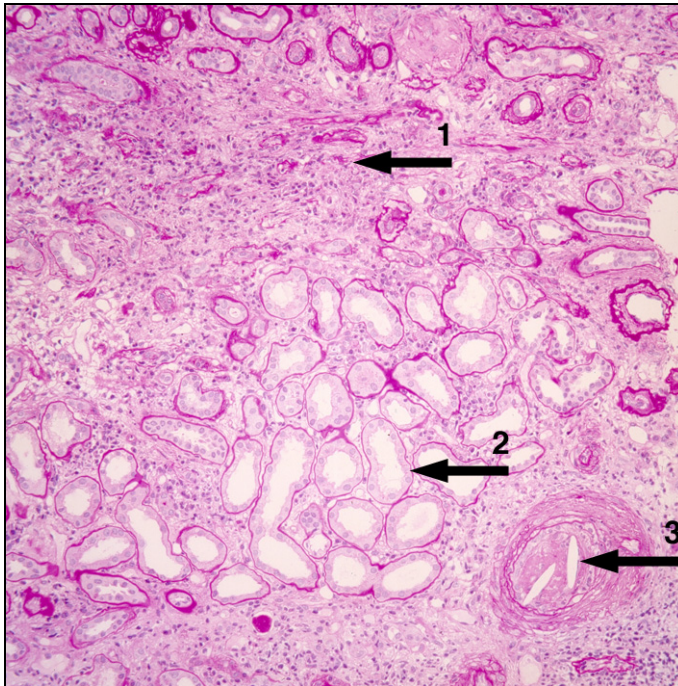
Außerdem konnten dort teils lockere, diffuse und teils herdförmig verdichtete Infiltrate CD68-positiver Makrophagen, CD3- oder CD20-positiver T-beziehungsweise B-Lymphozyten und p63-positiver Plasmazellen beobachtet werden.

Eine fortgeschrittene Tubulusatrophie wurde durch eine quantitativ stärkere Ausprägung der genannten Befunde von einer beginnenden Tubulusatrophie unterschieden (Abb. 19 und 21).



**Abb. 21:** Spektrum kortikaler tubulointerstitieller Befunde: Immunhistochemische Darstellung von **Kollagen Typ IV (linke Spalte)** und **Tenascin (rechte Spalte)**. **a)** und **b)**: potentiell reversibler Tubulusschaden. **c)** und **d)**: beginnende Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose. **e)** und **f)**: fortgeschrittene Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose. Kollagen IV bzw. Tenascin, APAAP. Alle x720, Ölimmersion.

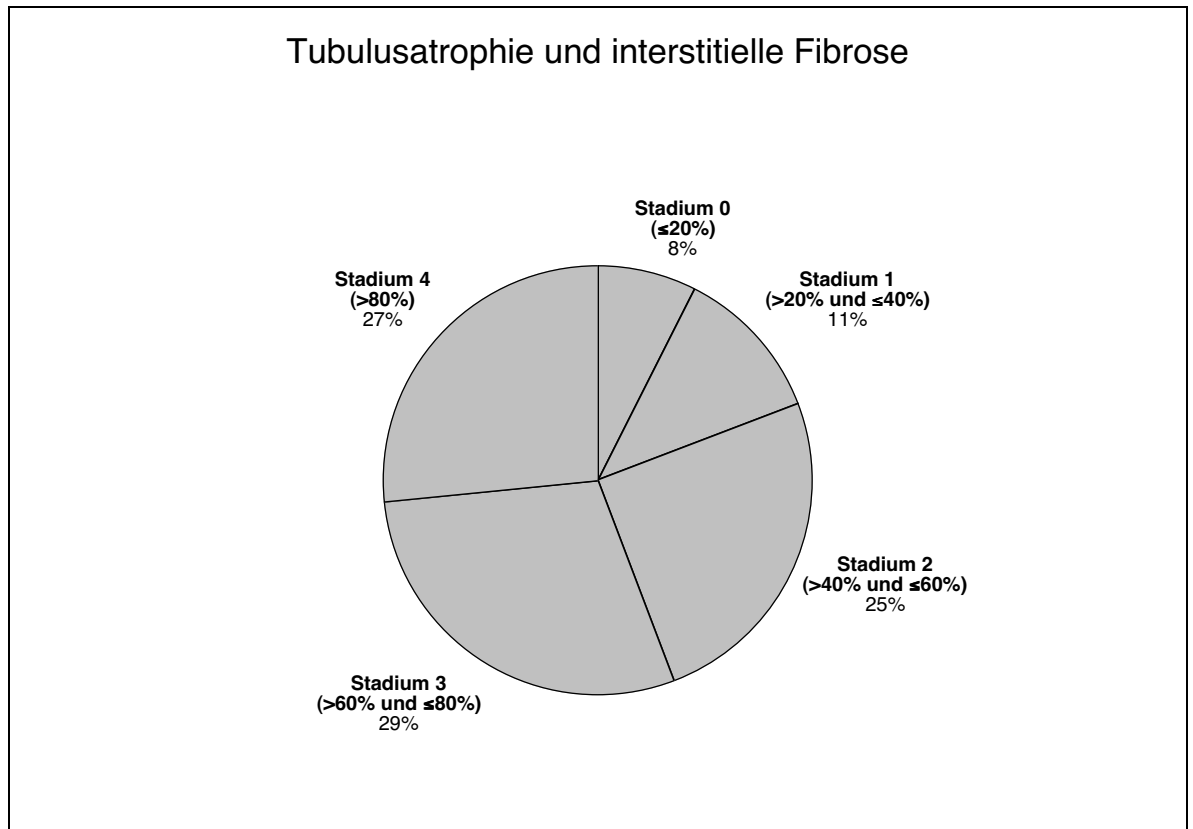
In den meisten Biopsaten lag ein heterogenes Befundmuster vor, bei dem das gesamte Spektrum dieser tubulointerstitiellen Befunde in einem Nebeneinander voneinander abgrenzbarer Herde repräsentiert war (Abb. 22).



**Abb. 22:** *Unterschiedliche tubulointerstitielle Schäden in einem Nierenbiopsat: Potentiell reversibler Tubulusschaden (Pfeil 1) neben einer fortgeschrittenen Tubulusatrophie und interstitiellen Fibrose (Pfeil 2). Cholesterinembolus in einer Interlobulararterie (Pfeil 3). PAS, x180.*

Ein potentiell reversibler Tubulusschaden lag zumeist fokal in den nicht atrophischen Tubulusabschnitten bei 42 Patienten (32%) vor.

In Abb. 23 ist dargestellt, in welchem Ausmaß irreversible tubulointerstitielle Schäden in Form einer Tubulusatrophie und interstitiellen Fibrose bei den Patienten vorlagen.



**Abb. 23:** Tubulusatrophiestadium bei Patienten mit renalen Cholesterinembolien: Anteil irreversibler tubulointerstieller Schäden der Nierenrinde in Form einer Tubulusatrophie und interstitiellen Fibrose. In Klammern der Flächenanteil des von Tubulusatrophie und interstitieller Fibrose betroffenen kortikalen Tubulointerstitiums. Gesamtzahl: 131.

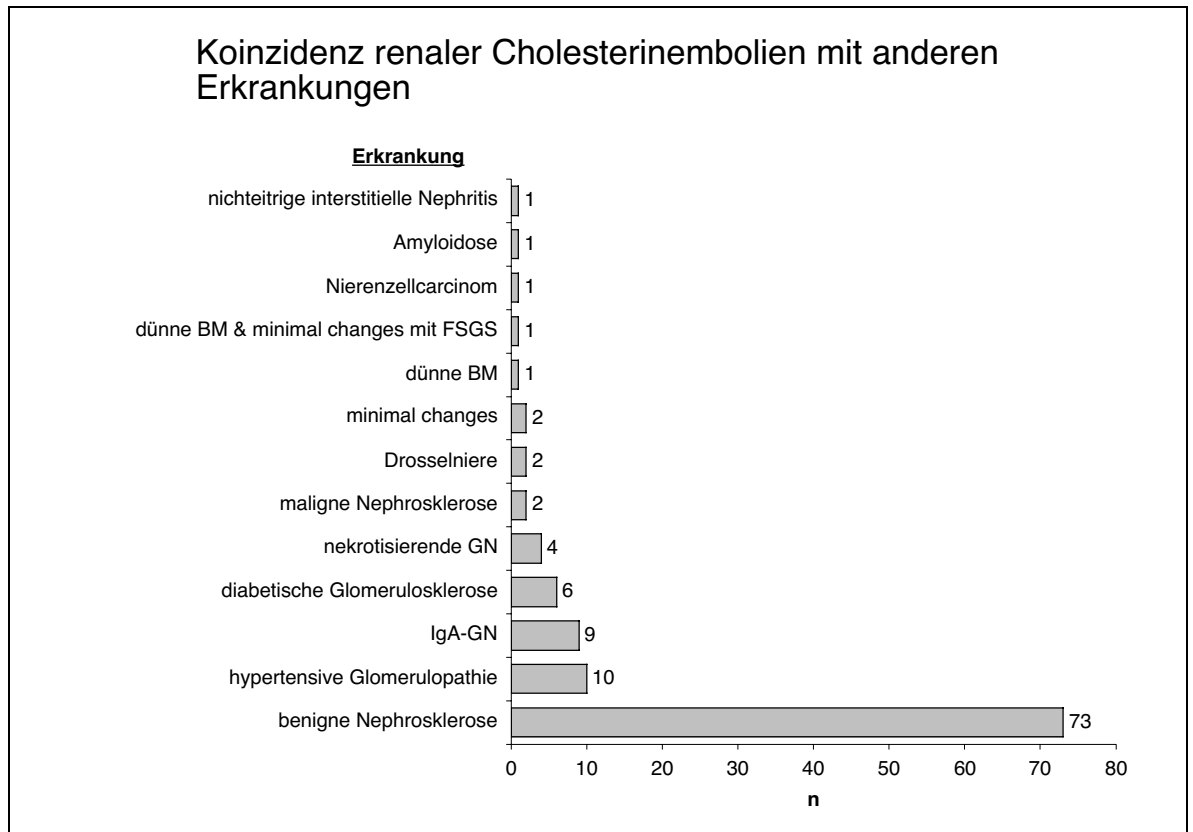
Bei 73 (56%) der Patienten lag ein Tubulusatrophiestadium von 3 oder 4 vor, d. h. 60% oder mehr der Nierenrinde waren von Tubulusatrophie und interstitieller Fibrose betroffen.

Zwischen Patienten mit oder ohne eine zusätzliche renale Erkrankung ergab sich kein Unterschied hinsichtlich des Tubulusatrophiestadiums. Zwischen der Lokalisation der Cholesterinemboli in den verschiedenen intrarenalen Gefäßabschnitten und dem Tubulusatrophiestadium bestand ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang.

Eine Auswertung der Biopsate der 6 Patienten, die binnen 10 Tagen nach einem anamnestisch bekannten aorteninvasiven Eingriff biopsiert worden waren, ergab bei 4 (67%) dieser 6 Biopsate ein Tubulusatrophiestadium von 3 oder 4 (> 60% Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose).

## 2. Zusätzliche renale Erkrankungen

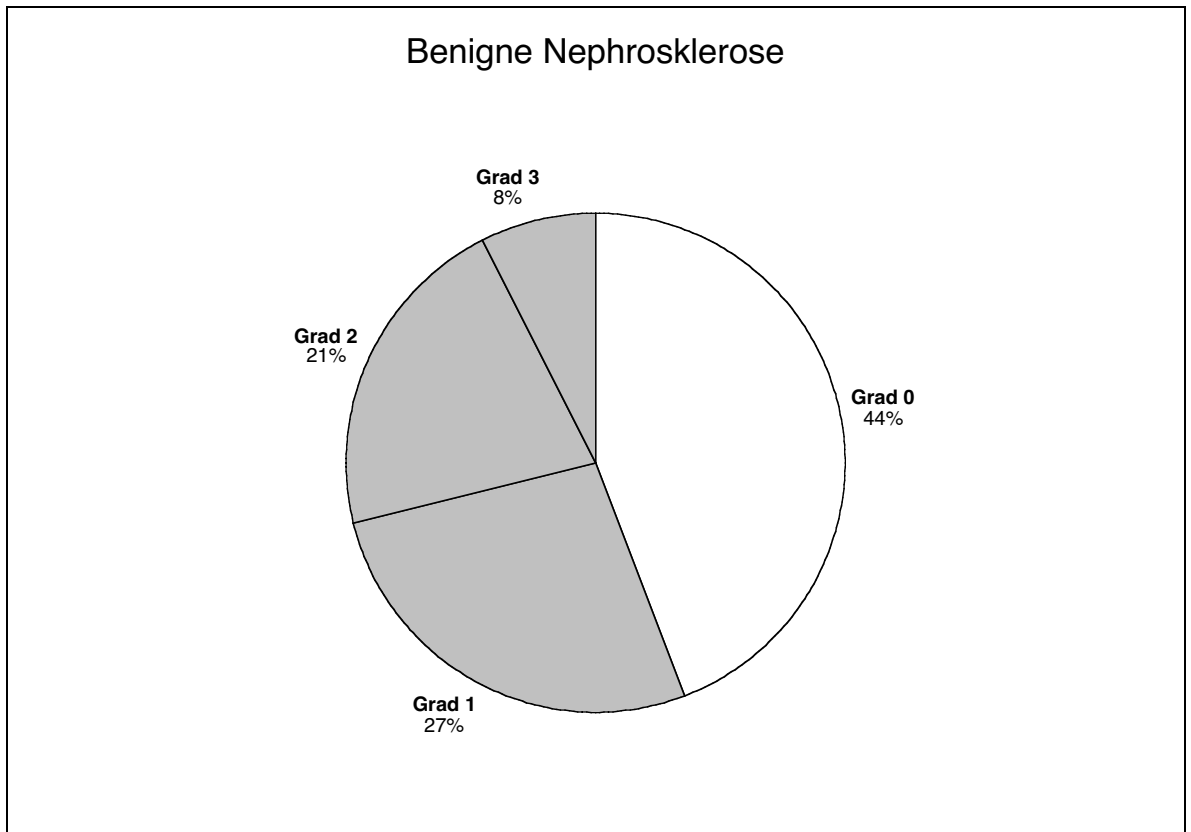
Bei 86 (66%) der 131 Patienten konnten in den Biopsien zusätzlich zu den Cholesterinembolien bestehende renale Erkrankungen ermittelt werden. Die Häufigkeit dieser Erkrankungen ist in Abb. 24 dargestellt.



**Abb. 24:** Koinzidenz renaler Cholesterinembolien mit anderen renalen Erkrankungen. Gesamtzahl: 131.

Eine benigne Nephrosklerose lag bei 73 Patienten (56%) vor und war somit die häufigste der zusätzlichen renalen Erkrankungen. Zumeist lagen ein Grad 1 oder 2 vor (Abb. 25)





**Abb. 25:** Häufigkeit und Grad einer benignen Nephrosklerose bei renalen Cholesterinembolien. Gesamtzahl: 131.

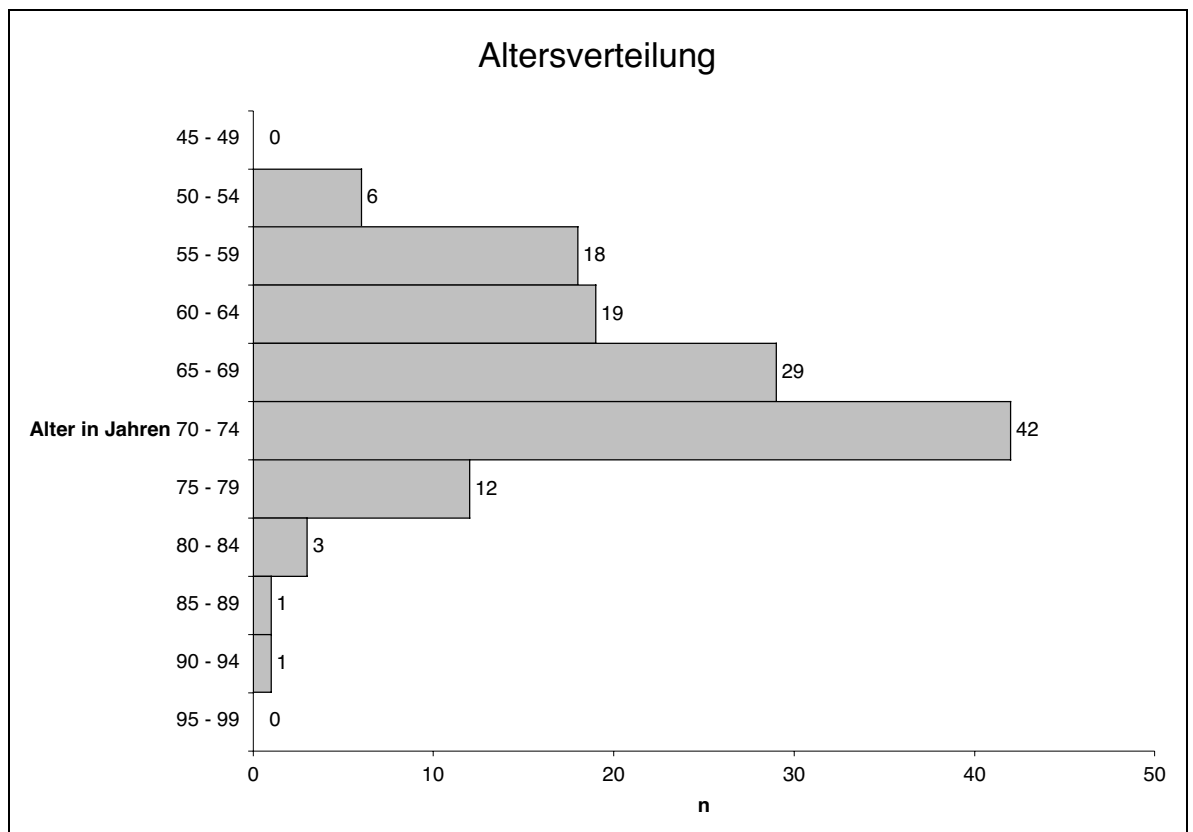
Andere Hypertonieschäden wie eine hypertensive Glomerulopathie (10 Patienten / 8%) und eine maligne Nephrosklerose (2 Patienten / 2%) wurden seltener beobachtet

Bei 6 Patienten (5%) bestand eine diabetische Glomerulosklerose. Diese lag ausschließlich in der diffusen Form vor.

### 3. Geschlechts- und Altersverteilung

Mit 117 der 131 Patienten (89%) bildeten Männer den weit überwiegenden Teil der Patienten.

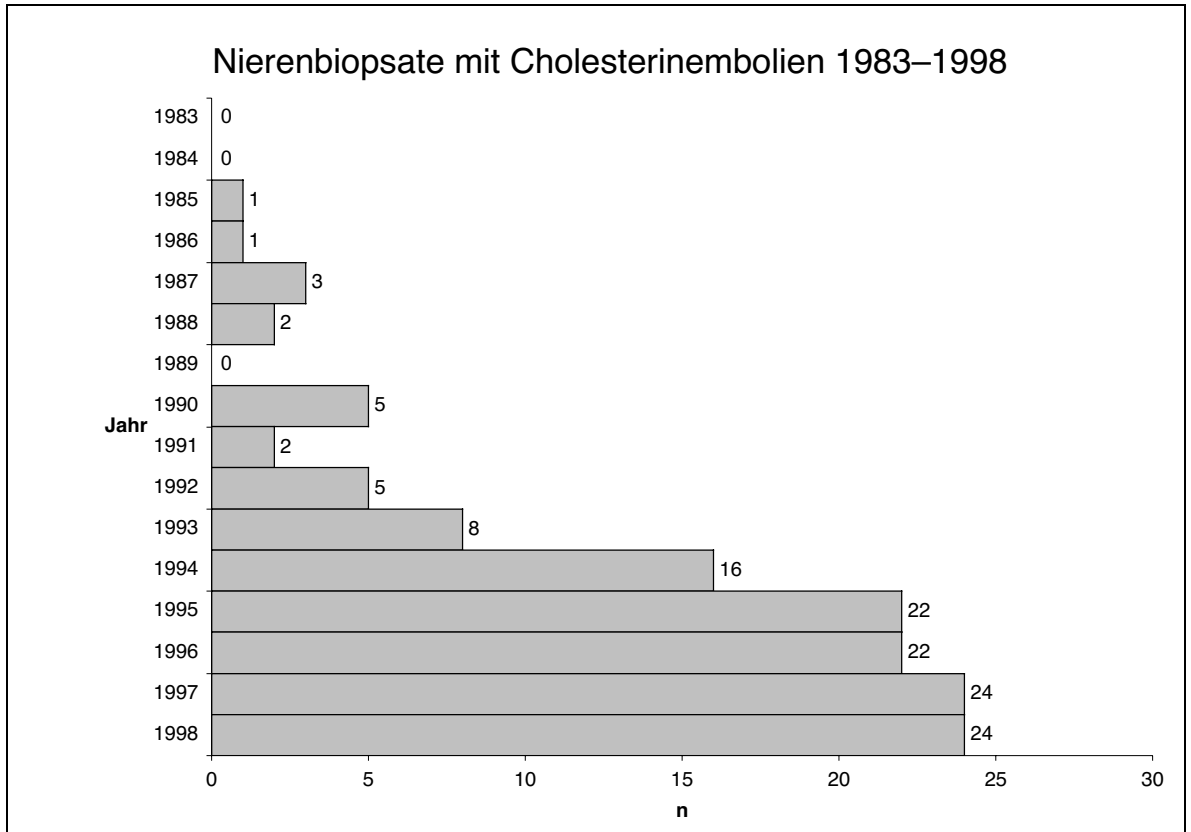
Die in Abb. 26 dargestellte Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstbiopsie zeigt für das gesamte Patientenkollektiv einen Mittelwert von 67 Jahren (Männer: 67 Jahre, Frauen: 71 Jahre). Der jüngste Patient war 50 Jahre alt, der älteste 92 Jahre.



**Abb. 26:** Altersverteilung. Gesamtzahl: 131.

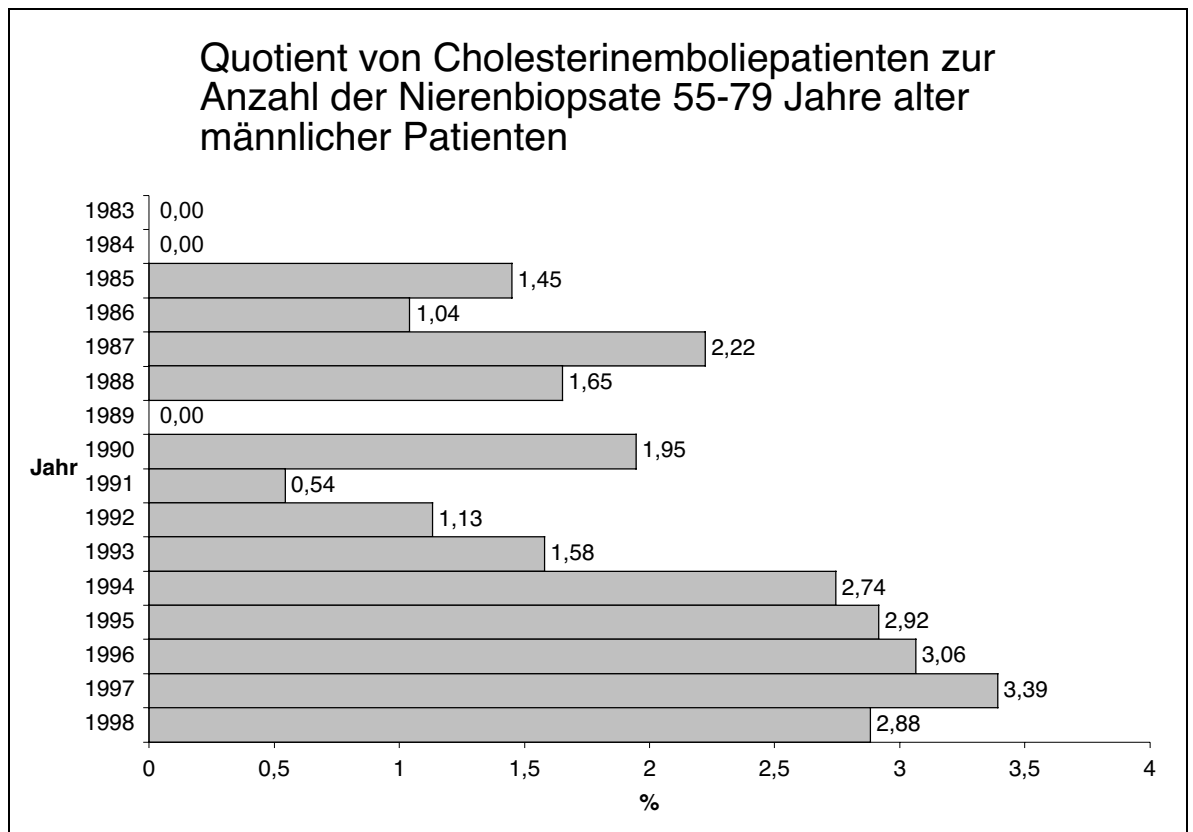
#### 4. Häufigkeit in den Nierenbiopsaten 1983-1998

In Abb. 27 ist die Häufigkeit der Biopsate mit renalen Cholesterinembolien im Zeitverlauf dargestellt. Auffällig ist ein Anstieg zu Beginn der 1990er Jahre.



**Abb. 27:** Nierenbiopsate mit Cholesterinembolien im Biopsiegut 1983-1998.

Um auszuschließen, daß dieser Anstieg durch eine Zunahme der Biopsien von älteren Männern bedingt war, die den Hauptteil der Patienten ausmachten, wurde der Quotient renaler Cholesterinemboliepatienten zur Anzahl der Nierenbiopsate 55 bis 79 Jahre alter Männer ermittelt und in Abb. 28 dargestellt. Eine Auswertung dieses Quotienten im Zeitverlauf ergab einen signifikanten Anstieg für die untersuchten Jahrgänge ( $p < 0,0010$  im Trend-Test nach Armitage).



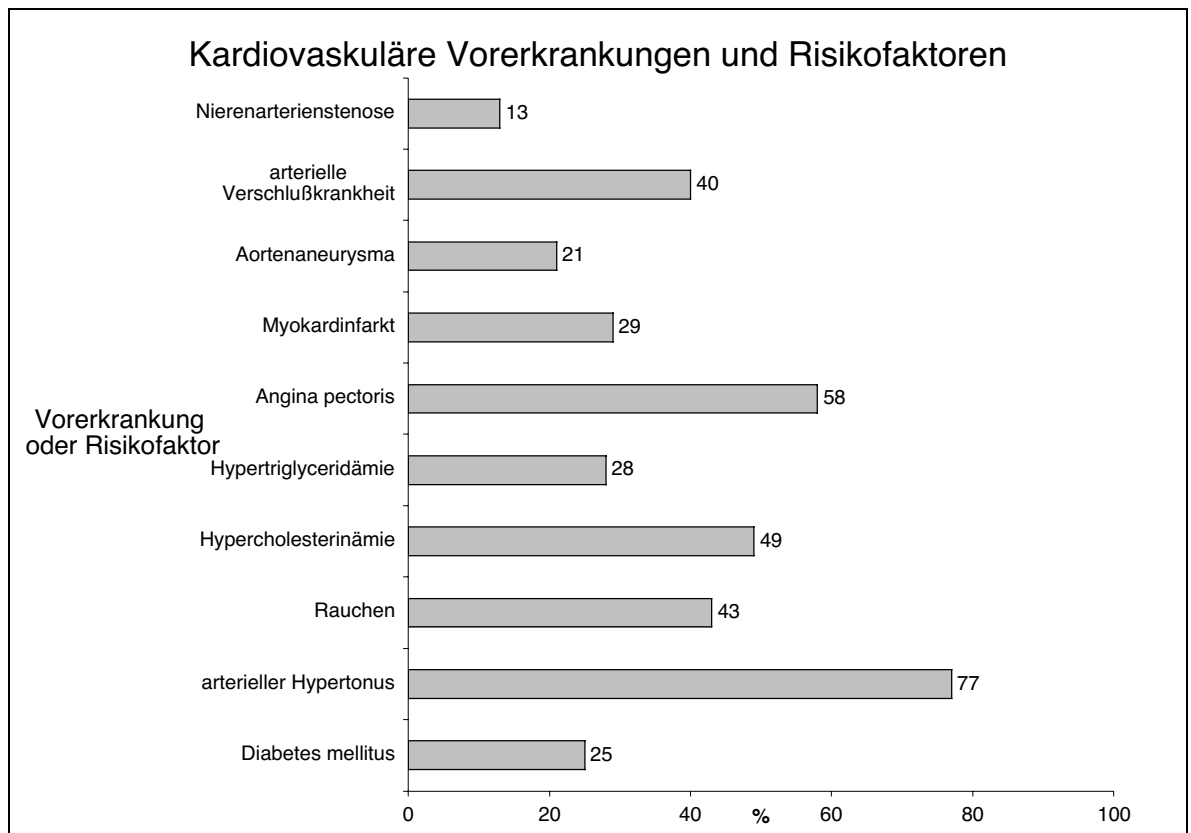
**Abb. 28:** Quotient von Cholesterinemboliepatienten zur Anzahl der Nierenbiopsate aus der Risikogruppe 55-79jähriger Männer in den Jahren 1983 bis 1998.

## 5. Klinische Daten

### 5.1. Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Risikofaktoren

Wie in Abb. 29 dargestellt, waren kardiovaskuläre Vorerkrankungen und ihre Risikofaktoren bei den Patienten häufig anamnestisch bekannt. Der häufigste Risikofaktor war ein arterieller Hypertonus (97 Patienten / 77%), die häufigste

kardiovaskuläre Erkrankung eine Angina pectoris (73 Patienten / 58%). Nur 3 (2%) der 126 Patienten wiesen keine, 55 Patienten (44%) vier oder fünf der angeführten Vorerkrankungen oder Risikofaktoren auf.



**Abb. 29:** Häufigkeit von kardiovaskulären Vorerkrankungen und deren Risikofaktoren bei den untersuchten Patienten. Gesamtzahl: 126.

## 5.2. Renale Vorerkrankungen

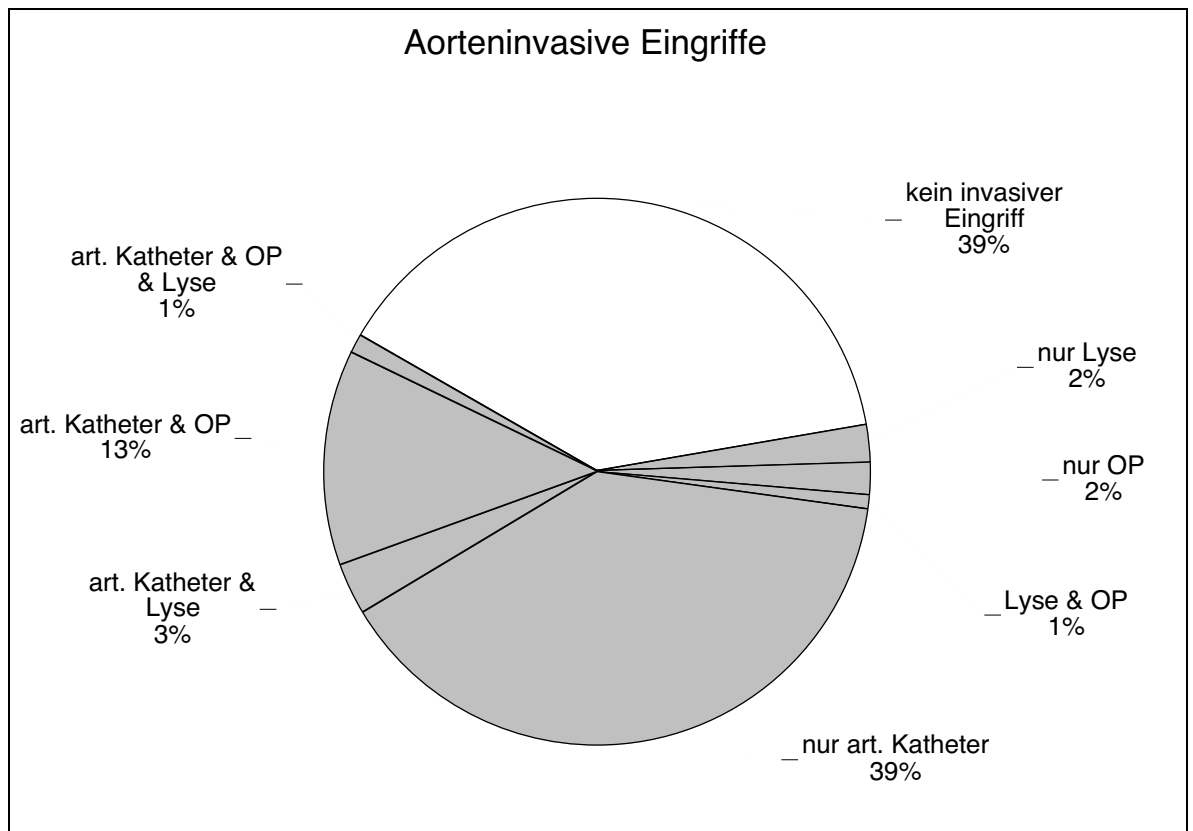
Bei 36 (29%) von 126 Patienten, bei denen auswertbare Daten vorlagen, waren anamnestisch Nierenerkrankungen bekannt. Die häufigste vorbestehende Nierenerkrankung war die schon als kardiovaskuläre Erkrankung aufgeführte Nierenarterienstenose, die bei 16 Patienten (13%) vorlag.

Bei 4 Patienten (3%) lautete die klinische Diagnose „Nephrosklerose“, bei 6 (5%) der Patienten war eine glomeruläre Erkrankung diagnostiziert worden, bei 2 (2%) lag ein Nierenzellcarcinom vor, bei einem Patienten (1%) eine Amyloidose.

Bei 8 Patienten (6%) war die Genese der Nierenerkrankung klinisch unklar.

### 5.3. Aorteninvasive Eingriffe

Vor der Biopsie waren 74 (61%) der Patienten einem aorteninvasiven Eingriff, d.h. einer arteriellen Katheterisierung, einer Operation oder einer Lysetherapie unterzogen worden. In Abb. 30 ist dargestellt, bei wie vielen Patienten derartige Eingriffe durchgeführt worden waren. Es sind ausschließlich Eingriffe aufgeführt, die mit einer Manipulation von der Niere vorgeschalteten Aorten- beziehungsweise Arterienabschnitten verbunden waren, oder die, wie im Falle einer Lysetherapie, auch in diesen Abschnitten wirksam waren. Dementsprechend sind Karotis-Thrombendarterektomien nicht angegeben.



**Abb. 30:** Anamnestisch bekannte aorteninvasive Eingriffe.  
Gesamtzahl: 121.

Die Biopsate wurden im Mittel 264 Tage, also etwa 9 Monate (Minimum 2, Maximum 2615 Tage) nach dem jeweils letzten dieser Eingriffe gewonnen.

### **5.3.1. Arterielle Katheterisierung**

Bei 68 (56%) von 121 Patienten waren vor der Nierenbiopsie arterielle Kathetereingriffe am Herzen, den Karotisarterien, der Aorta oder den Nierenarterien durchgeführt worden. Dabei stellten Eingriffe am Herzen wie Linksherzkatheterisierungen, Koronarangiographien sowie perkutane transluminale Koronarangioplastien mit oder ohne Stenteinlage bei 45 Patienten (37%) die größte Gruppe dar.

Katheterisierungen der Nierenarterien waren bei 10 Patienten (8%) durchgeführt worden, Karotisangiographien bei 10 Patienten (8%) und Aortenangiographien bei 3 Patienten (2%).

### **5.3.2. Operationen**

21 (17%) von 121 Patienten waren einer Operation der Nierenarterien oder der Aorta proximal der Nierenarterienabgänge unterzogen worden.

Bei 11 Patienten (9%) bestand der operative Eingriff in der Anlage aortokoronarer Venenbrücken.

Eine Aortenaneurysma-Operation oder eine Gefäßprothesenimplantation in die Aorta war bei 9 Patienten (7%) anamnestisch bekannt.

Ein Patient (1%) war einer Nierenarterienrevaskularisierung unterzogen worden.

### **5.3.3. Lysetherapie**

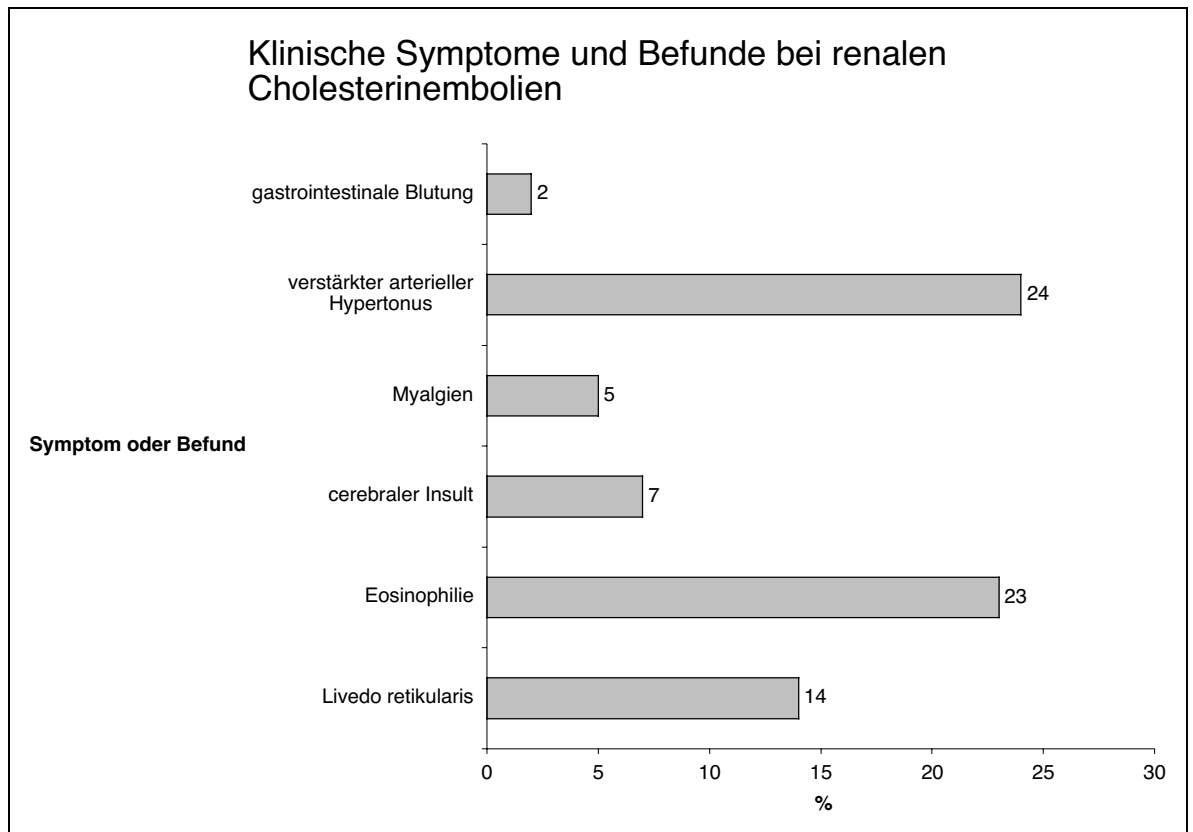
Bei 8 (7%) der 121 Patienten war eine Lysetherapie durchgeführt worden. In 3 Fällen lagen zum verwendeten Medikament keine Angaben vor. In 3 Fällen war Streptokinase eingesetzt worden, in je einem Fall Urokinase beziehungsweise rTPA.

### **5.3.4. Traumata**

Bei keinem der Patienten (0%) war ein vor der Biopsie eingetretenes Trauma bekannt.

## **5.4. Klinische Symptome und Befunde**

In Abb. 31 ist die Häufigkeit der Symptome und Befunde, die als charakteristisch für Cholesterinembolien gelten, dargestellt. Bei 59 (50%) von 119 Patienten lagen keine der aufgeführten Symptome und Befunde vor.



**Abb. 31:** Häufigkeit klinischer Symptome und Befunde bei renalen Cholesterinembolien. Gesamtzahl: 119.

Der am häufigsten genannte Befund war mit 28 Fällen (24%) ein verstärkter arterieller Hypertonus. Ein arterieller Hypertonus selbst lag bei 111 (87%) von 127 Patienten zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie vor.

Fast ebenso häufig wie ein verstärkter arterieller Hypertonus wurde eine Eosinophilie beobachtet (27 Patienten / 23%).

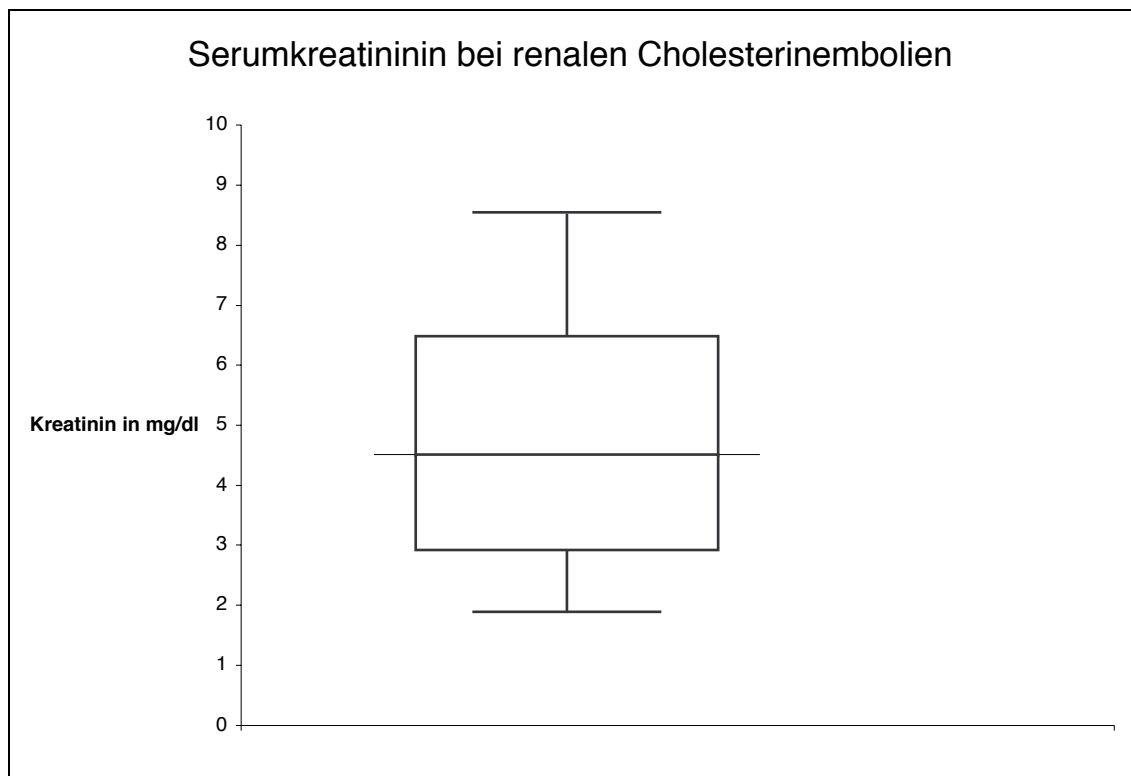
Die klinische Verdachtsdiagnose renaler Cholesterinembolien wurde erstmals 1991 auf einem Biopsiebegleitschein angegeben. Insgesamt wurde der Verdacht auf renale Cholesterinembolien bei 24 (18%) von 131 Patienten geäußert.



## 5.5. Laborbefunde

### 5.5.1. Serumkreatinin

Das Serumkreatinin aller Patienten zum Zeitpunkt der Biopsie hatte einen Mittelwert von 4,85 mg/dl (Standardabweichung 2,383). Es zeigte eine große Streuung mit einem Minimalwert von 1,0 und einem Maximalwert von 10,0 mg/dl (Abb. 32). Nur 5 der Patienten (4%) wiesen ein normwertiges Serumkreatinin von maximal 1,2 mg/dl auf.



**Abb. 32:** Serumkreatinin bei Biopsie. Gesamtzahl: 131.

### 5.5.2. Proteinurie

Bei 81 (80%) von 102 Patienten wurde eine Proteinurie festgestellt, bei 68 Patienten (67%) nicht-nephrotischen, bei 13 Patienten (13%) nephrotischen Ausmaßes.

### 5.5.3. Hämaturie

58 (64%) von 91 Patienten hatten eine Hämaturie.

#### **5.5.4. Leukozyturie**

Bei 22 Patienten (26%) lag eine Leukozyturie vor.

Angaben zur Leukozytendifferenzierung im Urin oder zu einer Eosinophilurie wurden bei keinem Patienten gemacht.

#### **5.5.5. Harnausscheidung**

59 Patienten (81%) hatten eine Normurie. Nur 10 Patienten (14%) hatten eine Oligurie oder Anurie, und bei 4 Patienten (5%) bestand eine Polyurie.

### **5.6. Verlaufsdaten**

#### **5.6.1. Dauerdialysepflicht**

Bei 15 Patienten (11%) bestand schon zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie eine Dauerdialysepflicht. Weitere 40 Patienten wurden im Verlauf dauerndialysepflichtig. Damit trat bei insgesamt 55 (42%) aller Patienten eine Dauerdialysepflicht innerhalb des Beobachtungszeitraumes von im Mittel etwa 18 Monaten (Minimum 1, Maximum 3652 Tage) ein.

#### **5.6.2. Nierentransplantation**

Eine Nierentransplantation wurde bei keinem Patienten (0%) während des Beobachtungszeitraumes durchgeführt.

#### **5.6.3. Überleben**

29 Patienten (22%) verstarben während des Beobachtungszeitraumes.

## **6. Klinisch-pathologische Zusammenhänge**

### **6.1. Serumkreatinin und morphologische Befunde**

#### **6.1.1. Präglomerulär-vaskuläre Befunde**

Patienten, bei denen die Arcuataarterien befallen waren, hatten ein signifikant höheres Serumkreatinin als die übrigen Patienten ( $p=0,0043$  im zweiseitigen Mann-Whitney U-Test). Der Mittelwert bei Patienten mit Arcuataarterienbefall betrug 5,79 mg/dl (Standardabweichung 2,109), der bei

den übrigen Patienten 4,50 mg/dl (Standardabweichung 2,395).

Ein entsprechender Vergleich zwischen den Patientengruppen mit oder ohne Befall der Interlobulararterien/Vasa afferentia erbrachte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Serumkreatinins.

#### **6.1.2. Glomeruläre Befunde**

Die Patientengruppen mit und ohne glomeruläre Cholesterinemboli unterschieden sich nicht hinsichtlich des Serumkreatinins.

Glomeruloskleroseindex und Serumkreatinin korrelierten nicht signifikant miteinander ( $p=0,070$  im Rang-Korrelations-Test nach Spearman).

#### **6.1.3. Tubulointerstitielle Befunde**

Patienten, bei denen ein potentiell reversibler Tubulusschaden bestand, wiesen mit im Mittel 5,88 mg/dl ein signifikant höheres Serumkreatinin auf als Patienten ohne diesen Befund mit 4,43 mg/dl ( $p=0,0010$  im zweiseitigen Mann-Whitney U-Test).

Zwischen den unterschiedlichen Schweregraden einer Tubulusatrophie und interstitiellen Fibrose gemessen am Tubulusatrophiestadium und dem zugehörigen Serumkreatinin ergab sich keine statistisch signifikante Korrelation.

#### **6.1.4. Zusätzliche renale Erkrankungen**

Zwischen Patienten mit oder ohne zusätzliche renale Erkrankung bestand kein signifikanter Unterschied im Serumkreatinin.

Auch ein Vergleich nach dem Grad einer benignen Nephrosklerose ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Serumkreatinins.

## 6.2. Koinzidenz mit nekrotisierenden Glomerulonephritiden

Nekrotisierende intra- und extrakapilläre Glomerulonephritiden wurden bei 4 Patienten in Kombination mit renalen Cholesterinembolien gefunden.

Klinische Daten und Biopsiebefunde zu diesen Patienten sind in Tab. 4 dargestellt.

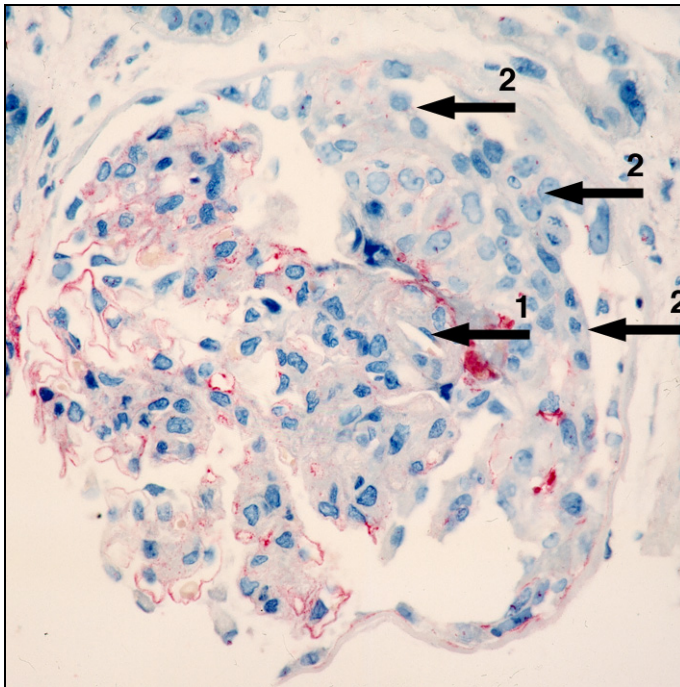
Patient Nr.	1	2	3	4
Anzahl der Biopsate	1	2	2	1
Geschlecht	weiblich	<u>männlich</u>	weiblich	männlich
Alter	79 Jahre	<u>68 Jahre</u>	67 Jahre	67 Jahre
ANCA	unbekannt	<u>negativ</u>	pANCA	cANCA
ABM-AK	unbekannt	<u>negativ</u>	unbekannt	unbekannt
Glom. CE	nein	<u>ja</u>	nein	nein

**Tab. 4:** Befunde bei Patienten mit einer Koinzidenz von renalen Cholesterinembolien und einer nekrotisierenden Glomerulonephritis.

Keiner dieser Patienten wies in der Immunhistochemie oder der Elektronenmikroskopie glomeruläre Immunglobulin- oder Komplementdepots auf. Antibasalmembran-Antikörpertiter waren bei 3 der Patienten nicht angegeben, bei einem Patienten waren sie negativ. Zu 3 dieser Patienten lagen ANCA-Befunde vor, je einer war negativ, einer positiv für pANCA und einer positiv für cANCA.

Bei Patient Nr. 2 waren die Befunde sowohl für pANCA und cANCA als auch für Antibasalmembran-Antikörper negativ. In einem Glomerulus mit einem frischen Kapselproliferat lag ein Cholesterinembolus (Abb. 33). In einem für

diese Untersuchung nicht vorliegenden Hautbiopsat war bei diesem Patienten eine leukozytoklastische Vaskulitis diagnostiziert worden.



**Abb. 33:** Glomerulärer Cholesterinembolus: solitärer Cholesterinkristall (Pfeil 1) mit umgebenden Ablagerungen von Fibrinogen/Fibrin (rot) und einem Kapselproliferat (Pfeile 2). Fibrinogen/Fibrin, APAAP, x720, Ölimmersion.

## **E: Diskussion**

### **1. Häufigkeitsanstieg und mögliche Ursachen**

Der von Harrington 1968 vorausgesagte Häufigkeitsanstieg renaler Cholesterinembolien (Harrington, Sommers et al. 1968) begann nach klinischen Beobachtungen in einem Zeitraum von Mitte der 1980er (Moolenaar und Lamers 1996) bis Anfang der 1990er Jahre (Scolari, Bracchi et al. 1996).

Im untersuchten Biopsiegut der Jahre 1983 bis 1998 wurde der erste Fall 1985 beobachtet, ein deutlicher Anstieg der Fallzahlen konnte erst zu Beginn der 1990er Jahre festgestellt werden (Abb. 27).

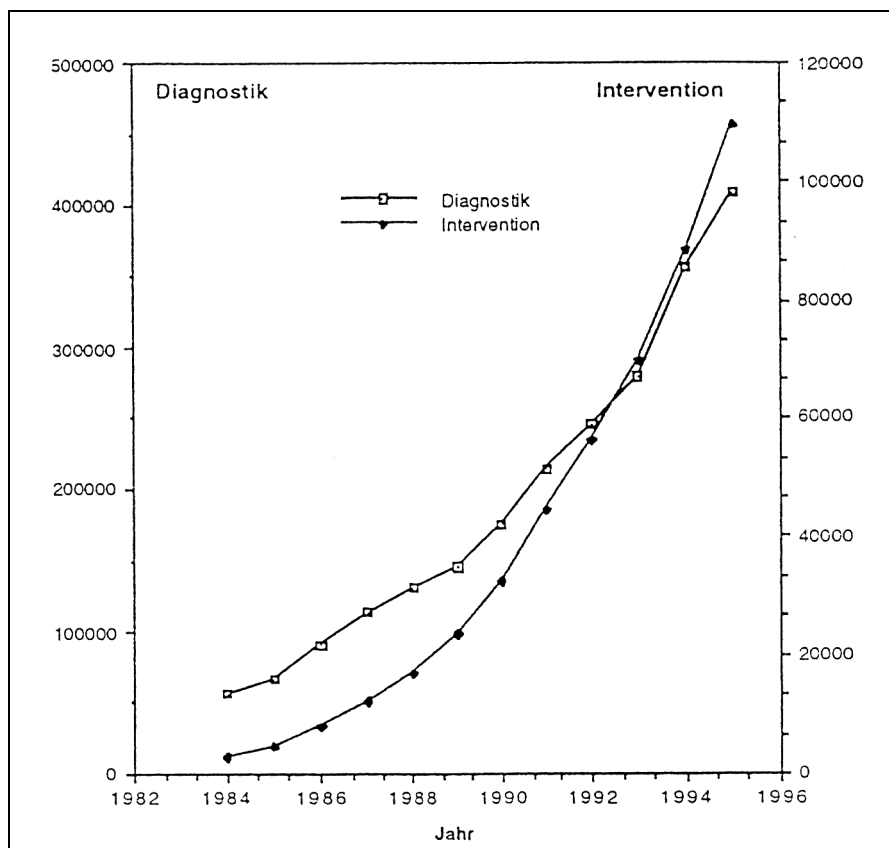
Renale Cholesterinembolien betreffen vornehmlich ältere Männer. In der vorliegenden Arbeit lag der Männeranteil bei 89% und das Durchschnittsalter bei 67 Jahren. Hiermit übereinstimmend wurde in früheren Studien für Patienten mit renalen Cholesterinembolien ein Durchschnittsalter von 69 Jahren und ein Männeranteil von 75% beziehungsweise 97% angegeben (Thadhani, Camargo et al. 1995; Belenfant 1999). Im untersuchten Zeitraum von 1983 bis 1998 kam es zu einem Anstieg der Biopsate älterer Männer. Dieser Anstieg könnte den beobachteten Häufigkeitsanstieg renaler Cholesterinembolien im Biopsiegut erklären. Er erscheint aber als alleinige Erklärung nicht ausreichend, denn die Anzahl von Cholesterinemboliepatienten ist im Verhältnis zur Anzahl der Biopsate 55-79jähriger Männer überproportional angestiegen (Abb. 28).

Als weitere Erklärungen für den Häufigkeitsanstieg renaler Cholesterinembolien wurde auch die Zunahme von aorteninvasiven Eingriffen gesehen (Modi und Rao 2001). Derartige aorteninvasive Eingriffe, die renale Cholesterinembolien auslösen können, waren bei 61% der untersuchten Patienten vor der Biopsie durchgeführt worden.

Medikamentöse Lysetherapien (7%) und Operationen (17%) machten nur einen geringen Anteil dieser aorteninvasiven Eingriffe aus, arterielle Kathetereingriffe mit einer Passage der Nieren vorgeschalteter Gefäße, die bei 56% der Patienten anamnestisch bekannt waren, überwogen bei weitem (Abb. 30).

Etwa zeitgleich mit dem Anstieg der renalen Cholesterinemboliefälle im

Biopsiegut nahm die Häufigkeit arterieller Kathetereingriffe von 59.606 Eingriffen im Jahre 1984 bis auf 518.828 im Jahre 1995 in der Bundesrepublik Deutschland zu (Abb. 34) (Gleichmann, Mannebach et al. 1996). Diese formale Korrelation könnte ein Indiz dafür sein, daß der in Abb. 27 dargestellte Anstieg der renalen Cholesterinemboliefälle im Biopsiegut zu einem erheblichen Teil durch arterielle Kathetereingriffe bedingt wurde.



**Abb. 34:** Häufigkeit arterieller Kathetereingriffe in der Bundesrepublik Deutschland nach GLEICHMANN (Gleichmann, Mannebach et al. 1996).

Zur Häufigkeit von renalen Cholesterinembolien nach arteriellen Katheteruntersuchungen existieren in der bisherigen Literatur divergierende Angaben. In einer Autopsiestudie an binnen 6 Monaten nach arteriellen Katheterisierungen verstorbenen Patienten waren bei 10% (Kontrolle: 4%) der seziierten Patienten renale Cholesterinembolien nachweisbar (Ramirez, O'Neill et al. 1978).

Dagegen werden in klinischen Verlaufsbeobachtungen Häufigkeiten von 0,1% (Frock, Bierman et al. 1994), 0,15% (Drost, Buis et al. 1984) oder unter 2% (Saklayen, Gupta et al. 1997) angegeben. Allerdings wurden die

Beobachtungszeiträume in zwei der genannten Studien nicht genannt (Drost, Buis et al. 1984; Frock, Bierman et al. 1994), in einer wurden 3 Wochen angegeben (Saklayan, Gupta et al. 1997). Zwischen dem auslösenden Eingriff und der klinischen Manifestation der Cholesterinembolien sollen mehrere Wochen bis Monate vergehen können (Dahlberg, Frecentese et al. 1989; Rosman, Davis et al. 1990). Dementsprechend könnten einige Fälle renaler Cholesterinembolien mit einem derartigen Verlauf in den genannten Studien nicht erfaßt worden sein.

## **2. Morphologie renaler Cholesterinemboli**

Die in den Biopsaten anhand der Cholesterinkristalle erkennbaren Cholesterinemboli lagen überwiegend in Interlobulararterien oder Vasa afferentia (88%), seltener in Arcuataarterien (27%), noch seltener in Glomeruli (14%) (Abb. 3). Dies steht im Gegensatz zu früheren Untersuchungen an Autopsiematerial, in denen das Kaliber betroffener Arterien mit im Mittel 166  $\mu\text{m}$  (Cross 1991) oder 150-200  $\mu\text{m}$  (Uys und Watson 1963) angegeben wird, was dem Kaliber von Arcuataarterien entsprechen würde. Eine Erklärung für diesen Gegensatz könnte darin bestehen, daß im Autopsiematerial mehr großkalibrige Gefäße getroffen waren als in den untersuchten Biopsaten, die möglichst aus der Nierenrinde entnommen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch unternommen, die Morphologie sowohl der Cholesterinemboli und ihrer unmittelbaren Umgebung als auch der Glomeruli, des tubulären Apparates und des Interstitiums unter Zuhilfenahme von Lichtmikroskopie, Immunhistochemie und Elektronenmikroskopie an einer großen Zahl von Biopsaten zu charakterisieren.

Ein auffälliger Befund war die um die Cholesterinkristalle zu beobachtende mesenchymale Reaktion. Wesentliche zelluläre Komponente dieser Reaktion um die Cholesterinkristalle in den präglomerulären Gefäßen waren die auch in vorangegangenen Studien nachgewiesenen ein- und mehrkernigen Makrophagen (Abb. 6) (Langer und Spelsberg 1959; Jones und Iannaccone



1975; Kennedy, Cumberland et al. 1989) und ein wahrscheinlich im Zeitverlauf ansteigender Anteil CD68- und Desmin-negativer, Vimentin-positiver Zellen (Abb. 7). Letztere entsprachen den von LANGER im Tierversuch an Kaninchennieren beschriebenen Fibroblasten (Langer und Spelsberg 1959), der an Autopsiepräparaten von KENNEDY beobachteten „fibrosis“ (Kennedy, Cumberland et al. 1989) oder der von JONES an Biopsaten nachgewiesenen „intimal cell proliferation“ (Jones und Iannaccone 1975). Nach den Ergebnissen der immunhistochemischen Untersuchungen konnte jedoch nur ein kleiner Teil dieser Zellen als Fibroblasten bezeichnet werden. Die meisten dieser Zellen waren in Übereinstimmung mit den von WONGPRASARTSUK an Biopsaten gewonnenen Ergebnissen (Wongprasartsuk, Finlay et al. 2001) anhand ihres Gehaltes an  $\alpha$ -SMA als Myofibroblasten zu erkennen (Abb. 8).

Eine weiterer, ebenfalls bisher nur von WONGPRASARTSUK beschriebener zellulärer Bestandteil der mesenchymalen Reaktion waren die in der vorliegenden Arbeit direkt auf der Cholesterinkristalloberfläche nachgewiesenen CD31-positiven Endothelzellen (Abb. 10) (Wongprasartsuk, Finlay et al. 2001). Diese waren allerdings seltener zu beobachten als die beiden erstgenannten Zelltypen.

Als wesentlicher und auch persistierender Bestandteil der zellulären Reaktion um die Cholesterinemboli wurden am Tiermodell neutrophile und eosinophile Granulozyten beschrieben (Otken 1959). In den untersuchten menschlichen Biopsaten hingegen waren trotz der Häufigkeit einer Eosinophilie im peripheren Venenblut (23%) lichtmikroskopisch auch in den Giemsa-Präparaten keine Granulozyten, insbesondere keine Eosinophilen in der Umgebung der Cholesterinemboli erkennbar. Ausnahmen waren zwei elektronenmikroskopische Präparate mit anscheinend sehr frischen glomerulären Cholesterinemboli, in denen neutrophile Granulozyten beobachtet wurden (Abb. 16). Eine Erklärung für diese Diskrepanz muß offen bleiben, zumindest scheinen aber nicht die Cholesterinkristalle selbst zu einer Gewebseosinophilie zu führen, wie GORE an intrapulmonalen und intrarenalen Arterien von Kaninchen und Ratten zeigte, die mit reinen Cholesterinkristallen embolisiert worden waren (Gore, McCombs et al. 1964). Zur Morphologie von Cholesterinemboli gibt es neben den bereits genannten

Studien an menschlichem Material (Jones und Iannaccone 1975; Kennedy, Cumberland et al. 1989; Wongprasartsuk, Finlay et al. 2001) und an Tiermodellen mit menschlichem Atherommaterial (Langer und Spelsberg 1959; Otken 1959) weitere tierexperimentelle Arbeiten, deren erste noch von FLORY (Flory 1945) durchgeführt wurde. Allerdings wurde die Aussagekraft der an Kaninchenlungen (Flory 1945) (Otken 1959) oder Kaninchennieren (Langer und Spelsberg 1959; Warren und Vales 1976) mit menschlichem Atherommaterial gewonnenen Ergebnisse angezweifelt, weil das injizierte Material immunologisch Fremdmaterial darstellte (Gore, McCombs et al. 1964).

Die Aussagekraft von Tiermodellen mit Injektion von reinen Cholesterinkristallen wurde hingegen kontrovers diskutiert, weil den hydrophilen Atherombestandteilen eine für die Entwicklung der Entzündungsantwort entscheidende Rolle zugeschrieben wird (Jeynes und Warren 1981).

Bei allen genannten Tiermodellen wurden zudem gesunde Nierengefäße in gesunden Nieren embolisiert, was nicht der typischen Situation beim Menschen entspricht.

Die Stärke der Tiermodelle liegt in der Möglichkeit zur genauen Charakterisierung des zeitlichen Ablaufes der Reaktion um die Cholesterinkristalle. So teilte LANGER nach der Embolisation von Kaninchennieren mit menschlichem Atherommaterial den Ablauf der Reaktion auf die Cholesterinemboli in 4 Phasen ein. In der ersten Phase kommt es vornehmlich zur Ablagerung von Fibrin und Thrombozyten um den injizierten Atherombrei. Die zweite Phase, etwa 5 bis 10 Stunden nach der Embolisation, war „durch die leukozytäre Reaktion der Gefäßwand charakterisiert“. „In der dritten Phase, ungefähr 14 Tage nach der Injektion des Atherombreies,“ wurden „außer kollagenhaltigem Bindegewebe und vielen Lymphozyten auch mehrkernige Riesenzellen“ beobachtet. Die vierte Phase war durch eine Vernarbung des Gefäßes charakterisiert (Langer und Spelsberg 1959).

In der extrazellulären Matrix um die Cholesterinkristalle konnte in den für die vorliegende Arbeit angefertigten immunhistochemischen Präparaten

Tenascin nachgewiesen werden (Abb. 9). Tenascin bezeichnet eine Familie von Glykoproteinen mit einer sechs- oder neunarmigen Quartärstruktur, der eine Rolle bei der zur Fibrose führenden Gewebsreorganisation zugeschrieben wird (Jones und Jones 2000). Tenascin ist als Bestandteil der Intima bei Atherosklerose beschrieben (Koukoulis, Gould et al. 1991). Auch in der Neointima nach perkutanen Koronarangioplastien sind Tenascinablagerungen beobachtet worden, die dort eine proliferationsfördernde Wirkung ausüben sollen (Imanaka-Yoshida, Matsuura et al. 2001).

Der ebenfalls in der extrazellulären Matrix um die Cholesterinkristalle nachgewiesene Basalmembranbestandteil Kollagen Typ IV (Abb. 9) wurde in der arteriellen Intima bei Atherosklerose nachgewiesen (Shekhonin, Domogatsky et al. 1987; Katsuda, Okada et al. 1992).

Die um die Cholesterinkristalle beobachteten Ablagerungen der plasmatischen Blutbestandteile IgM (Abb. 9) und IgG könnten als passive, unspezifische Insudationen angesehen werden. Gleiches könnte auch für die beobachteten Ablagerungen von Fibrinogen/Fibrin (Abb. 9) gelten. Allerdings könnten die Fibrinogen-/Fibrinniederschläge ebenso wie die Thrombozytenansammlungen (Abb. 4) auch als Korrelat einer Aktivierung der Blutgerinnung durch das Atherommaterial verstanden werden, wie sie auch in vitro nachgewiesen wurde (Jeynes und Warren 1981).

Die zur Fibrose führende mesenchymale Reaktion um die Cholesterinkristalle scheint nach den vorliegenden Befunden den primär embolischen Gefäßverschluss irreversibel zu fixieren. Für eine zumindest partielle Rekanalisation betroffener Gefäße, wie sie beispielsweise bei Thrombembolien vorkommt, konnten in der vorliegenden Arbeit keine eindeutigen Hinweise gewonnen werden.

Bei glomerulärem Befall war um die Cholesterinkristalle eine ähnliche mesenchymale Reaktion wie in den betroffenen präglomerulären Gefäßen zu beobachten. In Glomerulussegmenten waren Cholesterinkristalle meist von ein- oder mehrkernigen Makrophagen umgeben (Abb. 13 und 14).

Wegen des destruktiven Charakters der Entzündung um die

Cholesterinkristalle ist lokal in den betroffenen Glomeruli die Entwicklung von Kapselrupturen mit der Entstehung einer nekrotisierenden, auch extrakapillären Glomerulonephritis mit Bildung von Kapselproliferaten vorstellbar. Im vorliegenden Untersuchungsgut war diese Manifestation glomerulärer Cholesterinembolien jedoch äußerst selten. Bei 18 (14%) der 131 Patienten fanden sich glomeruläre Cholesterinemboli. Bei 4 (3%) der 131 Patienten bestand eine nekrotisierende intra- und extrakapilläre Glomerulonephritis, bei allen 4 Patienten lag der pauci-Immun-Typ vor. Nur in einem Glomerulus von einem dieser Patienten konnte eine nekrotisierende intra- und extrakapilläre Glomerulonephritis neben einem Cholesterinembolus beobachtet werden (Abb. 33). Dies war auch der einzige der 4 Patienten mit einer nekrotisierenden Glomerulonephritis, bei dem eine ANCA-assoziierte Glomerulonephritis und eine Antibasalmembran-Glomerulonephritis serologisch ausgeschlossen war (Tab. 4). In diesem Einzelfall war anzunehmen, daß der Cholesterinembolus lokal zu dieser nekrotisierenden intra- und extrakapillären Glomerulonephritis geführt hatte. Auch in der Literatur fanden sich nur drei derartige Kasuistiken mit einer neben den Cholesterinembolien bestehenden nekrotisierenden Glomerulonephritis. Eine dieser Kasuistiken (Hannedouche, Godin et al. 1986) beschreibt wahrscheinlich eine Kombination aus einer Antibasalmembran-Glomerulonephritis und glomerulären Cholesterinembolien. In einer weiteren (Goldman, Thoua et al. 1985) wurde eine, wenngleich unwahrscheinliche, ANCA-assoziierte Glomerulonephritis nicht serologisch ausgeschlossen. Gleiches galt für die dritte dieser Kasuistiken, in der allerdings histologisch Cholesterinkristalle in einem Kapselproliferat nachgewiesen wurden (Remy, Jacquot et al. 1987).

Ein bisher nicht beschriebener, seltener und im vorliegenden Untersuchungsgut bei nur zwei (2%) der 131 Patienten beobachteter Befund waren fokale und segmentale glomeruläre Sklerosen mit intra- und extrakapillären Schaumzellansammlungen (Abb. 18). Dieser Befund kann als organisierter glomerulärer Cholesterinembolus gedeutet werden, dessen Lipidbestandteile von glomerulären Makrophagen und Deckzellen phagozytiert worden waren.

### **3. Morphologie des Tubulointerstitiums**

Charakteristisches tubulointerstitielles Befundmuster war ein herdförmiges Nebeneinander von unterschiedlich weit fortgeschrittenen tubulointerstitiellen Schäden.

Anteilmäßig dominierten Bereiche mit älteren, irreversiblen Schäden in Form einer Tubulusatrophie und interstitiellen Fibrose (Abb. 23). Aber auch ein fokaler frischerer, potentiell reversibler Tubulusschaden (Abb. 22), der sich bei 32% der Patienten in den nicht atrophischen Tubulusabschnitten fand, war ein häufiger Befund.

Weder das konventionell-histologisch beobachtete herdförmige Verteilungsmuster noch die Erscheinungsformen der tubulointerstitiellen Schäden für sich genommen ließen Rückschlüsse auf ihre Genese zu. Gleiches galt für die immunhistochemischen Befunde, die ebenfalls als unspezifisch angesehen werden mußten. So wurde die beobachtete Positivität für KL-1 und Vimentin, also eine Doppelexpression epithelialer und mesenchymaler Marker, in atrophischem Tubulusepithel bei Refluxnephropathie, Pyelonephritis und Nephrosklerose beschrieben (Gröne, Weber et al. 1987). Auch die beobachtete Verteilung von Tenascin bei den verschiedenen Erscheinungsformen tubulointerstitieller Schäden (Abb. 21) entsprach den Befunden an menschlichen Nierenbiopsaten bei akuten und chronischen interstitiellen Nephritiden, primär glomerulären und ischämischen renalen Erkrankungen sowie Transplantatabstoßung (Truong, Foster et al. 1996).

Die Entstehung tubulointerstitieller Schäden bei renalen Cholesterinembolien läßt sich durch eine Ischämie des von den betroffenen Gefäßen versorgten Tubulusepithels erklären. Anders als bei Thrombembolien, bei denen es typischerweise zu infarktartigen Tubulusnekrosen kommt, entsteht nach den vorliegenden Befunden anfangs fast ausschließlich ein fokaler potentiell reversibler Tubulusschaden. Eine Erklärung hierfür wäre, daß bei der als breitartig anzunehmenden Konsistenz der Cholesterinemboli anfangs

möglicherweise kein kompletter und abrupter Gefäßverschluß vorliegt, so daß eine Adaptation des Tubulusepithels an die Ischämie gelingen kann. Auch eine Kollateralversorgung könnte die Seltenheit von Tubulusnekrosen erklären. So traten Tubulusnekrosen in Rattenexperimenten mit Mikrosphären-Embolisation der Interlobulararterien beziehungsweise kleiner intrarenaler Arteriolen und Glomeruli vor allem subkapsulär auf (Koletsy und Rivera Velaz 1968; Kimura, Suzuki et al. 1999), also in Bereichen ohne Kollateralversorgung.

Für den Übergang des anfangs potentiell reversiblen Tubulusschadens in eine irreversible Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose sind zwei Abläufe denkbar. Einerseits könnte der fokale initiale Tubulusschaden derart schwer sein, daß eine Regeneration des Tubulusepithels trotz der Wiederherstellung der Perfusion nicht gelingt. Andererseits könnten auch die im Verlauf vernarbten Cholesterinemboli zu einer andauernden Ischämie des Tubulusepithels führen, die keine Regeneration, sondern nur eine Atrophie zuläßt.

Diese atrophischen Tubulusverbände, in deren angrenzendem Interstitium die extrazelluläre Matrix fast gleichzeitig zunimmt, verlieren ihre exkretorische Funktion unumkehrbar.

Auf zellulärer Ebene wurden in diesen Abschnitten des tubulären Interstitiums in den untersuchten Biopsaten Myofibroblasten nachgewiesen (Abb. 8), die dort zur interstitiellen Fibrose beitragen. Auch in einem der bereits genannten Rattenmodelle zur Mikrosphären-Embolisation konnten an dieser Stelle Myofibroblasten nachgewiesen werden (Suzuki, Kimura et al. 2001).

Auf der Ebene der Matrixproteine wurden bereits bei sehr geringen Tubulusschäden interstitielle Tenascinablagerungen nachgewiesen (Abb. 21), während in normalen Tubulusabschnitten kein Tenascin erkennbar war. Die Tenascinablagerungen könnten als früher Indikator einer sich entwickelnden interstitiellen Fibrose wertvoll sein.

Kollagen Typ IV wurde bei allen Erscheinungsformen der tubulointerstitiellen Befunde nur in den verbreiterten tubulären sowie den kapillären Basalmembranen beobachtet. Im übrigen Interstitium war Kollagen Typ IV bei positiver interner Kontrolle in der Fibrose um die Cholesterinkristalle und

in den sklerotischen Glomeruli nicht nachweisbar (Abb. 21).

Diese Befunde stehen im Gegensatz zu den mit einem anderen Primärantikörper an menschlichen Biopsaten gewonnenen Ergebnissen. Dort wurden in irreversibel geschädigten Tubulusabschnitten bei verschiedenen primär glomerulären Erkrankungen, bei diabetischer Glomerulosklerose und bei Transplantatabstoßung ausgeprägte interstitielle Ablagerungen von Kollagen Typ IV beschrieben (Vleming, Baelde et al. 1995).

#### **4. Renale Vorschäden**

Das beobachtete herdförmige Nebeneinander von frischen und älteren tubulointerstitiellen Schäden (Abb. 22) könnte einerseits im Einzelfall durch nacheinander eingetretene Schübe von Cholesterinembolien erklärt werden. Bei der Mehrzahl der untersuchten Fälle war jedoch davon auszugehen, daß bereits vor Eintritt der Cholesterinembolien tubulointerstitielle Vorschäden bestanden hatten. Eine morphologische Abgrenzung dieser Vorschäden von den auf die Cholesterinembolien zurückzuführenden Schäden war bei den meisten Patienten unmöglich, da diese oft bis zu mehrere Monate (Mittelwert: 264 Tage) nach dem mutmaßlich auslösenden aorteninvasiven Eingriff biopsiert worden waren. Einen Hinweis auf Vorschäden lieferten die Befunde bei 6 Patienten, die innerhalb von 10 Tagen nach dem mutmaßlich auslösenden Eingriff biopsiert worden waren, also innerhalb eines Zeitraumes, der für die Ausbildung einer Tubulusatrophie und interstitiellen Fibrose nach den Cholesterinembolien zu kurz gewesen wäre. Bei 4 (67%) dieser 6 Biopsate lag in mehr als 60% der Nierenrinde eine Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose vor, die somit in diesen Fällen als Vorschaden zu deuten war.

Auch klinische Studien, in denen ein Ausgangsserumkreatinin von 1,23 (Saklayan, Gupta et al. 1997), 1,8 (Thadhani, Camargo et al. 1995), 2,0 (Belenfant 1999) oder 3,0 mg/dl (Frock, Bierman et al. 1994) angegeben wurde, sprechen für renale Vorschäden.

Für die vorliegende Arbeit lagen keine für eine statistische Auswertung ausreichenden Daten zum Serumkreatinin vor dem aorteninvasiven Eingriff

vor.

Als die wichtigste Ursache dieser tubulointerstitiellen Vorschäden ist nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit der bei 77% der Patienten vorbestehende arterielle Hypertonus anzusehen. Entsprechende hypertensive Schäden in Form einer benignen Nephrosklerose fanden sich bei 56% der Patienten, eine hypertensive Glomerulopathie bestand bei 5% und eine maligne Nephrosklerose bei 2% der Patienten. Morphologisch allerdings konnten hypertensive beziehungsweise auf die Cholesterinembolien zurückzuführende tubulointerstitielle Schäden nicht voneinander abgegrenzt werden.

Die Häufigkeit eines Diabetes mellitus wurde mit 25% angegeben. Ein Diabetes mellitus war also verglichen mit einem arteriellen Hypertonus bei den untersuchten Patienten als Ursache für renale Vorschäden anteilmäßig von geringerer Bedeutung. Bei nur 5% der Patienten bestand eine diabetische Glomerulosklerose vom diffusen Typ, bei dem zudem im Anfangsstadium die morphologische Abgrenzung gegenüber einer hypertensiven Glomerulopathie schwierig sein kann. Der spezifischere noduläre Typ wurde nicht beobachtet.

Allerdings war bei den Fällen mit einer diabetischen Glomerulosklerose wegen des langen Zeitintervalls bis zur Ausbildung der glomerulären Befunde davon auszugehen, daß die diabetische Glomerulosklerose und die hiermit assoziierten tubulointerstitiellen Schäden schon vor Eintritt der Cholesterinemboli bestanden hatten.

Eine Nierenarterienstenose war klinisch nur bei 13% der untersuchten Patienten als Vorerkrankung bekannt. Die Bedeutung dieser angegebenen Nierenarterienstenosen für das Biopsat blieb jedoch in den meisten Fällen offen, weil unklar war, ob die Biopsate aus einer stenosierten Niere stammten. Ausnahmen waren die 2 Fälle mit Drosselnieren.

Typische Befunde in Drosselnieren sind ein glomerulärer Schlingenkollaps, eine Epitheloidzellhyperplasie juxtaglomerulärer Apparate, atrophisches, organellenarmes Tubulusepithel und ein nur gering fibrosiertes Interstitium.



Weiterhin sollen bei einer Nierenarterienstenose auch unspezifischere Veränderungen wie eine Intimafibroelastose der Interlobulararterien, eine Hyalinose der Arteriolen – dies wohl Folgen einer früheren hypertensiven Phase –, kollabierte oder sklerosierte Glomeruli sowie eine Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose zu beobachten sein (Shanley 1996). Obwohl diese Befunde, verglichen mit den Cholesterinembolie-assoziierten, ein diffuseres Verteilungsmuster aufweisen sollten, war eine sichere Abgrenzung der durch prärenale Ischämie beziehungsweise durch die Cholesterinembolien entstandenen Befunde an den untersuchten Biopsaten nicht möglich. Zudem muß bedacht werden, daß eine atherosklerotische Nierenarterienstenose auch einseitig auftreten kann. Eine einseitige Nierenarterienstenose soll bei 17% der Patienten mit renalen Cholesterinembolien vorliegen (Vidt, Eisele et al. 1989). In den nicht-stenosierten Nieren sollen die morphologischen Befunde den bereits diskutierten hypertensiven Schäden entsprechen (Shanley 1996). In einer klinischen Studie an 67 Patienten mit renalen Cholesterinembolien wurde die Häufigkeit einer Nierenarterienstenose mit 63% (Belenfant 1999), in einer weiteren an 24 Patienten mit bioptisch gesicherten renalen Cholesterinembolien mit sogar 79% (Vidt, Eisele et al. 1989) angegeben. In beiden Studien wurden allerdings keine genauen Angaben zur Schwere der Stenosen gemacht. Wegen der häufigen Koinzidenz von atheromatös-ischämischer Nephropathie und Cholesterinembolien wurden der beide Erkrankungen umfassende Begriff „atheromatous renal disease“ (Meyrier, Buchet et al. 1988) und das Synonym „atherosclerotic nephropathy“ (Scoble 1999) gebildet. Beispiele für das Vollbild dieser Erkrankung waren die zwei untersuchten Fälle von Drosselnieren mit zusätzlichen Cholesterinembolien.

Es kann angenommen werden, daß die Cholesterinemboli bevorzugt in besser perfundierte Gefäße eingeschwemmt werden, die funktionell aktives, noch nicht vernarbtes Parenchym versorgen. Dadurch reduzieren intrarenale Cholesterinemboli wahrscheinlich gleichsam selektiv den noch erhaltenen Parenchymanteil und damit die funktionelle Reserve dieser vorgeschädigten Nieren.

## 5. Klinisch-pathologische Zusammenhänge

### 5.1. Klinische Symptome und Befunde

Grund für die durchgeführte Nierenpunktion war in fast allen Fällen eine Niereninsuffizienz unklarer Ursache. Das Serumkreatinin zum Zeitpunkt der Biopsie war mit im Durchschnitt 4,85 mg/dl stark erhöht. Nur 5 (4%) der Patienten wiesen ein normales Serumkreatinin auf (Abb. 32). 2 dieser 5 Patienten hatten eine IgA-Glomerulonephritis, 2 eine diabetische Glomerulosklerose und 1 Patient eine maligne Nephrosklerose.

Interessanterweise bestand bei Patienten, die einen Arcuataarterienbefall aufwiesen, ein signifikant höheres Serumkreatinin als bei Patienten ohne einen Befall dieser Gefäßabschnitte (5,79 bzw. 4,50 mg/dl). Dieser Befund könnte durch ausgedehntere Parenchymschäden bei einem Befall dieser großen Arterienäste erklärt werden.

Eine weitere statistisch signifikante Korrelation konnte zwischen einem potentiell reversiblen Tubulusschaden und einem höheren Serumkreatinin nachgewiesen werden (5,88 beziehungsweise 4,43 mg/dl). Im Gegensatz zu anderen glomerulären, vaskulären oder interstitiellen Nierenerkrankungen (Mackensen-Haen, Bohle et al. 1992) ließ sich jedoch keine signifikante Korrelation zwischen Tubulusatrophiestadium und einem hohen Serumkreatinin feststellen. Eine Erklärung hierfür könnte darin gesehen werden, daß in den meisten Biopsaten bereits große Teile des Tubulointerstitiums vernarbt waren (Abb. 23).

Ebenfalls keine signifikante Korrelation bestand zwischen dem Glomeruloskleroseindex und dem Serumkreatinin ( $\rho=0,070$ ).

Die Urinbefunde bei den Patienten waren meist unspezifisch abnormal. Eine Proteinurie, zumeist im nicht-nephrotischen Bereich, lag bei 80% vor, bei 64% bestand eine Hämaturie, eine Leukozyturie lag bei 26% vor. Eine Anurie oder Polyurie dagegen wurde nur bei 14% beziehungsweise 5% der Patienten beobachtet.

50% der Patienten wiesen keine der als typisch für renale Cholesterinembolien angesehenen und untersuchten Symptome und

Befunde (Abb. 31) auf, was möglicherweise zum Teil durch die retrospektive Untersuchungsmethode bedingt war.

Die beiden annähernd gleichhäufigen Befunde waren mit 24% ein verstärkter arterieller Hypertonus und mit 23% eine Eosinophilie, seltener war mit 14% eine Livedo retikularis.

Der verstärkte arterielle Hypertonus könnte ursächlich auf eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zurückzuführen sein, die auch in Rattenexperimenten mit Mikrosphären-Embolisation intrarenaler Arteriolen nachgewiesen wurde (Koletsky und Rivera Velaz 1968). Allerdings wurde nur bei 5% der Patienten eine zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems passende Epitheloidzellhyperplasie juxtaglomerulärer Apparate beobachtet.

Der verstärkte arterielle Hypertonus könnte aber auch als Folge der sich entwickelnden Niereninsuffizienz entstanden sein.

Überraschend war, daß sich trotz der Häufigkeit einer Eosinophilie im peripheren Venenblut im Bereich der Cholesterinembolien, wie bereits ausgeführt, in keinem Fall das morphologische Korrelat einer Gewebseosinophilie fand.

Als Grunderkrankungen bestanden häufig Manifestationen einer fortgeschrittenen Atherosklerose wie eine Angina pectoris bei 58%, ein erlittener Myokardinfarkt bei 29% und eine arterielle Verschußkrankheit bei 40% der Patienten (Abb. 29).

Nur bei 18% der Patienten wurde auf den Biopsiebegleitscheinen, die den Biopsaten beigelegt waren, der Verdacht auf renale Cholesterinembolien geäußert. Insgesamt kann das bei Patienten mit renalen Cholesterinembolien vorhandene klinische Symptom- und Befundmuster vielgestaltig sein und auch an eine Vaskulitis mit Nierenbeteiligung erinnern.

Ein wertvoller Hinweis auf die klinische Verdachtsdiagnose renaler Cholesterinembolien kann, wie auch von DARSEE angegeben (Darsee 1979), der bei 61% der untersuchten Patienten anamnestisch bekannte aorteninvasive Eingriff sein. Letztlich kann die Diagnose renaler Cholesterinembolien jedoch ausschließlich histologisch am Nierenbiopsat

oder Nieren-Autopsiepräparat gesichert werden.

Die diagnostische Sensitivität der Nierenbiopsie bei renalen Cholesterinembolien ist aus der vorliegenden Arbeit nicht abzuschätzen. Sie ist aber sicherlich wie bei anderen fokalen Nierenerkrankungen von der Größe des Biopsates und der Anzahl der darin enthaltenen Gefäße abhängig. Darüber hinaus ist es wahrscheinlich, daß bei ausgedehntem Cholesterinembolibefall, also bei schwerer Erkrankung, die diagnostische Treffsicherheit der Nierenbiopsie höher ist als bei minimalem Cholesterinembolibefall.

## **5.2. Zusätzliche renale Erkrankungen**

Bei 66% der Patienten bestanden neben den Cholesterinembolien zusätzliche renale Erkrankungen (Abb. 24).

Hierbei konnten zwei Gruppen abgegrenzt werden. Zum einen waren dies die Erkrankungen benigne Nephrosklerose, hypertensive Glomerulopathie, maligne Nephrosklerose, diabetische Glomerulosklerose und Drosselnieren, deren Vorkommen als Folge der bei den Patienten häufigen Vorerkrankungen arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und Nierenarterienstenose (Abb. 29) zu erwarten war. In der zweiten Gruppe konnten die übrigen zusätzlichen renalen Erkrankungen zusammengefaßt werden, für die eine rein zufällige Koinzidenz mit den renalen Cholesterinembolien anzunehmen war. Hierzu gehörten zum Beispiel die Fälle mit einer IgA-Glomerulonephritis, einer nichteitrigen interstitiellen Nephritis, einer Amyloidose (Abb. 24) und auch die verbliebenen 3 Fälle einer wahrscheinlich nicht auf die Cholesterinembolien zurückzuführenden nekrotisierenden Glomerulonephritis (Tab. 4).

## **5.3. Prognose bei renalen Cholesterinembolien**

Für prognostische Aussagen hinsichtlich der Nierenfunktion bei renalen Cholesterinembolien gibt es in der bisherigen Literatur keine spezifischen, in klinisch-pathologischen Studien validierten morphologischen Parameter.

Auch in der vorliegenden Arbeit fehlten ausreichende klinische Verlaufsdaten als notwendige Voraussetzung zur Erarbeitung prognostischer Parameter. Nach der Anwendung eines allgemeingültigen prognostischen Parameters, wie dem Ausmaß der tubulointerstitiellen Schäden, mußte bei den meisten Patienten eine wesentliche Verbesserung der Nierenfunktion als unwahrscheinlich angesehen werden. Bei 56% der Patienten waren bereits mehr als 60% der Tubuli irreversibel geschädigt (Abb. 23).

Zudem war die verbliebene Nierenfunktion der meisten Patienten durch mehrere Faktoren gefährdet. Bei den Grunderkrankungen stand hier an erster Stelle der arterielle Hypertonus, der bei 87% der Patienten zum Zeitpunkt der Biopsie vorhanden war. Bei 24% wurde zum Zeitpunkt der Biopsie eine Verstärkung des arteriellen Hypertonus festgestellt.

Aber auch ein Diabetes mellitus, der bei 25% der Patienten bestand, oder die bei 13% der Patienten vorhandene atheromatöse Nierenarterienstenose, die rasch progredient verlaufen kann (Greco und Breyer 1997), waren hier anzuführen.

Darüberhinaus war die Nierenfunktion der Patienten auch durch erneute Cholesterinembolieschübe bedroht.

Jedoch war bei den bereits eingetretenen irreversiblen Parenchymschäden größeren Ausmaßes davon auszugehen, daß die Niereninsuffizienz der Patienten auch ohne die genannten spezifischen Progressionsfaktoren weiter zunehmen würde.

Zur Erklärung der Progression einer chronischer Niereninsuffizienz nach bereits eingetretenem irreversiblen Parenchymschaden sind mehrere Hypothesen entwickelt worden. Die nach BRENNER benannte Hypothese versucht, den fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion nach dem Verlust einer kritischen Nephronmasse durch eine kompensatorische und zugleich auch schädliche Hyperfiltration der verbliebenen funktionellen Glomeruli zu erklären (Brenner 1985, Brenner 2002). Diese Hypothese wäre auch auf Nieren anwendbar, bei denen ein entsprechend hoher Nephronanteil irreversibel durch Cholesterinembolien geschädigt wurde.

Auch eine Proteinurie wird als Ursache für einen fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion bei chronischen Nierenerkrankungen angesehen

(Ruggenti, Schiepati et al. 2001). Eine Wirksamkeit dieses Schädigungsmechanismus war bei 80% (67% nicht-nephrotisch und 13% nephrotisch) der untersuchten Patienten mit einer Proteinurie denkbar. Ursächlich für diese Proteinurie könnten mehrere Faktoren gewesen sein. Eine Proteinurie kann einerseits durch eine Hyperperfusion der verbliebenen Nephrone bei einem Nephronverlust kritischen Ausmaßes entstehen (Remuzzi, Ruggenti et al. 2002). Andererseits könnte auch die bei 56% der Patienten bestehende benigne Nephrosklerose, die bei 5% der Patienten bestehende diabetische Glomerulosklerose sowie einige weitere der zusätzlichen gefundenen renalen Erkrankungen, wie z.B. eine IgA-Glomerulonephritis (Abb. 24), zur Häufigkeit der Proteinurie beigetragen haben.

Bereits 11% der Patienten waren zum Zeitpunkt der Biopsie dauerdialysepflichtig, insgesamt wurde eine Dauerdialysepflicht bei 42% der Patienten bekannt.

22% der Patienten verstarben während der Beobachtungszeit.

Somit muß die Prognose für Patienten mit renalen Cholesterinembolien sowohl hinsichtlich der exkretorischen Nierenfunktion als auch des Überlebens als schlecht eingestuft werden. Dabei ist das Überleben der Patienten nicht nur durch die Komplikationen einer Niereninsuffizienz gefährdet. Zusätzlich bedroht war das Überleben der untersuchten Patienten durch kardiovaskuläre Erkrankungen wie eine koronare Herzkrankheit mit Angina pectoris oder bereits erlittenem Myokardinfarkt oder einem Aortenaneurysma (Abb. 29).

## **6. Therapie und Prävention aus morphologischer Sicht**

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bestanden bei den meisten Patienten bereits stark erhöhte Serumkreatininwerte, die ganz überwiegend auf die beschriebenen bereits irreversiblen Parenchymschäden zurückzuführen waren. Von daher hätte eine Therapie, selbst wenn es sie gäbe, kaum noch Aussicht auf Erfolg gehabt.

Tatsächlich ist derzeit für einmal eingetretene Cholesterinembolien keine

wirksame Therapie bekannt. Auch die bereits tierexperimentell versuchte Lyse der Cholesterinembolien (Jeynes 1988) wäre bei den untersuchten Patienten aus morphologischer Sicht kaum erfolgversprechend gewesen, da nicht nur große Teile des Tubulointerstitiums, sondern auch die Cholesterinemboli selbst meist irreversibel vernarbt waren.

Die zur Zeit propagierten Therapieoptionen beschränken sich auf eine Prävention erneuter Cholesterinembolieschübe, auf eine Therapie des häufigen Herzversagens, auf die üblichen supportiven Maßnahmen bei Niereninsuffizienz und gegebenenfalls die Dialyse (Belenfant 1999).

Vor diesem unbefriedigenden Hintergrund erscheint eine Prävention der Cholesterinembolien umso wichtiger.

Eine ungezielte Prävention renaler Cholesterinembolien bestünde in der Vermeidung einer Aortenatheromatose. Dies wäre auch die einzige Möglichkeit zur Verhinderung spontaner Cholesterinembolien.

Eine gezielte Prävention, die bei Patienten mit bereits bestehender Atheromatose der Aorta und der Nierenarterien anwendbar wäre, läge in der Vermeidung einer iatrogenen Auslösung der Cholesterinembolien. Ganz im Vordergrund als iatrogenen Auslöser stehen nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit arterielle Kathetereingriffe, denen 56% der Patienten unterzogen worden waren (Abb. 30).

Bei Risikopatienten, bei denen der Verdacht auf eine fortgeschrittene Atheromatose besteht, oder bei Patienten, bei denen dieser Verdacht schon durch bildgebende Verfahren bestätigt wurde, wären besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der arteriellen Katheterisierung empfehlenswert. So könnte durch den Einsatz möglichst flexibler Katheter (Colt, Begg et al. 1988), aber auch durch eine Verminderung der Katheterpassagen das Risiko der Verletzung aortaler Atherombeete mit der Freisetzung von Cholesterinemboli generell gesenkt werden.

Darüberhinaus könnte bei den häufigen Katheterisierungen des linken Herzens und der Koronararterien ein Zugang über die Armarterien die Passage der Aorta soweit wie möglich vermindern und einen weiteren Beitrag zur Prävention von renalen Cholesterinembolien leisten.

## **F: Zusammenfassung**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine systematische morphologische (lichtmikroskopische, immunhistologische und elektronenmikroskopische) Analyse von 135 Nierenbiopsaten mit Cholesterinembolien unter zusätzlicher Berücksichtigung klinischer Basisdaten.

Diese Nierenbiopsate fielen in einen Beobachtungszeitraum von 15 Jahren (1983 bis 1998).

Für diese Zeitspanne ließ sich im Biopsiegut eine eindeutige Zunahme renaler Cholesterinembolien von jährlich 0-3 Fällen vor 1993 auf jährlich durchschnittlich 20 Fälle nach 1993 ermitteln. Für 56% dieser Fälle konnte ein im Mittel etwa 9 Monate zuvor erfolgter arterieller Kathetereingriff mit Passage nierenversorgender Aorten- und Arterienabschnitte als auslösender Faktor wahrscheinlich gemacht werden. Zeitlich ergab sich eine Parallelität zwischen der Zunahme der aus allen Teilen der Bundesrepublik Deutschland stammenden Nierenbiopsate mit Cholesterinembolien einerseits und der Anzahl der jährlich durchgeführten arteriellen Kathetereingriffe andererseits. So stiegen die diagnostischen und interventionellen arteriellen Kathetereingriffe von 59.606 auf 518.828 pro Jahr in der Bundesrepublik Deutschland zwischen 1984 und 1995 an.

Betroffen von den renalen Cholesterinembolien waren ganz überwiegend Männer (89%) höheren Alters (Mittelwert 67 Jahre), die meisten davon mit vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren (arterieller Hypertonus 77%, Angina pectoris 58%, arterielle Verschlußkrankheit 40%, Myokardinfarkt 29%, Diabetes mellitus 25%). Die Indikation zur Nierenpunktion bildete in fast allen Fällen eine exkretorische Funktionseinschränkung unklarer Ursache. Klinisch wurde eine renale Cholesterinembolie nur in 18% der Fälle vermutet. Der mittlere Serum-Kreatininwert zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie betrug 4,85 mg/dl. Während einer mittleren Beobachtungszeit von etwa 18 Monaten verstarben 22% der



Patienten, 42 % wurden dauerodialysepflichtig.

Morphologisch konnte die zum Zeitpunkt der Nierenpunktion bestehende Niereninsuffizienz durch tubulointerstitielle Schäden unterschiedlichen Schweregrades und unterschiedlicher Ausdehnung erklärt werden. Dabei ergaben morphometrische Untersuchungen für die meisten Biopsate (56%) einen bereits überwiegend irreversiblen tubulointerstitiellen Schaden mit einer Tubulusatrophie und interstitiellen Fibrose von mindestens 60% des Parenchyms. Ein potentiell reversibler Tubulusschaden war dagegen in 32% der Fälle fokal vorhanden.

Da klinisch für 77% der Patienten eine vorbestehende arterielle Hypertonie und morphologisch in 56% der Nierenbiopsate eine so genannte benigne Nephrosklerose ermittelt werden konnte, kann davon ausgegangen werden, daß ein erheblicher Anteil der irreversiblen tubulointerstitiellen Schäden bereits vor Eintritt der renalen Cholesterinembolie bestanden und zu einer Einschränkung der exkretorischen Funktionsreserve geführt hatte.

In solchermaßen vorgeschädigten Nieren gelangen die Cholesterinemboli wahrscheinlich bevorzugt in die noch besser durchbluteten Parenchymanteile. Somit kann von einer bevorzugten Schädigung des bisher noch besser erhaltenen Nierengewebes und damit einer weiteren Verkleinerung der funktionellen Reserve ausgegangen werden.

Eine Koinzidenz mit anderen eigenständigen Nierenerkrankungen konnte nur in relativ wenigen Fällen ermittelt werden (9 Fälle mit IgA-Glomerulonephritis, 4 Fälle mit nekrotisierenden Glomerulonephritisformen, 1 Fall mit interstitieller Nephritis). Für einen Fall mußte eine glomeruläre Cholesterinembolie selbst als Ursache für eine nekrotisierende Glomerulonephritis angenommen werden.

Die renalen Cholesterinemboli waren am häufigsten in den Interlobulararterien und Vasa afferentia (zusammen 88%), seltener in Arcuataarterien (27%) und in Glomeruli (14%) lokalisiert. Meist lag ein vollständiger Verschuß der betroffenen Gefäße vor. Um die Cholesterinkristalle ließ sich häufig eine teilweise bis in tiefere Gefäßwandschichten reichende mesenchymale Reaktion mit ein- und

mehrkernigen Makrophagen, mit Myofibroblasten, mit einer geringeren Anzahl Endothelzellen sowie mit vermehrter extrazellulärer Matrix (Tenascin, Kollagen-Typ IV) nachweisen. In keinem Fall bestand eine lokale Gewebseosinophilie in der unmittelbaren Umgebung der Cholesterinemboli oder in den übrigen Anteilen der Nierenbiopsate. Damit konnte kein renales morphologisches Korrelat zu der klinisch bei renaler Cholesterinembolie häufig zu beobachtenden Eosinophilie (23%) im peripheren Blut nachgewiesen werden.

Nach eingetretener renaler Cholesterinembolie war der klinische Verlauf in den meisten Fällen geprägt durch eine andauernde oder langsam zunehmende Niereninsuffizienz, gut übereinstimmend mit dem hohen Ausmaß an morphologisch irreversiblen Parenchymschäden.

Eine wirksame Therapie eingetretener renaler Cholesterinembolien und ihrer Folgen steht gegenwärtig nicht zur Verfügung. Umso wichtiger erscheint die Prävention von iatrogen ausgelösten Cholesterinembolien. Dies könnte erreicht werden durch eine individuelle Risikoabschätzung vor einem geplanten arteriellen Kathetereingriff, durch den Einsatz weniger traumatisierender Kathetermodelle, durch die Verminderung der Katheterpassagen oder durch einen Katheterzugang über die Armarterien.

## **G: Literaturverzeichnis**

**Aggarwal, K. und Tjahja, I. E. (1996).** "Atheroembolic disease following administration of tissue plasminogen activator (TPA)." Clinical Cardiology **19**(11): 906-8.

**Baumann, D. S., McGraw, D., et al. (1994).** "An institutional experience with arterial atheroembolism." Annals of vascular Surgery **8**(3): 258-65.

**Beek, F. J., Kaatee, R., et al. (1997).** "Complications during renal artery stent placement for atherosclerotic ostial stenosis." Cardiovascular and interventional Radiology **20**(3): 184-90.

**Belenfant, X. e. a. (1999).** "Supportive Treatment improves Survival in Multivisceral Cholesterol Crystal Embolism." American Journal of Kidney Diseases **33**(5): 840-50.

**Benson, R. L. (1926).** "The Present Status of Coronary Arterial Disease." Archives of Pathology and Laboratory Medicine: 876-916.

**Bohle, A. (1984).** Die Niere: Struktur und Funktion. Stuttgart, Schattauer.

**Brenner, B. M. (1985).** "Nephron adaptation to renal injury or ablation." American Journal of Physiology **249**(3 Pt 2): F324-37.

**Brenner, B. M. (2002).** "Remission of renal disease: recounting the challenge, acquiring the goal." The Journal of clinical Investigation **110**(12): 1753-8

**Castleman, B. (1967).** "Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 25-1967." New England Journal of Medicine **276**(24): 1368-77.

**Castleman, B. (1973).** "Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 51-1973." New England Journal of Medicine **289**(25): 1360-6.

**Colt, H. G., Begg, R. J., et al. (1988).** "Cholesterol emboli after cardiac catheterization. Eight cases and a review of the literature." Medicine Baltimore **67**(6): 389-400.

**Cross, S. S. (1991).** "How common is cholesterol embolism?" Journal of clinical Pathology **44**(10): 859-61.

**Dahlberg, P. J., Frecentese, D. F., et al. (1989).** "Cholesterol embolism: experience with 22 histologically proven cases." Surgery **105**(6): 737-46.

**Darsee, J. R. (1979).** "Cholesterol embolism: the great masquerader." Southern medical Journal **72**(2): 174-80.

**Doch, G. (1896).** "Some Notes on the Coronary Arteries." Medical and surgical Reporter **75**(1): 1-7.

**Drost, H., Buis, B., et al. (1984).** "Cholesterol embolism as a complication of left heart catheterisation. Report of seven cases." British Heart Journal **52**(3): 339-42.

**Fine, M. J., Kapoor, W., et al. (1987).** "Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in the English literature." Angiology **38**(10): 769-84.

**Flory, C. M. (1945).** "Arterial Occlusions produced by emboli from eroded aortic atheromatous plaques." American Journal of Pathology **21**: 549-565.

**Fraser, I., Ihle, B., et al. (1991).** "Renal failure due to cholesterol emboli." Australian and New Zealand Journal of Medicine **21**(4): 418-21.

**Frock, J., Bierman, M., et al. (1994).** "Atheroembolic renal disease: experience with 22 patients." Nebraska medical Journal **79**(9): 317-21.

**Gleichmann, U., Mannebach, H., et al. (1996).** "12. Bericht über Struktur und Leistungszahlen der Herzkatheterlabors in der Bundesrepublik Deutschland." Zeitschrift für Kardiologie **85**: 973-976.

**Goldman, M., Thoua, Y., et al. (1985).** "Necrotising glomerulonephritis associated with cholesterol microemboli." British medical Journal **290**(6463): 205-6.

**Gore, I., McCombs, H. L., et al. (1964).** "Observations on the fate of cholesterol emboli." Journal of Atherosclerosis Research **4**: 527-35.

**Greco, B. A. und Breyer, J. A. (1997).** "Atherosclerotic ischemic renal disease." American Journal of Kidney Diseases **29**(2): 167-87.

**Greenberg, A., Bastacky, S. I., et al. (1997).** "Focal segmental glomerulosclerosis associated with nephrotic syndrome in cholesterol atheroembolism: clinicopathological correlations." American Journal of Kidney Diseases **29**(3): 334-44.

**Gröne, H. J., Weber, K., et al. (1987).** "Coexpression of keratin and vimentin in damaged and regenerating tubular epithelia of the kidney." American Journal of Pathology **129**(1): 1-8.

**Hamburger, J., Crosnier, J., et al. (1979).** Nephrology. New York, Wiley & Sons.

**Hannedouche, T., Godin, M., et al. (1986).** "Necrotizing glomerulonephritis and renal cholesterol embolization [Brief]." Nephron **42**(3): 271-2.

**Harrington, J. T., Sommers, S. C., et al. (1968).** "Atheromatous emboli with progressive renal failure. Renal arteriography as the probable inciting factor." Annals of internal Medicine **68**(1): 152-60.

**Imanaka-Yoshida, K., Matsuura, R., et al. (2001).** "Serial extracellular matrix changes in neointimal lesions of human coronary artery after percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical significance of early tenascin-C expression." Virchows Archiv **439**(2): 185-90.

**Iversen, P. und Brun, C. (1951).** "Aspiration Biopsy of the kidney." American Journal of Medicine **11**: 324-30.

**Jeynes, B. J. (1988).** "Treatment of experimentally induced cerebral atherothromboembolism in an animal model with streptokinase and taurochenodeoxycholate." Artery **15**(5): 259-71.

**Jeynes, B. J. und Warren, B. A. (1981).** "Thrombogenicity of components of atheromatous material. An animal and in vitro model of cerebral atheroembolism." Archives of Pathology and Laboratory Medicine **105**(7): 353-7.

**Jones, D. B. und Iannaccone, P. M. (1975).** "Atheromatous emboli in renal biopsies. An ultrastructural study." American Journal of Pathology **78**(2): 261-76.

**Jones, F. S. und Jones, P. L. (2000).** "The tenascin family of ECM glycoproteins: structure, function, and regulation during embryonic development and tissue remodeling." Developmental Dynamics **218**(2): 235-59.

**Kang, K., Botella, R., et al. (1996).** "Subtle clues to the diagnosis of cholesterol embolism." American Journal of Dermatopathology **18**(4): 380-4.

**Katsuda, S., Okada, Y., et al. (1992).** "Collagens in human atherosclerosis. Immunohistochemical analysis using collagen type-specific antibodies." Arteriosclerosis and Thrombosis **12**(4): 494-502.

**Kealy, W. F. (1978).** "Atheroembolism." Journal of clinical Pathology **31**(10): 984-9.

**Kennedy, A., Cumberland, D., et al. (1989).** "The pathology of cholesterol embolism arising as a complication of intra-aortic catheterization." Histopathology **15**(5): 515-21.

**Kimura, M., Suzuki, T., et al. (1999).** "A rat model of progressive chronic renal failure produced by microembolism." American Journal of Pathology **155**(4): 1371-80.

**Koletsky, S. und Rivera Velaz, J. M. (1968).** "Renin-angiotensin system in microembolic renal hypertension." Archives of Pathology **85**(1): 1-9.

**Koukoulis, G. K., Gould, V. E., et al. (1991).** "Tenascin in normal, reactive, hyperplastic, and neoplastic tissues: biologic and pathologic implications." Human Pathology **22**(7): 636-43.

**Langer, E. und Spelsberg, G. A. (1959).** "Experimentelle atheromatöse Nierenarterienembolie." Beiträge zur pathologischen Anatomie **121**: 197-210.

**LeCount, E. R. (1918).** "Pathology of Angina Pectoris." Journal of the American medical Association **70**(14): 974-977.

**Mackensen-Haen, S., Bohle, A., et al. (1992).** "The consequences for renal function of widening of the interstitium and changes in the tubular epithelium of the renal cortex and outer medulla in various renal diseases." Clinical Nephrology **37**(2): 70-7.

**Mayo, R. R. und Swartz, R. D. (1996).** "Redefining the incidence of clinically detectable atheroembolism." American Journal of Medicine **100**(5): 524-9.

**Meadows, R. (1978).** Renal Histopathology. New York, Oxford University Press.

**Meyrier, A. und Buchet, P. (1990).** "Cholesterinembolie der Niere." Deutsche medizinische Wochenschrift **115**(50): 1917-20.

**Meyrier, A., Buchet, P., et al. (1988).** "Atheromatous renal disease." American Journal of Medicine **85**(2): 139-46.

**Modi, K. S. und Rao, V. K. (2001).** "Atheroembolic renal disease." Journal of the American Society of Nephrology **12**(8): 1781-7.

**Moolenaar, W. und Lamers, C. B. (1996).** "Cholesterol crystal embolization in the Netherlands." Archives of internal Medicine **156**(6): 653-7.

**Otken, L. R. (1959).** "Experimental Production of Atheromatous Embolization." American Archives of Pathology **68**: 685-9.

**Panum, P. L. (1862).** "Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Embolie." Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin **25**(2): 308-38.

**Raij, L., Azar, S., et al. (1984).** "Mesangial immune injury, hypertension, and progressive glomerular damage in Dahl rats." Kidney International **26**(2): 137-43.

**Ramirez, G., O'Neill, W. M., Jr., et al. (1978).** "Cholesterol embolization: a complication of angiography." Archives of internal Medicine **138**(9): 1430-2.



**Remuzzi, G., Ruggenti, P., et al. (2002).** "Chronic renal diseases: renoprotective benefits of renin-angiotensin system inhibition." Annals of Internal Medicine **136**(8): 604-15.

**Remy, P., Jacquot, C., et al. (1987).** "Cholesterol atheroembolic renal disease with necrotizing glomerulonephritis [Brief]." American Journal of Nephrology **7**(2): 164-5.

**Reynolds, E. S. (1963).** "The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy." Journal of Cell Biology **17**: 208-12.

**Rosman, H. S., Davis, T. P., et al. (1990).** "Cholesterol embolization: clinical findings and implications." Journal of the American College of Cardiology **15**(6): 1296-9.

**Rotter, W. (1983).** Farbatlas der Nierenbiopsie. Stuttgart, Schattauer.

**Ruggenti, P., Schieppati, A., et al. (2001).** "Progression, remission, regression of chronic renal diseases." Lancet **357**(9268): 1601-8.

**Saklayen, M. G., Gupta, S., et al. (1997).** "Incidence of atheroembolic renal failure after coronary angiography. A prospective study." Angiology **48**(7): 609-13.

**Scoble, J. E. (1999).** "Atherosclerotic nephropathy." Kidney International. Suppl. **71**: S106-9.

**Scolari, F., Bracchi, M., et al. (1996).** "Cholesterol atheromatous embolism: an increasingly recognized cause of acute renal failure." Nephrology, Dialysis, Transplantation **11**(8): 1607-12.

**Shanley, P. F. (1996).** "The pathology of chronic renal ischemia." Seminars in Nephrology **16**(1): 21-32.

**Shekhonin, B. V., Domogatsky, S. P., et al. (1987).** “Relative distribution of fibronectin and type I, III, IV, V collagens in normal and atherosclerotic intima of human arteries.” Atherosclerosis **67**(1): 9-16.

**Suzuki, T., Kimura, M., et al. (2001).** “Role of atrophic tubules in development of interstitial fibrosis in microembolism-induced renal failure in rat.” American Journal of Pathology **158**(1): 75-85.

**Thadhani, R. I., Camargo, C. A., Jr., et al. (1995).** “Atheroembolic renal failure after invasive procedures. Natural history based on 52 histologically proven cases.” Medicine Baltimore **74**(6): 350-8.

**Thurlbeck, W. M. und Castleman, B. (1957).** “Atheromatous emboli to the kidney after aortic surgery.” New England Journal of Medicine **257**(10): 442-447.

**Tilley, W. S., Harston, W. E., et al. (1985).** “Renal failure due to cholesterol emboli following PTCA.” American Heart Journal **110**(6): 1301-2.

**Truong, L. D., Foster, S. V., et al. (1996).** “Tenascin is an ubiquitous extracellular matrix protein of human renal interstitium in normal and pathologic conditions.” Nephron **72**(4): 579-86.

**Uys, C. J. und Watson, C. E. (1963).** “The Effects of Atheromatous Embolization on Small Arteries and Arterioles.” South African medical Journal **37 Pt 1**: 69-73.

**Vidt, D. G., Eisele, G., et al. (1989).** “Atheroembolic renal disease: association with renal arterial stenosis.” Cleveland Clinic Journal of Medicine **56**(4): 407-13.

**Vleming, L. J., Baelde, J. J., et al. (1995).** “Progression of chronic renal disease in humans is associated with the deposition of basement membrane components and decorin in the interstitial extracellular matrix.” Clinical Nephrology **44**(4): 211-9.

**Warren, B. A. und Vales, O. (1976).** “The ultrastructure of the reaction of arterial walls to cholesterol crystals in atheroembolism.” British Journal of experimental Pathology **57**(1): 67-77.

**Wong, F. K., Chan, S. K., et al. (1995).** “Acute renal failure after streptokinase therapy in a patient with acute myocardial infarction.” American Journal of Kidney Diseases **26**(3): 508-10.

**Wongprasartsuk, S., Finlay, M., et al. (2001).** “Cholesterol emboli to the kidney: an immunoperoxidase study.” Pathology **33**(2): 157-62.

**Zollinger, H. U. (1966).** Niere und ableitende Harnwege. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag.

## **Danksagung:**

Herrn Prof. Dr. U. Helmchen möchte ich für die Überlassung des Themas zu dieser Dissertation, für die spannenden Einblicke in die Nephropathologie, für seine konstruktive Kritik, seine große Geduld und für die Hilfe bei der Erstellung der histologischen Abbildungen danken.

Frau U. Kneißler gilt mein Dank für ihre Hilfe bei der Anfertigung der immunhistochemischen Präparate.

Herrn Prof. Dr. J. Berger danke ich für seine Hilfe bei der Auswahl der statistischen Methoden.

Schließlich gebührt Herrn PD Dr. U. Wenzel Dank für die hilfreichen Hinweise aus der Sicht des Klinikers und für die Bereitstellung seines Morphometrieegerätes.

## **Lebenslauf**

- 1.8.1972                      Als Sohn von Heidi Becker, Lehrerin, und  
Dr. Klaus Becker, Diplom-Kaufmann, in Hamburg  
geboren
- 1979-1983                    Grundschule Ernst-Henning-Straße in Hamburg-  
Bergedorf
- 1983-1992                    Hansa-Gymnasium in Hamburg-Bergedorf mit  
Erlangung der allgemeinen Hochschulreife
- 1992-1993                    Wehrdienst
- 1993-1999                    Studium der Humanmedizin an der Universität  
Hamburg  
Auslandspraktika in Pathologie und Innerer  
Medizin am Jackson Memorial Hospital der  
University of Miami, USA, und am Health Science  
Center der University of Colorado, Denver, USA
- 1.2.2000-37.7.2001        Arzt im Praktikum am Kerninstitut für Pathologie  
des Zentrums für Klinisch-Theoretische Medizin I  
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
- Seit dem 1.8.2001            Assistenzarzt am Kerninstitut für Pathologie

Hamburg, den 26.3.2003

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den 25.3.2003