

## **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

#### **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 dauerldialysepflichtig.

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 Gewebs eosinophilie 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.