

Diplomarbeit

**Evaluierung des renalen Outcomes nach
Schwangerschaft bei Patientinnen mit vorbestehender
Nierenerkrankung**

eingereicht von

Tobias Mikus

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Nephrologie

unter der Anleitung von

Assoz. Profⁱⁿ. Priv.-Dozⁱⁿ. Drⁱⁿ. med. univ. Kathrin Eller

Drⁱⁿ. med. univ. Katharina Artinger, PhD

Graz, 28.07.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 28.07.2023

Tobias Mikus eh

Danksagungen

Mein großer Dank gilt meinen Betreuerinnen Katharina Artinger und Kathrin Eller, die meine Arbeit durch ihre persönliche und fachliche Hilfe sowie Unterstützung möglich gemacht haben.

Ebenfalls möchte ich mich bei allen weiteren beteiligten Personen des LKH Universitätsklinikums Graz bedanken.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Partnerin, meinem Freundeskreis und meiner Familie, die mich während des Studiums begleitet und mich nicht nur emotional unterstützt haben, sondern mir auch stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden sind.

Zusammenfassung

Hintergrund: Eine Schwangerschaft geht mit zahlreichen physiologischen sowie pathophysiologischen Veränderungen einher. Mit 3,3-6% stellen Schwangere mit vorbestehender Nierenerkrankung eine nicht zu vernachlässigende Patientinnengruppe dar. Da sie als Risikoschwangerschaften gelten, muss ihnen besondere Beachtung geschenkt werden, wenngleich die Datenlage, in Bezug auf das renale Outcome, unzureichend ist.

Methodik: Im Rahmen einer retrospektiven, monozentrischen Analyse wurden relevante Daten im Zeitraum von 1997-2021 aus „openMEDOCS“ jeweils über den Zeitraum der Schwangerschaft sowie einer Nachbeobachtungsperiode von zwei Jahren erhoben. Neben einer deskriptiven Analyse der Daten erfolgte die testende Statistik basierend auf der Ausgangsnierenfunktion und der renalen Grunderkrankung in Hinblick auf die Entwicklung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) und der Protein-Kreatinin-Ratio (PCR).

Ergebnisse: Es wurden Daten von 180 Schwangerschaften bei 128 Frauen mit vorbestehender Nierenerkrankung erhoben. In dieser Studienpopulation zeigte sich gegenüber den Ausgangswerten bis zwei Jahre postpartum ein Verlust der eGFR. Dieser fiel umso deutlicher aus, je schlechter die Nierenfunktion präkonzeptionell war. Die Nierenfunktion in Patientinnen mit Podozytopathie zeigte sich, unabhängig der präkonzeptionellen Nierenfunktion und Albuminurie, stabil. In Patientinnen mit Grunderkrankung des nephritischen Formenkreises war die Entwicklung der eGFR maßgeblich von der Albuminurie zu Beginn der Schwangerschaft abhängig. Unabhängig von Nierenfunktion und Albuminurie vor der Schwangerschaft zeigte sich der deutlichste eGFR-Verlust bei Frauen mit genetischer Grunderkrankung und Nierentransplantation, wobei Letztere zugleich im Vergleich die schlechteste Ausgangslage hatten.

Es fand sich peripartal ein Anstieg der Proteinurie, welcher sich bis zum Ende des Follow-Up nahezu vollständig erholte. Patientinnen mit nephritischer Grunderkrankung und Nierentransplantation zeigten ebenso im Langzeitverlauf erhöhte Werte.

Schlussfolgerung: Nach einer Schwangerschaft bei vorbestehender Nierenerkrankung zeigte sich, gemessen an der eGFR, eine Verschlechterung der Nierenfunktion im Langzeitverlauf. Deren Ausprägung ist abhängig von der renalen Grunderkrankung und dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung sowie der Albuminurie zu Beginn der Schwangerschaft.

Abstract

Background: Pregnancy is associated with numerous physiological and pathophysiological changes. 3.3-6% of pregnant women have pre-existing kidney disease and thereby represent a non-negligible group of patients. As they are considered high-risk pregnancies, they should be given special attention. However, current available data regarding the renal outcome is scarce.

Methods: In a retrospective, monocentric analysis, relevant data between 1997-2021 were collected from "openMEDOCS" respectively over the duration of pregnancy as well as a follow-up period of two years. Statistical testing was performed in order to reveal differences in the long-term development of estimated glomerular filtration rate (eGFR) and protein creatinine ratio (PCR) based on the initial kidney function and the underlying renal disease.

Results: Data were collected from 180 pregnancies in 128 women with pre-existing renal disease. This study population showed a loss of eGFR compared to baseline values at one to two years postpartum, which was more severe with reduced renal function preconceptually. Kidney function of patients with podocytopathy was stable, regardless of preconceptional kidney function and albuminuria. In the case of underlying nephritic disease, the eGFR decline was crucially dependent on albuminuria before pregnancy. Regardless of initial renal function and albuminuria, the most notable eGFR loss was seen in women with underlying genetic disease and renal transplantation, with the latter having the poorest baseline by comparison.

There was an increase in proteinuria around term, which recovered almost completely by the end of the observation period. Only patients with underlying nephritic disease and renal transplant patients showed an increase in proteinuria over the long-term follow up.

Conclusion: Pregnancy in patients with pre-existing kidney disease, as measured by eGFR, is associated with a decrease in renal function over the long-term. The extent of this appears to be dependent on the underlying renal disease, the stage of disease and albuminuria before pregnancy.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	1
ZUSAMMENFASSUNG	2
ABSTRACT	3
ABKÜRZUNGEN	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	9
TABELLENVERZEICHNIS	10
FORMELVERZEICHNIS	11
EINLEITUNG	12
1.1 DIE NIERE UND IHRE FUNKTION	12
1.1.1 Laborchemische Parameter	14
1.1.1.1 Serumanalyse	14
1.1.1.2 Harnanalyse	16
1.2 CHRONISCHE NIERENERKRANKUNG	17
1.2.1 Definition und Einteilung	17
1.2.2 Epidemiologie	18
1.2.3 Ätiologie.....	19
1.2.3.1 Glomerulonephritiden.....	20
1.2.3.2 Hereditär bedingte Nierenerkrankungen.....	32
1.2.3.3 Metabolisch bedingte Nierenerkrankungen.....	36
1.2.3.4 Infektiös bedingte Nierenschädigungen.....	40
1.2.3.5 Steinleiden	41
1.2.4 Komplikationen und Prognose.....	43
1.2.5 Therapie.....	45
1.2.5.1 Nierentransplantation.....	46
1.3 GRAVIDITÄT	49
1.3.1 Ablauf und schwangerschaftsspezifische Veränderungen	50
1.3.2 Schwangerschaft bei vorbestehender Nierenerkrankung	53
1.3.2.1 Risiken	53
1.3.2.2 Präventive Maßnahmen	55
1.3.3 Hypothese und Ziel der Diplomarbeit.....	56
2 MATERIAL UND METHODEN	57
2.1 STUDIENDESIGN	57
2.2 ETHISCHE ASPEKTE	57
2.3 STUDIENPOPULATION	58
2.4 DATENERHEBUNG	58

2.5	STATISTISCHE ANALYSE	60
3	ERGEBNISSE	61
3.1	PATIENTINNENKOLLEKTIV	61
3.2	NIERENFUNKTION	63
3.2.1	Deskriptive Statistik	63
3.2.1.1	eGFR.....	63
3.2.1.2	Protein-Kreatinin-Ratio	65
3.2.1.3	Albumin-Kreatinin-Ratio.....	67
3.2.2	Entwicklung der eGFR & PCR in Bezug auf die Schwangerschaft im Langzeitverlauf.....	70
3.2.2.1	eGFR.....	70
3.2.2.2	Protein-Kreatinin-Ratio	72
3.2.3	Entwicklung der eGFR & PCR zwischen den Gruppen	74
3.2.3.1	eGFR.....	74
3.2.3.2	Protein-Kreatinin-Ratio	76
3.2.4	Entwicklung der eGFR in Abhängigkeit der präkonzeptionellen Nierenfunktion.....	78
3.2.4.1	eGFR-stratifizierte Entwicklung der eGFR	78
3.2.4.2	ACR-stratifizierte Entwicklung der eGFR	79
4	DISKUSSION.....	81
	LITERATURVERZEICHNIS	88

Abkürzungen

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACR.....	Albumin-Kreatinin-Ratio
ADPKD	Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung
AGE.....	Advanced-Glycation-Endproduct
ANCA.....	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
APGAR.....	Aussehen, Puls, Grundtonus, Aktivität, Respiration
ARPKD.....	Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung
BMI.....	Body-Mass-Index
cAMP.....	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CD.....	Cluster of differentiation
CKD.....	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COL	Kollagen
CTG	Kardiotokografie
DAMP.....	Damage associated molecular pattern
DDD.....	Dense Deposit Disease
DKD.....	Diabetische Nierenerkrankung
DM.....	Diabetes mellitus
DNA.....	Desoxyribonukleinsäure
DZIP1L.....	DAZ interacting protein 1-like
eGFR.....	Estimated Glomerular Filtration Rate
ESRD	End-stage renal disease
FSGS.....	Fokal-segmentale Glomerulosklerose
FSH.....	Follikelstimulierendes Hormon
GAPDH	Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase
GBM.....	Glomeruläre Basalmembran
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GN	Glomerulonephritis
GnRH.....	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HDL	High Density Lipoprotein
HELLP.....	Hämolyse, Erhöhung der Leberenzyme, Thrombozytopenie
HKD.....	Hypertensive Nierenerkrankung

HLA	Humanes Leukozytenantigen
HWI	Harnwegsinfekt
HZV	Herzzeitvolumen
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IQR	Interquartilsabstand
IUFD	Intrauteriner Fruchttod
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
LKH	Landeskrankenhaus
LN	Lupusnephritis
M	Mittelwert
MAC	Membranangriffskomplex
MCD	Minimal-change Disease
MCGN	Minimal-change Glomerulonephritis
MetS	Metabolisches Syndrom
MPGN	Membranoproliferative Glomerulonephritis
NO	Stickstoffmonoxid
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
pAVK	Peripher-arterielle Verschlusskrankheit
PC	Polyzystin
PCR	Protein-Kreatinin-Ratio
PKD	Polycystic kidney disease
PKHD	Polycystic kidney and hepatic disease
PIGF	Placental Growth Factor
PROM	Premature Rupture of Membranes
PTB	Preterm birth
PTH	Parathormon
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROS	Reactive oxygen species
RPGN	Rapid-progressive Glomerulonephritis
SD	Standardabweichung

SDI.....	Soziodemographischer Index
sFLT.....	Soluble Fms-like tyrosine kinase
SGA	Small for Gestational Age
SGLT	Sodium-Glucose-Cotransporter
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SS.....	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
TLR.....	Toll-Like-Rezeptor
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
UPEC.....	Uropathogene E.Coli
UV	Ultraviolett

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des glomerulären Filters – In Anlehnung an Brenner et al., 2018, S. 391 (3).....	13
Abbildung 2: CKD Stadieneinteilung und renales Risiko – Eknoyan et al., 2013, S. 3 (8)	18
Abbildung 3: Diagnoseverteilung neuer Dialysepatient:innen in Österreich – In Anlehnung an Kramar et al., 2010, S. 32 (11).....	20
Abbildung 4: Durchschnittliche Lebenserwartung von Patient:innen unter Dialyse und nach Nierentransplantation – In Anlehnung an Oniscu et al., 2005, S. 6 (54).....	47
Abbildung 5: Ermittlung der Studienpopulation	58
Abbildung 6: Verlauf der eGFR für alle Patientinnen (Mittelwert \pm SD).....	63
Abbildung 7: Verlauf der eGFR in den pathogenetischen Gruppen (Mittelwert \pm SD).....	64
Abbildung 8: Verlauf der PCR-Werte für alle Patientinnen (Mittelwert \pm SD).....	65
Abbildung 9: Verlauf der PCR-Werte in den pathogenetischen Gruppen (Mittelwert \pm SD)	66
Abbildung 10: Verlauf der ACR-Werte für alle Patientinnen (Mittelwert \pm SD).....	67
Abbildung 11: Verlauf der ACR-Werte in den pathogenetischen Gruppen (Mittelwert \pm SD).....	68
Abbildung 12: Entwicklung der eGFR des gesamten Patientinnenkollektivs (Mittelwert \pm SD).....	70
Abbildung 13: Entwicklung der eGFR in den pathogenetischen Gruppen (Mittelwert \pm SD. *p <0,05).....	71
Abbildung 14: Entwicklung der PCR-Werte des gesamten Patientinnenkollektivs (Mittelwert \pm SD)	72
Abbildung 15: Entwicklung der PCR-Werte in den pathogenetischen Gruppen (Mittelwert \pm SD).....	72
Abbildung 16: eGFR-stratifizierte Entwicklung der Nierenfunktion (Mittelwert \pm SD)....	78
Abbildung 17: ACR-stratifizierte Entwicklung der Nierenfunktion (Mittelwert \pm SD)	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Klinik des Nephritischen & Nephrotischen Syndroms .	22
Tabelle 2: Klassifikation der LN – In Anlehnung an Lech et al., 2013, S. 3 (18) und Gasparotto et al., 2020, S. 3 (20)	26
Tabelle 3: Patientinnenkollektiv (Alter als Mittelwert \pm SD)	62
Tabelle 4: Vergleich der eGFR vor der Schwangerschaft zwischen den Gruppen (Mittelwert \pm SD. *p <0,05; **p <0,01; ***p <0,001)	74
Tabelle 5: Vergleich der eGFR im ersten Trimester zwischen den Gruppen (Mittelwert \pm SD. **p <0,01; ***p <0,001)	74
Tabelle 6: Vergleich der eGFR kurz nach Schwangerschaft zwischen den Gruppen (Mittelwert \pm SD. **p <0,01)	75
Tabelle 7: Vergleich der eGFR spät nach Schwangerschaft zwischen den Gruppen (Mittelwert \pm SD. *p <0,05; **p <0,01).....	75
Tabelle 8: Vergleich der PCR-Werte vor der Schwangerschaft zwischen den Gruppen (Mittelwert \pm SD. *p <0,05)	76
Tabelle 9: Vergleich der PCR-Werte im ersten Trimester zwischen den Gruppen (Mittelwert \pm SD)	76
Tabelle 10: Vergleich der PCR-Werte kurz nach Schwangerschaft zwischen den Gruppen (Mittelwert \pm SD)	77
Tabelle 11: Vergleich der PCR-Werte spät nach Schwangerschaft zwischen den Gruppen (Mittelwert \pm SD. *p <0,05; **p <0,01).....	77

Formelverzeichnis

Formel 1: CKD-EPI für Frauen mit Serumkreatinin $\leq 0,7$ mg/dl (5).....	15
Formel 2: CKD-EPI für Frauen mit Serumkreatinin $> 0,7$ mg/dl (5).....	15
Formel 3: CKD-EPI für Männer mit Serumkreatinin $\leq 0,9$ mg/dl (5)	15
Formel 4: CKD-EPI für Männer mit Serumkreatinin $> 0,9$ mg/dl (5)	15
Formel 5: Naegel'sche Regel zur Bestimmung des Geburtstermins (62).....	50

Einleitung

1.1 Die Niere und ihre Funktion

Die Nieren liegen als paarig angelegtes Organ gemeinsam mit den Nebennieren im Spatium retroperitoneale beidseits der Wirbelsäule eingebettet in einer Fettkapsel, der sogenannten Capsula adiposa (1,2). Beim erwachsenen Menschen ist das Organ durchschnittlich 12 cm lang, 6 cm breit sowie 3 cm dick und wiegt zwischen 150 und 180 g (2).

Im weiteren Aufbau unterscheidet man die randständig liegende Nierenrinde (Cortex renalis), in welcher sich die Nierenkörperchen (Corpusculum renale) befinden, vom innen liegenden Nierenmark (Medulla renalis), welche aus den Nierenpyramiden bestehen, die wiederum die Nierenkanälchen (Tubuli) beinhalten (1,2). Die Gesamtheit aus Nierenkörperchen und Tubulussystem bezeichnet man als Nephron, wobei eine gesunde Niere etwa 1-1,5 Millionen hiervon besitzt (1,2). Die Tubuli enden in den Kelchen des Nierenbeckens, welches sich in den Ureter fortsetzt (2).

Mikroskopisch bestehen die Nierenkörperchen aus der Bowman-Kapsel mit Gefäßpol, Harnpol sowie dem juxtaglomerulären Apparat, welcher wiederum aus granulierten Zellen des Vas efferens, einem Polkissen aus extraglomerulären Mesangiumzellen und den Macula-densa-Zellen des distalen Tubulus besteht (1). Die Kapsel beinhaltet die Kapillarschlingen (Glomerulus), welche durch das zuführende Vas afferens gespeist und über das Vas efferens abgeführt werden (1).

Dieser Kapillarraum wird vom Raum der Bowman-Kapsel durch eine Filterbarriere mit drei Schichten abgegrenzt, über welche aus dem Blut der Primärharn filtriert wird (1,3). Unter der ersten Schicht versteht man das die Kapillarschlingen direkt umgebende und mit Poren versetzte, also gefensterte Endothel (1,3). Darauf folgt die wiederum dreischichtige Basalmembran, welche aus Kollagen IV, Laminin, Nidogen und negativ geladenen Glykosaminoglykanen besteht - Letztere ergänzen die mechanische Barriere des Filters durch eine zusätzliche Ladungsbarriere für negativ geladene Moleküle (3). Als äußerste und letzte Schicht folgt das „viszerale Blatt“ des Epithels der Bowman-Kapsel, welches sich aus den Fußfortsätzen der Podozyten zusammensetzt, die wie ein Reißverschluss ineinandergreifen und dabei sehr feine Schlitzporen übriglassen (3). Dieses Konvolut aus Kapillaren und den sie umgebenden Filterschichten wird von Mesangiumzellen gestützt und im Falle von Ablagerungen über diese durch phagozytische Aktivität gereinigt (1).

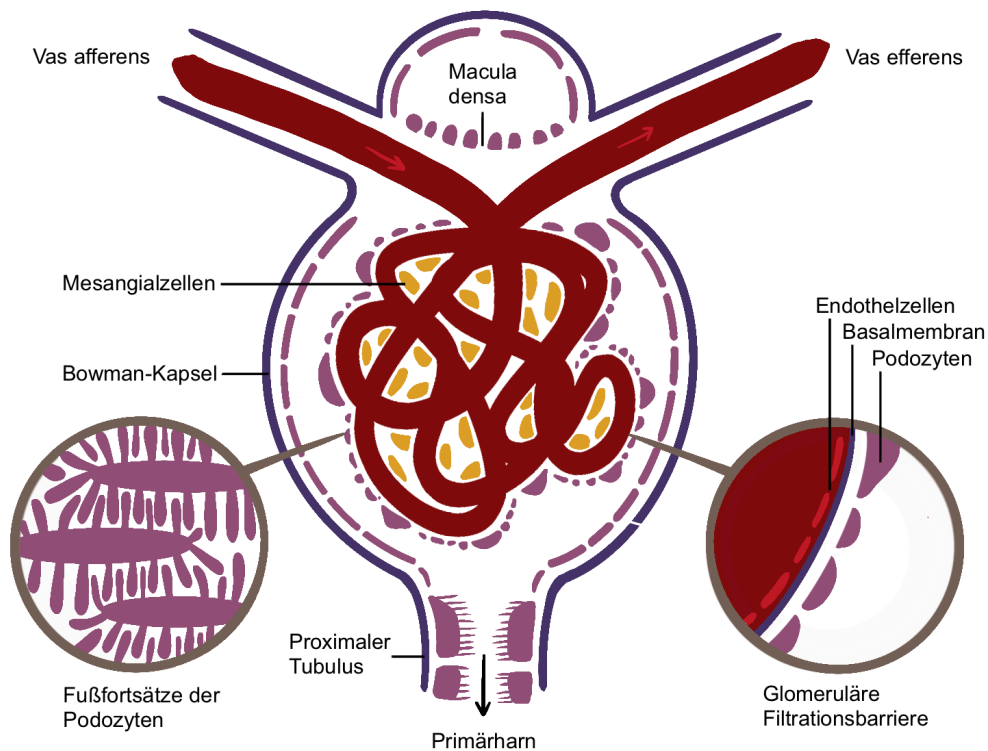


Abbildung 1: Schematische Darstellung des glomerulären Filters – In Anlehnung an Brenner et al., 2018, S. 391 (3)

Aus dem kolloidosmotischen Druck sowie der hydraulischen Druckdifferenz zwischen Kapillaren und Bowman-Kapsel ergibt sich der effektive Filtrationsdruck, durch welchen, über den oben beschriebenen Filter, aus dem Blutplasma der genannten Primärharn filtriert wird (1,3).

Dieser verlässt die Bowman-Kapsel über den Harnpol in das sich anschließende Tubulussystem, bestehen aus dem proximalen Tubulus mit Pars convoluta sowie absteigender Pars recta, übergehend in den dünnen Teil der Henle-Schleife, welche daraufhin wieder in den Pars recta und dann Pars convoluta des distalen Tubulus übergeht (2). Dieser mündet über einen Verbindungstubulus im Sammelrohr (2). Die Pars convolutae liegen dabei jeweils in der Nierenrinde, während die Henle-Schleife mit ihren dicken Anteilen (den jeweiligen Pars rectae) und ihrem dünnen Anteil im Nierenmark liegt (1,2).

Viele der zunächst in den Primärharn frei filtrierten Stoffe (vor allem Wasser, Elektrolyte, Glucose und Aminosäuren) sind für den Körper noch von Nutzen (1). Das Tubulussystem dient somit der Rückresorption dieser, sodass schlussendlich der auszuscheidende Sekundärharn übrig bleibt (1).

Eine der entscheidendsten Funktionen der Niere ist somit die Ausscheidung von Substanzen, welche den Körper nur über den Urin verlassen können, sogenannte harnpflichtige Substanzen wie Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin und Ammoniumionen, aber auch

Umwelttoxine sowie Medikamente und deren Metaboliten (3,4). Daneben besitzt die Niere noch viele weitere Funktionen, von denen im Folgenden einige wichtige Aspekte beleuchtet werden. So spielt sie auch eine wichtige Rolle in der Regulation von Elektrolyt-, Säure-Base- sowie Volumenhaushalt – Letzteres reguliert in Kombination mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) entscheidend den Blutdruck (3,4). Dieses System funktioniert indem Renin vom Glykoprotein Angiotensinogen das Angiotensin I abspaltet, welches über das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) in Angiotensin II umgewandelt wird (1). Angiotensin II führt zum einen selbst zur Blutdrucksteigerung durch Vasokonstriktion, Steigerung der Natrium- und Wasserresorption und Auslösung von Salzappetit sowie Durstgefühl, aber auch durch die Stimulation der Synthese des letzten RAAS-Bausteines in der Nebennierenrinde, des Mineralkortikoides Aldosteron (1). Dieses sorgt ebenfalls über Verstärkung der Natrium- und Wasserresorption für einen Anstieg des Blutdrucks sowie des Extrazellulärvolumens (1).

Das hierzu nötige Renin wird im juxtaglomerulären Apparat der Niere sezerniert, was zeigt, dass diese auch eine Rolle in der Hormonproduktion spielt – so produziert die Niere zudem Erythropoetin und ist an der Bildung von Calcitriol (Vitamin D3) beteiligt (1,3,4). Letztlich spielt die Niere auch eine Rolle im Metabolismus von Proteinen, Peptidhormonen, Toxinen und der Gluconeogenese (3).

1.1.1 Laborchemische Parameter

1.1.1.1 Serumanalyse

Goldstandard zur laborchemischen Beurteilung der Nierenfunktion sind Marker, wie das exogen zugeführte Inulin, welches vollständig glomerulär filtriert und tubulär nicht sezerniert oder rückresorbiert wird (5). Deren Messung im Serum und zeitlich definiert im Urin erlaubt somit die genauesten Rückschlüsse auf die exkretorische Nierenfunktion (5). Die Verwendung solcher Marker erweist sich im klinischen Alltag jedoch nicht als praktikabel, weshalb hier vor allem das Serumkreatinin zum Einsatz kommt (4–6). Dabei handelt es sich um ein Abbauprodukt aus der Muskulatur, welches glomerulär filtriert und (beim Gesunden) in gleichem Maße tubulär sezerniert wie rückresorbiert wird, sodass die ausgeschiedene Menge weitgehend der filtrierten Menge entspricht (4–6).

Allerdings ist der Wert mit Vorsicht zu betrachten, da ein Anstieg über die obere Normgrenze (1,1 mg/dl) erst dann erfolgt, wenn die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bereits um über 50% reduziert ist, also die GFR bereits $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ liegt (4,6,7). Man spricht vom sogenannten „kreatininblinden Bereich“, welcher zeigt, dass eine isolierte

Betrachtung des Serumkreatinins zur Beurteilung der Nierenfunktion nicht ausreichend ist (4,7).

In der klinischen Routine werden Kreatinin-basierte Formeln zur Errechnung der GFR verwendet – Diese beträgt im Normalfall zwischen 97-140 ml/min/1,73m² bei Männern bzw. 75-125 ml/min/1,73m² bei Frauen und erlaubt Rückschlüsse auf die Anzahl funktionsfähiger Nephrone (4). Die Messung kann prinzipiell über die Clearance (also der Menge an Plasma, welches pro Zeiteinheit von einem Stoff gereinigt wird) des Kreatinins erfolgen (6). Da hierzu neben der Serumkreatinin-Konzentration auch die Menge an über den Harn ausgeschiedenem Kreatinin über 24 Stunden nötig ist, ist dies im klinischen Alltag nicht praktikabel (6). Somit wird die Berechnung der sogenannten eGFR (estimated GFR) genutzt, wobei über eine Formel anhand der Serumkreatinin-Konzentration die GFR geschätzt wird – Die heutzutage am häufigsten verwendete Formel hierzu ist die „CKD-EPI“-Formel (4,6,7). Sie berücksichtigt neben dem Serumkreatinin, das Alter und die Hautfarbe, sowie unterscheidet sie zwischen den Bereichen von unter 0,7 mg/dl Serumkreatinin bei Frauen bzw. unter 0,9 mg/dl bei Männern und darüber (4).

$$eGFR = 144 \times \left(\frac{\text{Kreatinin}}{0,7}\right)^{-0,329} \times 0,993^{\text{Alter}}$$

Formel 1: CKD-EPI für Frauen mit Serumkreatinin ≤0,7 mg/dl (5)

$$eGFR = 144 \times \left(\frac{\text{Kreatinin}}{0,7}\right)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}}$$

Formel 2: CKD-EPI für Frauen mit Serumkreatinin >0,7 mg/dl (5)

$$eGFR = 144 \times \left(\frac{\text{Kreatinin}}{0,9}\right)^{-0,411} \times 0,993^{\text{Alter}}$$

Formel 3: CKD-EPI für Männer mit Serumkreatinin ≤0,9 mg/dl (5)

$$eGFR = 144 \times \left(\frac{\text{Kreatinin}}{0,9}\right)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}}$$

Formel 4: CKD-EPI für Männer mit Serumkreatinin >0,9 mg/dl (5)

→ In allen Fällen × 1,159 bei schwarzer Hautfarbe

Die eGFR stellt somit eine wesentliche Vereinfachung zur Abschätzung der Nierenfunktion dar (7). Was jedoch auch diese Formel noch nicht berücksichtigt, ist die Tatsache dass bei Menschen mit besonders hoher Muskelmasse bzw. umgekehrt kachektischen Patienten mit besonders niedriger Muskelmasse die Kreatininwerte generell erhöht bzw. erniedrigt sind

(7). Noch geeigneter zur Berechnung der GFR wäre vermutlich das Cystatin C, welches jedoch aus Kostengründen und bisher unzureichender Studienlage nur in Ausnahmefällen zur Anwendung kommt (7).

1.1.1.2 Harnanalyse

Neben der GFR zur Bestimmung der Zahl funktionsfähiger Nephrone stellt die Proteinurie einen wichtigen Parameter zur Früherkennung einer renalen Erkrankung dar (4,7). Unter normalen Umständen werden im Nierenkörperchen nur niedermolekulare Proteine filtriert und zudem fast vollständig im proximalen Tubulus wieder rückresorbiert (6). Eine übermäßige Ausscheidung von Proteinen über den Harn entsteht also in Folge eines Defektes am glomerulären Barrierefilter und ist daher als pathologisch zu erachten (4,7). So spricht man ab einer Ausscheidung von >150 mg Eiweiß/Tag von pathologischer Proteinurie (4,6). Da hierbei die Größe des Albumin den empfindlichsten Indikator für einen glomerulären Schaden darstellt, wird meist auch isoliert die Albuminurie beurteilt – Eine Albuminurie von <30 mg/Tag gilt dabei als normal, eine Albuminausscheidung von 30-300 mg/Tag bezeichnet man als Mikroalbuminurie und alles >300 mg/Tag als Makroalbuminurie (4). Die Messung aus einem 24-Stunden-Sammelurin ist nicht unbedingt notwendig, denn der Wert lässt sich auch bestimmen, indem man die Protein-/Albuminausscheidung aus dem Spontanharn (bestenfalls Morgenurin) auf die Kreatininausscheidung im Urin bezieht (5,7). Daraus ergibt sich die Protein- (PCR) bzw. Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR) durch welche Schwankungen der Harnkonzentration durch unterschiedliche Hydratationszustände berücksichtigt werden und auf die Abnahme eines 24h-Sammelharns verzichtet werden kann (7). Ein einmalig gesammelter 24-Stunden-Urin zur korrekten Quantifizierung der Kreatininausscheidung, auf welche sich dann im weiteren Verlauf bezogen werden kann, wäre jedoch optimal (5).

Neben Proteinen bzw. Albumin können weitere Parameter aus dem Urin erhoben werden. Diese umfassen Erythrozyten/Hämoglobin, Leukozyten, Nitrit, pH-Wert, spezifisches Gewicht, Glukose, Bilirubin, Urobilinogen sowie Ketonkörper und können mittels Teststreifenuntersuchung anhand des Spontanurins ermittelt werden (6). Sollten diese Teststreifenuntersuchungen wiederholt eine Hämaturie und/oder Proteinurie anzeigen, so sollte darüber hinaus eine mikroskopische Untersuchung des Harnsedimentes stattfinden (6). Hierbei kann bezüglich einer Hämaturie zwischen glomerulärem und extraglomerulärem Ursprung unterschieden werden, sowie eine Leukozyturie quantifiziert werden (5).

Außerdem werden dabei auch Epithelien, diverse verschiedene Zylinder, Harnkristalle und Erreger wie Bakterien oder Trichomonaden nachgewiesen (5).

1.2 Chronische Nierenerkrankung

1.2.1 Definition und Einteilung

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) definiert die chronische Nierenerkrankung („chronic kidney disease“ = CKD) als funktionelle oder strukturelle Abweichung der Nierenfunktion bestehend über eine Dauer von mindestens drei Monaten (>90 Tage) mit gesundheitlicher Beeinträchtigung infolgedessen (8). Dabei sind in der Regel die exkretorischen, endokrinen und metabolen Funktionen der Niere gleichermaßen vermindert (8). Neben der genannten Dauer gibt es weitere definierende Kriterien – So spricht man bei eingeschränkter Nierenfunktion von einer CKD, wenn eine Minderung der GFR auf unter $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ und/oder einer Albuminurie von $>30 \text{ mg/Tag}$ vorliegt (5,8). Letztere ist dabei der wichtigste Risikofaktor für das kardiovaskuläre Outcome und die Progression der CKD (6).

Der Schweregrad einer chronischen Nierenerkrankung wird mittels der sogenannten CGA-Klassifikation anhand von Ursache (C), GFR (G) und Albuminurie (A) eingeteilt (5,8). Die Ursache wird dabei spezifiziert, da die jeweils zugrundeliegende Erkrankung diverse Besonderheiten in der Prognose und Therapie der Patient:innen bestimmt (5). GFR und Albuminurie dagegen sind wie zuvor bereits genannt die maßgeblichen Faktoren in Bezug auf Prognose und Komplikationen, sodass diese vorrangig zur Klassifikation herangezogen werden (5). Dabei wird die GFR-Minderung in fünf Stadien (G1-G5) unterteilt, wobei Stadium 3 zusätzlich in 3a und 3b unterteilt wird, da sich zeigte, dass sich Prognose, Komplikationen und benötigte Therapie in den GFR-Bereichen $45\text{-}60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ beziehungsweise $30\text{-}44 \text{ ml/min/1,73m}^2$ maßgeblich unterscheiden (5). Bei der Albuminurie hingegen wird zwischen den Graden A1 bis A3 differenziert (5,8).

Durch die Kombination dieser beiden Faktoren ergibt sich eine Risikotabelle anhand welcher eine prognostische Abschätzung bezüglich der vorliegenden Nierenerkrankung möglich ist (5). So zeigt sich die Mortalität umso höher, je niedriger die GFR und je höher die Albuminurie ist (6).

**Prognosis of CKD by GFR
and Albuminuria Categories:
KDIGO 2012**

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Abbildung 2: CKD Stadieneinteilung und renales Risiko – Eknoyan et al., 2013, S. 3 (8)

Neben den genannten Faktoren für die Definition einer CKD beziehungsweise deren Schweregradeinteilung bestehen noch zusätzliche Kriterien (8). Weitere Anzeichen für einen chronischen Nierenschaden sind demnach abnorme Harnsedimente, renal-tubuläre Erkrankungen, strukturelle Abnormitäten in der Histologie oder bildgebenden Diagnostik sowie der Zustand nach Nierentransplantation (8).

1.2.2 Epidemiologie

Wie Bikbov et al. zeigten ließen sich im Jahr 2017 weltweit 1,2 Millionen Todesfälle auf eine CKD zurückführen (9). In Ländern mit niedrigem soziodemographischem Index (SDI) lag die Mortalität bei 19,6/100.000, allerdings mit einem altersstandardisierten Rückgang um 18,7% seit 1990 (9). Länder mit hohem SDI dagegen hatten eine Mortalität von nur 9,5/100.000, hingegen aber mit einem Anstieg von 4,1% in der gleichen Zeit (9).

Die globale Prävalenz für CKD jedes Stadiums (anhand eGFR und Albuminurie) lag 2016/2017 zwischen 9,1 (9) - 13,4% (10), beziehungsweise für CKD in Stadium 3 oder schlechter (ausschließlich anhand der eGFR) bei 10,6% (10). Dabei fällt der größte Anteil auf CKD im Stadium 3 mit einer Prävalenz von 7,6% (10). Wird ausschließlich Europa betrachtet, so liegt die Prävalenz für CKD in Stadium 3 oder schlechter mit 11,86% sogar noch etwas höher. (10)

Beim Blick auf die DACH-Region zeigte sich 2017 praktisch kein Unterschied zwischen den drei Ländern hinsichtlich der Prävalenz (Österreich: 5557/100.000 | Deutschland: 5687/100.000 | Schweiz: 5734/100.000) (9). Bei der altersstandardisierten Entwicklung seit 1990 fällt indessen auf, dass in Deutschland und der Schweiz eine Reduktion der Zahlen von 4,7% beziehungsweise 1,2% auftrat, wohingegen die Zahlen in Österreich um 5,3% gestiegen sind (9).

Bezüglich der Geschlechterverteilung sieht man bei Frauen eine etwas höhere Prävalenz von 1,29:1, die Mortalität hingegen ist mit 1:1,39 bei Männern höher (9). Die etwas größere Prävalenz beim weiblichen Geschlecht könnte auf die höhere Lebenserwartung von Frauen zurückzuführen sein (10).

Zusammenfassend betrifft die CKD mit rund 800.000 Fällen (Stand 2017) (9) bezogen auf alle Stadien, beziehungsweise rund 400.000 Fällen (Stand 2015) (7) mit mindestens Stadium 3, in Österreich ganze 5-10% der Bevölkerung (7,9). Da die größten Risikofaktoren einer CKD, Diabetes mellitus (DM) und arterielle Hypertonie, mit steigendem Alter häufiger auftreten, ist aufgrund der derzeitigen demographischen Entwicklung noch dazu mit einem weiteren Anstieg der Zahlen zu rechnen (7). Bikbov et al. haben dies bereits eindrucksvoll gezeigt, indem sie neben dem nicht signifikanten altersstandardisierten Anstieg von 2,8% zwischen 1990 und 2017, auch den globalen Anstieg von CKD Fällen ohne Altersstandardisierung in Höhe von 41,5% aufzeigten (9). Der „silent killer“ CKD spielt also nicht nur heute bereits eine große Rolle, global wie national, sondern wird dies in Zukunft vermutlich sogar noch mehr tun (7).

1.2.3 Ätiologie

Grundsätzlich muss bei den Ursachen einer chronischen Nierenerkrankung zwischen primären und sekundären Nierenerkrankungen unterschieden werden (5). Erstere sind also Erkrankungen welche direkt die Niere schädigen und dabei sowohl hereditär, beispielsweise bei polyzystischen Nierenerkrankungen, als auch erworben, wie im Falle einiger Glomerulonephritiden (GN), auftreten können (5,7). Die primäre Form ist allerdings eher die Ausnahme (5). Wesentlich häufiger ist die sekundäre Form, also eine Nierenbeteiligung im Rahmen systemischer Erkrankungen (7). Dabei sind DM und arterielle Hypertonie die häufigsten zugrundeliegenden Ursachen (50% aller Fälle von terminaler Niereninsuffizienz (= End-stage renal disease (ESRD)) lassen sich auf diese beiden zurückführen), wobei auch andere systemische Erkrankungen, Infektionen und verschiedene Medikamente ursächlich

sein können (5,7). Weiters kann eine Nierenschädigung auch idiopathischen Ursprungs sein (5).

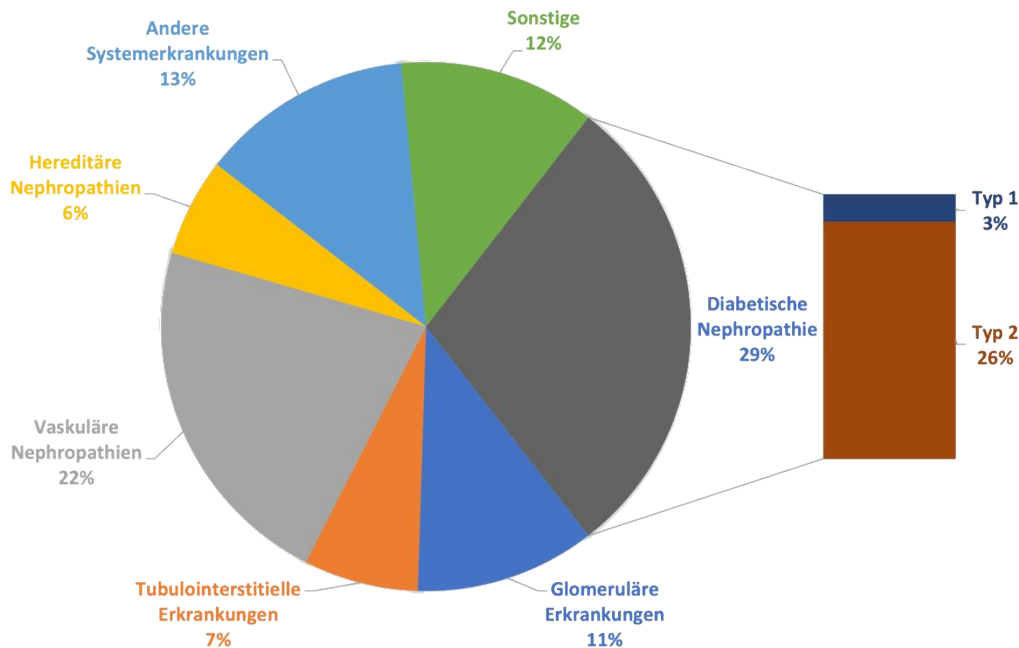


Abbildung 3: Diagnoseverteilung neuer Dialysepatient:innen in Österreich – In Anlehnung an Kramar et al., 2010, S. 32 (11)

Die folgenden Ausführungen zu den verschiedenen Ursachen orientieren sich in Umfang und Reihenfolge jedoch nicht an der jeweiligen gesamtgesellschaftlichen Häufigkeit, sondern anhand der in dieser Arbeit eingeschlossenen Patientinnen und deren Grunderkrankungen. Das bedeutet, dass vermeintlich seltene renale Grunderkrankungen umfassender erläutert werden als andere, nach Abb. 3, häufigere Ursachen einer chronischen Nierenschädigung. Dies ist darin begründet, dass es sich bei den eingeschlossenen Personen um eine vergleichsweise junge und ausschließlich weibliche Kohorte lediglich eines Universitätsklinikums handelt.

1.2.3.1 Glomerulonephritiden

GNs im Allgemeinen beschreiben Erkrankungen der glomerulären Kapillaren, welche in unterschiedlicher Stärke mit Symptomen wie Hämaturie, Proteinurie, Hypertonie und verringerter GFR einhergehen (5).

1.2.3.1.1 Einteilung in Nephritisches und Nephrotisches Syndrom

Je nach Pathomechanismus und folglich Ausprägung der Symptome werden Glomerulopathien klinisch eher dem nephrotischen oder dem nephritischen Formenkreis zugeordnet. Wie im Folgenden deutlich wird, ist diese Einteilung jedoch als Spektrum zu verstehen. So ist zwar eine Einordnung anhand der Leitsymptome Hämaturie oder

Proteinurie gängig, bezüglich Ausprägungsgrad, Pathomechanismus und Begleitsymptomen sind hingegen mehr oder weniger starke Überlappungen möglich.

Bei der nephritischen Form liegt stets eine Entzündung am Glomerulus vor, welche lokal zu einer schweren Schädigung dessen führt und folglich für das typische Bild des nephritischen Syndroms verantwortlich ist (6). Für dieses sind neben dem Abfall der GFR, vermehrter Natrium- und Wasserretention und somit Neigung zu Hypertonie und Ödemen, vor allem eine Mikro- oder Makrohämaturie mit dysmorphen Erythrozyten beziehungsweise Erythrozytenzylindern im Sediment, gegebenenfalls auch mit leichter Proteinurie, ausschlaggebend (5).

Die Ursache kann sich dabei sowohl primär an den Glomeruli abspielen als auch sekundär, also in Beteiligung einer Systemerkrankungen sein (6). Als der Entzündung zugrundeliegende Mechanismen kommen subendotheliale oder mesangiale Ablagerungen von Immunkomplexen, eine Mitbeteiligung glomerulärer Kapillaren im Rahmen von ANCA-assoziierten Vaskulitiden oder eine direkt glomeruläre Schädigung durch Antibasalmembranantikörper in Frage (5,6).

Glomerulopathien des nephrotischen Formenkreises, auch Podozytopathien genannt, zeichnen sich durch das namensgebende nephrotische Syndrom aus – Dieses ist primär definiert durch eine Proteinurie von $>3,5\text{g/d}$ bei Erwachsenen (5). Ursächlich hierfür ist eine vermehrte Durchlässigkeit des glomerulären Filters für Plasmaproteine, allen voran Albumin (12,13). Durch den verminderten onkotischen Druck, bedingt durch die Hypalbuminämie, und eine vermehrte Natriumretention kommt es in weiterer Folge zu einem Flüssigkeitsshift nach interstitiell, also Ödembildung (13). Zu den weiteren Komplikationen beim nephrotischen Syndrom zählen eine Hyperlipoproteinämie und eine Hyperkoagulabilität (6). Zur Hyperlipoproteinämie kommt es durch verstärkte hepatische Synthese von Cholesterol, Triglyceriden und Lipoproteinen, bei gleichzeitig verminderter Aktivität der Lipoprotein-Lipase, verminderter LDL-Rezeptor-Aktivität und vermehrter Ausscheidung von HDL über den Harn (14). Auch antikoagulatorische Proteine wie Antithrombin III gehen über diesen Weg vermehrt verloren, wobei zugleich Hämoglobin-Spiegel und Hämatokrit-Wert ansteigen und vermehrt Fibrinogen, Faktor V und VIII sowie Protein C zirkulieren, was letztlich zur Hyperkoagulabilität führt (14). Aufgrund des Risikos für Thrombosen und Thromboembolien ist dies besonders bedrohlich (6).

Die zugrundeliegende Schädigung der glomerulären Kapillarwand beim nephrotischen Syndrom entsteht in der Regel durch subepitheliale Immunkomplexformationen, zytokinbedingte Schädigung der glomerulären Epithelzellen oder Ablagerung von abnormen

Immunglobulinen (5). Diese führen letztlich zu einer Schädigung der Podozyten und dadurch vermehrter Durchlässigkeit der glomerulären Filterbarriere (5). Das liegt zum Teil auch an dem Verlust negativer Ladung der glomerulären Membran, wodurch negativ geladene Teilchen wie Albumin diese leichter passieren können (12).

	Nephritisches Syndrom	Nephrotisches Syndrom
Hämaturie	Mikro-/Makrohämaturie	∅
Proteinurie	<3,5g/d	>3,5g/d
Begleitsymptome	Ödembildung Hypertonie	Ödembildung Hyperlipoproteinämie Hyperkoagulabilität (Thromboserisiko)

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Klinik des Nephritischen & Nephrotischen Syndroms

1.2.3.1.2 Nephritische Glomerulonephritiden

1.2.3.1.2.1 Rapid-progressive Glomerulonephritis

Bei der rasch progressiven Glomerulonephritis (RPGN) handelt es sich um ein seltenes Syndrom bzw. eine besonders aggressive Form der GN, welche bei rapidem Verlust der Nierenfunktion in kürzester Zeit (Tage bis Wochen) mit hoher Rate an Nierenversagen sowie einer hohen Mortalität einhergeht (5,15).

Die Ursachen hierfür sind vielfältig:

- Pauci-Immun Glomerulonephritis, also GN im Rahmen von ANCA-assoziierten Vaskulitiden in 65-70% der Fälle (15)
- Immunkomplexbildende System- oder primäre Nierenerkrankung wie die IgA-Nephropathie oder Lupusnephritis (LN) in 25-30% der Fälle (15)
- Anti-glomeruläre-Basalmembran (GBM)-Antikörper assoziierte Erkrankungen in 10-15% der Fälle (15)

Allesamt führen zur gleichen pathophysiologischen Endstrecke – Einer Ruptur der GBM und dadurch Infiltration des Kapselraums mit Makrophagen/Monozyten, T-Zellen und Fibroblasten (5,15). Das wiederum führt zu extrakapillärer Fibrinablagerung, sowie epithelialer Proliferation und damit zur charakteristischen Halbmondbildung im Glomerulus (5,15).

Somit besteht das typische Bild von RPGN-Patient:innen aus raschem Anstieg des Serumkreatinin, nephritischem Harnsediment mit Hämaturie, Proteinurie, dysmorphen Erythrozyten und Erythrozytenzylindern, sowie histopathologisch der genannten Halbmondbildung bei normaler Nierengröße (5,15).

Die Anzahl dieser Halbmonde ist ausschlaggebend für die Prognose (5). So kann sich eine kleine Zahl davon bei frühzeitigem Therapiebeginn noch zurückbilden und so die Nierenfunktion erhalten bleiben – Andernfalls kommt es jedoch durch zunehmende Kollagenbildung zur fibrösen Verödung der glomerulären Kapillaren und somit einem irreversiblen Schaden (5). Zeigen mehr als 50% der Glomeruli eine Halbmondbildung, so ist die Langzeitprognose für die Nierenfunktion bereits relativ schlecht und die Rate der renalen Erholung nach fünf Jahren liegt bei 75% (5,15). Sind zudem schon über 50% der Glomeruli vollständig sklerosiert, so erfolgt eine renale Erholung innerhalb von fünf Jahren nur noch in 25% der Fälle (15). Eine frühzeitige Diagnose und Intervention ist bei der RPGN also besonders wichtig, da eine schlechte Prognose hier in der Regel zur CKD führt beziehungsweise in einem terminalen Nierenversagen mit Dialysepflicht endet (15). Im Folgenden wird in Hinblick auf die Grunderkrankungen unserer Studienpopulation auf die IgA-Nephropathie sowie die LN genauer eingegangen.

1.2.3.1.2.2 IgA-Nephropathie

Erstmals als Morbus Berger beschrieben ist die IgA-Nephropathie mit 15-40% die häufigste Form unter den primär idiopathischen Glomerulopathien und betrifft vor allem junge Patient:innen (5,6).

Die genaue Ursache und der Pathomechanismus sind bisher nicht endgültig geklärt (5). Es handelt sich jedoch aller Wahrscheinlichkeit nach um eine Systemerkrankung mit sogenanntem „Multi-Hit-Mechanismus“, welche sekundär die Niere betrifft (5,16). Als erster „Hit“ wird dabei eine Prädisposition für eine spätere überschießende oder fehlregulierte Immunantwort bezeichnet (16). Im Falle der IgA-Nephropathie handelt es sich dabei vermutlich um einen angeborenen oder erworbenen Glykosilierungsdefekt, welcher zur Bildung von untergalaktosilierten IgA1 führt (5). Der zweite „Hit“ wiederum ist dann ein herbeiführendes Ereignis oder ein zusätzlicher Faktor, welcher zur Immunantwort führt (16). In diesem Fall vermutet man, dass es durch eine weitere genetische Prädisposition oder durch eine Kreuzreaktion von Antikörpern gegen virale oder bakterielle Glykoproteine zur Bildung von Autoantikörpern gegen das zuvor entstandene IgA1 kommt (5). Diese Anti-IgA1-Antikörper binden das aberrant glykosilierte IgA1 und bilden somit Immunkomplexe (5).

Eine weitere Theorie bezieht zusätzlich die Rolle der Schleimhäute und des damit assoziierten lymphatischen Gewebes mit ein (17). Das mukosal gebildete IgA hat ein dem pathologischen IgA1 ähnliches Glykosilierungsmuster (5). Möglicherweise handelt es sich

also auch um ein Auftreten von Mukosalymphozyten im Blutkreislauf oder eine durch Umweltfaktoren, wie respiratorische Infekte, getriggerte Überproduktion von galaktosedefizientem IgA1 in den Schleimhäuten, welches dann in die Zirkulation übergeht und es so durch Reaktion mit Anti-IgA1-Antikörpern zur Immunkomplexbildung kommt (5,17).

Unabhängig davon, wie die genannten Immunkomplexe entstehen, kommt es in weiterer Folge zu einer mesangialen Ablagerung dieser, was wiederum zu einer glomerulären und tubulären Schädigung nach der MEST-Klassifikation führt (5,6). Dabei handelt es sich um eine histologische Klassifikation und MEST ist ein Akronym für die auftretenden Veränderungen der mesangialen und endokapillären Hyperzellularität, segmentalen Sklerose und tubulären sowie interstitiellen Schädigung (6). Zusätzlich kann es noch zu Nekrosen und zur globalen Glomerulosklerose kommen (6).

Daraus resultierend präsentieren sich Patient:innen in 40-50% der Fälle mit rezidivierenden Makrohämaturien im Rahmen respiratorischer Infekte, sowie in 30-40% der Fälle mit persistierend glomerulärer Mikrohämaturie (5). 5% erleiden ein akutes Nierenversagen im Rahmen einer RPGN (5). Während es in 10% zur Spontanremission kommt, gehen dagegen 20-30% in eine chronische Nierenerkrankung oftmals auch bis zum terminalen Nierenversagen über (5,6). Dabei verschlechtern Faktoren wie Hypertonie, Proteinurie und ein GFR-Abfall die Prognose zusätzlich (17). Ein weiteres Argument für die genetische Komponente und die These der Systemerkrankung stellt zudem die Tatsache dar, dass nach Nierentransplantation die IgA-Nephropathie in 40% der Fälle rekurriert (6).

1.2.3.1.2.3 Lupusnephritis

Systemischer Lupus erythematoses (SLE) ist eine immunologische Systemerkrankung mit Bildung von Autoantikörpern und infolgedessen Immunkomplexen (18). Diese lagern sich entweder über die Zirkulation oder durch Entstehung in situ in verschiedenen Organen ab und führen dort zu Entzündungsvorgängen (5). Die Erkrankung tritt vorwiegend bei Frauen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren auf, kann sich jedoch in jedem Lebensalter manifestieren (5). Eine Nierenbeteiligung, also eine LN, betrifft dabei 50-70% aller SLE-Patient:innen (5). Die Ätiologie wurde lange als unklar angegeben, inzwischen ist jedoch bereits ein Großteil verstanden (18).

So liegt bei den betroffenen Patient:innen aufgrund hoher genetischer Variabilität an erster Stelle ein Defekt der Clearance apoptotischer Zellen vor (18,19). Es wird also mehr Zeit benötigt, um Zellreste gänzlich abzubauen (18). Das wiederum ermöglicht diesen zu degenerieren, woraufhin die körpereigenen Nukleinsäuren als fremd (wie virale Partikel)

erkannt werden und somit eine entsprechende Immunreaktion hervorrufen (18,19). Antigenpräsentierende Zellen, insbesondere B-Zellen und dendritische Zellen, reagieren, wobei nur die dendritischen Zellen eine große Menge Typ I Interferone (IFN) für die (pseudo)antivirale Immunantwort produzieren (18). Das wiederum aktiviert viele antivirale und proliferative Gene sowie proinflammatorische Zytokine, was (wie bei viralen Infekten) zu den unspezifischen Symptomen (Fieber, Fatigue, Arthralgien und Myalgien) bei Lupus führt (18). Die dendritischen Zellen, welche normalerweise nur eine kurze Lebensspanne haben, bleiben aufgrund der dauerhaften Aktivierung durch die Lupus-Autoantigene länger bestehen und werden zudem resistent gegenüber Glucocorticoid-induziertem Abbau – Das führt dazu, dass die eigentliche Anergie gegenüber Autoantigenen überkommen wird und es zur Bildung autoreaktiver B-Zellen und folglich Autoantikörpern sowie autoantigen-spezifischer T-Zellen kommt (18). Infolgedessen bilden sich die eingangs genannten Immunkomplexe, welche durch Einlagerung kombiniert mit der direkt T-Zell-vermittelten Immunantwort zur Schädigung von Gewebe führen (18).

Dieser Mechanismus kann durch externe Trigger zusätzlich angefacht werden (18). Naheliegender geschieht dies bei viralen Infekten bezüglich der antiviralen Immunantwort, während bakterielle Infekte unspezifisch die Immunantwort verstärken, insbesondere durch vermehrte Bildung von Lymphozyten (18). Ein typischer Trigger beim systemischen Lupus erythematoses ist zudem UV-Licht – Dieses führt zum Zelltod von Keratinozyten und damit vermehrtem Anfallen von Zellresten (18). Außerdem können Medikamente durch Demaskierung endogener Nukleinsäuren und Hormone, wie Östrogen und Progesteron, durch Beeinflussung immunologischer Signalwege die autoimmunologischen Prozesse bei Lupus zusätzlich triggern (18).

Die These, dass die renale Schädigung im Rahmen der LN durch zirkulierende Immunkomplexe zustande kommt, ist inzwischen umstritten (18). Neuere Daten belegen, dass die Immunkomplexe durch Bindung der Autoantikörper an Nukleosomen renaler Zellen in situ zustande kommen (18,19). Die verschiedenen Ausprägungen können wie folgt unterteilt werden:

Lokalisation der Immunkomplexe	Klassifikation	Ausprägung
Mesangial	Typ I	Minimal mesangiale LN (Leichte mesangiale Ablagerungen in der Immunfluoreszenz / Podozytenverschmelzungen im Elektronenmikroskop)
	Typ II	Mesangial proliferative LN (Mesangiale Hyperzellularität)
Subendothelial	Typ III	Fokale LN (Segmental oder global extra- oder endokapillär proliferative Läsionen von <50% aller Glomeruli)
	Typ IV	Diffuse LN (Similär zu Typ III, jedoch >50% aller Glomeruli betroffen)
Subepithelial	Typ V	Membranöse LN

Tabelle 2: Klassifikation der LN – In Anlehnung an Lech et al., 2013, S. 3 (18) und Gasparotto et al., 2020, S. 3 (20)

Die Ablagerung der Immunkomplexe führt also zur Schädigung der Podozyten, mesangialer und endothelialer Proliferation sowie außerdem Komplementaktivierung und durch Aktivierung von Toll-Like-Rezeptoren (TLRs) durch die Nukleinsäurekomponente zur Produktion proinflammatorischer Zytokine, was in Summe letztlich zur renalen Schädigung im Rahmen der LN beiträgt (18–20).

Klinisch präsentieren sich Patient:innen mit LN daher typischerweise mit Hämaturie, Leukozyturie und teils auch milder Proteinurie (5,20). Unter Umständen kommt es auch zum nephrotischen Syndrom, akutem nephritischem Syndrom oder gar RPGN (5,20). Dank moderner Therapieoptionen und frühzeitiger Diagnose schaffen inzwischen über 50% der Patient:innen die vollständige renale Remission und die SLE-bezogene 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei >90% (20). Die Zahl der Patient:innen mit Progression bis CKD und terminalem Nierenversagen ist in den letzten Jahrzehnten zwar deutlich zurückgegangen, betrifft aber dennoch 10-20% aller Erkrankten (5,20). Prognostische Faktoren, die für dieses negative Outcome sprechen, sind junges Alter, Anämie und erhöhte Kreatininwerte bei Diagnosestellung sowie Hypertonie und Typ III- oder Typ IV-Läsionen in der Biopsie, da diese für einen aggressiveren Verlauf der Erkrankung sprechen (20,21).

1.2.3.1.3 Nephrotische Glomerulonephritiden

1.2.3.1.3.1 Minimal-change Glomerulopathie

Die minimal-change Glomerulopathie (MCGN) oder minimal-change Disease (MCD) gilt als häufigste Ursache eines idiopathischen nephrotischen Syndroms im Kindesalter (90% der Fälle vor dem zehnten Lebensjahr), wobei auch 15-25% der nephrotischen Syndrome beim Erwachsenen auf die MCD zurückzuführen sind (5,14). Der Name „minimal-change“ stammt daher, dass hier in der Biopsie lichtmikroskopisch keine signifikanten Veränderungen zu sehen sind – erst elektronenmikroskopisch zeigt sich eine Verschmelzungen der Podozytenfußfortsätze (5,14). Aufgrund des meist guten Ansprechens auf Steroide wurde für MCD zum Teil der Begriff „steroid-sensitives nephrotisches Syndrom“ synonym verwendet (14).

Die Ätiologie war lange Zeit weitgehend unklar und wurde multifaktoriell vermutet, wobei verschiedene Theorien zur Pathogenese existierten (14,22). Eine Theorie beschrieb, dass eine B-Zell-Aktivierung in der Entstehung der MCD eine Rolle spielt, da eine B-Zell-Depletion durch den anti-CD20 monoklonalen Antikörper Rituximab sich bei pädiatrischen wie erwachsenen MCD-Patient:innen als effektiv erwiesen hatte (23). Weiters zeigte sich in murinen Modellen, dass Antikörper gegen Nephrin, einer wesentlichen Komponente der podozytären Schlitzmembran, eine ausgeprägte Proteinurie auslösen können, wodurch die Hypothese entstand, dass Anti-Nephrin-Autoantikörper die Ursache der MCD sein könnten (23). Watts et al. konnten 2022 erstmals bei etwa einem Drittel ihrer Patient:innen mit bioptisch gesicherter MCD und zum Zeitpunkt der Blutabnahme aktiven Erkrankung diese zirkulierenden Antikörper im Serum nachweisen (23). Da sie den Grenzwert zum Nachweis einer Anti-Nephrin-Autoantikörper Positivität anhand des maximalen Antikörper-Titers in der gesunden Kontrollpopulation festlegten, um falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden, und zudem bei praktisch allen Patient:innen zum Zeitpunkt der frühesten Serumprobe bereits eine Therapie eingeleitet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Prävalenz der Anti-Nephrin-Autoantikörper bedingten MCD in dieser Kohorte sogar noch unterschätzt wird (23). Befanden sich die Patient:innen in Remission, so konnten die Autoren die Antikörper wiederum nur stark reduziert oder gar nicht mehr nachweisen (23). Damit ist die Pathogenese der MCD zwar weiterhin nicht endgültig bewiesen, jedoch durch den Nachweis von Anti-Nephrin-Antikörpern ein autoimmuner Mechanismus sehr wahrscheinlich.

MCD-Patient:innen können sich mit den klassischen Parametern eines nephrotischen Syndroms aus Proteinurie, Ödemen (insbesondere periorbital und an den unteren Extremitäten) sowie Hypalbuminämie und Hyperlipoproteinämie präsentieren (5,14). 10-

30% haben zudem eine Mikrohämaturie, rund 20% hypertone Blutdruckwerte und bei 60% der Patient:innen liegt zum Zeitpunkt der Diagnose eine geringgradige Kreatinin-Erhöhung vor (5). Durch die Oligurie und ein vermindertes intravasales Volumen kommt es vor allem bei Erwachsenen auch immer wieder zu akuten Nierenversagen – diesbezügliche Risikofaktoren sind besonders starke Proteinurie und Hypalbuminämie, Alter >50a und die Einnahme von NSAR (5,14).

In der Regel zeigt die MCD aber eine sehr gute Prognose, da Patient:innen meist schnell auf Steroide ansprechen und somit oft eine komplette Remission mit vollständigem Verschwinden der Proteinurie erreicht werden kann (14,22). Folglich ist die Prognose bei Nicht-Ansprechen auf Steroide, wie auch bei häufigen Rezidiven, aber deutlich schlechter, sodass dennoch 10% der erkrankten Erwachsenen eine CKD oder (in <5% der Fälle) sogar ein terminales Nierenversagen entwickeln (5).

1.2.3.1.3.2 Fokal-segmentale Glomerulosklerose

Die fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS) bezeichnet ein klinisch-histologisches Syndrom, wodurch eine Gruppe von Erkrankungen mit gleichem histologischem Muster zusammenfasst wird (5,24,25). Dieses besteht wie der Name sagt aus einer fokal und segmental sklerosierenden Veränderung der Glomeruli mit kollabierten Kapillaren und Adhäsion zwischen den Kapillarschlingen und der Bowman'schen Kapsel (5). Von den nephrotischen Syndromen bei Erwachsenen macht die FSGS 20-30% der Fälle aus (25).

Hinführend zu diesem histologischen Muster wird zwischen einigen Ursachen unterschieden – Übergeordnet sind diese primär, sekundär und genetisch (25). Bei der primären Form wird von einem zirkulierenden „Permeabilitätsfaktor“ (vermutlich bestimmte Zytokine), welcher die Podozyten direkt schädigt, als Ursache ausgegangen (5,25). Die sekundären Ursachen hingegen können maladaptive Prozesse, virale Infekte oder Medikamente sein und bei der genetischen Form wurden inzwischen über 50 potentiell für die Podozytenfunktion schädliche Gene beschrieben (5,25).

Allesamt führen also zu einer Beeinträchtigung der Podozyten, wobei die geschädigten Zellen über den Harn verloren gehen und somit die GBM an einigen Stellen unbedeckt zurück bleibt (24,25). Um die entstandenen Lücken zu schließen kommt es in weitere Folge zur kompensatorischen Hypertrophie der übrigen Podozyten (24,25). Daraus folgt zudem eine intrakapilläre Druckerhöhung, welche zur weiteren Schädigung der Podozyten und des Endothels sowie mesangialen Veränderungen führt (25). So entsteht die zu Beginn vor allem

fokale und segmentale Sklerose, welche sich im weiteren Krankheitsverlauf jedoch zunehmend diffus und global ausbreitet (25).

Neben dem in 70-80% vorliegenden nephrotischen Syndrom präsentieren sich Patient:innen klinisch teils auch mit Hämaturie und/oder erhöhten Blutdruckwerten (5). In den übrigen 20-30% der Fälle liegt eine subnephrotische Proteinurie vor (5,24).

Bezüglich des Verlaufs fällt auf, dass bei der primären Form, im Vergleich zur Sekundären, eine wesentlich raschere Progression und somit in der Nierenbiopsie ein Verstreichen der Podozytenfußfortsätze meist schon in über 80% der kapillären Oberfläche vorliegt (25). Generell sprechen eine besonders schwere Proteinurie, erhöhte Kreatininwerte zum Diagnosezeitpunkt, häufige Rezidive sowie eine Steroidresistenz für eine schlechte Prognose und damit höhere Wahrscheinlichkeit eine chronische Niereninsuffizienz zu entwickeln (5).

1.2.3.1.3.3 Membranöse Glomerulopathie

Die membranöse Glomerulopathie ist eine nierenspezifische Autoimmunerkrankung mit pathognomonischem Muster der glomerulären Schädigung durch Immunkomplexablagerungen und eine der häufigsten Ursachen für ein nephrotisches Syndrom beim Erwachsenen (26,27). Man unterscheidet eine primäre (80% der Fälle) und sekundäre (20% der Fälle) Form, wobei Letztere im Rahmen von Malignomen, anderen systemischen Autoimmunerkrankungen, Infekten oder Medikamenteneinnahmen auftreten kann (26,27). Lichtmikroskopisch zeigt sich zunächst nur eine diffuse Verdickung der GBM ohne Zeichen der Proliferation (5,28). Erst durch eine spezielle Silberfärbung werden typisch blasiges Aussehen und „Spike“-Formation der GBM sichtbar (27,28). In der Immunfluoreszenz zeigt sich außerdem ein diffus granuläres Muster für IgG4 und C3 und elektronenmikroskopisch findet man verstrichene Podozytenfußfortsätze sowie subepitheliale Ablagerung von spezifischen (PLA2R-Anti-PLA2R) Immunkomplexen (5,26–28).

Während bei der sekundären Form das Antigen bekannt ist, war dies bei der primären Form lange unklar, weshalb man oft auch die Bezeichnung „idiopathische Form“ findet (5). Inzwischen sind jedoch einige Antigene bekannt, allen voran der von den Podozyten exprimierte transmembrane M-Typ Phospholipase-A2 Rezeptor (PLA2R), welcher in rund 80% der Patient:innen mit primär membranöser Glomerulopathie nachgewiesen werden kann (5,26,27). Den übrigen Fällen liegen verschiedene weitere Antigene wie THSD-7A,

SEMA3B, NCAM1, NELL-1, EXT1/2, PCDH7, HTRA1, CNTN1, NTNG1 oder TGFBR2 zugrunde (29).

Zu Beginn steht ein Toleranzverlust gegenüber dem von den Podozyten produziertem Antigen (PLA2R), wobei dies auffällig oft in Großstädten vorkommt, was vermuten lässt, dass exogene Trigger wie Luftverschmutzung hierfür verantwortlich sind (27). Auch bakterielle und virale Infekte sowie diverse genetische Risikoallele werden diesbezüglich diskutiert (5,26). Im nächsten Schritt werden aufgrund des Toleranzverlustes IgG4 Antikörper gegen PLA2R gebildet, welche dann subepithelial mit dem Antigen Immunkomplexe bilden (26,27). Diese eingelagerten Immunkomplexe aktivieren wiederum das Komplementsystem, wodurch Proteasen, Zytokine und Oxidantien freigesetzt werden, welche die Zellen schädigen (26,28). So kommt es zur Unterbrechung der Podozytenstruktur, Störung der Schlitzmembran, Verlust der Ladungsbarriere und somit starker Proteinurie bzw. nephrotischem Syndrom (28).

Dieses zeigen 80% der Patient:innen, wobei die übrigen 20% meist eine subnephrotische Proteinurie aufweisen oder (61% davon) das nephrotische Syndrom innerhalb eines Jahres noch entwickeln (5,26). 20-30% haben zudem eine Hypertonie und rund 50% weisen eine Mikrohämaturie auf (5).

Prognostisch kann man die Patient:innen grob in Drittel einteilen – Ein Drittel der Patient:innen geht in Spontanremission, das zweite Drittel zeigt eine symptomatische Proteinurie mit Therapiebedarf, jedoch ohne Verlust an Nierenfunktion und das letzte Drittel erleidet innerhalb von 5-15 Jahren eine Progression bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz (27,28). Für die Prognose ungünstige Faktoren sind männliches Geschlecht, Alter, weiße Hautfarbe, Hypertonie und erhöhte Kreatininwerte bei Erstvorstellung, persistierend massive Proteinurie mit >8 g/d sowie eine starke tubulointerstitielle Fibrose in der Biopsie und auch nach Therapie weiterhin erhöhte Anti-PLA2R-Level (26,28). Unter diesen Voraussetzungen ist das Risiko eine CKD oder terminale Niereninsuffizienz zu entwickeln sehr hoch (28).

1.2.3.1.3.4 Membranoproliferative Glomerulonephritis

Die membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN) macht etwa 7-10% der GNs aus und wird nach ihrer Entstehung in eine seltene primäre und eine häufigere sekundäre Form unterteilt (5). Ihren Namen erhielt sie aufgrund des im Lichtmikroskop charakteristischen Bildes aus mesangialer Hyperzellularität, endokapillärer Proliferation, kapillärem Wandumbau, Doppelkonturbildung sowie Verdickung der GBM (5,30,31).

Durch die genauere elektronenmikroskopische Beurteilung zeigte sich die Notwendigkeit weiterer Unterteilungen in Gruppen I bis III – Typ I zeichnet sich durch mesangiale und subendotheliale Immunkomplexablagerungen aus, Typ II durch fortlaufend hochdichte Ablagerungen entlang der GBM (daher auch Dense Deposit Disease (DDD) genannt) und Typ III durch mesangial, subendothelial und subepitheliale Immunkomplexablagerungen (5,31).

Auch diese Gliederung wurde jedoch inzwischen überarbeitet, da sich immunhistochemisch gezeigt hat, dass zwar alle drei Formen eine C3-Komplementkomponente aufweisen, jedoch nur Typ I und Typ III eine Immunglobulinpositivität (5,30).

So entstand die heute aktuelle Gliederung in eine immunkomplexvermittelte und eine rein komplementvermittelte Form (5,30,31). Erstere ist dabei die wesentlich häufigere Variante, welche meist sekundär im Rahmen von systemischen Autoimmunerkrankungen (vor allem rheumatoider Arthritis und Sjögren-Syndrom), monoklonalen Gammopathien sowie Infektionen (allen voran Hepatitis B und C) entstehen (5,30,31). Diese Ursachen führen zu persistierender Antigenämie und folglich Immunkomplexformation, welche sich glomerulär ablagern (30). Das wiederum führt zur Aktivierung des Komplementsystems über den klassischen Signalweg und somit Schädigung des Mesangiums und der glomerulären Kapillaren sowie Anströmen von Entzündungszellen (30). Letzteres sorgt für proliferative Veränderungen am Glomerulum, wobei im Rahmen der Zellneubildung an der Basalmembran die Immunkomplexe eingeschlossen werden, was das eingangs genannte Bild der Doppelkonturen ergibt (30,31). Weiters führen noch Vermehrung der Mesangiumzellen und die Infiltration von Monozyten zum Gesamtbild eines hyperlobulierten glomerulären Knäuels (30).

Zur komplementassoziierten Form wird neben der Typ II-MPGN (DDD) auch die C3-Glomerulonephritis gezählt (31). Diese ist die seltenere Form und dadurch gekennzeichnet, dass sie in der Immunhistochemie negativ bezüglich Immunglobulinen und somit rein komplementassoziiert (C3 und terminale Komponenten (C5b-C9)) ist (5,31). Das Komplementsystem wird in diesem Fall über den alternativen Signalweg aktiviert, welcher, im Gegensatz zum klassischen und Lektinsignalweg, stets latent aktiv ist und über aktivierende oder inhibitorische Proteine reguliert wird (5,30,31). Erworbene Antikörper gegen diese Proteine sowie diverse Mutationen können zur Dysregulation dieses Mechanismus, im Sinne von konstant überschießender Aktivierung, führen (31). Der dadurch aktive Membranangriffskomplex (MAC / = Komponenten C5b-C9) schafft

transmembrane Poren, durch welche Flüssigkeit einströmen kann, sodass es zur Zellyse kommt (31).

Patient:innen präsentieren sich in der Regel mit nur langsamem GFR-Verlust, Hämaturie und teils nephrotischer, teils nicht-nephrotischer Proteinurie (5). Zur Spontanremission kommt es bei der MPGN nur selten und Faktoren wie ein persistierendes nephrotisches Syndrom, verminderte GFR bei Diagnose, Hypertonie sowie bereits Auftreten von Sklerosierung und Doppelkonturen sprechen für einen schwerwiegenderen Verlauf bzw. Chronizität (5,30).

1.2.3.2 Hereditär bedingte Nierenerkrankungen

Die genetischen Einflüsse bei Nierenerkrankungen sind mannigfaltig – So wird angenommen, dass der vermehrten Anfälligkeit für eine CKD sowie dem Risiko für deren Progression in 36-75% der Fälle genetische Faktoren zugrunde liegen (32). Während dies auch nicht-angeborene genetisch bedingte oder beeinflusste Erkrankungen mit einschließt, waren zudem 2013 bereits 218 rein genetisch bedingte angeborene Nierenerkrankungen bekannt (32). Diese lassen sich grob unterteilen in glomeruläre, tubuläre oder sekundäre Nierenerkrankungen (32), wobei im Folgenden nur auf einen kleinen, für diese Arbeit relevanten, Teil eingegangen wird.

1.2.3.2.1 Zystische Nierenerkrankungen

Im allgemeinen handelt es sich hier um Erkrankungen, bei denen es in den Nieren, sowie zum Teil auch in anderen Organen, zur Bildung multipler flüssigkeitsgefüllter Zysten kommt (33). Man unterscheidet dabei vor allem eine autosomal-rezessive infantile Form von einer autosomal-dominanten Form, welche sich zumeist im Erwachsenenalter manifestiert (5).

1.2.3.2.1.1 Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung

Die autosomal-dominante Form (ADPKD) ist eine Multisystemerkrankung, die sich in der Regel im Erwachsenenalter manifestiert und mit renalen Zysten einhergeht (33). Sie ist die häufigere Form und zugleich die häufigste erblich bedingte Nierenerkrankung sowie die häufigste potentiell tödliche monogenetische Erkrankung generell (33,34). Der zugrundeliegende Gendefekt liegt bei jedem 400.-1000. Neugeborenen vor (5). Die Zystenbildung beginnt dabei bereits in utero und geht vorwiegend vom distalen Bereich der Nephrone sowie den Sammelrohren aus (5,33).

Der ursächliche Defekt liegt in 80-85% der Fälle am „Polycystic kidney disease 1“-Gen (PKD1), sowie in etwa 15% am „Polycystic kidney disease 2“-Gen (PKD2) – In den übrigen

Fällen liegen andere seltene Mutationen vor oder die Ursache ist unbekannt (33–35). Diese beiden Gene codieren für die Membranproteine Polyzystin 1 (PC1) und 2 (PC2), deren Rolle bisher jedoch nur sehr begrenzt verstanden ist (33,35). PC1 ist ein großes Membranprotein und vermutlich eine Art Adhäsionsmolekül oder ein Rezeptor und PC2 ist ein kalziumdurchlässiger unselektiver Kationenkanal, wobei diese beiden einen gemeinsamen Komplex bilden, welcher somit wohl eine Rolle in der zellulären Kalziumregulation spielt (33,35). Wenn nun aufgrund von Mutationen in den PKD-Genen die Menge an funktionalem Polyzystin unter einen kritischen Wert fällt, so steigt die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Zysten stark an (33). Die genaue Pathogenese ist derzeit noch nicht vollständig geklärt, man geht jedoch davon aus, dass es zu einer gestörten Kalziumregulation und somit vermindertem intrazellulären Kalziumlevel kommt (35). Da Kalzium normalerweise einen inhibitorischen Effekt auf die Menge an cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) hat, kommt es nun zu einem Anstieg des cAMP-Levels, was wiederum weitere intra- wie extrazelluläre Signalwege in Gang setzt (35). Schlussendlich führen diese zu einer beeinträchtigten Tubulogenese, Zellproliferation, vermehrten Flüssigkeitssekretion sowie interstitiellen Entzündung (35).

Die infolgedessen entstehenden Zysten gewinnen über die Zeit an Größe indem sie, selbst wenn sie keinen Kontakt mehr zum Tubulus haben, transepithelial Flüssigkeit aufnehmen (33,35). Durch diesen Größengewinn wird das umliegende Nierenparenchym zunehmend komprimiert und beeinträchtigt, wobei die Nierenfunktion dabei zu Beginn durch kompensatorische Hyperfiltration der übrigen Nephrone noch aufrecht bleibt (35). Durch die Kompression kommt es jedoch zudem zur Aktivierung interstitieller Fibroblasten und Entzündungszellen, was in der Gesamtheit mit den Zysten schließlich in einer massiv fibrosierten und damit in ihrer Funktion eingeschränkten Niere resultiert (33,35).

Patient:innen sind bei Vorstellung meist zwischen 20 und 50 Jahre alt und zeigen variable Symptome die entweder durch die Zysten selbst oder durch die daraus resultierenden renalen Komplikationen bedingt sind (5). Hierzu gehören vor allem Fieber und Flankenschmerz (infolge von Harnwegsinfekt (HWI), Pyelonephritis bzw. Nephrolithiasis), aber auch Makrohämaturie (durch renale Blutungen oder Zysteninfekte/-rupturen), sowie eine progredient verminderte Nierenfunktion bis hin zur CKD und terminalen Niereninsuffizienz (5,35). Teils können auch Leber und Pankreas mitbetroffen sein oder es zur Bildung von Aneurysmen kommen (33,34).

Der Verlauf ist bei Patient:innen mit der häufigeren Mutation im PKD1-Gen meist schwerwiegender (Tod oder ESRD im Median mit 53 Jahren) als bei denen mit PKD2-

Mutation (Tod oder ESRD im Median mit 69 Jahren) (5,34). Daneben sind weitere negative Prognosefaktoren ein junges Alter bei Diagnosestellung, männliches Geschlecht, Hypertonie, HWIs bei Männern oder Auftreten von Hämaturie (5). Insgesamt entwickeln sieben von zehn Patient:innen mit ADPKD im Laufe ihres Lebens ein Nierenversagen (35).

1.2.3.2.1.2 Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung

Die autosomal-rezessive Form (ARPKD) ist wesentlich seltener und wird in den allermeisten Fällen im späten Gestationsalter bis sehr frühen Kindesalter erkannt (33,36). Sie kann jedoch auch erst im späten Kindes- bzw. jungen Erwachsenenalter auftreten und ebenso unterschiedlich in ihrer Schwere ausgeprägt sein – So reicht das Spektrum von Säuglingen die nach kürzester Zeit an der Erkrankung versterben bis hin zu kaum beeinträchtigten Erwachsenen (34,36). In der Regel liegt jedoch ein früh beginnender schwerer Verlauf mit stark vergrößerten Nieren vor, wobei die Zysten im Bereich der Sammelrohre entstehen (33). Die Ursache liegt in einer Mutation am „Polycystic kidney and hepatic disease 1“-Gen (PKHD1), welches für Fibrozystin codiert, wobei neuere Untersuchungen gezeigt haben, dass auch eine Störung am DZIP1L-Gen eine Rolle spielen könnte (36). Wie der Name PKHD1 erahnen lässt betrifft die Störung nicht ausschließlich die Niere, sodass eine Zystenleber die wichtigste extrarenale Manifestation der ARPKD ist (36). Fibrozystin wird vor allem in Niere, Leber und Pankreas exprimiert und ist typischerweise in Basalkörpern und Spindelapparat von renalen Tubulus- sowie biliären Epithelzellen lokalisiert (33). Bezüglich der genauen Störung an diesem Protein herrscht Unklarheit – So bestehen zum Beispiel unterschiedliche Theorien ob eine Veränderung am N- oder C-Ende für die Fehlfunktion verantwortlich sein könnte (36). Einerseits wird eine Veränderung am C-terminalen Ende für die Expression von Genen, welche für Proteine codieren, die für Zystenbildung sorgen verantwortlich gemacht (33), während andere Quellen diesem C-Terminus eine essentielle Rolle für die Zystenformation absprechen (37). Weiters könnten auch andere Mechanismen, wie unter anderem die bei der ADPKD bereits genannte Hochregulation von cAMP und dessen Folgen, für die Erkrankung mitverantwortlich sein (36).

Bekannt ist jedoch, dass sich die Patient:innen in der Regel früh mit massiv vergrößerten echogenen Nieren, mit schlechter kortikomedullären Differenzierung und multiplen winzigen Zysten (bis 3 mm Größe) präsentieren (5,36). Treten Veränderungen bereits in utero auf, so kann dies zu einem Oligo- oder Anhydramnion und infolgedessen zum Potter-Syndrom mit Fehlbildungen wie Klumpfuß, fazialer Dysplasie und vor allem auch

pulmonaler Hypoplasie führen (36). Die daraus resultierende Ateminsuffizienz führt bei 50% der betroffenen Neugeborenen zum Tod (36). Wird die Perinatalperiode gut überstanden, so liegt das 10-Jahres-Überleben bei 82%, wobei sich mit steigendem Alter zunehmend ein der ADPKD ähnliches Bild, mit Makrozysten und interstitieller Fibrose, einstellt sowie extrarenale Komplikationen wie eine portale Hypertension vermehrt auftreten (5,36). Die renalen Veränderungen führen dabei bei fast 50% innerhalb der ersten Lebensdekaden zur terminalen Niereninsuffizienz (36).

1.2.3.2.2 Alport-Syndrom

Beim Alport-Syndrom (auch hereditäre Nephritis genannt) handelt es sich um eine angeborene Nierenerkrankung gekennzeichnet durch strukturelle Abnormitäten und Dysfunktion der GBM, wie auch anderer Basalmembranen, zum Beispiel im Ohr und im Auge (5,38). Sie ist nach der ADPKD die zweithäufigste monogenetische Ursache für eine CKD und macht 3% der CKD-Fälle bei Kindern bzw. 0,2% der terminalen Niereninsuffizienzen beim Erwachsenen aus (38).

Hintergrund ist eine Mutation im, in der GBM vorkommenden, Typ IV-Kollagen (38,39). Die GBM ist eine essentielle Komponente des glomerulären Filters und besteht neben Laminin und Nidogen zu großen Teilen aus dem genannten Typ IV-Kollagen, welches maßgeblich für die Stabilität verantwortlich ist (38). Bausteine für das Kollagen sind sechs verschiedene α -Ketten, wobei ein fertiges Kollagen immer aus drei dieser Ketten aufgebaut ist und so ein Trimer ergibt (38,39). Mögliche Zusammensetzungen sind jedoch nur $\alpha1\alpha1\alpha2$, $\alpha3\alpha4\alpha5$ oder $\alpha5\alpha5\alpha6$, wobei $\alpha1$ und $\alpha2$ die dünnere, embryonale Basalmembran ergeben (5,39). Für die einzelnen α -Ketten codieren jeweils die Gene COL4A1-COL4A6 (39). Bei der hereditären Nephritis liegt nun eine Mutation an einem der Gene COL4A3 bis COL4A5 vor, wodurch eine der α -Ketten $\alpha3$ - $\alpha5$ nicht mehr gebildet werden kann, wobei immer alle drei Unterketten für die Bildung eines voll funktionsfähigen Trimeres nötig sind (5,38,39). Die Mutation liegt dabei in 80% der Fälle X-chromosomal am COL4A5-Gen und in den übrigen Fällen autosomal in COL4A3 oder COL4A4 vor (39). Daher kann nur noch Kollagen aus den α -Ketten 1 und 2 in die GBM eingebaut werden, wodurch diese wesentlich dünner und schlechter geschützt gegenüber proteolytischem Angriff sowie segmental auch verdickt und aufgespalten ist, was in Summe den zunehmenden Basalmembranschaden bei Alport-Patient:innen erklärt (5,38).

Daraus ergibt sich die über die Jahre progrediente Nierenfunktionseinschränkung, beginnend mit Mikro- bis Makrohämaturie, über leichte Mikroalbuminurie bis zum nephrotischen

Syndrom und schließlich Absinken der GFR bis zur terminalen Niereninsuffizienz (5,38). Das Stadium der Niereninsuffizienz erreichen die Patient:innen meist im mittleren Lebensalter zwischen 20 und 50 Jahren, wobei dies sehr abhängig von der Art der Mutation ist – So haben Frauen mit X-chromosomaler Mutation lediglich ein 25%iges Risiko eine terminale Niereninsuffizienz zu bekommen, während es bei Männern 100% sind (5,38). Bei autosomal-rezessiven Mutationen liegt das Risiko für die Progression zum terminalen Nierenversagen für beide Geschlechter bei 100%, während es bei der autosomal-dominanten Form nur 25% (mit zusätzlichen Risikofaktoren) bzw. sogar nur <1% (ohne Risikofaktoren) sind (38). Zusätzliche Risikofaktoren welche die Prognose verschlechtern sind das Auftreten von Proteinurie, FSGS, GBM-Verdickung, Innenohrschwerhörigkeit sowie Zeichen der Progression oder weitere genetische Einflüsse (38).

Da Typ IV-Kollagen nicht nur in der GBM vorkommt, umfassen extrarenale Manifestationen beim Alport-Syndrom vor allem Innenohrschwerhörigkeit und Augenbeteiligung (z.B. in Form von Katarakt) sowie teils auch Aortenaneurysmen, periphere Neuropathien oder Störungen der Thrombozytenfunktion (5,39).

1.2.3.3 Metabolisch bedingte Nierenerkrankungen

Metabolische Faktoren, insbesondere Hypertonie und DM sowie die Kombination im Rahmen eines Metabolischen Syndroms (MetS) haben einen großen Einfluss auf das Risiko für die Entstehung einer CKD und stellen somit die häufigsten Ursachen dieser Erkrankung dar (40). So haben Patient:innen mit ein bis zwei positiven Kriterien des MetS, im Vergleich zu Menschen welche keines der Diagnosekriterien erfüllen, bereits ein doppelt so hohes Risiko eine Mikroalbuminurie zu entwickeln und bei drei oder mehr positiven Kriterien ist die Wahrscheinlichkeit sogar um 130% erhöht (40).

1.2.3.3.1 Diabetische Nierenerkrankung

Etwa die Hälfte aller Typ-2-Diabetiker sowie gut ein Drittel der Typ-1-Diabetiker, welche in der Regel jünger und gesünder sind und weniger Komorbiditäten aufweisen, entwickeln im Laufe ihres Lebens eine CKD und im Allgemeinen gilt DM sogar als die häufigste Ursache einer chronischen Nierenerkrankung weltweit (5,41,42). Lässt sich diese CKD auf den DM zurückführen bzw. zeigt sie die charakteristischen glomerulären Veränderungen, so spricht man von einer diabetischen Nephropathie oder auch diabetischen Nierenerkrankung (DKD) (5,42). Da die CKD jedoch meist multifaktoriell entsteht und insbesondere Typ-2-Diabetiker diesbezüglich oft auch weitere Risikofaktoren wie Hypertonie aufweisen, lässt sich eine DKD oft nur schwer definieren (42).

Der Erkrankung zugrunde liegt ein multifaktorielles Zusammenspiel genetisch, hämodynamisch und metabolisch bedingter Prozesse, die für die Entstehung und Progression der diabetischen Nephropathie verantwortlich gemacht werden (5,42). Zusammengefasst kommt es dabei über hämodynamische Veränderungen, Ischämien, vermehrten oxidativen Stress, inflammatorische Prozesse und Überaktivierung des RAAS zur renalen Fibrose (41).

Initial sorgt die, beim schlecht oder nicht eingestellten DM, bestehende Hyperglykämie durch Freisetzung vasoaktiver Faktoren (wie Stickoxiden (NO) und Prostaglandinen) für eine Vasodilatation der afferenten Arteriolen am Glomerulus (41). Die große Menge an in diesem Setting filtrierter Glucose wird in weitere Folge gemeinsam mit Natrium im proximalen Tubulus über den „Sodium-Glucose-Cotransporter 2“ (SGLT2) zum Teil rückresorbiert, wodurch die Macula densa einen erniedrigten Natriumspiegel im Harn registriert und so zusätzlich für eine Öffnung der afferenten Arteriole sorgt (41,42). Außerdem wird durch an anderer Stelle im Rahmen der Hyperglykämie entstandene freie Sauerstoffradikale (ROS) das RAAS verstärkt aktiviert, was bedeutet, dass vermehrt Angiotensin II gebildet wird, welches für eine Konstriktion der efferenten Arteriolen sorgt (41). Somit kommt eine glomeruläre Hypertonie sowie Hyperfiltration zustande, welche auf Dauer kompensatorisch zur glomerulären Hypertrophie bis hin zur Sklerose führt (41,42). Die auf diesem und anderen Wegen entstehenden glomerulären und vaskulären Läsionen bedingen eine verminderte Sauerstoffversorgung der Zellen, wobei multiple weitere Mechanismen zusätzlich die intrarenale Produktion des vasodilatativen NOs drosseln (41). Somit wird zeitgleich der Sauerstoffbedarf in den Nephronen erhöht (41). Ohne ausreichend Sauerstoff kommt es vermehrt zur Bildung toxischer Substanzen, unter anderem der bereits erwähnten ROS – diese verstärken sich in ihrer Bildung zum einen selbst und führen dann zu Schäden an der DNA, was zum Beispiel an Podozyten zu Entzündungsreaktionen sowie auch Apoptoseinduktion führt (41,42). Die Enzyme, die daher für die DNA-Reparaturmechanismen in Gang gesetzt werden, inhibieren letztlich auch das Enzym GAPDH, welches für die Glykolyse notwendig ist, sodass hier Zwischenprodukte akkumulieren, die dann über alternative pathogene Signalwege unter anderem zur Bildung von Advanced-Glycation-Endproducts (AGEs) führen (42).

Diese AGEs, sowie auch oxidierte Lipoproteine, liegen bei andauernder Hyperglykämie vermehrt vor und bilden schließlich Immunkomplexe, welche sich glomerulär ablagern und so zu einer Aktivierung des Komplementsystems führen (41). Daneben sorgen auch zellulärer Stress und Dysfunktion, aufgrund der Aktivierung abnormer intrazellulärer

Signalwege und ROS-Produktion, für eine proinflammatorische Antwort der renalen Zellen (41). Dies, sowie die Aktivierung des Komplementsystems, sorgt über Chemokine und andere Mediatoren zum Anfluten von Entzündungszellen wie Makrophagen und T-Zellen (41,42).

Die vorliegende Entzündungsreaktion, die Hyperfiltration und glomeruläre Hypertonie, die Sauerstoffradikale, die Überaktivierung des RAAS sowie etliche weitere Faktoren wie genetische Fehlregulationen, mitochondrielle Dysfunktion oder Autophagie von Podozyten führen letztlich zu den vielfältigen renalen Veränderungen, wie sie sich bei der diabetischen Nephropathie präsentieren (41,42). Histopathologisch zeigen sich somit dysfunktionale und teils herausgelöste Podozyten (durch Rearrangement des Zytoskeletts, Dedifferenzierung, Apoptose und Autophagie), eine verdickte und in ihrer Architektur veränderte GBM, hypertrophe und damit in ihrem glomerulären Anteil vergrößerte Mesangiumzellen und somit letztlich Glomerulosklerose sowie auch tubulointerstitielle Fibrose (41,42).

Klinisch wurde die DKD erstmals nach Mogensen anhand der langsam progredienten Albuminurie beschrieben und in Stadien eingeteilt (5,42). Phase 1 wird als glomeruläre Hyperfiltration beschrieben, was in der eingangs genannten hämodynamischen Veränderung bedingt ist und initial mit einem Anstieg der GFR um 20-40% sowie einer leichten Vergrößerung der Niere einhergeht (5,41). Das Latenzstadium (Phase 2) folgt darauf mit hochnormaler bis leicht erniedrigter GFR und ersten histopathologisch sichtbaren Veränderungen wie verdickter GBM und mesangialer Proliferation (5). In Stadium 3 zeigen Patient:innen dann eine Mikroalbuminurie (30-300 mg/d), wobei die GFR in der Regel noch normal ist (5). Anschließend folgt mit Phase 4 die Makroalbuminurie (>300 mg/d), wobei meist auch schon Zeichen eines nephrotischen Syndroms vorliegen, nahezu alle Patient:innen an diesem Punkt bereits eine Hypertonie entwickelt haben (50% der Typ-2-Diabetiker entwickeln diese bereits in Phase 3) und ohne Therapie ein kontinuierlicher Abfall der GFR zu erwarten ist (5). Abschließend, in Phase 5, besteht eine Niereninsuffizienz, welche fast immer mit einem nephrotischen Syndrom, Hypertonie, den diversen mikro- und makrovaskulären extrarenalen Komplikationen des DM und früher oder später einem GFR-Abfall bis zum terminalen Nierenversagen einhergeht (5). Auch wenn diese Phaseneinteilung, insbesondere bei Typ-1-Diabetiker:innen, eine gute Orientierung bietet, so sind die Übergänge zwischen den Stadien stets fließend und viele Patient:innen (insbesondere Typ-2-Diabetiker:innen) zeigen auch einen gänzlich anderen Verlauf (41,42). Besonders deutlich konnte dies in der „United Kingdom Prospective Diabetes Study“

(UKPDS) gezeigt werden, in welcher 51% der Proband:innen mit GFR-Verringerung auf unter 60 ml/min/1,73m² zuvor keine Albuminurie aufwiesen (43).

1.2.3.3.2 Hypertensive Nierenerkrankung

Die hypertensive Nierenerkrankung (HKD), auch hypertensive Nephropathie oder vaskuläre Nephropathie, ist die zweithäufigste Ursache für eine terminale Niereninsuffizienz und definiert als Nephrosklerose durch Schädigung der kleinen und mittleren Gefäße in Folge langandauernd schlecht eingestellten und damit erhöhten Blutdruckwerten, streng genommen unter Ausschluss anderer CKD-Ursachen (7,44).

Normalerweise herrschen in den Glomeruli ähnliche Drücke wie systemisch (80-160 mmHg), wobei sich die Niere im Falle einer Erhöhung dieser Drücke selbst zu schützen versucht indem sie die afferenten Arteriolen reflektorisch verengt und somit den glomerulären Fluss konstant hält (44). Durch diverse genetische Variationen sowie einer anlagebedingt verminderten Nierengröße und Nephronenzahl können Patient:innen jedoch für einen in dieser Weise verminderten Selbstschutz gegenüber erhöhtem systemischen Blutdruck prädisponiert sein (44). Des Weiteren können arteriosklerotische Veränderungen wie Nierenarterienstenosen den intrarenalen Druck steigern und ein erhöhter intraabdomineller Druck im Rahmen einer gegebenenfalls koexistenten Adipositas kann dies zusätzlich verstärken (7,40).

Gehen Teile des genannten autoregulatorischen Schutzmechanismus der glomerulären Mikrozirkulation verloren, resultiert dies in abnormer Dilatation der afferenten Arteriole und somit intraglomerulärer Drucksteigerung (insbesondere bei erhöhtem systemischen Blutdruck) (44). Der erhöhte intraglomeruläre Druck führt zu oxidativem Stress, Aktivierung des RAAS und des Transkriptionsfaktors NF-κB, sowie der Synthese von profibrotischen Faktoren (44). Dies führt zu Wandhypertrophie der Arteriolen, Lumeneinengung und Flussverlangsamung, was weitere Adaptionsreaktionen unter anderem durch Expression proinflammatorischer Zytokine sowie weiterer profibrotischer Faktoren zur Folge hat und so zunehmend für Nephrosklerose und GFR-Minderung sorgt (5,44).

Eine HKD verläuft oft asymptomatisch mit lediglich gering ausgeprägter Albuminurie, sodass sich zunächst eher extrarenale Symptome des arteriellen Hypertonus bemerkbar machen (7). Im Ultraschall hingegen zeigen sich Veränderungen von Parenchymverschmälerung bis hin zur Schrumpfniere (7).

Dass arterielle Hypertonie und CKD stark miteinander assoziiert sind zeigt sich auch anhand der Prognose, denn diese ist maßgeblich von der Einstellung des Blutdrucks abhängig und

so hilft die Blutdrucksenkung das Absinken der GFR sowie die Progression zur terminalen Niereninsuffizienz effektiv zu verlangsamen (7,44,45).

1.2.3.4 Infektiös bedingte Nierenschädigungen

Neben seltenen Erkrankungen wie einer Hantavirusinfektion oder Leptospirose haben infektiös bedingte Schädigungen der Niere vor allem HWIs und im spezielleren Pyelonephritiden zur Ursache (5,46). So zählen HWIs sogar zu den häufigsten bakteriellen Infektionen weltweit und über 50% aller Frauen erkranken im Laufe ihres Lebens zumindest einmal daran (5,46). Von diesen Frauen erleiden zudem 20% im Verlauf noch weitere und somit rezidivierende HWIs (5). Im Allgemeinen ist das weibliche Geschlecht, neben bereits vorangegangenen HWIs, sexueller Aktivität, DM und genetischer Prädisposition, einer der größten Risikofaktoren (46).

Man unterscheidet zwischen einer komplizierten und einer unkomplizierten Form – Letztere besteht dann, wenn es sich um gesunde Patientinnen ohne strukturelle oder funktionelle Abnormalitäten des Harntraktes, sowie ohne die Infektion begünstigende Begleiterkrankungen handelt (5,46). Als kompliziert gelten HWIs daher unter anderem bei bestehenden Nierensteinen, Schwangerschaft, Niereninsuffizienz oder DM (5).

Mit über 80% der Fälle machen uropathogene E.Coli (UPEC), neben anderen wie zum Beispiel *Proteus mirabilis*, *Staphylokokkus saprophyticus*, Klebsiellen, Enterobakterien oder Clostridien, die häufigsten Erreger aus (5,46,47). Zu einer Infektion kommt es in den meisten Fällen durch periurethrale Kontamination mit uropathogenen Keimen aus dem Darmtrakt, insbesondere die Pyelonephritis kann bei immunsupprimierten oder chronisch kranken Patient:innen jedoch teils auch hämatogen entstehen (46,47). Von periurethral folgt die Kolonisation der Urethra, sowie anschließend der Blase (Zystitis), wobei diese Wanderung von den Erregern das Vorhandensein von Flagellen sowie Pili erfordert – Erstere sind dabei für die Fortbewegung verantwortlich und Letztere werden ausgeprägt um Adhäsion und Invasion am Wirtsgewebe zu ermöglichen sowie die interbakterielle Interaktion zu fördern und so einen schützenden Biofilm zu produzieren (46). In der Blase angekommen wird also das Blasenepithel infiltriert, Toxine, Proteasen und Siderophore produziert, wodurch aus den Wirtszellen Nährstoffe und Eisen gewonnen werden kann (46). Wird die Zystitis an diesem Punkt nicht effektiv therapiert, können sich die Erreger weiter vermehren und die Immunantwort überwinden, wodurch ein weiteres Aszendieren bis zur Niere möglich wird (46). Dort angekommen wird das Nierenbecken sowie Nierenparenchym befallen und es kommt zur Ausbildung einer Pyelonephritis (46,47). Wird die Erkrankung weiterhin nicht

eingedämmt, können die Erreger letztlich die Tubulusepithelzellbarriere überwinden, ins Blut gelangen und so eine Urosepsis verursachen (46).

Entsprechend der Höhe der Erregerausbreitung entlang der Harnwege kann sich das klinische Bild unterscheiden – So reicht die Symptomatik beim HWI von mildem Krankheitsgefühl, Dysurie und Pollakisurie bei der Zystitis über hohes Fieber, Leukozytose, Flankenschmerz, Übelkeit und Erbrechen bei der Pyelonephritis bis hin zur genannten lebensbedrohlichen Urosepsis (5,47).

Bei frühzeitiger und adäquater Behandlung haben HWIs im Erwachsenen in der Regel keine schwerwiegenden Folgen (47). Treten sie jedoch im Kindesalter auf, kann dies zu bleibenden Schäden an der Niere führen – So zeigen 5-15% der Kinder innerhalb der ersten zwei Jahre nach Erstdiagnose eines HWI einen Nierenparenchymdefekt, 32-70% davon zeigen diesen sogar schon bei der initialen Beurteilung, was dafür spricht, dass die renale Vernarbung bereits durch unbemerkte frühere Infektionen entstanden ist (48). Im Rahmen von weiteren (rezidivierenden) HWIs zeigen sogar bis zu 23% der Kinder einen renalen Parenchymdefekt, wobei das Risiko für derartige Schäden mit steigendem Alter abnimmt, sodass die Anfälligkeit des Nierenparenchyms gegenüber „einfachen“ HWIs im Erwachsenenalter gering scheint (48). Patient:innen mit solch frühkindlichem Nierenparenchymdefekt haben jedoch im Laufe ihres Lebens ein erhöhtes Risiko für progressiven Nierenschaden und weitere Komplikationen wie verringertes Nierenwachstum, rezidivierenden HWIs und Pyelonephritiden, Beeinträchtigung der glomerulären Funktion, frühzeitig arterielle Hypertonie sowie terminaler Niereninsuffizienz (48). Auch im Erwachsenenalter können HWIs bei zusätzlichen Risikofaktoren oder unzureichender Therapie, insbesondere im Falle der Pyelonephritis, zu Nierenabszessen, Sepsis sowie sekundär Hypertonie und Nierenversagen führen (46,47).

1.2.3.5 Steinleiden

Nephrolithiasis oder auch Urolithiasis bezeichnet die Bildung und das Vorkommen von Steinen in der Niere und/oder den ableitenden Harnwegen – Die beiden Begriffe werden dabei teils synonym verwendet, was insofern nachvollziehbar ist, da alle Steine initial in der Niere entstehen, dann aber im gesamten Hohlraum des Harntraktes auftreten (5). Steinleiden betreffen etwa 4,7% der Bevölkerung, wobei die Inzidenz weiter steigt, was vor allem dem westlichen Lebensstil mit unausgewogener Ernährung und ungenügender körperlicher Aktivität zuzuschreiben ist (5,49). Das Risiko für eine Rekurrenz liegt je nach

Steinart zwischen 20% und 90% und die Erkrankung ist zudem mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer CKD assoziiert (5,49).

Ein erhöhtes Risiko für Steinbildung im Allgemeinen besteht mit steigendem Alter (ab dem 20. Lebensjahr), männlichem Geschlecht, ernährungsbedingten Faktoren (geringe Trinkmenge und unausgewogene, eiweiß- und kochsalzreiche Ernährung) und Lebensstil (wenig Bewegung) sowie erworbenen metabolischen Störungen (z.B. primärer Hyperparathyreoidismus), HWIs, Harnabflussstörungen und genetischen Ursachen (5,49).

Die genauere Einteilung erfolgt anhand der Größe, Lokalisation (Kelchsteine, Nierenbeckensteine, Uretersteine oder Harnblasensteine), Röntgendichte, Ätiologie (Infektiös / nicht-infektiös / genetisch oder medikamentös bedingt), Rezidivrisiko sowie mineralischer Zusammensetzung (5). Bei letzterer unterscheidet man Calciumoxalat- (80% der Fälle) und Calciumphosphatsteine (15% der Fälle) sowie seltenere Formen wie Harnsäure-, Cystin- oder Struvitsteine (5,49).

Möglich macht die Steinbildung zu Beginn ein Missverhältnis zwischen steinbildenden (lithogenen) Substanzen wie Calcium, Oxalsäure, Phosphat, Cystin oder Harnsäure und steinhemmenden (antilithogenen) Substanzen wie Citrat, Magnesium sowie verschiedenen Mukopolysacchariden und Proteinen (5,49). Daneben sind ein niedriges Harnvolumen und eine deutliche Abweichung des Harn-pH nach oben oder unten weitere begünstigende Faktoren (49). Stimmen somit die Bedingungen, kommt es intrarenal in den distalen Tubuli und im Bereich der Papillen zur Bildung von Steinen, welche zusammengefasst aus der genannten Übersättigung mit lithogenen Substanzen, Kristallisation und Nukleation, Kristallwachstum und Aggregation, Adhäsion und Kristall-Tubulusepithel-Interaktion sowie Steinwachstum besteht (5,49).

Mit der verhältnismäßigen Übersättigung bleibt die überhöhte Konzentration an steinbildender Substanz zunächst noch in Lösung, bis eine gewisse Grenze (abhängig von pH-Wert und Konzentration antilithogener Substanzen) überschritten wird und die Kristallisation einsetzt (5). Diese ersten Kristalle bilden durch Anlagerung weiterer Steinsalzpartikel und Integration von unter anderem Proteinen einen Nukleus, welcher durch weitere Anlagerung von Salzpartikeln wächst, bevor sich dann im Rahmen der Aggregation mehrere solcher Kristalle zusammenfügen (5). Diese haften im nächsten Schritt am Urothel an und interagieren damit, was insbesondere dann, wenn in diesem Bereich Entzündungs- und Regenerationsprozesse im Gange sind, die Aggregation der Kristalle weiter fördert (5). So wachsen die Steine, wobei sie entweder verbleibend oder sich lösend, harnabwärts wandernd an späteren Engstellen obstruieren können (5,49).

Dementsprechend präsentieren sich Patient:innen meist akut mit Nierenkoliken, Übelkeit und Erbrechen sowie Hämaturie (>95% der Fälle Mikrohämaturie) – Im kolikfreien Intervall zeigen sich unspezifische Bauch- und Rückenschmerzen und infolge des Harnstaus kann es zu HWIs bzw. Pyelonephritis und somit Fieber und schlimmstenfalls einer Urosepsis kommen (5).

Steinpatient:innen haben außerdem ein bis zu 68% erhöhtes Risiko eine chronische Nierenerkrankung zu entwickeln (50). Dies ist darin begründet, dass eine obstruktive Uropathie über den erhöhten intratubulären Druck zu Vasokonstriktion und Entzündung führt, was teils Ischämie zur Folge hat, die wiederum bei ausreichend langem Bestehen zu Glomerulosklerose, tubulärer Atrophie und interstitieller Fibrose führen kann (50). In Versuchen an Ratten hat sich gezeigt, dass eine unilaterale vollständige Obstruktion für 24 Stunden einen 15%igen Nephronverlust zur Folge hat, was deutlich macht, dass insbesondere bei rezidivierender Nephrolithiasis viel funktionelles Nierengewebe verloren geht und somit ultimativ eine CKD resultieren kann (50). Das Risiko hierfür wird aber auch entscheidend durch den Steintyp, dessen Lokalisation und Komorbiditäten wie DM, arterielle Hypertonie oder rezidivierende HWIs beeinflusst (5,50).

1.2.4 Komplikationen und Prognose

Das Fortschreiten einer chronischen Nierenerkrankung ist abhängig von Faktoren wie der vorliegenden Grunderkrankung, dem Grad der Albuminurie und der GFR-Minderung sowie weiteren Einflüssen wie Alter, Geschlecht, Ethnizität, Rauchverhalten, Adipositas, diverser Komorbiditäten und der Exposition gegenüber nephrotoxischen Substanzen (8). Mit zunehmender Progression geht die Erkrankung aufgrund sukzessiven Abfalls exkretorischer, inkretorischer und systemregulierender Funktionen mit einer Vielzahl potentieller renaler und extrarenaler Komplikationen einher (4,5).

Das Versagen der exkretorischen Funktion bedeutet eine verminderte Ausscheidung von Flüssigkeit und unzureichende Clearance harnpflichtiger Substanzen, sowie auch vermehrte Ausscheidung von Substanzen, welche normalerweise reabsorbiert würden (4). Das führt zu einer Störung im Wasser-Elektrolyt-Haushalt, welche durch ungenügende Flüssigkeitsausscheidung in Überwässerung resultiert (5,6). Zudem wird auch Kalium unzureichend ausgeschieden (Hyperkaliämie), was unter anderem Herzrhythmusstörungen zur Folge haben kann (5,6). Auch der Säure-Basen-Haushalt ist durch die Abnahme der exkretorischen Funktion beeinflusst – So werden volatile Säuren ungenügend ausgeschieden und Bikarbonat weniger rückresorbiert, was zu einer metabolischen Azidose führt, die

wiederum die CKD-Progression beschleunigt sowie multiple extrarenale Prozesse beeinflusst und so zum Beispiel einen sekundären Hyperparathyreoidismus noch verstärkt (5). Zu diesem kommt es durch den veränderten Mineral- und Knochenstoffwechsel, da bei verminderter Nierenfunktion auch Phosphat unzureichend ausgeschieden und zugleich weniger aktives Vitamin D gebildet wird – Dies führt zur Hypokalziämie und über die Stimulation der Nebenschilddrüse zur Synthese von Parathormon (PTH) (5,6). Der so entstandene sekundäre Hyperparathyreoidismus sorgt für einen gesteigerten Knochenumsatz und somit verminderter Knochensubstanz, also einer renalen Osteodystrophie mit diffusen skeletalen Schmerzen, Spontanfrakturen und Bewegungseinschränkungen (5,51). Außerdem führt die unzureichende Ausscheidung harnpflichtiger stickstoffhaltiger Substanzen, also urämischer Toxine, zu Symptomen wie urämischem Pruritus und Hauttrockenheit, aber auch urämischer Enzephalopathie bzw. Polyneuropathie und Perikarditis (5,6).

Neben verminderter Synthese von aktivem Vitamin D betrifft die gestörte Synthesefunktion der Niere auch das Erythropoetin, wodurch die Erythropoese vermindert abläuft, was in Kombination mit einem Eisenmangel und herabgesetzter Lebensdauer der Erythrozyten, zur renalen Anämie führt (5,51).

Weiters sorgt eine Überstimulation vasopressorischer Systeme wie des RAAS und verminderter Aktivität vasodilatatorischer Faktoren wie Stickstoffmonoxid in Zusammenschau mit der anfangs genannten Überwässerung zum arteriellen Hypertonus (5). Dieser ist, gemeinsam mit der verminderten GFR und der Albuminurie, entscheidend für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko im Sinne einer Herzinsuffizienz, koronaren Herzkrankheit und Herzinfarkt, aber auch peripher-arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) und Schlaganfall bei der CKD verantwortlich (5). Neben der Tatsache, dass CKD-Patient:innen oft auch Träger klassischer Risikofaktoren für kardiovaskuläre Leiden wie DM und Adipositas sind, kommen zusätzliche Risikofaktoren wie der gestörte Kalzium-Phosphat-Haushalt oder die Urämietoxine dazu, welche die Verkalkung von Gefäßen und eine osteochondrytische Transformation glatter Muskulatur fördern und so gemeinsam mit der Hypervolämie und Anämie das Herz-Kreislauf-System belasten (4,5).

Neben den genannten Komplikationen gibt es viele Weitere, wie unter anderem eine gestörte Immunabwehr und vermehrte Blutungsneigung durch gestörte Leuko- und Thrombozytenfunktion, eine gestörte Sexualfunktion sowie weitere metabolische und hormonelle Störungen (5).

Da allesamt erhebliche prognostische Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität der Patient:innen haben, erklärt sich die enorme Wichtigkeit eines ganzheitlichen

Therapieansatzes mit Betrachtung der Grunderkrankung, der diversen Komorbiditäten sowie dem Lebensstil, um sowohl die genannten Komplikation, als auch eine Progression zum G5 Stadium der CKD, dem terminalen Nierenversagen, bestmöglich zu vermeiden (4,5).

Je nach Art und Schwere der Komplikation sowie der Nierenrestfunktion wird andernfalls der Beginn einer Nierenersatztherapie, also einer Hämo- oder Peritonealdialyse, früher oder später von Nöten sein (5). Einen eindeutigen Grenzwert, ab welchem dies der Fall ist, gibt es nicht – meist ist der Punkt mit Beginn urämischer Symptome bei etwa 5-10 ml/min/1,73m² GFR erreicht (5). Absolute Dialyseindikationen sind zudem eine urämische Perikarditis, therapierefraktärer Hypertonus, diuretikarefraktäre Überwässerung, urämische Enzephalo- oder Polyneuropathie sowie schwere urämische Blutungsneigung und unstillbares Erbrechen (5,6). Um weitere Komplikationen durch den Dialysestart zu vermeiden, sollte dieser möglichst rechtzeitig und gewissenhaft geplant sowie vorbereitet werden (5). Außerdem sollte spätestens ab einer GFR von unter 15 ml/min/1,73m² die Möglichkeit zur Nierentransplantation evaluiert sowie entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden (5).

1.2.5 Therapie

Da die Behandlung der CKD und deren Grunderkrankungen nicht im Zentrum dieser Arbeit steht werden die generellen Maßnahmen, die medikamentöse Therapie sowie die Nierenersatzverfahren im Folgenden lediglich oberflächlich behandelt. Einzige Ausnahme stellt die Nierentransplantation dar, welche als eigene Erkrankungsgruppe in unserer Analyse vorkommt und somit auch hier ausführlicher behandelt wird.

Allgemeine Maßnahmen, um die Progression einer CKD zu verlangsamen, umfassen sportliche Aktivität im Ausmaß von mindestens fünf Einheiten à 30 Minuten pro Woche, ein gesunder Ernährungszustand mit BMI zwischen 20 und 25 sowie die Nikotinkarenz (6,8). Daneben sollten gewisse diätetische Maßnahmen eingehalten werden – So gilt es eine hohe Proteinzufuhr von über 1,3 g/kgKG/d zu vermeiden und die Salzaufnahme auf 5g NaCl/d zu begrenzen (6,8,13). Eine ausführliche ernährungsbezogene Beratung bezüglich der oben genannten Punkte ist daher sinnvoll (8). Außerdem soll in der Therapie etwaiger Komorbiditäten der Einsatz potentiell nephrotoxischer Pharmaka vermieden werden (52).

Es gilt weiters für eine adäquate Blutdruckeinstellung mit einem Zielwert $\leq 140/90$ mmHg oder $\leq 130/80$ mmHg bei Albuminurie >30 mg/d zu sorgen (8,13). Die tatsächliche Therapie hängt dabei von Alter, Komorbiditäten und dem Risiko für die Progression der Nierenerkrankung ab, erste Wahl zur medikamentösen Blutdrucksenkung sind jedoch

aufgrund der zusätzlich antiproteinurischen Wirkung ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker (6,8). Bei Diabetikern gilt es eine adäquate Blutzuckereinstellung mit einem HbA_{1c} von rund 7,0% anzustreben (6,8). Außerdem kann, wo klinisch indiziert, der Einsatz von Statinen zur Senkung der Cholesterinwerte nötig sein (6,8,13). Bei immunologischen Grunderkrankung können immunsuppressive Therapien nötig sein – Dabei kommen unter anderem Glucocorticoide, Cyclophosphamide und Calcineurininhibitoren zum Einsatz (5). Im Falle infektiöser Erkrankungen ist in der Regel eine antibiotische Therapie das Mittel der Wahl und liegt ein Steinleiden vor, so kann die Steinfreiheit durch Interventionen wie einer extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie erreicht werden sowie diätetische Maßnahmen, wie eine citratreiche und oxalatarme Ernährung, das Rezidivrisiko vermindern (5).

Kommt es zum akuten Nierenversagen, zu urämischen Symptomen, einer therapierefraktären Anämie, schweren renalen Azidose oder sinkt die GFR auf unter 7 ml/min/1,73m², so kann ultimativ ein Nierenersatzverfahren, also eine Dialyse notwendig werden (6). In den meisten Fällen erfolgt dies mehrmals wöchentlich in Dialysezentren per Hämodialyse (6). Hierzu benötigt man einen leicht und wiederholt punktierbaren Gefäßzugang, welcher zum Beispiel über die Anlage eines arteriovenösen Shunts am Arm über die Arteria radialis oder brachialis gewährleistet wird (5,6). Über diesen kann das Blutvolumen in die Dialysemaschine gepumpt, dort von harnpflichtigen Substanzen und überschüssigem Wasser gereinigt und anschließend zurückgeleitet werden (6). Die Elimination der harnpflichtigen Substanzen erfolgt mittels Diffusion über eine semipermeable Membran in isotonische/isoionische Dialyseflüssigkeit (Dialysat), der Wasserentzug hingegen funktioniert mittels Ultrafiltration entlang eines osmotischen und physikalischen Druckgefälles zwischen Blut und Dialysat (5,6). Ein weiteres häufig verwendetes Verfahren ist die Peritonealdialyse, wobei das Peritoneum als semipermeable Membran und die Bauchhöhle als Behälter für das glukosehaltige Dialysat fungiert (6). Dieses Verfahren kann, im Gegensatz zur Hämodialyse, überwiegend selbstständig zuhause durchgeführt werden und erlaubt den Patient:innen somit einen höheren Grad an Autonomie (52).

1.2.5.1 Nierentransplantation

Eine Nierentransplantation sollte bei allen Patient:innen mit CKD G4-G5 (also GFR unter 30 ml/min/1,73m²) und Verdacht auf Progression zum terminalen Nierenversagen in Erwägung gezogen werden, denn sie hat, gegenüber einem Nierenersatzverfahren,

erhebliche Vorteile (53). So kann eine Nierentransplantation bei ESRD-Patient:innen im Vergleich zur Dialyse die Lebenserwartung um das Zwei- bis Dreifache verlängern (siehe Abbildung 4), bei zudem erhöhter Lebensqualität und sogar niedrigeren Kosten (5,53).

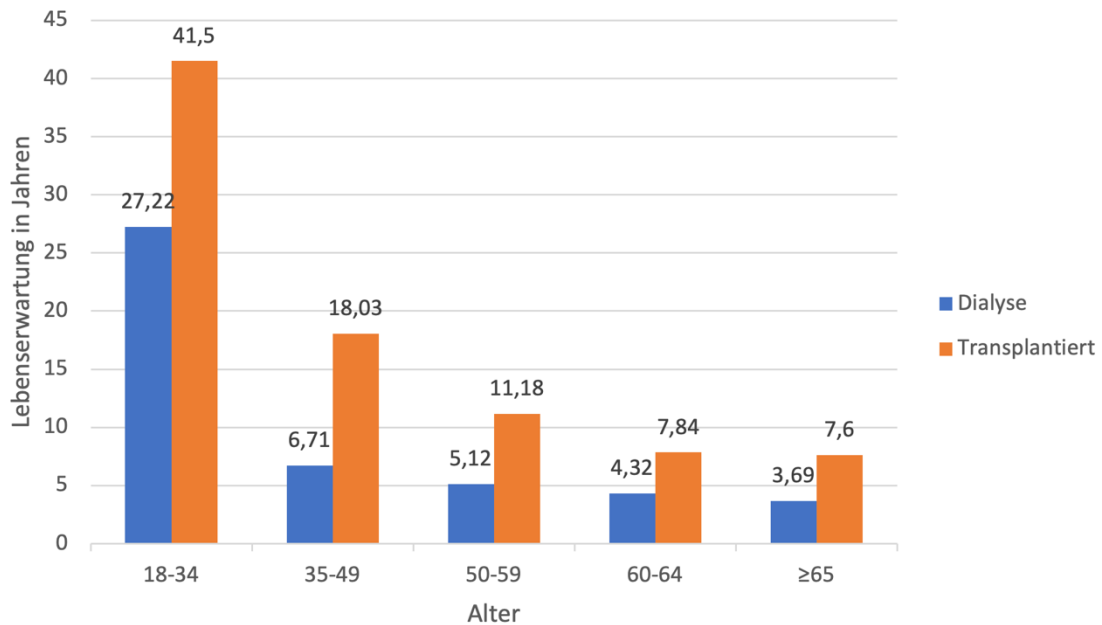


Abbildung 4: Durchschnittliche Lebenserwartung von Patient:innen unter Dialyse und nach Nierentransplantation – In Anlehnung an Oniscu et al., 2005, S. 6 (54)

Dieses Outcome ist jedoch abhängig vom Gesundheitszustand der Patient:innen sowie der Qualität des Spenderorgans, wobei junge (20-39a) Diabetiker bei präemptiver (also vor Beginn der Dialyse) Lebendnierenspende die am stärksten profitierende Gruppe darstellen (5,55).

Da die präemptive Transplantation allgemein die beste Prognose hat, sollte frühzeitig, am besten sechs bis zwölf Monate vor möglichem Dialysebeginn, mit der Planung begonnen werden, also die Transplantationsfähigkeit festgestellt, etwaige vorbereitenden Maßnahmen (z.B. Screening auf Infektionskrankheiten und Auffrischen nötiger Impfungen) durchgeführt und mögliche Lebendspender ausgemacht werden (53). Entscheidend für die Transplantationsfähigkeit von Patient:innen ist der Ausschluss möglicher Kontraindikationen – Absolute sind dabei aktive akute oder chronische Infektionen, schwere maligne Erkrankungen, instabile psychiatrische Störungen, aktiver Drogenabusus, schwere kardiale, respiratorische und hepatische Erkrankungen sowie die Reversibilität des Nierenversagens und anatomische Gegebenheiten die eine Transplantation ausschließen – Relative Kontraindikationen sind unter anderem hohes Alter, Adipositas permagna und Rauchen (Halbierung der 10-Jahres-Überlebensrate) wobei zudem eine adäquate Adhärenz vorausgesetzt wird (5,53,55). Des Weiteren müssen Patient:innen über alle Risiken einer

Transplantation, also Operationsrisiken und gesteigertem Infektions- und Malignomrisiko, aufgeklärt werden, sodass sie sich fundiert für oder gegen eine Transplantation entscheiden können (5).

Die Nierentransplantation kann als Lebend- oder Leichenspende erfolgen – Bei Letzterer erfolgt in Österreich die Vergabe der Organe über Eurotransplant anhand eines Punktesystems (5). Dies geschieht unter Einbezug der HLA-Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger (maximal 400 Punkte), eines Korrekturfaktors für die Wahrscheinlichkeit ein gutes HLA-Match zu erreichen (HLA-Mismatch-Wahrscheinlichkeit: max. 100 Punkte), der Wartezeit (max. 33,3 Punkte/Jahr), der Distanz zwischen den Orten der Organentnahme und -transplantation (max. 200 Punkte), der nationalen Bilanz der jeweiligen Länder (Zusatzpunkte je nach Organimport und -export) sowie Bonuspunkten für besondere Situationen wie zum Beispiel bei Kindern oder außergewöhnlicher Dringlichkeit (5,56).

Eine Lebendspende hingegen geht von einem altruistischen Spender aus und mit vielen Vorteilen einher – Diese umfassen ein besseres Überleben (durchschnittlich 80% 5-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zu 65% bei einer Leichenspende), kürzere Warte- und Ischämiezeiten sowie meist bessere Organqualität (da Spender in der Regel jünger und gesund sind) und bei Verwandtschaftsverhältnis auch in der Regel bessere HLA-Kompatibilität (5,55). Allerdings bedeutet eine Lebendspende insbesondere auch für den Spender eine große Belastung – So muss sich dieser einer Vielzahl an Laboruntersuchungen und physischer Evaluationen zur Feststellung der Transplantationsfähigkeit sowie psychischer Begutachtungen bezüglich Freiwilligkeit und Aufklärung über mögliche psychische Belastung unterziehen (5,55).

Wird die Transplantation freigegeben, erfolgt das Einsetzen des Spenderorgans unter möglichst kurzer Ischämiezeit extraperitoneal in die rechte oder linke Fossa iliaca des Empfängers, wobei die Nierengefäße an die Arteria bzw. Vena iliaca externa oder communis End-zu-Seit anastomosiert werden und der Ureter in die Blase implantiert wird, bestenfalls mit einem Doppel-J-Katheter zu Stabilisierung in den ersten Wochen (5).

Gerade in der Anfangszeit nach dem Eingriff können diverse Komplikationen auftreten, neben Schwierigkeiten während der Operation sind das vor allem postoperative Wundkomplikationen, Urinleckagen, Harnabflussstörungen (z.B. durch entstandene Lymphozele), Stenosen im Bereich der Gefäßanastomosen und dem nicht seltenen akuten Transplantatversagen (5). Letzteres entsteht durch einen Reperfusionsschaden nach Eröffnung der Anastomosen und besteht definitionsgemäß, wenn postoperativ mindestens

zwei Dialysebehandlungen nötig sind, bevor es zur sekundären Funktionsaufnahme des Transplantates kommt (5). Es kann außerdem bis zu sechs Wochen anhalten und geht in dieser Zeit bereits mit einem Verlust an funktionellem Nierenparenchym einher, wobei die entstanden Nekrosen zur Freisetzung von „Damage associated molecular patterns“ (DAMP) führen, was zunächst die unspezifische angeborene Immunantwort und nach einigen Tagen auch die zelluläre Immunantwort und Bildung von Antikörpern triggern kann (5).

Diese Immunantwort kann ultimativ zur Abstoßung (Rejektion) des Transplantats führen, was den lebenslangen Bedarf einer immunsuppressiven Therapie bei Transplantationspatient:innen erklärt (5). Sie beginnt bereits vor der Transplantation mit der präoperativen Desensibilisierung (Reduktion von Antikörper-Titern, Immunmodulation und B-Zell-Depletion) um eine hyperakute Rejektion aufgrund von Blutgruppeninkompatibilität oder Vorliegen spezifischer Anti-HLA-Antikörper zu vermeiden (5). Ebenfalls kurz vor der Transplantation oder zumindest zeitgleich mit dieser wird die Induktionstherapie mittels zum Beispiel IL-2-Rezeptor-Antikörper gestartet, um eine sofortige und effektive Immunsuppression sowie langanhaltende Immunmodulation zu erreichen (5,57). Der hierbei erzielte Effekt wird im Rahmen der Erhaltungstherapie aufrechterhalten und besteht aus einem Calcineurininhibitor (bestenfalls Tacrolimus oder Cyclosporin) als Basis in Kombination mit einem antiproliferativen Wirkstoff (meist Mycophenolate) sowie teils zusätzlich Corticosteroiden (5,57).

Unter dieser Therapie liegt das Transplantatüberleben bezogen auf ein Jahr bei 95% (58). Allerdings geht sie auch mit Komplikationen wie einer erhöhten Neigung für opportunistische Infektionen (insbesondere in den ersten sechs Monaten postoperativ) und einem lebenslang (4-fach) erhöhten Tumorrisiko einher (5). Weitere wichtige Langzeitkomplikationen bei Nierentransplantation umfassen kardiovaskuläre Komplikationen, eine Rekurrenz der Grunderkrankung (insbesondere bei primären GNs) aber auch das Auftreten von de-novo GNs sowie einer Transplantat-Osteopathie (5).

1.3 Gravidität

Eine Schwangerschaft stellt einen außergewöhnlichen Abschnitt im Leben einer Frau dar und geht mit diversen körperlichen, mentalen und sozialen Veränderungen einher (59). Im Jahr 2019 kam es in ganz Österreich zu 83.935 Geburten, wobei durch 1.259 Mehrlingsgeburten insgesamt 84.952 Kinder lebend zur Welt kamen, was 9,6 Lebendgeburten je 1.000 Personen entspricht (60,61). Im gleichen Jahr kam es auch zu 261 (also 3,1 pro 1.000 Personen) Totgeburten (60). Die Gesamtfertilitätsrate lag dabei bei 1,46

Kindern pro Frau und das durchschnittliche Fertilitätsalter bei 31 Jahren bzw. 29,7 Jahren für Erstgebärende (60,61). Die überwiegende Mehrheit der Schwangerschaften läuft geregelt und ohne größere Komplikationen ab, in rund 22% der Fälle besteht jedoch aufgrund besonderer gesundheitlicher Konditionen eine unter Umständen gefährliche Situation für Mutter und/oder Kind, eine Hochrisikoschwangerschaft (59).

1.3.1 Ablauf und schwangerschaftsspezifische Veränderungen

Die Dauer einer Schwangerschaft beträgt vom Zeitpunkt der Konzeption im Schnitt 38 Wochen (3). Da die Zählung der Schwangerschaftswochen (SSW) in der Klinik jedoch üblicherweise vom ersten Tag der letzten Regelblutung ausgeht, liegt der berechnete Geburtstermin hier in etwa in der 40. SSW (3). Diese Berechnung erfolgt anhand der Naegle-Regel, nach welcher sich der Geburtstermin (bei normaler Zykluslänge von 28 Tagen) folgendermaßen ergibt (62):

$$\text{Geburtstermin} = 1. \text{ Tag der letzten Regel} + 7 \text{ Tage} - 3 \text{ Monate} + 1 \text{ Jahr}$$

Formel 5: Naegel'sche Regel zur Bestimmung des Geburtstermins (62)

Im Weiteren wird die Schwangerschaft dann in zwei Perioden (Embryonalperiode und Fetalperiode) bzw. drei Phasen (Trimester) zu jeweils etwa drei Monaten unterteilt (3,63). Nach der Imprägnation (Eindringen des Spermiums in die Eizelle) und Konjugation (Verschmelzung der haploiden Chromosomensätze) hat sich die Zygote gebildet, welche mit der Zellteilung beginnt und dabei in Richtung des Cavum uteri wandert, um sich etwa am 5. Tag dort am Endometrium einzunisten (Nidation) (62). In weiterer Folge findet die Differenzierung zwischen Embryo und Plazenta statt, wobei etwa ab der dritten SSW die Organogenese des Embryo startet (3,62). In dieser Zeit werden alle Organe angelegt und nehmen zum Teil schon erste Funktionen auf (3). Mit Ende dieser Organanlage und somit auch Ende des ersten Trimesters in der zwölften SSW ist der Embryo etwa 10 cm lang und 100 g schwer (3). Mit der 13. SSW beginnt das zweite Trimester und somit auch die Fetalperiode, wobei die Organausreifung erfolgt, in welcher die Organe ihre Leistungsfähigkeit erreichen und so letztlich der Fetus lebensfähig wird (3,63). Gänzlich abgeschlossen ist die Ausreifung der Organe jedoch erst in der 30. SSW, also bereits im dritten Trimester, welches die Phase der Vorratsspeicherung darstellt in der vor allem Fettspeicher aufgebaut werden (3). In dieser Phase gewinnt der Fetus zu den etwa 1500 g

am Ende des zweiten Trimesters noch einmal 1500-2500 g sodass in der Regel ein Geburtsgewicht von rund 3000-4000 g bei einer Länge von ca. 50 cm erreicht wird (3).

Exogene oder endogene Noxen können diese Entwicklung stören und so in der Embryonalperiode zu Organfehlbildungen (Embryopathien) oder gar zum Abort führen, sowie in der Fetalperiode die Funktion und das Wachstum beeinträchtigen und so zu Fetopathien führen (3,62).

Für die Mutter ist der Vorgang der Schwangerschaft ein vorübergehender, physiologischer aber veränderter körperlicher Zustand, der dementsprechend mit einer Reihe physiologischer, anatomischer, psychischer und sozialer Anpassungsreaktionen einhergeht um dadurch optimale Bedingungen für das Heranwachsen des Kindes zu schaffen (64). So erfolgt eine Gewichtszunahme der Schwangeren um 11-16 kg – Das zusätzliche Gewicht fällt dabei zum Teil auf die Brustdrüsen und den Uterus, welcher von 70-80 g auf bis zu 1500 g hypertrophiert, zu 40% auf Plazenta, Fetus und Fruchtwasser, sowie auf einen Anstieg des Blutvolumens von etwa 30% (1,3). Bezüglich Letzterem steigt vor allem der Plasmaanteil (um 40%), während der Anteil der Erythrozyten „nur“ um 20% ansteigt, wodurch relativ Hämatokrit und Hämoglobin-Werte etwas niedriger sind (1,3).

Durch das höhere Blutvolumen und auch den höheren Energiebedarf (etwa 300 kcal mehr pro Tag) ergibt sich eine kardiale Mehrbelastung, was sich in einer 10%igen Steigerung des Schlagvolumens sowie 20% höheren Herzfrequenz und damit 40-50% höherem Herzzeitvolumen (HZV) äußert (1,3,63). Da der periphere Gefäßwiderstand durch Vasodilatation aufgrund des vermehrten Einflusses von Progesteron jedoch sinkt, sollte der Blutdruck dabei auf normalem Niveau bleiben (1,3).

Durch das vermehrte intravasale Volumen und HZV steigt auch der renale Fluss und damit die GFR um bis zu 50% an (1,3). Dies führt zu vermehrter Ausscheidung von Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Glucose, kleinmolekularen Proteinen und Aminosäuren, wobei vor allem die Glucosurie für ein erhöhtes Risiko sorgt, an HWIs zu erkranken (1,3). Zeitgleich wird vermehrt Natrium filtriert, wodurch das RAAS wiederum aktiviert wird (Aldosteron-Spiegel um bis zu 5-fache erhöht) und so über vermehrte Reabsorption von Natrium und Wasser das gesteigerte Blutvolumen mitbeeinflusst (1,3). Dies sorgt zudem gegen Ende der Schwangerschaft, in Kombination mit dem gesunkenen kolloidosmotischen Druck durch die leichte Proteinurie für Schwangerschaftsödeme (1,3).

Weitere Veränderungen betreffen die Atmung – Auch hier zeigt sich der verstärkte Energie- und damit Sauerstoffbedarf (etwa 20% mehr), wodurch die Ventilation (vor allem über das Atemzugvolumen) um 40% gesteigert wird (1,3). Dieser Anstieg des Atemantriebs ist auch

darin begründet, dass Progesteron die Empfindlichkeit des Atemzentrums gegenüber CO₂ anhebt, wodurch die Schwangere versucht dieses vermehrt abzuatmen, was wiederum das Gefälle des CO₂-Partialdrucks zwischen mütterlichem und kindlichem Blut vergrößert, sodass die CO₂-Abgabe für den Fetus erleichtert wird (1,3,63). Gegen Ende der Schwangerschaft ist das Uterusvolumen außerdem so groß, dass es zum Zwerchfellhochstand und damit Beeinträchtigung der Zwerchfellatmung bzw. der Lungenkapazität insgesamt kommt (3,63).

Einige der schwangerschaftspezifischen Anpassungsreaktionen können hingegen ein medizinisches Risiko darstellen. So kommt es in dieser Zeit auch zu einer geringeren Insulinempfindlichkeit, um postprandial länger erhöhte Blutzuckerspiegel zu schaffen und damit die fetale Glukoseversorgung zu gewährleisten, was jedoch kompensatorisch in vermehrter Insulinbildung resultiert und ultimativ, gerade bei prädisponierten Patientinnen, zum Gestationsdiabetes führen kann (1). Außerdem kommt es durch Zunahme der Gerinnungsfaktoren, bei gleichzeitiger Abnahme der gerinnungshemmenden Aktivität des Plasmas zur Hyperkoagulabilität und damit deutlich erhöhtem Thromboserisiko (1).

Kommt es nach der 20. SSW zu erhöhten Blutdruckwerten (>140/90 mmHg), verstärkter Proteinurie (>300 mg/d) und Ödembildung, spricht man von einer Präeklampsie (64). Früher wurde diese anhand ihrer Symptome auch als EPH-Gestose (edema, proteinuria, hypertension) bezeichnet (65). Die genaue Pathogenese ist bisher nicht geklärt, die Ursache scheint jedoch in einer gestörten Implantation und Plazentation mit folglich Perfusionsstörung und somit Hypoxie des Trophoblasts in der Frühschwangerschaft zu bestehen (64). Folgen für den Fötus sind aufgrund der Plazentainsuffizienz in der Regel ein Oligohydramnion und eine Wachstumsrestriktion, wobei dies bis zur Asphyxie und dem fetalen Tod reichen kann (64). Maternal kann es, neben den krankheitsdefinierenden Symptomen, durch fokale zerebrale Durchblutungsstörungen zu Kopfschmerzen und Sehstörungen kommen (64). Im schlimmsten Fall führt dies zu tonisch-klonischen Krampfanfällen, also einer Eklampsie, und damit zu Lebensgefahr für Mutter und Kind (64,65). Gleiches gilt für das HELLP-Syndrom (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count), eine Sonderform der Präeklampsie welche in 5-10% der Fälle auftritt (65). Hier kann es zu Komplikationen wie Leberparenchymnekrosen, -einblutung oder -ruptur sowie Gerinnungsstörungen im Sinne einer disseminierten intravasalen Koagulopathie kommen, sodass das HELLP-Syndrom, genau wie die Eklampsie, einen Notfall mit sofortiger Indikation zur Entbindung darstellt (64,65).

1.3.2 Schwangerschaft bei vorbestehender Nierenerkrankung

Eine Schwangerschaft unter vorbestehender Nierenerkrankung mit eingeschränkter Nierenfunktion ist vergleichsweise selten, mit ungefähr 3,3-6% der Schwangeren aber auch keinesfalls zu vernachlässigen (66,67).

Der geringe Anteil dürfte verschiedene Gründe haben – Zum einen mag es daran liegen, dass die meisten Patientinnen erst im fortgeschrittenen Alter eine chronische Nierenerkrankung erleiden, zum anderen aber auch an den hormonellen Veränderungen bei eingeschränkter Nierenfunktion (67). So besteht aufgrund der verminderten renalen Clearance ein erhöhter Prolaktinspiegel, welcher über negative Rückkopplung am Hypothalamus die Sekretion des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) inhibiert und so wiederum die Bildung des Luteinisierenden Hormons (LH) und Follikelstimulierenden Hormons (FSH) vermindert (67). Diese beiden liegen zwar ebenfalls mit leicht erhöhtem Spiegel vor, jedoch bleibt durch die verringerte Stimulation über GnRH unter Umständen der charakteristische LH-Peak zur Mitte des weiblichen Zyklus und damit die Ovulation aus (67). Durch die mit der verminderten physiologischen Schwankung von LH und FSH einhergehende gestörte Follikelreifung kann auch das zyklusbedingte Wachstum des Endometriums gestört sein und es damit zur Amenorrhoe kommen (67). Diese Beeinträchtigung in der Hypothalamus-Hypophysen-Achse gemeinsam mit der psychischen Belastung durch die chronische Nierenerkrankung führt zudem gehäuft zu Depression und Libidoverlust, was in Summe die Wahrscheinlichkeit einer Konzeption bei Frauen mit eingeschränkter Nierenfunktion verringert (67).

Eine Schwangerschaft bei vorbestehender Nierenerkrankung (insbesondere wenn diese hochgradig ist) wurde lange als zu gefährlich angesehen, sodass Frauen gänzlich davon abgeraten bzw. bei bereits bestehender Schwangerschaft der Abbruch empfohlen wurde (66). Durch den heutigen medizinischen Fortschritt mit ausführlicher vorschwangerschaftlicher Beratung und intensiver Überwachung währenddessen, ist es inzwischen in vielen Fällen möglich, dass Frauen mit vorbestehender Nierenerkrankung eine Schwangerschaft austragen – Eine Hochrisikoschwangerschaft bleibt es dennoch (66).

1.3.2.1 Risiken

Wie bereits im vorherigen Kapitel erläutert, sorgt eine Schwangerschaft für eine Reihe körperlicher Veränderungen. Dies führt bezogen auf eine gesunde Niere, durch die Zunahme an Plasmavolumen und HZV, zu einer 30%igen Größenzunahme des Organs, verstärkter Füllung der intrarenalen Gefäße, somit einem GFR-Anstieg um 30-50% und damit auch zur

Dilatation des Nierenbeckens und der Harnleiter (51,68). So kommt es selbst bei zuvor normaler Nierenfunktion zu vermehrter Proteinurie, Glucosurie und erhöhtem Risiko für aufsteigende Infektionen, also HWIs bis zur Pyelonephritis (51). Außerdem entwickeln rund 10% der Frauen während der Schwangerschaft eine Hypertonie, welche auch die Niere belastet bzw. bei bereits geschädigter Niere zusätzlich begünstigt wird (51).

Daraus wird klar, dass bereits eine gesunde Niere durch eine Schwangerschaft mit erheblicher Mehrbelastung konfrontiert wird. Eine stark vorgeschädigte Niere, mit weniger funktionellen Reserven, wird dies unter Umständen nicht ohne weitere Schädigung überstehen bzw. insoweit dadurch beeinträchtigt sein, dass auch der Schwangerschaftsverlauf und die Kindesentwicklung Schaden nehmen können.

Während eine Niere mit nur milder Funktionseinschränkung die Schwangerschaft in der Regel noch ohne Probleme übersteht, so sind insbesondere eine fortgeschrittene renale Dysfunktion, starke Proteinurie, vorbestehende Hypertonie und schlecht kontrollierte renale Grunderkrankung mit besonders hohem Risiko assoziiert (67). Folgen für das fetomaternale Outcome sind vor allem eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Wachstumsrestriktion, Frühgeburt, Präeklampsie/Eklampsie, Abort bzw. intrauteriner Fruchttod (IUID), erhöhte Rate für Kaiserschnitte und postnatale Anpassungsstörung (niedriger APGAR) (66–68). Bezogen auf die Niere hingegen steht vor allem die Verschlechterung oder das Wiederaufflammen der renalen Grunderkrankung sowie bei einem Drittel der Frauen mit vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung eine bleibende Verschlechterung der Nierenfunktion, schlimmstenfalls bis zur terminalen Niereninsuffizienz, im Vordergrund (51,67).

Art und Schwere der Komplikationen scheinen dabei maßgeblich von der jeweiligen Grunderkrankung sowie vom Grad dieser abzuhängen. So wird zum Beispiel beim SLE während der Schwangerschaft vor allem vom Aufflammen extrarenaler Symptome berichtet, während die renale Komponente, die LN, vor allem postpartal Verschlechterungen zeigt (68,69). Bei der IgA-Nephropathie wird von Verschlechterung im fetomaternalen Outcome mit erhöhter Rate an Frühgeburten (13,1% der Fälle), Präeklampsie (13,8%) und Wachstumsretardierung (16%) berichtet, während das renale Outcome von der Schwangerschaft kaum beeinflusst zu sein scheint (70,71). Patientinnen mit diabetischer Nephropathie zeigen gerade bei sehr fortgeschrittener Erkrankung eine erhöhte Komplikationsrate, mit Progression der Nierenerkrankung, wobei zugleich festgestellt wurde, dass die Proteinurie hier nach Beendigung der Schwangerschaft wieder auf das Ausgangsniveau zurückfällt (68). Ohne Berücksichtigung der Grunderkrankung wird

berichtet, dass bei CKD-Patientinnen mit Stadium G4 oder G5 in rund 50% der Fälle während der Schwangerschaft eine Hypertonie neu auftrat und damit auch ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie vorliegt (Für CKD G1: 7,6% / CKD G2: 17,6%) (72).

Eine weitere Schwierigkeit stellt unter Umständen die Dauermedikation bei chronisch nierenkranken Patientinnen dar – So gelten einige Wirkstoffe wie ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker und manche Immunsuppressiva als teratogen und daher in der Schwangerschaft kontraindiziert, sodass diese abgesetzt bzw. umgestellt werden müssen (67). Diese Umstellung oder auch die Schwierigkeit unter dem veränderten Flüssigkeitshaushalt den korrekten Medikamentenspiegel von Wirkstoffen mit enger therapeutischer Breite im Rahmen zu halten, kann ebenfalls zur Entgleisung der Nierenfunktion und/oder dem Relaps immunologischer Grunderkrankungen führen (67).

1.3.2.2 Präventive Maßnahmen

Eine Schwangerschaft unter chronischer Nierenerkrankung ist zwar möglich, sollte jedoch unter bestimmten Voraussetzungen geschehen, sodass das Risiko für etwaige Komplikationen minimiert wird. Es empfiehlt sich eine intensive vorschwangerschaftliche Beratung, um die Aktivität der Grunderkrankung zu minimieren, Blutdruck und Proteinurie optimal einzustellen, kontraindizierte Medikamente abzusetzen und die werdenden Eltern über potentielle Risiken aufzuklären (67). Des Weiteren kann eine frühzeitige Abklärung bezüglich der Vererbung genetischer Erkrankungen (z.B. ADPKD) erfolgen (73). Es sollte eine engmaschige Überwachung der Schwangeren durch ein multidisziplinäres Team stattfinden, um Risiken frühzeitig zu erkennen und darauf reagieren zu können (68).

Für manche Grunderkrankungen liegen auch speziellere Empfehlungen vor – So sollten Patientinnen mit SLE zumindest sechs Monate vor Konzeption eine möglichst geringe Krankheitsaktivität aufweisen, da diese mit dem renalen Outcome der Schwangerschaft zu korrelieren scheint (69). Andere Erkrankungen wie eine MCGN sollten sich in Remission befinden und nierentransplantierte Patientinnen sollten frühestens ein bis zwei Jahre nach Transplantation über eine Schwangerschaft nachdenken, da das Risiko einer Transplantatabstoßung andernfalls besonders hoch ist (64,67). Außerdem sollte bei Transplantationskandidatinnen nach Möglichkeit mit einer Schwangerschaft bis nach der Transplantation zugewartet werden, da die Schwangerschaft mit der Bildung neuer Anti-HLA-Antikörper assoziiert ist und die Suche nach einem passenden Spender somit erschwert wird (68).

Bezüglich der Medikation muss von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Blockern auf Beta-Blocker oder Calciumkanalblocker umgestellt, zur Antikoagulation vorwiegend Heparin verwendet und bei der Immunsuppression auf Glucocorticoide, Calcineurininhibitoren oder Azathioprin zurückgegriffen werden (64).

1.3.3 Hypothese und Ziel der Diplomarbeit

Auch wenn, wie oben beschrieben, bereits einige Beobachtungen und Empfehlungen hinsichtlich der Entwicklung einer vorbestehenden Nierenerkrankung im Rahmen einer Schwangerschaft vorliegen, so bleibt diese dennoch eine Hochrisikoschwangerschaft und es gilt weitere Erkenntnisse zur optimierten Risikoabschätzung bezüglich des renalen Outcomes zu gewinnen. Insbesondere findet sich in der aktuellen Literatur keine Definition derer Patientinnen mit renaler Grunderkrankung und besonders hohem Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft.

Ziel der retrospektiven Datenauswertung im Rahmen dieser Diplomarbeit war daher insbesondere die langfristige Entwicklung der Nierenfunktion in Abhängigkeit von der renalen Grunderkrankung zu evaluieren.

Die primäre Hypothese war, dass eine Schwangerschaft abhängig von der zugrundeliegenden renalen Erkrankung zum unterschiedlichen Fortschreiten der Nierenfunktionseinschränkung, gemessen an der eGFR, führt. Die Nullhypothese war, dass die Schwangerschaft das renale Outcome der Patientinnen nicht beeinflusst.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Mit dem Ziel eines besseren Verständnisses des Einflusses einer Schwangerschaft auf eine vorbestehende Nierenerkrankung wurde in dieser Arbeit eine retrospektive Datenanalyse durchgeführt. Hierzu wurden Patientinnendaten der Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Nephrologie sowie der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des LKH-Univ. Klinikums Graz im Zeitraum von 22.04.1997 bis 08.04.2021 herangezogen.

Dabei wurde von einem Ausgangspunkt vor der Schwangerschaft bis maximal 24 Monate postpartum in definierten Zeitabständen (siehe Kapitel 2.4) anhand möglichst vieler gültiger Werte für Nierenfunktionsparameter die Nierenfunktion im Schwangerschaftsverlauf bestmöglich beobachtet.

Die Hauptzielgröße der Arbeit war das Fortschreiten der renalen Grunderkrankung in Bezug auf die Schwangerschaft gemessen an der eGFR. Als Nebenzielgröße wurde die Entwicklung der Proteinurie definiert.

Patientinnen wurden durch eine Suchanfrage über das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation aus dem elektronischen Patientendokumentationssystem „openMEDOCS“ extrahiert. Einschlusskriterien waren eine Schwangerschaft bei gesichert bestehender renaler Grunderkrankung und einem Alter (zum Zeitpunkt der Datenabfrage) von 18 bis 49 Jahren. Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit malignen Erkrankungen.

2.2 Ethische Aspekte

Da es sich um eine retrospektive Datenanalyse handelt bestanden keinerlei Risiken für die eingeschlossenen Personen. Das einzig bestehende, äußerst geringe Risiko, das Bekanntwerden sensibler Patientinnendaten, wurde durch einen gewissenhaften Umgang mit diesen Daten minimiert. So wurden alle Patientinnen mit einer fortlaufenden Nummer codiert (pseudonymisiert) und die gesammelten sensiblen Daten in einer separaten Excel-Tabelle nur mit diesem Code versehen auf einem passwortgeschützten Computer am LKH-Univ. Klinikum Graz verwahrt.

Für die eingeschlossenen Teilnehmerinnen bestand kein unmittelbarer Vorteil. Jedoch wurde davon ausgegangen, dass ein besseres Abschätzen des Risikos sowie bessere Möglichkeit zur frühzeitigen Intervention bei zukünftigen Schwangerschaften möglich sein wird.

Am 06.11.2020 erfolgte die Freigabe für diese Studie durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (EK-Nummer: 33-007 ex 20/21).

2.3 Studienpopulation

Über das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation wurde, anhand von entsprechenden Schlagworten zu Schwangerschaft (Schwangerschaft; SSW; SS; Gravida; Partus) sowie vorgegebenen Laborwerten bezüglich der Nierenfunktion (eGFR <60 ml/min/1,73m²; PCR >110 mg/g Kr; ACR >30 mg/g Kr) und expliziten renalen Diagnosen (Liste aus 48 möglichen nephrologischen Diagnosen), nach passenden Patientinnen gesucht. Diese Recherche ergab eine Liste mit 548 Patientennummern. In einer initialen Prüfung wurden jene Patientinnen ausgeschlossen, bei denen die oben genannten Schlagworte zu Schwangerschaft lediglich im Fließtext eines Befundes auftauchten, nicht aber unter den aktuellen Diagnosen. Somit verblieben 274 Patientinnen, deren Daten in weiterer Folge zur Auswertung herangezogen wurden. Hiervon wurden 146 Patientinnen aufgrund gänzlich fehlender Daten oder erst postpartal erstmalig aufgetretener Nierenerkrankung ausgeschlossen, sodass letztlich 128 Frauen mit 180 dokumentierten Schwangerschaften unter vorbestehender Nierenerkrankung evaluiert wurden.

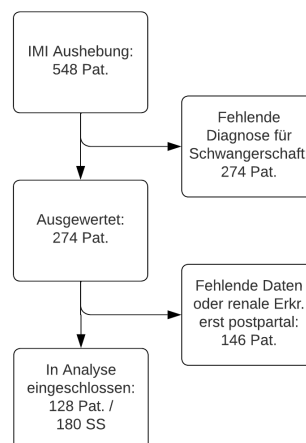


Abbildung 5: Ermittlung der Studienpopulation

Bei den dokumentierten Schwangerschaften kam es in 150 Fällen zu einer erfolgreichen Geburt und 30 Fällen zu einem Abort oder induzierten Schwangerschaftsabbruch.

2.4 Datenerhebung

Die Datenauswertung erfolgte im Zeitraum von 01.2021 bis 05.2021 anhand einer vorgefertigten Excel-Tabelle über „openMEDOCS“ aus Aufnahmeberichten, Dekursen, Laborbefunden und Entlassungsbriefen.

Dies umfasste zunächst die Codierung für die Patientin, das Geburtsdatum, die Anzahl an vorangegangenen Schwangerschaften und Geburten, das Geburtsdatum des Kindes aus der aktuellen Schwangerschaft sowie, falls die Schwangerschaft nicht bis zur Geburt

ausgetragen werden konnte, den Grund des Abbruchs (Abortus completus / Abortus incompletus / Missed Abortion / Interruptio aufgrund medizinischer Indikation / Interruptio auf Wunsch der Patientin). Weiters wurde das Patientinnenalter bei Geburt, die renale Vorerkrankung sowie die Diagnosesicherung durch eine Biopsie dokumentiert.

Die Patientinnen wurden entsprechend ihrer renalen Grunderkrankung in neun definierte, übergeordnete Gruppen nach pathogenetischen Kategorien eingeteilt. Der Gruppe „Nephritische Grunderkrankung“ wurden alle Patientinnen mit der Diagnose IgA-Nephropathie, LN und RPGN zugeordnet. Zur Gruppe „Podozytopathie“ wurden Patientinnen mit der renalen Grunderkrankung MCGN, FSGS, (peri-)membranöse GN und MPGN gezählt. Patientinnen mit Zystennieren oder Alport-Syndrom wurden der Gruppe „Genetisch“ und Patientinnen mit diabetischer oder hypertensiver Nephropathie der Gruppe „Metabolisch/Vaskulär“ zugeordnet. Ohne weitere Unterteilung wurden Patientinnen zudem den Gruppen „Transplant“, „Infektiös“, „Steinleiden“, „Sonstige strukturelle Vorerkrankung“ und „Unklassifiziert“ zugeteilt.

Die im Rahmen dieser Arbeit herangezogenen, erhobenen Werte waren Serumkreatinin (mg/dl), eGFR (ml/min/1,73m²), PCR (mg/g Kreatinin) und ACR (mg/g Kreatinin). Diese Parameter wurden, sofern vorhanden, für einen Zeitpunkt möglichst kurz vor Beginn der Schwangerschaft, jeweils einmal im ersten, zweiten und dritten Trimester, sowie zur Nachbeobachtung sieben Tage, ein Monat, drei Monate, sechs Monate, ein Jahr und zwei Jahre postpartal erhoben. Sofern durch die vorliegenden Befunde möglich, umfasste der Beobachtungszeitraum also bestenfalls etwa 33 Monate, wovon rund neun Monate der Schwangerschaft und 24 Monate der Nachkontrolle entsprachen.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Arbeit zeigten sich häufig fehlende erhebbare Werte zu den einzelnen Zeitpunkten, insbesondere nach Zuordnung in die Gruppen. Somit wurden die Werte „(Früh)Postpartal“ und „(Spät)Postpartal“ definiert, um möglichst viele gültige Werte für die statistische Analyse zu erhalten. „(Früh)Postpartal“ fasste hierbei den Zeitraum von sieben Tagen bis einen Monat nach der Geburt zusammen. „(Spät)Postpartal“ wiederum fasste den Zeitraum eines bis zwei Jahren nach der Schwangerschaft zusammen. Hierzu wurde, wenn nur zu einem der beiden Zeitpunkte ein Wert vorhanden war, eben dieser übernommen oder, falls beide Werte vorhanden waren, der Mittelwert aus diesen gezogen und übernommen. So konnten in der Analyse mehr gültige Wertepaare in die Berechnung einbezogen werden und somit die Aussagekraft der Tests gesteigert werden.

2.5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung wurde zwischen Mai und September 2021 mit Prism Ver. 9.3.0 (GraphPad Software (LLC) d.b.a Dotmatics, USA) durchgeführt.

Neben der deskriptiven Statistik wurden die Daten weiters im Rahmen der testenden Statistik anhand des Shapiro-Wilks-Test auf Normalverteilung überprüft. Da alle Daten nicht-normalverteilt vorlagen und die Stichprobengröße gering war, wurden für Vergleiche der Zeitpunkte innerhalb einer Kohorte, der Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben berechnet. Wurden mehr als zwei Gruppen miteinander verglichen, wurde zur Gegenüberstellung der Kruskal-Wallis-Test angewandt. Bei signifikanten Ergebnissen wurde, um festzustellen, ob die Gruppen im Speziellen signifikante Unterschiede aufwiesen, als Post-hoc-Analyse der Dunn's Test verwendet. Die statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert $\leq 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientinnenkollektiv

In die Auswertung eingeschlossen wurden 128 Patientinnen mit 180 beobachteten Schwangerschaften. Darunter fanden sich 28 Patientinnen (42 Schwangerschaften) mit einer renalen Grunderkrankung aus dem nephritischen Formenkreis. Hiervon hatten wiederum zwölf Patientinnen die Diagnose IgA-Nephropathie (20 Schwangerschaften), 13 LN (18 Schwangerschaften) und drei eine nicht genauer definierte RPGN (vier Schwangerschaften). Schwangerschaften bei vorbestehender Podozytopathie fanden sich 28-mal bei 19 Patientinnen, wobei sich die folgende Verteilung zeigte: Fünf Patientinnen mit MCGN (acht Schwangerschaften), fünf Patientinnen mit FSGS (fünf Schwangerschaften), sieben Patientinnen mit (Peri-)Membranöser GN (zwölf Schwangerschaften) und zwei Patientinnen mit MPGN (drei Schwangerschaften). Genetisch bedingte vorbestehende Nierenerkrankungen lagen zudem bei 16 Patientinnen mit 22 Schwangerschaften vor, wobei bei 14 Patientinnen (20 Schwangerschaften) zystische Nierenerkrankungen (ADPKD/ARPKD) bestanden und zwei Frauen (zwei Schwangerschaften) Alport-Patientinnen waren. Weiters gab es acht Patientinnen (neun Schwangerschaften) mit metabolisch/vaskulär bedingter Grunderkrankung, wobei sechs Patientinnen (sieben Schwangerschaften) eine diabetische und zwei Patientinnen (zwei Schwangerschaften) eine hypertensive Nephropathie hatten. Nierentransplantiert waren zudem zwölf Patientinnen mit insgesamt 13 Schwangerschaften. Rezidivierende HWIs bzw. Pyelonephritiden (im Weiteren als „infektiöse Ursachen“ bezeichnet) als renale Grunderkrankung kamen bei neun Patientinnen in elf Schwangerschaften vor. Zudem fanden sich in der Auswertung sechs Patientinnen (acht Schwangerschaften) mit Steinleiden sowie 19 Patientinnen (35 Schwangerschaften) mit sonstigen strukturellen renalen Vorerkrankungen (Angeborene Einzelnieren, Nierendysplasie, Nierenarterienstenose sowie Schrumpfnieren und Hydronephrosen unterschiedlicher Ätiologie), wobei die verschiedenen zugrundeliegenden Ursachen nur sehr vereinzelt vorkamen, sodass diese zusammengefasst wurden. Abschließend gab es noch zwölf Schwangerschaften bei elf Patientinnen, welche keiner der genannten Gruppen eindeutig zugeordnet werden konnten, sodass diese als „Unklassifiziert“ zusammengefasst wurden.

Das Alter bei Geburt betrug im Mittelwert (M) 30 Jahre mit einer Standardabweichung (SD) von ± 6 Jahren. Die zum Zeitpunkt der Geburt jüngste Patientin fand sich in der Gruppe

„Nephritische Grunderkrankung“ mit einem Alter von 16 Jahren, demgegenüber fand sich die älteste Patientin mit 49 Jahren in der Gruppe „Sonstige strukt. Vorerkrankungen“.

Im Mittel hatten die eingeschlossenen Patientinnen zwei Gravida und eineinhalb Para. Die meisten beobachteten Schwangerschaften einer einzelnen Frau waren zwölf an der Zahl, wobei selbige Patientin in neun dieser Schwangerschaften ein Kind gebar.

Gruppe	Zahl der Patientinnen	Zahl der Schwangerschaften	Alter bei Geburt
Nephritische Grunderkrankung	28	42	27 (± 6)
IgA-Nephropathie	12	20	26 (± 7)
LN	13	18	28 (± 4)
RPGN	3	4	26 (± 4)
Podozytopathie	19	28	31 (± 4)
MCGN+FSGS	10	13	31 (± 5)
(Peri-)Membr. GN	7	12	31 (± 5)
MPGN	2	3	32 (± 2)
Genetisch	16	22	30 (± 5)
Zystennieren	14	20	30 (± 5)
Alport	2	2	35 (± 6)
Metabolisch/Vaskulär	8	9	32 (± 3)
Diab. Nephropathie	6	7	32 (± 3)
Hypertens. Nephropathie	2	2	34 (± 3)
Transplant	12	13	32 (± 7)
Infektiös	9	11	31 (± 6)
Steinleiden	6	8	33 (± 9)
Sonstige strukt. Vorerkrankung	19	35	30 (± 7)
Unklassifiziert	11	12	33 (± 6)
GESAMT	128	180	30 (± 6)

Tabelle 3: Patientinnenkollektiv (Alter als Mittelwert ± SD)

3.2 Nierenfunktion

3.2.1 Deskriptive Statistik

Zunächst wurden die vorhandenen Werte zu eGFR, PCR und ACR für alle Patientinnen, sowie unterteilt in die pathogenetischen Gruppen zu den definierten Zeitpunkten über den zeitlichen Verlauf graphisch deskriptiv dargestellt. Die Verläufe dieser Graphen fungierten als Anhaltspunkt für die weiteren statistischen Analysen.

3.2.1.1 eGFR

3.2.1.1.1 eGFR-Verlauf aller Patientinnen

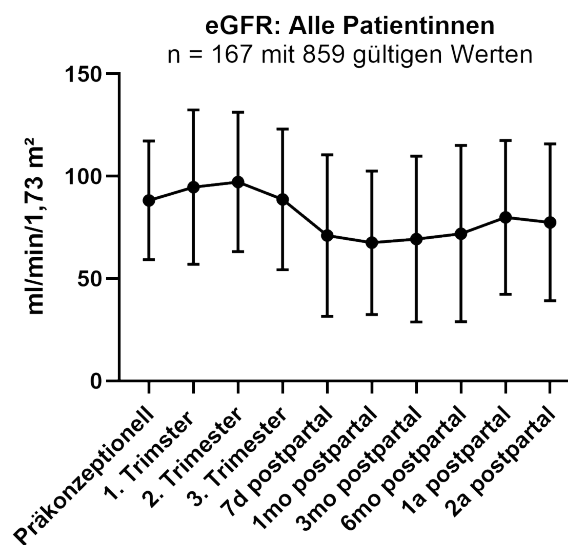


Abbildung 6: Verlauf der eGFR für alle Patientinnen (Mittelwert \pm SD)

Wird die Entwicklung der eGFR aller Gruppen gemeinsam betrachtet, so wird ein charakteristischer Verlauf erkenntlich. Im Vergleich zur eGFR vor der Schwangerschaft zeigt sich ein Anstieg zum zweiten Trimester auf den Höhepunkt von $97,24 (\pm 34,02)$ ml/min/1,73m². Gegen Ende der Schwangerschaft und insbesondere direkt nach der Geburt beginnt ein Absinken der eGFR, wobei der Tiefstwert einen Monat nach der Geburt mit $67,50 (\pm 35,07)$ ml/min/1,73m² erreicht wird. Anschließend steigen die Werte wieder etwas an, bleiben aber auch zwei Jahre postpartal noch unter dem Ausgangsniveau vor der Schwangerschaft.

3.2.1.1.2 eGFR-Verlauf in den pathogenetischen Gruppen

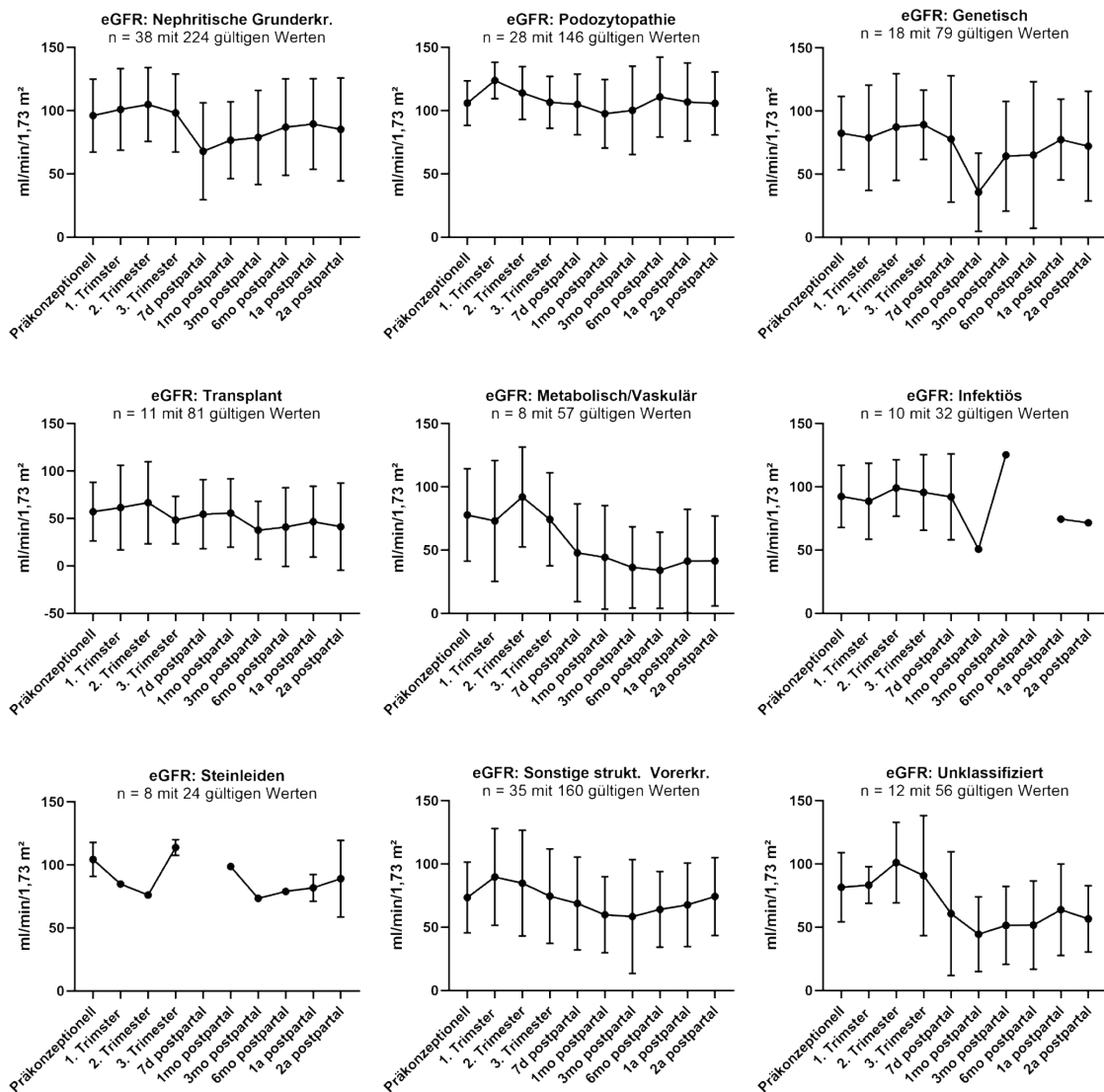


Abbildung 7: Verlauf der eGFR in den pathogenetischen Gruppen (Mittelwert \pm SD)

Der Trend aus der Gesamtbeobachtung setzt sich bei Unterteilung in die pathogenetischen Gruppen, in unterschiedlicher Ausprägung, fort. In der Regel findet sich der höchste Wert auch hier nicht vor der Schwangerschaft, sondern im zweiten oder dritten Trimester. Bei Patientinnen mit Podozytopathie und Patientinnen mit einer sonstigen strukturellen Grunderkrankung wird der höchste Wert, von 123,84 (\pm 14,35) bzw. 89,70 (\pm 38,30) ml/min/1,73m², im ersten Trimester beobachtet. Tiefstwerte zeigen fast alle Gruppen in der frühen Phase, also sieben Tage bis drei Monate, nach der Geburt. Beispielsweise mit 35,65 (\pm 31,00) ml/min/1,73m² bei Patientinnen mit genetisch bedingter Grunderkrankung. Einzig die Gruppe der Patientinnen mit metabolisch/vaskulär bedingter Grunderkrankung weist ihre niedrigste eGFR erst sechs Monate postpartal mit 34,11 (\pm 30,13) ml/min/1,73m² auf.

Es wird zudem deutlich, dass mit sinkender n-Zahl bzw. weniger gültigen Werten die Verläufe stärkeren Schwankungen unterliegen und wie im Falle von „Infektiös“ bzw. „Steinleiden“ die Datenlage so gering ist, dass die Sinnhaftigkeit der Darstellung gänzlich fragwürdig wird. Aus diesem Grund wurde entschieden diese beiden Gruppen und auch die Gruppen „Sonstige strukt. Vorerkrankungen“ und „Unklassifiziert“, aufgrund der großen Heterogenität der Patientinnen in diesen Gruppen, von den weiteren statistischen Analysen auszuschließen.

3.2.1.2 Protein-Kreatinin-Ratio

3.2.1.2.1 PCR-Verlauf aller Patientinnen

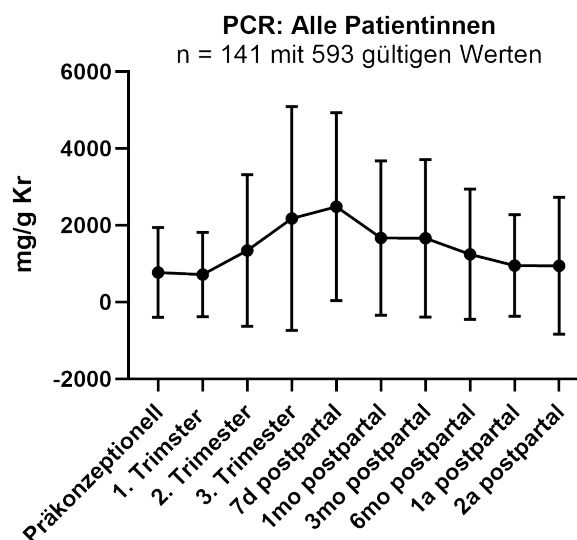


Abbildung 8: Verlauf der PCR-Werte für alle Patientinnen (Mittelwert \pm SD)

Vor der Schwangerschaft beträgt die Proteinurie 773 (\pm 1170) mg/g Kreatinin. Es zeigt sich ein Anstieg, welcher bereits im zweiten Trimester erkenntlich ist und sieben Tage postpartal ein Maximum von 2486 (\pm 2447) mg/g Kreatinin erreicht. Im Anschluss erholt sich die Proteinurie wieder deutlich und liegt zwei Jahre nach der Geburt mit 946 (\pm 1781) mg/g Kreatinin wieder nahezu auf dem Ausgangsniveau.

3.2.1.2.2 PCR-Verlauf in den pathogenetischen Gruppen

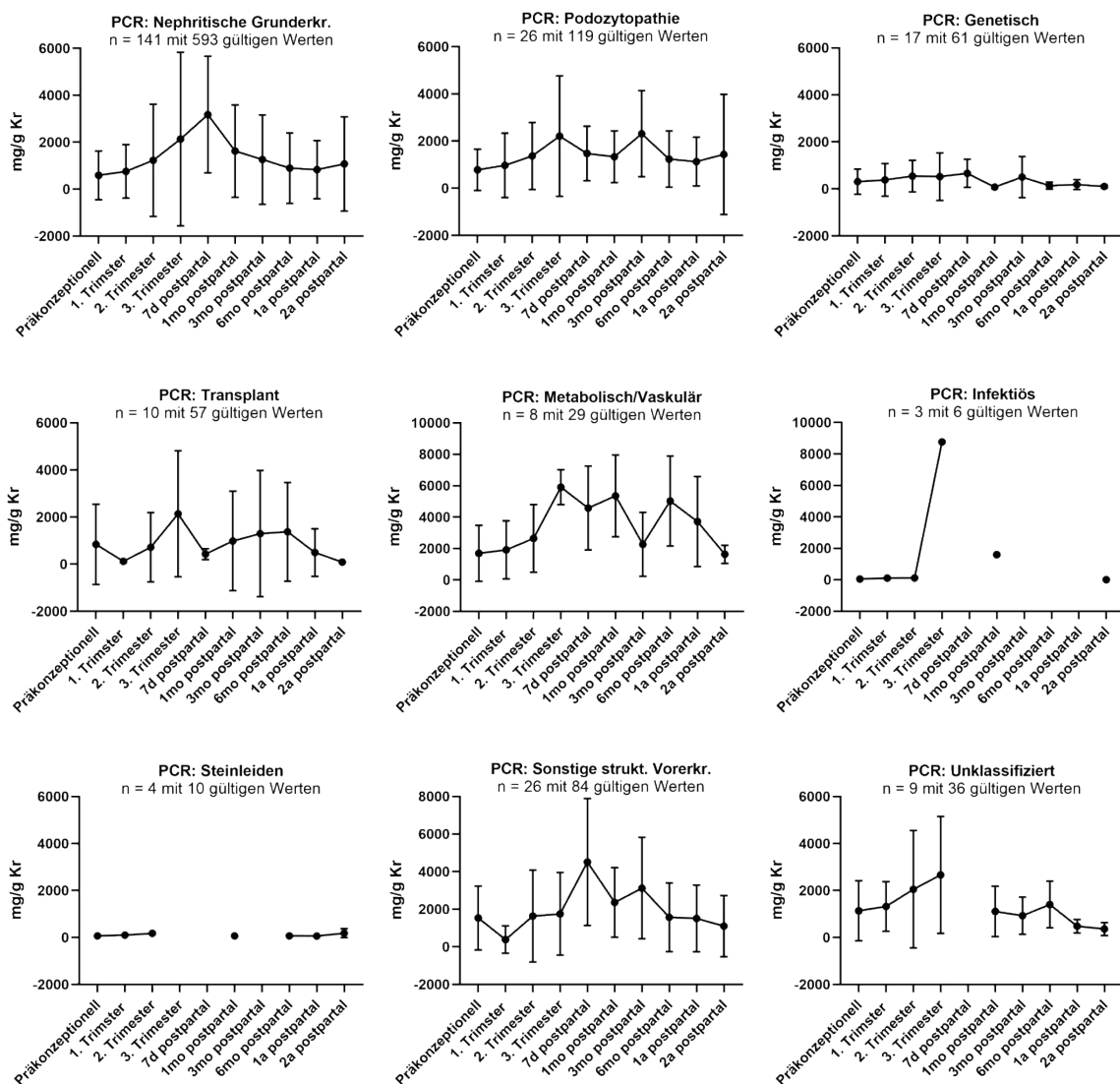


Abbildung 9: Verlauf der PCR-Werte in den pathogenetischen Gruppen (Mittelwert \pm SD)

Die Beobachtung aus dem Gesamtverlauf zeigt sich in variierender Ausprägung auch in den pathogenetischen Gruppen.

Zwischen Patientinnen mit nephritischer Grunderkrankung und Patientinnen mit Podozytopathie fällt auf, dass der nephritische Verlauf steiler und stärker ansteigt – Hier erreicht die Proteinurie kurz nach der Geburt ein Maximum von 3177 (\pm 2485) mg/g Kreatinin, während es im Verlauf der Podozytopathien 2311 (\pm 1824) mg/g Kreatinin sind. Letzteres wird zudem, nach zwischenzeitlichem Absinken, erst drei Monate nach der Geburt erreicht. Ihren Tiefpunkt von 829 (\pm 1241) mg/g Kreatinin bzw. 1127 (\pm 1034) mg/g Kreatinin zeigen beide Gruppen ein Jahr nach der Geburt. Zwei Jahre postpartal liegt die Proteinurie bei beiden Gruppen noch leicht über dem Ausgangsniveau.

Die Proteinurie von Patientinnen mit genetisch bedingter Grunderkrankung zeigt kaum nennenswerte Veränderungen und im Vergleich zu den Patientinnen mit nephritischer Grunderkrankung und Podozytopathie in absoluten Werten eine geringere Proteinurie.

Bei nierentransplantierten Patientinnen zeigt die Proteinurie einen frühen Anstieg respektive im zweiten und dritten Trimester auf maximal 2137 (\pm 2675) mg/g Kreatinin. Darauf folgt ein baldiger Abfall der Proteinurie unmittelbar postpartal auf 428 (\pm 228) mg/g Kreatinin. Der Tiefpunkt zwei Jahre nach der Geburt liegt hier mit 92 (\pm 10) mg/g Kreatinin deutlich unterhalb des Ausgangsniveaus.

In den übrigen Gruppen („Metabolisch/Vaskulär“, „Infektiös“, „Steinleiden“ und „Unklassifiziert“) ist aufgrund der niedrigen Patientinnenzahl eine Interpretation schwierig. Diese Gruppen sowie aufgrund ihrer Heterogenität auch die Gruppe „Sonstige strukt. Vorerkr.“ wurden folglich von den weiteren Analysen ausgenommen.

3.2.1.3 Albumin-Kreatinin-Ratio

3.2.1.3.1 ACR-Verlauf aller Patientinnen

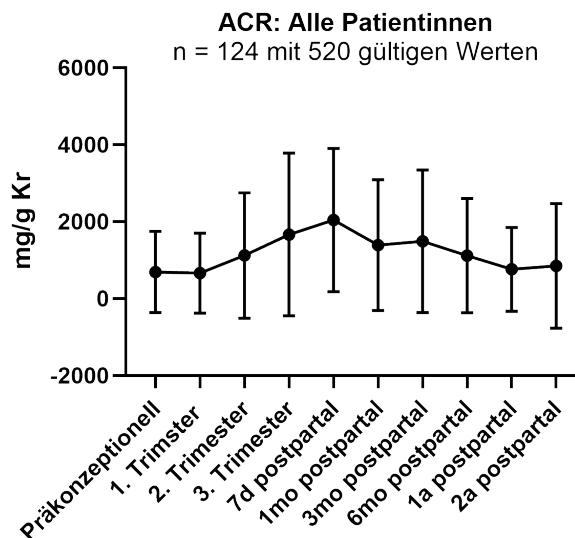


Abbildung 10: Verlauf der ACR-Werte für alle Patientinnen (Mittelwert \pm SD)

Die Albuminurie-Daten folgen in ihrem Verlauf dem Trend der Gesamt-Proteinurie-Daten. Vor der Schwangerschaft beträgt die Albuminurie 691 (\pm 1057) mg/g Kreatinin. Es zeigt sich ein im zweiten Trimester beginnender Anstieg, welcher sieben Tage postpartal ein Maximum von 2042 (\pm 1864) mg/g Kreatinin erreicht. Im Anschluss erholt sich die Albuminurie wieder deutlich, liegt jedoch zwei Jahre nach der Geburt mit 848 (\pm 1620) mg/g Kreatinin leicht über dem Ausgangsniveau von vor der Schwangerschaft.

3.2.1.3.2 ACR-Verlauf in den pathogenetischen Gruppen

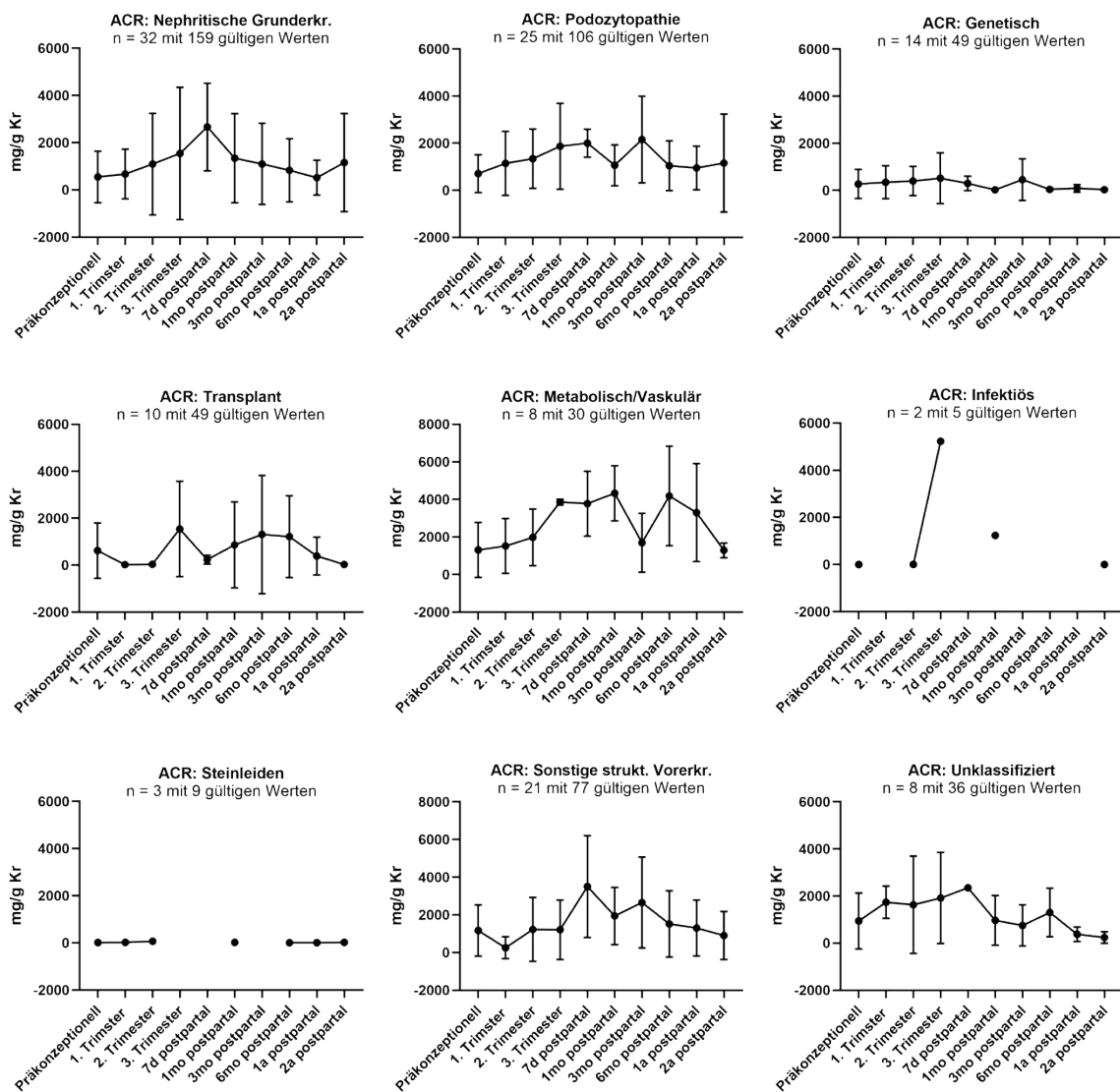


Abbildung 11: Verlauf der ACR-Werte in den pathogenetischen Gruppen (Mittelwert \pm SD)

Aufgrund der kleinen n-Zahlen bei fehlenden Werten sind in den pathogenetischen Gruppen erhebliche Schwankungen in den Verläufen festzustellen.

Im Vergleich zwischen Patientinnen mit nephritischer Grunderkrankung und Podozytopathien zeigt der Verlauf in Patientinnen mit nephritischer Grunderkrankung einen späteren, steileren und stärkeren Anstieg – Hier erreicht die Albuminurie kurz nach der Geburt ein Maximum von 2667 (\pm 1855) mg/g Kreatinin, während sich im Verlauf in Patientinnen mit Podozytopathien ein Wert von 2158 (\pm 1839) mg/g Kreatinin zeigt. Letzterer wird zudem erst drei Monate nach der Geburt erreicht. Den Tiefpunkt von 517 (\pm 736) bzw. 951 (\pm 927) mg/g Kreatinin erreichen beide Gruppen ein Jahr nach der Geburt.

Zwei Jahre postpartal liegt die Albuminurie bei den Patientinnen beider Gruppen über dem Ausgangsniveau.

Die Albuminurie von Patientinnen mit genetisch bedingter Grunderkrankung zeigt kaum nennenswerte Veränderungen und im Vergleich zu den Patientinnen mit nephritischer Grunderkrankung und Podozytopathie in absoluten Werten eine geringere Albuminurie.

Die ACR von nierentransplantierten Patientinnen zeigt einen frühen Anstieg von 34 (\pm 39) mg/g Kreatinin im zweiten auf 1546 (\pm 2027) mg/g Kreatinin im dritten Trimester. Zwei Jahre postpartal liegen die Werte der Albuminurie hier unter dem Ausgangsniveau.

Generell gibt die deskriptive Übersicht einen Eindruck über den Verlauf von eGFR, PCR und ACR. Aufgrund der Anzahl an erhebbaren Werten und der sich daraus ergebenden statistischen Aussagekraft wurde beschlossen, die folgenden statistischen Erhebungen auf die Werte eGFR und Proteinurie zu beschränken, sowie nur Gruppen mit mindestens zehn Patientinnen und mindestens 50 gültigen Werten in die testende Statistik einzuschließen.

3.2.2 Entwicklung der eGFR & PCR in Bezug auf die Schwangerschaft im Langzeitverlauf

Die Entwicklung der Nierenfunktion nach der Schwangerschaft im Langzeitverlauf ist von besonderer Wichtigkeit für Patientinnen mit vorbestehender Nierenerkrankung. Um den Einfluss einer Schwangerschaft auf die Nierenfunktion zu evaluieren, wurden im Folgenden eGFR und Proteinurie vor der Schwangerschaft mit den Werten ein bis zwei Jahre nach der Geburt („(Spät)Postpartal“) innerhalb der Population verglichen. Dies erfolgte sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch aufgeteilt in die verschiedenen pathogenetischen Gruppen.

3.2.2.1 eGFR

3.2.2.1.1 Entwicklung der eGFR aller Patientinnen

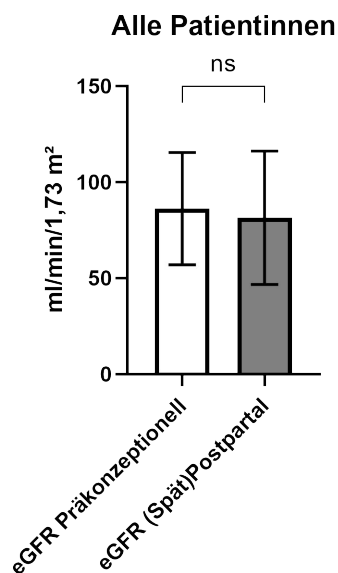


Abbildung 12: Entwicklung der eGFR des gesamten Patientinnenkollektivs (Mittelwert ± SD)

Für die gesamte Studienpopulation liegt die eGFR vor der Schwangerschaft bei 86,20 (± 29,24) ml/min/1,73m² und nach ein bis zwei Jahren bei 81,46 (± 34,71) ml/min/1,73m². Es zeigte sich ein Absinken der eGFR von -4,75 (± 20,90) ml/min/1,73m², was mit einem p-Wert von 0,0657 ein knapp nicht signifikantes Ergebnis darstellt.

3.2.2.1.2 Entwicklung der eGFR in den pathogenetischen Gruppen

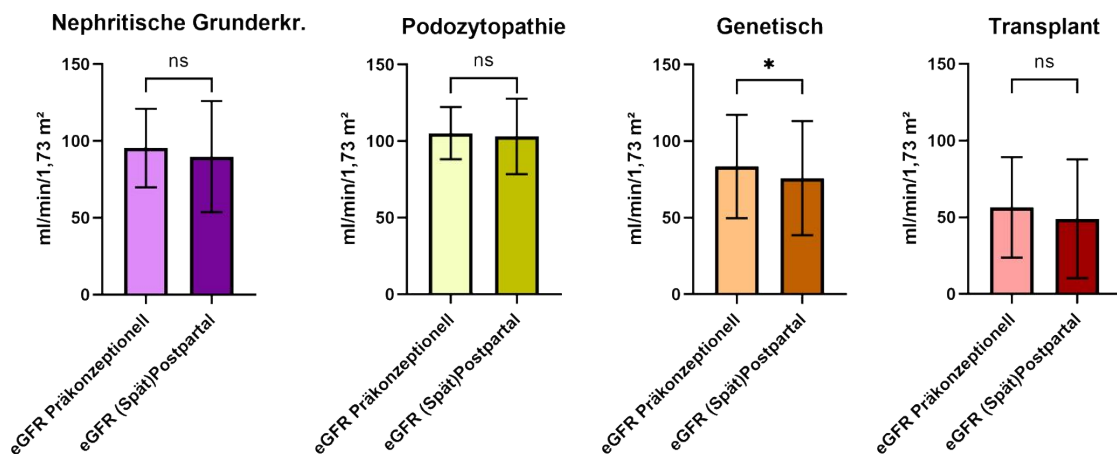


Abbildung 13: Entwicklung der eGFR in den pathogenetischen Gruppen (Mittelwert \pm SD. *p <0,05)

Bei Patientinnen mit nephritischer Grunderkrankung zeigt sich keine signifikante Änderung der eGFR. Es fand sich mit einem p-Wert von 0,6446 eine nicht signifikante Minderung um $-5,60 (\pm 27,86)$ ml/min/1,73m². Vor der Schwangerschaft liegt die eGFR bei $95,42 (\pm 25,56)$ ml/min/1,73m² und zum späten Zeitpunkt nach der Schwangerschaft bei $89,82 (\pm 36,13)$ ml/min/1,73m².

Auch in der Gruppe mit Podozytopathien zeigt sich mit einem p-Wert von 0,8900 kein signifikantes Ergebnis und eine Änderung von $-2,07 (\pm 18,55)$ ml/min/1,73m². Vor der Schwangerschaft liegt bei diesen Patientinnen die eGFR bei $105,22 (\pm 17,08)$ ml/min/1,73m² und nach ein bis zwei Jahren bei $103,15 (\pm 24,72)$ ml/min/1,73m².

In der Gruppe mit genetisch bedingter Vorerkrankung sinkt die eGFR von $83,43 (\pm 33,75)$ ml/min/1,73m² vor der Schwangerschaft auf $75,82 (\pm 37,25)$ ml/min/1,73m² zum späten Zeitpunkt nach der Schwangerschaft. Die statistische Berechnung ergab mit einem p-Wert von 0,0371 eine signifikante Minderung um $-7,61 (\pm 11,05)$ ml/min/1,73m².

Nierentransplantierte Patientinnen zeigen eine Minderung von $-7,34 (\pm 27,39)$ ml/min/1,73m², welche mit einem p-Wert von 0,3594 statistisch nicht signifikant ist. Vor der Schwangerschaft liegt die eGFR bei $56,41 (\pm 32,75)$ ml/min/1,73m² und ein bis zwei Jahre postpartal bei $49,07 (\pm 38,73)$ ml/min/1,73m².

3.2.2.2 Protein-Kreatinin-Ratio

3.2.2.2.1 Entwicklung der PCR-Werte aller Patientinnen

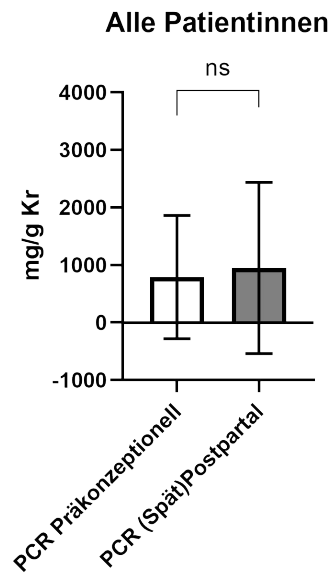


Abbildung 14: Entwicklung der PCR-Werte des gesamten Patientinnenkollektivs (Mittelwert \pm SD)

Für das gesamte Patientinnenkollektiv liegt die Ausgangsproteinurie bei 700 (\pm 1021) mg/g Kreatinin und zum späten Zeitpunkt nach der Schwangerschaft bei 861 (\pm 1416) mg/g Kreatinin. Es zeigt sich eine Änderung von 161 (\pm 1233) mg/g Kreatinin, bei einem p-Wert von 0,6517 und somit fehlender statistischer Signifikanz.

3.2.2.2.2 Entwicklung der PCR-Werte in den pathogenetischen Gruppen

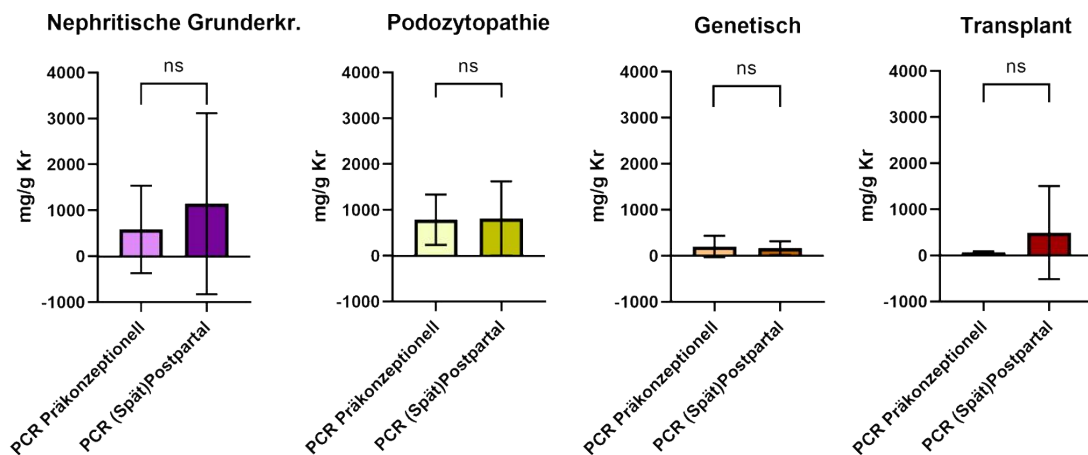


Abbildung 15: Entwicklung der PCR-Werte in den pathogenetischen Gruppen (Mittelwert \pm SD)

Patientinnen mit nephritischer Grunderkrankung zeigen mit einem p-Wert von 0,0759 einen Anstieg der Proteinurie von 558 (\pm 1717) mg/g Kreatinin. Vor der Schwangerschaft liegen

die Werte bei 586 (\pm 954) mg/d Kreatinin gegenüber 1144 (\pm 1969) mg/g Kreatinin ein bis zwei Jahre nach der Geburt.

In der Gruppe mit Podozytopathien liegt die Proteinurie vor der Schwangerschaft bei 787 (\pm 549) mg/g Kreatinin und zum späten Zeitpunkt postpartal bei 811 (\pm 810) mg/g Kreatinin. Die statistische Berechnung ergibt bei einem p-Wert von 0,6772 eine nicht signifikante Änderung von 24 (\pm 646) mg/g Kreatinin.

Patientinnen mit genetisch bedingter Vorerkrankung zeigen eine Änderung der Proteinurie von -36 (\pm 308) mg/g Kreatinin, bei einem p-Wert von 0,6875. Vor der Schwangerschaft liegen die Werte bei 201 (\pm 232) mg/g Kreatinin und ein bis zwei Jahre postpartal bei 165 (\pm 148) mg/g Kreatinin.

Bei nierentransplantierten Patientinnen sehen wir vor der Schwangerschaft PCR-Werte von 68 (\pm 19) mg/g Kreatinin gegenüber 495 (\pm 1011) mg/g Kreatinin spät postpartal. Die Änderung um 427 (\pm 1021) mg/g Kreatinin ist bei einem p-Wert von 0,5625 nicht signifikant.

3.2.3 Entwicklung der eGFR & PCR zwischen den Gruppen

Um die Nierenfunktion in Bezug auf die Schwangerschaft, gemessen an eGFR und PCR, zwischen den pathogenetischen Gruppen zu vergleichen, wurden diese Werte zu den Zeitpunkten „Präkonzeptionell“, „1. Trim“, „(Früh)Postpartal“ und „(Spät)Postpartal“ einander gegenübergestellt. Es wurde untersucht, wie sich die Ausgangswerte der verschiedenen Gruppen zueinander verhalten und ob sich dieses Verhältnis über den Verlauf des Beobachtungszeitraumes ändert.

3.2.3.1 eGFR

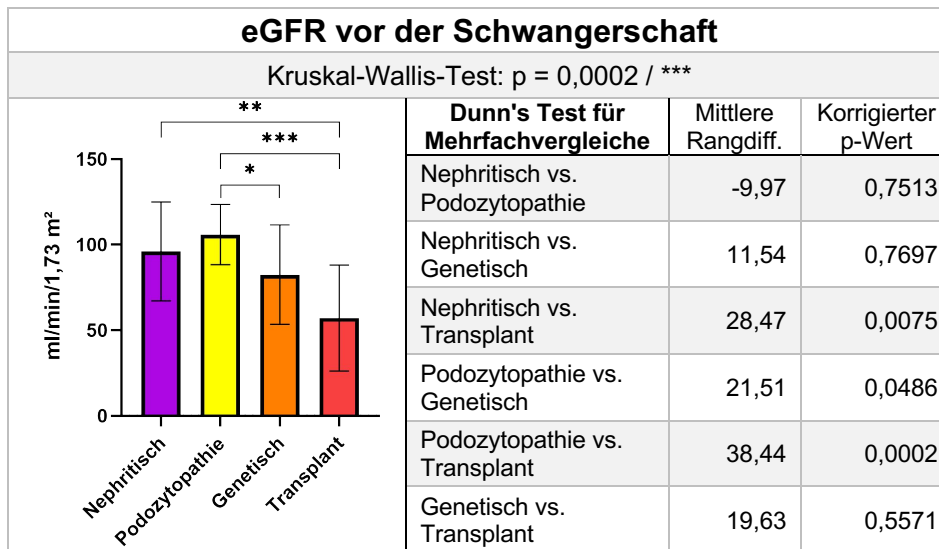


Tabelle 4: Vergleich der eGFR vor der Schwangerschaft zwischen den Gruppen (Mittelwert \pm SD. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

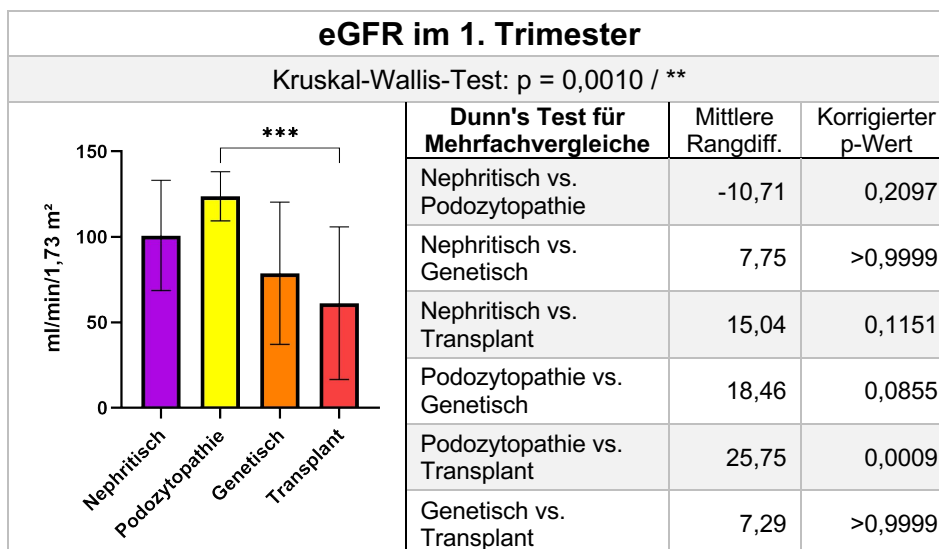


Tabelle 5: Vergleich der eGFR im ersten Trimester zwischen den Gruppen (Mittelwert \pm SD. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

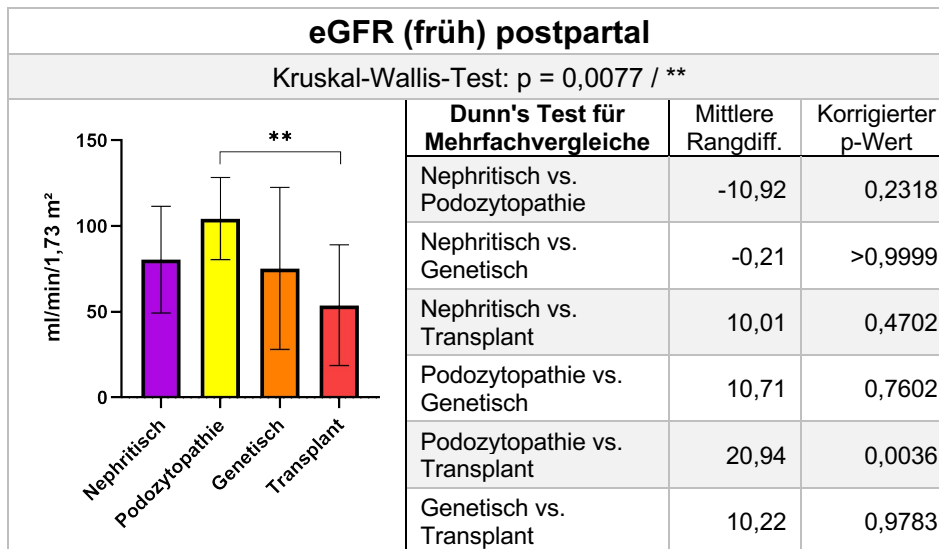


Tabelle 6: Vergleich der eGFR kurz nach Schwangerschaft zwischen den Gruppen (Mittelwert \pm SD. ** $p < 0,01$)

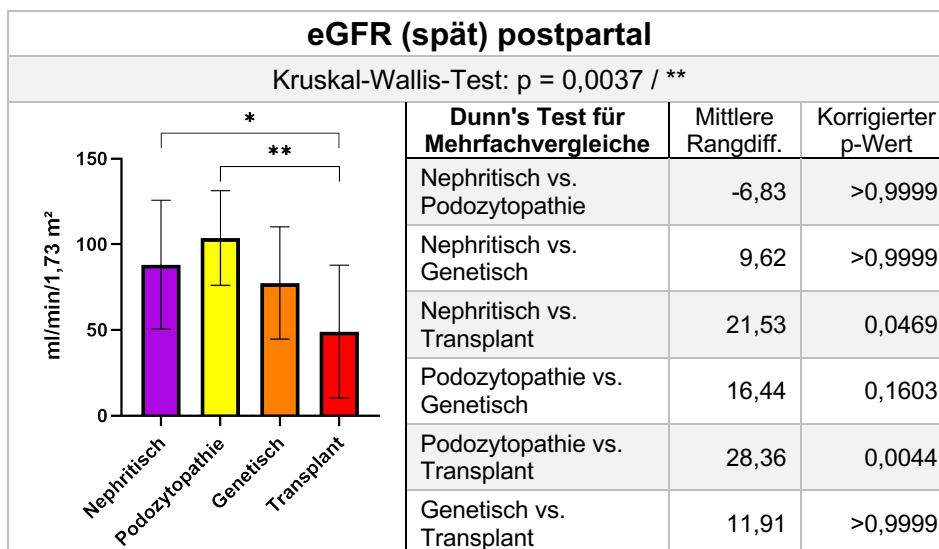


Tabelle 7: Vergleich der eGFR spät nach Schwangerschaft zwischen den Gruppen (Mittelwert \pm SD. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$)

Es zeigen sich zu allen vier Testzeitpunkten signifikante Kruskal-Wallis-Tests und somit Unterschiede in der eGFR der Gruppen. Es zeigt sich die eGFR bei Patientinnen mit genetischer Grunderkrankung im Vergleich zu Patientinnen mit Podozytopathie präkonzeptionell signifikant niedriger. Nierentransplantierte Patientinnen zeigen von Beginn an eine niedrigere eGFR im Vergleich zu den anderen Gruppen. Dieser Unterschied ist im Vergleich zu Patientinnen mit nephritischer Grunderkrankung und Podozytopathie statistisch signifikant, wobei die Signifikanz zu Patientinnen mit Podozytopathie bis zum späten Zeitpunkt innerhalb des Beobachtungszeitraumes bestehen bleibt. Zum Ende des Beobachtungszeitraumes zeigt sich diese auch wieder zwischen Nierentransplantierten und Patientinnen mit nephritischer Grunderkrankung.

3.2.3.2 Protein-Kreatinin-Ratio

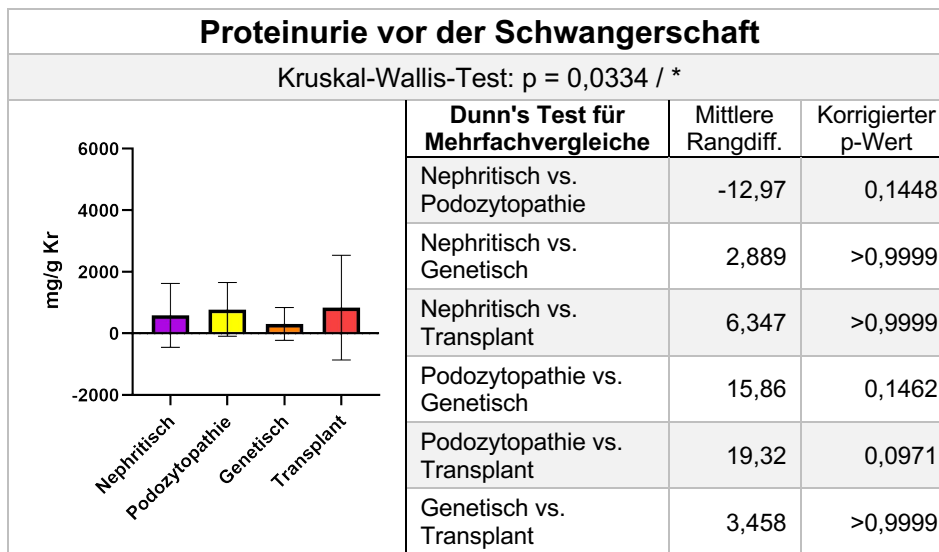


Tabelle 8: Vergleich der PCR-Werte vor der Schwangerschaft zwischen den Gruppen (Mittelwert \pm SD. * $p < 0,05$)

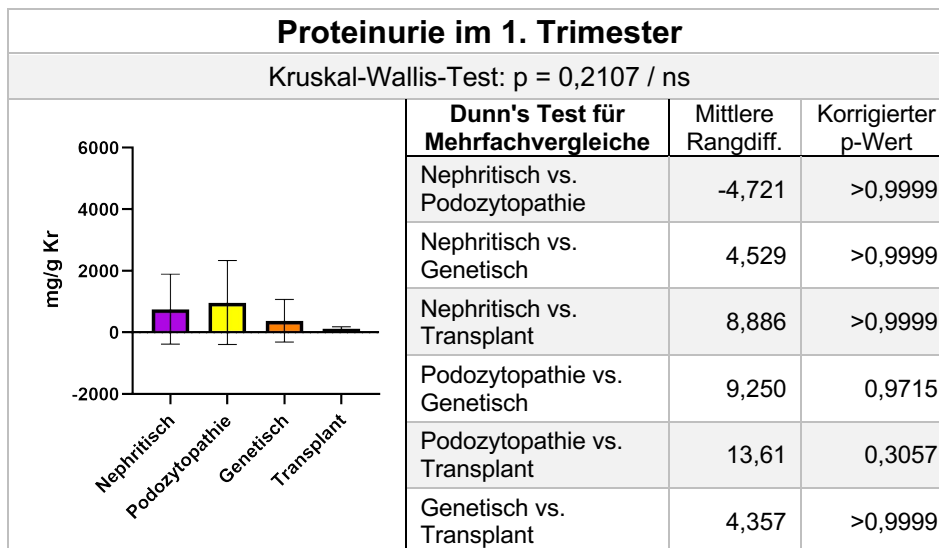


Tabelle 9: Vergleich der PCR-Werte im ersten Trimester zwischen den Gruppen (Mittelwert \pm SD)

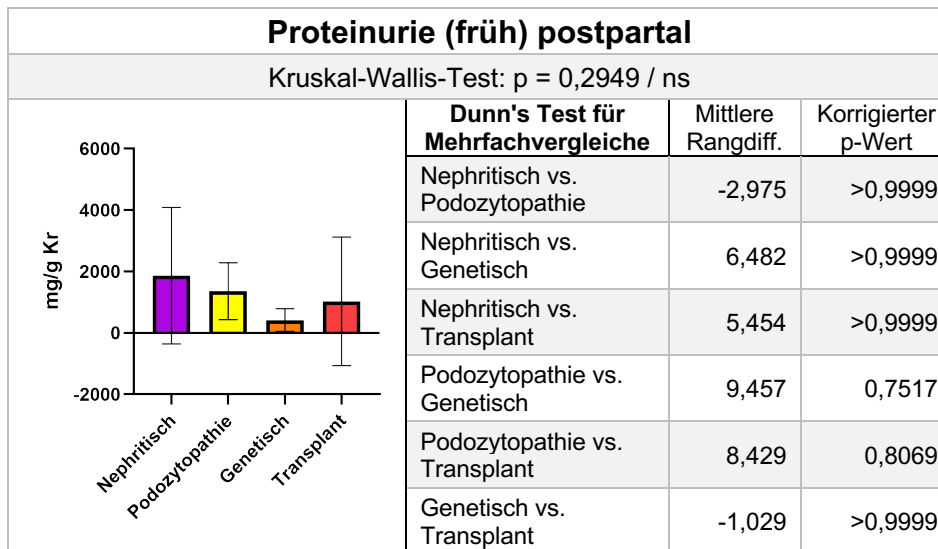


Tabelle 10: Vergleich der PCR-Werte kurz nach Schwangerschaft zwischen den Gruppen (Mittelwert \pm SD)

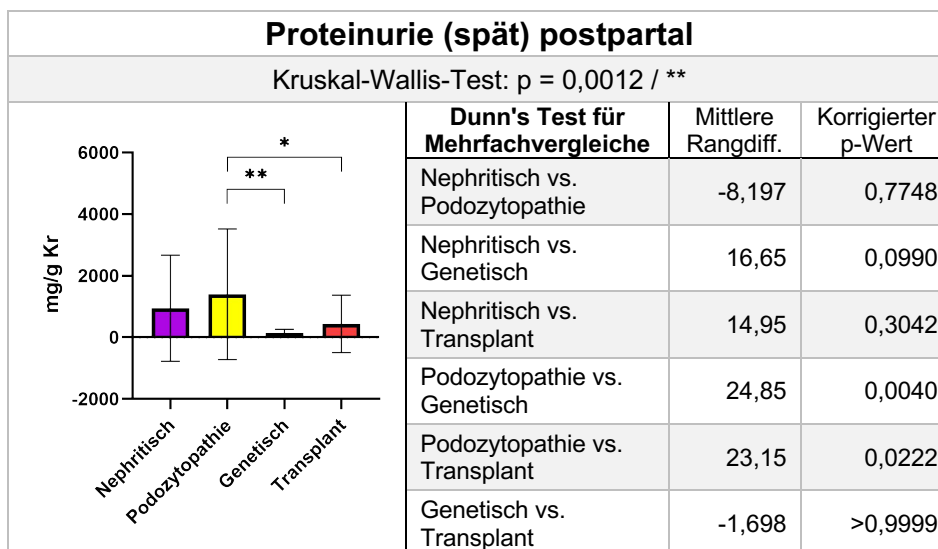


Tabelle 11: Vergleich der PCR-Werte spät nach Schwangerschaft zwischen den Gruppen (Mittelwert \pm SD. *p <0,05; **p <0,01)

Für die Proteinurie zeigen sich ausschließlich zum späten Zeitpunkt nach der Geburt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen im Speziellen. Patientinnen mit Podozytopathie zeigen hier, im Vergleich zu genetisch vorerkrankten und nierentransplantierten Patientinnen, eine statistisch signifikant höhere Proteinurie. Überdies zeigen sich im Beobachtungszeitraum keine statistisch signifikanten Unterschiede.

3.2.4 Entwicklung der eGFR in Abhängigkeit der präkonzeptionellen Nierenfunktion

In diesem Kapitel wurde die Veränderung der eGFR in Bezug auf die Schwangerschaft im Langzeitverlauf stratifiziert anhand der Ausgangs-eGFR sowie Ausgangsalbuminurie betrachtet. Die Unterteilung für die eGFR erfolgte dabei anhand der KDIGO Stadien G1 bis G5, wobei sich in der Kohorte keine Patientinnen mit Ausgangsstadium G4 fanden. Die Einteilung der Albuminurie erfolgte anhand der KDIGO Stadien A1 bis A3. Verglichen wurde, wie in Kapitel 3.2.2, der Zeitpunkt vor der Konzeption mit dem späten Zeitraum, ein bis zwei Jahre, nach der Geburt. Die testende Statistik ergab keine Signifikanz.

3.2.4.1 eGFR-stratifizierte Entwicklung der eGFR

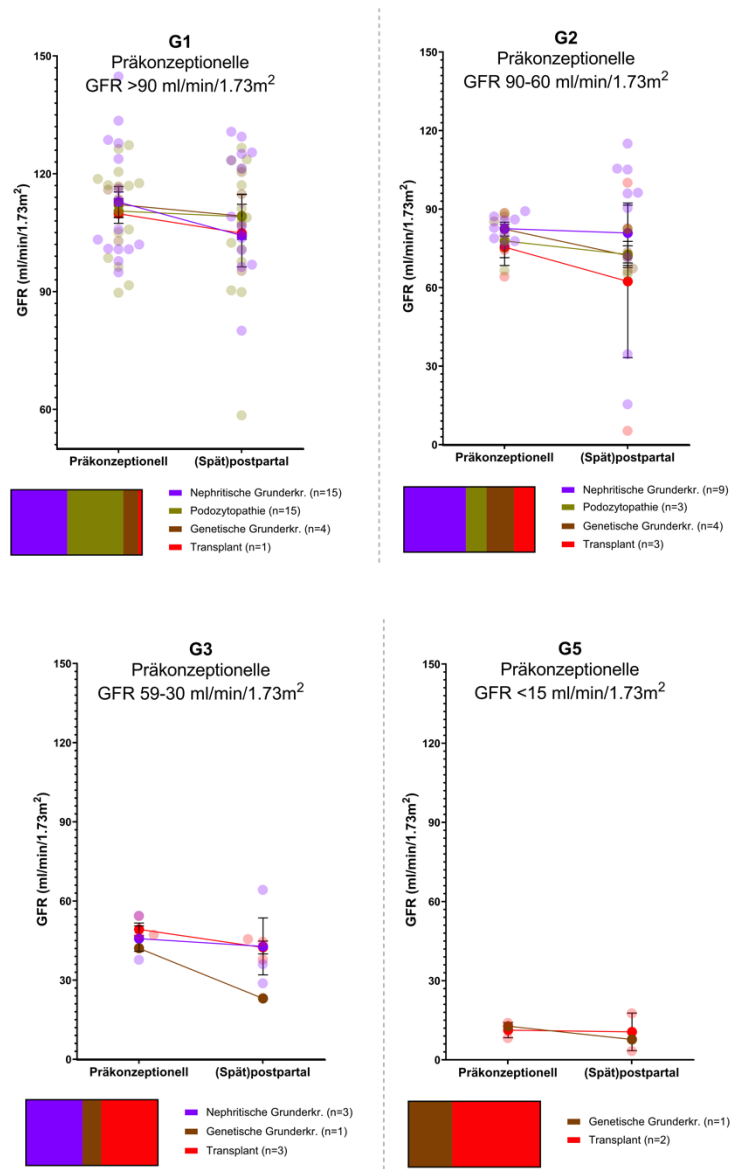


Abbildung 16: eGFR-stratifizierte Entwicklung der Nierenfunktion (Mittelwert ± SD)

Stratifiziert anhand der Ausgangs-eGFR zeigt sich, dass der Anteil der Patientinnen mit Podozytopathie mit steigendem CKD-Stadium abnimmt. So macht diese Gruppe im CKD-Stadium G2, also eGFR 90-60 ml/min/1,73m², noch 15,79% aus, bevor ab Stadium G3, also eGFR 59-30 ml/min/1,73m², keine Patientinnen dieser pathogenetischen Gruppe mehr vorkommen. Der Anteil der Patientinnen mit nephritischer Grunderkrankung hingegen nimmt von 42,86% in Stadium G1 zunächst auf 47,34% in Stadium G2 zu, bevor der Anteil in Stadium G3 geringer wird und die Patientinnengruppe in Stadium G5, also eGFR <15 ml/min/1,73m², nicht mehr vorkommt. Der Anteil nierentransplantierten Patientinnen dagegen nimmt von 2,86% in Stadium G1 stetig zu, bis diese Gruppe in Stadium G5 mit 66,67% den größten Anteil ausmacht. Der Anteil genetisch vorerkrankter Patientinnen ist tendenziell ebenfalls zunehmend über alle Stadien im Bereich von 11,43% bis 33,33%.

Unabhängig der renalen Grunderkrankung nimmt die Abnahme der eGFR im Mittelwert mit zunehmendem Stadium zu. So liegt die mittlere eGFR-Minderung bei einer Ausgangs-eGFR >90 ml/min/1,73m² bei -4,75 (± 22,45) ml/min/1,73m². Im CKD-Stadium G2 sind es -5,79 (± 29,27) ml/min/1,73m² und im Stadium G3 -6,91 (± 9,84) ml/min/1,73m². Im Stadium G5 hingegen ist die Abnahme mit -2,10 (± 10,34) ml/min/1,73m² geringer, wobei hier die Gesamtzahl der Patientinnen sehr niedrig war.

Zusätzlich unterteilt nach renaler Grunderkrankung betrachtet, fällt auf, dass Patientinnen mit nephritischer Grunderkrankung in Stadium G1 und nierentransplantierte Patientinnen in Stadium G2 etwas deutlichere eGFR-Verluste als die übrigen Gruppen zeigen.

3.2.4.2 ACR-stratifizierte Entwicklung der eGFR

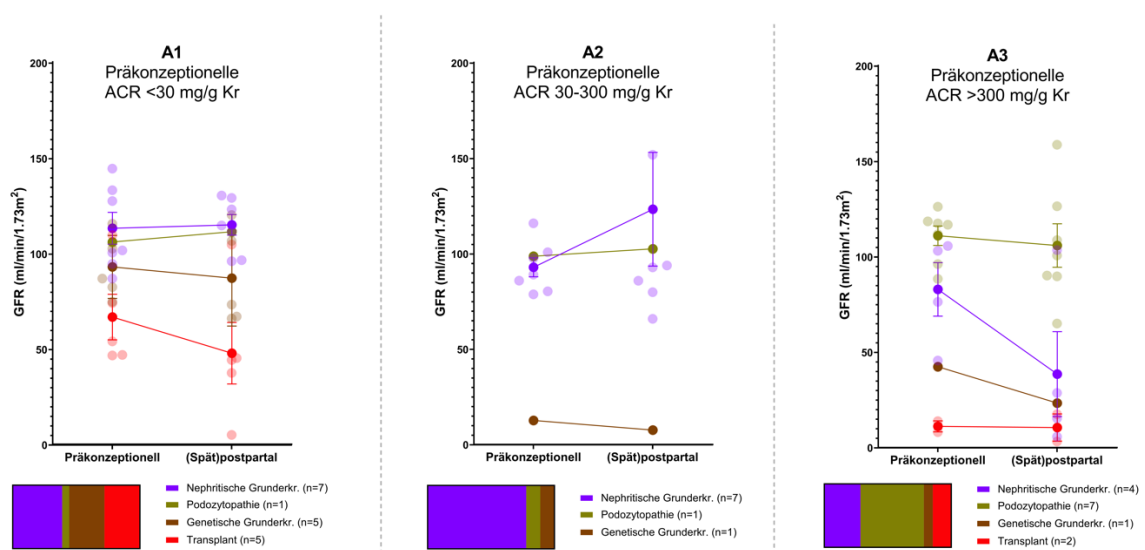


Abbildung 17: ACR-stratifizierte Entwicklung der Nierenfunktion (Mittelwert ± SD)

Stratifiziert anhand der Ausgangsalbuminurie zeigt sich, dass der Anteil an Patientinnen mit Podozytopathie von 5,56% in Stadium A1, also <30 mg/g Kreatinin, bis auf 50,00% in Stadium A3, also >300 mg/g Kreatinin, zunimmt. Zugleich nimmt der Anteil an Patientinnen mit genetisch bedingter Grunderkrankung von 27,78% in Stadium A1 konstant auf 7,14% in Stadium A3 ab. Ebenso nimmt der Anteil nierentransplantierte Patientinnen von 27,78% in Stadium A1 auf 14,29% in Stadium A3 ab. Der Anteil an Patientinnen mit nephritischer Grunderkrankung zeigt keinen eindeutigen Trend und hat den größten Anteil im Stadium A2, also 30-300 mg/g Kreatinin, mit 77,78%.

Unabhängig der renalen Grunderkrankung nimmt die Abnahme der eGFR im Mittelwert mit steigender Albuminurie zu. So liegt der mittlere eGFR-Verlust bei Patientinnen mit Ausgangsalbuminurie vom Stadium A1 bei $-5,88 (\pm 19,56)$ ml/min/1,73m² und im Stadium A3 bei $-16,69 (\pm 32,25)$ ml/min/1,73m².

Unterteilt nach renaler Grunderkrankung zeigt sich, dass Patientinnen mit Podozytopathie unabhängig vom Ausgangsstadium der Albuminurie kaum Einbußen der eGFR haben. So erfolgt die maximale eGFR-Minderung in dieser pathogenetischen Gruppe bei Patientinnen mit Ausgangsstadium A3 von $110,90 (\pm 13,51)$ ml/min/1,73m² auf $105,77 (\pm 30,07)$ ml/min/1,73m². Bei Patientinnen mit nephritischer Grunderkrankung zeigt sich dagegen, dass bei niedrigem Stadium der Albuminurie zu Beginn der Schwangerschaft die eGFR stabil bleibt, während sie bei hohen Ausgangswerten der Albuminurie deutlich absinkt. So fällt sie bei Patientinnen mit Ausgangsstadium A3 in dieser pathogenetischen Gruppe von $82,82 (\pm 28,04)$ ml/min/1,73m² auf $38,43 (\pm 44,47)$ ml/min/1,73m². Genetisch vorerkrankte Patientinnen zeigen unabhängig der Albuminurie zum Ausgangszeitpunkt stets einen Verlust der eGFR. Nierentransplantierte Patientinnen zeigen in dieser Darstellung bereits bei niedriger Ausgangsalbuminurie starke Verluste der eGFR. So fällt die eGFR hier am deutlichsten von $66,56 (\pm 26,71)$ ml/min/1,73m² auf $47,64 (\pm 36,03)$ ml/min/1,73m². Allerdings kommen in Stadium A2 keine Patientinnen dieser pathogenetischen Gruppe vor und die nierentransplantierten Frauen mit Ausgangsstadium A3 hatten bereits nur noch eine geringe Restnierenfunktion.

4 Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurde untersucht, welche Auswirkungen eine Schwangerschaft bei vorbestehender Nierenerkrankung auf die Entwicklung der Nierenfunktion, insbesondere im Langzeitverlauf, hat.

Hierzu wurden Daten über den Zeitraum der Schwangerschaft bis zwei Jahre postpartum von 128 Frauen mit 180 Schwangerschaften gesammelt. Die eingeschlossenen Patientinnen waren im Mittel 30 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter war in der Vergleichsliteratur in etwa ähnlich, zwischen 27 und 31 Jahren, wohingegen das Follow-Up zwischen einem Monat und bis zu 20 Jahren variierte (66,69,74–82).

Unser Patientinnenkollektiv zeigte sich heterogen bezüglich der renalen Grunderkrankung (siehe Tabelle 3), wobei den größten Anteil Grunderkrankungen aus dem nephritischen Formenkreis (21,8%) und Podozytopathien (14,8%) darstellten. Publierte Arbeiten unterschieden sich hinsichtlich der renalen Grunderkrankungen der Patientinnen. Imbasciati et al. (75) hatten eine Verteilung von 40,8% glomerulärer, 28,6% tubulointerstitieller, 14,3% polyzystischer und 16,3% sonstiger Vorerkrankungen. Bei Jones et al. (76) lagen 51% glomeruläre und 49% tubulointerstitielle Grunderkrankungen vor und bei Bharti et al. (66) war die Verteilung zu ersterer Studie fast ident, wobei weniger tubulointerstitielle und stattdessen 10% hypertensive und 2,5% diabetische Nephropathien vorkamen. Zhang et al. (74) legten in ihrer Meta-Analyse keine genaue Verteilung der Grunderkrankungen der Patientinnen dar, hielten aber fest, dass in den meisten der eingeschlossenen Arbeiten ausschließlich oder vorwiegend Frauen mit IgA-Nephropathie vorkamen.

Weitere Vergleichsliteratur bezog sich auf Krankheitsgruppen, wie im Falle von Surian et al. (78) auf glomeruläre Erkrankungen oder wie im Falle von Studd et al. (81) auf Patientinnen mit nephrotischem Syndrom bei histologisch gesicherter renaler Grunderkrankung. Übrige Arbeiten untersuchten spezifisch Patientinnen einzelner renaler Grunderkrankungen wie IgA-Nephropathie, LN, membranöse GN oder ADPKD sowie nierentransplantierte Patientinnen (69,77,79,80,82).

Das von uns herangezogene Serumkreatinin und die eGFR zur Bestimmung der Nierenfunktion wurde so auch in der bestehenden Literatur verwendet. Die Proteinurie hingegen wurde nur in zwei publizierten Arbeiten in vergleichbarem Maße betrachtet, weshalb hier eine Lücke in unserem Verständnis vorliegt.

Bezüglich der eGFR fand sich für das gesamte Patientinnenkollektiv, ausgehend von den Werten vor der Schwangerschaft, zunächst ein Anstieg, welcher auf die physiologische

Zunahme des renalen Blutflusses im Rahmen der Schwangerschaft zurückzuführen sein könnte. Der Höhepunkt wurde im zweiten Trimester erreicht. Anschließend, im dritten Trimester, folgte ein Absinken mit Tiefpunkt unmittelbar postpartal, welcher sich, im Verlauf in Teilen wieder erholte. Zum Ende der Nachbeobachtungszeit lag die eGFR dennoch unter den Ausgangswerten vor der Schwangerschaft. In Abhängigkeit der Nierenfunktion zu Beginn der Schwangerschaft zeigte sich zudem, dass mit steigendem CKD-Stadium, sowohl gemessen anhand der eGFR als auch anhand der Albuminurie, die schwangerschaftsassozierte Nierenfunktionsverschlechterung zunahm. Ebenso sahen Bharti et al. (66), dass der Anteil derer Patientinnen, welche sich durch eine Schwangerschaft um mindestens ein CKD-Stadium verschlechterten, mit steigendem Ausgangsstadium der CKD anstieg – Dies wurde allerdings nur bis sechs Wochen postpartum verfolgt. Zhang et al. (74) schlossen in ihrer Arbeit hauptsächlich Patientinnen mit nur leicht verminderter Nierenfunktion ein. Dabei fanden sie keinen Unterschied im renalen Outcome zwischen CKD-Patientinnen, welche eine Schwangerschaft durchmachten und der Kontrollgruppe ohne Schwangerschaft – Weder direkt postpartal noch im Rahmen des Follow-Up von im Mittel fünf Jahren (74). In der Arbeit von Imbasciati et al. (75) zeigten besonders die Frauen mit sowohl bereits stark verminderter GFR als auch starker vorbestehender Proteinurie einen signifikanten schwangerschaftsassozierten Anstieg des Serumkreatinins. Das mediane Follow-Up lag hier bei 37 Monaten, in welchem zusätzlich 15 Frauen dialysepflichtig wurden und fünf Frauen eine 50%ige Reduktion der Nierenfunktion zeigten (75). Jones et al. (76) fanden bei Patientinnen mit vorbestehender moderater bis schwerer CKD eine schwangerschaftsbedingte Verschlechterung der Nierenfunktion – 43% der Frauen zeigten ein GFR-Minderung, welche im Follow-Up von sechs Monaten in 31% der Fälle stabil blieb, in 10% der Fälle weiter sank und sich in 8% der Fälle erholte. Zusammenfassend zeigt sich, dass schwangere Frauen mit vorbestehender Nierenerkrankung, in Abhängigkeit der Ausgangsnierenfunktion, nicht nur kurzfristig, sondern auch im Langzeitverlauf verstärkt gefährdet sind eine Verschlechterung der Nierenfunktion zu erleiden.

Um zu überprüfen, wie sich die Ausprägung dessen je nach Grunderkrankung verhält, erfolgte die Unterteilung in pathogenetische Gruppen. Dabei zeigte sich zunächst, dass nierentransplantierte Patientinnen die Gruppe mit der niedrigsten eGFR zu Beginn der Schwangerschaft waren, während Patientinnen mit Podozytopathie die Gruppe mit der besten Ausgangs-eGFR darstellten. Letztere wiesen zugleich besonders häufig eine hohe ACR zum Beginn des Beobachtungszeitraumes auf. Dennoch zeigte diese Gruppe, selbst bei starker präkonzeptioneller Albuminurie, eine Erholung der eGFR zum Ende des Follow-Up

bis auf das Niveau der Ausgangswerte. Ebenso zeigten Studd et al. (81) bei Frauen mit MPGN, MCGN und membranöser GN in einer Nachbeobachtungszeit von einem bis zehn Jahren keine Progression der Grunderkrankung.

Hingegen fand sich bei Patientinnen mit Grunderkrankung aus dem nephritischen Formenkreis, genetisch bedingter Grunderkrankung sowie nierentransplantierten Patientinnen ein bis zwei Jahre postpartal noch eine verminderte oder fallende eGFR. Bei Patientinnen mit nephritischer Grunderkrankung zeigte sich, stratifiziert anhand der Ausgangsalbuminurie, dass ein schwangerschaftsassoziierter eGFR-Verlust vor allem dann auftritt, wenn zu Beginn der Schwangerschaft bereits eine starke Albuminurie vorlag. Bei guter Ausgangsalbuminurie hingegen zeigte auch diese Gruppe kaum eine Verschlechterung. Übereinstimmend fanden Smyth et al. (69) spezifisch für Lupuspatientinnen, einen signifikanten Zusammenhang zwischen aktiver Nephritis zu Beginn der Schwangerschaft, gemessen anhand der Proteinurie, und dem vermehrten Auftreten von Hypertonie während der Schwangerschaft. Damit legten sie zwar keine Daten bezüglich des langfristigen renalen Outcomes vor, lassen jedoch die Vermutung zu, dass sich das vermehrte Auftreten von erhöhten Blutdruckwerten im Verlauf negativ auf die Entwicklung der Nierenfunktion auswirken könnte. Liu et al. (79) fanden spezifisch für Frauen mit vorbestehender IgA-Nephropathie, allesamt maximal CKD Grad 1 oder 2, keine Verschlechterung der Nierenfunktion durch die Schwangerschaft gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Schwangerschaft bis zum Ende des Follow-Ups von im Mittel fünf Jahren.

Genetisch vorerkrankte Patientinnen zeigten in unserer Arbeit, unabhängig der Ausgangsalbuminurie, eine signifikante Nierenfunktionsverschlechterung, wobei diese mit steigender ACR zu Beginn der Schwangerschaft deutlicher war. Chapman et al. (77) untersuchten die Auswirkungen einer Schwangerschaft auf Patientinnen mit ADPKD und stellten dabei gegenüber nicht betroffenen Frauen in 25% der Fälle das Neuauftreten einer Hypertonie oder die Verschlechterung einer solchen bereits bestehenden fest. Zudem wiesen sie eine 1%ige Rate an akuten Nierenversagen in der Schwangerschaft nach, welche über der von nicht vorerkrankten Frauen liegt (77). Langfristig konnten sie wiederum einen signifikant negativen Einfluss auf die Nierenfunktion feststellen, wenn Frauen mindestens vier Schwangerschaften durchliefen (77).

Besonders deutlich fiel die schwangerschaftsassozierte Nierenfunktionsverschlechterung auch bei nierentransplantierten Patientinnen aus, wobei diese die Gruppe mit der schlechtesten Nierenfunktion zu Beginn der Schwangerschaft war und somit die renalen

Ressourcen zur Kompensation der Mehrbelastung, vermutlich gering waren. Für 120 nierentransplantierte Frauen, für welche eine gematchte Kontrollpopulation ohne Schwangerschaft vorlag, fanden Levidiotis et al. (80) keinen Unterschied in Bezug auf das Transplantatüberleben innerhalb von 20 Jahren – Allerdings hatten diese Patientinnen alle eine erfolgreiche Geburt und zum Zeitpunkt der Schwangerschaft einwandfreie Transplantatfunktion, sodass Patientinnen mit renalen wie schweren fetomaternalen Komplikationen während der Schwangerschaft in diesem Vergleich fehlten.

Anhand des Langzeitverlaufes kann in unserer Studie auch eine Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patientinnen mit metabolisch/vaskulär bedingter Grunderkrankung nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der geringen Anzahl an eingeschlossenen Patientinnen und gültigen Werten musste hier jedoch auf die testende Statistik verzichtet werden.

Zur Evaluierung, welche der pathogenetischen Gruppen ein erhöhtes Risiko zur Nierenfunktionsverschlechterung aufweist, wurde im Rahmen unserer Studie zudem untersucht, wie sich die Ausgangswerte der verschiedenen Gruppen zueinander verhalten und ob sich dieses Verhältnis über den zeitlichen Verlauf ändert. Es zeigte sich deutlich, dass die eGFR in unserer Kohorte bei nierentransplantierten Patientinnen stets am geringsten war, während die Patientinnen mit Podozytopathie, gefolgt von der nephritischen Gruppe, die höchsten Werte aufwiesen. Patientinnen mit genetischer Vorerkrankung zeigten über den gesamten Verlauf die zweitniedrigsten Werte. Auch in einer Studie von Imbasciati et al. (75) wurde zuvor der Einfluss der renalen Grunderkrankung betrachtet, wobei hier glomeruläre, tubulointerstitielle, polyzystische und sonstige renale Erkrankungen unterschieden wurden. Dabei zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Grunderkrankung auf das renale Outcome im Rahmen einer Schwangerschaft. Demgegenüber steht die Arbeit von Surian et al. (78) – Sie fanden in knapp über 8% der beobachteten Schwangerschaften eine Verminderung der Nierenfunktion, wobei dies unterteilt nach Grunderkrankung in der Gruppe „MPGN“ am schwerwiegendsten ausfiel. Diese Ergebnisse lassen sich jedoch nur marginal mit unserer Arbeit vergleichen, da die Zahl der MPGN-Patientinnen in unserer Studie einen verschwindend geringen Anteil der Podozytopathie-Gruppe ausmachte und zudem in der Arbeit von Surian et al. (78) keine nierentransplantierten Patientinnen eingeschlossen wurden.

Zusammenfassend zeigten Frauen mit Podozytopathie, gemessen anhand der eGFR, die geringste schwangerschaftsassoziierter Progression der Nierenfunktionsverschlechterung im Langzeitverlauf, unabhängig vom Ausmaß der präkonzeptionellen ACR. Ein ähnliches Bild zeigte sich bei Patientinnen mit nephritischer Grunderkrankung, allerdings nur, wenn zu

Beginn der Schwangerschaft keine ausgeprägte Albuminurie vorlag. Nierentransplantierte Frauen dagegen zeigten im Langzeitverlauf, vermutlich abhängig von der zugrundeliegenden Transplantatfunktion, den stärksten eGFR-Verlust, gefolgt von genetisch vorerkrankten Patientinnen.

Hinsichtlich der Proteinurie zeigte sich in der gesamten Studienpopulation ein Anstieg um den Geburtstermin, sowie eine nahezu vollständige Erholung der Werte in den Ausgangsbereich bis spätestens zwei Jahre postpartal. Surian et al. (78) zeigten für Frauen mit glomerulärer Erkrankung in 40,7% der Fälle das erstmalige Auftreten einer, meist asymptomatischen, Proteinurie während der Schwangerschaft, wobei nicht ausgeschlossen ist, dass diese bereits zuvor bestand und nur durch die Routineuntersuchungen in der Schwangerschaft erstmals beobachtet wurde. Im Langzeitverlauf bestand gegenüber den Ausgangswerten vor der Schwangerschaft keine signifikante Veränderung der Proteinurie. Zusammenfassend ergibt sich, dass die Proteinurie im Verlauf kurzfristig durch die Schwangerschaft beeinflusst wird, langfristig, im Gegensatz zur eGFR, hingegen keine anhaltend verschlechterten Werte zeigt.

Aufgeteilt in die pathogenetischen Gruppen zeigten sich in der langfristigen Entwicklung der Proteinurie für Patientinnen mit Podozytopathie und genetisch bedingter Grunderkrankung keine nennenswerten Änderungen. Übereinstimmend fanden Liu et al. (82) für Frauen mit membranöser GN, welche unmittelbar nach der Geburt noch eine erhöhte Proteinurie aufwiesen, bei 92% der Patientinnen innerhalb von zwölf Monaten postpartal eine vollständige Remission. Nierentransplantierte Frauen und Frauen mit nephritischer Grunderkrankung zeigten hingegen eine nicht signifikante Tendenz zu einer verstärkten Proteinurie am Ende des Beobachtungszeitraums.

Bei der Gegenüberstellung der pathogenetischen Gruppen zeigte sich, dass Patientinnen mit Podozytopathie über den gesamten Beobachtungszeitraum stets eine nennenswerte Proteinurie aufwiesen – Diese zeigte sich nur gering von der Schwangerschaft beeinflusst. Eine weitgehend ähnlich schwache Beeinflussung, bei hingegen schwacher Proteinurie ergab sich bei genetisch vorerkrankten Patientinnen. Allerdings zeigte diese Gruppe im Vergleich zu den Podozytopathie-Patientinnen zum Ende des Beobachtungszeitraumes eine deutlichere Erholung. Ebenso zeigten Patientinnen mit Grunderkrankung aus dem nephritischen Formenkreis und nierentransplantierte Patientinnen eine nennenswerte Erholung der Proteinurie im Langzeitverlauf, jedoch bei zuvor deutlicherem Anstieg.

Die Daten deuten somit daraufhin, dass Patientinnen mit Podozytopathie einerseits, entsprechend der Definition ihrer Erkrankung, die stärkste Proteinurie aufweisen, andererseits aber, in absoluten Zahlen, die geringste Beeinflussung durch die Schwangerschaft zeigen. Die stärkste Beeinflussung und auch langfristig deutlichste Verschlechterung der Proteinurie, ist bei Patientinnen mit Grunderkrankung aus dem nephritischen Formenkreis, gefolgt von nierentransplantierten Patientinnen zu erkennen.

Die Limitationen dieser Arbeit sind vor allem auf das retrospektive Studiendesign zurückzuführen. So war trotz eines Anfangs großen Studienkollektivs aufgrund vieler fehlender Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten sowie der Unterteilung in pathogenetischen Gruppen die Zahl gültiger Werte für die einzelnen Berechnungen zum Teil verhältnismäßig klein.

Des Weiteren handelte es sich bezüglich Alter, Anzahl vorangegangener Schwangerschaften sowie Grunderkrankung und deren Stadium bei Konzeption um ein heterogenes Patientinnenkollektiv. Die Zusammensetzung dessen könnte dadurch beeinflusst sein, dass Frauen mit bereits fortgeschrittenem CKD-Stadium aufgrund ihrer Erkrankung seltener schwanger wurden oder die Schwangerschaft frühzeitig terminisieren mussten und daher in dieser Arbeit unterrepräsentiert sind. Insbesondere für die Zeit nach der Geburt besteht außerdem die Möglichkeit eines Loss to Follow-Up Bias, da vor allem nach Beendigung der routinemäßigen Schwangerschaftsuntersuchungen die Anzahl der Folgeuntersuchungen vom renalen Verlauf abhängig sein dürfte.

Ein weiterer nennenswerter Aspekt ist, dass in der Schwangerschaft einige Medikamente, beispielsweise ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorantagonisten, kontraindiziert sind und somit bei Frauen, welche diese Arzneimittel dauerhaft einnehmen, abgesetzt oder umgestellt werden müssen. Auch das könnte ein Grund dafür sein, dass eine renale Grunderkrankung schwangerschaftsbedingt progredient ist.

Da in unserer Studienpopulation keine Kontrollgruppe von nicht schwangeren Frauen mit renaler Grunderkrankung miteinbezogen wurde, kann außerdem nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten renalen Veränderungen auch ohne das Vorliegen einer Schwangerschaft eingetreten wären.

Letztlich muss auch bedacht werden, dass es sich in unserer Arbeit ausschließlich um Patientinnen eines Universitätsklinikums handelte, sodass der Anteil an Patientinnen mit vergleichsweise seltenen Erkrankungen oder komplexerem Krankheitsverlauf hier gegenüber dem gesellschaftlichen Durchschnitt höher sein könnte.

Zusammenfassend konnte, im Rahmen einer Schwangerschaft bei vorbestehender Nierenerkrankung für die gesamte Studienpopulation, gemessen an der eGFR, ein negativer Einfluss auf das renale Outcome gezeigt werden. Dieser fiel umso deutlicher aus, je schlechter die Nierenfunktion zu Beginn der Schwangerschaft war. Wir sahen Hinweise darauf, dass bei Patientinnen mit Podozytopathie die Nierenfunktion, unabhängig der präkonzeptionellen Krankheitsaktivität, kaum beeinflusst wird, diese Patientinnengruppe also die Mehrbelastung durch die Schwangerschaft gut kompensieren kann. Bei Patientinnen mit nephritischer Grunderkrankung scheint das Outcome wiederum maßgeblich mit der Albuminurie zu Beginn der Schwangerschaft zusammenzuhängen. Die geringsten Fähigkeiten zur Kompensation scheinen nierentransplantierte und genetisch vorerkrankte Patientinnen zu haben, da sich ihre Nierenfunktion im Beobachtungszeitraum stets deutlich verschlechtert zeigte. Dies gilt insbesondere in Bezug auf die Messung der eGFR, da sich die Proteinurie für das gesamte Studienkollektiv sowie unterteilt in die pathogenetischen Gruppen nicht verschlechterte.

Weitere Untersuchungen der Thematik, vorzugsweise im prospektiven multizentrischen Setting mit klar definiertem Patientinnenkollektiv, bezüglich renaler Grunderkrankung und deren Stadium, sowie einheitlichen Kontrollterminen unabhängig vom Krankheitsverlauf sind nötig.

Literaturverzeichnis

1. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, u. a. Physiologie. 3., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017. 831 S. (Duale Reihe).
2. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus Innere Organe - Lernatlas der Anatomie. 4., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart New York: Thieme; 2015. 493 S.
3. Brenner B, Burckhardt G, Draguhn A, Ehmke H, Eysel U, Mairbäurl H, u. a. Physiologie. 8., unveränderte Auflage. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Klinker R, Gay R, Rothenburger A, Herausgeber. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2018. 1024 S.
4. Watschinger B. Status quo und zukünftige Versorgung der „Niere“ in Österreich [Internet]. Wien: Österreichische Gesellschaft für Nephrologie; 2013. Verfügbar unter: https://www.nephrologie.at/wp-content/uploads/oegn_medizinische-grundlagen-untersuchungsmethoden-zur-fruehdiagnostik-von-chronischen-nierenerkrankungen.pdf
5. Kuhlmann U, Hoyer J, Herausgeber. Nephrologie: Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren. 6., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2015. 862 S.
6. Herold G. Innere Medizin: 2020. Köln: Gerd Herold; 2020. 1002 S.
7. Rosenkranz A, Krisper P, Eller K. Chronische Niereninsuffizienz. Österr Ärzteztg. 10. November 2015;22–30.
8. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt KU. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Internet]. Kidney Disease: Improving Global Outcomes; 2013 Jan [zitiert 21. Dezember 2021] S. 163. Report No.: 3. Verfügbar unter: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
9. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, u. a. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. Februar 2020;395(10225):709–33.
10. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, u. a. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. Remuzzi G, Herausgeber. PLOS ONE. 6. Juli 2016;11(7):e0158765.
11. Kramar R, Oberbauer R. Jahresbericht 2010 der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie. Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister (ÖDTR); 2011 Jan S. 55.
12. Tapia C, Bashir K. Nephrotic Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [zitiert 10. Januar 2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470444/>

13. Kodner C. Diagnosis and Management of Nephrotic Syndrome in Adults. *Am Fam Physician*. 15. März 2016;93(6):479–85.
14. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7. Februar 2017;12(2):332–45.
15. Naik RH, Shawar SH. Rapidly Progressive Glomerulonephritis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [zitiert 8. Januar 2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557430/>
16. Rawla P, Limaiem F. IgA Nephropathy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [zitiert 5. Januar 2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538214/>
17. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 3. April 2017;12(4):677–86.
18. Lech M, Anders HJ. The Pathogenesis of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol*. September 2013;24(9):1357–66.
19. Kurts C, Panzer U, Anders HJ, Rees AJ. The immune system and kidney disease: basic concepts and clinical implications. *Nat Rev Immunol*. Oktober 2013;13(10):738–53.
20. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology*. 5. Dezember 2020;59(Supplement_5):v39–51.
21. Parodis I, Tamirou F, Houssiau FA. Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis. *Lupus Sci Med*. Februar 2020;7(1):e000389.
22. Zamora G, Pearson-Shaver AL. Minimal Change Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [zitiert 11. Januar 2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560639/>
23. Watts AJB, Keller KH, Lerner G, Rosales I, Collins AB, Sekulic M, u. a. Discovery of Autoantibodies Targeting Nephrin in Minimal Change Disease Supports a Novel Autoimmune Etiology. *J Am Soc Nephrol*. Januar 2022;33(1):238–52.
24. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7. März 2017;12(3):502–17.
25. Shabaka A, Tato Ribera A, Fernández-Juárez G. Focal Segmental Glomerulosclerosis: State-of-the-Art and Clinical Perspective. *Nephron*. 2020;144(9):413–27.
26. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7. Juni 2017;12(6):983–97.
27. Akiyama S, Imai E, Maruyama S. Immunology of membranous nephropathy. *F1000Research*. 24. Mai 2019;8:734.

28. Alok A, Yadav A. Membranous Nephropathy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert 12. Januar 2022]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559169/>
29. Miller P, Caza T. The expanding spectrum and utility of antigens in membranous nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. Mai 2023;32(3):232–40.
30. Sethi S, Nester CM, Smith RJH. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. *Kidney Int*. März 2012;81(5):434–41.
31. Masani N, Jhaveri KD, Fishbane S. Update on Membranoproliferative GN. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7. März 2014;9(3):600–8.
32. Parsa A, Fuchsberger C, Köttgen A, O’Seaghdha CM, Pattaro C, de Andrade M, u. a. Common Variants in Mendelian Kidney Disease Genes and Their Association with Renal Function. *J Am Soc Nephrol*. Dezember 2013;24(12):2105–17.
33. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primer*. Dezember 2018;4(1):50.
34. Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int*. September 2000;58(3):925–43.
35. Nobakht N, Hanna RM, Al-Baghdadi M, Ameen KM, Arman F, Nobakht E, u. a. Advances in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Clinical Review. *Kidney Med*. März 2020;2(2):196–208.
36. Cordido A, Vizoso-Gonzalez M, Garcia-Gonzalez MA. Molecular Pathophysiology of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 17. Juni 2021;22(12):6523.
37. Outeda P, Menezes L, Hartung EA, Bridges S, Zhou F, Zhu X, u. a. A novel model of autosomal recessive polycystic kidney questions the role of the fibrocystin C-terminus in disease mechanism. *Kidney Int*. November 2017;92(5):1130–44.
38. Warady BA, Agarwal R, Bangalore S, Chapman A, Levin A, Stenvinkel P, u. a. Alport Syndrome Classification and Management. *Kidney Med*. September 2020;2(5):639–49.
39. Cosgrove D, Liu S. Collagen IV diseases: A focus on the glomerular basement membrane in Alport syndrome. *Matrix Biol*. Januar 2017;57–58:45–54.
40. Zhang X, Lerman LO. The metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Transl Res*. Mai 2017;183:14–25.
41. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc*. August 2018;117(8):662–75.
42. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KAM, Zoungas S, u. a. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primer*. 17. Dezember 2015;1(1):15018.

43. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR, for the UKPDS Study Group. Risk Factors for Renal Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 1. Juni 2006;55(6):1832–9.
44. Stompór T, Perkowska-Ptasińska A. Hypertensive kidney disease: true epidemic or rare disease? *Pol Arch Intern Med* [Internet]. 22. Januar 2020 [zitiert 17. Januar 2022]; Verfügbar unter: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/15150>
45. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*. 1. März 2019;79(4):365–79.
46. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. Mai 2015;13(5):269–84.
47. Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am Fam Physician*. 1. März 2005;71(5):933–42.
48. Larcombe J. Urinary tract infection in children: recurrent infections. *BMJ Clin Evid*. 12. Juni 2015;2015:0306.
49. Sakhaee K, Maalouf NM, Sinnott B. Kidney Stones 2012: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 1. Juni 2012;97(6):1847–60.
50. Rule AD, Krambeck AE, Lieske JC. Chronic Kidney Disease in Kidney Stone Formers. *Clin J Am Soc Nephrol*. August 2011;6(8):2069–75.
51. Amann-Vesti B, Arnold C, Panzer U, Stahl RAK, Thaiss F, Wenzel U. *Klinische Pathophysiologie*. 10., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Blum HE, Müller-Wieland D, Siegenthaler W, Herausgeber. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2018. 1284 S.
52. Girndt M. Diagnostik und Therapie der chronischen Nierenerkrankung. *Internist*. März 2017;58(3):243–56.
53. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, u. a. Summary of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. April 2020;104(4):708–14.
54. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JLR. Impact of Cadaveric Renal Transplantation on Survival in Patients Listed for Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. Juni 2005;16(6):1859–65.
55. Augustine J. Kidney transplant: New opportunities and challenges. *Cleve Clin J Med*. Februar 2018;85(2):138–44.
56. Tieken CM, de Boer J. Eurotransplant Manual - Chapter 4: Kidney (ETKAS and ESP) [Internet]. 2021 [zitiert 17. Juni 2022]. Verfügbar unter: <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2020/01/H4-Kidney-2021.2-April-2021.pdf>

57. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, u. a. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int.* Februar 2010;77(4):299–311.
58. Lim MA, Kohli J, Bloom RD. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplant Rev.* Januar 2017;31(1):10–7.
59. Mirzakhani K, Ebadi A, Faridhosseini F, Khadivzadeh T. Well-being in high-risk pregnancy: an integrative review. *BMC Pregnancy Childbirth.* Dezember 2020;20(1):526.
60. STATISTIK AUSTRIA, Herausgeber. Ergebnisse im Überblick - Geborene [Internet]. 2021 [zitiert 27. Januar 2022]. Verfügbar unter: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/g eborene/022899.html
61. Mikulasek A, Fuchs R, Wisbauer A. Demographisches Jahrbuch 2019 [Internet]. Wien: STATISTIK AUSTRIA; 2020 Dez [zitiert 27. Januar 2022] S. 117. Verfügbar unter: https://www.statistik.at/web_de/services/publikationen/2/index.html?includePage=detailedView§ionName=Bevölkerung&pubId=539
62. Maass N, Schiessl B, Bauerschlag DO, Herausgeber. *Gynäkologie und Geburtshilfe: in 5 Tagen.* Heidelberg: Springer Medizin; 2012. 237 S. (Springer-Lehrbuch).
63. Schulze S. *BASICS Embryologie.* 1. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2011. 95 S. (Basics).
64. Schneider H, Husslein PW, Schneider KTM, Herausgeber. *Die Geburtshilfe* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011 [zitiert 27. Januar 2022]. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-12974-2>
65. Weber S. *BASICS Gynäkologie und Geburtshilfe.* 7. Auflage. München: Elsevier; 2020. 189 S. (Basics).
66. Bharti J, Vatsa R, Singhal S, Roy KK, Kumar S, Perumal V, u. a. Pregnancy with chronic kidney disease: maternal and fetal outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* September 2016;204:83–7.
67. Webster P, Lightstone L, McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int.* Mai 2017;91(5):1047–56.
68. Gonzalez Suarez ML, Kattah A, Grande JP, Garovic V. *Renal Disorders in Pregnancy: Core Curriculum 2019.* *Am J Kidney Dis.* Januar 2019;73(1):119–30.
69. Smyth A, Oliveira GHM, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A Systematic Review and Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* November 2010;5(11):2060–8.

70. Limardo M, Imbasciati E, Ravani P, Surian M, Torres D, Gregorini G, u. a. Pregnancy and Progression of IgA Nephropathy: Results of an Italian Multicenter Study. *Am J Kidney Dis.* September 2010;56(3):506–12.
71. Jarrick S, Lundberg S, Stephansson O, Symreng A, Bottai M, Höjjer J, u. a. Pregnancy outcomes in women with immunoglobulin A nephropathy: a nationwide population-based cohort study. *J Nephrol.* Oktober 2021;34(5):1591–8.
72. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, Maxia S, Lepori N, u. a. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *J Am Soc Nephrol.* August 2015;26(8):2011–22.
73. De Rycke M, Georgiou I, Sermon K, Lissens W, Henderix P, Joris H, u. a. PGD for autosomal dominant polycystic kidney disease type 1. *MHR Basic Sci Reprod Med.* 1. Januar 2005;11(1):65–71.
74. Zhang JJ, Ma XX, Hao L, Liu LJ, Lv JC, Zhang H. A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 6. November 2015;10(11):1964–78.
75. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, Gammaro L, Ambroso G, Del Giudice A, u. a. Pregnancy in CKD Stages 3 to 5: Fetal and Maternal Outcomes. *Am J Kidney Dis.* Juni 2007;49(6):753–62.
76. Jones DC, Hayslett JP. Outcome of Pregnancy in Women with Moderate or Severe Renal Insufficiency. *N Engl J Med.* 25. Juli 1996;335(4):226–32.
77. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA. Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* November 1994;5(5):1178–85.
78. Surian M, Imbasciati E, Cosci P, Banfi G, Barbiano di Belgiojoso G, Brancaccio D, u. a. Glomerular Disease and Pregnancy. *Nephron.* 1984;36(2):101–5.
79. Liu Y, Ma X, Zheng J, Liu X, Yan T. A Systematic Review and Meta-Analysis of Kidney and Pregnancy Outcomes in IgA Nephropathy. *Am J Nephrol.* 2016;44(3):187–93.
80. Levidiotis V, Chang S, McDonald S. Pregnancy and Maternal Outcomes Among Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol.* November 2009;20(11):2433–40.
81. Studd JWW, Blainey JD. Pregnancy and the Nephrotic Syndrome. *BMJ.* 1. Februar 1969;1(5639):276–80.
82. Liu Z ning, Cui Z, He Y dong, Zhang Y miao, Wang F, Wang X, u. a. Membranous Nephropathy in Pregnancy. *Am J Nephrol.* 2020;51(4):304–17.