

Aus der Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie
und Endokrinologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von Guericke-
Universität Magdeburg

**„Bioptisch diagnostizierte Nierenerkrankungen:
Epidemiologie, Krankheitsentitäten und Autoimmunologie“**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Vorgelegt von Mohammed Rafea Kanaan
aus Damaskus
Magdeburg 2024

Bibliographische Beschreibung:

Kanaan, Mohammed Rafea

„Bioptisch diagnostizierte Nierenerkrankungen: Epidemiologie, Krankheitsentitäten und Autoimmunologie“, 2024-73 Bl. , 20 Abbildungen, 28 Tabellen, 4 Anlagen

Kurzreferat

Nierenerkrankungen weisen weltweit sowohl eine hohe Inzidenz als auch eine sehr hohe Prävalenz bei steigender Lebenserwartung auf. Aktuelle Erkenntnisse zur Epidemiologie der histologisch gesicherten Nierenerkrankungen wie der Glomerulonephritiden als dritthäufigste Ursache für das dialysepflichtige Nierenversagen in Deutschland sind von immenser Bedeutung. Die Nierenbiopsie stellt den Goldstandard in der Diagnosesicherung von Glomerulonephritiden dar. Zur Feststellung der Verbreitung von histologisch gesicherten Nierenkrankheiten und der Diagnosenverteilung erfolgte eine retrospektive Datenanalyse aller Patienten, die in den Jahren 2010 bis 2021 in der Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie sich einer Nierenbiopsie unterzogen. Im Einzugsgebiet des Universitätsklinikums im nördlichen Sachsen-Anhalt (ca. 900.000 Einwohner) leiden 1142 p.m.p. an einer histologisch gesicherten Nierenerkrankung mit einer mittleren jährlichen Inzidenz von 95,2 p.m.p. bei 1118 durchgeführten perkutanen Biopsien. Die primären und sekundären Glomerulonephritiden stellen mit 87,9 % aller Diagnosen den größten Anteil der Biopsieergebnisse dar. Die häufigsten histologischen Diagnosen in unserer Erhebung war eine IgA-Nephropathie, gefolgt von der diabetischen Nephropathie und von Vaskulitis-assoziierten Glomerulonephritiden. Die Häufigkeitsverteilung der Diagnosen entsprach dem Verteilungsmuster anderer europäischer Kohorten bzw. Register. Im Verlauf der Studie beobachteten wir gewisse Trends mit einer Abnahme der Prävalenz der primären Glomerulonephritiden und einer Zunahme der Prävalenz der vaskulären Glomerulonephritiden. Die Gruppe der autoimmun-bedingten Glomerulonephritiden machte mit 44,0 % einen erheblichen Anteil der Diagnosen aus, was auf die entscheidende Rolle des Immunsystems bei der Entstehung und Progression von Nierenkrankheiten hinweist. Im Vergleich zu Männern haben Frauen der jüngeren Altersgruppe (<45 Jahre) eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Diagnosestellung einer Minimal-Change-Glomerulonephritis oder einer Lupus-Nephritis. Die diabetische Nephropathie und hypertensive Nephrosklerose waren stark repräsentiert, was die Bedeutung der Früherkennung und Behandlung dieser Volkskrankheiten für die Prävention von Nierenerkrankungen unterstreicht.

Schlüsselwörter:

Nierenerkrankungen, Epidemiologie, Glomerulonephritis, Nierenbiopsie, Autoimmunologie.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Nierenerkrankungen	2
1.1.1 Allgemein.....	2
1.1.2 Definition	2
1.1.3 Epidemiologie	1
1.1.4 Risiko- und Einflussfaktoren	2
1.1.5 Ätiologie	4
1.2 Einteilung, Zuordnung und Prävalenz histologischer Nierenkrankheiten	6
1.3 Diagnostische Möglichkeiten bei Nierenerkrankungen	8
1.4 Nierenbiopsie	9
1.4.1 Bedeutung und Stellenwert.....	9
1.4.2 Indikationsstellung.....	9
1.4.3 Aufarbeitung und Befundung der Nierenbiopsien	10
1.5 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit	12
2 Material und Methoden.....	13
2.1 Ethikvotum.....	13
2.2 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien	13
2.3 Erstellung eines Biopsiedatenbankregisters	13
2.4 Zuordnung der Diagnosen.....	14
2.5 Begriffsdefinition	14
2.6 Statistische Auswertungen	14
3 Ergebnisse	16
3.1 Charakteristika des Patientenkollektivs	16
3.1.1 Alter	16
3.1.2 Geschlechts- und Altersverteilung.....	17
3.1.3 Body-Mass-Index (BMI) nach Alter und Geschlecht	18
3.1.4 Komorbiditäten	18
3.1.5 Medikation	19
3.1.6 Laborbefunde	19
3.1.7 Indikationsstellung zur Nierenbiopsie	20

3.2	Angaben zur Biopsie	22
3.2.1	Biopsierate	22
3.2.2	Prävalenz und Inzidenz histologisch gesicherter Nierenkrankheiten	23
3.3	Ergebnisse der nephropathologischen Befundung	24
3.3.1	Einteilung der Diagnosen in primäre, sekundäre, vaskuläre und tubulointerstitielle Nephropathien	24
3.3.2	Verteilung der Diagnosen nach Geschlecht	27
3.3.3	Verteilung der Diagnosen nach Altersgruppe	30
3.4	Tendenzanalysen zwischen den Studienperioden	33
3.4.1	Demographische Daten	33
3.4.2	Tendenzanalyse der Diagnosenhäufigkeit und -verteilung	33
3.5	Autoimmun-bedingte Nierenkrankheiten	35
3.5.1	Demografische und laborchemische Befunde	35
3.5.2	Autoimmundiagnostik	37
3.6	Krankheitsverläufe und Diagnose-Einordnung	39
3.6.1	Verlaufsformen renaler Krankheitsentitäten	39
3.6.2	Einordnung der Hauptdiagnosen mithilfe der multivariaten Analyse	40
4	Diskussion	44
4.1	Epidemiologie der histologisch diagnostizierten Nierenkrankheiten in Sachsen-Anhalt	44
4.2	Autoimmun-bedingte Glomerulonephritiden	47
4.3	Unsere Studienkohorte im internationalen Vergleich	47
4.4	Stärken und Schwächen der vorliegenden Arbeit	51
4.5	Nutzen der Biopsie-Bank	52
4.6	Ausblick auf weitere Projekte	52
5	Zusammenfassung dieser Promotionsarbeit	54
6	Literaturverzeichnis	55
7	Danksagung	64
8	Ehrenerklärung	65
9	Lebenslauf	66
10	Anhang	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung.....	2
Tabelle 2: Diagnosenverteilung bei Patienten mit chronischer Nierenschädigung.	6
Tabelle 3: Klinische Präsentations-/Verlaufsformen von bioptisch gesicherten Nierenkrankheiten.....	7
Tabelle 4: Stufendiagnostik zur Abklärung einer Verschlechterung der Nierenleistung.	8
Tabelle 5: laborchemischen Konstellationen mit Empfehlung zur Durchführung einer Nierenbiopsie.....	10
Tabelle 6: Aspekte einer systematischen Analyse der Nierenbiopsie	11
Tabelle 7: Geschlechts- und Altersverteilung.....	17
Tabelle 8: Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Biopsie.	18
Tabelle 9: Komorbiditäten nach Geschlechterverteilung.	19
Tabelle 10: Blut- und Urinbefunde zum Zeitpunkt der Biopsie.	20
Tabelle 11: Konstellation der Laborchemie zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie nach Geschlechtsgruppen.	21
Tabelle 12: Konstellation der Laborchemie zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie nach Altersgruppen.....	22
Tabelle 13: Jährliche Prävalenz- und Inzidenzberechnungen histologisch gesicherter Nierenkrankheiten während der 1. Studienperiode.....	23
Tabelle 14: Jährliche Prävalenz- und Inzidenzberechnungen histologisch gesicherter Nierenkrankheiten während der 2. Studienperiode.....	24
Tabelle 15: Verteilung der Diagnosen bei den Patienten mit einer primären Glomerulonephritis.	25
Tabelle 16: Verteilung der Histologiebefunde bei der Diagnosestellung einer sekundären Glomerulonephritis.	26
Tabelle 17: Verteilung der Diagnosen bei den Patienten mit einer vaskulären Glomerulonephritis.	26
Tabelle 18: Verteilung der Biopsiebefunde bei der Diagnose einer primären Glomerulonephritis.	27
Tabelle 19: Vergleich der klinischen Patientendaten zu den beiden Sammelperioden 2010 bis 2015 bzw. 2016 bis 2021.	33

Tabelle 20: Verteilung der Diagnosen innerhalb der Autoimmun-bedingten Nierenerkrankungen.....	35
Tabelle 21: Patientencharakteristika der Autoimmun-Gruppe im Vergleich zu der restlichen Diagnosegruppe.	36
Tabelle 22: Nachweis von ANCA-Antikörpern bei den Nierenkrankheiten.....	37
Tabelle 23: Nachweis des PLA2R-Antikörpers bei den Nierenkrankheiten.	38
Tabelle 24: Nachweis eines Komplementverbrauchs bei den Nephropathien.....	38
Tabelle 25: Die Urinbefunde bei den Hauptgruppen und -Diagnosen.	41
Tabelle 26: Die Häufigkeit der Nierenfunktionsverschlechterung zum Zeitpunkt der Biopsie bei den Hauptgruppen und -Diagnosen.....	42
Tabelle 27: Einordnung der Hauptdiagnosen anhand klinischer Daten mithilfe der multivariaten logistischen Regressionsanalyse.....	43
Tabelle 28: Verteilungsmuster der histologischen gesicherten Nierenkrankheiten weltweit..	49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der CKD-Stadien anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und der Albuminausscheidung.....	3
Abbildung 2: Formen und Ätiologie der akuten Nierenschädigung.....	5
Abbildung 3: Entscheidungsbaum zur Durchführung einer Nierenbiopsie	9
Abbildung 4: Jährlicher Altersdurchschnitt bei den Patienten mit Nierenbiopsie.....	16
Abbildung 5: Geschlechterverteilung der Probanden nach Jahren.	17
Abbildung 6: Laborchemie und Indikation zur Nierenbiopsie.	21
Abbildung 7: Anzahl der Nierenbiopsien im Zeitraum 2010 bis 2021	23
Abbildung 8: Verteilung der Diagnosen nach der Zuordnung zu den Hauptgruppen.	24
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der Hauptdiagnosen in der Studienkohorte.....	25
Abbildung 10: Geschlechterverteilung der Patienten bei den Hauptdiagnosen.....	28
Abbildung 11: Geschlechterverteilung der Patienten mit einer primären Glomerulonephritis.	29
Abbildung 12: Geschlechterverteilung bei den sekundären Glomerulonephritiden.....	30
Abbildung 13: Verteilung der Altersgruppen bei den Hauptdiagnosen.....	31
Abbildung 14: Verteilung der Altersgruppen bei den primären Glomerulonephritiden.....	31
Abbildung 15: Verteilung der Altersgruppen bei den sekundären Glomerulonephritiden.....	32
Abbildung 16: Verteilung der Hauptgruppen während der Studienperioden.	34
Abbildung 17: Verteilung der Hauptdiagnosen während der Studienperioden.....	34
Abbildung 18: Anteil und Anzahl der autoimmun-bedingten Nierenkrankheiten an allen Diagnosen in der Studienkohorte.....	35
Abbildung 19: Die durchschnittliche glomeruläre Filtrationsrate zwischen den autoimmun-bedingten Krankheiten und allen anderen Diagnosen.	37
Abbildung 20: Die Inzidenzen histologische gesicherter Nierenkrankheiten und Biopsieraten in verschiedenen Länder und Regionen.	48

Abkürzungsverzeichnis

µl	Mikroliter
Abb	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACR	Albumin-Kreatinin-Ratio
AK	Antikörper
AKI	<i>acute kidney injury</i>
AKIN	<i>acute kidney injury network</i>
ANCA	antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
APKD	autosomal-dominante polyzystische Nierenkrankung
ass	assoziiert
BMI	Body-Mass-Index
CI	<i>confidence interval</i>
CKD	<i>chronic kidney disease</i>
FSGS	fokal-segmentale Glomerulosklerose
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GN	Glomerulonephritis
IgAN	IgA-Nephritis
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Guidelines
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MCD	<i>Minimal-Change Disease/Glomerulonephritis</i>
MGN	Membranöse Glomerulonephritis
Mio.	Million
ml	Milliliter
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPGN	membranoproliferative Glomerulonephritis
MPO	Myeloperoxidase
OR	Odds ratio
pmp	pro Million Population

PR-3	Proteinase-3
PCR	Protein-Kreatinin-Ratio
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
Scr	Serumkreatinin
SLE	systemischer Lupus erythematodes
TIN	Tubulointerstitielle Nierenkrankheiten/Nephropathien
Tab	Tabelle

1 Einleitung

Im Kontext des demografischen Wandels und der steigenden Lebenserwartung avanciert das Alter neben Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie zum relevanten „Prädiktor“ für eine chronische Niereninsuffizienz (CKD) bzw. Nierenerkrankung [1,2]. Zwischen 1996 und 2018 stieg das mediane Inzidenzalter chronischer Dialysepatienten in Deutschland um 6,5 Jahre auf 71,5 Jahre an [2,3]. Unabhängig von weiteren Komorbiditäten erhöht CKD das Risiko kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität [4]. Daraus resultiert die Notwendigkeit der Erfassung und Auswertung zeitlicher sowie demografischer Trends in Bezug auf die Verteilung histologisch gesicherter Diagnosen renaler Erkrankungen und deren Abhängigkeit von spezifischen Faktoren. Diese Analysen ermöglichen die Evaluierung und Anpassung der Qualität der medizinischen Patientenversorgung sowie der Therapien.

In den letzten Jahren ist ein Anstieg der Anzahl an Studien mit epidemiologischen Fragestellungen zur Diagnoseverteilung bei CKD-Patienten zu verzeichnen. Parallel dazu stieg die Prävalenz von CKD-Patienten in Asien, Europa und den USA um 10 bis 16 % an [5]. Die Diagnoseverteilung zeigt jedoch eine beträchtliche Variabilität zwischen den Kontinenten und Ländern [6]. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Häufigkeitsverteilung spezifischer Nierenerkrankungen nicht nur vom Alter, Geschlecht und der Ethnie, sondern auch vom geographischen Herkunfts- bzw. Aufenthaltsort abhängt [6].

Während in vielen Ländern eine systematische Erfassung und Erhebung der Nierenbiopsiedaten durch multizentrische und nationale Nierenbiopsieregister etabliert ist (z.B. Dänemark [7], Spanien [8] und Finnland [9]), beschränkt sich dies in Deutschland auf kleine regionale und unizentrische Studien (z.B. aus Schwerin [10], Aachen [11] und Mönchengladbach [12]). Diese Studien erlauben lediglich Aussagen über regionale Diagnosen. Daraus resultiert der Bedarf an umfangreichen zentralen Datenbanken zur Verbesserung der epidemiologischen Datenerfassung in Deutschland.

Mit dem Ziel, die Entwicklung der Epidemiologie bioptisch gesicherter Nierenkrankheiten in Mitteldeutschland während des letzten Jahrzehnts zu erfassen und potenzielle Tendenzen zu erkennen, wurde die Magdeburger Biopsie-Datenbank erstellt und im Rahmen dieser Promotionsarbeit retrospektiv ausgewertet.

1.1 Nierenerkrankungen

1.1.1 Allgemein

Nierenerkrankungen lassen sich grundsätzlich in akute und chronische Formen unterteilen. Im Vordergrund stehen dabei die chronischen Formen, deren Bedeutung aufgrund der stetig steigenden Prävalenz im Laufe der Zeit zunimmt. Dies führt zu einer erhöhten Inzidenz und Prävalenz von Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Dementsprechend steigt auch die Notwendigkeit der Einleitung von Nierenersatzverfahren (z.B. Peritoneal- oder Hämodialyse).

1.1.2 Definition

Die akute Nierenschädigung

Die *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) definiert die akute Nierenschädigung durch folgende Parameter [13]:

- Zunahme des Serumkreatinins (*Scr*) ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 $\mu\text{mol/l}$) innerhalb von 48 h oder
- Zunahme des Serumkreatinins um das 1.5-fache des letzten Kreatininwertes innerhalb 7 Tage oder
- Urinproduktion ≤ 0.5 ml/kg/h für 6 Stunden.

Die Schädigung kann dann nach KDIGO [13] und dem *acute kidney injury network* (AKIN) in 3 Stadien [14] oder nach den älteren Kriterien: *risk, injury, failure, loss* und *end-stage kidney disease* (RIFLE) [15] in 4 Stadien bzw. Komponenten eingeteilt werden, welche die klinische Diagnose einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz als klinischer Zustand auch erfassen, wie es in der **Tabelle 1** dargestellt ist [16,17]

RIFLE-Stadium	AKIN-Stadium	Urinproduktion	Serumkreatinin
Risk	1	<0,5 mL/kgKG/h für 6-12 Stunden	Anstieg um $\geq 0,3$ mg/dl oder Anstieg auf das 1,5- bis 1,9-fache des Ausgangswertes innerhalb 48 Stunden
Injury	2	<0,5 mL/kgKG/h für ≥ 12 Stunden	Anstieg auf das 2,0- bis 2,9-fache des Ausgangswertes
Failure	3	<0,3 mL/kgKG/h für ≥ 24 Stunden oder Anurie für ≥ 12 Stunden	Anstieg auf mehr als das 3,0-fache des Ausgangswertes oder Anstieg auf $\geq 4,0$ mg/dl oder Beginn einer Nierenersatztherapie
Loss	/		Kompletter Funktionsverlust für >4 Wochen
ESKD	/		Kompletter Funktionsverlust für >3 Monate

Tabelle 1: Stadieneinteilung der akuten Nierenschädigung.

AKI: *acute kidney injury*, KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, AKIN: *acute kidney injury network*, RIFLE als Akronym der einzelnen Stadien, Scr: Serumkreatinin, ESKD: *end stage kidney disease*.

Die chronische Niereninsuffizienz

Die KDIGO definiert die chronische Niereninsuffizienz als eine Beeinträchtigung bzw. ein Verlust der Nierenfunktion mit einer anhaltenden Dauer von mindestens 3 Monaten und einer glomerulären Filtrationsrate (eGFR, eingeschätzt mittels Kreatinin oder sehr selten mittels Cystatin C) unter einem Wert von $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ sowie paraklinische Schädigung des glomerulären Apparats im Sinne einer Abnormalität im Urin, wie Proteinurie (persistierende erhöhte Albumin/Kreatinin Ratio (ACR) / Protein/Kreatinin Ratio (PCR) über 3 bis 6 Monate), Hämaturie, Erythrozytenzyylinder im Urinsediment oder einer histologisch gesicherten renalen Schädigung [13,18].

Die CKD wird nach KDIGO in 5 Stadien eingeteilt (**Abbildung 1**) [13,18]. Neben der Einschränkung der GFR liegt bei chronischen Nierenerkrankungen (bedingt durch den Verlust bzw. Schädigung der glomerulären Struktur) zusätzlich häufig eine Albuminurie vor. Diese kann im Verlauf einer chronischen Nierenerkrankung dem Abfall der GFR auch vorangehen, wie es z.B. bei frühen Formen der diabetischen Nephropathie möglich ist [13,18].

GFR-Kategorien Beschreibung und Spanne (ml/min/1,73 m ²)	Albuminurie-Kategorien Beschreibung und Spanne (mg Albumin/g Kreatinin)*		
	A1 Normal bis leicht erhöht	A2 Mäßig erhöht	A3 Stark erhöht
	< 30	30–299	≥300
G1 Normal oder hoch ≥ 90	Screening (1)	Behandlung (1)	Behandlung und Überweisung (3)
	Screening (1)	Behandlung (1)	Behandlung und Überweisung (3)
	Behandlung (1)	Behandlung (2)	Behandlung und Überweisung (3)
	Behandlung (2)	Behandlung und Überweisung (3)	Behandlung und Überweisung (3)
	Behandlung und Überweisung (3)	Behandlung und Überweisung (3)	Behandlung und Überweisung (4+)
	Behandlung und Überweisung (4+)	Behandlung und Überweisung (4+)	Behandlung und Überweisung (4+)

Abbildung 1: Einteilung der CKD-Stadien anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und der Albuminausscheidung (angepasst aus den Referenzen [13,19]).

Die empfohlenen Überwachungshäufigkeiten basieren auf dem Risiko für eine CKD-Progression und sind in den Klammern als Zahlen (1 bis 4 Mal pro Jahr oder öfter (+), d.h. alle 1 bis 3 Monate) angegeben.

1.1.3 Epidemiologie

Die Epidemiologie der **akuten Formen der Nierenerkrankungen** unterscheidet sich bzgl. der Häufigkeiten sowie der Ursachen weltweit insbesondere zwischen den Industrie- und Entwicklungsländern. Die Ursache hierin liegt unter anderem an fehlenden Studien aus Entwicklungsländern sowie an den unterschiedlichen Diagnosealgorithmen und -kriterien in den Krankenhäusern. So kam eine aus dem Jahr 2014 stammende systematische Metaanalyse von 312 Kohortenstudien zum Ergebnis, dass jeder fünfte Erwachsene und jedes dritte Kind mit einer akuten Nierenschädigung als Grund zur Krankenhausaufnahme eingeliefert wurden [20].

Deutlich häufiger kommt ein AKI auf den Intensivstationen vor. So bestand je nach Quelle bei 4-36 % der Patienten eine akute Nierenschädigung [21–24], welche meist im Rahmen eines Multiorganversagens entstand [23]. Die Häufigkeit war sogar in der multinationalen AKI-EPI Studie, welche nach den KDIGO-Kriterien weltweit in 97 Zentren durchgeführt wurde, viel höher und lag bei 57.3 % der hospitalisierten Patienten auf den Intensivstationen, was zusätzlich mit einer höheren Mortalitätsrate assoziiert war [25].

Die Inzidenz und Prävalenz **chronischer Nierenerkrankungen** sind ebenfalls in den einzelnen Ländern und Regionen sehr unterschiedlich, so leben mehr als 80 % aller Patienten mit chronischer Nierenerkrankung in Behandlung in wohlhabenden Ländern [26]. Ausschlaggebend für die Wahrscheinlichkeit einer Diagnose ist der Zugang zu umfassender Gesundheitsversorgung [26]. Im Laufe der letzten Jahre haben die Zahlen der Patienten mit CKD stetig zugenommen, z.B. lag im Jahr 2016 die Prävalenz der CKD in den USA noch bei 13,8 % [5,27], wohingegen es im Jahr 2018 ca. 15 % waren. Hochgerechnet sind folglich ca. 30 Millionen Menschen in den USA betroffen [28].

Geschätzt lebte im Jahr 2017 jede zehnte Person (843.6 Mio.) der Weltbevölkerung mit einer chronisch beeinträchtigten Nierenfunktion [29], jedoch lässt sich das auf Deutschland aufgrund fehlender bevölkerungsbasierter Schätzungen aus deutschen Survey-Daten nicht sicher übertragen, z.B. lag die Prävalenz laut der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (abgekürzt DEGS1) nur bei 2,3 % der Kohorte, welche aber insgesamt nur 7115 Probanden zwischen dem 18. und 79. Lebensjahr eingeschlossen hatte [30].

Die chronischen Nierenkrankheiten stellen die häufigere Verlaufsvariante eines Nierenleidens dar, zudem geht ein Großteil der akuten Verläufe letztendlich durch irreversible Tubulusschäden sowie Nierenvernarbung (Fibrose) letztlich in chronische Formen über [16]. Zusätzlich zählt die CKD zu den häufigsten Todesursachen weltweit. Auf der Liste der

weltweit häufigsten Todesursachen stiegen die chronischen Nierenerkrankungen von Platz 19 im Jahre 2013 auf Platz 12 im Jahre 2017 auf [29].

Die Verteilung und Häufigkeit der histologisch gesicherten Nierenkrankheiten variiert je nach Populationsprofil i.S. des Geschlechtes, der Ethnie und des Aufenthaltsortes. So konnte in einer multizentrischen Studie mit Beteiligung von 29 Zentren weltweit gezeigt werden, dass sowohl die fokal-segmentale Glomerulosklerose als auch die diabetische Glomerulosklerose mit jeweils 19,1 % die führenden Diagnosen in den Vereinigten Staaten sind, während in Europa und Asien die IgA-Nephritis mit 22 % und 39,5 % unter den histologisch gesicherten Glomerulonephritiden führend waren [6], wohingegen die Lupus-Nephritis in Lateinamerika mit 38,1 % die häufigste histologisch gesicherte Erkrankung war [6].

1.1.4 Risiko- und Einflussfaktoren

Um die Risikostratifizierung hinsichtlich des Vorhandenseins einer Nierenschädigung und das klinische Management zu gewährleisten, bietet es sich an, sich mit Risikofaktoren für die Erkrankung zu beschäftigen [17]. Man differenziert bei einer **akuten Nierenschädigung** Patienten-eigene von Hospital-assoziierten Prädispositionen für das Erleiden einer akuten Nierenschädigung [20]. Diese können wie folgt eingeteilt werden:

Patienten-eigene Risikofaktoren:

- Demografische Eigenschaften wie Alter, männliches Geschlecht und schwarze Hautfarbe [20,31,32]
- Vorerkrankungen wie vorbekannte chronische Niereninsuffizienz, erhöhte Protein- und/oder Albuminurie, arterielle Hypertension, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheiten, periphere arterielle Verschlusskrankheiten und maligne Tumore [17,20,33]
- Systemische Erkrankungen wie ein kardio-renales (KRS), pulmo-renales oder hepato-renales Syndrom (HRS) [20,34–36]
- HELLP-Syndrom im Rahmen einer Schwangerschaft [37]

Krankenhaus-assoziierte, potenziell modifizierbare Risikofaktoren:

- Operationen, hier insbesondere kardiale, vaskuläre, thorakale oder andere große Eingriffe [24,38]

- Klinische Fehlversorgung bzgl. einer Volumetherapie im Sinne einer Hyperhydratation, das Missachten von Medikamenteninteraktionen/-toxizität oder Dosisanpassung bei bekannter CNI [20,39]
- Das Erleiden einer Sepsis, Pankreatitis, Pneumonie oder ein Myokardinfarkt sowie Traumata mit der Notwendigkeit von Notfalleingriffen [20,24,40,41]
- Eine maschinelle Beatmung sowie ein Aufenthalt auf der Intensivstation im Rahmen einer kritischen Erkrankung [20,23–25]

Das AKI stellt eine der häufigsten Ursachen für eine irreversible Schädigung mit Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz bzw. der Einleitung einer Nierenersatztherapie bei vorhandener Nierenfunktionseinschränkung dar, so dass der frühzeitigen Erkennung und Behandlung einer eingetretenen Nierenschädigung eine immense Bedeutung zukommt [20]. Eine Metaanalyse von 13 Kohortenstudien kam zu dem Ergebnis, dass die akute Nierenschädigung als ein wichtiger Risikofaktor für die chronischen Nierenerkrankungen und insbesondere bei seiner stärkeren irreversiblen Schädigung für eine terminale Niereninsuffizienz (*end-stage renal disease; ESRD*) eingestuft werden soll [42].

Viele der oben genannten Risikofaktoren spielen auch bei der Entwicklung einer CKD eine Rolle, insbesondere sind hier die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, das metabolische Syndrom [43,44] und nephrotoxische Medikamente (wie z.B. langjährige Therapien mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR)) zu nennen [45].

Darüber hinaus sind lebensstilbedingte Risikofaktoren wie Rauchen, salzreiche Ernährung, Übergewicht, körperliche Inaktivität von großer Bedeutung, die in einer Metaanalyse mit etwa 2,75 Mio. Probanden ebenfalls signifikant häufiger mit einer chronischen Nierenschädigung assoziiert waren [46]. Nicht zu vernachlässigen sind die (epi-)genetischen Risikofaktoren sowie die immunologischen Reaktionen auf die Reize der Umwelt nach Infektionen mit Strepto- oder Staphylokokken im Bereich der Haut bzw. des Mund-Nasen-Raums, welche typischerweise in Verbindung mit Unterformen der primären Glomerulonephritis wie z.B. der Poststreptokokken- oder IgA-GN (Morbus Berger), gesetzt werden [47]. Darüber hinaus spielen sozioökonomische Unterschiede eine Rolle, wie eine Analyse des *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) zeigte. Armut war stark mit einem erhöhten Risiko für Proteinurie assoziiert [48]. Auch nach Berücksichtigung und Adjustierung von Alter, Geschlecht, Rasse, Bildung, Adipositas, arterieller Hypertonie (aHT), verminderter GFR und Medikamentengebrauch blieb der Effekt signifikant [48].

1.1.5 Ätiologie

Die Pathophysiologie des **AKI** wird in der Literatur und in Lehrbüchern in drei Formen eingeteilt, der prä-, intra- und postrenalen Nierenschädigung, wobei insbesondere die des prärenalen AKI auf einem vereinfachten und veralteten Krankheitsverständnis basiert [49].

So werden Erkrankungen wie das hepato-renale und kardio-renale Syndrom sowie die Sepsis in vielen Studien ausschließlich als prärenale Komponente der Nierenschädigung gezählt [17,24].

Dies birgt die Gefahr einer Fehlversorgung der Patienten i.S. einer einfachen Volumentherapie, welche bei einem hepato-renalem und kardio-renalem Syndrom keine adäquate bzw. zielgerichtete Therapie darstellt und zur Verschlimmerung der Nierenfunktion führen kann [35,49,50].

Darüber hinaus führt eine anhaltende prärenale Komponente zu einem intrarenalen ischämischen Gewebeschaden, so dass eine Überlappung der Ursachen im klinischen Alltag beobachtet wird [14]. Aufgrund dieser Tatsache werden prä- und intrarenalen Komponenten in dieser Arbeit als Mischformen intrarenaler Nierenkrankheiten zusammengeführt [17,21,49].

Die häufigste Ursache für ein AKI während eines stationären Krankenhausaufenthalts ist die akute Tubulusnekrose (ATN), welche durch eine Mischform zwischen einer prä- und intrarenalen Minderversorgung der Tubuluszellen entsteht und für einen Zellenuntergang sorgt [17].

Eine frühzeitige Erkennung der Ursache eines AKI ist für das weitere klinische Management relevant, so dass eine schnelle Abklärung einer postrenalen Ursache durch anamnestische Befragung sowie apparative Diagnostik, z.B. mittels Ultraschall, und dazu das schnelle Erfassen des Volumenstatus mittels Erhebung der Vitalparameter, der körperlichen Untersuchung und der sonographischen Erfassung des Volumenstatus mit Beachtung der respiratorischen Variabilität und möglicher Einschränkungen, wie z.B. bei einer Rechtsherzinsuffizienz [17,51].

Bei fehlender Anamnese einer Nierenfunktionseinschränkung, fehlenden Funktionswerten und/oder Vorhandensein von Komorbiditäten muss neben der Möglichkeit eines AKI auch an eine chronische, langsam fortschreitende bislang nicht diagnostizierte Niereninsuffizienz gedacht werden [17].

Akute Nierenschädigung

Mischformen prä- und intrarenal

Hypovolämie

- Flüssigkeitsverlust (Diarrhöe, Erbrechen, Blutungen und Verbrennungen)
- reduzierter Flüssigkeitszufuhr

Reduzierte kardiale Auswurfsleistung

- Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt
- Lungenarterienembolie, Myokardinfarkt

Systemische Vasodialatation

- Sepsis, SIRS
- Hepatorenales Syndrom (HRS)

Renale Vasomodulation

- HRS
- Medikamente (NSAIDS, ACR/ARB, Cyclosporin)
- Abdominelles Kompartmentsyndrom

Vaskulär

- Nierenarterienstenose, Cholesterinembolie
- Thrombotische Mikroangiopathien wie z. B. TTP, HUS, aHUS etc.

Glomerulär

- RPGN, membranöse GN und interstitielle Nephritis
- Anti-GBM-GN, pauciimmun GN, FSGS

Toxisch

- Endogen; massive Hämolyse, Hyperurikämie, Rhabdomyolyse und Tumorlyse
- Exogen; Medikamente, Kontrastmittel und Drogen

Tubulointerstitiell

- Cast Nephropathie bei Myelom, ATN bei Sepsis oder Schock

postrenal

Blasenentleerungsstörung

- Benigne Prostatahyperplasie (BPH), Prostata- Ca, Strikturen, Blasentamponade
- Neurogene Blasenentleerungsstörung

Ureteral

- Bilaterale oder unilaterale Stenosen
- Steine, Tumore

Nierenbecken

- Papillennekrose durch NSAIDs-Einnahme
- Tumore
- Steine

Abbildung 2: Formen und Ätiologie der akuten Nierenschädigung (in Anlehnung an [15]).

TTP: thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, (a)HUS: (atypisches) hämolytisch-urämisches Syndrom, SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome, NSAIDS: non-steroidal anti-inflammatory drug, RPGN: rasch progrediente Glomerulonephritis, GN: Glomerulonephritis, FSGS: Fokal-segmentale Glomerulosklerose.

Global betrachtet stellen der Diabetes mellitus, die arterielle Hypertonie und primäre Glomerulonephritiden die häufigsten ätiopathogenetischen Faktoren der chronischen Nierenerkrankung (CKD) dar [52].

Die konsistentesten Daten zur relativen Prävalenz der verschiedenen CKD-Ursachen stammen von Nierenersatztherapiepatienten (d.h. Patienten, die erstmals eine Nierenersatztherapie erhalten). Ein Vergleich der Daten aus den Jahren 2011/12 aus den USA, Deutschland und den Niederlanden (siehe Tabelle 2) verdeutlicht signifikante Unterschiede.

	DM	aHT	GN	PN	RVD	APKD	Postrenal	andere	unb.	fehlend
USA [53]	43,9	27,8	6,3	k.A.	k.A.	2,2	1,3	12,9	3,2	2,3
Niederlande [54]	16,3	12	7,9	3,6	12,3	4,3	k. A.	10,5	23,3	13,7
Deutschland [55]*	14,5	23	18,7	k.A.	k.A.	4,1	2,4	0,9	20,2	0

Tabelle 2: Diagnosenverteilung bei Patienten mit chronischer Nierenschädigung.

Alle Daten von (2010*)2011/2012. Prozentsatz der Population mit inzidenter Nierenersatztherapie. APKD: autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung, Postrenal (Uro: Urologische Erkrankungen), k.A.: keine Angaben, GN: Glomerulonephritis; pmp, Raten pro Millionen Einwohner, PN: Pyelonephritis, RVD: renovaskuläre Erkrankung, unb.: unbekannte Genese.

* separate Studie, nicht bei Patienten mit Nierenersatztherapie.

1.2 Einteilung, Zuordnung und Prävalenz histologischer Nierenkrankheiten

Eine Einteilung der Nierenkrankheiten nach Entitäten kann entsprechend der in **Tabelle 2** aufgeführten Hauptgruppen weiter differenziert und genauer dargestellt werden, da z.B. die Glomerulonephritiden (GNs) verschiedene Krankheitsbilder mit unterschiedlichen Verlaufsformen hinsichtlich der histologischen und klinischen Ausprägung aufweisen [6,56,57].

So kann man die GNs in primäre Formen wie z.B. die Immunglobulin A- Nephropathie (IgAN), membranöse GN (MGN) oder *minimal-change disease* (MCD) und sekundäre Formen im Rahmen von systemischen Erkrankungen wie Lupus erythematosus, Vaskulitis, Diabetes mellitus oder die Anti-glomeruläre Basalmembran-Antikörper vermittelte Glomerulonephritis (Anti-GBM-GN) aufteilen. Darüber hinaus sind die vaskulären Formen mit der hypertensiven Nephrosklerose, der ischämischen Nephropathie sowie tubulointerstitielle Nierenkrankheiten zu differenzieren [6,56,57]. In der **Tabelle 28** wird die Prävalenz der häufigsten histologischen Diagnosen anhand von uni- und multizentrischen sowie nationalen Studien dargelegt [6].

Eine weitere Einteilung erfolgt nach nephrotischem und nephritischem Syndrom. Bei dem nephrotischen Syndrom liegt eine hochgradige Proteinurie von mehr als $>3,5$ g/d vor, welche von einer Hypoproteinämie, sekundärer Hyperlipoproteinämie und generalisierten lageunabhängigen Ödemen begleitet wird. Bei dem nephritischen Syndrom hingegen liegt eine Proteinurie geringeren Ausmaßes vor, welche mit einer dysmorphen Erythrozyturie und typischerweise mit einem erhöhten Blutdruck einhergeht [58,59].

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die klinische Präsentation der Patienten bei Nierenkrankheiten [56].

Diagnose	Verlaufsformen	Nephrotisches Syndrom	Nephritisches Syndrom	CKD	AKI
Primäre GN					
IgAN	28,7 %	71,3 %	92,3 %	7,7 %	
MGN	80 %	20 %	81,8 %	18,2 %	
MCD	97,8 %	2,2 %	46,7 %	53,3 %	
FSGS	78,9 %	21,1 %	90,0 %	10,0 %	
MPGN	54,5 %	45,5 %	100,0 %	0,0 %	
Postinfektiöse GN	50,0 %	50,0 %	42,9 %	57,1 %	
Sekundäre GN					
Diabetische Nephropathie	73,9 %	26,1 %	96,3 %	3,7 %	
Lupus GN	44,6 %	55,4 %	79,8 %	20,2 %	
Vaskulitis-assoziierte GN	4,1 %	95,9 %	10,1 %	89,9 %	
Anti-GBM	25,0 %	75,0 %	33,3 %	66,7 %	
HBV	84,5 %	15,5 %	100,0 %	0,0 %	
Cast Nephropathie	21,1 %	78,9 %	78,2 %	21,8 %	
Vaskuläre GN					
Hypertensive Nephrosklerose	7,9 %	92,1 %	89,5 %	10,5 %	
TMA	30,6 %	69,4 %	68,6 %	31,4 %	
Tubulointerstitiell					
Interstitielle Nephritis	4,3 %	95,7 %	24,7 %	75,3 %	
ATN	0,0 %	100,0 %	20,5 %	79,5 %	

Tabelle 3: Klinische Präsentations-/Verlaufsformen von bioptisch gesicherten Nierenkrankheiten

Alle Angaben stützen sich auf Daten aus einer multizentrischen Studie in Zentralchina, welche die klinischen Befunde bei histologisch gesicherten Nierenkrankheiten erfasste [56]. *Chronic kidney disease* (CKD), *acute kidney injury* (AKI), *acute tubular necrosis* (ATN).

1.3 Diagnostische Möglichkeiten bei Nierenerkrankungen

Die chronische Niereninsuffizienz ist meist symptomarm, die Befunde sind vieldeutig, und eine klare Zuordnung kann meist erst durch eine erweiterte Labordiagnostik erfolgen. Trotzdem ist für die weitere Diagnostik eine Anamneseerhebung mit Fragen nach reduzierter körperlicher Leistungsfähigkeit, Risikofaktoren und Komorbiditäten sowie eine körperliche Untersuchung mit Beurteilung des Volumenstatus, Vorhandenseins von Pleura-, Perikardergüssen und periorbitalen Ödemen sowie Dyspnoe, aber auch Hautauffälligkeiten (z.B. Osler-Knötchen, vaskulitische Läsionen, Pupura usw.) entscheidend [58,60].

Daran angeschlossen erfolgt eine erweiterte Labordiagnostik mit Blut- und Urintestung sowie die Autoimmundiagnostik [61]. Im Vordergrund steht hierbei die mikroskopische Untersuchung des Urins mit der Frage nach einer Hämaturie, dem Vorhandensein von Akanthozyten oder Erythrozytenzylin dern, welche pathognomonisch für Glomerulonephritiden anzusehen sind [58–61].

Die Nierenbiopsie sollte bei klinischer Indikation als die aussagekräftigste diagnostische Maßnahme bei therapeutischer Relevanz rechtzeitig zum Einsatz kommen [62–64].

Das diagnostische Prozedere lässt sich schematisch in die Basis- und erweiterte Diagnostik wie folgt aufteilen [60,61].

Basisdiagnostik	
Anamnese und körperliche Untersuchung	
Labordiagnostik inkl. Blut- und Urinanalyse	Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, GFR, Blutgasanalyse und PTH Protein-, Erythrozyt- und Leukozyturie, Akanthozyten und Erythrozyten-Zylinder
Bildgebende Untersuchung mit dem Ultraschall	
Erweiterte Diagnostik	
Autoimmun- und Infektionsserologie	
Bildgebende Untersuchung mit CT, MRT oder Szintigrafie	
Nierenbiopsie	
Ggf. eine genetische Testung bei V.a. hereditäre Krankheiten	

Tabelle 4: Stufendiagnostik zur Abklärung einer Verschlechterung der Nierenleistung.

GRF: Glomeruläre Filtrationsrate, CT: Computertomografie, MRT: Magnetresonanztomographie, PTH: Parathormon.

1.4 Nierenbiopsie

1.4.1 Bedeutung und Stellenwert

Die Nierenbiopsie gilt als der „Goldstandard“ in der Diagnostik von Nierenerkrankungen. Sie kommt zum Einsatz, wenn nicht-invasive renale oder andere invasive Untersuchungen keine eindeutige Diagnose erbracht haben. Die Nierenbiopsie ist das einzige diagnostische Instrument, das eine exakte histologische Diagnose und Klassifizierung glomerulärer Erkrankungen ermöglicht. Bei Patienten mit akuter Nierenschädigung, nephrotischem oder nephritischem Syndrom ist die Nierenbiopsie daher unverzichtbar, um eine genaue Diagnose zu stellen und eine gezielte Therapie zu ermöglichen. So kann eine möglicherweise nebenwirkungsreiche empirische Therapie vermieden werden [5,66].

1.4.2 Indikationsstellung

Obwohl die Nierenbiopsie der Goldstandard für die Diagnose, das Therapiemanagement und die Ergebnisvorhersage bei Patienten mit Nierenparenchymerkrankungen darstellt [65,66], unterliegt der Entscheidung über die Durchführung einer Nierenbiopsie in der Regel aufgrund der Invasivität bestimmte Kriterien und Empfehlungen der KDIGO [13].

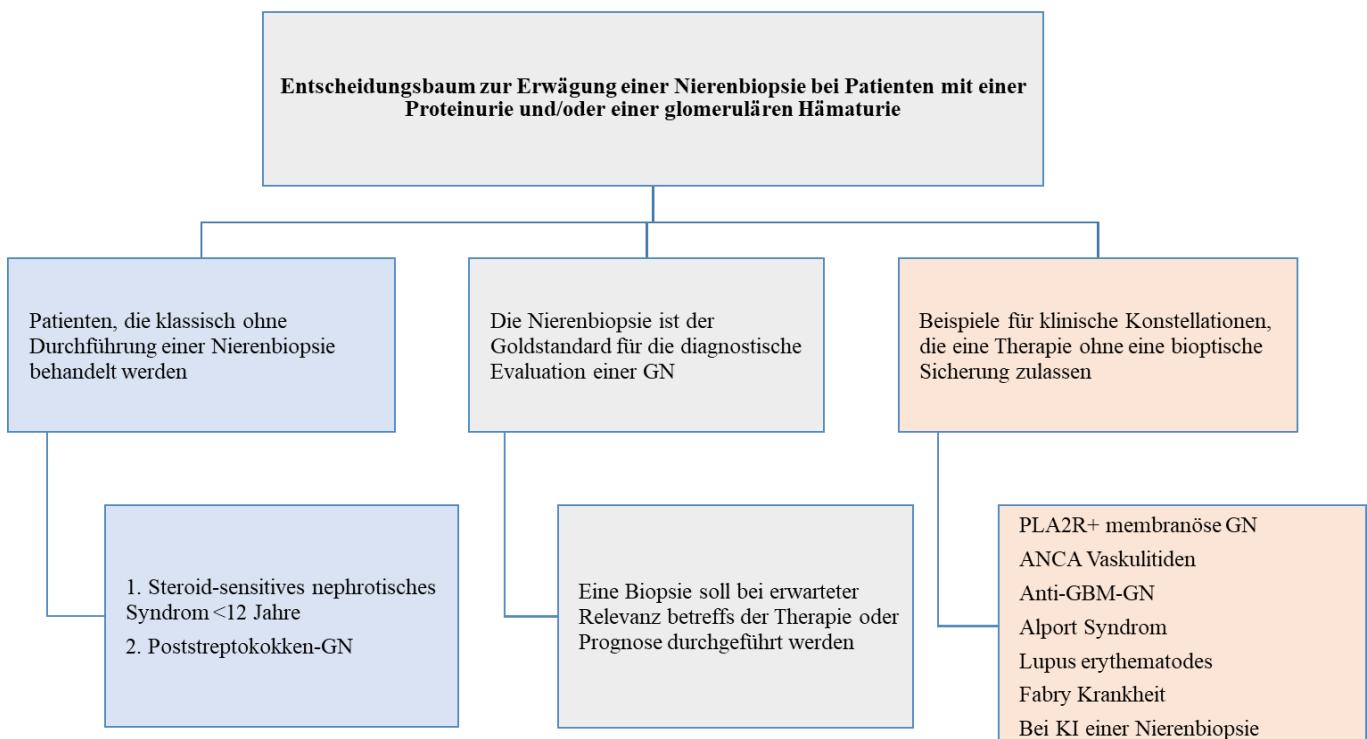


Abbildung 3: Entscheidungsbaum zur Durchführung einer Nierenbiopsie. Abb. ins Deutsch übersetzt in Anlehnung an die KDIGO-Empfehlungen [13].

In der Tabelle 5 sind die häufigsten laborchemischen Konstellationen mit der aktuellen Evidenz-basierten Empfehlung zur Durchführung einer Nierenbiopsie aufgeführt [66].

Laborchemie und Indikation zur Nierenbiopsie
Nephrotisches Syndrom
Persistierende Makroproteinurie/-Albuminurie
Akutes nephritisches Syndrom
Hämaturie und Proteinurie
Unklare akute Verschlechterung der Nierenfunktion
Verdacht auf Nierenbeteiligung im Rahmen der Grunderkrankung
Unklare akute Verschlechterung der Nierenfunktion
Funktionsverschlechterung des Nierentransplantats

Tabelle 5: laborchemischen Konstellationen mit Empfehlung zur Durchführung einer Nierenbiopsie.

1.4.3 Aufarbeitung und Befundung der Nierenbiopsien

Die histologische Untersuchung einer Nierenbiopsie erfolgt in einem nephropathologischen Institut. Der Pathologe nutzt dafür die Triple-Diagnostik: Lichtmikroskopie, Immunhistochemie und Elektronenmikroskopie [13,62,64,73]. Die Aufbereitung einer Nierenbiopsie benötigt in der Regel 3-5 Tage, bei eiligen Biopsiefällen wie bei V. a. RPGN oder einer Abstoßung eines Nierentransplantats bietet sich eine lichtmikroskopische und immunhistologische Diagnostik zeitnah nach Erhalt der Biopsie an [67].

Die Lichtmikroskopie ist die erste Untersuchungstechnik, bei der das Präparat mit 10%igem Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet wird, was eine schnelle Analyse ermöglicht. Für eine verlässliche Diagnostik, besonders bei fokal glomerulären Krankheiten, sollten mindestens 10 bis 15 Glomeruli untersucht werden [62]. An Formalin-fixiertem, in Paraffin eingebettetem Gewebe werden immunhistochemische Färbungen durchgeführt, um Immunglobuline, Komplementfaktoren (C4,C3c,C1q) und κ - oder λ -Leichtketten darzustellen. Zusätzlich kann eine immunfluoreszenzoptische Analyse an Gefriermaterial erfolgen. Für die Elektronenmikroskopie wird das Gewebe mit Glutaraldehyd fixiert, was die Analyse von Veränderungen an den Glomeruli, Podozyten und der Basalmembran sowie die genaue Lokalisation von Immunkomplexablagerungen ermöglicht [62].

Die pathologische Untersuchung der Nierenbiopsie sollte standardisiert erfolgen und die Biopsiequalität berücksichtigen. Morphologische Veränderungen in den Glomeruli, im Tubulointerstitium und in den Gefäßen sollen systematisch analysiert werden (siehe Tabelle 6). Die Ergebnisse der Tripel-Diagnostik dienen als Grundlage für die Interpretation. Abschließend sollten sowohl eine deskriptive Diagnose als auch eine zusammenfassende Einordnung der histologischen und klinischen Befunde in einer endgültigen Diagnose erstellt werden [62,64].

Glomeruli

- **Ausmaß der histologischen Veränderung in den untersuchten Gewebsproben (fokal ($\leq 50\%$) vs. diffus ($> 50\%$)), Segmental-global, Zahl und Größe**
- **Zellularität, Immunkomplexablagerungen, Mesangiale Matrix**
- **Fibrinoide Nekrose, Extrakapilläre Halbmonde**

Tubulointerstitium

- **Tubulusatrophie, Tubulusdilatation, Tubulusepithelnekrosen**
- **Interstitielle Entzündung (mononukleäre Zellen, neutrophile und eosinophile Granulozyten)**
- **Interstitielle Fibrose, Granulome, Riesenzellen, Kalzifikationen (intratubulär-interstitiell)**

Gefäße

- **Gefäßwandverdickung, Gefäßwandhyalinose (segmental-zirkumferenziell)**
- **Fibrinoide Nekrose**
- **Vaskulitis oder Endothelialitis**

Tabelle 6: Aspekte einer systematischen Analyse der Nierenbiopsie in Anlehnung an [62,64].

1.5 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Die Nierenbiopsie stellt einen invasiven Eingriff dar, der zur Klärung der Diagnose einer Nierenerkrankung maßgeblich beiträgt. In der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg erfolgen ca. 100 Biopsien pro Jahr. In der vorliegenden Arbeit sollen die erhobenen Ergebnisse der histologischen Aufarbeitung systematisch aufgearbeitet werden, indem der Zeitraum von 2010 bis 2021 betrachtet wird. Neben der demografischen Aspekte soll der Hypothese nachgegangen werden, dass es klinische und laborchemische Konstellationen gibt, die charakteristisch sind für spezifische primäre Glomerulonephritiden.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

1. Welche biographischen Charakteristika (Alters-/Geschlechtsverteilung) hatte das nephrologische Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie?
2. Wie hoch war die Prävalenz der histologisch gesicherten Nierenkrankheiten?
3. Wie ist die Verteilung der Diagnosen in den Zeiträumen 2010-2015 und 2016-2021?
4. Wie ändert sich die Diagnosenverteilung über diesen Zeitverlauf?
5. Wie oft kommt es zu autoimmun-bedingten Nierenkrankheiten (IgA-Nephropathie, Lupus-Nephritis, Vaskulitis-assoziierte-, membranöse und Anti-GBM Glomerulonephritis)?
6. Kann aufgrund bestimmter Patientencharakteristika (Geschlecht/Alter) und laborchemischer Parameter (GFR, Urinbefund mit nephrotischem oder nephritischem Sediment) eine Zuordnung der Krankheitsentitäten erfolgen?

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Die zustimmende Bewertung der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg unter dem Namen "Charakterisierung von molekularen Mechanismen der Nierenschädigung an Nierenbiopsien." (Aktenzeichen 74/09) erging am 23.06.2009.

2.2 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Alle Patienten im Einzugsgebiet der Uniklinik Magdeburg im Norden von Sachsen-Anhalt, bei denen eine perkutane Nierenbiopsie anhand eines dokumentierten Protokolls vollzogen wurde.

- Einschlusskriterien: Patienten mit schriftlichem Einverständnis nach Aufklärung über die Studie. Absolute und relative Kontraindikationen einer Nierenbiopsie werden nach guter klinischer Praxis (GCP, *Good Clinical Practice*) und allgemeinen Richtlinien beachtet (fehlende oder pausierte Antikoagulation, keine Thrombozyten-Aggregationshemmer, keine hypertensive Blutdruckwerte)
- Ausschlusskriterien: fehlende oder eingeschränkte Aufklärungs- oder Zustimmungsfähigkeit, fehlende schriftliche Einverständniserklärung.

2.3 Erstellung eines Biopsiedatenbankregisters

Es erfolgte die Erstellung der Magdeburger Biopsiedatenbank und die retrospektive Analyse mit Hilfe von Laborbefunden, die aus dem Medico System® extrahiert wurden. Hierbei wurde u.a. auf das elektronische Archiv zurückgegriffen.

Die Datenbank beinhaltet die demografischen, klinischen sowie laborchemischen Patientendaten zum Zeitpunkt der Biopsie sowie die histologischen Befunde der Nephropathologen Prof. Gröne (Universitätsklinikum Heidelberg) bzw. Prof. Wiech (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf).

Die demografischen Daten beinhalten Angaben über Geschlecht, Alter, Geburtsdatum und den BMI, während die klinischen Daten Informationen über Nebenerkrankungen, kardiovaskuläre Ereignisse, Medikamente, Komplikationen nach der Prozedur und weitere Angaben betreffs der Sozial- und Familienanamnese enthalten.

Laborchemisch wurden die Urin- (Proteinurie, Hämaturie) sowie Blutbefunde (wie z.B. Nieren- und Entzündungswerte, Hb, Proteine im Serum, Blutgasanalyse sowie Hormone wie Parathormon und Vitamin D etc.) aufgeführt und die histopathologischen Abschlussberichte schematisch in Diagnosen sowie histopathologische Angaben für die weitere Analyse in Zahlen umkodiert.

2.4 Zuordnung der Diagnosen

Es erfolgte die Einteilung der nephropathologischen Diagnosen in die vier Hauptgruppen: primäre, sekundäre, vaskuläre Glomerulonephritiden und tubulointerstitielle Nierenkrankheiten [56,57].

2.5 Begriffsdefinition

Verschlechterung der Nierenfunktion: akute (<3 Monate) versus chronische (>3 Monate) Verschlechterung.

Proteinurie: Mikroproteinurie (<300 mg/d), Makroproteinurie (>300 mg/d), subnephrotische Proteinurie (1,0–3,5 g/d) und nephrotische Proteinurie (>3,5 g/d).

Nephritisches Syndrom: Vorhandensein von Mikrohämaturie (>5 Erythrozyten/ μ l), Ödemen und Hypertonie.

Nephritisches Sediment: Eine Mikrohämaturie mit dem Nachweis von dysmorphismen Erythrozyten (Akanthozyten) im Urin begleitet von einer leichten bis mäßigen Proteinurie.

Nephrotisches Syndrom: Nephrotische Proteinurie >3,5g/Tag, Hypalbuminämie, Hyperlipoproteinämie, Ödembildung

Autoimmun-bedingte Nierenerkrankungen: Die IgA- Nephropathie, die Anti-GBM-GN, membranöse und Vaskulitis-assoziierte Glomerulonephritis sowie die Lupus-Nephritis.

2.6 Statistische Auswertungen

Vor der eigentlichen Datenanalyse wurden Duplikatbiopsien identifiziert und in diesen Fällen nur die erste Biopsie (n=39) verwendet. Zunächst erfolgte eine deskriptive Statistik. Quantitative Parameter wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt, qualitative Merkmale als absolute bzw. relative Häufigkeiten. Kreuztabellen, Kreis- und Balkendiagramme veranschaulichten die Ergebnisse. Zum Gruppenvergleich kamen der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test für stetige und der Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen zum Einsatz. Die lineare Tendenzanalyse wurde mittels des Chi-Quadrat-Tests für Trend (Cochran-Armitage-Trendtest) durchgeführt.

Multivariate logistische Regressionsanalysen wurden zur Bestimmung von Korrelationen der Hauptdiagnosen mit Geschlecht, Alter und dem Ausmaß der Proteinurie durchgeführt. Die odds ratios (OR) wurden als Exponentiale der Regressionskoeffizienten (Exp(B)) mit 95%-Konfidenzintervallen (CI) angegeben, um die Bedeutung der unabhängigen Variablen für die abhängige Variable zu interpretieren.

Alle statistischen Berechnungen und grafischen Darstellungen wurden mit der Software SPSS Version 25.0 (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Alle p-Werte resultieren aus zweiseitigen Tests, wobei ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ verwendet wurde.

Die Berechnungen der epidemiologischen Angaben (jährliche Inzidenz und Prävalenz) erfolgten für das Einzugsgebiet des Uniklinikums Magdeburg, das sich über die Region Nord von Sachsen-Anhalt mit folgenden Land- bzw. Altkreisen erstreckt: Kreisfreie Stadt Magdeburg, Altmarkkreis Salzwedel, Othmarschen, Jerichower Land, Börde, Stendal und das Salzlandkreis. Die Bevölkerungsanzahl betrug während der Studie durchschnittlich 896.245 Einwohner. Für die Berechnungen wurde die amtliche Statistik (2010-2021) von Sachsen-Anhalt herangezogen. [68]

Die Prävalenz (P) in Anzahl /100.000 wurde folgendermaßen berechnet:

$$P = \frac{\text{Anzahl der Kranken zum Zeitpunkt der Biopsie} * 100.000}{\text{Anzahl der Personen in der Population zum Zeitpunkt}}$$

Die Inzidenz (I) in Anzahl/100.000 wurde folgendermaßen berechnet:

$$I = \frac{\text{Anzahl der neu Erkrankten zum Zeitpunkt der Biopsie} * 100.000}{\text{Anzahl der Personen in der Population zum Zeitpunkt}}$$

Die Biopsierate (BR) in Anzahl/1000.000 wurde folgendermaßen berechnet:

$$BR = \frac{\text{Anzahl der durchgeführten Biopsie} * 1000.000}{\text{Anzahl der Personen in der Population zum Zeitpunkt}}$$

Die Prävalenz und Inzidenz histologisch gesicherter Nierenkrankheiten wurden als Anzahl geteilt durch 100.000 dargestellt, während die Biopsierate als eine Zahl in pmp (per Million Population) zum besseren Vergleich mit anderen Biopsieregistern bzw. Studien angegeben wurde.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Im Untersuchungszeitraum von 2010 bis 2021 unterzogen sich 1.118 Patienten am Universitätsklinikum Magdeburg einer nativen Nierenbiopsie. 89 Patienten wurden von der Auswertung in dieser Arbeit ausgeschlossen, da es sich entweder um Verlaufsbiopsien (n=39) oder Nierentransplantatbiopsien (n=50) handelte. Bei Patienten mit mehreren Biopsien im Studienzeitraum wurde nur die erste Nierenbiopsie in die Auswertung eingeschlossen, um eine Verzerrung der Ergebnisse durch Wiederholung der Diagnosen bei demselben Probanden (n=39) auszuschließen. Die Tabelle mit detaillierten Angaben zu den Patientencharakteristika der gesamten Kohorte ist in **Anhang 4** wiedergegeben.

3.1.1 Alter

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei $54,3 \pm 15,8$ Jahren, mit einem Median von 56 Jahren. Nach Geschlecht aufgeteilt war der Mittelwert bei Männern leicht höher bei 55 ± 15 Jahren als bei Frauen mit 53 ± 17 Jahren. 28,5 % (n=293) der Patienten gehörten der Alterskohorte ≥ 65 Jahre mit einem Altersdurchschnitt von 73 ± 5 Jahren an, wohingegen sich der Altersdurchschnitt in der Alterskohorte < 65 Jahre auf 47 ± 12 Jahre errechnete. Am Studienende betrug das Durchschnittsalter 58 Jahre und war signifikant höher als zu Beginn ($p < 0,05$).

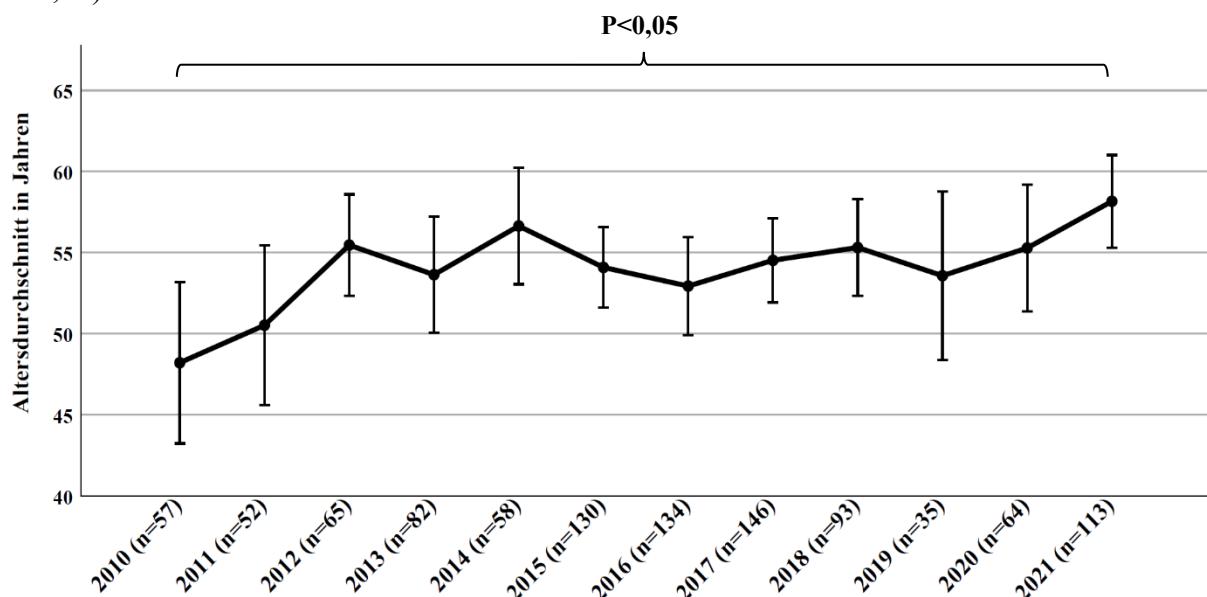


Abbildung 4: Jährlicher Altersdurchschnitt bei den Patienten mit Nierenbiopsie. Der Altersdurchschnitt wurde aus dem arithmetischen Mittelwert aller Probanden in dem jeweiligen Jahr errechnet, n steht für die Zahl der jährlich durchgeführten Biopsien.

3.1.2 Geschlechts- und Altersverteilung

In der Studienkohorte waren 65 % (n=669) der Teilnehmer männlich und 35 % (n=360) weiblich. Das Verhältnis ändert sich nicht bei Betrachtung der Alterskohorten siehe **Tabelle 7**.

Alterskohorte	Geschlecht		Gesamt
	Männlich	Weiblich	
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	
< 65 Jahre	477 (64,8%)	259 (35,2%)	736 (71,5%)
≥ 65 Jahre	192 (65,5%)	101 (34,5%)	293 (28,5%)
Gesamt	669 (65%)	360 (35%)	1029 (100%)

Tabelle 7: Geschlechts- und Altersverteilung.

Die Geschlechterverteilung variierte im Zeitraum 2010-2021. Der höchste Frauenanteil war in den Jahren 2011 und 2013 mit 44,2 % bzw. 43,9 % zu verzeichnen, der niedrigste im Jahr 2019 mit 22,9 %.

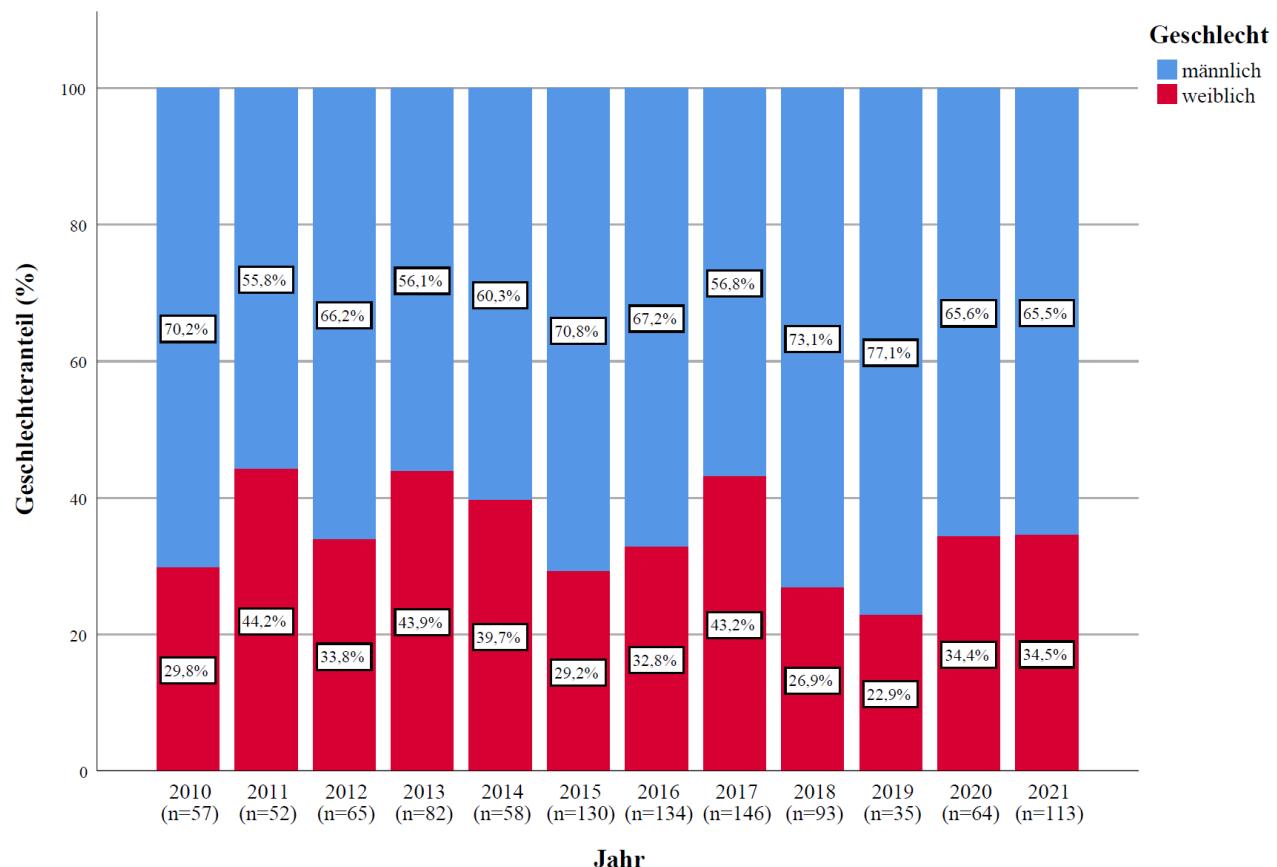


Abbildung 5: Geschlechterverteilung der Probanden nach Jahren.

3.1.3 Body-Mass-Index (BMI) nach Alter und Geschlecht

Zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie betrug der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) der Patienten $28,4 \pm 6,4 \text{ kg/m}^2$. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Alters- und Geschlechtsgruppen. Der BMI in der Kohorte <65 Jahre lag bei $28,6 \pm 6,7 \text{ kg/m}^2$ und in der Kohorte ≥ 65 Jahre bei $28 \pm 5,34 \text{ kg/m}^2$. Männer hatten einen BMI von $28,4 \pm 5,62 \text{ kg/m}^2$ und Frauen von $28,4 \pm 7,6 \text{ kg/m}^2$.

3.1.4 Komorbiditäten

Die häufigsten Nebendiagnosen zum Zeitpunkt der Biopsie waren eine arterielle Hypertonie (81 %, n=833) und Diabetes mellitus (26 %, n=268). Der Diabetes mellitus Typ 2 war mit 94,4 % (n=253) die führende Variante. Diabetes mellitus Typ 1 wurde bei 4,8 % (n=13) der Probanden diagnostiziert (siehe Tabelle 8).

Arterielle Hypertonie	833 (81%)
Diabetes	268 (26%)
Diabetes mellitus (Typ 1/Typ 2/pankreopriv)	13 (4,8%)/253 (94,4%)/2 (0,8%)
Lungenerkrankungen	109 (10,6%)
KHK	114 (11,1%)
pAVK	39 (3,8%)
Apoplexia cerebri	60 (5,8%)

Tabelle 8: Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Biopsie.

KHK: Koronare Herzkrankheiten, pAVK: periphere Arterienverschlusskrankheiten. Angaben als Anzahl und in Prozent (%)

Die Häufigkeit der Erkrankungen variierte in den Alterskohorten: 92,8 % der älteren Patienten (≥ 65 Jahre) hatten die Diagnose arterielle Hypertonie, wohingegen in der Altersgruppe <65 Jahre nur 75 % diese Diagnose aufwiesen. Die Diagnose des Diabetes mellitus kam bei der älteren Kohorte mit 34,8 % häufiger vor als bei der jüngeren Kohorte mit 22,6 %. Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus lagen bei Männern signifikant häufiger als bei Frauen vor (siehe Tabelle 9).

Geschlecht Komorbidität	Männlich (n = 669)	Weiblich (n=360)	χ^2- Test p-Wert
Arterielle Hypertonie	563 (84,2 %)	262 (72,8 %)	<0,001
Diabetes mellitus	190 (28,4 %)	78 (21,7 %)	0,018
Untergruppe DM Typ 2	164 (86,3 %)	68 (87,1 %)	0,039

Tabelle 9: Komorbiditäten nach Geschlechterverteilung.
Angaben als Anzahl und in Prozent (%), χ^2 -Test: Chi-Quadrat-Test

3.1.5 Medikation

Zum Zeitpunkt der Biopsie wurde die Medikation der Patienten erfasst. Dokumentiert wurden Medikamente zur Behandlung von Bluthochdruck, Immunmodulation und -suppression.

Am häufigsten wurden Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer) bzw. Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ATII-RB) verschrieben (418 Patienten, 40,6 %). Andere Antihypertensiva wie Kalziumkanal-Blocker, Betablocker oder zentral wirksame Medikamente (z.B. Clonidin) kamen bei 65,7 % der Probanden zur Anwendung. 335 Patienten (32,6 %) erhielten eine Kortikosteroidtherapie mit Prednisolon entweder vor der stationären Aufnahme oder während des Krankenhausaufenthaltes. 67 Patienten (6,5 %) hatten darüber hinaus eine weitergehende immunsuppressive Therapie (z.B. mit Cyclophosphamid oder Rituximab) erhalten.

3.1.6 Laborbefunde

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) lag durchschnittlich bei $44 \pm 30,8$ ml/min pro $1,73\text{ m}^2$. Entsprechend der KDIGO-Kriterien war das Stadium 3b am häufigsten bei den Patienten vertreten.

Hervorzuheben sind die Unterschiede zwischen den Altersgruppen: Die GFR der älteren Patientenkollektiv war mit $30,3$ ml/min pro $1,73\text{ m}^2$ signifikant niedriger als bei den Probanden <65 Jahre mit $49,5$ ml/min pro $1,73\text{ m}^2$ ($p<0,001$). Männliche Patienten hatten einen tendenziell niedrigeren GFR-Durchschnittswert ($42,2$ ml/min pro $1,73\text{ m}^2$) im Vergleich zu weiblichen Patienten ($47,4$ ml/min pro $1,73\text{ m}^2$), dies war jedoch statistisch nicht signifikant.

Die Protein/Kreatinin-Ratio (PCR) lag in der Kohorte durchschnittlich bei $3,3 \pm 3,7$ g/g und die Albumin/Kreatinin-Ratio (ACR) bei $2,7 \pm 3,9$ g/g. Bemerkenswert ist, dass weibliche Patienten signifikant höhere Proteinuriewerte aufwiesen (PCR $3,5 \pm 3,8$ g/g, ACR $3,1 \pm 4,9$ g/g) als männliche Patienten (PCR $3,2 \pm 3,7$ g/g, ACR $2,6 \pm 3,2$ g/g; $p<0,05$). Ältere Patienten

zeigten in den Alterskohorten eine höhere PCR ($4,1 \pm 4,4$ g/g) und ACR ($3,5 \pm 5,8$ g/g; $p<0,001$).

Die Proteinurie wurde nach Schweregraden eingeteilt: nephrotische Proteinurie ($>3,5$ g/d), subnephrotische Proteinurie (1,0–3,5 g/d) und Makroproteinurie (>300 mg/d), Mikroproteinurie (<300 mg/d). Mikroproteinurie trat bei 134 der Teilnehmer auf, während Makroproteinurie bei 824 Probanden nachweisbar war. Die nephrotische Proteinurie war die am häufigsten vorkommende Variante (334 Patienten), gefolgt von der subnephrotischen Proteinurie (302 Patienten). Bei 67 Probanden fehlten die Angaben zur Proteinurie.

GFR (ml/min per 1,73m²)	(Ref.: ≥ 90 ml/min)	$44,0 \pm 30,8$
Serum Kreatinin (μmol/l)	(Ref.: 53,1-106,2 μmol/l)	$224,9 \pm 190,6$
Serum Harnstoff (mmol/l)	(Ref.: 2,8-7,1 mmol/l)	$12,1 \pm 7,8$
C-reaktives Protein (mg/l)	(Ref.: <5 mg/l)	$24,6 \pm 81,5$
Protein/Kreatinin Ratio g/g	(Ref.: <0,2 g/g)	$3,3 \pm 3,7$
Albumin/Kreatinin Ratio g/g (Ref.: <0,03 g/g)		$2,7 \pm 3,9$
Nephrotische Proteinurie	($>3,5$ g/d), n (%)	338 (35,1%)
Mikrohämaturie	(>5 Erythroz./μl), n (%)	665 (63,7%)

Tabelle 10: Blut- und Urinbefunde zum Zeitpunkt der Biopsie.

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

3.1.7 Indikationsstellung zur Nierenbiopsie

Bestimmte laborchemische Konstellationen lagen besonders häufig zum Zeitpunkt der Biopsie vor. Hierbei können vor allem ein Abfall der GFR und/oder eine relevante Proteinurie die Indikationsstellung fördern. Abbildung 6 zeigt die laborchemischen Befunde zum Zeitpunkt der Biopsie.

Bezüglich der Verschlechterung der Nierenfunktion wurde zwischen akuter (<3 Monate) und chronischer (>3 Monate) GFR-Verschlechterung unterschieden. Ein nephritisches Syndrom war definiert als Vorhandensein von Mikrohämaturie, Bluthochdruck und Ödemen.

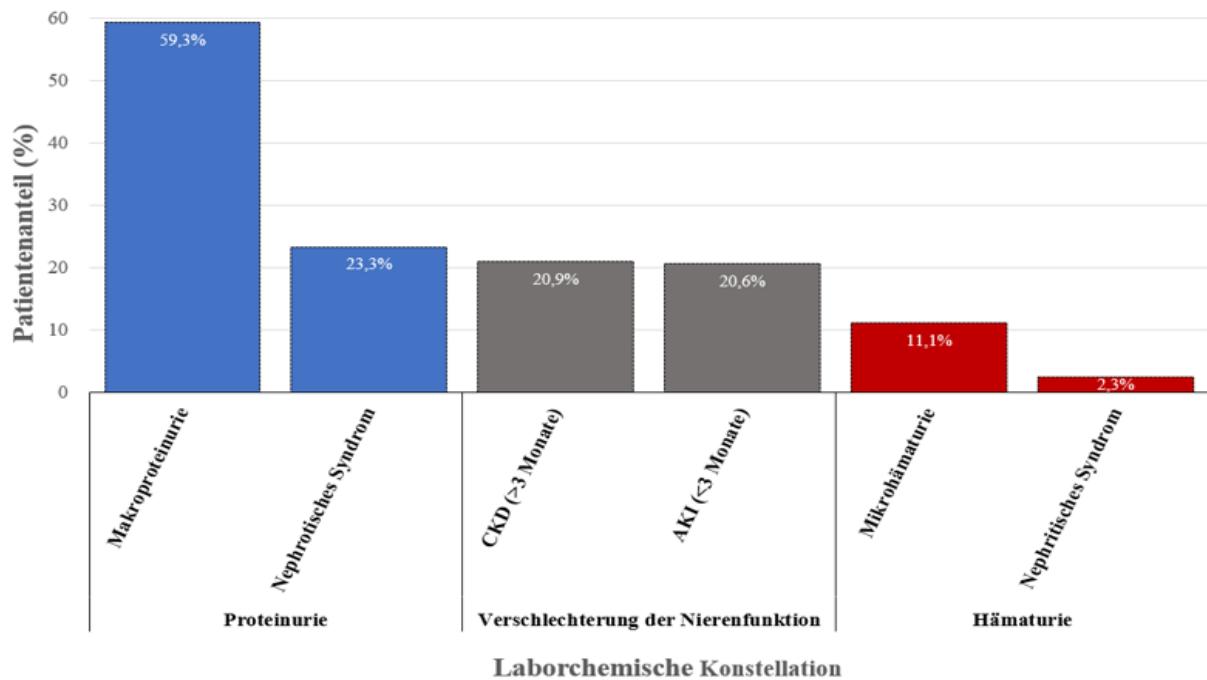


Abbildung 6: Laborchemie und Indikation zur Nierenbiopsie.

AKI: *acute kidney injury*, CKD: *chronic kidney injury*. Makroproteinurie (>300 mg/d), nephrotisches Syndrom (Vorhandensein von nephrotischer Proteinurie, Hypalbuminämie, Ödembildung sowie Hyperlipidämie), Mikrohämaturie (> 5 Erythrozyten/ μ l), nephritisches Syndrom (Vorhandensein von Mikrohämaturie, Bluthochdruck und Ödemen). Mehrere laborchemische Konstellationen sind gleichzeitig möglich, so dass die Summe mehr als 100 % betragen kann.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in den laborchemischen Befunden im Vergleich zur gesamten Studienkohorte waren nicht feststellbar. Die detaillierten Zahlen sind in **Tabelle 11** dargestellt.

Hervorzuheben ist, dass sowohl bei Männern (61,4 %) als auch bei Frauen (55,4 %) eine Makroproteinurie die am häufigsten vorliegende Konstellation war. Gefolgt wurde diese von einer unklaren GFR-Verschlechterung (42 % bei Männern und 40,6 % bei Frauen).

	Geschlecht		χ^2 -Test p-Wert
	männlich	weiblich	
Gesamt, n (%)	669 (100%)	360 (100%)	
Verschlechterung der Nierenfunktion	281 (42,0%)	146 (40,6%)	0,653
- AKI (<3 Monate)	134 (47,5%)	79 (54,1%)	0,195
- CKD (>3 Monate)	148 (52,5%)	67 (45,9%)	
Makroproteinurie	411 (61,4%)	199 (55,4%)	0,061
- Nephrotisches Syndrom	160 (38,9%)	80 (40,2%)	0,728
Mikrohämaturie	83 (12,4%)	31 (8,6%)	0,064
- Nephritisches Syndrom	20 (24,7%)	5 (16,7%)	0,368

Tabelle 11: Konstellation der Laborchemie zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie nach Geschlechtsgruppen.

AKI: *acute kidney injury*, CKD: *chronic kidney injury*, Angaben als Anzahl (n) und in Prozent (%)

In beiden Altersgruppen war eine Makroproteinurie der führende Befund zum Zeitpunkt der Biopsiedurchführung. Bei älteren Patienten war eine nephrotische Proteinurie mit 44,2 % häufiger als bei jüngeren Patienten mit 37,4 %. Eine akute Nierenschädigung war bei älteren Patienten mit 56,8 % häufiger als bei jüngeren Patienten mit 46,6 %. Eine langsam fortschreitende Verschlechterung der Nierenfunktion im Sinne einer CKD war bei Patienten <65 Jahre mit 53,4 % vs. 43,2 % häufiger.

	Altersgruppen		χ^2 -Test p-Wert
	< 65 Jahre	≥ 65 Jahre	
Gesamt, n (%)	736 (71,5%)	293 (28,5%)	
Verschlechterung der Nierenfunktion	295 (40,1%)	132 (45,1%)	0,144
- AKI (<3 Monate)	138 (46,6%)	75 (56,8%)	0,051
- CKD (>3 Monate)	158 (53,4%)	57 (43,2%)	
Makroproteinurie	447 (60,8%)	163 (55,4%)	0,126
- Nephrotisches Syndrom	168 (37,4%)	72 (44,2%)	0,130
Mikrohämaturie	96 (13,0%)	18 (6,1%)	0,001
- Nephritisches Syndrom	21 (22,3%)	4 (23,5%)	0,913

Tabelle 12: Konstellation der Laborchemie zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie nach Altersgruppen.

AKI: acute kidney injury, CKD: chronic kidney injury, Angaben als Anzahl (n) und in Prozent (%)

3.2 Angaben zur Biopsie

3.2.1 Biopsierate

Zwischen 2010 und 2021 wurden am Universitätsklinikum Magdeburg 1.029 Biopsien bei Patienten mit Eigennieren im Rahmen der Studie durchgeführt. Die Anzahl der Biopsien variierte im Laufe der Jahre. Im Jahr 2017 erfolgten die meisten Biopsien mit 146, während 2019 mit nur 35 Biopsien die niedrigste Zahl registriert wurden. Der jährliche Durchschnitt lag bei 85,7 Biopsien.

In der ersten Periode (2010-2015) wurden 444 Biopsien durchgeführt. In der zweiten Periode (2016-2021) stieg die Anzahl der Biopsien deutlich um ca. 30,6 % auf 585 ($p<0,001$). Die mittlere jährliche Nierenbiopsierate für den gesamten Zeitraum betrug 95,8 Biopsien pro Million Einwohner (pmp) im Einzugsgebiet des Uniklinikums Magdeburg im Norden Sachsen-Anhalts (laut Einwohnermeldeamt ca. 900.000 Einwohner).

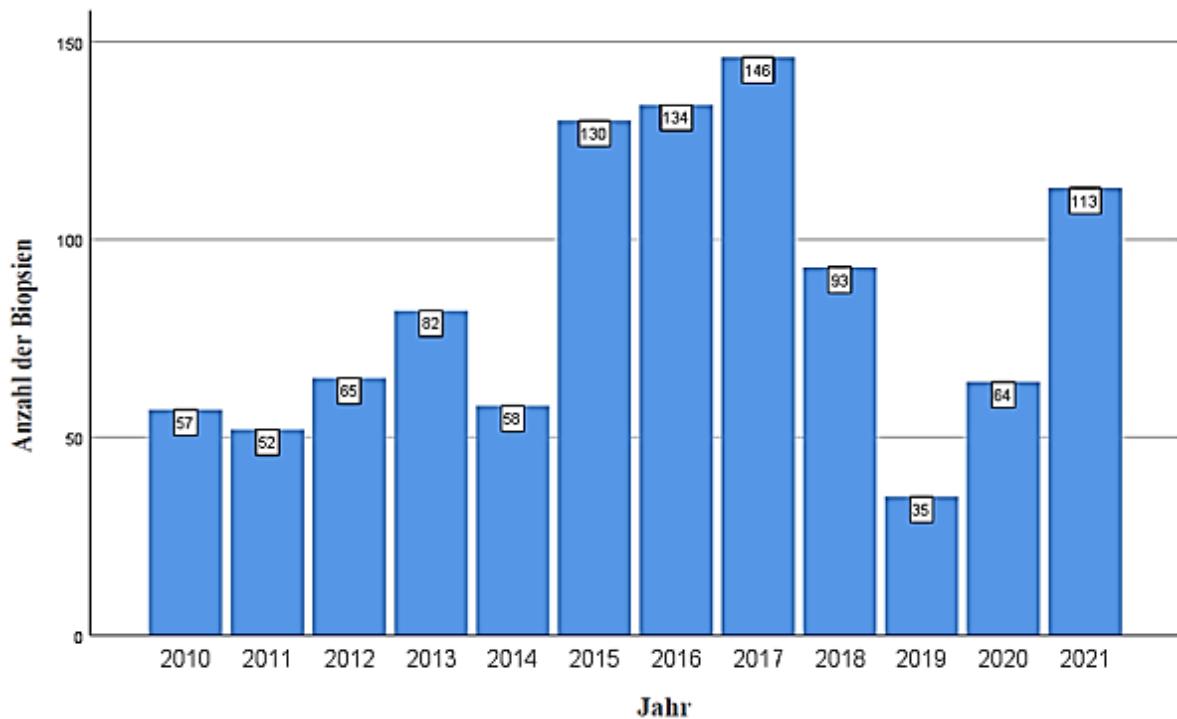


Abbildung 7: Anzahl der Nierenbiopsien im Zeitraum 2010 bis 2021 an der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie des Universitätsklinikums Magdeburg.

3.2.2 Prävalenz und Inzidenz histologisch gesicherter Nierenkrankheiten

Die Prävalenz histologisch gesicherter Nierenkrankheiten lag zum Ende der Studie bei 114,2 pro 100.000 Einwohner, gleichzeitig war die Inzidenz der Nephropathien im Lauf der Jahre unterschiedlich und betrug durchschnittlich 9,5 pro 100.000 Einwohner, wobei sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz in der 2. Periode mit 10,9 und 41,6 pro 100.000 größer im Vergleich zur 1. Periode waren. Eine differenzierte Aufschlüsselung der jährlichen Angaben der Biopsierate, Inzidenz und Prävalenz sind in den **Tabellen 13 und 14** zusammengefasst dargestellt.

Jahr	2010	2011	2012	2013	2014	2015	MW
Bevölkerungsanzahl im Einzugsgebiet des UKMD	927.646	907.027	902.000	902.000	902.000	899.010	906.613,8
Biopsierate / pmp	61,4	57,3	72,1	90,9	64,3	144,6	81,8
Inzidenz /100.000	6,1	5,6	7,2	9,1	6,4	14,3	8,14
Prävalenz /100.000	6,1	11,8	19	28,1	34,5	48,8	24,7

Tabelle 13: Jährliche Prävalenz- und Inzidenzberechnungen histologisch gesicherter Nierenkrankheiten während der 1. Studienperiode. MW: Mittelwert, pmp: pro Million Population, UKMD: Universitätsklinikum Magdeburg.

Jahr	2016	2017	2018	2019	2020	2021	MW
Bevölkerungsanzahl im Einzugsgebiet des UKMD	896.644	891.944	895.666	883.000	876.374	871.639	885.877,8
Biopsierate / pmp	149,4	163,7	103,8	39,6	73,0	129,6	109,9
Inzidenz /100.000	14,9	16,0	10,1	4,0	7,3	13,0	10,9
Prävalenz /100.000	14,9	31,0	41,1	45,1	52,4	65,3	41,6

Tabelle 14: Jährliche Prävalenz- und Inzidenzberechnungen histologisch gesicherter Nierenkrankheiten während der 2. Studienperiode. MW: Mittelwert, pmp: pro Million Population, UKMD: Universitätsklinikum Magdeburg.

3.3 Ergebnisse der nephropathologischen Befundung

3.3.1 Einteilung der Diagnosen in primäre, sekundäre, vaskuläre und tubulointerstitielle Nephropathien

Die Biopsiebefunde wurden in primäre, sekundäre, vaskuläre und tubulointerstitielle Nephropathien eingeteilt. Die Verteilung der Hauptgruppen zeigt, dass primäre Glomerulonephritiden mit 50,4 % (n=519) am häufigsten waren, gefolgt von sekundären Glomerulonephritiden mit 37,5 % (n=388). Vaskuläre Nierenerkrankungen waren mit 7,1 % (n=73) deutlich seltener. Tubulointerstitielle Nephropathien kamen am seltensten vor (4,3 %, n=44). Bei 7 Patienten (0,7 %) ergab das Biopsie-Material keine klassifizierbare Nephropathie.

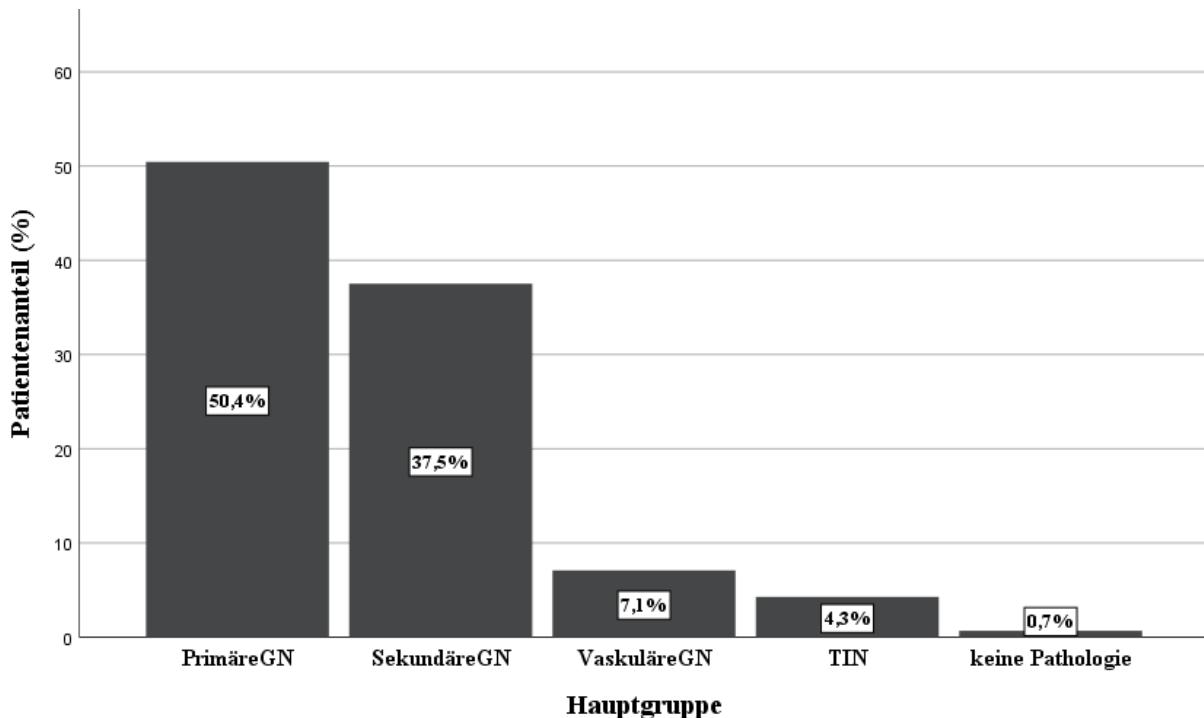


Abbildung 8: Verteilung der Diagnosen nach der Zuordnung zu den Hauptgruppen. GN: Glomerulonephritis, TIN: Tubulointerstitielle Nephropathien.

Hauptdiagnosen

Alle Diagnosen mit einer Prävalenz von $\geq 5\%$ wurden als Hauptdiagnosen gezählt. Die Verteilung der Diagnosehäufigkeiten ist in der Abbildung 9 aufgeführt. Die häufigsten Diagnosen waren die IgA-Nephropathie, die diabetische Nephropathie und Vaskulitis-assoziierte Glomerulonephritiden.

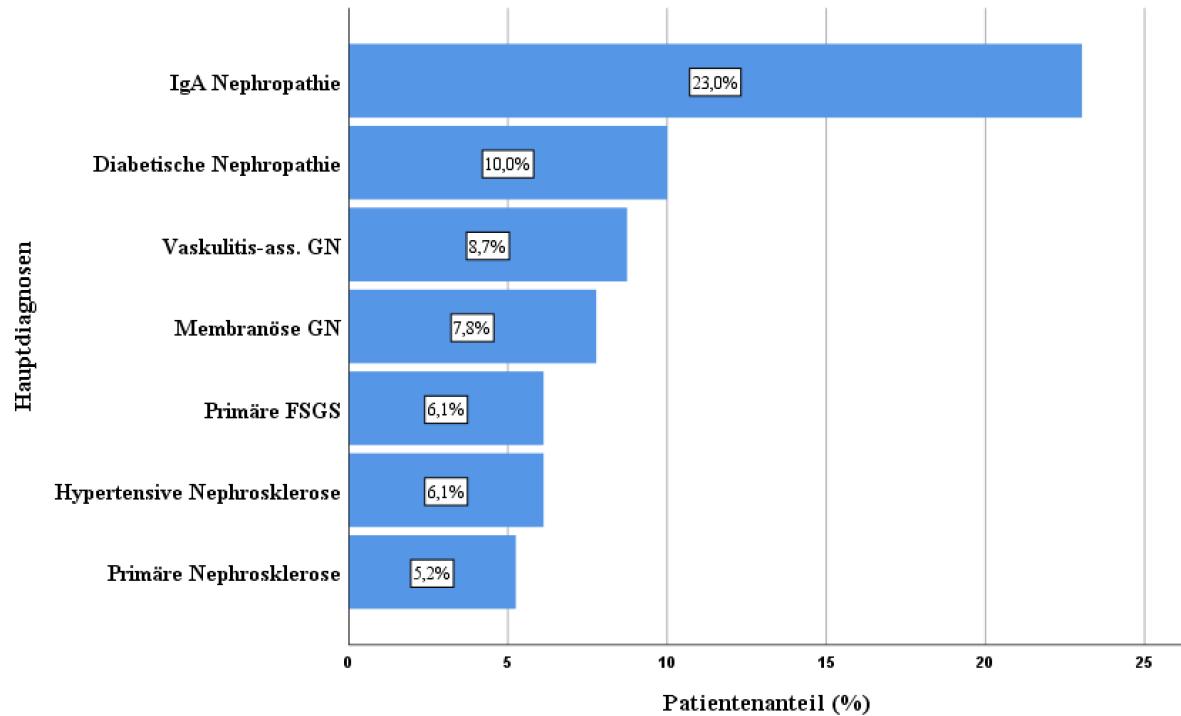


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der Hauptdiagnosen in der Studienkohorte (n=1029).

FSGS: Fokal-segmentale Glomerulosklerose, GN: Glomerulonephritis.

Primäre Glomerulonephritiden

In 50,4 % (n=519) der Fälle wurde anhand der Biopsie eine primäre Glomerulonephritis diagnostiziert. Die häufigste primäre Diagnose war die IgA-Nephropathie mit 45,7 % (n=237). Die Verteilung der primären Glomerulonephritiden ist in Tabelle 15 dargestellt.

Primäre GN	IgAN	MGN	Primäre FSGS	Primäre NS	MCD	MPGN	Nek.GN	PIGN
Patientenanteil (%)	45,7	15,4	12,1	10,7	8,1	3,5	3,3	1,2

Tabelle 15: Verteilung der Diagnosen bei den Patienten mit einer primären Glomerulonephritis.

FSGS: Fokal-segmentale Glomerulosklerose, NS: Nephrosklerose, GN: Glomerulonephritis, Nek. GN: Nekrotisierende GN, PIG: Postinfektiöse GN.

Sekundäre Glomerulonephritiden

In 37,5 % (n=388) der Fälle wurde eine sekundäre Glomerulonephritis diagnostiziert. Diese Gruppe umfasst sowohl metabolische als auch systemische Erkrankungen, bei denen eine

renale Komponente als Begleiterkrankung mit definierten pathologischen Befunden auftrat. Die Verteilung der sekundären Glomerulonephritiden ist in Tabelle 16 dargestellt.

Die diabetische Nephropathie war mit 26,5 % die häufigste sekundäre Glomerulonephritis. Die Vaskulitis-assoziierte GN folgte knapp dahinter mit 23,4 %. Die Lupus-Nephritis war mit 10,3 % ebenfalls häufig vertreten und belegte mit der sekundären FSGS den dritten Platz.

Sekundäre Glomerulonephritis	Patientenanteil (%)
Diabetische Nephropathie	26,5
Vaskulitis-assoziierte GN	23,2
Lupus GN	10,3
Sekundäre FSGS	10,3
Cast-Nephropathie	9,8
Amyloid- Nephropathie	7,0
Medikamentöse GN	4,1
Alport-Syndrom	2,6
Sarkoidose	2,3
Anti-GBM-GN	1,5
Virus-assoziierte GN	0,8
Malignom- assoziierte GN	0,8
Morbus Fabry	0,5
Uratnephropathie	0,3

Tabelle 16: Verteilung der Histologiebefunde bei der Diagnosestellung einer sekundären Glomerulonephritis.

FSGS: Fokal-segmentale Glomerulosklerose, GBM: Glomeruläre Basalmembran, GN: Glomerulonephritis.

Vaskuläre Glomerulonephritiden

In 7,1 % (n=73) der Nierenbiopsien wurde eine vaskuläre Glomerulonephropathie diagnostiziert. Bei 85,1 % (n=62) der Patienten mit vaskulärer Glomerulonephropathie war eine hypertensive Nephrosklerose nachweisbar. Die thrombotische Mikroangiopathie (9,5 %, n=7) und die ischämische Nephropathie (5,4 %, n=4) waren seltener. Die Verteilung der vaskulären Glomerulonephropathien ist in Tabelle 17 dargestellt.

Vaskuläre Glomerulonephritis	Patientenanteil (%)
Hypertensive Nephrosklerose	85,1
Thrombotische Mikroangiopathie	9,5
Ischämische Nephropathie	5,4

Tabelle 17: Verteilung der Diagnosen bei den Patienten mit einer vaskulären Glomerulonephritis.

Tubulointerstitielle Nephropathien

Eine primäre tubulointerstitielle Nierenerkrankung wurde bei 4,1 % (n=44) der Patienten histologisch gesichert. Die Verteilung der tubulointerstitiellen Glomerulonephritiden ist in der Tabelle 18 dargestellt.

Tubulointerstitielle Nephropathien	Patientenanteil (%)
Akut interstitielle Nephritis	48,6
Akute Tubulusnekrose	34,1
Chronische interstitielle Nephritis	27,3

Tabelle 18: Verteilung der Biopsiebefunde bei der Diagnose einer primären Glomerulonephritis.

Überlappende Diagnosen

Die IgA-Nephropathie war die häufigste koinzidente Diagnose bei den Hauptdiagnosen. So hatten 11 Patienten mit diabetischer Nephropathie und 5 Patienten mit Vaskulitis-assozierter GN zusätzlich eine IgA-Nephropathie. Bei der primären Nephrosklerose waren es 3 Fälle, bei der membranösen GN und der primären FSGS jeweils 2 Fälle.

3.3.2 Verteilung der Diagnosen nach Geschlecht

Die häufigste Diagnose bei den männlichen Patienten war die IgA-Nephropathie (26,9%), gefolgt von der diabetischen Nephropathie (DN) (10,9%), der Vaskulitis-GN (8,4%), der membranösen GN (8,1%) und der hypertensiven GN (7%). Bei den weiblichen Probanden war die IgA-Nephropathie ebenfalls die häufigste Diagnose (15,8%), gefolgt von der Vaskulitis-assoziierten GN (8,9%), der Diabetischen Nephropathie (8,3%), der primären FSGS (7,5%) und der Lupus-Nephritis (7,2%).

Die prozentuale Häufigkeit in Bezug auf die einzelnen nephropathologischen Diagnosen in der gesamten Patientenkohorte wird in der Abbildung 10 aufgeführt. Die hypertensive Nephrosklerose war mit einem Männeranteil von 74,6 % Vorreiter gefolgt von der diabetischen Nephropathie und IgA-Nephritis mit 73,8 und 70,9 %.

Bei Frauen war die größte Quote bei der primären FSGS mit 38,1 %, an der zweiten und dritten Stelle kamen die Vaskulitis-assoziierte GN und die primäre Nephrosklerose mit 35,6 und 35,2 %.

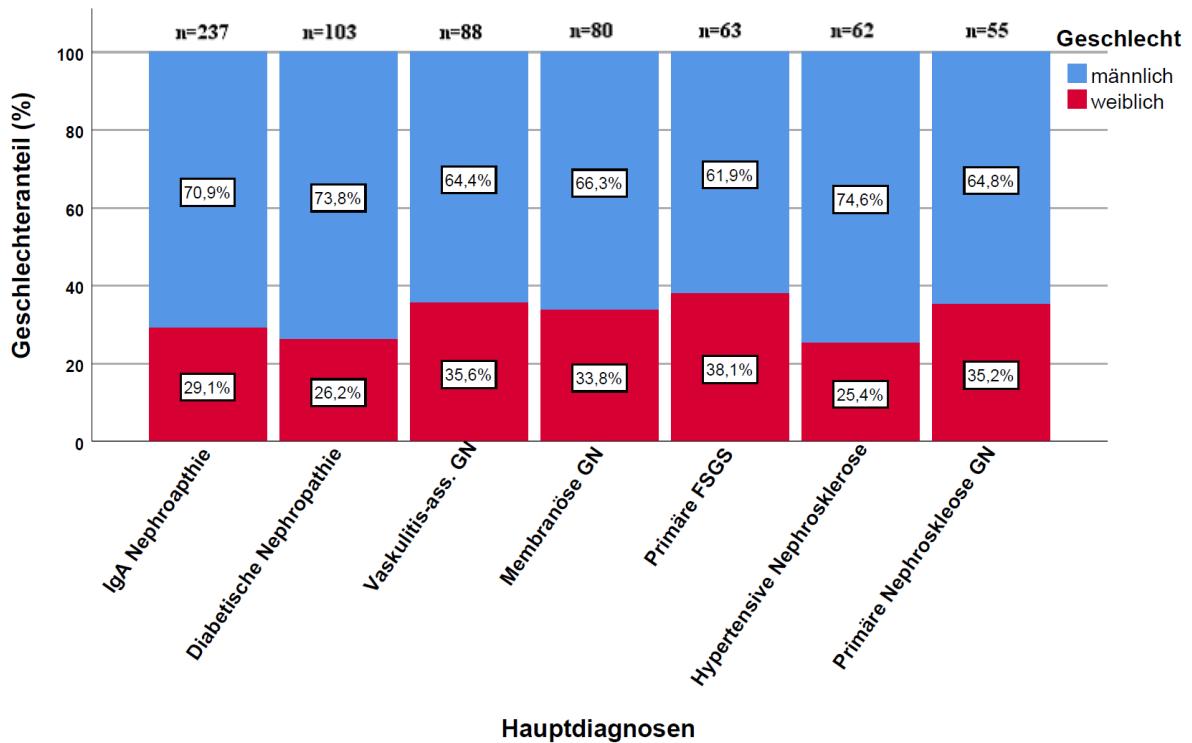
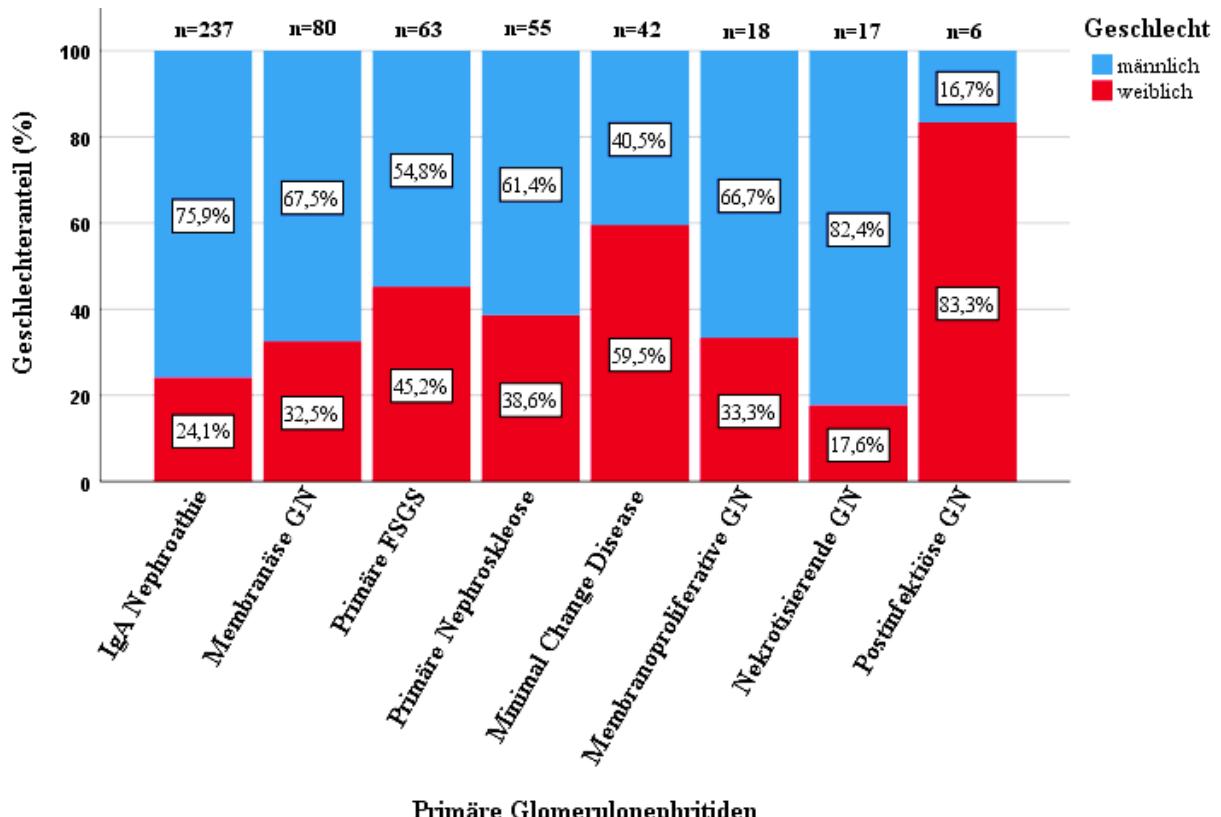


Abbildung 10: Geschlechterverteilung der Patienten bei den Hauptdiagnosen (n=688).

FSGS: Fokal-segmentale Glomerulosklerose, GN: Glomerulonephritis.

In Bezug auf die Geschlechterverteilung in der Kohorte wiesen 69 weibliche Probanden (19,2% aller weiblichen Patienten) eine IgA-Nephritis auf, wohingegen die Diagnose bei 168 männlichen Patienten (25,1% aller männlichen Patienten) gestellt wurde ($p<0,05$). Die zweithäufigste Diagnose war die diabetische Nephropathie, die bei 76 männlichen (11,4%) und 27 weiblichen Probanden (7,5%) beobachtet wurde ($p<0,05$). In der Subgruppe der Patienten mit Vaskulitis-assozierter pauci-immun GN konnte die Diagnose bei 58 männlichen (8,7%) und 32 weiblichen Patienten (8,9%) histologisch gesichert werden.

Im Kontext der primären Glomerulonephritiden war das weibliche Geschlecht in Bezug auf die geschlechtsspezifisch zugeordneten Diagnosen bei der postinfektiösen GN ($p<0,001$), der Minimal Change Disease ($p<0,001$) und der primären FSGS signifikant häufiger vertreten. Demgegenüber war das männliche Geschlecht bei der Diagnose einer nekrotisierenden GN, der IgA-Nephropathie ($p<0,05$) und der membranösen GN überrepräsentiert. Die Geschlechterverteilung der Patienten mit einer primären Glomerulonephritis ist in Abbildung 11 dargestellt.



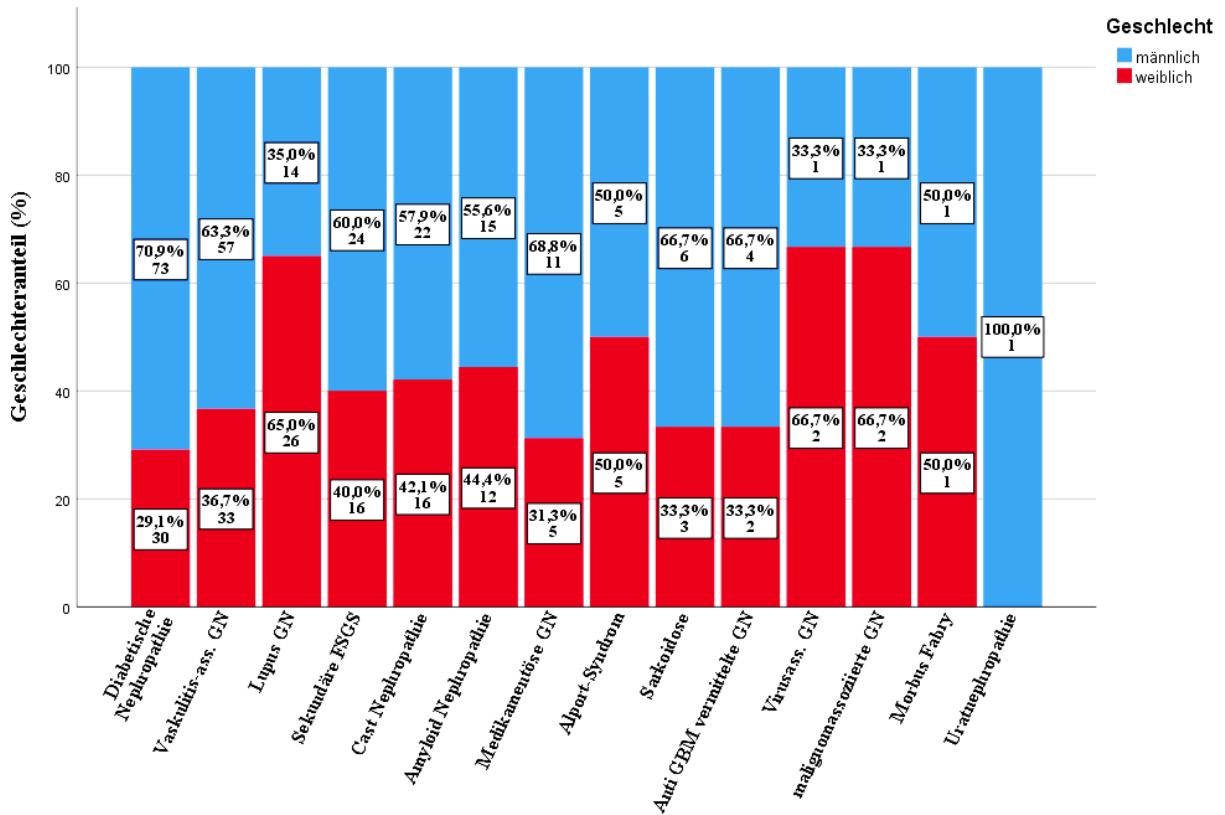
Primäre Glomerulonephritiden

Abbildung 11: Geschlechterverteilung der Patienten mit einer primären Glomerulonephritis (n=519).

FSGS: Fokal-segmentale Glomerulosklerose, GN: Glomerulonephritis.

Bei den sekundären Glomerulonephritiden waren bei folgenden Erkrankungen Frauen häufiger als Männer vertreten: Lupus-Nephritis ($p<0,001$), Virus-assoziierte GN und Malignom-assoziierte GN mit jeweils über 60 Prozent. Bei allen anderen Diagnosen kam das männliche Geschlecht häufiger vor. Eine detaillierte Übersicht der Geschlechterverteilung bei Patienten mit einer sekundären GN gibt die Abbildung 12 wider.

Sowohl bei der Gruppe der vaskulären Nephropathien als auch bei den tubulointerstitiellen Nephropathien stellten Männer die größere Gruppe bei allen Diagnosen dar.



Sekundäre Glomerulonephritiden

Abbildung 12: Geschlechterverteilung bei den sekundären Glomerulonephritiden (n=388).

FSGS: Fokal-segmentale Glomerulosklerose, GN: Glomerulonephritis, GBM: Glomeruläre Basalmembran.

3.3.3 Verteilung der Diagnosen nach Altersgruppe

Es erfolgte die Aufteilung der Studienkohorte in zwei Altersgruppen (Probanden < 65 Jahre versus ≥ 65 Jahre). Zum Zeitpunkt der Biopsie waren 71,5 % der Teilnehmer < 65 Jahre alt und 28,5 % gehörten zu der Alterskohorte ≥ 65 .

In Bezug auf die Hauptgruppen mit primären, sekundären und vaskulären Glomerulonephritiden sowie die tubulointerstitiellen Nephropathie war die Verteilung der Altersgruppen bis auf wenige Ausnahmen, wie z.B. bei der Lupus-GN oder MCD, übereinstimmend mit der der Altersverteilung der gesamten Kohorte.

Unter den Hauptdiagnosen war bei allen Diagnosen die jüngeren Patientengruppe häufiger vertreten, welche in der Abbildung 13 aufgeführt sind. Am häufigsten war der Anteil bei der IgA-Nephritis und der primären FSGS mit 78,9 (p<0,005) und 76,2 %. Bei der hypertensiven Nephrosklerose war der Anteil der älteren Probanden mit 49,2 % (p<0,001) am höchsten gefolgt von der membranösen GN mit 32,5%.

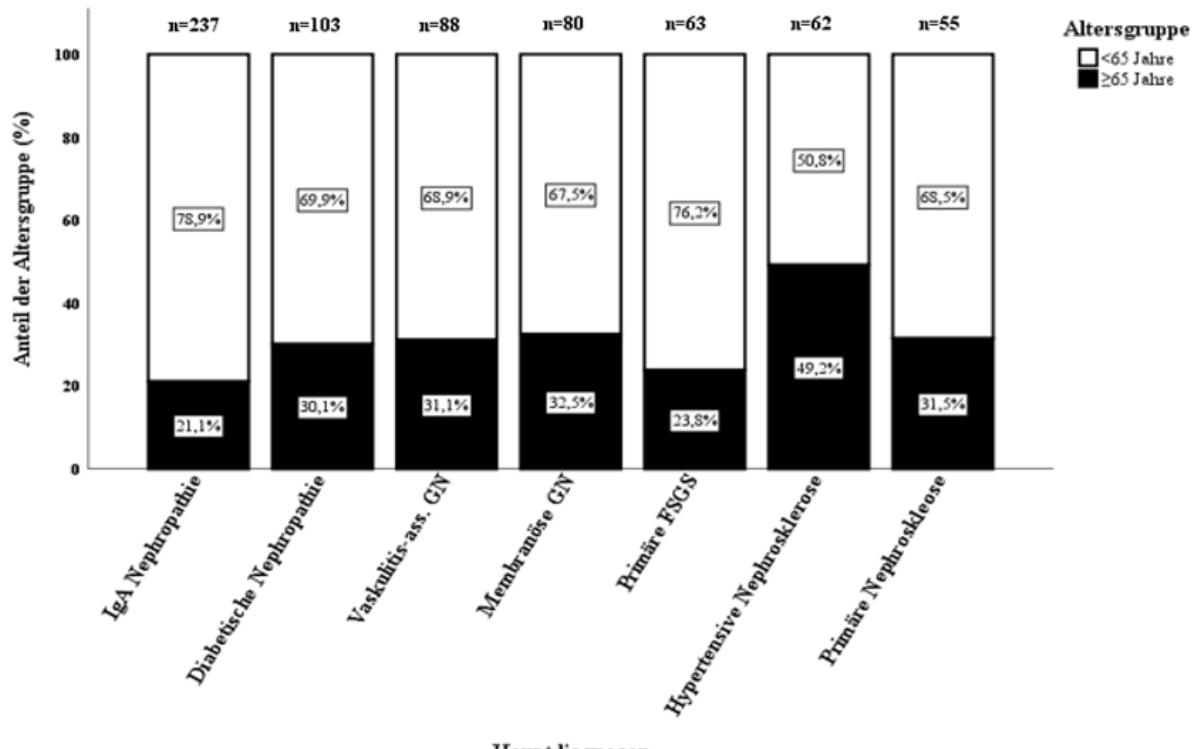


Abbildung 13: Verteilung der Altersgruppen bei den Hauptdiagnosen (n=688).
FSGS: Fokal-segmentale Glomerulosklerose, GN: Glomerulonephritis.

Innerhalb der primären Glomerulonephritiden stellte die Altersgruppe ≥ 65 Jahre bei der membranösen Glomerulonephritis mit 40 % den größten Anteil dar, während der Anteil der Altersgruppe < 65 Jahre bei den Minimal Change Disease mit 83,3 % am größten war.

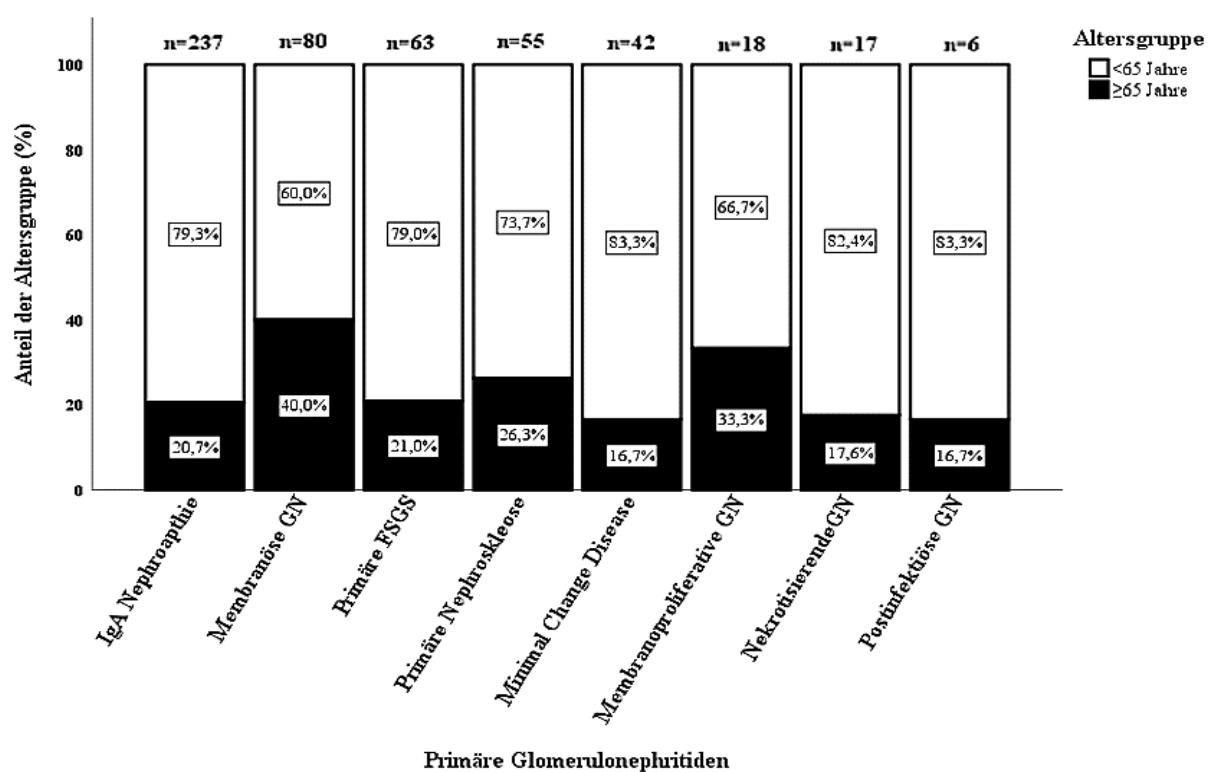


Abbildung 14: Verteilung der Altersgruppen bei den primären Glomerulonephritiden (n=519).

In der Subgruppe der sekundären Glomerulonephritiden (GN) war die Prävalenz von Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren bei folgenden Diagnosen am höchsten: Malignom-assoziierte GN mit 100 % (n=3, p=0,006), multiples Myelom Cast Nephropathie mit 67,6 % (n= 38, p<0,001) sowie die Amyloid-Nephropathie mit 55,6 % (n= 27, p=0,001) am größten. Im Gegensatz dazu war der Anteil jüngere Patienten bei der Urat-Nephropathie (n=1), Morbus Fabry (n=2), Alport-Syndrom (n=10) (p<0,05) sowie die Lupus-Glomerulonephritis (n=40, p<0,001) über 95 % deutlich größer.

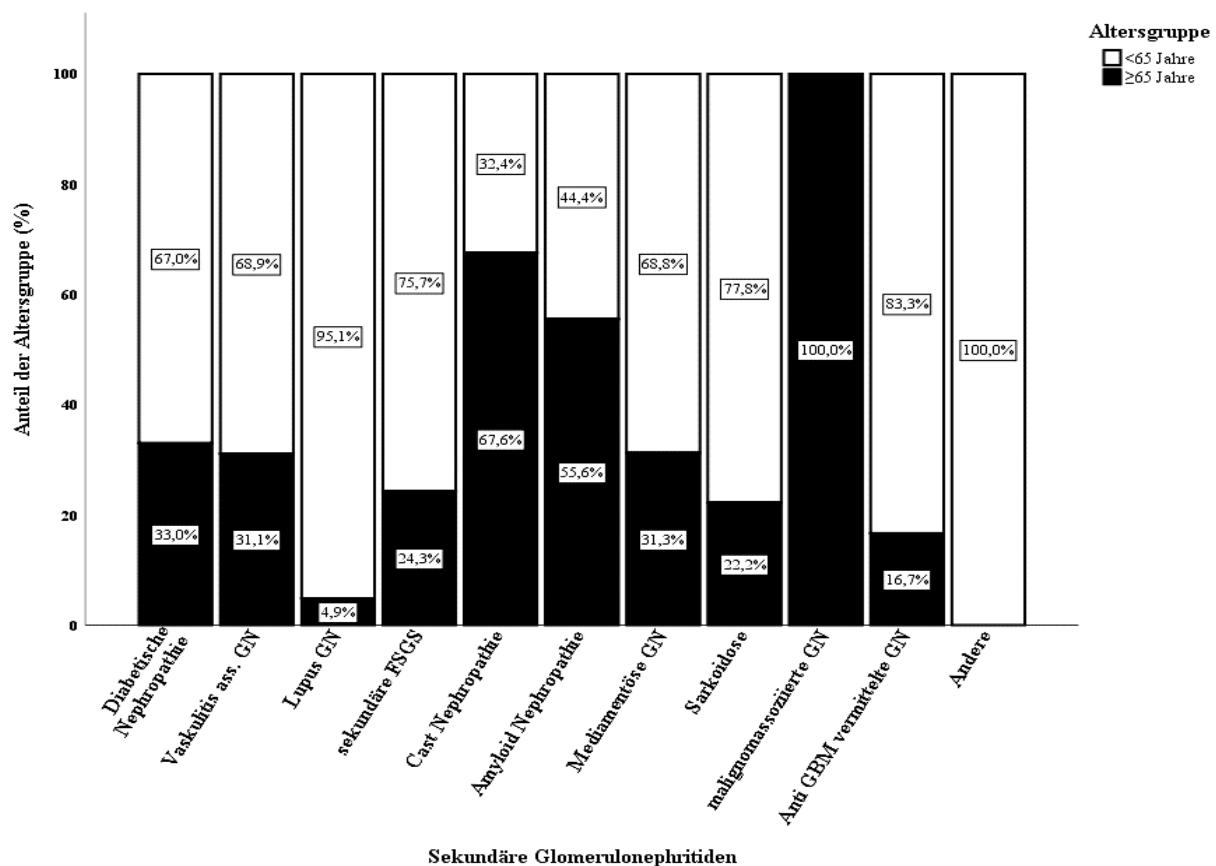


Abbildung 15: Verteilung der Altersgruppen bei den sekundären Glomerulonephritiden (n=388). FSGS: Fokal-segmentale Glomerulosklerose, GN: Glomerulonephritis, GBM: Glomeruläre Basalmembran, Andere: M.Fabry, Alport-Syndrom und Uratnephropathie.

Bei den vaskulären Glomerulonephropathie war das Verhältnis bei der hypertensiven Nephrosklerose mit 50 % in jeder Altersgruppe ausgeglichen. Während bei der thrombotischen Mikroangiopathie und der ischämischen Nephropathie die Betroffenen zu 85 und 75 % jünger 65 Jahre alt waren.

Die Patienten mit der Diagnose einer tubulointerstitiellen Nierenkrankheit waren im Durchschnitt jünger 65 Jahre alt. Der Anteil der älteren Probanden betrug 26,7 % bei der akuten Tubulusnekrose, 35,3 % bei der akuten interstitiellen Nephritis und 33,3 % bei der chronischen tubulointerstitiellen Nephritis.

3.4 Tendenzanalysen zwischen den Studienperioden

3.4.1 Demographische Daten

	1. Periode (2010-2015)	2. Periode (2016-2021)	p-Wert
Biopsieanzahl, n (%)	443 (43,1%)	585 (56,9%)	<0,001
Alter (Jahre)	53,0 ± 16,0	55,0 ± 16,0	0,10
Geschlecht (m/w), n (%)	248 (64,1%) / 159 (35,9%)	384 (65,6%) / 201 (34,4%)	0,64
Altersgruppe (<65 /≥65 Jahre), n (%)	330 (74,5%) / 113 (25,5%)	406 (69,4%) / 179 (30,6%)	0,08
BMI (kg/m²)	27,9 ± 5,7	28,8 ± 6,8	0,09

Tabelle 19: Vergleich der klinischen Patientendaten zu den beiden Sammelperioden 2010 bis 2015 bzw. 2016 bis 2021.

Die p-Werte sind für den Wilcoxon-Mann-Whitney-Test bei kontinuierlichen Variablen und für den den χ^2 -Test bei den kategorialen Variablen.

Der Anstieg des Altersdurchschnitts ist durch die größere Anzahl der Teilnehmer in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre in der zweiten Periode zu erklären: 179 gegenüber 113 in der ersten Periode. Dies entspricht einer relativen Zunahme von 58 %.

Der durchschnittliche BMI-Wert der Patienten war in der zweiten Periode mit 28,8 kg/m² leicht höher als in der ersten Periode mit 27,9 kg/m². Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

3.4.2 Tendenzanalyse der Diagnosenhäufigkeit und -verteilung

Die Verteilung der glomerulären Hauptgruppen sowie Diagnosen wurde auf bestimmte Tendenzen bzw. Veränderungen in den Häufigkeiten über zwei Perioden hinweg untersucht. In der zweiten Periode wurden deutlich mehr Biopsien durchgeführt (580) als in der ersten Periode (444). Daher werden die Ergebnisse in den folgenden Diagrammen als Prozente dargestellt, um die Quoten der Hauptgruppen in den jeweiligen Zeitabschnitten besser vergleichen zu können.

Der Anteil der primären GN sank von 56,4 % auf 46,5% ($p<0,001$). Die Quote der sekundären GN stieg von 36,3 % (n=161) auf 39,7% (n=232), allerdings war dieser Anstieg nicht signifikant. Innerhalb der Hauptgruppe der vaskulären Schädigung stieg der Anteil von 2,7 % (n=12) auf ca. 10,6 % (n=62). Dieser Anstieg war statistisch signifikant ($p<0,001$). Der Anteil

der tubulointerstitiellen Nephropathien nahm von 4,1 % (n=18) auf 3,4 % (n=20) ab, ohne dass dies statistisch signifikant war.

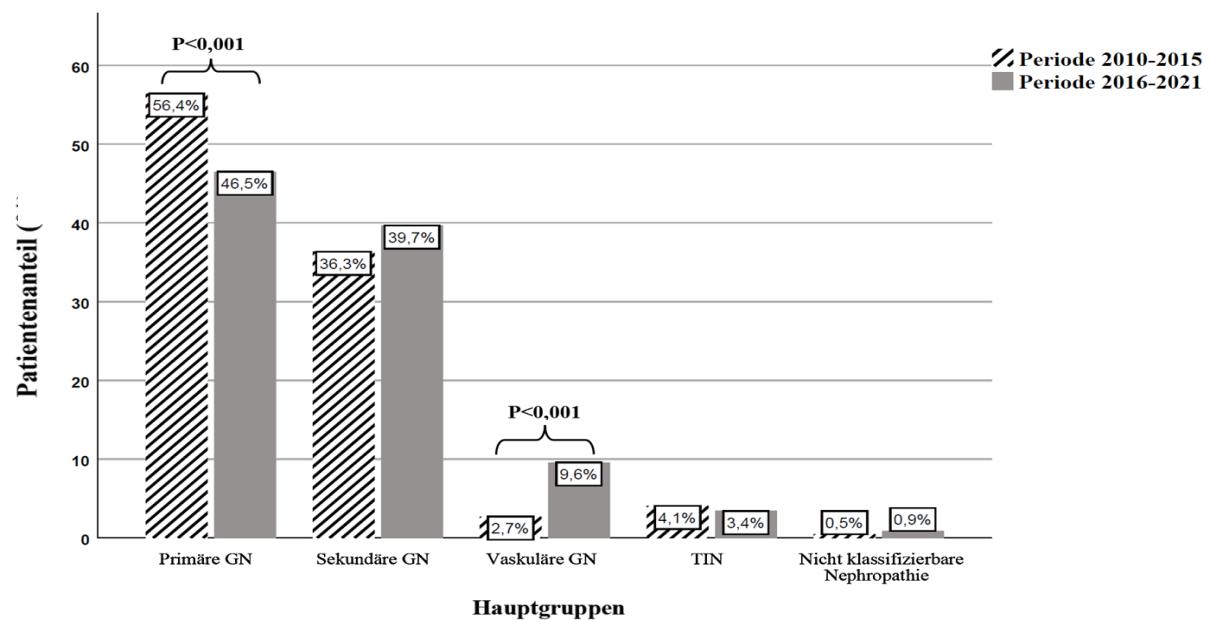


Abbildung 16: Verteilung der Hauptgruppen während der Studienperioden.
GN: Glomerulonephritis; TIN: Tubulointerstitielle Nierenkrankheiten.

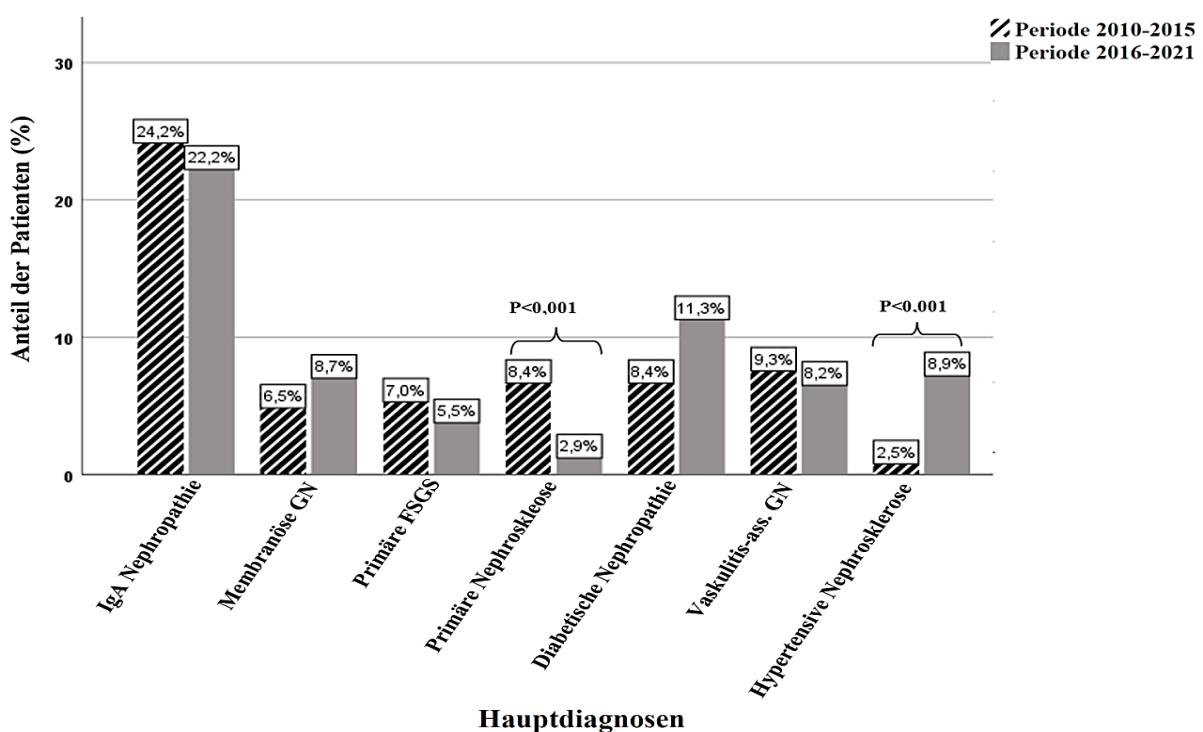


Abbildung 17: Verteilung der Hauptdiagnosen während der Studienperioden.
FSGS: Fokal-segmentale Glomerulosklerose, GN: Glomerulonephritis.

3.5 Autoimmun-bedingte Nierenkrankheiten

3.5.1 Demografische und laborchemische Befunde

Zu der Gruppe der autoimmun-bedingten Nierenerkrankungen gehören die IgA- Nephropathie, die Anti-GBM-, die membranöse, die Vaskulitis-assoziierte Glomerulonephritis sowie die Lupus-Nephritis. In unserer Studienkohorte wurde bei 44 % (n=453) der Probanden eine autoimmunbedingte Nierenkrankheit mittels einer perkutanen Nierenbiopsie histologisch diagnostiziert.

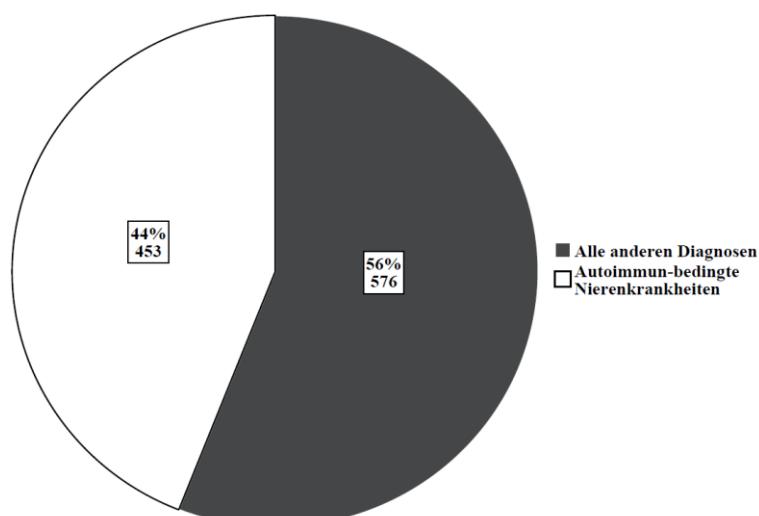


Abbildung 18: Anteil und Anzahl der autoimmun-bedingten Nierenkrankheiten an allen Diagnosen in der Studienkohorte.

Die Verteilung der Diagnosen innerhalb der autoimmun-bedingten Krankheiten ist in **Tabelle 20** aufgeführt, hierbei war die häufigste Diagnose die IgA-Nephropathie mit 52,3 % (n=237).

Diagnose	Patientenanteil in Prozent (%)
IgA-Nephropathie	52,3
Vaskulitis-assoziierte GN	19,9
Membranösen GN	17,7
Lupus GN	8,8
Anti-GBM-GN	1,3

Tabelle 20: Verteilung der Diagnosen innerhalb der Autoimmun-bedingten Nierenerkrankungen.

Das Geschlechtsverhältnis der Patienten mit einer autoimmun-bedingten Krankheit entsprach dem der gesamten Studienkohorte. In beiden Gruppen lag der Männeranteil bei 64,9 % und der Frauenanteil bei 35,1 %. Eine Ausnahme bildete die Gruppe der Patienten mit einer Lupus-Nephritis. Hier lag der Frauenanteil mit 70% deutlich höher ($p<0,001$).

Der Altersdurchschnitt der Patienten mit einer autoimmun-bedingten Krankheit lag mit 53 ± 15 Jahren unter dem der gesamten Studienkohorte (55 ± 16 Jahre; $p<0,05$). Die Altersverteilung innerhalb der autoimmunen Gruppe war jedoch unterschiedlich ($p<0,001$). Die Patienten mit einer Lupus-Nephritis waren mit einem Altersdurchschnitt von 45 Jahren am jüngsten ($p<0,001$). Die Patienten mit den Diagnosen Vaskulitis-assozierter GN (59 Jahre) und membranöser GN (56 Jahre) lagen deutlich über dem Altersdurchschnitt der Gesamt-Gruppe, allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant.

	Autoimmun-bedingte Nierenkrankheiten	Alle anderen Nierenkrankheiten	p-Wert
Fälle	453 (44 %)	576 (56 %)	
Alter (Jahre)	53 ± 15	55 ± 16	0,026
Geschlecht (m/w)	294 (64,9%) / 159 (35,1%)	375 (65,1%) / 201 (34,9%)	0,948
Altersgruppe (<65/≥65 Jahre)	343 (75,7%) / 110 (24,3%)	393 (68,2%) / 183 (31,8%)	0,008
BMI (Kg/m²)	$28,4 \pm 6,6$	$28,4 \pm 6,2$	0,581
GFR (ml/min/1,73²)	$46,5 \pm 31$	42 ± 30	0,015

Tabelle 21: Patientencharakteristika der Autoimmun-Gruppe im Vergleich zu der restlichen Diagnosegruppe.
 BMI: Body-Mass-Index, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate. Kontinuierliche Variable werden als Mittelwert \pm Standardabweichung und kategoriale Variable als Anzahl und in Prozent (%) dargestellt.
 Die p-Werte sind für den Wilcoxon-Mann-Whitney-Test bei stetigen Variablen und für den den χ^2 -Test bei den kategorialen Variablen.

Die Nierenleistung, abgeschätzt anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR), war in der Autoimmun-Gruppe mit $46,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ signifikant besser als in der Vergleichsgruppe mit $42 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($p<0,05$). Innerhalb der autoimmun-bedingten Nierenerkrankungen variierten die GFR-Werte je nach Diagnosen (siehe Abbildung 19).

Die niedrigsten GFR-Werte wurden bei der Anti-GBM-GN ($23 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und der Vaskulitis-assoziierten GN ($26 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) beobachtet. Beide Werte lagen deutlich unter der durchschnittlichen GFR. Die Differenz war für die Anti-GBM-GN ($p<0,05$) und die Vaskulitis-assoziierte GN ($p<0,001$) statistisch signifikant. Für alle anderen Diagnosen gab es kein statistisch signifikantes Verhältnis zur GFR.

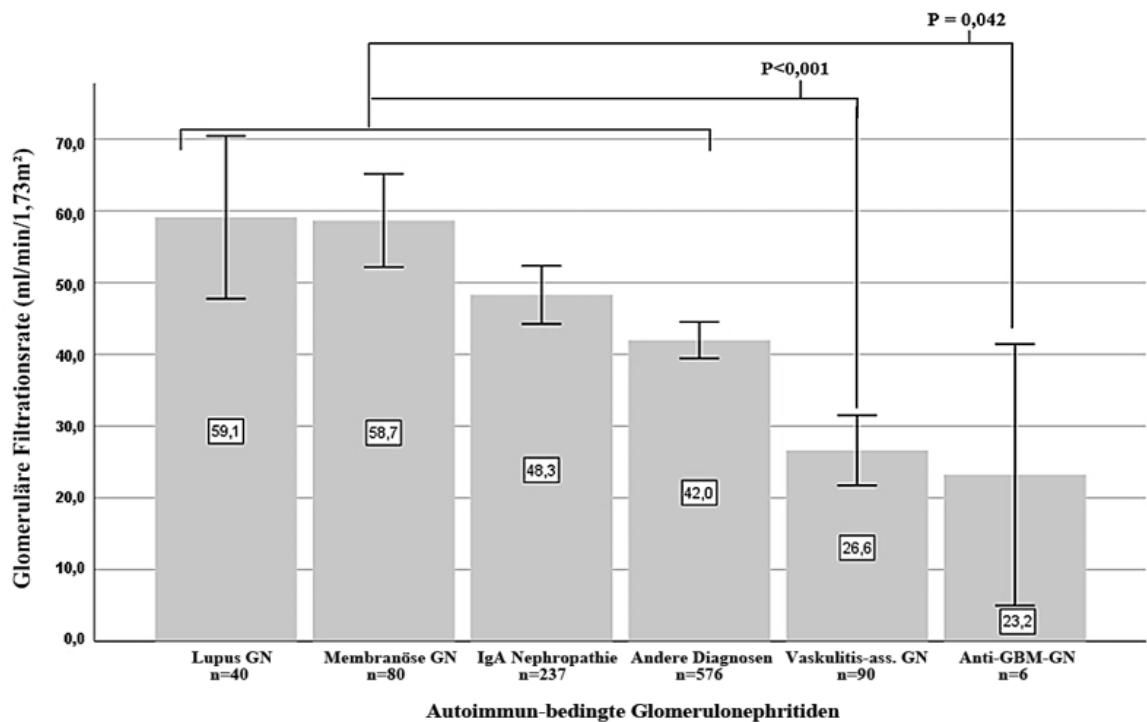


Abbildung 19: Die durchschnittliche glomeruläre Filtrationsrate zwischen den autoimmun-bedingten Krankheiten und allen anderen Diagnosen.

GBM: glomeruläre Basalmembran, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, GN: Glomerulonephritis.

3.5.2 Autoimmundiagnostik

3.5.2.1 Autoantikörper

Tabelle 22 zeigt die Ergebnisse der Autoimmundiagnostik bei Patienten mit autoimmun-bedingten Nierenerkrankungen. Der Nachweis von c-ANCA und PR-3 (29,6%) sowie von p-ANCA und MPO (40,1% und 41,9%) Antikörpern lag vor allem bei den Vaskulitis-assoziierten Glomerulonephritiden vor ($p<0,001$), jedoch gab es auch vereinzelt Patienten mit diesen Autoantikörpern bei anderen Primärdiagnosen.

Die PLA2R-Antikörper waren nur bei einem Patienten mit einer Vaskulitis-assoziierten Glomerulonephritis nachweisbar ($p<0,001$). Bei 71,7% der Probanden (n=38) mit einer histologisch gesicherten membranösen GN konnten PLA2R-AK nachgewiesen werden ($p<0,001$).

	IgA-N (n=237)	Vask-GN (n=90)	MGN (n=80)	Lupus GN (n=40)	Anti-GBM (n=6)	Gruppenfremd (n=576)
c-ANCA	5 (3,0 %)	24 (29,6 %)	1 (1,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	28 (7,1 %)
PR-3	5 (3,0 %)	24 (29,6 %)	1 (1,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	24 (6,1 %)
p-ANCA	7 (4,2 %)	33 (40,1 %)	0 (0,0 %)	2 (7,7 %)	0 (0,0 %)	21 (5,4 %)
MPO	7 (4,2 %)	34 (41,9 %)	0 (0,0 %)	1 (3,8 %)	0 (0,0 %)	23 (5,7 %)
fehlend	57	9	24	14	0	184

Tabelle 22: Nachweis von ANCA-Antikörpern bei den Nierenkrankheiten.

	IgA-N (n=237)	Vask-GN (n=90)	MGN (n=80)	Lupus (n=40)	GN (n=6)	Anti-GBM	Gruppenfremd (n=576)
PLA2R-AK	3 (10,7 %)	1 (6,2 %)	38 (71,7 %)	1 / 5 (16,6 %)	0 (0,0 %)	10 (10,6%)	
p-Wert	0,178	<0,001	<0,001	0,882	-	<0,001	
fehlend	209	74	27	36	6	482	

Tabelle 23: Nachweis des PLA2R-Antikörpers bei den Nierenkrankheiten.

P-Werte (χ^2 -Test) im Vergleich zu den anderen Gruppen, IgA-N: IgA-Nephropathie, Vask-GN: Vaskulitis-ass. GN, MGN: Membranöse GN, GBM: glomeruläre Basalmembran, GN: Glomerulonephritis, PLA2R-AK: Phospholipase-2-Rezeptor Antikörper. Angaben als Anzahl (n) und in Prozent (%).

3.5.2.2 Komplementaktivität und -verbrauch

Die durchschnittlichen Serumkonzentrationen der Komplementfaktoren 3 und 4 waren bei autoimmun-bedingten Nierenerkrankungen niedriger als bei anderen Nierenerkrankungen. Der Unterschied war für C3 ($p<0,001$) und C4 ($p<0,01$) statistisch signifikant. Innerhalb der autoimmunen Gruppe wiesen die Patienten mit Lupus-Nephritis die niedrigsten Werte im Vergleich zu allen anderen Diagnosen auf: C3 0,93 g/l und C4 0,20 g/l ($p<0,001$). Ein laborchemischer Komplementverbrauch i.S. eines gleichzeitigen Vorliegens einer Serumkonzentration von C3 und 4 unter dem Normbereich war bei der Lupus-Nephritis am häufigsten (35% der Fälle; $p<0,001$). Bei der postinfektiösen Glomerulonephritis war er mit 66,6% (4 von 6 Fällen) ebenfalls überdurchschnittlich häufig ($p<0,001$).

	IgA-N (n=237)	Vask-GN (n=90)	MGN (n=80)	Lupus (n=40)	GN (n=6)	Anti-GBM	Gruppenfremd (n=576)
C3 (g/l)	1,18	1,27	1,23	0,93	1,23	1,87	
p-Wert*	0,519	0,041	0,461	<0,001	0,698	0,620	
C4 (g/l)	0,28	0,29	0,28	0,20	0,28	1,31	
p-Wert*	0,305	0,485	0,778	<0,001	0,609	0,731	
Komplementverbrauch (ja/nein)	17 / 220	4 / 86	4 / 76	14 / 26	0 / 6	43 / 533	
p-Wert**	>0,050	>0,050	>0,050	<0,001	>0,050	>0,050	

Tabelle 24: Nachweis eines Komplementverbrauchs bei den Nephropathien.

P-Werte im Vergleich zu den anderen Gruppen, * p-Werte für den Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, ** p-Werte für den χ^2 -Test. IgA-N: IgA-Nephropathie, Vask-GN: Vaskulitis-ass. GN, MGN: Membranöse GN, GBM: glomeruläre Basalmembran, GN: Glomerulonephritis, C3/4: Komplementfaktor 3/4.

3.6 Krankheitsverläufe und Diagnose-Einordnung

3.6.1 Verlaufsformen renaler Krankheitsentitäten

Es erfolgte die Einteilung der Krankheitsverläufe mithilfe von den Laborbefunden und den klinischen Angaben in akute (<3 Monate) und chronische (>3 Monate) Verschlechterung der Nierenfunktion sowie deren Zuweisung in nephrotische und nephritische Verlaufsformen. Hierfür wurden die klinischen Aspekte bezüglich des Vorhandenseins von generalisierten Ödemen, einer Hypoalbuminämie, Erythrozytenzylinern und einer arteriellen Hypertonie berücksichtigt. Die Angaben sind in den **Tabellen 25 und 26** aufgeführt.

Die Patienten mit einer primären GN waren im Durchschnitt jünger als die der anderen Hauptgruppen ($p<0,001$) und hatten eine bessere Nierenfunktion mit einer durchschnittlichen GFR in Höhe von $50,4 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$ ($p<0,05$).

Eine primäre Glomerulonephritis verlief zu 65,7 % nephrotisch und zu ca. 30 % nephritisch. Bei 4,3 % der Probanden war das Urinsediment weder nephrotisch noch nephritisch. 60,5 % der Patienten mit einer primären GN wiesen eine chronische Funktionsverschlechterung auf. Die häufigsten primären Diagnosen waren die IgA Nephritis, die membranöse GN (MGN) und die primäre FSGS. Eine sub-/nephrotische Proteinurie ($>1\text{g/d}$) war bei Patienten mit einer membranösen GN mit 82,5 % am meisten nachzuweisen, gefolgt von der primären FSGS und der IgA Nephropathie mit 66,7 und 56,9 %. 75 % der Probanden mit der Diagnose einer MGN hatten zum Zeitpunkt der Diagnose eine chronische Nierenschädigung (>3 Monate), daran angeschlossen die primäre FSGS mit fast 70 % und die IgA Nephropathie mit 60,5 %.

Bei Patienten mit sekundärer GN waren eine sub-/nephrotische Proteinurie (63,1%) und akute Verschlechterung der Nierenfunktion (61,8%) häufiger zu finden. Die durchschnittliche glomeruläre Filtrationsrate lag bei $37,2 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$. Innerhalb der sekundären Glomerulonephritiden hatten Patienten mit einer diabetischen Nephropathie am häufigsten eine sub-/nephrotische Proteinurie mit 72,8%, gefolgt von der Vaskulitis assoziierten GN mit 57 % und der Lupus GN mit 52,5 %. Ein nephritisches Sediment war am häufigsten bei der Vaskulitis-assozierten-GN mit 81,1 % zu beobachten. Eine akute renale Funktionsverschlechterung war häufiger bei den Patienten mit einer Lupus Nephritis und Vaskulitis-assozierten GN mit 77,8 und 73,5 % feststellbar.

Bei der Hälfte der Probanden mit den vaskulären Glomerulonephritiden konnte ein nephrotisches Syndrom sowie bei 57,5 % eine chronische Verschlechterung der renalen Funktion festgestellt werden. Die Patienten waren mit 57 Jahren genau so alt wie die Patienten mit der Diagnose einer sekundären GN. Die hypertensive Nephrosklerose verlief nephrotisch und chronisch bei ca. 60 % der Patienten.

Die schlechteste Nierenfunktion wies die Hauptgruppe der tubulointerstitiellen Nierenkrankheiten mit 23 ml/min/1,73m² (p<0,001) auf, wobei fast 60 % der Probanden eine akute Nierenschädigung erlitten hatten. Im Gegensatz zu allen anderen Hauptgruppen überwog bei den Patienten mit einer TIN der nephritische Verlauf mit 50 % zu 34,2 % für einen nephrotischen Verlauf.

3.6.2 Einordnung der Hauptdiagnosen mithilfe der multivariaten Analyse

Zur Klärung des Einflusses von Geschlecht, Altersgruppe und Proteinurie auf die Diagnosewahrscheinlichkeit wurde eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 27 dargestellt. Männer hatten ein erhöhtes Risiko für IgA-Nephritis (OR 1,41; 95%-KI 1,05–1,97; p=0,041) und hypertensive Nephrosklerose (OR 1,84; 95%-KI 1,03–3,40; p=0,041). Im Gegensatz dazu hatten Männer eine geringere Wahrscheinlichkeit für Minimal Change GN (OR 0,37; 95%-KI 0,19–0,73; p=0,004) und Lupus-Nephritis (OR 0,23; 95%-KI 0,11–0,48; p<0,001).

Die Diagnose einer diabetischen Nephropathie war bei Patienten zwischen 45 und 64 Jahren wahrscheinlicher (OR 2,45; 95%-KI 1,33–4,52; p=0,004). Personen über 45 Jahren zeigten eine höhere Wahrscheinlichkeit für vaskulitisassoziierte GN (p<0,003), während Patienten ab 65 Jahren ein erhöhtes Risiko für hypertensive Nephrosklerose (OR 1,99; 95%-KI 1,03–3,85; p=0,041) und Cast-Nephropathie (OR 19,5; 95%-KI 2,58–147,25; p=0,004) hatten. Jüngere Patienten (<45 Jahre) hatten häufiger Minimal Change GN (p<0,001) und Lupus-Nephritis (p<0,01).

Die Analyse der Proteinurie in drei Kategorien zeigte, dass Patienten mit nephrotischer Proteinurie (>3,5 g/Tag) ein erhöhtes Risiko für Minimal Change GN (OR 19,37; 95%-KI 2,60–144,30; p=0,004) oder membranöse GN (OR 4,96; 95%-KI 1,74–14,14; p=0,003) aufwiesen. Mit zunehmender Proteinurie nahm die Wahrscheinlichkeit für hypertensive Nephrosklerose (p=0,007) ab, während sie bei vaskulitisassozierter GN im Bereich der Makroproteinurie bzw. subnephrotischen Proteinurie signifikant stieg (OR 3,07; 95%-KI 1,28–7,34; p=0,012).

Tabelle 25: Die Urinbefunde bei den Hauptgruppen und -Diagnosen.

	n	Alter (Jahre)	Mikroproteinurie	Makroproteinurie	Mikrohämaturie	Urinsediment	
						Nephrotisch	Nephritisch
Primäre GN	523	52	60 (11,5 %)	463 (88,5 %)	378 (72,3 %)	344 (65,7 %)	156 (29,8%)
IgA Nephropathie	237	52	32 (13,5 %)	205 (85,5 %)	183 (77,2 %)	135 (56,9 %)	61 (23,7 %)
Membranöse GN	80	56	0 (0,0 %)	80 (100,0 %)	51 (63,7 %)	66 (82,5 %)	26 (32,5 %)
Primäre FSGS	63	53	9 (14,3 %)	54 (85,7 %)	39 (61,9 %)	42 (66,7 %)	15 (23,8 %)
Sekundäre GN	388	57	39 (10,1 %)	349 (89,9 %)	225 (58,0 %)	245 (63,1 %)	131 (33,7 %)
Diabetische Nephropathie	103	57	11 (10,7 %)	92 (89,3 %)	54 (52,4 %)	75 (72,8 %)	34 (33 %)
Vaskulitis GN	90	59	5 (5,7 %)	83 (94,3 %)	76 (86,4 %)	52 (57,0 %)	73 (81,1 %)
Lupus GN	40	45	5 (12,5 %)	35 (87,5 %)	28 (70,0 %)	21 (52,5 %)	7 (17,5 %)
Vaskuläre GN	73	57	23 (31,5 %)	50 (68,5 %)	28 (38,4 %)	38 (52,1 %)	9 (12,3 %)
Hypertensive Nephrosklerose	63	59	18 (29,0 %)	44 (71,0 %)	22 (35,5 %)	38 (60,0 %)	11 (17,5 %)
TIN	38	54	10 (26,3 %)	28 (73,7 %)	19 (50,0 %)	13 (34,2 %)	19 (50,0 %)
Akute interstitielle Nephritis	16	55	3 (18,8 %)	13 (81,3 %)	6 (37,5 %)	5 (31,2 %)	7 (43,8 %)

GN: Glomerulonephritis, TIN: Tubulointerstitielle Nephropathien, Nephrotisches Sediment (NoS), Nephritisches Sediment (NiS), *Acute kidney injury* (AKI), *chronic kidney deficiency* (CKD), Mikroproteinurie: <300 mg/d, Makroproteinurie: >300 mg/d, Mikrohämaturie: <5 Erys/µl, Nephrotisches Sediment: Sub-/nephrotisch i.S. einer Proteinurie >1 g/d, Nephritisches Sediment: Eine Mikrohämaturie mit dem Nachweis von Akanthozyten im Urin.

Tabelle 26: Die Häufigkeit der Nierenfunktionsverschlechterung zum Zeitpunkt der Biopsie bei den Hauptgruppen und -Diagnosen.

	n	Alter (Jahre)	GFR (ml/min/1,73m²)	Nierenfunktionsverschlechterung	Chronische Verschlechterung (>3M)	Akute Verschlechterung (<3M)
Primäre GN	523	52	50,4	190 (36,3%)	115 (60,5%)	75 (39,5%)
IgA Nephropathie	237	52	48,3	94 (39,7%)	60 (63,8%)	34 (36,2%)
Membranöse GN	80	56	58,7	20 (25%)	15 (75,0%)	5 (25,0%)
Primäre FSGS	63	53	51,4	23 (36,5%)	16 (69,6%)	7 (30,4%)
Sekundäre GN	388	57	37,2	165 (42,5%)	63 (38,2%)	102 (61,8%)
Diabetische Nephropathie	103	57	42,3	165 (42,5%)	63 (38,2%)	102 (61,8%)
Vaskulitis GN	90	59	26,6	37 (35,9%)	15 (40,5%)	22 (59,5%)
Lupus GN	40	45	59,1	49 (54,0%)	13 (26,5%)	36 (73,5%)
Vaskuläre GN	73	57	41,7	40 (54,8%)	23 (57,5%)	17 (42,5%)
Hypertensive Nephrosklerose	63	59	45,8	28 (40,0%)	17 (60,7%)	11 (39,3%)
TIN	38	54	22,9	32 (84,2%)	13 (40,6%)	19 (59,4%)
Akute interstitielle Nephritis	16	55	23,6	12 (75,0%)	5 (41,7%)	7 (58,3%)

GN: Glomerulonephritis, TIN: Tubulointerstitielle Nephropathien, , Die Angaben über die Form der Nierenfunktionsverschlechterung werden als gültige Prozente aufgeführt.

Tabelle 27: Einordnung der Hauptdiagnosen anhand klinischer Daten mithilfe der multivariaten logistischen Regressionsanalyse.

Variable	IgA-Nephropathie		Diabetische Nephropathie		Vaskulitis-ass. GN		Primäre FSGS		Membranöse GN	
	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert
Geschlecht										
W	1		1		1		1		1	
M	1,41 (1,05-1,97)	0,041	1,51 (0,94-2,44)	0,087	0,86 (0,53-1,40)	0,552	0,86 (0,49-1,47)	0,577	1,06 (0,64-1,74)	0,832
Altersgruppe										
<45 Jahre	1		1		1		1		1	
45-64 Jahre	0,67 (0,49-0,99)	0,699	2,45 (1,33-4,52)	0,004	3,58 (1,71-7,51)	<0,001	0,99 (0,53-1,86)	0,977	1,49 (0,79-2,79)	0,217
≥65 Jahre	0,45 (0,29-0,69)	0,451	1,78 (0,91-3,49)	0,090	3,23 (1,47-7,05)	0,003	0,81 (0,39-1,67)	0,575	1,48 (0,76-2,90)	0,244
Proteinurie										
Mikroproteinurie <300 mg/d	1		1		1		1		1	
300-3500 mg/d	1,39 (0,88-2,22)	0,155	0,79 (0,40-1,54)	0,491	3,07 (1,28-7,34)	0,012	1,30 (0,55-3,02)	0,544	2,06 (0,71-5,98)	0,184
Nephrotisch >3500 mg/d	0,77 (0,46-1,28)	0,317	1,57 (0,81-3,03)	0,179	1,29 (0,50-3,33)	0,598	1,24 (0,51-3,01)	0,629	4,96 (1,74-14,14)	0,003
	Hypertensive Nephrosklerose		NOS (Primäre) Nephrosklerose		Minimal Change GN		Lupus GN		Cast-Nephropathie	
Variable	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert	OR (95% CI)	p-Wert
Geschlecht										
W	1		1		1		1		1	
M	1,84 (1,03-3,40)	0,049	0,89 (0,49-1,60)	0,689	0,37 (0,19-0,73)	0,004	0,23 (0,11-0,48)	<0,001	0,62 (0,29-1,32)	0,214
Altersgruppe										
<45 Jahre	1		1		1		1		1	
45-64 Jahre	0,55 (0,26-1,14)	0,109	2,32 (0,99-5,44)	0,053	0,28 (0,13-0,60)	<0,001	0,45 (0,22-0,95)	0,036	6,10 (0,75-47,87)	0,091
≥65 Jahre	1,99 (1,03-3,85)	0,041	2,62 (1,06-6,46)	0,037	0,18 (0,07-0,45)	<0,001	0,24 (0,90-0,67)	0,006	19,5 (2,58-147,25)	0,004
Proteinurie										
Mikroproteinurie <300 mg/d	1		1		1		1		1	
300-3500 mg/d	0,39 (0,20-0,78)	0,007	0,51 (0,26-1,01)	0,054	1,11 (0,12-9,87)	0,948	1,01 (0,35-2,81)	0,998	1,81 (0,52-6,34)	0,354
Nephrotisch >3500 mg/d	0,33 (0,15-0,69)	0,003	0,25 (0,11-0,59)	0,002	19,37 (2,6-144,30)	0,004	1,21 (0,41-3,51)	0,724	1,90 (0,53-6,77)	0,322

OR: Odds ratio, CI: Konfidenzintervall, GN: Glomerulonephritis, FSGS: Fokal-segmentale Glomerulosklerose, NOS (Primäre) Nephrosklerose: *none other specified nephrosclerosis*

4 Diskussion

Die Epidemiologie histologisch gesicherter Nierenerkrankungen weist sowohl national als auch regional Unterschiede auf. Während große europäische Studien auf Daten aus Biopsiebanken oder -registern mit unterschiedlicher Indikationsstellung und Zuweisungspolitik beruhen, fehlt in Deutschland bislang ein nationales Nierenbiopsieregister. Epidemiologische Daten zu den Glomerulonephritiden liegen daher nur aus regionalen (unizentrischen) Studien und Kollaborationsprojekten vor, wie z.B. für Nordostdeutschland (Schwerin) und Westdeutschland (Mönchengladbach und Aachen). Für Ost- und Mitteldeutschland fehlen epidemiologische Erhebungen zu glomerulären Nierenerkrankungen.

Wir führten daher eine retrospektive Datenanalyse aller Patienten durch, die sich zwischen 2010 und 2021 in der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie des Universitätsklinikums Magdeburg eine Nierenbiopsie unterzogen.

4.1 Epidemiologie der histologisch diagnostizierten Nierenkrankheiten in Sachsen-Anhalt

Patientencharakteristika

Die Altersverteilung der Biopsiepatienten in unserer Studie war mit einem Durchschnittsalter von 54,0 Jahren nahezu identisch mit den deutschen Studien in Schwerin (51,0 Jahre) und Mönchengladbach (51,8 Jahre). In allen Studien lag das durchschnittliche Alter der Teilnehmer über dem Bundesdurchschnitt von 44,7 Jahren (Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB), Statistisches Bundesamt, 2021) [69]. Der durchschnittliche BMI der erwachsenen Bevölkerung in Sachsen-Anhalt ist mit $26,5 \text{ kg/m}^2$ (Männer: $27,0 \text{ kg/m}^2$ und Frauen: $26,0 \text{ kg/m}^2$) höher als in allen anderen Bundesländern (Statistisches Landesamt Sachsen-Anhalt) [68]. In unserer Kohorte war der durchschnittliche BMI mit $28,5 \text{ kg/m}^2$ (Männer: $28,5 \text{ kg/m}^2$, Frauen: $28,4 \text{ kg/m}^2$) ebenfalls höher als der Bundesdurchschnitt. Dies lässt sich unter anderem durch das höhere Durchschnittsalter in unserer Kohorte erklären. Männer waren in unserer Studie stark überrepräsentiert: 65,0 % der Nierenbiopsien wurden bei männlichen Patienten durchgeführt.

Die Charakteristika unseres Patientenkollektivs stimmten mit den Ergebnissen nationaler Studien mit histologisch bestätigten Nephropathien überein [10–12].

Epidemiologie

Die Prävalenz von Nierenerkrankungen, die durch eine Biopsie gesichert wurden, betrug am Ende der Studie 114,2 pro 100.000 Einwohner.

Die Anzahl der durchgeführten Nierenbiopsien hat einen direkten Einfluss auf die Häufigkeit der Feststellung histologischer Diagnosen. In Regionen bzw. Ländern mit höheren Biopsieraten ist die Inzidenz und Prävalenz von Glomerulonephritiden allgemein höher [9,10]. Im Vergleich der beiden Studienperioden (2010-2015 und 2016-2021) konnte eine signifikante Zunahme der durchgeführten Nierenbiopsien und somit der histologisch diagnostizierten Nierenkrankheiten festgestellt werden. Dieser Anstieg war jedoch je nach Hauptgruppe oder Diagnose unterschiedlich.

Im Vergleich zu anderen deutschen Studien wies unsere Studie im jährlichen Durchschnitt die höchste Prävalenz und Inzidenz histologischer Nephropathien auf. Dies lässt sich durch die höhere Anzahl an durchgeführten Biopsien und die damit einhergehende höhere jährliche Biopsierate erklären. Die in unserer Studie ermittelte Biopsierate betrug 95,8 pmp, während in Nordostdeutschland (Schwerin) eine Rate von 63,5 pmp und in Westdeutschland (Aachen) eine Rate von 61,0 pmp beobachtet wurde.

Im Gegensatz zu anderen europäischen Studien konnte kein positiver Trend bezüglich der Inzidenz der primären Glomerulonephritiden festgestellt werden, trotz einer Zunahme der Biopsiezahlen oder Biopsieraten [11,56,70]

In unserer Studie zeigt sich, dass bei jungen Patienten die primäre Glomerulonephritis als Diagnose überwiegt. Mit zunehmendem Alter steigt jedoch der Anteil sekundärer und vaskulärer Glomerulopathien in den Biopsien. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien [8,11,12].

Eine mögliche Erklärung dieser Tendenzen könnte ein ungesunder Lebensstil im Sinne einer salz- und fettreichen Ernährung sowie ein stetiger Anstieg des BMI in der Bevölkerung in den letzten Jahren sein (Statistisches Landesamt Sachsen-Anhalt) [68]. Diese sind Risikofaktoren für die Zunahme der Prävalenz von Volkskrankheiten wie die arterielle Hypertonie und der Diabetes mellitus Typ 2, die als die wichtigsten Risikofaktoren fürs Entwickeln und Fortschreitung einer chronischen Nierenschädigung gelten und in unserer Kohorte über den gesamten Zeitraum an Prävalenz zugelegt haben [71,72].

Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass bei Patienten mit den oben genannten Erkrankungen eine große Zurückhaltung bei der Indikationsstellung zur Biopsie besteht. Die Diagnose einer diabetischen Nephropathie wird oft klinisch ohne histologische Sicherung gestellt, wodurch möglicherweise eine Dunkelziffer anderer Nephropathologien unentdeckt bleibt.

Covid-19

Unsere Studie umfasste Biopsiedaten vor und während der Coronavirus-Pandemie und bot die Möglichkeit, Veränderungen bei Biopsie- und Diagnosetrends zu bewerten. In den 12 Monaten vor COVID-19 (03/19 bis 02/20) wurden weniger Biopsien durchgeführt als in den ersten 12 Monaten der Pandemie (03/20 bis 02/21). Wir fanden jedoch keine Veränderung im Diagnosespektrum von Nierenerkrankungen in unserer Kohorte vor und während der Pandemie. Unsere Zahlen deckten sich nicht mit den Ergebnissen von Bobart et al. aus der *Cleveland Clinic* [73], wo eine Abnahme der Biopsiezahlen während der Pandemie feststellbar war. Als mögliche Erklärung wurden Priorisierungs- und Präventionsmaßnahmen genannt. Als mögliche Erklärung wurden Priorisierungs- und Präventionsmaßnahmen genannt. In Übereinstimmung mit den präsentierten Resultaten blieb die Verteilung der Diagnosen im Beobachtungszeitraum unverändert. Es sei jedoch angemerkt, dass im Jahr 2019 eine personelle Umstrukturierung in der Klinik stattgefunden hat, welche ebenfalls einen Einfluss auf die geringe Anzahl an Biopsien haben könnte.

Einordnung der Hauptdiagnosen

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde mithilfe der multivariaten logistischen Regressionsanalyse der Versuch unternommen, die Wahrscheinlichkeit der Hauptdiagnosen anhand klinischer Angaben (Geschlecht, Alter und der Ausmaß der Proteinurie) zu klassifizieren. In unserer Studie hatten jüngere Frauen eine höhere Wahrscheinlichkeit, die Diagnose einer Minimal-Change-Disease oder Lupus Nephritis zu erhalten. Im Gegensatz dazu waren die Diagnosen der hypertensiven Nephrosklerose, Vaskulitis-assoziierten GN und der Cast-Nephropathie bei den älteren Patienten wahrscheinlicher. Männer wiesen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Diagnose von hypertensiver Nierenschädigung und IgA-Nephritis auf. Unsere Untersuchungen bestätigten die Ergebnisse von Bobart et al. von der Cleveland Clinic mit Ausnahme von Minimal-Change-GN, FSGS und Cast-Nephropathie in Bezug auf die Alters- und Geschlechtsverteilung bei der Diagnosestellung [73].

Eine Vorhersage der Diagnosen vor der Nierenbiopsie war anhand unserer Daten nicht möglich. Lediglich eine höhere Wahrscheinlichkeit in Form einer Odds Ratio konnte berechnet werden. Es gelang uns jedoch nicht, ein signifikantes Vorhersagemodell anhand der klinischen und laborchemischen Daten mittels logistischer sowie linearer Regressionsanalysen zu erstellen.

4.2 Autoimmun-bedingte Glomerulonephritiden

Viele Nierenerkrankungen haben ihren Ursprung in Autoimmunerkrankungen. Diese können entweder primär die Nieren betreffen oder als Folge von Antikörper-Antigen-Immunkomplexen zu Nephropathien führen [74].

In unserer Studie zeigten wir, dass autoimmun-bedingte Nierenerkrankungen mit einem Anteil von 44,0 % an den histologisch gesicherten Nephropathien eine erhebliche Rolle spielen. Die IgA-Nephritis war mit 52,0 % die häufigste Krankheitsentität. Unsere Zahlen und Anteile in dieser Gruppe stimmten mit den Daten der International Kidney Biopsy Survey (IKBS) für Europa überein (43,7 %) [6]. Der Anteil autoimmuner Nierenerkrankungen war in den USA mit 38,9 % niedriger [6,73], in Asien waren diese Nephropathien aufgrund der hohen Prävalenz von IgA-Nephritis und Lupus-Nephritis mit 69,1 % überproportional häufig vertreten [6].

Unsere Ergebnisse bestätigen, dass autoimmun-bedingte Glomerulonephritiden einen beträchtlichen Anteil der Diagnosen ausmachen. Dies unterstreicht die wichtige Rolle der Aktivität des Immunsystems bei der Entstehung von Nierenerkrankungen.

4.3 Unsere Studienkohorte im internationalen Vergleich

Der Männeranteil in unserer Studie war mit 65,0 % größer als der Frauenanteil. Die Geschlechteranteile stimmten damit nahezu mit den Ergebnissen der meisten internationalen Studien (**Tabelle 28**), wo der Männeranteil ebenfalls höher lag. Ausnahmen bildeten die Studien aus Südamerika mit einem Männeranteil von nur 36,4 % [6] und aus Brasilien mit 49,0 % [75].

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit einer Nierenbiopsie in Deutschland war auffallend deutlich höher als in einer europäischen Multicenterstudie mit einem Durchschnitt von 48 Jahren [6]. Es war jedoch niedriger als das Durchschnittsalter in den USA mit 60 Jahren [73]. Bemerkenswert ist das junge Profil der nierenbiopsierten Patienten in Südamerika und Asien mit einem mittleren Alter zwischen 30,0 und 47,9 Jahren [6,56,76,77]

Hierbei ist zu beachten, dass die Altersverteilung der Biopsiepatienten in den verglichenen Studien davon abhängt, ob Kinder oder Jugendliche in die Auswertung eingeschlossen wurden.

International lag die Biopsierate in Australien (215 pmp), Finnland (250 pmp) und Frankreich (163-201 pmp) deutlich höher als in unserer Region. Dennoch war unsere Rate höher als in Dänemark (40 pmp) und Spanien (48 pmp) (Abbildung 20) [10].

Im internationalen Vergleich lagen die Inzidenzen in Spanien (3,5) [8], Dänemark (3,9) [7], Italien (4,7) [78], Tschechien (4,6) [79] und Frankreich (6,7-9,3) [80] niedriger als in unserer Studie. In Australien (12,3) und Finnland (17,6 / 100.000) [9,81] war die Inzidenz hingegen höher.

Die **Abbildung 20** zeigt den Zusammenhang zwischen Biopsieraten und GN-Inzidenz beim Vergleich von Studien aus verschiedenen Ländern. Es ist jedoch zu beachten, dass die Biopsieraten in dieser Studie nur für Erwachsene berechnet wurden. In anderen Publikationen wurden auch Jugendliche und Kinder in die Auswertungen einbezogen. Die Daten der Studien stammen außerdem aus unterschiedlichen Zeiträumen.

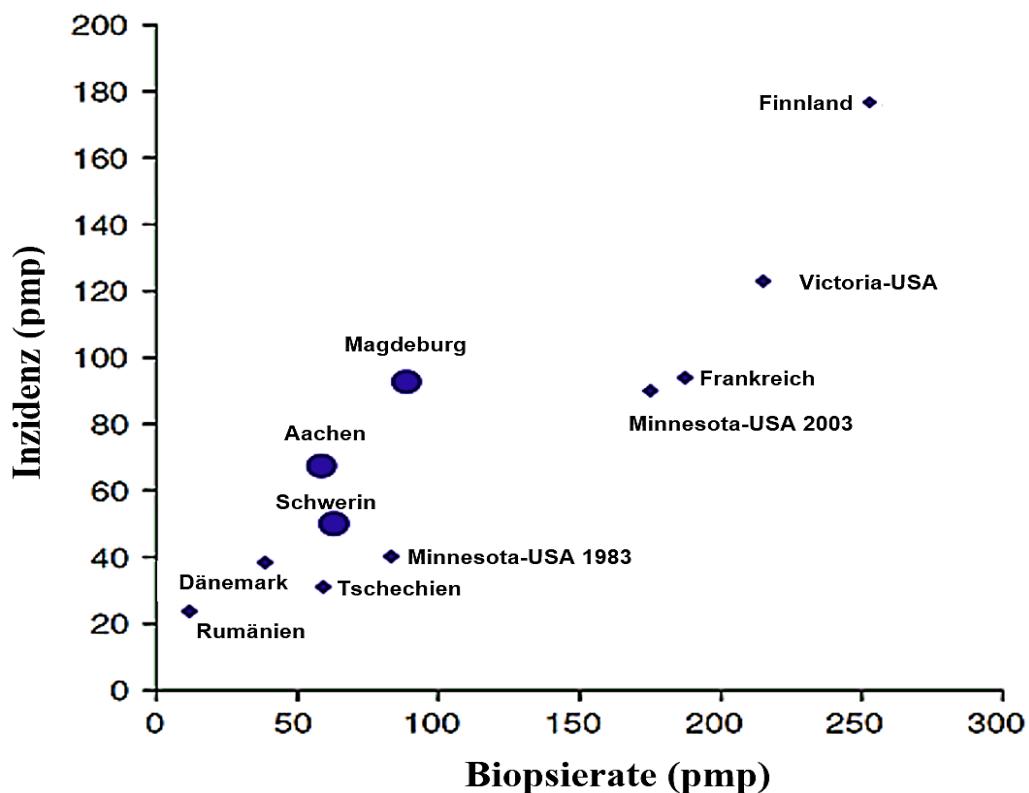


Abbildung 20: Die Inzidenzen histologische gesicherter Nierenkrankheiten und Biopsieraten in verschiedenen Länder und Regionen. Modifiziert nach [10]

pmp: Pro million Population.

Region	Datenerhebung	Zeit	Biopsieanzahl	Alter (Jahre)	Geschlecht (m)	IgA-N	DN	Vaskulitis-GN	MGN	FSGS	HTN	NS	MCD	Lupus-GN	MPGN
Europa [6]	International	-	15042	48,0	56,4 %	22,1	7,0	8,0	12,5	14,9	-	0,8	6,4	10,1	3,7
Deutschland-Schwerin [10]	Unizentrisch	2003-2008	222	51,0	63,5 %	40,0	-	10,3	9,5	21,0	-	-	6,1	5,5	1,5
Deutschland-Magdeburg	Unizentrisch	2010-2021	1029	54,0	65,0 %	23,0	10,0	8,6	7,8	6,1	6,0	5,3	4,1	3,9	1,7
Deutschland-Mönchengladbach [12]	Unizentrisch	1995-2006	207	51,8	61,0 %	15,0	7,0	8,7	9,0	4,0	-	-	7,0	2,9	3,0
Poland [82]	National	2009-2014	2939	42,0	54,0 %	20,0	3,7	8,4	11,2	15,0	0,7	-	5,5	11,2	4,6
Belgien [83]	Multizentrisch	2017-2019	2054	56,1	62,1 %	17,3	6,7	7,5	5,5	9,3	6,2	3,7	4,7	4,2	0,7
Spanien [8]	National	1994-1999	7016	45,3	56,5 %	15,2	4,4	7,3	9,7	10,0	5,4	5,9	7,8	8,8	4,3
USA/Canada [6]	International	-	23391	49,0	52,3 %	11,8	19,1	5,2	11,6	19,1	-	1,1	4,1	9,8	2,6
USA [73]	Multizentrisch	2015-2021	4128	60,0	54,0 %	8,0	14,6	7,0	5,0	15,3	8,0	0,46	2,3	7,0	0,5
Südamerika [6]	International	-	2561	30,0	36,4 %	6,1	4,3	4,7	11,1	15,8	-	0,2	6,8	38,1	2,8
Brazil [75]	National	1993-2007	9617	35,1	49,0 %	20,1	1,9	1,1	20,7	24,6	2,8	-	15,5	9,8	4,2
Uruguay [84]	National	2010-2014	866	39,1	52,0 %	12,5	1,6	7,2	8,0	7,7	-	-	4,4	7,8	2,2
Asia [6]	International	-	1609	43,0	49,5 %	39,5	10,7	2,6	10,7	6,9	-	0,1	3,4	16,8	1,1
Central China [56]	Multizentrisch	2009-2018	34630	40,8	62,8 %	24,1	2,7	0,9	24,9	2,4	1,3	-	10,7	7,5	0,6
Northeast China [77]	Unizentrisch	2008-2017	4910	42,6	53,5 %	28,2	2,8	1,4	27,2	2,3	3,1	2,5	6,4	8,1	1,1
Japan [76]	National	2009-2010	7034	47,9	52,7 %	31,0	5,3	4,8	10,7	5,3	4,0	5,3	12,1	5,1	2,6
Iran [85]	Multizentrisch	2009-2014	1054	33,1	56,7 %	7,2	-	0,5	9,6	24,8	-	-	14,2	7,2	-

Tabelle 28: Verteilungsmuster der histologischen gesicherten Nierenkrankheiten weltweit.

IgA-N: IgA-Nephropathie, DN: Diabetische Nephropathie, MGN: Membranöse GN, FSGS: Fokal-segmentale Glomerulosklerose, HTGN: Hypertensive Nephrosklerose, NS: Primäre Nephrosklerose, MCD: Minimal-Change-Disease, MPGN: Membranoproliferative GN.

Die Nierenbiopsierate hat einen direkten Einfluss auf die Feststellungshäufigkeit histologischer Diagnosen. In Ländern mit höheren Biopsieraten ist die Inzidenz von Glomerulonephritiden (GN) generell höher. Der nahezu lineare Zusammenhang zwischen Biopsierate und GN-Inzidenz erklärt länderspezifische Unterschiede in der diagnostischen Intensität und Indikationsstellung zur Nierenbiopsie („Biopsy Policies“). Diese wiederum hängen mit unterschiedlichen Kriterien und Protokollen zur Durchführung einer Nierenbiopsie zusammen.

Häufigkeitsverteilung der Hauptdiagnosen

Die häufigste Diagnose in unserer Gesamtkohorte war die IgA-Nephropathie mit einem Anteil von 23,0 % aller bioptierten Patienten. In anderen europäischen Untersuchungen lag der Anteil der IgA-GN zwischen 15,0 und 4,0 % und war damit ebenfalls die häufigste Diagnose [6]. Im nationalen Vergleich wurde die IgA-GN in Schwerin mit 40,0 % am häufigsten nachgewiesen und liegt damit europaweit an der Spitze [10]. Unsere Ergebnisse lagen mit 22,0 % fast gleichauf mit den europäischen Zahlen aus dem International Kidney Biopsy Survey (IKBS) und gleichzeitig höher als die Zahlen in den USA [6,73]. Bemerkenswert ist der hohe Anteil der IgA-Nephropathie in Asien (z.B. China und Japan) mit 24,1-39,5 % [6,56,72,77]. Ein niedriger Anteil wie in Spanien oder Mönchengladbach könnte auf eine zurückhaltende Indikationsstellung bei isolierter Mikrohämaturie zurückzuführen sein [12]. In unserer Kohorte war das Durchschnittsalter der Patienten mit IgA-Nephropathie höher als das typische Patientenprofil. Dies kann durch eine zufällige Diagnosestellung bei älteren Patienten erklärt werden. Insgesamt stellt die IgA-GN die häufigste Form von GN sowohl in unserer beobachteten Population als auch in anderen europäischen Studien dar. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass die oben genannten Studien unterschiedliche Studiendesigns (regional, multizentrisch, national oder international) hatten.

Die zweithäufigste Diagnose in unserer Untersuchung war die histologisch gesicherte diabetische Nephropathie mit einem Anteil von 10,0 %. Dies war der höchste Anteil unter den Ergebnissen im Vergleich zu anderen Studien aus Europa (3,7-7,0 %), Südamerika und Asien (Tabelle 28). Die prozentualen Anteile der diabetischen Nephropathie (DN) in den USA und Kanada waren mit 19,1 bzw. 14,6 % sowohl relativ als auch absolut höher als unsere Ergebnisse [6,73]. Diese Variation der Inzidenz könnte einerseits durch sozioökonomische (Ernährung, Adipositas, Qualität der medizinischen Versorgung) und demographische Faktoren, andererseits durch eine liberalere Biopsiepolitik in den USA/Kanada sowie restriktive Indikationsstellung zur Biopsie gegenüber Patienten mit einem langjährigen Diabetes mellitus

erklärt werden, da vielerorts der klinische Verdacht auf eine diabetische Schädigung der Niere für die Diagnosestellung ausreicht [71].

Die Vaskulitis-assoziierte Glomerulonephritis war mit einem Anteil von 8,6 % identisch mit dem Anteil in den europäischen Studien (8,0 %). Im nationalen Vergleich bestätigten sowohl die Ergebnisse aus Mönchengladbach (8,7 %) als auch aus Schwerin (10,3 %) unsere Ergebnisse. Die Studien aus Deutschland wiesen im Vergleich zu den Studien aus der EU und allen anderen Kontinenten den höchsten Prozentsatz dieser GN-Form auf [6,10,12].

In einer zusammenfassenden Betrachtung lässt sich festhalten, dass die Mehrheit der histologischen Befunde von Nierenbiopsien in Abhängigkeit von der Region aus drei bis vier Diagnosen besteht. In unserer Untersuchung waren diese nach abnehmender Häufigkeit die IgA-N, DN, Vaskulitis-assoziierte GN und die MGN, in der EU die IgA-N, FSGS, MGN und LN, in den USA/Kanada die FSGS, DN, IgA-N und die MGN, in Asien die IgA-N, LN, DN und MGN und in Südamerika LN, FSGS, MGN und MCD, wobei die relativen Verteilungsmuster innerhalb der jeweiligen Kontinente wiederum je nach Region oder Land variieren können [6].

Die Ergebnisse unserer und anderer Studien bestätigen die Hypothese, dass regionale Umwelt- und Lebensstilfaktoren sowie lokale Biopsie-Richtlinien die Epidemiologie glomerulärer Erkrankungen beeinflussen können.

4.4 Stärken und Schwächen der vorliegenden Arbeit

Unsere Biopsiedatenbank weist mehrere Stärken auf, die zum einen in der großen Probandenzahl sowie der langen Studiendauer und zum anderen in der Versorgungsintegrität unserer Klinik liegen. Die histologische Aufarbeitung und Befundung erfolgte durch die gleichen Nephropathologen Prof. Gröne (Universitätsklinikum Heidelberg) bzw. Prof. Wiech (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf), wodurch die Zuverlässigkeit der histologischen Befunde gewährleistet war. Darüber hinaus hatte unsere Klinik aufgrund der geringen Dichte an nephrologischen Kliniken mit der Expertise zur Durchführung von Nierenbiopsien ein großes Einzugsgebiet im nördlichen Sachsen-Anhalt.

Die Einschränkungen ergeben sich aus der retrospektiven Datenerhebung. Da einige der für die Analyse verwendeten Daten aus dem Patientenarchiv stammen, konnten für einen Teil der Patienten fehlende Werte oder klinische Angaben nicht rekonstruiert werden, da die Daten sehr alt waren und nicht in der Patientenakte abgespeichert wurden. Darüber hinaus war die Fallzahl

bei einigen Diagnosen trotz großer Probandenanzahl für einige Analysen nicht ausreichend, um sinnvolle statistische Analysen durchführen zu können.

Die Biopsien in unserer Studie stammen von erwachsenen Patienten, welche im Einzugsgebiet des Uniklinikums Magdeburg leben, wodurch eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien mit internationalen Erhebungen unter Einschluss von Jugendlichen und Kindern eingeschränkt ist.

Für spezifische Fragestellungen zu Risiko- und Progressionsfaktoren wäre die Integration von Follow-up-Daten inkl. der Krankheiten-spezifischen Therapien sowie die nephropathologischen Befunde bei Verlaufsbiopsien erforderlich.

4.5 Nutzen der Biopsie-Bank

Die Vorteile der Biopsie-Bank besteht nicht nur in den epidemiologischen Aspekten, sondern auch in der Möglichkeit der translationalen Forschung [86,87].

Die Ergebnisse epidemiologischer Studien können dazu beitragen, die genaue Verteilung von Krankheiten in einer Bevölkerung sowie bestehender Tendenzen zu erfassen, wodurch es möglich wird, demographische sowie klinische Risikofaktoren für Krankheiten zu identifizieren und Maßnahmen zur Prävention und Kontrolle dieser Krankheiten zu entwickeln [86]. In Bezug auf die translationale bzw. experimentelle Forschung ist die Bereitstellung von ausreichendem Material an Blut, Urin und Gewebe für die Analyse neuer oder bereits identifizierter Biomarker mit Kenntnis der klinischen und pathologischen Patientendaten von großer Bedeutung [88]. Dadurch können wir neue Erkenntnisse über die Ursachen, Diagnose, Prognose und Behandlung von Krankheiten gewinnen [86]. Aus den obigen Gründen sind Biopsie-Banken ein wesentlicher Bestandteil der medizinischen Forschung und tragen zur Verbesserung der Patientenversorgung bei.

4.6 Ausblick auf weitere Projekte

Nierenbiopsien liefern wertvolle Informationen für die Diagnose und Therapie von Nierenerkrankungen. Sie ermöglichen die Beurteilung des Schweregrads der Erkrankung und bilden somit die Grundlage für Behandlungsentscheidungen und die Vorhersage des Behandlungserfolgs. Die Sammlung dieser Informationen in einer Datenbank und ihre prospektive Ergänzung mit Follow-Up-Daten ist daher von großer Bedeutung [89,90].

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit lag der Fokus auf der retrospektiven statistischen Auswertung der Epidemiologie und Verlaufsformen von Nephropathien mit besonderem

Augenmerk auf Autoimmunerkrankungen und insbesondere der IgA-Nephropathie. Dies stellt jedoch nur einen Teilbereich der Magdeburger Nierenbiopsie-Datenbank dar, die eine Vielzahl weiterer Datensätze umfasst.

Die Auswertung von weiteren klinischen und laborchemischen Follow-Up-Daten sowie nephropathologischen Ergebnissen bei Verlaufsbiopsien würde zu einem vertieften Verständnis von Nierenkrankheiten sowie krankheitsspezifischen Risiko- und Progressionsfaktoren führen. Dies ermöglicht eine gezieltere Anpassung der Behandlungsmöglichkeiten und somit eine Verbesserung der Prognose für Patienten mit Nierenerkrankungen.

Darüber hinaus erleichtern Datenbanken mit Bioproben (Blut, Urin, Nierengewebe) die Durchführung zukünftiger Projekte zur Entdeckung neuer krankheitsspezifischer Biomarker und Genmutationen. Dies kann wiederum neue therapeutische Ansätze eröffnen und zur Verbesserung der Patientenversorgung beitragen [91].

Die Einrichtung von Nierenbiopsie-Registern sollte daher sowohl regional als auch national und international gefördert und unterstützt werden. Derartige Maßnahmen können das Qualitätsmanagement der nephrologischen Versorgung weltweit verbessern.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Nierenbiopsie-Datenbanken eine entscheidende Rolle bei der Diagnose, Therapie und Erforschung von Nierenerkrankungen spielen.

5 Zusammenfassung dieser Promotionsarbeit

In dieser Studie wurden die Daten aller Patienten ausgewertet, die zwischen 2010 und 2021 in der Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie eine Nierenbiopsie erhalten hatten. Das Einzugsgebiet der Klinik in Sachsen-Anhalt umfasst 1142 Einwohner pro Million Einwohner (p.m.p.) mit einer histologisch gesicherten Nierenerkrankung und einer mittleren jährlichen Inzidenz von 95,2 p.m.p.

Die Häufigkeitsverteilung der histologischen Diagnosen wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst, darunter die Charakteristika des Patientenkollektivs und die Biopsierichtlinien. Primäre und sekundäre Glomerulonephritiden stellten mit insgesamt 87,9 % der Diagnosen den größten Teil der Biopsieergebnisse dar. Die häufigsten Diagnosen waren die IgA-Nephropathie mit 23 %, gefolgt von der diabetischen Nephropathie mit 10 % und der vaskulitis-assoziierten Glomerulonephritis mit 8,7 %. Im Verlauf der Studie konnten einige interessante Beobachtungen in Bezug auf das Spektrum der Diagnosen gemacht werden. So wurde eine signifikante Zunahme der Prävalenz von vaskulären Nierenerkrankungen mit hypertensiver Nephrosklerose und gleichzeitig eine Abnahme der Prävalenz von primären Glomerulonephritiden bei zunehmendem Durchschnittsalter festgestellt.

In Bezug auf die geschlechterspezifische Einordnung der Diagnosen konnte bei Männern eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Diagnose einer hypertensiven Nierenschädigung und IgA-Nephritis festgestellt werden. Bei Frauen hingegen wurde eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Diagnose einer Minimal-Change-Disease oder Lupusnephritis beobachtet.

Die Gruppe der autoimmun-bedingten Glomerulonephritiden (IgA-N, Vaskulitis-GN, membranöse Nephropathie, Lupus-Nephritis und Anti-GBM-GN) stellte mit 44,0 % einen beachtlichen Anteil an den Diagnosen. Dies unterstreicht die wichtige Rolle der Immunsystemaktivität bei der Entstehung von Nierenerkrankungen.

Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass sich diese Studie nur auf Nierenerkrankungen bezieht, die durch Biopsie nachgewiesen wurden. Bestimmte Nierenkrankheiten, die unter bestimmten Umständen klinisch diagnostiziert werden können, wie die diabetische oder hypertensive Nephropathie, wurden möglicherweise nicht ausreichend erfasst. Dennoch waren die DN und HTN in unserer Erhebung stark repräsentiert, was die Bedeutung der Früherkennung und Behandlung dieser Erkrankungen für die Prävention von Nierenerkrankungen unterstreicht.

6 Literaturverzeichnis

- [1] KDIGO CKD Evaluation and Management: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter.*, Suppl. 2013; 3: 1–150
- [2] **Pommer** W; Hoffmann, U.; Grupp, C.: Geriatrisches Screening und Assessment bei älteren Patienten mit chronischen Nierenkrankheiten. *Nephrologe*. 11. pp. 345–349 (2016), DOI:10.1007/s11560-016-0086-x
- [3] Frank Potthoff, Dr. Christof Münscher: Jahresbericht 2018 des Datenanalysten zur Qualitätssicherung in der Dialyse nach QSD-RL
- [4] **Provenzano** M; Coppolino, Giuseppe; Faga, Teresa; Garofalo, Carlo; Serra, Raffaele; Andreucci, Michele: Epidemiology of cardiovascular risk in chronic kidney disease patients: the real silent killer. *Reviews in cardiovascular medicine*. 20. pp. 209–220 (2019), DOI:10.31083/j.rcm.2019.04.548.
- [5] **Dhaun** N; Bellamy, Christopher O.; Cattran, Daniel C.; Kluth, David C.: Utility of renal biopsy in the clinical management of renal disease. *Kidney international*. 85. pp. 1039–1048 (2014), DOI:10.1038/ki.2013.512;
- [6] **O'Shaughnessy** MM; Hogan, Susan L.; Thompson, Bawana D.; Coppo, Rosanna; Fogo, Agnes B.; Jennette, J. Charles: Glomerular disease frequencies by race, sex and region: results from the International Kidney Biopsy Survey. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 33. pp. 661–669 (2018), DOI:10.1093/ndt/gfx189
- [7] **Heaf** J; Løkkegaard, H.; Larsen, S.: The epidemiology and prognosis of glomerulonephritis in Denmark 1985-1997. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 14. pp. 1889–1897 (1999), DOI:10.1093/ndt/14.8.1889
- [8] **Rivera** F; López-Gómez, Juan Manuel; Pérez-García, Rafael: Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 17. pp. 1594–1602 (2002), DOI:10.1093/ndt/17.9.1594
- [9] **Wirta** O; Mustonen, Jukka; Helin, Heikki; Pasternack, Amos: Incidence of biopsy-proven glomerulonephritis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 23. pp. 193–200 (2008), DOI:10.1093/ndt/gfm564
- [10] **Braun** N; Schweisfurth, Anna; Lohöfener, Christine; Lange, Catalina; Gründemann, Christian; Kundt, Günther, et al.: Epidemiology of glomerulonephritis in Northern

Germany. International urology and nephrology. 43. pp. 1117–1126 (2011), DOI:10.1007/s11255-011-9955-4

- [11] **Zink CM**; Ernst, Sabine; Riehl, Jochen; Helmchen, Udo; Gröne, Hermann-Josef; Floege, Jürgen, et al.: Trends of renal diseases in Germany: review of a regional renal biopsy database from 1990 to 2013. Clinical kidney journal. 12. pp. 795–800 (2019), DOI:10.1093/ckj/sfz023
- [12] **Werner T**; Brodersen, Hans-Peter; Janssen, Ulf: Analyse des Nephropathiespektrums über 24 Jahre in einem westdeutschen Zentrum anhand von Eigennierenbiopsien. Medizinische Klinik (Munich, Germany : 1983). 104. pp. 753–759 (2009), DOI:10.1007/s00063-009-1160-1
- [13] KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney international. 100. pp. S1-S276 (2021), DOI:10.1016/j.kint.2021.05.021.
- [14] **Mehta RL**; Kellum, John A.; Shah, Sudhir V.; Molitoris, Bruce A.; Ronco, Claudio; Warnock, David G., et al.: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Critical care (London, England). 11. pp. R31 (2007), DOI:10.1186/cc5713
- [15] **Bellomo R**; Ronco, Claudio; Kellum, John A.; Mehta, Ravindra L.; Palevsky, Paul: Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Critical care (London, England). 8. pp. R204-12 (2004), DOI:10.1186/cc2872.
- [16] The 2012 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (AKI): AKI Guideline Summary of Recommendation Statements. Kidney international supplements. 2. pp. 8–12 (2012), DOI:10.1038/kisup.2012.7
- [17] **Moore PK**; Hsu, Raymond K.; Liu, Kathleen D.: Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 72. pp. 136–148 (2018), DOI:10.1053/j.ajkd.2017.11.021
- [18] **KDIGO**: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease
- [19] **Boer IH de**; Khunti, Kamlesh; Sadusky, Tami; Tuttle, Katherine R.; Neumiller, Joshua J.; Rhee, Connie M., et al.: Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Diabetes care. 45. pp. 3075–3090 (2022), DOI:10.2337/dci22-0027
- [20] **Rewa O**; Bagshaw, Sean M.: Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. Nature reviews. Nephrology. 10. pp. 193–207 (2014), DOI:10.1038/nrneph.2013.282

- [21] **Uchino** S; Kellum, John A.; Bellomo, Rinaldo; Doig, Gordon S.; Morimatsu, Hiroshi; Morgera, Stanislao, et al.: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 294. pp. 813–818 (2005), DOI:10.1001/jama.294.7.813.
- [22] **Bagshaw** SM; George, Carol; Dinu, Irina; Bellomo, Rinaldo: A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 23. pp. 1203–1210 (2008), DOI:10.1093/ndt/gfm744.
- [23] Prognosis of Critically-ill Patients with Acute Renal Failure: APACHE II Score and Other Predictive Factors. *QJM: An International Journal of Medicine* (1989), DOI:10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068375
- [24] **Zeng** X; McMahon, Gearoid M.; Brunelli, Steven M.; Bates, David W.; Waikar, Sushrut S.: Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 9. pp. 12–20 (2014), DOI:10.2215/CJN.02730313
- [25] **Hoste** EAJ; Bagshaw, Sean M.; Bellomo, Rinaldo; Cely, Cynthia M.; Colman, Roos; Cruz, Dinna N., et al.: Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive care medicine*. 41. pp. 1411–1423 (2015), DOI:10.1007/s00134-015-3934-7
- [26] **White** SL; Chadban, Steven J.; Jan, Stephen; Chapman, Jeremy R.; Cass, Alan: How can we achieve global equity in provision of renal replacement therapy? *Bulletin of the World Health Organization*. 86. pp. 229–237 (2008), DOI:10.2471/BLT.07.041715
- [27] **Saran** R; Robinson, Bruce; Abbott, Kevin C.; Bragg-Gresham, Jennifer; Chen, Xiaoying; Gipson, Debbie, et al.: US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 75. pp. A6-A7 (2020), DOI:10.1053/j.ajkd.2019.09.003
- [28] **Saran** R; Robinson, Bruce; Abbott, Kevin C.; Agodoa, Lawrence Y. C.; Bragg-Gresham, Jennifer; Balkrishnan, Rajesh, et al.: US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 73. pp. A7-A8 (2019), DOI:10.1053/j.ajkd.2019.01.001.
- [29] **Kovesdy** CP: Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney international supplements*. 12. pp. 7–11 (2022), DOI:10.1016/j.kisu.2021.11.003
- [30] **Girndt** M; Trocchi, Pietro; Scheidt-Nave, Christa; Markau, Silke; Stang, Andreas: The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Deutsches Arzteblatt international*. 113. pp. 85–91 (2016), DOI:10.3238/ärztebl.2016.0085

- [31] **Neugarten** J; Golestaneh, Ladan; Kolhe, Nitin V.: Sex differences in acute kidney injury requiring dialysis. *BMC nephrology*. 19. pp. 131 (2018), DOI:10.1186/s12882-018-0937-y.
- [32] **Ishani** A; Xue, Jay L.; Himmelfarb, Jonathan; Eggers, Paul W.; Kimmel, Paul L.; Molitoris, Bruce A., et al.: Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 20. pp. 223–228 (2009), DOI:10.1681/ASN.2007080837
- [33] **Gupta** S; Gudsoorkar, Prakash; Jhaveri, Kenar D.: Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients with Cancer. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* (2022), DOI:10.2215/CJN.15681221
- [34] **Scurt** FG; Bose, Katrin; Canbay, Ali; Mertens, Peter R.; Chatzikyrkou, Christos: Ursachen der chronischen Nierenschädigung in Patienten mit Lebererkrankungen – Pathophysiologie und Therapiemöglichkeiten. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 59. pp. 560–579 (2021), DOI:10.1055/a-1402-1502
- [35] **Scurt** FG; Bose, Katrin; Canbay, Ali; Mertens, Peter R.; Chatzikyrkou, Christos: Paradigmenwechsel im Verständnis der akuten Nierenschädigung bei chronischer Leberinsuffizienz: Von der Pathophysiologie zur Definition von Krankheitsentitäten. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 58. pp. 254–266 (2020), DOI:10.1055/a-1088-1582
- [36] **Scurt** FG; Kuczera, Tim; Mertens, Peter René; Chatzikyrkou, Christos: Das kardiorenale Syndrom. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946). 144. pp. 910–916 (2019), DOI:10.1055/a-0768-5899
- [37] **Scurt** FG; Morgenroth, Ronnie; Bose, Katrin; Mertens, Peter R.; Chatzikyrkou, Christos: Pr-AKI: Acute Kidney Injury in Pregnancy - Etiology, Diagnostic Workup, Management. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 82. pp. 297–316 (2022), DOI:10.1055/a-1666-0483
- [38] **Boyer** N; Eldridge, Jack; Prowle, John R.; Forni, Lui G.: Postoperative AKI. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* (2022), DOI:10.2215/CJN.16541221
- [39] **Perazella** MA; Rosner, Mitchell H.: Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 17. pp. 1220–1233 (2022), DOI:10.2215/CJN.11290821
- [40] **Scurt** FG; Bose, Katrin; Canbay, Ali; Mertens, Peter R.; Chatzikyrkou, Christos: Pankreatitisbedingte akute Nierenschädigung (AP-AKI): Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 58. pp. 1241–1266 (2020), DOI:10.1055/a-1255-3413
- [41] **Messerer** DAC; Halbgebauer, Rebecca; Nilsson, Bo; Pavenstädt, Hermann; Radermacher, Peter; Huber-Lang, Markus: Immunopathophysiology of trauma-related acute kidney injury. *Nature reviews. Nephrology*. 17. pp. 91–111 (2021), DOI:10.1038/s41581-020-00344-9

- [42] **Coca SG**; Singanamala, Swathi; Parikh, Chirag R.: Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney international*. 81. pp. 442–448 (2012), DOI:10.1038/ki.2011.379
- [43] **Levey AS**; Atkins, R.; Coresh, J.; Cohen, E. P.; Collins, A. J.; Eckardt, K-U, et al.: Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney international*. 72. pp. 247–259 (2007), DOI:10.1038/sj.ki.5002343.
- [44] **Chauveau P**; Koppe, Laetitia; Combe, Christian; Lasseur, Catherine; Trolonge, Stanislas; Aparicio, Michel: Vegetarian diets and chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 34. pp. 199–207 (2019), DOI:10.1093/ndt/gfy164
- [45] **Kuo H-W**; Tsai, Shang-Shyue; Tiao, Mao-Meng; Liu, Yi-Chun; Lee, I-Ming; Yang, Chun-Yuh: Analgesic use and the risk for progression of chronic kidney disease. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 19. pp. 745–751 (2010), DOI:10.1002/pds.1962
- [46] **Kelly JT**; Su, Guobin; La Zhang; Qin, Xindong; Marshall, Skye; González-Ortiz, Ailema, et al.: Modifiable Lifestyle Factors for Primary Prevention of CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 32. pp. 239–253 (2021), DOI:10.1681/ASN.2020030384
- [47] **Couser WG**: Pathogenesis and treatment of glomerulonephritis-an update. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 38. pp. 107–122 (2016), DOI:10.5935/0101-2800.20160016
- [48] **Martins D**; Tareen, Naureen; Zadshir, Ashraf; Pan, Deyu; Vargas, Roberto; Nissenson, Allen, et al.: The association of poverty with the prevalence of albuminuria: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 47. pp. 965–971 (2006), DOI:10.1053/j.ajkd.2006.02.179
- [49] **Bonavia A**; Vece, Gregory; Karamchandani, Kunal: Prerenal acute kidney injury-still a relevant term in modern clinical practice? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 36. pp. 1570–1577 (2021), DOI:10.1093/ndt/gfaa061.
- [50] **Peerapornratana S**; Manrique-Caballero, Carlos L.; Gómez, Hernando; Kellum, John A.: Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney international*. 96. pp. 1083–1099 (2019), DOI:10.1016/j.kint.2019.05.026
- [51] **Backer D de**; Aissaoui, Nadia; Cecconi, Maurizio; Chew, Michelle S.; Denault, André; Hajjar, Ludhmila, et al.: How can assessing hemodynamics help to assess volume status? *Intensive care medicine*. 48. pp. 1482–1494 (2022), DOI:10.1007/s00134-022-06808-9

- [52] **Evans PD**; Taal, Maarten W.: Epidemiology and causes of chronic kidney disease. *Medicine*. 43. pp. 450–453 (2015), DOI:10.1016/j.mpmed.2015.05.005
- [53] **U.S. Renal data System, Bethesda, MD 2013**: U.S. Renal data system, USRDS 2013 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States, national Institutes of health, national institute of diabetes and digestive and kidney diseases 2013. <http://www.usrds.org>, zuletzt geprüft am: November 2014.
- [54] **Pippas M**; Stel, Vianda S.; Abad Diez, José Maria; Afentakis, Nikolaos; Herrero-Calvo, Jose Antonio; Arias, Manuel, et al.: Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2012 ERA-EDTA Registry Annual Report. *Clinical kidney journal*. 8. pp. 248–261 (2015), DOI:10.1093/ckj/sfv014
- [55] **Titze S**; Schmid, Matthias; Köttgen, Anna; Busch, Martin; Floege, Jürgen; Wanner, Christoph, et al.: Disease burden and risk profile in referred patients with moderate chronic kidney disease: composition of the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 30. pp. 441–451 (2015), DOI:10.1093/ndt/gfu294
- [56] **Hu R**; Quan, Songxia; Wang, Yingzi; Zhou, Yali; Zhang, Ying; Liu, Lu, et al.: Spectrum of biopsy proven renal diseases in Central China: a 10-year retrospective study based on 34,630 cases. *Scientific reports*. 10. pp. 10994 (2020), DOI:10.1038/s41598-020-67910-w
- [57] **Fiorentino M**; Bolignano, Davide; Tesar, Vladimir; Pisano, Anna; van Biesen, Wim; D'Arrigo, Graziella, et al.: Renal Biopsy in 2015--From Epidemiology to Evidence-Based Indications. *Basel-Karger. American journal of nephrology*. 43. pp. 1–19 (2016), DOI:10.1159/000444026
- [58] **Khanna R**: Clinical Presentation & Management of Glomerular Diseases: Hematuria, Nephritic & Nephrotic Syndrome. *Missouri Medicine*. 108. pp. 33–36 (2011))
- [59] **Hashmi MS PJ**: Nephritic Syndrome. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562240/>
- [60] **Girndt M**: Diagnostik und Therapie der chronischen Nierenerkrankung. *Der Internist*. 58. pp. 243–256 (2017), DOI:10.1007/s00108-017-0195-2
- [61] **Goodbred AJ**; Langan, Robert C.: Chronic Kidney Disease: Prevention, Diagnosis, and Treatment. *American family physician*. 108. pp. 554–561 (2023))
- [62] **Amann K**; Büttner, M.: Beurteilung der Nierenbiopsie: Was der Nephrologe vom (Nephro-)Pathologen wissen will. *Der Pathologe*. 32 Suppl 2. pp. 361–369 (2011), DOI:10.1007/s00292-011-1484-5

- [63] **Luciano** RL; Moeckel, Gilbert W.: Update on the Native Kidney Biopsy: Core Curriculum 2019. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 73. pp. 404–415 (2019), DOI:10.1053/j.ajkd.2018.10.011
- [64] **Amann** K; Haas, Christian S.: What you should know about the work-up of a renal biopsy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 21. pp. 1157–1161 (2006), DOI:10.1093/ndt/gfk037
- [65] **Hogan** JJ; Mocanu, Michaela; Berns, Jeffrey S.: The Native Kidney Biopsy: Update and Evidence for Best Practice. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 11. pp. 354–362 (2016), DOI:10.2215/CJN.05750515
- [66] William L Whittier, MD, FASN, Stephen M Korbet, MD, MACP: The kidney biopsy
- [67] Hermann-Josef Gröne (ed.): *Biopsie-Atlas. Klinische Nephrologie.* Urban & Fischer Verlag. München, Jena (2000). Urban & Fischer Verlag (2000))
- [68] Dr. Nadler/Frau Streufert, Dezernat Bevölkerung, Mikrozensus, Wirtschaftsrechnungen: Bevölkerungsstand, Natürliche Bevölkerungsbewegung, Wanderungen. Sachsen-Anhalt (2021))
- [69] **Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung** (BiB): Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2021). https://www.bib.bund.de/Permalink.html?cms_permaid=1217910, zuletzt geprüft am: 12.02.2023.
- [70] **Hanko** JB; Mullan, Robert N.; O'Rourke, Declan M.; McNamee, Peter T.; Maxwell, Alexander P.; Courtney, Aisling E.: The changing pattern of adult primary glomerular disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 24. pp. 3050–3054 (2009), DOI:10.1093/ndt/gfp254
- [71] **Freeman** NS; Canetta, Pietro A.; Bomback, Andrew S.: Glomerular Diseases in Patients with Diabetes Mellitus: An Underappreciated Epidemic. *Kidney360.* 1. pp. 220–222 (2020), DOI:10.34067/KID.0000792019
- [72] **Qin** Y; Zhao, Jin; Wei, Xiao; Wang, Yuwei; Yu, Zixian; Zhang, Yumeng, et al.: Distribution of pathological types and epidemiological characteristics based on kidney biopsy in Northwest China. *Kidney research and clinical practice.* 42. pp. 63–74 (2023), DOI:10.23876/j.krcp.21.296
- [73] **Bobart** SA; Portalatin, Gilda; Sawaf, Hanny; Shettigar, Shruti; Carrión-Rodríguez, Astrid; Liang, Hong, et al.: The Cleveland Clinic Kidney Biopsy Epidemiological Project. *Kidney360.* 3. pp. 2077–2085 (2022), DOI:10.34067/KID.0005882022

- [74] **Tecklenborg** J; Clayton, D.; Siebert, S.; Coley, S. M.: The role of the immune system in kidney disease. *Clinical and experimental immunology*. 192. pp. 142–150 (2018), DOI:10.1111/cei.13119
- [75] **Polito** MG; Moura, Luiz Antonio Ribeiro de; Kirsztajn, Gianna Mastroianni: An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 25. pp. 490–496 (2010), DOI:10.1093/ndt/gfp355
- [76] **Sugiyama** H; Yokoyama, Hitoshi; Sato, Hiroshi; Saito, Takao; Kohda, Yukimasa; Nishi, Shinichi, et al.: Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry: Committee Report for 2009 and 2010. *Clinical and experimental nephrology*. 17. pp. 155–173 (2013), DOI:10.1007/s10157-012-0746-8
- [77] **Nie** P; Chen, Rui; Luo, Manyu; Dong, Changqing; Chen, Liangmei; Liu, Juan, et al.: Clinical and Pathological Analysis of 4910 Patients Who Received Renal Biopsies at a Single Center in Northeast China. *BioMed research international*. 2019. pp. 6869179 (2019), DOI:10.1155/2019/6869179
- [78] **Locatelli** F; Marcelli, D.; Comelli, M.; Alberti, D.; Graziani, G.; Buccianti, G., et al.: Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure. Northern Italian Cooperative Study Group. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 11. pp. 461–467 (1996), DOI:10.1093/ndt/11.3.461.
- [79] **Rychlík** I; Jancová, Eva; Tesar, Vladimír; Kolsky, Alexander; Lácha, Jirí; Stejskal, Josef, et al.: The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994–2000. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 19. pp. 3040–3049 (2004), DOI:10.1093/ndt/gfh521
- [80] **Simon** P; Ramée, M. P.; Autuly, V.; Laruelle, E.; Charasse, C.; Cam, G., et al.: Epidemiology of primary glomerular diseases in a French region. Variations according to period and age. *Kidney international*. 46. pp. 1192–1198 (1994), DOI:10.1038/ki.1994.384.
- [81] **Briganti** EM; Dowling, J.; Finlay, M.; Hill, P. A.; Jones, C. L.; Kincaid-Smith, P. S., et al.: The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 16. pp. 1364–1367 (2001), DOI:10.1093/ndt/16.7.1364
- [82] **Perkowska-Ptasinska** A; Bartczak, Artur; Wagrowska-Danilewicz, Małgorzata; Halon, Agnieszka; Okon, Krzysztof; Wozniak, Aldona, et al.: Clinicopathologic correlations of renal pathology in the adult population of Poland. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 32. pp. ii209-ii218 (2017), DOI:10.1093/ndt/gfw365

- [83] **Laurens** W; Deleersnijder, Dries; Dendooven, Amélie; Lerut, Evelyne; Vriese, An S. de; Dejagere, Tom, et al.: Epidemiology of native kidney disease in Flanders: results from the FCGG kidney biopsy registry. *Clinical kidney journal*. 15. pp. 1361–1372 (2022), DOI:10.1093/ckj/sfac033
- [84] **Mazzuchi** N; Acosta, N.; Caorsi, H.; Schwedt, E.; Di Martino, L. A.; Mautone, M., et al.: Frecuencia de diagnóstico y de presentación clínica de las glomerulopatías en el Uruguay. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 25. pp. 113–120 (2005))
- [85] **Daneshpajouhnejad** P; Behzadi, Erfan; Amoushahi, Sanaz; Aghabozorgi, Ahmadreza; Farmani, Aida; Hosseini, Sayed-Mohsen, et al.: A six-year survey of the spectrum of renal disorders on native kidney biopsy results in Central Iran and a review of literature. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 29. pp. 658–670 (2018), DOI:10.4103/1319-2442.235191
- [86] **Dreier** M; Kramer, Silke; Stark, Klaus: Epidemiologische Methoden zur Gewinnung verlässlicher Daten. *Public Health*. pp. 409–449 (2013), DOI:10.1016/B978-3-437-22261-0.00017-4
- [87] **Lommen** K; Odeh, Selena; Theije, Chiel C. de; Smits, Kim M.: Biobanking in Molecular Biomarker Research for the Early Detection of Cancer. *Cancers*. 12 (2020), DOI:10.3390/cancers12040776
- [88] **Almasi** M; Sevcikova, S.; Penka, M.; Krejci, M.; Adam, Z.; Vrublova, P., et al.: Biobankování - první krok k úspěšným tekutým biopsiím. *Klinicka onkologie : casopis Ceske a Slovenske onkologicke spolecnosti*. 30. pp. 9–12 (2017), DOI:10.14735/amko20172S9
- [89] **Hull** KL; Adenwalla, Sherna F.; Topham, Peter; Graham-Brown, Matthew P.: Indications and considerations for kidney biopsy: an overview of clinical considerations for the non-specialist. *Clinical medicine (London, England)*. 22. pp. 34–40 (2022), DOI:10.7861/clinmed.2021-0472
- [90] **Leh** S; Dendooven, Amélie: Systematic reporting of medical kidney biopsies. *Clinical kidney journal*. 15. pp. 21–30 (2022), DOI:10.1093/ckj/sfab140
- [91] **Looker** HC; Mauer, Michael; Nelson, Robert G.: Role of Kidney Biopsies for Biomarker Discovery in Diabetic Kidney Disease. *Advances in chronic kidney disease*. 25. pp. 192–201 (2018), DOI:10.1053/j.ackd.2017.11.004

7 Danksagung

"Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten."

8 Ehrenerklärung

Muster der Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

**„Bioptisch diagnostizierte Nierenerkrankungen: Epidemiologie,
Krankheitsentitäten und Autoimmunologie“**

an der Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie

mit Unterstützung durch Professor Dr.med. Peter-R. Mertens und Dr.med. Florian Scurt

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 18.11.2024

Unterschrift

9 Lebenslauf

"Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten."

10 Anhang

Anhang 1: Ethikvotum.

OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG Ethik-Kommission

der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät
und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. C. Huth



Universitätsklinikum • Leipziger Straße 44 • D-39120 Magdeburg

Herrn Prof. Dr. med. Mertens
Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Universitätsklinikum A.ö.R.
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Tel. (0391) 87/14314
67/14344 Fax (0391) 87/14354
67/290165 eMail norbert.beck@med.ovgu.de
ethikkommission@ovgu.de

Datum
23.06.2009

Unser Zeichen: 74/09

Charakterisierung von molekularen Mechanismen der Nierenschädigung

Einfluss des Y-box Proteins-1 auf die Signaltransduktion des Notch-3-Rezeptors und
die Zelldifferenzierung
(SFB 542; DFG ME 1365/7-1)

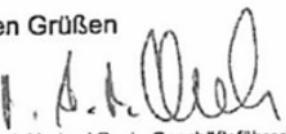
Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Mertens,

die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und
am Universitätsklinikum Magdeburg hat die übergebenen Unterlagen zur o. g. Studie
überprüft, in der letzten Kommissionssitzung eingehend erörtert und ist zu der Auffassung
gekommen, dass gegen die Durchführung keine ethischen Bedenken bestehen.
Diese **zustimmende Bewertung** ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender
Gegebenheiten.

Die Verantwortlichkeit des jeweiligen Prüfwissenschaftlers / behandelnden Prüfarztes bleibt
in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder
haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim
Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes
sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu
beachten, was eine Aushändigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt.
Ein Monitoring personen- und studienbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Mit freundlichen Grüßen


(i. A. Dr. med. Norbert Beck, Geschäftsführer)
Prof. Dr. med. C. Huth
Vorsitzender der Ethik-Kommission

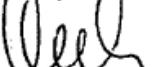
Anlage zum Votum der Studie 74/09 vom 23.06.2009

Zum Zeitpunkt der Bewertung der vorstehenden Studie waren folgende Damen und Herren Mitglied der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg:

Herr	
Prof. Dr. med. Norbert Bannert	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Zentrum für Kinderheilkunde
Frau	
PD. Dr. phil. Eva Brinkschulte	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Bereich Geschichte, Ethik und Theorie der Medizin
Herr	
Prof. Dr.-Ing. Rolf Findeisen	Fakultät für Elektrotechnik und Informations- technik, Institut für Automatisierungstechnik
Herr	
PD Dr. med. Andreas Götte	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
Herr	
Prof. Dr. med. Christof Huth	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Herz- und Thoraxchirurgie
Frau	
Assessorin Ute Klanten	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Stabsstelle Recht
Herr	
OA Dr. med. Werner Kuchheuser	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Institut für Rechtsmedizin
Herr	
Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Läuter	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Institut für Biometrie und Medizinische Informatik
Herr	
Prof. Dr. phil. Georg Lohmann	Fakultät Geistes-, Sozial- und Erziehungs- wissenschaften, Institut für Philosophie
Herr	
Prof. Dr. med. Frank Peter Meyer	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Institut für Klinische Pharmakologie

Mitglieder der Ethik-Kommission, die in eine Studie eingebunden sind, haben für die Votierung der betreffenden Studie kein Stimmrecht.

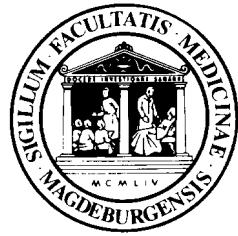
Die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg ist unter Beachtung entsprechender Internationaler Richtlinien (ICH, GCP) tätig, nach Landesrecht (Hochschulgesetz des Landes Sachsen-Anhalt § 80, Abs. 3; Hochschulmedizingesetz des Landes Sachsen-Anhalt § 1 Abs. 4, Verordnung über Ethik-Kommissionen zur Bewertung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln - Ethik-Kom-VO LSA - vom 19.12.2005) legitimiert und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gemäß § 20 Abs. 8 des Medizinproduktegesetzes registriert. Weiterhin besteht eine Registrierung der Ethik-Kommission beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 28g Röntgenverordnung (EK-043/R) und § 92 Strahlenschutzverordnung (EK-046/S) sowie beim Office for Human Research Protections, reg. no. IRB00006099, Rockville, MD, U.S.A..


Dr. med. Norbert Beck
Geschäftsführer der Ethik-Kommission

UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.ö.R.

Zentrum Innere Medizin

Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten,
Diabetologie und Endokrinologie



Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Peter R. Mertens

Patienteninformation für die Teilnahme an der Studie: „Die Charakterisierung von molekularen Mechanismen der Nierenschädigung an Nierenbiopsien.“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen haben sich Hinweise auf eine Nierenerkrankung ergeben. Um mehr Informationen über Ihre Nieren zu erhalten, wird Ihnen Nierengewebe in einer Nierenbiopsie entnommen werden. Über die Durchführung und die möglichen Nebenwirkungen der Gewebsentnahme sind Sie bereits von Ihrem behandelnden Arzt aufgeklärt und informiert worden.

An der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten des Universitätsklinikums Magdeburgs und in internationaler Zusammenarbeit mit universitären Kooperationspartnern (Universität Aachen und Zürich) arbeiten wir aktiv an einem besseren Verständnis der Nierenerkrankungen. Im Rahmen dieser Forschung beschäftigen wir uns insbesondere mit der Bedeutung von Genprodukten für die Nierenschädigung des Menschen (Genprodukte sind Moleküle wie mRNA und Eiweiße). Es ist unser Ziel, aus der Menge und Häufigkeit dieser Moleküle Rückschlüsse auf ihre spezifische Funktion in der Niere zu gewinnen. Diese Erkenntnisse können dann zur Entwicklung von neuen diagnostischen Methoden, neuen Medikamenten und somit neuen Behandlungsformen genutzt werden.

Diese Untersuchungen würden wir auch an dem von Ihnen durch eine Biopsie entnommenen Nierengewebe vornehmen. Hierzu würde in dem Fall, dass mehr Nierengewebe entnommen wurde als für die Diagnostik erforderlich, ein kleiner Teil davon in die Studie eingehen und mit neuen Methoden untersucht (*real-time RT-PCR, microarrays*). **Es wird für die Studie nicht mehr Nierengewebe als üblich entnommen.** Die im Rahmen der Studie vorgenommenen Analysen werden in keiner Weise die anderen für Ihre Therapie notwendigen Untersuchungen beeinträchtigen. Um mehr Informationen über Ihre Nierenfunktion und Schädigung zu erhalten, werden Untersuchungen von **Blut-** und von **Urinproben** durchgeführt. Die Blut- und Urinprobe wird im Rahmen der Biopsievorbereitungen abgenommen.

Die Probenmaterialien sowie die aus Ihren Krankenunterlagen und durch das Forschungsprojekt gewonnenen Daten werden **ausschließlich in kodierter (pseudonymisiert) Form** bearbeitet und es werden **keine persönlichen Daten an Dritte** weitergegeben (z.B. Name, Geburtsdatum, Anschrift).

Die Teilnahme an der Untersuchung ist **freiwillig**. Das Einverständnis zur **Teilnahme kann von Ihnen jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden**, ohne dass Ihnen daraus Nachteile entstehen.

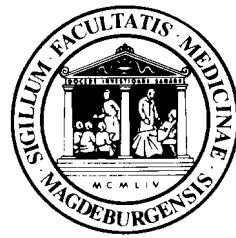
Wir danken Ihnen sehr für Ihre Unterstützung.

Univ.-Prof. Dr. med. Peter R. Mertens
Direktor der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten

UNIVERSITÄTSKLINIKUM MAGDEBURG A.ö.R.

Zentrum Innere Medizin

Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten,
Diabetologie und Endokrinologie



Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Peter R. Mertens

Einwilligungserklärung

zur Teilnahme an der Studie:

„Charakterisierung von molekularen Mechanismen der Nierenschädigung durch Untersuchung von Urin und Serum.“

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen haben sich Hinweise auf eine Nierenerkrankung ergeben. In unserer Klinik werden Untersuchungen im Rahmen von Forschungsprojekten durchgeführt, deren Ziel die molekulare Charakterisierung der beteiligten Veränderungen ist. Um mehr Informationen über Ihre Nierenfunktion und Schädigung zu erhalten, werden Untersuchungen des **Biopsats**, des **Serums** und von **Urinproben** durchgeführt.

Wir bitten Sie um das Einverständnis, im Rahmen der Biopsie zusätzlich Spontanurin und ca. 20 ml Blut entnehmen zu dürfen. Hierzu ist keine zusätzliche Punktion erforderlich. Aus dem entnommenen Blut werden wir Serum und die DNA gewinnen um diese auf Schäden/Mutationen hin zu untersuchen.

Für die Diagnostik und Behandlung von Nierenerkrankungen sind wahrscheinlich sehr viele verschiedene Gene verantwortlich. Die Funktion vieler Gene ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vollständig aufgeklärt. Bitte geben Sie an, ob Sie auch damit einverstanden sind, dass wir Ihre Blutproben archivieren dürfen und in der Zukunft auch Untersuchungen von Genen, deren Funktion zum jetzigen Zeitpunkt noch unbekannt ist, durchführen dürfen.

(bitte zutreffendes ankreuzen)

Ich bin damit einverstanden, dass meine Proben für die genetische Erforschung untersucht werden	Ja	Nein
Falls ich meine Teilnahme an der genetischen Untersuchungen widerrufe, sollen meine Proben vernichtet werden.	Ja	Nein
Ich bin damit einverstanden, dass meine Proben für zukünftige genetische Untersuchungen zur Entstehung von Nierenerkrankungen aufbewahrt werden.	Ja	Nein
Ich bin damit einverstanden, dass meine Proben pseudonymisiert auch von anderen Forschern für genetische Untersuchungen, die mit der Erforschung der Entstehung von Nierenerkrankungen zu tun haben, verwendet werden können.	Ja	Nein

Ich nehme an dieser Studie freiwillig teil. Ich kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Zustimmung zur Teilnahme widerrufen, ohne dass mir deswegen Nachteile entstehen.

Ich wurde vom unterzeichnenden Arzt mündlich und schriftlich über die Ziele, den Ablauf der Gewebegewinnung und die möglichen Risiken informiert.

Ich habe die schriftliche Patienteninformation gelesen und verstanden. Meine Fragen im Zusammenhang mit der Teilnahme an diesem klinischen Versuch sind mir zufriedenstellend beantwortet worden. Ich erhalte eine Kopie meiner schriftlichen Einverständniserklärung zusammen mit der Patienteninformation

Magdeburg, den Unterschrift des Patienten Unterschrift des aufklärenden Arztes

Verantwortlicher Leiter der Untersuchung: Univ.-Prof. Dr. med. P.R. Mertens
Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Tel.: 0391-67-13236
nephrologie@med.ovgu.de

Anhang 4: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie

Demografie:	
Alter (Jahre)	54 ± 16
Altersgruppe (<65 / ≥65 Jahre), n (%)	736 (71,5%) / 293 (28,5%)
Geschlecht (m / w), n (%)	669 (65%) / 360 (35%)
BMI kg/m²	28,5 ± 6,4
Laborchemie:	
eGFR (ml/min/1,73m²)	44,0 ± 30,8
Serum Kreatinin (μmol/l)	224,9 ± 190,6
Serum Harnstoff (mmol/l)	12,1 ± 7,8
C-reaktives Protein (mg/l)	24,6 ± 81,48
Protein/Creatinin Ratio g/g	3,3 ± 3,75
Albumin/Creatinin Ratio g/g	2,75 ± 3,93
Makroproteinurie (>300mg/d), n (%)	824 (80,1%)
Nephrotische Proteinurie (>3,5g/d), n (%)	338 (35,1%)
Mikrohämaturie (<5 Erys/μl), n (%)	665 (63,7%)
Hauptdiagnosen	
IgA-Nephropathie, n (%)	237 (23,0%)
Diabetische Nephropathie, n (%)	103 (10,0%)
Vaskulitis-ass. GN, n (%)	88 (8,6%)
Membranöse GN, n (%)	80 (7,8%)
Primäre FSGS, n (%)	63 (6,1%)
Hypertensive Nephrosklerose, n (%)	62 (6,0%)
Primäre Nephrosklerose, n (%)	55 (5,3%)
Minimal-Change-GN, n (%)	42 (4,1%)
Sekundäre FSGS, n (%)	40 (3,9%)
Lupus Nephritis, n (%)	40 (3,9%)
Glomerulanzahl pro Biopsie	12,7 ± 8,6
Komorbiditäten:	
Arterielle Hypertonie, n (%)	833 (81%)
Diabetes mellitus, n (%)	268 (26%)
Diabetes (Typ1 / Typ2 / pankreopriv Diabetes)	13 (4,8%) / 253 (94,4%) / 2 (0,8%)
Lungenerkrankungen, n (%)	109 (10,6%)
KHK, n (%)	114 (11,1%)
pAVK, n (%)	39 (3,8%)
Apoplex, n (%)	60 (5,8%)

Kontinuierliche Variable werden als Mittelwert ± Standardabweichung und kategoriale Variable als Anzahl und in Prozent (%) dargestellt.