

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Auswirkung einer Spendernierenproteinurie auf die  
Transplantatfunktion und das Patientenüberleben

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

David Valentin Maria Schneider

geboren am 11.02.1986 in Mannheim

Gutachter: 1. Prof. M. Girndt (Halle)  
2. Prof. L. Renders (München)  
3. Prof. T. Westhoff (Bochum)

26.06.2018

17.06.2020

## Referat

Chronische Nierenerkrankungen haben weltweit gesehen eine sehr hohe Prävalenz und Inzidenz, welche aufgrund des zunehmenden Wohlstandes in Zukunft sogar noch weiter zunehmen könnten. Neben den Nierenersatzverfahren HD und PD gibt es auch die Möglichkeit einer Nierentransplantation, welche heutzutage als Goldstandard in der Therapie der terminalen Niereninsuffizienz angesehen wird. Schwierigkeiten bereiten dem Patienten lediglich das knappe Organangebot und die dementsprechend lange Wartezeit. Ziel dieser Arbeit ist es, die Auswirkungen einer Proteinurie von Spendernieren auf die Transplantatfunktion und das Patientenüberleben zu analysieren.

Gerade bei milde ausgeprägten Proteinurien (einfach positiv im Urinstix beim Organspender) besteht noch Unsicherheit, ob sich dies auf die Prognose beim Organempfänger auswirkt. Proteinurien höheren Ausmaßes stellen in der Regel Kontraindikationen zur Organspende dar.

Die Basis dieser Arbeit stellt eine retrospektive Studie am Klinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg dar mit insgesamt 238 Patienten, die sich im Zeitraum von 2007 bis 2010 am Universitätsklinikum Halle (Saale) einer Nierentransplantation unterzogen haben.

Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigen, dass sich eine bestehende Spendernierenproteinurie nicht negativ auf das Patienten- und Transplantatüberleben auswirkt.

Bei der Betrachtung der GFR konnten wir keine signifikanten Unterschiede der Nierenfunktion zwischen proteinurischen und nicht proteinurischen Spenderorganen feststellen. Weiterhin konnten wir konstatieren, dass sich eine Proteinurie der Spenderorgane nicht negativ auf die Proteinurie im Verlauf nach erfolgter Transplantation auswirkt.

Auf Grund dieser neuen Ergebnisse besteht nun mehr Entscheidungssicherheit für die Organakzeptanz, wenn ein potentieller postmortaler Spender vor Organentnahme eine milde Proteinurie aufweist. Hierdurch könnte sich der Spenderpool etwas vergrößern. Somit könnte man noch mehr Patienten zu einem Leben mit mehr Lebensqualität verhelfen. Hinsichtlich der Lebendspende ist hingegen stets das Wohl des potentiellen Spenders zu beachten. Daher sollte eine milde Proteinurie in der Regel weiter als Kontraindikation zur Lebendspende betrachtet werden.

Schneider, David V. M.: Auswirkung einer Spendernierenproteinurie auf die Transplantatfunktion und das Patientenüberleben. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 62 Seiten, 2018

## Inhaltsverzeichnis

Seite

1 Einleitung .....	1
1.1 Chronische Nierenerkrankungen .....	1
1.1.1 Definition .....	1
1.1.2 Ursachen .....	1
1.1.3 Risikofaktoren .....	2
1.1.4 Epidemiologie .....	3
1.2 Dialysetherapie bei terminaler Niereninsuffizienz .....	4
1.2.1 Hämodialyse .....	5
1.2.2 Peritonealdialyse .....	5
1.2.3 Komplikationen der Dialysetherapie .....	6
1.3 Nierentransplantation bei der terminalen Niereninsuffizienz .....	6
1.3.1 Voruntersuchungen für eine Nierentransplantation .....	7
1.3.2 Vergabekriterien (Allokation) .....	9
1.3.3 Kontraindikationen .....	9
1.3.4 Lebend- oder Kadaverspende .....	10
1.3.5 Komplikationen der Nierentransplantation .....	12
1.3.6 Organüberleben .....	12
1.3.7 Aktuelle Probleme der Nierentransplantation .....	13
1.3.8 Organqualität .....	16
1.3.9 Proteinurie und die Rolle bei der Nierentransplantation .....	16
2 Zielstellung .....	20
3 Material und Methodik .....	21

3.1	Patientenkollektiv .....	21
3.2	Labor und Bestimmungsmethoden .....	21
3.2.1	Bestimmung des Kreatinins .....	21
3.2.2	Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate .....	22
3.2.3	Bestimmung des Proteins im 24h Sammelurin .....	22
3.2.4	Bestimmung des Proteins mit dem Combur-Test .....	22
3.2.5	Bestimmung der HLA-Merkmale .....	22
3.2.6	Bestimmung des Cytomegalie Virus Status .....	22
3.2.7	Bestimmung der Panel reaktive Antikörper (PRA) .....	23
3.2.8	Bestimmung der warmen und kalten Ischämiezeit .....	23
3.2.9	Bestimmung der Spenderproteinurie .....	23
3.3	Statistische Auswertung .....	24
4	Ergebnisse .....	25
4.1	Kollektivbeschreibung .....	25
4.1.1	Organempfänger .....	25
4.1.2	Organspender .....	28
4.2	Verlauf der Nierenfunktion nach Transplantation .....	32
4.3	Einfluss des Risikoprofils der Empfänger auf das Outcome .....	35
4.4	Einfluss des Risikoprofils der Spender auf das Outcome .....	38
4.5	Effekt der Spenderproteinurie auf die Outcomevariablen (Kreatinin, eGFR und Endpunkte) und das Organüberleben .....	40
4.6	Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf das dialyserfreie Überleben .....	43
5	Diskussion .....	45
5.1	Limitationen .....	51

6 Zusammenfassung .....	51
7 Literaturverzeichnis .....	53
8 Thesen .....	62
Lebenslauf .....	
Selbstständigkeitserklärung .....	
Erklärung über frühere Promotionsversuche .....	
Danksagung .....	

## Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

AER	albumin exkretion rate
AK	Antikörper
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAPD	continuous ambulatory peritoneal dialysis
CCPD	continuous cycler-assisted peritoneal dialysis
CMV	Human Cytomegalovirus
CNI	chronischen Niereninsuffizienz
CTS	collaborative transplant study
DGF	Delayed Graft Function
DM	Diabetes mellitus
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EBPG	European Renal Best Practice Guidelines
EBV	Epstein Barr Virus
ECD	extended-criteria-donors
ELISA	Enzym-linked Immunosorbent Assay
ESP	Europäisches Seniorenprogramm
ESRD	Nierenerkrankungen im Endstadium
GBM	glomeruläre Basalmembran
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HD	Hämodialyse
HIV	human immunodeficiency virus
HLA	Humane Leukozytenantigene
HPV	Humane Papillomviren
IPD	intermittent peritoneal dialysis
IRS	Ischämie-Reperfusion-Schaden
iPTH	intaktes Parathormon
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDRI	Kidney Donor Risk Index

KDPI	Kidney Donor Profil Index
KHA-CARI	The Kidney Health Australia-Caring for Australasians with Renal Impairment
KIZ	kalte Ischämiezeit
Krea	Kreatinin
LSP	Nieren-Lebendspende
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MM	Mismatch
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey Studien
NHL	Non-Hodgkin-Lymphome
NIPD	nightly intermittent peritoneal dialysis
NK-Zelle	natürliche Killerzellen
PD	Peritonealdialyse
PKD	polyzystische Nierenerkrankung
PKS	Pipettier-Kontroll-System
PRA	Panel-Reaktive Antikörper
PSA	Prostata-spezifische Antigen
SCD	standard-criteria-donors
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
TPG	Transplantationsgesetz
UKH	Universitätsklinikum Halle
WIZ	warme Ischämiezeit

# 1 Einleitung

## 1.1 Chronische Nierenerkrankungen

### 1.1.1 Definition

Chronische Nierenerkrankungen, charakterisiert durch einen langsamen aber stetig voranschreitenden Verlust der Nierenfunktion, stellen ein weltweit zunehmendes Gesundheitsproblem dar [1]. Die Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz (CNI) richtet sich nach dem fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion. Als Parameter für diese dient, entsprechend den Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease der National Kidney Foundation aus dem Jahre 2002, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Ist diese über einen Zeitraum von länger als drei Monaten kleiner als 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> standardisierter Körperoberfläche, spricht man per definitionem von einer CNI.

Die CNI wird in 5 Stadien eingeteilt (Abbildung 1) [2]. Neben der Einschränkung der GFR liegt bei chronischen Nierenerkrankungen zusätzlich häufig eine Albuminurie vor. Diese kann im Verlauf einer chronischen Nierenerkrankung dem Absinken der GFR auch vorangehen.

<b>Stage</b>	<b>Description</b>	<b>GFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>
<b>1</b>	Kidney damage with normal or ↑ GFR	≥90
<b>2</b>	Kidney damage with mild ↓ GFR	60–89
<b>3</b>	Moderate ↓ GFR	30–59
<b>4</b>	Severe ↓ GFR	15–29
<b>5</b>	Kidney failure	<15 (or dialysis)

Abbildung 1: Einteilung der Stadien einer chronischen Niereninsuffizienz [2]

### 1.1.2 Ursachen

Die Ursachen einer chronischen Nierenerkrankung sind sehr vielfältig und regional unterschiedlich. Grundsätzlich unterscheidet man primäre und sekundäre Ursachen. Zu den primären Ursachen zählen vor allem Glomerulonephritiden und tubulointerstitielle Nephritiden. Des Weiteren zählen Verengungen der ableitenden Harnwege und angeborene Nierenkrankheiten zu den primären Ursachen. Die sekundären Ursachen beruhen meist auf Systemerkrankungen, welche verschiedenste Auswirkungen auf den Körper und speziell die Nieren haben können und im Verlauf zu



einer Funktionseinschränkung im Sinne einer CNI führen können. Zu diesen zählen auch die weltweit häufigsten Ursachen der CNI, in den Industrieländern der westlichen Hemisphäre vor allem der Diabetes mellitus (DM) Typ 2 (diabetische Nephropathie) und die arterielle Hypertonie (Nephrosklerose) [3], weiterhin werden auch entzündliche Systemerkrankungen wie der Systemische Lupus erythematoses (SLE, Lupusnephritis) und Vaskulitiden (Mikroskopische Polyangiitis, Granulomatose mit Polyangiitis) dazugezählt.

In Asien und Schwarzafrika hingegen sind Glomerulonephritiden anderer Ätiologie weit verbreitet. Diese Unterschiede sind am ehesten durch eine Krankheitsverschiebung von infektiösen hin zu Lebensstil assoziierten Erkrankungen erklärbar [4]. Während in den Niederlanden, Italien, England und Norwegen DM als Ursache einer chronischen Niereninsuffizienz für 10 – 20% der Fälle angegeben wird, ist DM in den USA für etwa 45% der Fälle ursächlich. Weltweit gesehen, hat Taiwan mit 404 Erkrankungen pro Million Einwohner und Jahr die höchste Inzidenz, gefolgt von Mexiko mit 302 / Mio. / Jahr. In Mexiko ist in 60% der Fälle Diabetes mellitus die Ursache [5] einer CNI. Infektionen als Ursache für eine CNI finden sich vor allem in Ländern mit geringem Einkommen, schlechten hygienischen Bedingungen und einer unzureichenden Frischwasserversorgung [6]. In Entwicklungsländern gehören neben der Umweltverschmutzung auch Pestizide, Schmerzmittelmissbrauch und pflanzliche Medikamente [7] zu den Ursachen einer CNI.

Auch genetische Faktoren spielen bei der Entstehung einer chronischen Nierenerkrankung eine Rolle. Hier ist vor allem die polyzystische Nierenerkrankung (PKD) zu nennen [5], welche schlussendlich regelhaft in eine terminale Niereninsuffizienz mündet.

### **1.1.3 Risikofaktoren**

Neben den bekannten Risikofaktoren DM, arterielle Hypertonie und infektiösen Ursachen spielt Adipositas als Risikofaktor eine zunehmend wichtige Rolle [8], [9]. In einer Studie von Hsu et al. [10], ist der Anstieg des Body Mass Index (BMI) streng mit dem Risikoanstieg einer CNI im Endstadium assoziiert. Ein BMI von  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  ist mit einem 5-7 fachen erhöhten Risiko für eine CNI assoziiert. Ein gleicher, wenn auch schwächerer Zusammenhang, wurde in einer japanischen Studie beschrieben [11].

Heutzutage werden auch Heilkräuter zu den Risikofaktoren gezählt. Diese werden häufig von der ländlichen Bevölkerung in Asien und Afrika verwendet und erfreuen sich auch in Industrieländern einer immer größer werdenden Beliebtheit [12].

Eine Metaanalyse aus 13 Kohortenstudien konnte überdies bestätigen, dass eine akute Nierenschädigung auch als wichtiger Risikofaktor für spätere chronische

Nierenerkrankungen oder Nierenerkrankungen im Endstadium (ESRD) gewertet werden muss [13]. Durch schwere, lang anhaltende und sich wiederholende Episoden von akuten Nierenschädigungen steigt das Risiko für ein weiteres Fortschreiten einer chronischen Nierenerkrankung [14], [15].

Weiterhin spielen sozioökonomische Unterschiede eine entscheidende Rolle für das entsprechende Risiko. Eine Analyse des National Health and Nutrition Examination Survey zeigte, dass soziale Armut stark mit einem Risikoanstieg für Proteinurie assoziiert ist. Dieser Anstieg bestand selbst nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft, Bildung, Übergewicht, arterieller Hypertonie, sinkender GFR und Medikamentengebrauch weiter [16].

#### **1.1.4 Epidemiologie**

Die Inzidenz und Prävalenz chronischer Nierenerkrankungen variieren stark zwischen verschiedenen Ländern und Region. Über 80% aller Patienten, die wegen einer chronischen Nierenerkrankung in Behandlung waren, lebten in wohlhabenden Ländern. Entscheidend ist die Möglichkeit der Diagnostik mit Zugang zu einer umfassenden Gesundheitsversorgung [17].

Vor allem für aufstrebende Entwicklungsländer wie China oder Indien wird ein überproportionales Ansteigen der Diagnose von chronischen Nierenerkrankungen aufgrund einer stetigen Verbesserung der Gesundheitssysteme sowie der dortigen demografischen Entwicklung erwartet. Dieser Effekt wird durch ein Ansteigen der Prävalenz von DM und arterieller Hypertonie noch weiter verstärkt. Im Gegensatz zu klinisch apparenten chronischen Nierenerkrankungen sind präzise Voraussagen für gering symptomatische oder asymptomatische chronische Nierenerkrankungen schwierig. Die Prävalenz chronischer Nierenerkrankungen wird weltweit auf 8 – 16% geschätzt [3]. Erste Daten zur Prävalenz von chronischen Nierenerkrankungen nach der neuen Definition, welche die Niereninsuffizienz in fünf Stadien einteilt, wurde in den Jahren zwischen 1988 und 1994 erhoben [18]. Die totale Prävalenz in diesen Jahren lag bei 11% [18]. Weiterhin konnte beobachtet werden, dass die Prävalenz zwischen den beiden National Health and Nutrition Examination Survey Studien NHANES 1988 – 1994 und NHANES 1990 - 2004 um 30% angestiegen ist [19]. Ähnliche Prävalenzen konnten in Westeuropa erhoben werden [20].

Im Gegensatz zur Prävalenz zeigen sich bei der Inzidenz große regionale Unterschiede, v.a. in den westlichen Länder [5]. Die weitaus höchste Inzidenz weist Taiwan auf, gefolgt von den USA und Mexiko. Die Inzidenzen verschiedener Nationen sind in Abbildung 2 dargestellt [3].

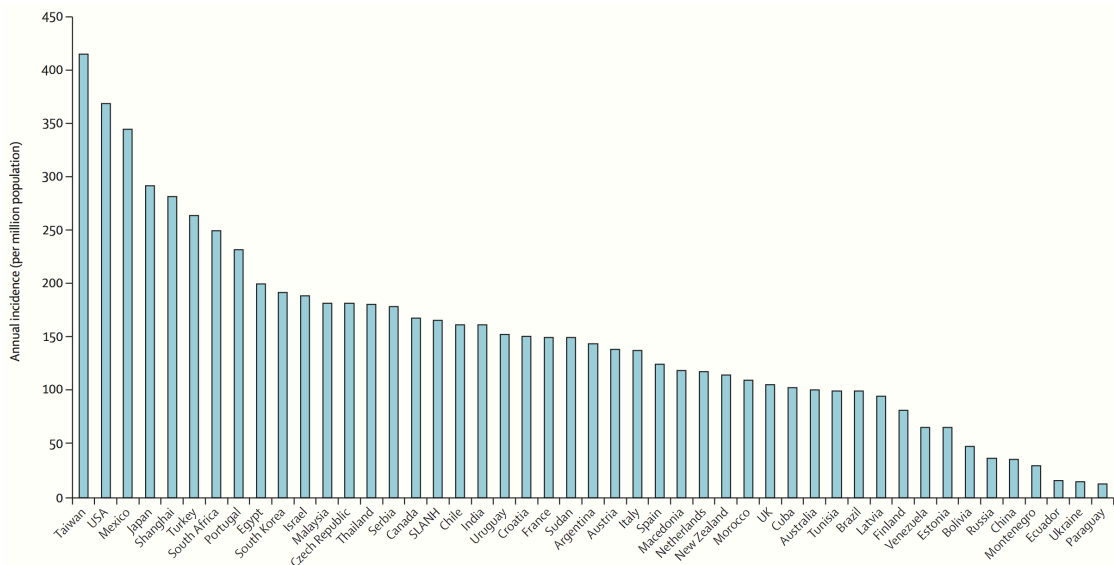


Abbildung 2: Inzidenzen der terminalen Niereninsuffizienz für verschiedene Nationen, aus Lancet, Chronic kidney disease: global dimension and perspectives, 2013 [3]

Chronische Nierenerkrankungen zählen zu den häufigsten Todesursachen weltweit. Auf der Liste der weltweit häufigsten Todesursachen stiegen die chronischen Nierenerkrankungen von Platz 27 im Jahre 1990 auf Platz 18 im Jahre 2010 [21]. Dieser Gesamtanstieg der Letalität um 82% bei chronischen Nierenerkrankungen war der drittgrößte nach HIV/Aids (396%) und Diabetes mellitus (93%).

Die Demografie der Menschen mit chronischen Nierenerkrankungen unterscheidet sich weltweit. Das mittlere Alter von Patienten, welche in Indien an einer chronischen Nierenerkrankung dritten Grades litten, lag bei 51 Jahren [22]. Im Vergleich dazu lag das entsprechende Alter in China bei 63 Jahren [23].

In den USA lebende Afroamerikaner und lateinamerikanische Menschen erreichen das Endstadium einer chronischen Nierenerkrankung im Mittel früher als die weiße Bevölkerung. Das mittlere Alter lag bei Afroamerikaner bei 57 Jahren, bei Hispanics bei 58 Jahren und bei der weißen Bevölkerung bei 63 Jahren [24].

## 1.2 Dialysetherapie bei terminaler Niereninsuffizienz

Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz gibt es drei mögliche Therapieoptionen, die Hämodialyse (HD), die Peritonealdialyse (PD) und die Nierentransplantation. Aufgrund der strengen Vergabekriterien von Spendernieren sowie dem aktuell

herrschenden Organmangel beträgt die Wartezeit laut der deutschen Stiftung für Organtransplantation im Durchschnitt fünf bis sechs Jahre [25]. Aus diesem Grund erhalten Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz in der Regel vorübergehend immer eine Dialysetherapie.

### **1.2.1 Hämodialyse**

Grundvoraussetzung für die Durchführung einer HD ist ein akzeptabler Kreislaufzustand des Patienten, ein ausreichendes Blutvolumen und ein geeigneter arterieller sowie venöser Zugang. Dieser Zugang wird durch die operative Anlage eines arterio-venösen Shunts am Unter- oder Oberarm erreicht. Häufig wird ein Cimino-Shunt angelegt, welcher eine direkte Verbindung zwischen einer Arterie (A. radialis) und einer benachbarten Vene (V. cephalica) ist. Diese Shunts bilden dann die Anschlussstelle für die Dialysesysteme.

Bei der HD werden die normalerweise harnpflichtigen Substanzen extrakorporal aus dem Blut gefiltert. Dabei wird das heparinisierte Blut des Patienten über einen Shunt in das Dialysegerät gepumpt und an einer semipermeablen Membran vorbeigeleitet. Das Dialysat wiederum fließt in entgegengesetzter Richtung gemäß dem Gegenstromprinzip an der semipermeablen Membran entlang [26]. Dabei kommt es entlang des Konzentrationsgradienten zu einem Austausch von niedermolekularen Stoffen (Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin) zwischen dem Blut und dem Dialysat. Das so gereinigte Blut wird dem Patienten wieder zugeführt. Eine Harnstoff Clearance von 200 – 350 ml/min in einer 3 – 4 stündigen Sitzung hat so eine 65 – 70%-ige Konzentrationssenkung von Harnstoff und Stickstoff im Blut zum Ergebnis [26].

Die semipermeable Membran ist nur für Elektrolyte wie z.B. Kalium und Phosphat, harnpflichtige Substanzen wie Harnstoff und Harnsäure und andere Stoffwechselprodukte durchlässig. Eiweiße, Fette, Kohlenhydrate und korpuskuläre Blutbestandteile (Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten) hingegen verlassen die Blutbahn nicht. Das Dialysat wird den jeweiligen Bedürfnissen des Patienten angepasst. In der Regel erfolgt die HD dreimal pro Woche.

### **1.2.2 Peritonealdialyse**

Bei der PD werden verschiedene Verfahren angewandt. Es gibt die manuelle CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis) und die gerätegestützten Verfahren wie die CCPD (continuous cycler-assisted peritoneal dialysis), die IPD (intermittent peritoneal dialysis) oder die NIPD (nightly intermittent peritoneal dialysis).

Bei der PD erfolgt der Austausch der harnpflichtigen Stoffe an einer körpereigenen organischen Membran in der Bauchhöhle. Hierfür wird dem Patienten ein Katheter in

die Bauchhöhle implantiert, über den ein steriles Dialysat in den Bauchraum eingebracht wird. Diese Lösung umspült die Darmschlingen und das Bauchfell (Peritoneum). Beim Austausch entlang des Konzentrationsgefälles gelangen die zu filtrierenden Stoffe über die Blutgefäße bis in die Kapillaren des Peritoneums, wo der Austausch mit dem Dialysat erfolgt. Durch Absinken des Konzentrationsgefälles muss das Dialysat nach einer bestimmten Zeit ersetzt werden muss.

Da das Peritoneum auch für Eiweiße durchlässig ist, kann es zu einem relevanten Eiweißverlust kommen, welcher durch die Ernährung wieder ausgeglichen werden muss. Bei stark glukosehaltigen Dialysaten kann es im Therapieverlauf zu anatomisch morphologischen Veränderungen des Peritoneums kommen was in den allermeisten Fällen irgendwann zu einem Ultrafiltrationsversagen führt. Aus diesem Grund ist die PD meist ein Verfahren auf Zeit. Zu den Vorteilen der PD gehören neben der Schonung des Kreislaufs auch die längere Aufrechterhaltung der Nierenrestfunktion und die insgesamt selteneren Komplikationen des Dialysezugangs.

### **1.2.3 Komplikationen der Dialysetherapie**

Eine der schwerwiegendsten Komplikation der PD ist die Peritonitis (Bauchfellentzündung). Um diese Komplikation zu vermeiden, wird der Patient angeleitet, beim Wechsel des Dialysats sehr sorgfältig und möglichst steril zu arbeiten. Zu den Komplikationen der HD gehören neben dem lebensgefährlichen Blutdruckabfall auch Krämpfe der Muskulatur, welche durch die unterschiedlich schnelle Flüssigkeitsabgabe der Gewebe entsteht [27]. Im Übrigen ist auch hier zur Vermeidung von Infektionen oder Krankheitsübertragungen auf strikte Sterilität zu achten.

## **1.3 Nierentransplantation bei terminaler Niereninsuffizienz**

Die Nierentransplantation ist weitgehend als effektivste Form der Nierenersatztherapien akzeptiert und gilt heute als ein therapeutischer Routineeingriff bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz. In den letzten 10 Jahren hat die Anzahl der nierentransplantierten Patienten in Deutschland die 20.000 schon weit überschritten [28].

Durch eine Nierentransplantation wird das Leben der Patienten verlängert, die Morbidität gesenkt, die Lebensqualität entscheidend verbessert und die Rehabilitation der Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz unterstützt [29]. Zudem senkt eine erfolgreiche Nierentransplantation die Folgekosten im Vergleich zu einer fortbestehenden Dialysetherapie.

Während die Anzahl der für eine Transplantation verfügbaren Organe begrenzt ist, steigt die Anzahl der Patienten, welche an einer terminalen Niereninsuffizienz leiden, weiter an [30]. Alternativ gibt es unter sehr strengen Voraussetzungen die Möglichkeit einer Nieren-Lebendspende (LSP). Deutschlandweit wurden 2013 in den verschiedenen Zentren 1547 Nieren nach postmortaler Organspende und 725 nach einer LSP transplantiert [31].

### **1.3.1 Voruntersuchungen für eine Nierentransplantation**

Bevor ein Patient auf die Transplantationsliste von Eurotransplant aufgenommen wird, muss ein endgültiges Nierenversagen vorliegen, das eine Dialysebehandlung akut oder in Kürze erforderlich macht. Die „European Renal Best Practice Guidelines“ (EBPG), zuletzt 2014 überarbeitet, dienen als Empfehlung sowohl für die Auswahl der Organspender als auch der Transplantatempfänger. Überdies sprechen sie Empfehlungen, entsprechend des aktuellen Forschungsstandes, zur Entscheidung über die immunologischen Vorbereitungen von Organspendern und Empfängern, sowie zum perioperativen Handling aus [32].

Vor der endgültigen Aufnahme muss sich der Patient einer Vielzahl an Untersuchungen unterziehen, damit sichergestellt ist, dass keine relevanten Erkrankungen vorliegen, die zu seiner Gefährdung beitragen würden. Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz und vor allem diejenigen, welche sich über einen langen Zeitraum einer Dialysetherapie unterziehen mussten, haben ein deutlich erhöhtes Risiko für Begleiterkrankungen.

Zunächst erfolgt eine Laboruntersuchung, die außer einem Blutbild noch die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), den Elektrolytgehalt von Calcium und Phosphat, das intakte Parathormon (iPTH) und bei Männern zusätzlich das Prostataspezifische Antigen (PSA) enthält.

Im Anschluss wird die Blutgruppe nach dem AB0 – System sowie als Histokompatibilitätsmarker die humanen Leukozytenantigene (HLA) bestimmt. In der Vergangenheit wurden Nieren nur Blutgruppen-kompatibel, anhand des AB0 – Systems transplantiert. Seit einigen Jahren wurde zunehmend auch die Blutgruppen-inkompatible Transplantation etabliert, dies kommt aufgrund der notwendigen Vorbehandlung der Patienten nur für die Lebendspende-Transplantation in Betracht.

In den Guidelines wird jedoch empfohlen, eine AB0 inkompatible Nierentransplantation nur durchzuführen, wenn der Antikörper (AK) -Titer nach Vorbehandlung kleiner als 1:8 ist [32]. Die HL – Antigene dienen zur Bestimmung der Histokompatibilität, welche für den langjährigen Erfolg von Transplantationen wichtig ist.

Je besser die HLA – Merkmale (Oberflächenmarker) von Spender und Empfänger zusammenpassen, d.h. je weniger Mismatches es gibt, desto geringer sind Abstoßungsreaktionen und desto besser ist das langjährige Organüberleben [33].

Bei den HLA Merkmalen unterscheidet man Klasse I Antigene (A, B und C) und Klasse II Antigene (DR, DP und DQ). Für das HLA Match bei einer Nierentransplantation spielen aktuell jedoch nur HLA-A, HLA-B und HLA-DR eine Rolle. Da jeder HLA Lokus zwei Merkmale besitzt, ergibt sich im Idealfall eine Übereinstimmung in allen 6 Merkmalen. Im Falle einer vollständigen Übereinstimmung spricht man auch von einer „Fullhouse-Niere“.

Auch die „EBPG“ empfehlen HLA identische Spender und Empfänger immer zu bevorzugen, bei einem teilweisen Mismatch sollte das HLA-DR jedoch stärker gewichtet werden [32].

Die Serologie umfasst die standardmäßige Testung auf Hepatitis B und C (HBV, HCV), sowie HIV (Human Immunodeficiency Virus) und CMV (Human Cytomegalovirus).

HIV, Hepatitis B und C beim Spender müssen vor einer Transplantation ausgeschlossen werden. Ausnahmen kommen nur bei Hepatitis sowie nur bei entsprechend bereits infizierten Empfängern in Betracht. Aufgrund der Immunsuppression und der damit verbundenen Schwächung der körpereigenen Immunabwehr nach einer Nierentransplantation zählt das CMV zu den Erregern, welche nach einer Transplantation am häufigsten eine schwerwiegende und gefährliche Virusinfektion hervorrufen kann.

Zum Ausschluss einer Infektion mit pathogenen Keimen wird aus dem Urin ein Sediment angefertigt und eine Kultur angelegt.

Weitere Untersuchungen sind in der Regel eine Abdomensonografie, Röntgenaufnahme des Thorax sowie eine Computertomographie des Beckens. Diese werden zum Ausschluss von unentdeckten Lungentumoren und oder einer Lungentuberkulose durchgeführt beziehungsweise um den Gefäßstatus der aorto-iliakalen Gefäße beurteilen zu können. Die kardiologische Abklärung umfasst ein Ruhe- und Belastungs- EKG sowie eine Echokardiographie und eine Koronarangiographie. Diese ist sehr wichtig, da kardiovaskuläre Erkrankungen die Haupttodesursache nach einer Transplantation darstellen [34] [35]. Man geht sogar davon aus, dass kardiovaskuläre Ursachen mit mehr als 50% die häufigste Todesursache nach Transplantationen darstellen [36]. Im Vergleich zu

Kontrollkollektiven scheint bei transplantierten Patienten vor allem das Auftreten einer Herzinsuffizienz erhöht zu sein [37].

In weiteren Beobachtungsstudien konnte gezeigt werden, dass Rauchen nicht nur als kardiovaskulärer Risikofaktor anzusehen ist, sondern auch direkt das Patienten- und Transplantatüberleben verkürzt [38].

Der Gastrointestinaltrakt wird mit Hilfe einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie sowie einer Koloskopie abgeklärt. Je nach Geschlecht erfolgt zusätzlich noch eine gynäkologische oder urologische Abklärung. Zuletzt schließen sich meist noch eine Hals-Nasen-Ohrenärztliche, Augenärztliche und Zahnärztliche Untersuchung an.

In manchen Fällen wird noch ein psychologisches Gespräch durchgeführt, um herauszufinden, ob die seelische Stabilität des Empfängers gegeben ist und welche Begleitung nach der Transplantation notwendig ist. Die jeweiligen Untersuchungen werden jedoch für jeden Patienten individuell festgelegt.

### **1.3.2 Vergabekriterien (Allokation)**

Die Vergabe von transplantierbaren Organen von Verstorbenen an die jeweiligen Empfänger wird zentral über Eurotransplant in Leiden, Holland organisiert.

Bevor es zu einer Organtransplantation kommt, werden die möglichen Empfänger mit Hilfe eines Computerprogramms (X-COMB) ausgewählt. Dabei werden jedem möglichen Empfänger, der sich auf der Warteliste von Eurotransplant befindet, Punkte zugeteilt, nach denen die endgültigen Empfänger für ein mögliches Spenderorgan ermittelt werden (HLA-Match, Blutgruppe, Wartezeit, Transportweg, Mitgliedsland).

Studien über Nierentransplantationen haben aufgedeckt, dass die Mortalität bei transplantierten Patienten über 65 Jahren geringer ist als die Mortalität von Patienten desselben Alters, die sich noch auf der Warteliste befinden [39]. Aus diesem Grund spielt das Alter heute keine Rolle mehr für die Aufnahme auf die Warteliste [40].

### **1.3.3 Kontraindikationen**

Da Spenderorgane limitiert sind und man die wenigen verfügbaren möglichst optimal nutzen möchte, werden bestimmte Kontraindikationen definiert, welche eine Nierentransplantation zu riskant oder gar unmöglich machen würden. Zu den Kontraindikationen zählen neben reversiblen Nierenerkrankungen auch akute Tumorerkrankungen, akute oder chronische Infektionen und verschiedene pulmonale und kardiovaskuläre Erkrankungen [34]. Weitere Kontraindikationen für eine Nierentransplantation ist eine Lebenserwartung unter einem Jahr, eine Non-Compliance des Patienten, aktiver Abusus einiger Suchtmittel und eine unkontrollierte psychische Erkrankung [34].



### 1.3.4 Lebend- oder Kadaverspende

Aktuell stehen in Deutschland ca. 12000 Patienten auf der Warteliste für eine Organspende und davon ca. 8000 für eine Niere [31]. In Abbildung 3 ist die Eurotransplant Warteliste und die Anzahl der Lebend- bzw. Kadaverspenden zwischen 1969 und 2013 dargestellt [41].

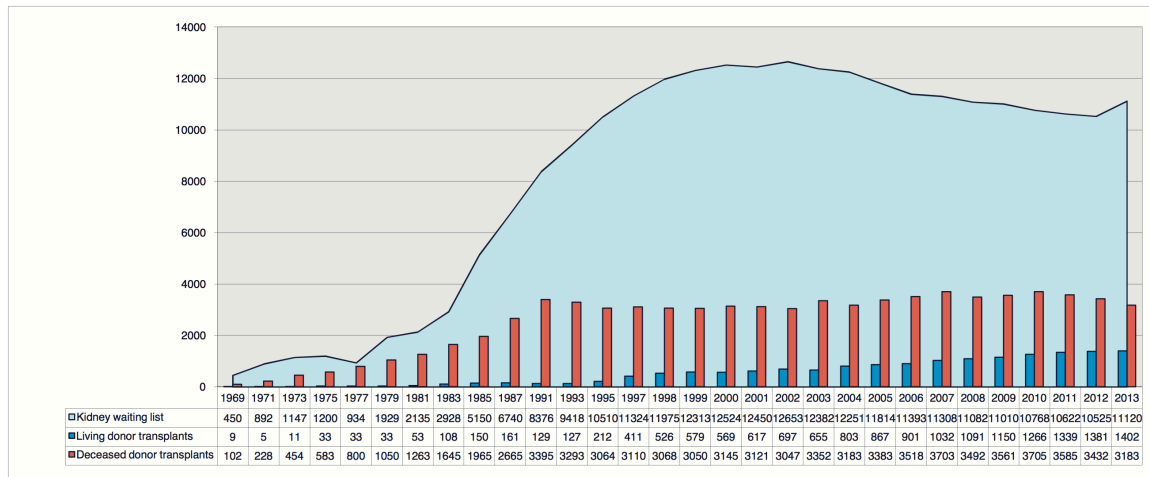


Abbildung 3: Eurotransplant Annual Report 2013. Darstellung der Warteliste für eine Spenderniere sowie die Anzahl der Lebend- und Kadaverspenden [41].

Die Organspende wird in vielen Ländern unterschiedlich geregelt. Während in Deutschland die Zustimmung zur Organspende vor dem Ableben schriftlich festgehalten werden muss („Zustimmungsregelung“), ist es beispielsweise in Spanien üblich, dass eine Person automatisch als Organspender zur Verfügung steht, es sei denn, sie entschließt sich ausdrücklich gegen eine Organspende und hält dies wiederum schriftlich fest („Widerspruchsregelung“). In Großbritannien sind aktuell 15,1 Millionen Personen als Spender im „Opting – In“ Computerprogramm registriert, während 5 -10% der Bevölkerung es vorzieht, lediglich einen Organspendeausweis bei sich zu führen [42].

Patienten die im „Opting – In“ Modell registriert sind erklären sich dazu bereit ihre Nieren nach dem Ableben zu spenden. Dafür werden diese Personen jedoch bei der Organverteilung bevorzugt, sollten sie erkrankungsbedingt zu Lebzeiten selbst eine Niere benötigen [43].

Aufgrund eines insbesondere in Deutschland herrschenden Organmangels bietet die Lebendspende eine Alternative zur Kadaverspende, da hierbei einem potentiellen Spender beispielsweise aus der Familie keine Wartezeit anfällt. Die Lebendspende ist weiterhin in Bezug auf Organ- und Patientenüberleben das erfolgversprechendere Verfahren [44].

Bei LSP müssen ethische Gesichtspunkte stets beachtet werden. Darunter versteht man eine Entscheidungsfindung unter klinischen Gesichtspunkten in Anbetracht dessen, dass man eine angemessene Balance zwischen Risiko und Nutzen finden muss.

Um eine AB0 – inkompatible Lebendnierenspende erfolgreich durchführen zu können, bedarf es einer speziellen immunologischen Vorbereitung des Empfängers. Dabei werden eine präoperative Immunsuppression und mehrfache Immunadsorptionsbehandlungen an speziellen Anti- A/B – Adsorptionssäulen kombiniert. Das Adsorptionsverfahren ist ein der Dialyse ähnliches Verfahren, bei dem im Körper zirkulierende inkompatible Blutgruppen Antikörper (AK) an einer mit Blutgruppen Antigenen beschichteten Adsorptionssäule gebunden und somit eliminiert werden können. In den Guidelines wird empfohlen, eine AB0 inkompatible Nierentransplantation nur durchzuführen, wenn der AK-Titer nach Vorbehandlung kleiner als 1:8 ist [32].

Nach dieser Vorbereitungsphase erfolgt die geplante Transplantation.

Obwohl die Anzahl der Lebendspenden in den letzten Jahren zugenommen hat, kommen die meisten Organe nach wie vor von hirntoten Spendern. Aufgrund von zuletzt aufgedeckten Missständen bei der Organvergabe sinkt aktuell, insbesondere in Deutschland, die Bereitschaft, Organe nach dem Tod zur Spende zur Verfügung zu stellen, was die Transplantationszentren erheblich unter Druck setzt.

Im Jahr 2013 wurden in Deutschland insgesamt 2272 Nierentransplantationen durchgeführt. Davon waren 1547 Organe von bereits verstorbenen oder hirntoten Spendern und 725 Organe von Lebendspendern. Die Lebendspenden machen somit einen Anteil von 31,9% aller in Deutschland durchgeführten Nierentransplantationen aus [31].

Im europäischen Ausland hingegen sehen die Zahlen etwas anders aus. Der Jahresbericht von Swisstransplant berichtet über insgesamt 278 Nierentransplantationen im Jahr 2013, wovon 109 davon Lebendspenden und 169 Spenden bereits verstorbener Patienten waren [45].

In Großbritannien stieg in den vergangenen Jahren sowohl die Anzahl der Kadaverspenden als auch die der Lebendspenden kontinuierlich an. Insgesamt wurden im Jahr 2013/14 in Großbritannien 3054 Nieren transplantiert [46].

### **1.3.5 Komplikationen einer Nierentransplantation**

Die Komplikationen einer Nierentransplantation lassen sich in Früh- und Spätkomplikationen unterteilen. Zu den frühen Komplikationen werden neben Blutungen, Narbenhernien, Harnfisteln und Hämaturie auch Thrombosen und Abszesse gezählt. Diese treten vor allem bei übergewichtigen oder schon betagten Patienten auf. Zu den Risikofaktoren von Frühkomplikationen gehören der Diabetes mellitus, Übergewicht, Acetylsalicylsäure (ASS), Nierenbiopsien und eine überdosierte Immunsuppression [47], [48], [49], [50].

Eine der häufigsten Frühkomplikationen ist die Harnfistel, welche am Harnleiter, der Harnblase oder dem Parenchym selbst entstehen kann. Die Hauptursache der Fisteln ist eine ischämische Nekrose des Ureters [51].

Thrombosen können sowohl in Venen als auch in Arterien auftreten, wobei venöse insgesamt seltener sind als arterielle. Risikofaktoren einer arteriellen Thrombose sind arteriosklerotisch veränderte Gefäße, Intimarrupturen, insuffiziente Nahttechniken, multiple Arterien [52] und Kindertransplantate [53]. Therapeutisch ist meist ein chirurgischer Eingriff indiziert.

Zu Spätkomplikationen werden neben Harnleiterstenosen, Reflux und Nierensteinen auch die Lymphozelen und die Nierenarterienstenosen gezählt.

Eine Harnleiterstenose tritt in ca. 5% der Fälle, meist zwischen dem ersten und zehnten Jahr nach Transplantation auf [54] [55]. Zu den Risikofaktoren für eine Harnleiterstenose zählen das Transplantatalter, multiple Nierenarterien, eine verspätet einsetzende Transplantatfunktion und eine CMV Infektion [54].

Ein Reflux ins Nierenbecken tritt in ca. 30% der Fälle nach einer Ureterozystoneostomie nach Leadbetter und in ca. 80% der Fälle nach einer Antirefluxplastik nach Lich-Grégoire auf [56].

Eine weitere Spätkomplikation ist die Lymphozele, welche ca. 1-20% aller Spätkomplikationen ausmacht. Am häufigsten entstehen Lymphozelen sekundär durch insuffiziente iliacaale Lymphgefäße oder die Lymphgefäße des Transplantats selbst. In der Regel sind Lymphozelen asymptomatisch, symptomatische oder infizierte Lymphozelen werden in der Regel mittels laparoskopischer Marsupialisation behoben.

### **1.3.6 Organüberleben**

Um das Transplantatüberleben genauer beschreiben zu können, unterscheidet man zwischen dem „kurzfristigen“ und dem „langfristigen“ Transplantatüberleben, wobei mit dem „kurzfristigen“ Überleben das erste Jahr nach Transplantation gemeint ist und mit dem „langfristigen“ Überleben die Zeit nach dem ersten vollendeten Jahr. Es gibt

zahlreiche Faktoren, welche das kurzfristige Transplantatüberleben beeinflussen, dazu zählt man eine verzögerte Funktionsaufnahme des Transplantats (Delayed Graft Function - DGF), HLA-Antikörper, Typ der Spenderniere, Erkrankungen des Spenders und Einflüsse des behandelnden Krankenhauses bzgl. der Immunsuppression. Bisher wurde beschrieben, dass sich Organe von Lebendspendern im Vergleich zu Kadaverspenden positiv auf das kurzfristige Überleben auswirken und das sowohl bei Organen von standard-criteria-donors (SCD's) als auch bei extended-criteria-donors (ECD's) [44]. Als SCD bezeichnet man Spender, die vor Organspende einen Kreatininwert kleiner 133  $\mu\text{mol/l}$  aufweisen. Die ECD Organe weisen ein erhöhtes relatives Risiko auf, einen vorzeitigen Transplantatverlust innerhalb des 1. Jahres zu erleiden. Diese Organe stammen von Spendern, welche entweder älter als 60 Jahre sind oder älter als 50 Jahre sind und mindestens zwei der folgenden Merkmale aufweisen: Kreatininwert  $> 133 \mu\text{mol/l}$ , arterielle Hypertonie, Schlaganfall. Es wurde gezeigt, dass SCD Nieren die beste kurzzeitige Überlebensrate aufweisen, während ECD Nieren mit einer verminderten Lebenserwartung einhergehen [57]. Des Weiteren wirkt sich die DGF negativ auf das kurzfristige und auch auf das langfristige Überleben aus, wobei die DGF als hauptsächlicher Risikofaktor für ein vermindertes Einjahresüberleben angesehen wird [58]. Ähnlich verhält es sich mit den HLA-Antikörpern, welche ebenfalls einen negativen Einfluss auf das Kurz- und Langzeitüberleben haben [59]. Die Anzahl der spezifischen AK ist davon abhängig, wie hochgradig ein Patient bereits sensibilisiert ist. Die spezifisch gebildeten AK greifen Oberflächenmerkmale der körperfremden Strukturen an und können somit eine Abstoßungsreaktion herbeiführen. Das Langzeitüberleben von Nierentransplantaten hat sich in den vergangenen Jahrzehnten im Vergleich zum kurzzeitigen Überleben nur marginal verbessert.

Zu den negativ beeinflussenden Faktoren des Langzeitüberlebens zählen neben der DGF und den HLA-Antikörpern auch ein progredienter Anstieg des Serumkreatinin und oder der Proteinausscheidung [60].

Nachgewiesen ist auch, dass eine chronische Rejektion häufiger bei Patienten auftritt, welche in der Vergangenheit eine akute Rejektion, ein schlechtes HLA-Mismatch, eine Infektion oder eine inadäquate Immunsuppression aufweisen [60]. Allgemein betrachtet korreliert das Transplantatüberleben umgekehrt proportional mit fallender Qualität der Spenderniere, obwohl die genaue Definition von "Qualität" noch diskutiert wird [61].

### **1.3.7 Aktuelle Probleme der Nierentransplantation**

In der heutigen Zeit ist der operative Eingriff einer Nierentransplantation ein Routineverfahren. Auch wenn die akute Abstoßungsreaktion des transplantierten

Organs lange Zeit das zentrale Problem der Nierentransplantation dargestellt hat, ist diese Komplikation dank neuerer und besserer Immunsuppressiva weitestgehend beherrschbar geworden, sodass das Ein- und Drei-Jahres-Überleben bei transplantierten Nieren bei über 90% liegt [62]. Die Langzeitergebnisse konnten trotz besserer Immunsuppressiva jedoch nicht signifikant verbessert werden [28]. Demnach liegt das 5 Jahres Transplantatüberleben in Europa bei 77% und das 10 Jahres Überleben bei lediglich 56,5% [63]. Im Mittel überleben transplantierte Spendernieren ca. 11 Jahre.

Nicht alleine die Abstoßungsreaktion einer Niere, sondern bereits die zuvor statt findenden Schritte wie die Behandlung der entnommenen Spenderorgane (Präservierung) und der Transport stellen sich als Probleme dar. Überdies gilt es, der immunsuppressiven Therapie und den chronischen Problemen des Transplantats bzw. des Patienten Beachtung zu schenken, da diese für das Langzeitüberleben von großer Bedeutung sind.

Die Entnahmetechnik des Spenderorgans, die Zusammensetzung der Konservierungslösung und die Behandlung des Ischämie-Reperfusionsschadens (IRS) sind in den letzten Jahren im Wesentlichen gleich geblieben und können sich sowohl auf akute als auch chronische Probleme negativ auswirken [64]. Diese IRS wirken sich negativ auf das Transplantat und die Transplantatfunktion aus [65].

Mittlerweile wurde nachgewiesen, dass die akute Rejektion und ein Organverlust bei Patienten mit einer DGF häufiger sind als bei einer normalen Funktionsaufnahme der transplantierten Niere [66]. Die dafür verantwortlichen Mechanismen sind noch unbekannt.

Abstoßungsreaktionen beruhen auf drei verschiedenen Reaktionsweisen des Immunsystems auf das Fremdorgan. Zu diesen Reaktionsweisen zählt man die zelluläre, T-Zell vermittelte Immunreaktion, die humorale, Antikörper induzierte Immunabwehr und die unspezifische, durch natürliche Killerzellen (NK-Zellen) vermittelte Immunabwehr. Nach Transplantationen erfolgt eine therapeutische Immunsuppression, um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern.

In zahlreichen Studien konnte bewiesen werden, dass bei akuten und chronischen Rejektionen sowohl das humorale, antikörpervermittelte als auch das T-Zell-vermittelte Immunsystem beteiligt ist [67]. Zu den auf eine Rejektion einflussnehmenden Faktoren zählt man die HLA Sensibilisierung, das HLA-Mismatch, Mehrfachtransplantationen, eine Non-Compliance bei der verwendeten immunsuppressiven Therapie und einige Virusinfektionen. Die HLA Sensibilisierung des Empfängers kann man über die

Bestimmung spezifischer Anti-HLA-Antikörper messen. Diese werden in Form von Panel-Reaktiven Antikörpern (PRA) in Prozent angegeben, wobei hohe PRA's für eine erfolgte Sensibilisierung sprechen und damit eine hohe Wahrscheinlichkeit anzeigen, dass ein Kreuztest positiv ausfällt. Eine Kreuzprobe (Crossmatch) im HLA-System ist ein Test auf das Vorhandensein von zytotoxischen AK, wobei das Serum des Empfängers gegen die Lymphozyten des Spenders getestet wird. Ein positives Crossmatch stellt eine Kontraindikation für eine Transplantation dar. Weiterhin spielt der Grad des HLA-Mismatch (MM) zwischen Spender und Empfänger eine Rolle, vor allem bei schon sensibilisierten Patienten oder Patienten nach Mehrfachtransplantation. Virusinfektionen wie z.B. das Cytomegalie Virus (CMV) können bei akuter Aktivierung einer CMV-Replikation eine Abstoßung auslösen und damit zu einer Rejektion führen. Niederschwellig scheint sie chronisch zu einer Transplantatschädigung zu führen.

Man unterscheidet 4 Arten von Rejektionen, die hyperakute, die akut zelluläre, die akut humorale und die chronische Transplantatrejektion [68-71]. Um eine Rejektion einem gewissen Typ zuordnen zu können, muss als Goldstandard eine Nierenbiopsie durchgeführt werden. Dabei helfen die Banff-Kriterien, welche eine histologische Einteilung der akuten und chronischen Rejektion nach Nierentransplantation erlauben. Diese dienen als Basis für die Prognose- und Therapieentscheidung [72, 73].

Die routinemäßig verwendeten klinischen Parameter Serumkreatinin und Proteinurie lassen sich zur Überwachung der Nierenfunktion verwenden, nicht aber um eine frühzeitige Entstehung oder den Verlauf von chronischen Transplantatnephropathien zu erfassen. Um diese spezielle Fragestellung zu klären, sind verschiedene Biopsieprogramme angelaufen. Unter Risikoabwägung erfolgen dabei in regelmäßigen Abständen Biopsien, um einer chronischen Transplantatnephropathie rechtzeitig entgegenwirken zu können. In der Regel erfolgen diese Biopsien 1,3,6 und 12 Monate nach der Transplantation. Bemerkenswert ist, dass durch die Kontrollbiopsien bei bis zu 17% der Patienten eine klinisch stumme Rejektion aufgedeckt werden konnte.

Es gibt drei Möglichkeiten, wie maligne Neoplasien bei Transplantatempfängern auftreten können: übertragene Neoplasien, „De-novo“ Neoplasien und bekannte oder latente Neoplasien des Empfängers. Das Risiko einer durch den Spender übertragenen malignen Erkrankung beträgt in etwa 0,2% mit steigender Verwendung von „älteren“ Organen [74]. Die Übertragung von malignen Erkrankungen ist deshalb so selten, weil Spender mit einem bekannten oder bereits metastasierten Tumor nicht zur Organspende freigegeben werden. Die häufigsten Karzinome nach Nierentransplantation sind Hauttumoren wie das Plattenepithel-Karzinom, Basaliom und Melanom. Anschließend folgen die lymphoproliferativen Neoplasien, meist B-Zell Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), welche häufig Epstein Barr Virus (EBV) assoziiert

sind. Weiterhin besteht noch ein erhöhtes Risiko für Cervix- und anogenitale Karzinome durch den Einfluss von Humanen Papillomviren (HPV).

Das Langzeitüberleben von nierentransplantierten Patienten wird in erster Linie durch das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Neoplasien bestimmt, wobei Herz-Kreislaufferkrankungen mit 35-50% den größten Anteil einnehmen [75].

### **1.3.8 Organqualität**

Die Organqualität und das potentielle Organüberleben ist unter anderem vom Alter des Spenders und Empfängers abhängig [63, 76]. Dabei ist das 5-Jahres-Überleben mit 80,1% bei einem Transplantalter von kleiner 65 Jahren deutlich besser als es mit 67,2% bei einem Transplantalter von über 65 Jahren der Fall ist [76].

Außerdem spielt die kalte Ischämiezeit (KIZ) und die Perfusion des Organs eine bedeutende Rolle. Ein weiteres Kriterium der Organqualität ist auch die Art der Organspende. Mittlerweile konnte man nachweisen, dass Lebendnierenspenden ein deutlich besseres Langzeitüberleben haben, als Organe einer Kadaverspende [77]. Einfluss auf die Organqualität haben auch die Kriterien des Organs an sich, ob es sich um ein SCD oder einen ECD handelt, wobei die Ergebnisse bei SCDs signifikant besser sind als bei ECDs [78]. Nach einer LSP ist das Überleben sogar bei beiden, SCD und ECD signifikant besser als nach einer Kadaverspende [44].

### **1.3.9 Proteinurie und die Rolle bei der Nierentransplantation**

Von Proteinurie spricht man, wenn Proteine in überhöhter Konzentration im Urin nachweisbar sind. Dabei unterscheidet man zwischen einer nephrotischen Proteinurie, wenn mehr als 3,5 g/d und einer nicht-nephrotischen Proteinurie, wenn weniger als 3,5 g/d Protein ausgeschieden werden.

Weiterhin kann man nach der für die Proteinurie ursächlichen Schädigung anatomischer Strukturen zwei Formen unterscheiden, die glomeruläre und die tubuläre Form. Unterschieden werden beide Formen anhand des Molekulargewichtes der ausgeschiedenen Proteine. Das Molekulargewicht von Albumin, 68 kDa, dient dabei als Grenze. Kleinere Proteine können die glomeruläre Basalmembran (GBM) passieren, größere wie z.B. Immunglobuline werden von dieser in den Kapillarschlingen zurückgehalten. Weiterhin spielt die Ladung der Proteine eine entscheidende Rolle für deren Filtration. Albumin mit seinem großen Molekulargewicht und seiner stark negativen Ladung wird nicht oder nur in geringem Maße glomerulär filtriert, während Moleküle mit fehlender oder positiver Ladung leichter filtriert werden. Bei intakter Nierenfunktion werden nur geringe Mengen Albumin an der GBM filtriert und gelangen in den Primärharn. Spätestens im proximalen Tubulus werden diese

normalerweise über Adenosintriphosphat (ATP) -abhängige Endozytose vollständig reabsorbiert, sodass kein Albumin im Endharn nachweisbar ist [79].

Bei einer Störung der GBM kann es zu einem Verlust von Albumin oder anderer, größer molekularer Proteine kommen. Ursachen für solche Schädigungen können Glomerulonephritiden, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie sein. Die Menge der ausgeschiedenen Proteine kann quantifiziert und als Marker für den Grad der Schädigung herangezogen werden.

Tubuläre Schäden, die zur kleinmolekularen Proteinurie führen, treten beim postmortalen Organspender meist aufgrund zirkulatorischer Störungen auf.

Durch den Sauerstoffmangel während der kalten Ischämiezeit des Spenderorgans werden die ATP-Speicher der Zellen schnell verbraucht, was zu einem Anstieg von Hypoxanthin in den Zellen führt. Aufgrund des weiterhin bestehenden Sauerstoffmangels in den Zellen und des Mangels an ATP werden die ATP abhängigen Ionentransporter in ihrer Funktion gehemmt, was wiederum zu einem Kaliumausstrom und Calciumeinstrom in die Zellen führt. Diese Ionenverschiebung und der Anstieg von Hypoxanthin bewirkt die Umwandlung des Enzyms Xanthindehydrogenase zu Xanthinoxidase. Bedingt durch die erneute Sauerstoffzufuhr während der Reperfusion, nach Anastomosierung der Gefäßstümpfe, wird das Hypoxanthin von der Xanthinoxidase zu Xanthin oxidiert, wobei freie Sauerstoffradikale entstehen, welche durch Lipidperoxidation die Zellmembranen schädigen können. Dadurch kommt es zu einem Fortschreiten der Zellschädigung durch die bereits vorausgegangenen Ischämieschäden.

Weiterhin wirken die Sauerstoffradikale auch als Chemokine, welche neutrophile Graulozyten anlocken und ihrerseits wieder Sauerstoffradikale und weitere gewebeschädigende Substanzen freisetzen [80].

In der Regel pendelt sich die Proteinurie mit zunehmender Zeit nach Transplantation auf normale Werte ein [81, 82]. Bleibt die ausgeschiedene Menge an Protein jedoch konstant hoch oder steigt sogar im Verlauf noch weiter an, ist dies als Zeichen eines Transplantatschadens zu werten [83]. Die dafür am häufigsten verantwortlichen Erkrankungen wurden bereits oben aufgeführt. Darüberhinaus ist bekannt, dass eine de novo Proteinurie bei Transplantatempfängern häufiger dann auftritt, wenn diese schon vor der Transplantation an einer Glomerulonephritis, einer Systemerkrankung oder einem arteriellen Hypertonus litten [84]. Sancho et al. konnten zeigen, dass sich sogar alleine ein BMI von größer als 25 kg/m<sup>2</sup> negativ auf eine Proteinurie nach erfolgter Transplantation auswirkt [85].

Bei nierentransplantierten Patienten ist die Proteinurie eine nahezu regelmäßig auftretende Komplikation. Bei Patienten, deren Eigennieren noch Urin produzieren,



kann die diagnostische Zuordnung einer Proteinurie zur Transplantatnieren schwierig sein [82].

Als Fazit der genannten Fakten lässt sich daher festhalten, dass eine anhaltende oder progrediente Proteinurie nach Nierentransplantation als Risikosituation zu werten ist. Sie geht mit einer signifikanten Reduktion des Überlebens nicht nur des Transplantates, sondern auch des Transplantatempfängers einher.

Patienten, welche nach erfolgter Transplantation eine Proteinurie aufweisen, haben ein doppelt so hohes Risiko ein Transplantatversagen zu erleiden wie Patienten ohne eine manifeste Proteinurie [84]. Diesen Zusammenhang konnte auch Fernandez-Fresnedo in seiner Studie bestätigen [86]. Deshalb empfehlen auch die EBPG eine generelle Testung auf Proteinurie bei allen potentiellen Lebendspendern. Eine Spenderproteinurie von  $>300\text{mg}/24\text{h}$  wird als Kontraindikation für eine Lebendspende gesehen, eine Proteinurie  $<300\text{mg}/24\text{h}$  sollte mittels Mikroalbuminurie Testung weiter quantifiziert werden. Eine persistierende Mikroalbuminurie (mehr als 3 Messungen in einem 3-Monats-Intervall) klassifizieren die EBPG als Hochrisikospende [32].

Herz-Kreislauf-Erkrankungen zählen, wie in den allgemeinen Todesstatistiken, auch nach Nierentransplantation zu den häufigsten Todesursachen. In einer Studie von nicht transplantierten Patienten mit einer Proteinurie konnte ein starker Zusammenhang zwischen der vorliegenden Proteinurie und einem erhöhten Risiko für koronare Herzkrankheiten hergestellt werden. Aus diesem Grund muss die Proteinurie in die kardiovaskuläre Risikobeurteilung eines Patienten einfließen [87]. Ein ähnlicher Zusammenhang wurde in Studien von nierentransplantierten Patienten nachgewiesen. Dabei wurde sogar festgestellt, dass das Sterberisiko von Patienten mit Proteinurie doppelt so hoch ist wie bei Patienten ohne Proteinurie [84]. Halimi et al. haben in ihren Untersuchungen bestätigt, dass sowohl die Ausscheidung von Albumin als auch die Ausscheidung von anderen Proteinen ein Sterberisikofaktor darstellt [88]. Weiterhin konnte in einer spanischen Studie gezeigt werden, dass Patienten mit einer manifesten Proteinurie eine deutlich geringere 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit haben, wobei die Haupttodesursache wieder auf eine kardiovaskuläre Erkrankung zurückzuführen war [89]. Fest steht, dass nicht nur eine Proteinurie sondern auch schon eine Mikroalbuminurie mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Ereignissen einhergeht [90]. Sieht man die Mikroalbuminurie als Anzeichen einer systemischen endothelialen Dysfunktion, die im Verlauf auch zu einer koronaren Herzkrankheit oder einer Atherosklerose führen kann, so wird dieser Zusammenhang verständlich.

Während eine Proteinurie beim Lebendspender vor allem aufgrund des Spenderschutzes eine Nierenentnahme ausschließen sollte und eine neu entstandene Proteinurie nach Transplantation bei primär nicht proteinurischer Spenderniere eine ungünstige Empfängerprognose anzeigt, ist die Bedeutung einer mäßig ausgeprägten Proteinurie beim postmortalen Nierenspender bisher weniger gut charakterisiert.

Für die Diagnostik einer Proteinurie eignet sich vor allem die Urinstix-Methode. Diese unterscheidet allerdings nur zwischen positiv und negativ und auch falsch positive bzw. negative Ergebnisse sind möglich.

Für die Beobachtung und Kontrolle einer Proteinurie eignet sich vor allem der 24h Sammelurin, der auch als Goldstandard gilt. Durch diesen kann die Proteinausscheidung quantifiziert und mit Voruntersuchungen verglichen werden.

## **2 Zielstellung**

Ziel dieser Arbeit ist es, einen möglichen Zusammenhang zwischen einer vorbestehenden Proteinurie bei Spendern von Transplantatnieren und dem Langzeitüberleben der Spendernieren und des transplantierten Patienten zu analysieren. Hierbei wurden positiv auf Protein getestete Spendernieren mit Spendernieren verglichen, welche zum Spendezeitpunkt keine Anzeichen einer Proteinurie aufwiesen. Dabei wurden die zahlreichen bekannten Einflussfaktoren auf die Organ- und Organempfängerprognose berücksichtigt, die bei den Patienten wirksam sind.

## **3 Material und Methodik**

### **3.1 Patientenkollektiv**

An dieser retrospektiven Studie nahmen 238 Patienten teil. Der Beobachtungszeitraum dieser Studie war von 01.01.2007 bis 31.12.2010. Im gesamten Beobachtungszeitraum haben sich 256 Patienten einer Nierentransplantation am Universitätsklinikum Halle (UKH) (Saale) unterzogen. Die Informationen wurden im Rahmen einer systematischen Krankenblattauswertung erhoben. Hierbei wurden die Krankenakten des stationären Aufenthalts, in dem die Nierentransplantation durchgeführt wurde, ausgewertet (Verfügbarkeit 100%). Verlaufsdaten wurden aus den ambulanten Krankenakten der Transplantations-Nachsorgesprechstunde gewonnen (verfügbar: Akten von 100% der Patienten). 18 Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, davon 8, weil sie innerhalb eines Zeitraums von 3 Monaten nach Transplantation verstorben sind und 10, weil bei den Spenderdaten (Kidney Report / Eurotransplant Infoblatt) kein Proteinwert angegeben war. Bei allen Patienten wurde als bekannte Prognosefaktoren Alter, Geschlecht, Transplantationsdatum, CMV-Status, EBV-Status, Anzahl der Transplantationen, Lebend- oder Kadaverspende, HLA Mismatch, PRA, Anzahl der Abstoßungen, warme und kalte Ischämiezeit (WIZ, KIZ), Frühkomplikationen, Kreatinin, Proteinurie und die GFR erhoben.

Die Verlaufswerte wurden bei Krankenhausentlassung, nach einem Jahr und zum maximalen Zeitpunkt (letztmöglichster Wert des jeweiligen Patienten bei der letzten Kontrolluntersuchung) erhoben.

### **3.2 Labor und Bestimmungsmethoden**

Alle Laborparameter wie das Kreatinin, die GFR und das Urinprotein wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg bestimmt. Die Spezialdiagnostik wie die Analyse der PRA, das HLA Mismatch und der CMV- bzw. EBV-Status wurden im HLA Labor oder dem Labor für Mikrobiologie / Virologie und Infektionsserologie der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg durchgeführt.

#### **3.2.1 Bestimmung des Kreatinins (Krea)**

Das Kreatinin wurde im Zentrallabor des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg mit der kinetischen Jaffé Reaktion bestimmt. Bei dieser Reaktion bildet Kreatinin in alkalischer Lösung mit Pikrinsäure einen Komplex (Jaffé

Reaktion), dessen rote Farbe mit Hilfe eines Photometers gemessen werden kann. Das dafür verwendete Gerät, ein DxC800, ist von Beckman & Coulter.

### **3.2.2 Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate**

Die GFR wurde ebenfalls im Zentrallabor des UKH mit Hilfe der häufig angewendeten MDRD Formel (Modification of Diet in Renal Disease) berechnet. Diese Formel gibt die GFR für eine standardisierte Körperoberfläche von 1,73 m<sup>2</sup> an [91].

In diese 4-Variablen Standardformel fließen Alter, Hautfarbe, Geschlecht und Serum-Kreatinin ein.

### **3.2.3 Bestimmung des Proteins im 24h Sammelurin**

Die Proteinmenge im 24h Sammelurin wurde ebenfalls im Zentrallabor des Universitätsklinikums der Martin Luther Universität Halle Saale bestimmt. Dabei wird die Proteinmenge in g/d mit Hilfe einer Endpunktmessung durch Pyrogallorot bestimmt. Das dafür verwendete Gerät ist ein Beckman & Coulter DxC800.

### **3.2.4 Bestimmung des Proteins mit dem Combur-Test**

Die Proteinurie der Organspender wurde in den jeweiligen Kliniken semiquantitativ mit Hilfe des Combur-Tests bestimmt. Dabei wird dieser in eine Urinprobe der Organspender getaucht, wodurch die Testfelder mit Urin benetzt werden.

Bei Anwesenheit von Proteinen im Urin kommt es durch das im Testfeld enthaltene Puffergemisch und den Indikator zu einem Farbumschlag von Gelb nach Grün. Das Ergebnis kann nach 1-2 Minuten abgelesen und mit der Farbskala verglichen werden. Da es sich bei der Stix-Methode um einen semiquantitativen Test handelt, kann eine vorhandene Proteinurie nur in ein-, zwei- und dreifach positiv unterschieden werden.

### **3.2.5 Bestimmung der HLA Merkmale**

Das HLA-Mismatch wurde im HLA Labor der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg mit Hilfe eines fertigen Testkits bestimmt. Das HLA-Labor ist zertifiziertes Transplantationslabor zur Bestimmung von Histokompatibilitätsmerkmalen.

### **3.2.6 Bestimmung des Cytomegalie Virus Status**

Der CMV-Status der Transplantatempfänger wurde im Labor für Virologie / Serologie der Martin-Luther-Universität Halle Saale bestimmt. Die Serologie erfolgte mit einem Enzym-linked Immunosorbent Assay (CMV-IgG-ELISA) mit Pipettier-Kontroll-System (PKS) der Firma Medac. Die dabei ermittelten spezifischen IgG-Antikörper Titer geben einen Hinweis über die Infektion mit dem CMV. Durch Mitführen von Testkontrollen,

welche an den Referenzpräparaten des Nationalen Zentrums für Blutprodukte in Frankreich, der Blutbank in Lille, kalibriert sind, ist es möglich, eine Bewertung des spezifischen Anti-CMV-IgG-Spiegels vorzunehmen.

### **3.2.7 Bestimmung der Panel reaktiven Antikörper**

Die PRA wurden wie die HLA Merkmale im HLA Labor der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mit Hilfe von fertigen Testsets bestimmt.

### **3.2.8 Bestimmung der warmen und kalten Ischämiezeit**

Die WIZ und die KIZ wurden anhand der Uhrzeiten und Daten des Kidney Reports von Eurotransplant und der Operationsberichte des UKH's ermittelt und durch Datumssubtraktion errechnet.

### **3.2.9 Bestimmung der Spenderproteinurie**

Die Proteinurie der Spendernieren wurden im Rahmen des Spenderprocurement durch die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) mit Hilfe einer Urinstix Methode bestimmt. Diese unterteilt eine Proteinurie in drei Gruppen (einfach, zweifach und dreifach positiv). Da die einzelnen Gruppengrößen sich stark voneinander unterscheiden und dadurch keine quantitativen statistischen Aussagen möglich sind, wurden in dieser Dissertation alle positiv getesteten Spenderorgane zusammengefasst. Durch die dadurch entstehenden vergleichbar großen Gruppen Protein positiver und negativer Spendernieren, lassen sich statistische Aussagen treffen.

### 3.3 Statistische Auswertung

Kontinuierlich normalverteilte Variablen wurden mit dem Mittelwert und der entsprechenden Standardabweichung beschrieben. Nicht normal verteilte Variablen wurden mit dem Median und dem Minimum bzw. Maximum beschrieben.

Die Häufigkeiten für die deskriptive Beschreibung dieser Dissertation wurde mit Hilfe von Kreuztabellen ermittelt. Zur Beurteilung von nominalen Variablen wie beispielsweise der Spenderkategorie (Lebend- und Kadaverspende) und der Spendernierenproteinurie (positiv / negativ) wurde der Chi-Quadrat Test angewendet.

Um die Mittelwerte metrischer, unabhängiger und normalverteilter Variablen miteinander zu vergleichen, kam der T-Test sowie der Cramers-V Test zu Anwendung. Dieser dient dazu, die Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei oder mehreren nominalen oder ordinalen Variablen auszudrücken und kann somit bei beliebig großen Kreuztabellen [92] angewendet werden.

Zum Vergleich von nicht normalverteilten Variablen wurde der U Test von Mann und Whitney eingesetzt. Für den Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Der Post-Hoc-Test wurde dazu verwendet, um in einem paarweisen Mittelwertsvergleich zu zeigen, welche Mittelwerte sich in einer Gruppe signifikant voneinander unterscheiden und welche nicht [92].

Um die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientengruppen zu berechnen, haben wir die Kaplan-Meier-Überlebenskurve mit Log-Rank-Test verwendet sowie die uni- und multivariate Analyse unter Verwendung der Cox-Regression.

Als signifikant wurden in dieser Arbeit p-Werte kleiner als 0,05 angesehen.

Die gesamte statistische Auswertung dieser Dissertation erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics 22.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Kollektivbeschreibung**

Im Untersuchungszeitraum von 2007 bis 2010 haben sich 256 Patienten am Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg einer Nierentransplantation unterzogen. 18 Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, da entweder keine Daten zur Spenderproteinurie vorlagen oder der Patient innerhalb der ersten drei Monate nach Transplantation verstorben ist. Letztlich blieben für die Analyse dieser retrospektiven Studie 238 Patienten.

Einschlusskriterien waren, dass sowohl die Daten der Organspender als auch die der Organempfänger eruierbar waren und die Spenderurin-Stix-Analyse vorlag. Die Beobachtungszeiträume nach Transplantation sind bei den meisten Patienten unterschiedlich lange, da wir neben dem Einjahreswert immer den letzten zur Verfügung stehenden Wert des Patienten aufgenommen haben. Die Messparameter des Patientenkollektivs dieser Dissertation werden allgemein als nicht normal verteilt betrachtet, so dass Mediane angegeben werden. Der Median unseres Beobachtungszeitraumes liegt bei 22 Monaten (Min. 3, Max. 64).

#### **4.1.1 Organempfänger**

Von den 238 Organempfängern waren 88 Patienten weiblichen und 150 Patienten männlichen Geschlechts. Die Empfänger waren im Durchschnitt 55 Jahre (Median) alt, bei einem Minimum von 20 und einem Maximum von 75 Jahren (55 Range). Der Median der weiblichen Organempfänger liegt bei 52 Jahren (Min. 20, Max. 73). Der Median der Männer hingegen liegt mit 56 Jahren (Min. 22, Max. 75) im Schnitt etwas höher als bei den Frauen.

Überdies wurde die Anzahl der Vortransplantationen bei den Empfängern erfasst, wobei es sich bei 202 (84,9%) Organempfängern um eine Ersttransplantation, bei 32 (13,4%) Patienten um eine Zweit-, bei 3 (1,3%) Patienten um eine Dritt- und bei lediglich 1 (0,4%) Patienten um eine Vierttransplantation gehandelt hat.

Der Median der Dialysedauer bis zur erfolgten Nierentransplantation lag bei 42,50 Monaten (Min. 1, Max. 146). Zwei Patienten wurden vor Eintritt einer Dialysepflicht transplantiert.

Die Dialysedauer war bei den Frauen etwas kürzer als bei den Männern. Bei den Frauen lag der Median der Dialysedauer bei 41 Monaten (Min. 6, Max. 116), während



er bei den Männern bei 44 Monaten (Min. 1, Max. 146) lag.

Die Grunderkrankungen, welche bei den Organempfängern zur terminalen Niereninsuffizienz geführt haben, wurden in 8 Gruppen unterteilt (Abbildung 4). Davon entfielen 20 (8,4%) auf eine diabetische Nephropathie, 84 (35,3%) auf eine Glomerulonephritis, 9 (3,8%) auf eine interstitielle Nierenkrankheit, 44 (18,5%) auf eine polyzystische Nierendegeneration, 11 (4,6%) auf eine Refluxnephropathie, 34 (14,3%) auf eine Nephrosklerose, 33 (13,9%) auf Schrumpfnieren und 3 (1,3%) auf seltene Formen.

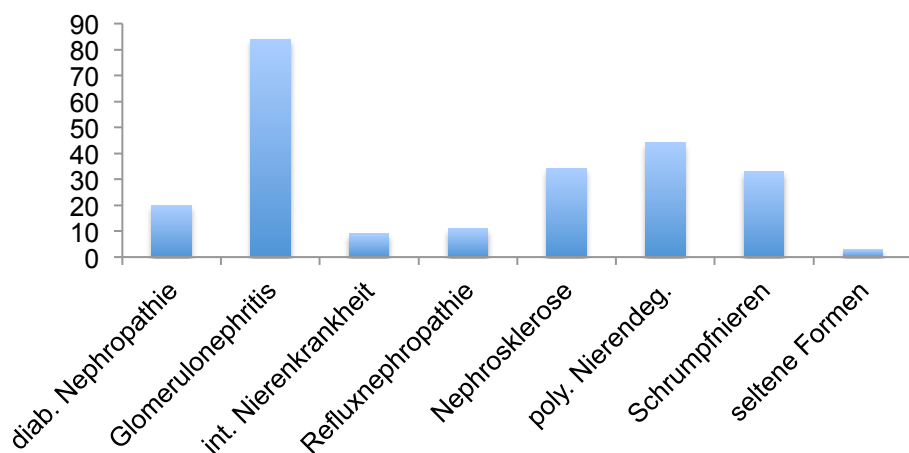


Abbildung 4: Darstellung der Anzahl der unterschiedlichen Grunderkrankungen der Patienten

Das HLA Mismatch wurde in dieser Dissertation als sogenannter HLA Score geführt, um gruppenweise Vergleiche ziehen zu können. Den HLA Score berechnet man anhand der einzelnen Mismatches, welche zwischen Spender und Empfänger bestehen. Die entscheidende Rolle dabei spielen die HLA Phänotypen HLA A, B und DR. Bei jeweils einem Mismatch in A, B und DR beträgt der Score beispielsweise 3. Die einzelnen Gruppen des HLA-Scores sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Kreuztabelle des HLA Score für männliche und weibliche Empfänger

	Anzahl	männlich	weiblich	gesamt
HLA- Score	0	17	6	23
	1	7	7	14
	2	21	13	34
	3	34	29	63
	4	33	15	48
	5	30	9	39
	6	8	9	17
gesamt		150	88	238

Unter den Empfängern wurden 133 Patienten positiv, also als Träger des CMV identifiziert, während 104 Patienten negativ auf CMV getestet wurden. Bei einem Mann konnte der CMV Status nicht erhoben werden. Von den 133 positiv getesteten Patienten waren 72 männlich und 61 weiblich, bei den negativ getesteten Patienten hingegen waren 77 männlich und lediglich 27 Patienten weiblich.

Die Vorimmunisierung der Patienten wurde anhand des Vorliegens von panel-reaktiven Antikörpern (PRA) bestimmt (Tabelle 2). Da diese regelmäßig einmal im Quartal bestimmt werden, existiert für jeden Patienten ein „maximaler PRA-Wert“ sowie der jeweils letzte aktuelle Wert vor der Transplantation. Der Median der aktuellen PRA Werte vor Transplantation liegt bei 0% (Min. 0, Max. 90). Der Median des maximalen Wertes lag ebenfalls bei 0% (Min. 0, Max. 100). Lediglich 4 (1,6%) von 238 Patienten wiesen einen aktuellen PRA von >85% auf und hatten damit als „hochimmunisiert“ zu gelten.

Tabelle 2: Panel reactive Antikörper in Prozent

	Median	Minimun	Maximum	Mittelwert	SD
PRA aktuell	0	0	90	5,9	17,8
PRA max.	0	0	100	14,7	26,3

*SD = Standardabweichung*

In Tabelle 3 sind die Organempfänger nach Art der Organspende dargestellt. Von den 150 männlichen Patienten haben 124 ein Organ über eine Kadaver- und 26 über eine LSP erhalten. Von den 88 Frauen wiederum haben 68 ein postmortale Spende und 20 ein Organ über eine LSP erhalten.

Tabelle 3: Organempfänger nach Art der Organspende

Empfänger	Lebendspende Organ	Kadaverspende Organ	gesamt
männliche Empfänger	26	124	150
weibliche Empfänger	20	68	88
gesamt	46	192	238

Die Ischämiezeiten (Tabelle 4) der Spenderorgane wurden in dieser Dissertation als kalte (KIZ) und warme Ischämiezeit (WIZ) erfasst, wobei der Median der KIZ bei 452,0 min (Min. 19, Max. 1473) lag und der Median der WIZ bei 45 min (Min. 21, Max. 136).

Tabelle 4: Mittelwerte der warmen und kalten Ischämiezeit im Minuten

	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	SD
kalte Ischämiezeit	19	1473	452	480,7	299,0
warme Ischämiezeit	21	136	45	49,2	20,1

*SD = Standardabweichung*

#### 4.1.2 Organspender

Unter den 238 Organspendern fanden sich 124 Frauen und 114 Männer.

Die Spender hatten ein medianes Durchschnittsalter von 58 Jahren (Min. 16, Max. 84). Bei den Männern lag das Durchschnittsalter mit einem Median von 60 Jahren (Min. 16, Max. 79) etwas höher als bei den Frauen 57 mit Jahren (Min. 25, Max. 84).

Auch bei den Spendern wurde der CMV Serostatus erhoben. Insgesamt waren von den 238 Spendern 125 positiv, 112 negativ und bei einem Spender konnte der CMV Status nicht erhoben werden. Bei den Männern wurden 52 negativ, 61 positiv und bei den Frauen 60 negativ und 64 positiv getestet.

Die folgenden Werte beziehen sich auf die Gesamtzahl von 236 Patienten, da sich von einem Spender und einem Empfänger keine CMV-Werte ermitteln ließen. In die entsprechenden CMV Risikoklassen eingeteilt, haben 51 (21,6%) Empfänger ein

hohes Risiko, 132 (55,9%) ein mittleres und 53 (22,5%) ein niedriges Risiko für eine Reaktivierung des CMV nach erfolgter Transplantation.

Des Weiteren wurden die Spender nach Art der Spende unterteilt (Tabelle 5). Lebendspenden sind im Vergleich zur Kadaverspende wesentlich seltener. Insgesamt gab es 192 Kadaverspenden und 46 Lebendspenden, wobei 114 männlich und 124 weiblich waren. Von den männlichen Spendern haben 99 das Organ als Kadaverorgan gespendet und 15 haben ihre Niere als LSP gespendet. Bei den Frauen ist das Verhältnis ähnlich, 93 Spenderinnen haben ihre Niere als Kadaver- und 31 als Lebensspende gespendet.

Tabelle 5: Art der Organspende nach Geschlecht aufgeteilt

Spender	Lebendspende	Kadaverspende	gesamt
männlich	15	99	114
weiblich	31	93	124
gesamt	46	192	238

In unserem Patientenkollektiv zeigten 92% der Spenderorgane vor Transplantation einen den SCD Kriterien entsprechenden Kreatininwert kleiner gleich 133  $\mu\text{mol/l}$  (219) und dementsprechend lediglich 8% einen Kreatininwert größer 133  $\mu\text{mol/l}$  (19).

Der Median der letzten erhobenen Kreatininwerte der Organspender vor erfolgter Nierentransplantation lag geschlechtsunabhängig bei 80  $\mu\text{mol/l}$  (Min. 26, Max. 267). Unterschiede zeigten sich bei separater Betrachtung der Spender-Geschlechter. Bei Männern betrug der Median 94  $\mu\text{mol/l}$  (Min. 36, Max. 209), bei Frauen lag der Median mit 67  $\mu\text{mol/l}$  (Min. 26, Max. 267) hingegen etwas niedriger als bei den Männern. Die Kreatinin Normwerte lagen bei Frauen bei  $<88 \mu\text{mol/l}$  und bei Männern bei  $<102 \mu\text{mol/l}$ .

Spender, welche ein Organ als Lebendspende gespendet haben (46 Patienten), wiesen einen Median von 69,5  $\mu\text{mol/l}$  (Min. 45, Max. 117) auf. Der Mittelwert betrug 72,8  $\mu\text{mol/l}$  (Std.-Abw.: 17,5). Bei den Kadaverspendern hingegen (192 Patienten) lag der Median bei 85,4  $\mu\text{mol/l}$  (Min. 26, Max. 267), der Mittelwert lag bei 90,4  $\mu\text{mol/l}$  (Std.-Abw.: 41,3).

Die Organspender wurden mit Hilfe eines semiquantitativen Tests, dem Urin-Stix, auf Proteine, Leukozyten und Erythrozyten untersucht. In dieser Dissertation wurden Patienten als positiv gewertet, sobald sie in der Stix Methode einfach oder mehrfach positiv getestet wurden.

Insgesamt haben von den 238 Organempfängern 73 Patienten eine spenderseits positiv und 165 eine negativ auf Protein getestete Niere transplantiert bekommen. Von den 88 Frauen haben 26 Patientinnen eine spenderseits positiv auf Protein getestete Niere erhalten, 62 Patienten erhielten eine negativ getestete Spenderniere. Bei den Männern ist das Verhältnis ähnlich. 47 Patienten haben eine positiv und 103 Patienten eine negativ auf Protein getestete Niere erhalten (Abbildung 5).

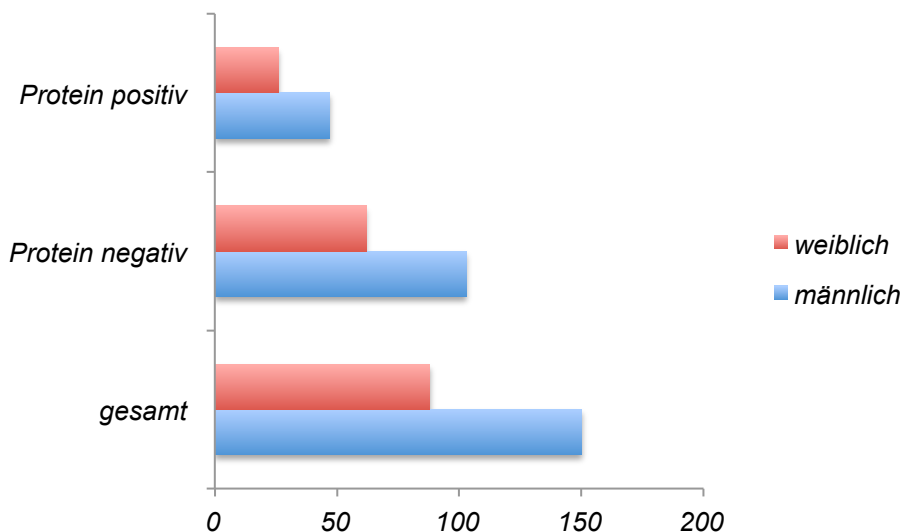


Abbildung 5: Organempfänger nach Geschlecht und Spenderproteinurie positiv / negativ

Von den 238 Spenderorganen waren insgesamt 165 negativ und 73 positiv (69x 1+, 3x 2+, 1x 3+) auf Proteine im Urin getestet worden. Bei den männlichen Spenderorganen wurden 76 negativ und 38 positiv auf Proteine im Urin getestet, bei den weiblichen Spenderorganen wurden 89 negativ und 35 positiv getestet (Abbildung 6).

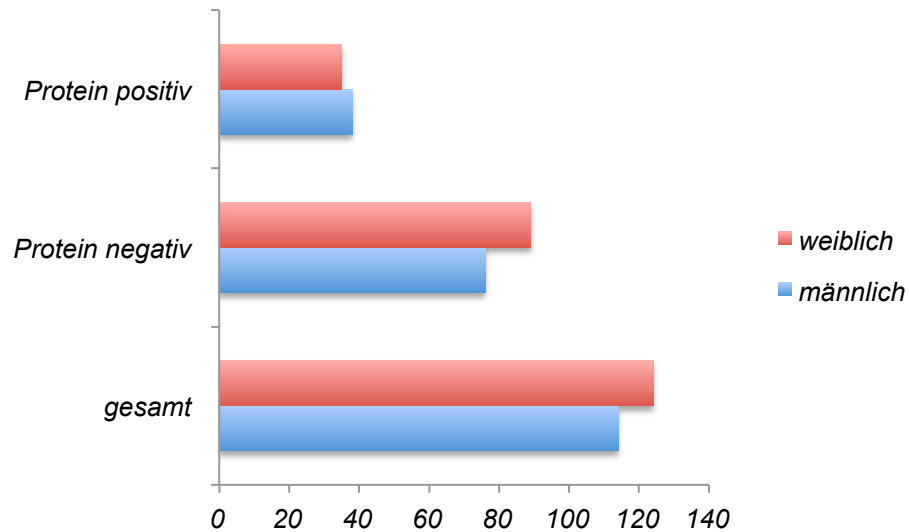


Abbildung 6: Darstellung der Spenderorgane nach Proteinurie und Geschlecht

Von den 46 Lebendspenden wiesen 8 (17,4%) Organe eine Proteinurie auf, wobei 38 (82,6%) Organe zum Zeitpunkt der Transplantation keine vermehrte Proteinausscheidung aufwiesen. Unter den Kadaverspenden wiesen 65 (33,9%) Organe zum Zeitpunkt der Transplantation eine manifeste Proteinurie auf, bei 127 (66,1%) Organen hingegen konnte keine Proteinurie nachgewiesen werden (Abbildung 7). Dieses Ergebnis ist mit  $p = 0,030$  sowohl im Chi-Quadrat Test als auch im Cramers-V Test statistisch signifikant.

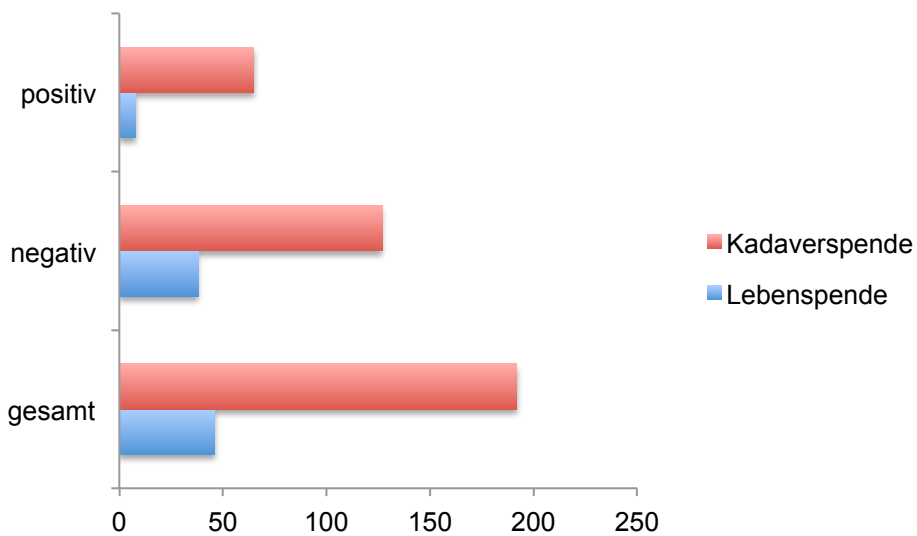


Abbildung 7: Spenderproteinurie (positiv/negativ) anhand der Spenderkategorie (Lebend- und Kadaverspende) unterteilt

## 4.2 Verlauf der Nierenfunktion nach Transplantation

Zunächst wurden das Kreatinin und die eGFR zu den zwei erhobenen Zeitpunkten (Krankenhausentlassung und Einjahreswert) analysiert. Dabei zeigte sich, dass die Kreatininwerte bei Krankenhausentlassung noch deutlich erhöht waren. Das mediane Kreatinin aller Patienten bei Krankenhausentlassung betrug 205  $\mu\text{mol/l}$ . In der Verlaufsbeobachtung wurden nur die Patienten betrachtet, bei denen mindestens auch ein 1-Jahreswert vorlag ( $n = 165$ ). Aus diesem Grund sind es bei diesen Analysen nur noch 165 Personen. Mit zunehmender Zeit nach erfolgter Transplantation konnte dann ein kontinuierliches Abfallen der Kreatininwerte beobachtet werden. Betrug der Median bei Entlassung noch 180  $\mu\text{mol/l}$  (Min. 57, Max. 686) so sank er in den ersten 12 Monaten um 15,6% auf 152  $\mu\text{mol/l}$  (Min. 52, Max. 514) ab (Tabelle 6). Dieser Unterschied ist im paarweisen T-Test mit  $p = 0,000$  hochsignifikant. Im weiteren Verlauf bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt konnte kein weiterer signifikanter Abfall nachgewiesen werden.

Tabelle 6: Verlaufsbeobachtung des Kreatinins bei Klinikentlassung und nach einem Jahr in  $\mu\text{mol/l}$ .

	N	Median	Minimum	Maximum
Kreatinin bei Entlassung	165	180	57	686
Kreatinin nach einem Jahr	165	152	54	514

Beim Vergleich der glomerulären Filtrationsraten zu den gleichen zwei oben genannten Zeitpunkten (Tabelle 7) konnte dieser Unterschied naturgemäß ebenfalls festgestellt werden. Dabei zeigte sich ein Ansteigen der medianen eGFR von bei Klinikentlassung 32,2 ml/min auf 40,4 ml/min nach 12 Monaten. Mit Hilfe des T-Tests für verbundene Stichproben zeigte sich dieses Ergebnis mit  $p = 0,000$  statistisch hoch signifikant. Im weiteren Verlauf bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt konnte kein weiterer signifikanter Anstieg nachgewiesen werden.

Tabelle 7: Verlaufsbeobachtung der GFR in ml/min zu den zwei Untersuchungszeitpunkten (Klinikentlassung und 1-Jahreswert)

	N	Median	Minimum	Maximum
eGFR bei Entlassung	165	32,2	7,3	60
eGFR nach einem Jahr	165	40,4	10,2	60

Tabelle 8 stellt die Kreatininwerte der Organempfänger bei Krankenhausentlassung in Bezug auf die Endpunkte (Tod, erneut dialysepflichtig und zum Stichtag noch intakte Organfunktion) dar. Dabei zeigt sich, dass Patienten, welche im Verlauf erneut dialysepflichtig wurden, schon bei Krankenhausentlassung einen höheren Kreatininwert (376,8 µmol/l, Median 312) aufwiesen als Patienten, welche zum letzten Beobachtungszeitpunkt ein noch intaktes Organ besaßen.

Bei Patienten, die zum Stichtag eine noch funktionstüchtige Niere hatten, zeigten sich hingegen deutlich geringere Kreatininwerte (191,7 µmol/l, Median 175). Im Schnitt unterschieden sich die beiden untersuchten Gruppen bei Entlassung also um 185,1 µmol/l (96,6 %). (Ein vergleichbares Ergebnis zeigte sich bei der Betrachtung der Endpunkte „erneute Dialyse“ und „Tod“, welches mit  $p = 0,001$  ebenfalls signifikant war.) Einfaktorielle ANOVA, Post-Hoc-Tests nach Scheffé und Dunnett.

Tabelle 8: Kreatininwerte der Empfänger bei Entlassung in Bezug auf die Endpunkte

Endpunkte	N	Mittelwert	SD	Min	Max
Tod	20	251,8	108,9	101	508
erneute Dialyse	57	376,8	196,6	78	844
intakes Organ	143	191,7	94,0	57	686
gesamt	220	245,1	152,7	57	844

Auch ein Jahr nach der Krankenhausentlassung blieb der signifikante Unterschied des Kreatinins zwischen den später erneut dialysepflichtigen Patienten und jenen mit noch funktionstüchtigem Organ bestehen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Kreatinin Mittelwerte der Empfänger nach einem Jahr in Bezug auf die Endpunkte

Endpunkte	N	Mittelwert	SD
Tod	9	185,7	114,6
erneute Dialyse	12	277,3	101,9
intakes Organ	144	156,9	59,8
gesamt	165	167,5	73,7

Im Folgenden haben wir die Entlassungskreatininwerte in Bezug zu den oben genannten Endpunkten betrachtet und anhand des Medians in zwei Gruppen unterteilt (Tabelle 10). Dabei zeigte sich, dass die Nierenfunktion der Spenderorgane, die zum



Zeitpunkt der Klinikentlassung einen Kreatininwert  $< 205 \mu\text{mol/l}$  (62,9%) hatten, häufiger intakt blieb als bei Spenderorganen, welche zum Zeitpunkt der Klinikentlassung einen Kreatininwert  $\geq 205 \mu\text{mol/l}$  (37,1%) aufwiesen.

Bei Patienten, welche im Verlauf erneut dialysepflichtig wurden, fanden sich hingegen 19,3% der Patienten in der Gruppe mit einem Kreatininwert von  $< 205 \mu\text{mol/l}$  und der deutlich größere Anteil von 80,7% in der Gruppe mit einem Entlassungskreatinin von  $\geq 205 \mu\text{mol/l}$ . Anhand dieser Zahlen kann man sehen, dass das Risiko sein Nierentransplantat frühzeitig zu verlieren bei Patienten mit einem Entlassungskreatinin  $\geq 205 \mu\text{mol/l}$  (80,7%) knapp vierfach so groß ist wie bei Patienten, deren Entlassungskreatinin  $< 205 \mu\text{mol/l}$  (19,3%) ist. Ähnlich sieht es bei den noch funktionierenden Organen aus. Dabei hat man mit einem Entlassungskreatinin  $< 205 \mu\text{mol/l}$  (62,9%) eine nahezu doppelt so große Chance, dass das Transplantat funktionstüchtig bleibt wie bei einem Krea  $\geq 205 \mu\text{mol/l}$  (37,1%).

Tabelle 10: Bedeutung des Entlassungskreatinins für den Verlauf nach Transplantation

	Tod	erneute Dialyse	funktionierendes Organ
Krea $< 205 \mu\text{mol}$	7 (35%)	11 (19,3%)	90 (62,9%)
Krea $\geq 205 \mu\text{mol}$	13 (65%)	46 (80,7%)	53 (37,1%)
gesamt	20 (100%)	57 (100%)	143 (100%)

Ein ähnlicher Unterschied zeigt sich auch noch nach zwölf Monaten (Tabelle 11).

Tabelle 11: Bedeutung des 1-Jahreskreatinins für den Verlauf nach Transplantation

	Tod	erneute Dialyse	funktionierendes Organ
Krea $< 150 \mu\text{mol}$	4 (44,4%)	1 (8,3%)	75 (52,1%)
Krea $\geq 150 \mu\text{mol}$	5 (55,6%)	11(91,7%)	69 (47,9%)
gesamt	9 (100%)	12 (100%)	144 (100%)

### 4.3 Einfluss des Risikoprofils der Empfänger auf das Outcome

Im Folgenden wird der Einfluss von Randbedingungen der Transplantation auf das dialysefreie Überleben analysiert.

Zunächst haben wir den Einfluss des Empfängeralters in Bezug auf das dialysefreie Überleben überprüft. Dabei wurden zwei Gruppen gebildet, wobei die Grenze hier der Median des Empfängeralters ist (Abbildung 8). Es zeigte sich, dass ältere Empfänger gegenüber jüngeren eine eingeschränkte Überlebenszeit mit funktionierendem Organ hatten. Im Log Rank (Mantel-Cox) Test zeigte sich, dass das Empfängeralter mit  $p = 0,043$  einen signifikanten Einfluss auf das dialysefreie Überleben hat. Ein Einfluss des Empfängergeschlechtes auf den Verlauf konnte ausgeschlossen werden ( $p=0,349$ , Mantel-Cox-Test).

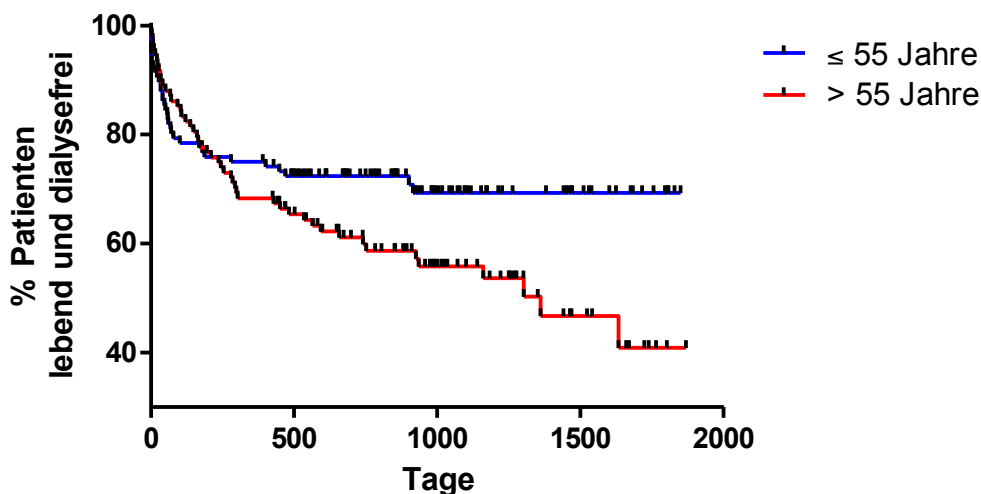


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse anhand des Empfängeralters ( $\leq 55$  und  $> 55$  Jahre) in Bezug auf die dialysefreie Überlebenszeit ( $p=0,043$ , Mantel-Cox-Test).

Als nächstes haben wir den Einfluss des HLA Score auf das dialysefreie Überleben hin überprüft (Abbildung 9). Dazu wurden wieder zwei Gruppen gebildet, HLA Score  $\leq 3$  und  $> 3$ . Hierbei zeigte sich zwischen Transplantationen mit einem guten Match (HLA Score  $\leq 3$ ) und solchen mit einem weniger guten Match kein Unterschied in der 1-Jahres-Funktionsrate ( $p=0,161$ , Mantel-Cox-Test), wenngleich sich eine Tendenz abzeichnete, dass die Prognose bei gutem Match langfristig überlegen sein könnte.

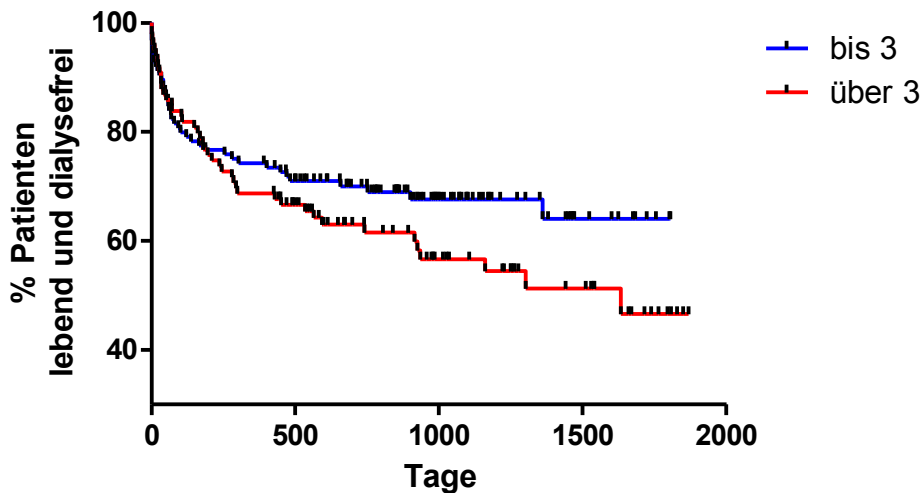


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Analyse in Bezug auf die dialysefreie Überlebenszeit anhand des HLA Score ( $\leq 3$  und  $> 3$ ) unterteilt ( $p=0,161$ , Mantel-Cox-Test).

Weiterhin haben wir überprüft, ob die aktuellen Panel reactive Antikörper (PRA) einen Einfluss auf das Outcome der Transplantationen haben (Abbildung 10). Da eine Medianteilung hier nicht möglich war (84% der Fälle akt. PRA von 0, Median 0) wurde die Teilung entsprechend akt. PRA = 0 und akt. PRA > 0 vorgenommen. Dadurch wurden in die Gruppe mit nachweisbaren Panel reactive Antikörpern bei Transplantation nur 31 Patienten eingeordnet. Wenngleich die Kaplan-Meier-Analyse darauf hinweist, dass in der Frühphase nach Transplantation ein Unterschied zwischen beiden Gruppen bestehen könnte, war dies langfristig nicht erkennbar und im Mantel-Cox-Test nicht signifikant ( $p=0,526$ ).

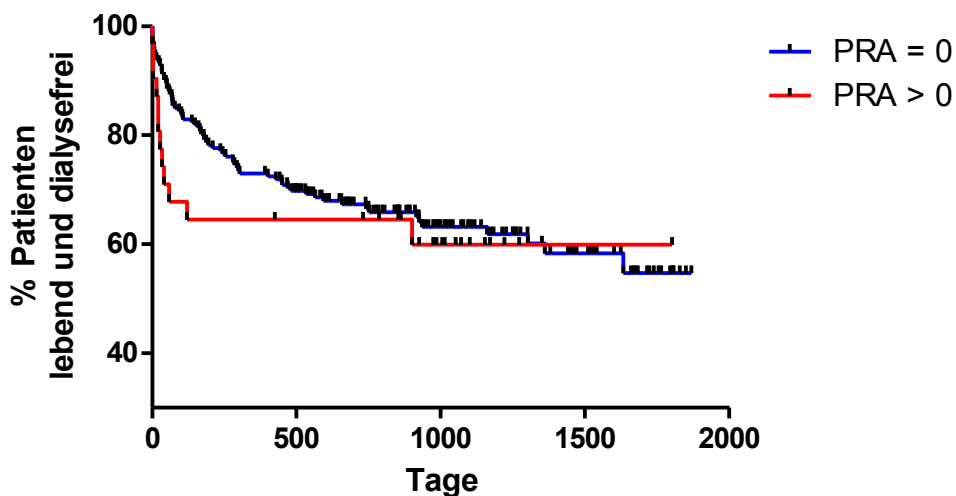


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Analyse in Bezug auf die dialysefreie Überlebenszeit

anhand der aktuellen PRA's (0% und >0%) unterteilt ( $p=0,526$ , Mantel-Cox-Test).

Als letztes haben wir den Einfluss der CMV Risikoklassen auf das dialysefreie Überleben hin untersucht (Abbildung 11). Hierbei wurden ebenfalls wieder zwei Gruppen gebildet, einerseits die „hohe Risiko-Gruppe“ und andererseits die „mittlere bis niedrige Risiko-Gruppe“. Ein hohes CMV-Risiko wurde angenommen, wenn ein Organ eines CMV-positiven Spenders auf einen CMV-negativen Empfänger transplantiert wurde (48 Patienten). Die Konstellationen, bei denen ein negatives oder positives Organ auf einen CMV-positiven Empfänger übertragen wurde, sind Transplantationen mit mittlerem CMV-Risiko, waren Spender und Empfänger CMV-negativ, so bestand ein niedriges CMV-Risiko. Zwischen den Risikoklassen bestand kein Unterschied in der Transplantatprognose ( $p=0,737$ , Mantel-Cox-Test).

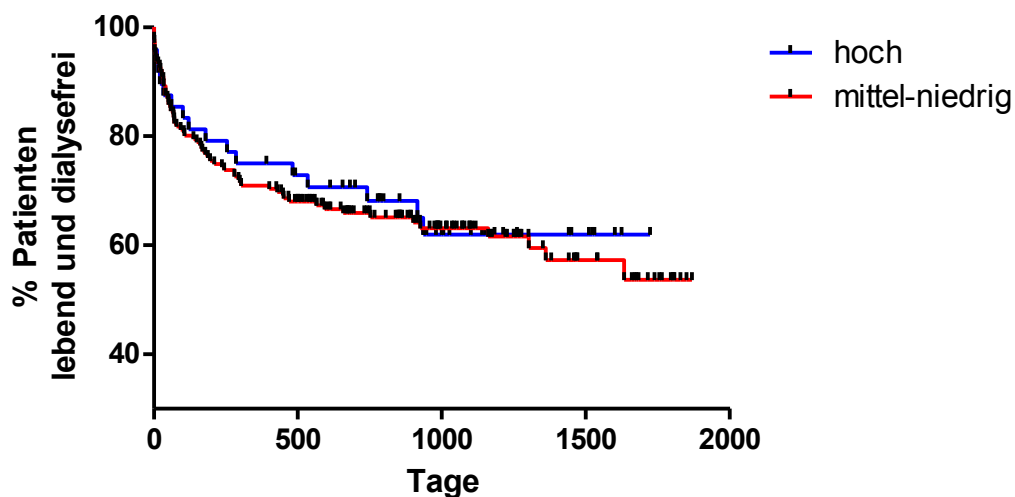


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Analyse in Bezug auf die dialysefreie Überlebenszeit anhand der CMV Risikoklassen (hoch und mittel/niedrig) unterteilt ( $p=0,737$ , Mantel Cox-Test).

#### 4.4 Einfluss des Risikoprofils der Spender auf das Outcome

Analog zur Analyse des Empfängeralters wurde auch für das Spenderalter analysiert, ob ein Einfluss auf die Transplantatprognose besteht (Abbildung 12). Hier lag der Median bei 58 Jahren. Ältere Spender führen innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation zu einem schlechteren Funktionsüberleben des Transplantats als jüngere Spender ( $p=0,0037$ , Mantel-Cox-Test). Ein Einfluss des Spendergeschlechts auf die Prognose konnte ausgeschlossen werden ( $p=0,575$ , Mantel-Cox-Test).

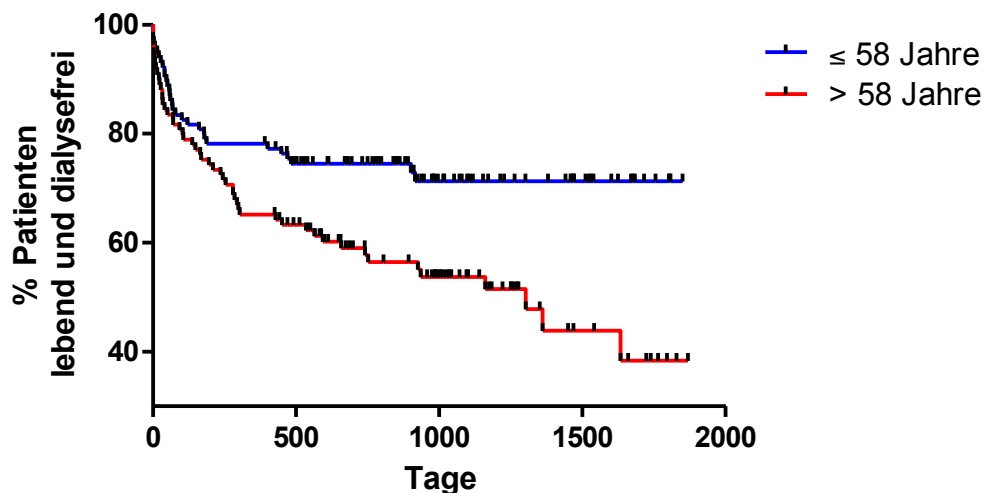


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Analyse anhand des Spenderalters ( $\leq 58$  und  $> 58$  Jahre) in Bezug auf die dialysefreie Überlebenszeit ( $p=0,0037$ , Mantel-Cox-Test).

Im Mittel sind die Organspender bei Lebendspenden jünger als bei postmortalen Spenden (in unserem Kollektiv: Lebendspende  $50,4 \pm 10,2$  Jahre, postmortale Spende  $59,5 \pm 12,5$  Jahre,  $p < 0,0001$ , Mann-Whitney Test). Darüber hinaus ist die Prognose nach Lebendspende für den Empfänger besser. Dies deutet sich auch in den hier vorliegenden Daten an. Abbildung 13 gliedert das Funktionsüberleben nach Spenderart, die postmortal gespendeten Nieren schneiden tendenziell schlechter ab als die von Lebendspendern ( $p=0,099$ , Mantel-Cox-Test).

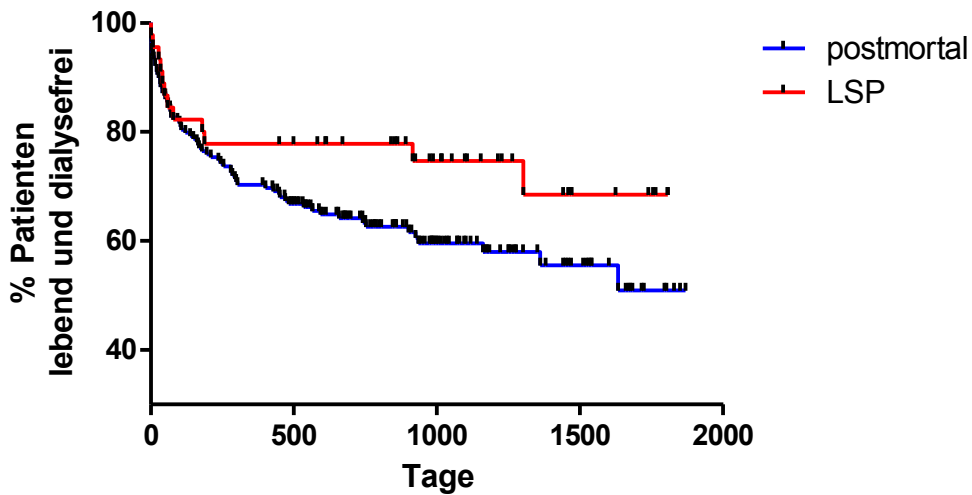


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse zum Vergleich von postmortal oder Lebendspende (LSP) Nieren in Bezug auf die dialysefreie Überlebenszeit ( $p=0,099$ , Mantel-Cox-Test).

Die Analyse der Bedeutung des Spenderalters wurde unter diesem Aspekt zusätzlich ausschließlich für die postmortal gespendeten Organe durchgeführt (Abbildung 14). Hierbei bestätigte sich der Befund jedoch ( $p=0,0044$ , Mantel-Cox-Test), so dass das Spenderalter unabhängig von der Frage einer Lebendspende eine Bedeutung hat.

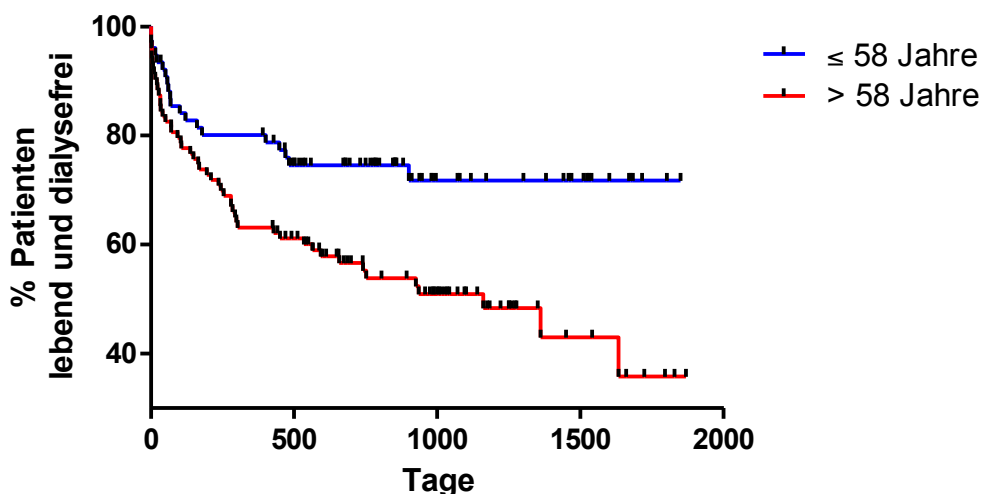


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Analyse anhand des Spenderalters ( $\leq 58$  und  $> 58$  Jahre) in Bezug auf die dialysefreie Überlebenszeit, ausschließlich für postmortal gespendete Organe ( $p=0,0044$ , Mantel-Cox-Test).

#### 4.5 Effekt der Spenderproteinurie auf die Outcomevariablen (Kreatinin, eGFR und Endpunkte) und das Organüberleben

Zentrale Fragestellung dieser Arbeit ist, ob eine Spenderproteinurie die eGFR und das Kreatinin im weiteren Verlauf beeinflusst oder nicht. In Tabelle 12 wird dieser Zusammenhang dargestellt. Die GFR unterscheidet sich dabei zwischen proteinurischen und nicht proteinurischen Spendern nicht. Im ersten Jahr liegt der Median bei Protein negativen Spendernieren bei 38,1 ml/min (Min. 10,2; Max. 60) und bei Protein positiven Spenderorganen bei 43,79 ml/min (Min. 16,3; Max. 60). Dieses Ergebnis ist im Mann Whitney U Test mit  $p = 0,227$  statistisch nicht signifikant.

Zum letzten erhobenen Zeitpunkt liegt der Median bei Protein negativen Spenderorganen bei 40,3 ml/min (Min. 7,8; Max. 60) und bei Protein positiven Spendernieren bei 46,1 ml/min (Min. 9,5; Max. 60). Auch hier sind die Ergebnisse im Mann Whitney U Test mit  $p = 0,340$  statistisch nicht signifikant.

Entsprechendes zeigt sich auch bei der Betrachtung der Kreatininwerte anhand der Spenderproteinurie.

Tabelle 12: GFR (ml/min) und Kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ ) nach einem Jahr und zum letzten Beobachtungszeitpunkt im Bezug auf die Spendernierenproteinurie

Proteinurie	Effektgröße	eGFR 1 Jahr	eGFR letzter Wert	Kreatinin 1Jahr	Kreatinin letzter Wert
negativ	Median	38,1	40,3	155	144
	Minimum	10,2	7,8	58	66
	Maximum	60	60	514	674
positiv 1-3	Median	43,8	46,1	136	134,5
	Minimum	16,3	9,5	54	59
	Maximum	60	60	352	422
Signifikanz	Mann-Whitney-U Test	0,227	0,340	0,206	0,160

Im nächsten Schritt haben wir untersucht wie sich eine vorhandene oder nicht vorhandene Proteinurie der Spenderorgane auf die Eiweißausscheidung der Empfänger im Verlauf nach erfolgter Transplantation auswirkt. Tabelle 13 zeigt die

entsprechenden Werte der Proteinausscheidung nach einem Jahr und nach dem maximalen Beobachtungszeitraum. Dabei konnten wir feststellen, dass sich der Median des Einjahreswertes und des letzten erhobenen Wertes nur geringfügig voneinander unterscheiden (nicht signifikant im Kruskal-Wallis-Test).

Tabelle 13: Auswirkungen einer Spenderproteinurie auf die Verlaufsproteinurie beim Empfänger in g/d

Empfänger-proteinurie g/d	Spenderproteinurie + / -	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
1-Jahres Wert	negativ	116	0,4	0,9	0,2	0,0	7,2
	positiv 1-3	48	0,4	0,9	0,2	0,1	4,7
maximaler Beobachtungszeitpunkt	negativ	107	0,3	0,5	0,1	0,1	2,6
	positiv 1-3	46	0,3	0,6	0,1	0,1	2,6

Damit scheint sich die Spenderproteinurie nicht signifikant auf die Verlaufsproteinurie auszuwirken. Eine Proteinurie nach Transplantation könnte neben der Transplantatniere auch durch die Eigennieren des Patienten bei bestehender Restnierenfunktion herrühren. Diese Information wird jedoch vor Transplantation nicht systematisch erfasst und lag hier nicht vor.

In Tabelle 14 sind die Patienten separat dargestellt, welche nach einem Jahr eine Verlaufsproteinurie von  $\geq 3$  g/d aufwiesen. Es wurde analysiert, ob Patienten, die ein proteinurisches Spenderorgan erhalten haben, häufiger eine so ausgeprägte Proteinurie aufweisen. Von den 164 Patienten mit vorhandener Information zur Proteinurie 1 Jahr nach Transplantation hatten 116 ein protein-negatives Spenderorgan erhalten. Der Anteil der Patienten mit großer Proteinurie lag bei 1,7%. Hingegen lag der Anteil der Patienten in der Gruppe, die ein proteinurisches Transplantat erhalten hatten, bei 4,2%. Anhand des Chi Quadrat Tests gibt es mit  $p = 0,356$  keinen signifikanten Unterschied.



Tabelle 14: Anzahl der Patienten mit einer Proteinurie >3g/d nach Transplantation in Relation zur Spenderproteinurie

Spenderproteinurie	Anzahl Patienten mit einer Proteinuri > 3g/d im 1. Jahr
negativ	2 / 116 (1,7%)
positiv 1-3	2 / 48 (4,2%)
gesamt	4 / 164 (2,4%)

Tabelle 15 zeigt den Einfluss einer Proteinurie bei Spendernieren auf die Endpunkte Tod oder erneute Dialyse. Hierbei lässt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Spenderproteinurie und den von uns gewählten Endpunkten nachweisen ( $p = 0,174$ , Cramers-V = 0,123).

Tabelle 15: Erreichen der Studienendpunkte bei Patienten, die Proteinurie-positive oder Proteinurie-negative Spendernieren erhalten haben

Endpunkte	Proteinurie + / -	
	negativ	positiv
Tod	18 (11,3%)	3 (4,3%)
erneute Dialyse	41 (25,8%)	23 (32,9%)
intaktes Organ	100 (62,9%)	44 (62,8%)
gesamt	159 (100%)	70 (100%)

Abbildung 15 zeigt das dialysefreie Überleben der Patienten in Bezug auf die Spenderproteinurie. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,853$ , Mantel-Cox-Test).

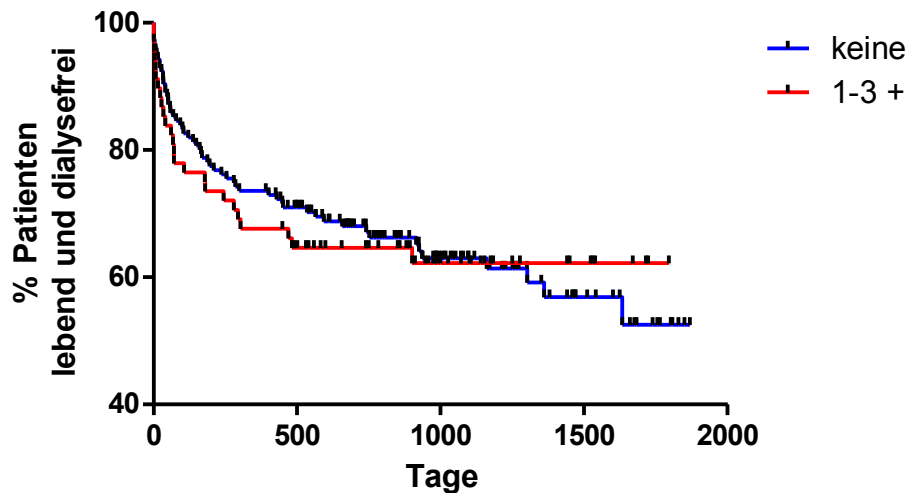


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Analyse anhand einer vorhandenen oder nicht vorhandenen Proteinurie der Spendernieren (keine vs. 1fach bis 3fach positiv) in Bezug auf die dialysefreie Überlebenszeit ( $p=0,853$ , Mantel-Cox-Test).

#### 4.6 Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf das dialysefreie Überleben

Bei der Analyse der Einflussfaktoren auf das dialysefreie Überleben nach Nierentransplantation ergab sich eine Bedeutung folgender Faktoren: Empfängeralter, Spenderalter, HLA (tendenziell) und Spenderart (postmortal oder lebend, tendenziell). Kein Einfluss ergab sich für das Geschlecht von Spender und Empfänger, für die panel reactive Antikörper sowie die CMV-Konstellation. Im Folgenden sind wir der Frage nachgegangen, wie die möglichen identifizierten Einflussfaktoren gemeinsam die erneute Dialysepflichtigkeit beeinflussen. Dabei hat sich gezeigt, dass in der multivariaten Analyse keine der Kovariaten (Empfängeralter, HLA Score, Spenderalter, postmortale oder Lebendspende oder die Spenderproteinurie) die Überlebensdauer signifikant beeinflussen (Tabelle 16). Eine Tendenz kann man lediglich für das Spenderalter beschreiben (Tabelle 16).

Tabelle 16: Mittelwerte und Signifikanz der Kovariaten

Kovariaten	Mittelwert	Signifikanz
Empfängeralter in Jahren	53,6	0,9
Spenderalter in Jahren	57,7	0,11
HLA Score	3,2	0,18
Art der Organspende (LSP / PM)	0,2	0,29
Spenderproteinurie	0,3	0,92

## 5 Diskussion

Die Nierentransplantation ist heutzutage der Goldstandard in der Therapie der terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) und zeigt im Vergleich zur chronischen Dialysetherapie deutliche Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität, Überleben sowie der Ausbildung von Begleiterkrankungen [40, 93].

Aufgrund des weiterhin bestehenden Organmangels werden zunehmend neue Strategien entwickelt um den Pool an Spenderorganen zu erweitern, so werden die Kriterien für potentielle Spender zunehmend erweitert und bisherige absolute Ausschlusskriterien aufgeweicht [94].

Die Klassifizierung von Kadaverspenden erfolgt international in sogenannte Standard Criteria Donor (SCD, Kreatinin < 133 µmol/l) und Extended Criteria Donor (ECD, Spender > 60 Jahre mit mindestens 2 der folgenden Merkmale: Kreatinin >133 µmol/l, arterielle Hypertonie, Schlaganfall). Altersgrenzen für Organspender existieren nicht mehr. Um die Allokation von Organen älterer Spender zu erleichtern, wurde im Eurotransplant-Bereich das europäische Seniorenprogramm (ESP) aufgelegt. In den USA wurde 2014 zur Erweiterung des Organspendepools der Kidney Donor Risk Index (KDRI) / Kidney Donor Profil Index (KDPI) entwickelt [95], der eine Risikoabschätzung bei Extended Criteria Spendern erlaubt.

Auch die Kriterien zur Lebendspende wurden etwas erweitert. Neben den strengen rechtlichen Voraussetzungen, welche in Deutschland im Transplantationsgesetz (TPG) geregelt sind, galt lange die Blutgruppenkompatibilität als Voraussetzung. Doch auch diese einst klassische Barriere wurde mittlerweile relativiert und gar überwunden. So sind heute Patienten- und Organüberlebensraten bei ABO-inkompatiblen mit denen von ABO-kompatiblen Nierentransplantationen vergleichbar [96, 97]. Auch eine HLA-Inkompatibilität stellt keine Kontraindikation zur Transplantation dar, wobei Patienten- und Organüberlebensraten weiterhin niedriger sind als bei Transplantationen eines HLA-identischen Organs.

Entsprechend den Empfehlungen des Amsterdamer Forums sowie der EBPG gelten lediglich folgende Kontraindikationen für eine Lebendspende: Proteinurie >300mg/d, schwer einstellbare Hypertonie, psychische Erkrankungen, Drogenabusus, Diabetes mellitus, Schwangerschaft, Tumorerkrankungen, Alter < 18 Jahre, HIV- oder andere floride Infektionen und ein BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> [32, 98, 99].

Ziel dieser Arbeit ist es die Auswirkung einer Proteinurie des Spenderorgans auf das Organ- und Langzeitüberleben beim Empfänger zu untersuchen. Im Allgemeinen gilt eine Proteinurie > 300mg/d als absolute Kontraindikation zur Organtransplantation. Bei Proteinurien geringeren Ausmaßes ist die prognostische Bedeutung unklar.

In unserem Patientenkollektiv zeigten 92% (219) der Spenderorgane vor Transplantation einen den SCD Kriterien entsprechenden Kreatininwert kleiner gleich 133  $\mu\text{mol/l}$  und lediglich 8% (19) einen Kreatininwert größer 133  $\mu\text{mol/l}$ , also den ECD Kriterien entsprechend.

Nach Transplantation fällt beim Empfänger das Serumkreatinin auf hochnormale bis normale Werte ab. Vielfach können dabei bessere Werte erreicht werden als zuvor beim Organspender, sofern die transplantierte Niere keine strukturellen Schäden mitgebracht hat und die Kreatininerhöhung lediglich auf akuten Veränderungen im Zusammenhang mit dem Hirntod beruhte. Im weiteren Verlauf ist beim Empfänger ein akuter Wiederanstieg als Zeichen einer akuten Abstoßungsreaktion zu werten. Das beste nach der Transplantation erreichte Kreatinin gilt als guter Prädiktor für das langfristige Organüberleben [60].

Den oben beschriebenen Abfall der Kreatininwerte auf hochnormale bis normale Werte konnten wir anhand unseres Datensatzes bestätigen. Wir sahen darüber hinaus, dass zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung in der Regel der beste Wert noch nicht erreicht ist. So zeigte sich der Kreatininwert nach einem Jahr (Median 152  $\mu\text{mol/l}$ ) um 15,6% niedriger als bei Klinikentlassung (Median 180  $\mu\text{mol/l}$ ). Im weiteren Verlauf blieben die Kreatininwerte bis zum maximalen Beobachtungszeitpunkt weitgehend stabil.

Weiterhin konnten wir zeigen, dass bei später erneut dialysepflichtigen Patienten der Kreatininwert schon bei Krankenhausentlassung im Mittel (376,8  $\mu\text{mol/l}$ ) signifikant höher war als bei Patienten mit einem über den gesamten Beobachtungszeitraum funktionstüchtigen Transplantat (191,7  $\mu\text{mol/l}$ ).

Nach Ermittlung des Medians der Kreatininwerte nach Entlassung erfolgte die Unterteilung in zwei Gruppen (größer bzw. kleiner 205  $\mu\text{mol/l}$ ) um gruppenweise Vergleiche ziehen zu können. Hierbei zeigte sich, dass 62,9% der intakten Spenderorgane einen Kreatininwert <205  $\mu\text{mol/l}$ , während die erneut dialysepflichtigen Spenderorgane zu 80,7% einen Kreatininwert >205  $\mu\text{mol/l}$  aufwiesen. Somit ist das Risiko das Nierentransplantat frühzeitig zu verlieren bei Patienten mit einem Entlassungskreatinin > 205  $\mu\text{mol/l}$  knapp vierfach so hoch wie bei Patienten, deren Entlassungskreatinin <205  $\mu\text{mol/l}$  ist. Ein ähnlicher Unterschied zeigt sich auch nach

12 Monaten. Dies bestätigt abermals, dass sich ein erhöhter Kreatininwert negativ auf das Transplantat- und Patientenüberleben auswirkt.

In der Literatur ist man sich darüber einig, dass eine neuauftretende Proteinurie nach Transplantation einen negativen Einfluss auf das Transplantat- und Patientenüberleben hat und für eine sich neu entwickelnde Transplantatpathologie spricht. Deshalb ist ein konsequentes Monitoring der Proteinausscheidung nach Transplantation ein integraler Bestandteil der Nachsorge [57, 60, 100, 101].

Über die Auswirkung einer Proteinurie der Spenderorgane auf das Transplantat- und Patientenüberleben ist hingegen wenig bekannt. Bezüglich einer Proteinurie bei potentiellen Lebendspendern gibt es lediglich unterschiedliche Empfehlungen mit schwachem Evidenzlevel. So empfehlen die australischen „The Kidney Health Australia-Caring for Australasians with Renal Impairment (KHA-CARI) Guidelines“ [102] in Übereinstimmung mit den „European Renal Best Practice Guidelines on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care“ (ERBP) [32], dem „Amsterdam Forum on the Care of the live Kidney Donor“ [98] und der „UK Renal Association and British Transplant Society“ [103] Spender mit einer Proteinurie > 300mg/d nicht für die Lebendspende zuzulassen. Die Mikroalbuminurie wird von KHA-CARI und ERBP ebenfalls als Kontraindikation zur Lebendspende angesehen. Das Amsterdam Forum spricht hierzu keine Empfehlungen aus. Die UK Renal Association and British Transplant Society empfiehlt eine weitere Evaluation der Patienten mit Mikroalbuminurie. Die 2017 veröffentlichten „Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors“ geht noch weiter und empfiehlt bereits Lebendspendern mit einer Albuminausscheidung (albumin excretion rate – AER) > 100mg/d nicht als Spender zuzulassen. Für eine AER zwischen 30-100mg/d wird eine individualisierte Risikoabwägung empfohlen [104]. Die Empfehlungen zur Lebendspende wurden alle vor dem Hintergrund formuliert, dass die Spende dem Spender nicht schaden darf. Daher steht im Zentrum der Erwägungen die Frage, ob die Entfernung einer Niere verantwortbar ist, wenn der potentielle Spender bereits eine auffällige Urineiwissausscheidung hat. Dies erklärt, warum die Empfehlungen äußerst konservativ formuliert sind. Dies bedeutet nicht, dass man die Transplantation einer Niere mit einem gewissen Ausmaß an Proteinurie für den Empfänger für nicht vertretbar hält.

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit ist, ob eine Spendernierenproteinurie die Transplantatfunktion und damit das Transplantatüberleben beim Empfänger langfristig beeinträchtigt. Dabei wiesen fast alle proteinurischen Spender eine gering ausgeprägte Proteinurie (1+ im Urin-Stix) auf, eine ausgeprägtere Proteinurie wird ohnehin als Kontraindikation zur Organspende aufgefasst und kommt daher nahezu nicht vor.

Anhand unserer Daten konnten wir zeigen, dass sich die Nierenfunktion von proteinurischen und nicht proteinurischen Spendernieren nicht signifikant unterscheidet, so liegt der Median des Kreatinins nach einem Jahr für nicht proteinurische Spendernieren bei 155  $\mu\text{mol/l}$  und für proteinurische Spendernieren bei 136  $\mu\text{mol/l}$ . Auch zum maximalen Beobachtungszeitpunkt (im Median 22 Monate, Minimum 3, Maximum 64 Monate) liegt der Median bei Protein-negativen Spendernieren bei 144  $\mu\text{mol/l}$  und bei Protein-positiven Spendernieren bei 134,5  $\mu\text{mol/l}$  und ist somit ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. Entsprechendes zeigt sich auch bei der Betrachtung der GFR. Anhand dieser Ergebnisse scheint sich eine mäßig ausgeprägte Proteinurie bei Spenderorganen im Vergleich zu Protein negativen Spenderorganen nicht negativ auf die spätere Funktionsfähigkeit des Organs, gemessen anhand des Kreatininwertes und der GFR, auszuwirken.

Eine weitere wichtige Frage ist, ob eine Proteinurie der Spenderorgane zu einer erhöhten Proteinausscheidung nach Transplantation prädestiniert. Hierfür ergaben sich jedoch keine Hinweise. Die mittlere Proteinurie nach 1 Jahr bei Empfängern proteinurischer und nicht-proteinurischer Nieren unterschied sich nicht. In unserem Kollektiv wiesen 1 Jahr nach Transplantation von 164 Patienten insgesamt 4 eine Proteinurie von  $>3\text{g/d}$  auf. Von diesen hatten 2 Patienten Protein-negative Spendernieren und 2 Patienten Protein-positive Spendernieren erhalten. Somit ergibt sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko einer nephrotischen Proteinurie aufgrund einer Eiweißausscheidung vor der Nierenspende. Aufgrund der geringen Inzidenz einer Proteinurie  $>3\text{g/d}$  in unserem Patientenkollektiv sind zur Verifizierung unserer Ergebnis allerdings weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv notwendig, belastbare Schlüsse sind aus unseren Daten nicht zu ziehen.

Auch im Hinblick auf die von uns gewählten Studienendpunkte Tod oder erneute Dialysepflichtigkeit scheint eine Spenderproteinurie keinen signifikanten Einfluss zu haben. Alle diese Ergebnisse sind mit der notwendigen Zurückhaltung zu interpretieren, aufgrund von Fallzahlen und Dauer des Beobachtungszeitraums sind solche Effekte auf lange Sicht natürlich nicht völlig auszuschließen.

Die Funktionsprognose von Nierentransplantaten wird durch zahlreiche Rahmenbedingungen beeinflusst, unter denen die Spenderproteinurie immer nur ein Faktor unter mehreren sein kann. Daher war es wichtig, das Risikoprofil der in dieser Studie untersuchten Transplantationen adäquat abzubilden und in die Beurteilung einzubeziehen. Aus diesem Grund wurde eine Reihe bekannter Einflussfaktoren (Spenderalter, Empfängeralter, HLA-Score, aktuelle PRA, CMV Risikoklassen) erfasst und ihr Einfluss auf die Studienendpunkte gemeinsam mit der Spenderproteinurie in einer multivariaten Analyse untersucht.

Von den Einflussgrößen zeigte bei unseren Patienten lediglich das Spender- und das Empfängeralter einen signifikanten Einfluss auf das dialysefreie Organüberleben. Die HLA-Übereinstimmung und der Nachweis panel-reaktiver Antikörper hatten ebensowenig wie der CMV-Status einen nachweisbaren Einfluss auf das dialysefreie Überleben.

Ein Erklärungsansatz für die Bedeutung des Alters ist die bekannte Funktionseinschränkung der Niere beim älteren Menschen. Mit zunehmendem Alter nimmt die Nierenfunktion, gemessen an der Zahl der Nephrone, des glomerulären Volumens und der Gesamfiltrationsfläche, ab [105, 106].

Aufgrund dieser bekannten Funktionseinschränkung bleiben ältere Spenderorgane weniger lange funktionstüchtig als jüngere, die eine höhere Funktionsreserve aufweisen. Weiterhin ist bekannt, dass akute Tubulusläsionen, wie sie infolge einer Hypoxie, Ischämie oder im Rahmen von Organspende und Nierentransplantation entstehen können, in jungen Jahren komplett reversibel sind, während diese Reparaturvorgänge im Alter nicht mehr richtig funktionieren und eine komplette Erholung der Nierenfunktion unmöglich machen. Als Ursache der verminderten Regenerationsfähigkeit im Alter wird eine Abnahme der antioxidativen Kapazität oder eine Abnahme der Expression von Wachstumsfaktoren angenommen [107, 108]. Ferner besteht bei älteren Organ Spendern, zumindest bei postmortalen Spenden, häufig eine gewisse Komorbidität. Arterielle Hypertonie und Störungen der Glukosetoleranz führen oftmals nicht zu einer Ablehnung als postmortalem Spender, wenn im Rahmen der Spenderdiagnostik keine erkennbare Organschädigung vorliegt. Bei der postmortalen Organspende sind die Blutgruppenkompatibilität sowie das negative Cross-match, also die in-vitro Verträglichkeitsprobe, Voraussetzungen für die Transplantation. Darüber hinaus wird eine möglichst gute Übereinstimmung der HLA-Merkmale zwischen Spender und Empfänger angestrebt. In großen Fallserien wie der



collaborative transplant study (CTS) [109] ist gut zu belegen, dass die Langzeitprognose der Transplantation mit dem HLA-Match in Zusammenhang steht.

Diese Zusammenhänge lassen sich in sehr großen Patientenkollektiven – die CTS Studie berichtet über mehrere 100.000 Transplantationen – deutlich zeigen. Auf den einzelnen Patienten bezogen ist der Effekt deutlich kleiner. Es wird angestrebt, möglichst gute HLA-Matches zu erhalten. Hingegen ist es dennoch durchaus möglich und vertretbar, auch bei schlechtem Match zu transplantieren. Unsere Studie zeigt eine Tendenz, dass ein besseres Match die Prognose günstig beeinflusst. Die Größe der Patientengruppe reicht jedoch nicht aus, dies statistisch weiter zu belegen. Ähnliches gilt auch für die panel reactive Antibodies, die einen Hinweis auf die Wahrscheinlichkeit eines positiven Crossmatch vor Transplantation geben, letztlich aber bei negativem Crossmatch die Prognose des Patienten nur gering beeinflussen.

Ein möglicher Erklärungsansatz für eine sich nicht verstärkende Proteinurie könnte sein, dass es bei Kadaverspendern aufgrund der unmittelbar vor Todeseintritt bestehenden Stressreaktion zu einer verstärkten Proteinurie kommt, welche sich ebenfalls nach erfolgter Transplantation nicht verstärkt, sondern wieder normalisiert und dementsprechend keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat.

Aufgrund des bestehenden Organmangels wurde zur Vergrößerung des Spenderpools in der Vergangenheit auch das Spenderalter wissenschaftlich evaluiert. In der Literatur ist man sich weitestgehend einig, dass ein hohes Spenderalter zwar mit einem verkürzten Transplantatüberleben einhergehen kann, aber sich dennoch positiv auf das Patientenüberleben im Vergleich zur fortgesetzten Dialyse auswirkt [110-112]. Dementsprechend sehen auch die aktuellen Guidelines von EBPG und der UK Renal Association und der British Transplant Society ein hohes Spenderalter nicht mehr als Kontraindikation für eine Lebendspende an [103, 113]. Das Amsterdamer Forum hingegen setzt für die Durchführung einer Lebendnierenspende lediglich ein Mindestalter von 18 Jahren voraus, eine Grenze nach oben wird auch bei diesen Empfehlungen nicht definiert [98]. Die australischen KHA-CARI Guidelines sprechen diesbezüglich keine Empfehlungen aus.

Das Ergebnis dieser Arbeit lässt den Schluss zu, dass sich eine mild proteinurische Spenderniere nicht negativ auf das Patienten- und Transplantatüberleben auswirkt, was den Pool an Spenderorganen nochmals vergrößern könnte.

Um diese Hypothese verifizieren und auf Kausalität hin überprüfen zu können, bedarf es weiterer Studien, welche den Sachverhalt noch einmal mit einer größeren Studienpopulation und am besten in einem prospektiven Studiendesign beleuchten sollten, um so mögliche weitere Einflüsse aufzudecken.

### **5.1 Limitationen**

Die Limitationen dieser Studie ergeben sich aus der retrospektiven Datenerhebung. Da die Daten für die Analysen teilweise aus Formularen von Eurotransplant gewonnen wurden, hatte ich nicht die Möglichkeit fehlende Werte bei nicht Auffinden zu ergänzen oder bei den entsprechenden Patienten bzw. Spendern zu erfragen. Weiterhin könnte es sein, dass Daten von Eurotransplant fehlerhaft in die entsprechenden Formulare eingetragen wurden und ich diese in der Auswertung somit verschleppt habe. Des Weiteren ist das untersuchte Kollektiv mit 238 Patienten für manche Analysen nicht ausreichend groß um signifikante Ergebnisse nachweisen zu können. Auch die Goldstandard Methode zur Bestimmung der GFR kann fehlerhaft sein und nicht die tatsächliche GFR des Patienten wiedergeben.

Um die Thesen meiner Dissertation zu bestätigen wäre eine prospektive Studie wünschenswert um den Sachverhalt nochmals zu bestätigen.

## **6 Zusammenfassung**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass chronische Nierenerkrankungen weltweit nach wie vor eine sehr hohe Prävalenz und Inzidenz aufweisen. Die Anzahl niereninsuffizienter Patienten wird in Zukunft sogar noch weiter zunehmen. Neben den bekannten Nierenersatzverfahren HD und PD gibt es auch die Möglichkeit einer Nierentransplantation, welche heutzutage als Goldstandard in der Therapie der terminalen Niereninsuffizienz angesehen wird. Deshalb hat sich die Nierentransplantation innerhalb der letzten Jahrzehnte zu einem Routineeingriff für den Patienten entwickelt. Schwierigkeiten bereiten dem Patienten lediglich das knappe Organangebot und die dementsprechend lange Wartezeit. Um die vorhandenen Organe möglichst perfekt unter den potentiellen Empfängern aufzuteilen, werden verschiedene Kriterien beachtet, nach denen die Empfänger ausgewählt werden. Dabei wurde lange Zeit nur zwischen SCD und ECD unterschieden, wobei für die Zuordnung v.a. das Serumkreatinin und das Alter ausschlaggebend waren. Mittlerweile

gibt es neben den zahlreichen Sonderprogrammen der einzelnen Transplantationsorganisationen auch den Kidney Donor Risk Index (KDRI) und den Kidney Donor Profil Index (KDPI), welche durch 10 spenderspezifische Faktoren eine präzisere und graduell messbare Unterteilung der Spenderorganqualität zulässt.

Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob sich eine Proteinurie der Nierenspenderorgane negativ auf das Patienten- und Transplantatüberleben auswirkt. Gerade bei milde ausgeprägten Proteinurien (einfach positiv im Urinstix beim Organspender) besteht noch Unsicherheit, ob sich dies auf die Prognose beim Organempfänger auswirkt. Proteinurien höheren Ausmaßes stellen in der Regel Kontraindikationen zur Organspende dar.

Die Basis dieser Arbeit stellt eine retrospektive Studie am Klinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg dar mit insgesamt 238 Patienten, die sich im Zeitraum von 2007 bis 2010 am Universitätsklinikum Halle (Saale) einer Nierentransplantation unterzogen haben.

Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigen, dass sich eine Spendernierenproteinurie nicht negativ auf das Patienten- und Transplantatüberleben auswirkt.

Bei Betrachtung der GFR konnten wir ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Nierenfunktion zwischen proteinurischen und nicht proteinurischen Spenderorganen feststellen.

Weiterhin konnten wir feststellen, dass sich eine Proteinurie der Spenderorgane nicht negativ auf die Verlaufsproteinurie nach erfolgter Transplantation auswirkt.

Auf Grund dieser neuen Ergebnisse besteht nun mehr Entscheidungssicherheit für die Organakzeptanz, wenn ein potentieller postmortaler Spender vor Organentnahme eine milde Proteinurie aufweist. Hierdurch könnte sich der Spenderpool etwas vergrößern. Somit könnte man noch mehr Patienten zu einem Leben mit mehr Lebensqualität verhelfen. Hinsichtlich der Lebendspende ist hingegen stets das Wohl des potentiellen Spenders zu beachten. Daher sollte eine milde Proteinurie in der Regel weiter als Kontraindikation zur Lebendspende betrachtet werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Levey, A.S., et al., *National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Ann Intern Med, 2003. 139(2): p. 137-47.
2. National Kidney, F., *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Am J Kidney Dis, 2002. 39(2 Suppl 1): p. S1-266.
3. Jha, V., et al., *Chronic kidney disease: global dimension and perspectives*. Lancet, 2013. 382(9888): p. 260-72.
4. Engelgau, M.M. and World Bank., *Capitalizing on the demographic transition : tackling noncommunicable diseases in South Asia*. 2011, Washington, D.C.: World Bank. xviii, 184 p.
5. Hallan, S.I. and B.E. Vikse, *Relationship between chronic kidney disease prevalence and end-stage renal disease risk*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2008. 17(3): p. 286-91.
6. Ayodele, O.E. and C.O. Alebiosu, *Burden of chronic kidney disease: an international perspective*. Adv Chronic Kidney Dis, 2010. 17(3): p. 215-24.
7. Jha, V., *End-stage renal care in developing countries: the India experience*. Ren Fail, 2004. 26(3): p. 201-8.
8. Kearney, P.M., et al., *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data*. Lancet, 2005. 365(9455): p. 217-23.
9. Shaw, J.E., R.A. Sicree, and P.Z. Zimmet, *Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030*. Diabetes Res Clin Pract, 2010. 87(1): p. 4-14.
10. Hsu, C.Y., et al., *Body mass index and risk for end-stage renal disease*. Ann Intern Med, 2006. 144(1): p. 21-8.
11. Iseki, K., et al., *Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort*. Kidney Int, 2004. 65(5): p. 1870-6.
12. Barnes, P.M., et al., *Complementary and alternative medicine use among adults and children : United States, 2007*. National health statistics reports. 2008, Hyattsville, MD: Dept. of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. 24 p.

13. Coca, S.G., S. Singanamala, and C.R. Parikh, *Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis*. *Kidney Int*, 2012. 81(5): p. 442-8.
14. Chawla, L.S., et al., *The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease*. *Kidney Int*, 2011. 79(12): p. 1361-9.
15. Thakar, C.V., et al., *Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011. 6(11): p. 2567-72.
16. Martins, D., et al., *The association of poverty with the prevalence of albuminuria: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. *Am J Kidney Dis*, 2006. 47(6): p. 965-71.
17. White, S.L., et al., *How can we achieve global equity in provision of renal replacement therapy?* *Bull World Health Organ*, 2008. 86(3): p. 229-37.
18. Coresh, J., et al., *Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey*. *Am J Kidney Dis*, 2003. 41(1): p. 1-12.
19. Coresh, J., et al., *Prevalence of chronic kidney disease in the United States*. *JAMA*, 2007. 298(17): p. 2038-47.
20. Hallan, S.I., et al., *International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk*. *J Am Soc Nephrol*, 2006. 17(8): p. 2275-84.
21. Lozano, R., et al., *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. *Lancet*, 2012. 380(9859): p. 2095-128.
22. Rajapurkar, M.M., et al., *What do we know about chronic kidney disease in India: first report of the Indian CKD registry*. *BMC Nephrol*, 2012. 13: p. 10.
23. Zhang, L., et al., *Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey*. *Lancet*, 2012. 379(9818): p. 815-22.
24. Feehally, J., *Ethnicity and renal disease*. *Kidney Int*, 2005. 68(1): p. 414-24.
25. Organtransplantation, D.S., *Niere – Warteliste und Vermittlung*. 2013.
26. Pastan, S. and J. Bailey, *Dialysis therapy*. *N Engl J Med*, 1998. 338(20): p. 1428-37.

27. Converse, R.L., Jr., et al., *Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis-induced hypotension*. J Clin Invest, 1992. 90(5): p. 1657-65.
28. Meier-Kriesche, H.U., et al., *Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era*. Am J Transplant, 2004. 4(3): p. 378-83.
29. Kalble, T., et al., *EAU guidelines on renal transplantation*. Eur Urol, 2005. 47(2): p. 156-66.
30. Hariharan, S., et al., *Risk factors for renal allograft survival from older cadaver donors*. Transplantation, 1997. 64(12): p. 1748-54.
31. Organtransplantation, D.S., *Nierentransplantation*. 2013.
32. Abramowicz, D., et al., *European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care*. Nephrol Dial Transplant, 2015. 30(11): p. 1790-7.
33. Freitas, M.C., *Kidney transplantation in the US: an analysis of the OPTN/UNOS registry*. Clin Transpl, 2011: p. 1-16.
34. Gallon, L.G., J.R. Leventhal, and D.B. Kaufman, *Pretransplant evaluation of renal transplant candidates*. Semin Nephrol, 2002. 22(6): p. 515-25.
35. Kasiske, B.L. and D. Klinger, *Cigarette smoking in renal transplant recipients*. J Am Soc Nephrol, 2000. 11(4): p. 753-9.
36. Ojo, A.O., et al., *Long-term survival in renal transplant recipients with graft function*. Kidney Int, 2000. 57(1): p. 307-13.
37. Rigatto, C., et al., *Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease*. J Am Soc Nephrol, 2002. 13(4): p. 1084-90.
38. Kasiske, B.L., et al., *Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients*. American Society of Transplantation. J Am Soc Nephrol, 2000. 11 Suppl 15: p. S1-86.
39. Meier-Kriesche, H.U. and B. Kaplan, *Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis*. Transplantation, 2002. 74(10): p. 1377-81.

40. Wolfe, R.A., et al., *Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant*. N Engl J Med, 1999. 341(23): p. 1725-30.
41. Eurotransplant, *Annual Report 2013*. 2013.
42. Transplant, N.B.a., *UK statistics for Organ Donation and Transplantation*. 2014.
43. Steinberg, D., *An "opting in" paradigm for kidney transplantation*. Am J Bioeth, 2004. 4(4): p. 4-14.
44. McCullough, K.P., et al., *Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1998-2007: access for patients with diabetes and end-stage renal disease*. Am J Transplant, 2009. 9(4 Pt 2): p. 894-906.
45. (BAG), B.f.G., *Zahlen und Fakten zu Nierentransplantationen*. 2013.
46. NHS, B.a.T., *Organ Donation and Transplantation Activity Data: UNITED KINGDOM*. 2013.
47. Dean, P.G., et al., *Wound-healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus*. Transplantation, 2004. 77(10): p. 1555-61.
48. Humar, A., et al., *Are wound complications after a kidney transplant more common with modern immunosuppression?* Transplantation, 2001. 72(12): p. 1920-3.
49. Osman, Y., et al., *Vascular complications after live donor renal transplantation: study of risk factors and effects on graft and patient survival*. J Urol, 2003. 169(3): p. 859-62.
50. Schwarz, A., et al., *Safety and adequacy of renal transplant protocol biopsies*. Am J Transplant, 2005. 5(8): p. 1992-6.
51. Karam, G., et al., *Ureteral necrosis after kidney transplantation: risk factors and impact on graft and patient survival*. Transplantation, 2004. 78(5): p. 725-9.
52. Lechevallier, E., et al., *[Outcome of kidney transplants with multiple arteries]*. Prog Urol, 1995. 5(3): p. 370-6.
53. Adams, J., et al., *Renal transplantation in small children--a comparison between surgical procedures*. Eur Urol, 2001. 40(5): p. 552-6.

54. Karam, G., et al., *Late ureteral stenosis following renal transplantation: risk factors and impact on patient and graft survival*. Am J Transplant, 2006. 6(2): p. 352-6.
55. Faenza, A., et al., *Ureteral stenosis after kidney transplantation. A study on 869 consecutive transplants*. Transpl Int, 1999. 12(5): p. 334-40.
56. Ohba, K., et al., *Clinicopathological study of vesicoureteral reflux (VUR)-associated pyelonephritis in renal transplantation*. Clin Transplant, 2004. 18 Suppl 11: p. 34-8.
57. Woo, Y.M., et al., *The advanced age deceased kidney donor: current outcomes and future opportunities*. Kidney Int, 2005. 67(6): p. 2407-14.
58. Quiroga, I., et al., *Major effects of delayed graft function and cold ischaemia time on renal allograft survival*. Nephrol Dial Transplant, 2006. 21(6): p. 1689-96.
59. Terasaki, P.I. and M. Ozawa, *Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial*. Am J Transplant, 2004. 4(3): p. 438-43.
60. Hariharan, S., et al., *Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival*. Kidney Int, 2002. 62(1): p. 311-8.
61. Ugarte, R., et al., *Excellent outcomes after transplantation of deceased donor kidneys with high terminal creatinine and mild pathologic lesions*. Transplantation, 2005. 80(6): p. 794-800.
62. Hariharan, S., et al., *Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996*. N Engl J Med, 2000. 342(9): p. 605-12.
63. Gondos, A., et al., *Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes*. Transplantation, 2013. 95(2): p. 267-74.
64. Peeters, P. and R. Vanholder, *Therapeutic interventions favorably influencing delayed and slow graft function in kidney transplantation: mission impossible?* Transplantation, 2008. 85(7 Suppl): p. S31-7.
65. Nankivell, B.J. and J.R. Chapman, *Chronic allograft nephropathy: current concepts and future directions*. Transplantation, 2006. 81(5): p. 643-54.
66. Yarlagadda, S.G., et al., *Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis*. Nephrol Dial Transplant, 2009. 24(3): p. 1039-47.



67. Feucht, H.E., *Complement C4d in graft capillaries -- the missing link in the recognition of humoral alloreactivity*. Am J Transplant, 2003. 3(6): p. 646-52.
68. Tomasoni, S., G. Remuzzi, and A. Benigni, *Allograft rejection: acute and chronic studies*. Contrib Nephrol, 2008. 159: p. 122-34.
69. Kuypers, D.R., *Immunosuppressive drug therapy and subclinical acute renal allograft rejection: impact and effect*. Transplantation, 2008. 85(7 Suppl): p. S25-30.
70. Gloor, J., et al., *The spectrum of antibody-mediated renal allograft injury: implications for treatment*. Am J Transplant, 2008. 8(7): p. 1367-73.
71. Cornell, L.D., R.N. Smith, and R.B. Colvin, *Kidney transplantation: mechanisms of rejection and acceptance*. Annu Rev Pathol, 2008. 3: p. 189-220.
72. Solez, K., et al., *Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions*. Am J Transplant, 2008. 8(4): p. 753-60.
73. Solez, K., et al., *Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN')*. Am J Transplant, 2007. 7(3): p. 518-26.
74. Birkeland, S.A. and H.H. Storm, *Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: a population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors*. Transplantation, 2002. 74(10): p. 1409-13.
75. Foley, R.N., P.S. Parfrey, and M.J. Sarnak, *Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease*. Am J Kidney Dis, 1998. 32(5 Suppl 3): p. S112-9.
76. Knoll, G.A., *Kidney transplantation in the older adult*. Am J Kidney Dis, 2013. 61(5): p. 790-7.
77. Matas, A.J., et al., *OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: kidney*. Am J Transplant, 2013. 13 Suppl 1: p. 11-46.
78. Rao, P.S. and A. Ojo, *The alphabet soup of kidney transplantation: SCD, DCD, ECD--fundamentals for the practicing nephrologist*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. 4(11): p. 1827-31.
79. Haraldsson, B., J. Nystrom, and W.M. Deen, *Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria*. Physiol Rev, 2008. 88(2): p. 451-87.

80. Li, C. and R.M. Jackson, *Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury*. Am J Physiol Cell Physiol, 2002. 282(2): p. C227-41.
81. D'Cunha, P.T., R. Parasuraman, and K.K. Venkat, *Rapid resolution of proteinuria of native kidney origin following live donor renal transplantation*. Am J Transplant, 2005. 5(2): p. 351-5.
82. Artz, M.A., et al., *Time course of proteinuria after living-donor kidney transplantation*. Transplantation, 2003. 76(2): p. 421-3.
83. Shamseddin, M.K. and G.A. Knoll, *Posttransplantation proteinuria: an approach to diagnosis and management*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. 6(7): p. 1786-93.
84. Roodnat, J.I., et al., *Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival*. Transplantation, 2001. 72(3): p. 438-44.
85. Sancho, A., et al., *Risk factors and prognosis for proteinuria in renal transplant recipients*. Transplant Proc, 2007. 39(7): p. 2145-7.
86. Fernandez-Fresnedo, G., et al., *Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation*. Nephrol Dial Transplant, 2004. 19 Suppl 3: p. iii47-51.
87. Perkovic, V., et al., *The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis*. PLoS Med, 2008. 5(10): p. e207.
88. Halimi, J.M., et al., *Respective predictive role of urinary albumin excretion and nonalbumin proteinuria on graft loss and death in renal transplant recipients*. Am J Transplant, 2007. 7(12): p. 2775-81.
89. Fernandez-Fresnedo, G., et al., *The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients*. Transplantation, 2002. 73(8): p. 1345-8.
90. Uchida, J., et al., *Low-grade albuminuria reduction with angiotensin II type 1 receptor blocker in renal transplant recipients*. J Nephrol, 2011. 24(4): p. 515-21.
91. Klahr, S., et al., *The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. N Engl J Med, 1994. 330(13): p. 877-84.

92. Weiß, C., *Basiswissen Medizinische Statistik*, in *Springer-Lehrbuch*. 2010, Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg.
93. Neipp, M., S. Jackobs, and J. Klempnauer, *Renal transplantation today*. *Langenbecks Arch Surg*, 2009. 394(1): p. 1-16.
94. Maggiore, U., et al., *Strategies to increase the donor pool and access to kidney transplantation: an international perspective*. *Nephrol Dial Transplant*, 2015. 30(2): p. 217-22.
95. Lee, A.P. and D. Abramowicz, *Is the Kidney Donor Risk Index a step forward in the assessment of deceased donor kidney quality?* *Nephrol Dial Transplant*, 2015. 30(8): p. 1285-90.
96. Genberg, H., et al., *ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a 3-year follow-up*. *Transplantation*, 2008. 85(12): p. 1745-54.
97. Takahashi, K., et al., *Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan*. *Am J Transplant*, 2004. 4(7): p. 1089-96.
98. Delmonico, F. and S. Council of the Transplantation, *A Report of the Amsterdam Forum On the Care of the Live Kidney Donor: Data and Medical Guidelines*. *Transplantation*, 2005. 79(6 Suppl): p. S53-66.
99. Levey, A.S., et al., *Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease*. *Am J Kidney Dis*, 1998. 32(5): p. 853-906.
100. Amer, H. and F.G. Cosio, *Significance and management of proteinuria in kidney transplant recipients*. *J Am Soc Nephrol*, 2009. 20(12): p. 2490-2.
101. Myslak, M., et al., *Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pre-transplant*. *Am J Transplant*, 2006. 6(7): p. 1660-5.
102. Boudville, N., J. Kanellis, and Cari, *The CARI guidelines. Donors at risk: proteinuria*. *Nephrology (Carlton)*, 2010. 15 Suppl 1: p. S106-10.
103. Andrews, P.A., et al., *Summary of the British Transplantation Society/Renal Association U.K. guidelines for living donor kidney transplantation*. *Transplantation*, 2012. 93(7): p. 666-73.

104. Lentine, K.L., et al., *Summary of Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors*. Transplantation, 2017. 101(8): p. 1783-1792.
105. Nyengaard, J.R. and T.F. Bendtsen, *Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man*. Anat Rec, 1992. 232(2): p. 194-201.
106. Hughson, M., et al., *Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight*. Kidney Int, 2003. 63(6): p. 2113-22.
107. Percy, C.J., D. Power, and G.C. Gobe, *Renal ageing: changes in the cellular mechanism of energy metabolism and oxidant handling*. Nephrology (Carlton), 2008. 13(2): p. 147-52.
108. Schmitt, R. and L.G. Cantley, *The impact of aging on kidney repair*. Am J Physiol Renal Physiol, 2008. 294(6): p. F1265-72.
109. Opelz, G., et al., *HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study*. Rev Immunogenet, 1999. 1(3): p. 334-42.
110. Young, A., et al., *Health outcomes for living kidney donors with isolated medical abnormalities: a systematic review*. Am J Transplant, 2008. 8(9): p. 1878-90.
111. Segev, D.L., et al., *Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation*. JAMA, 2010. 303(10): p. 959-66.
112. Dols, L.F., W. Weimar, and J.N. Ijzermans, *Long-term consequences of kidney donation*. N Engl J Med, 2009. 360(22): p. 2371-2; author reply 2372.
113. Dudley, C. and P. Harden, *Renal Association Clinical Practice Guideline on the assessment of the potential kidney transplant recipient*. Nephron Clin Pract, 2011. 118 Suppl 1: p. c209-24.

## 8 Thesen

1. Chronische Nierenerkrankungen haben weltweit gesehen eine sehr hohe Prävalenz, wobei die Inzidenz durch Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas in Zukunft sogar noch weiter zunehmen könnte.
2. Goldstandard in der Therapie der terminalen Niereninsuffizienz ist die Nierentransplantation.
3. Nachdem die Nierentransplantation zu einem Routineeingriff für den Patienten geworden ist, wird heutzutage vor allem das knappe Organangebot zu einer Schwierigkeit.
4. Weder das Empfängergeschlecht, noch der HLA-Score, die aktuellen PRAs und die CMV-Risikoklassen haben einen signifikanten Einfluss auf das dialysefreie Überleben.
5. Sowohl das Spenderalter, wie auch das Empfängeralter haben einen signifikanten Einfluss auf das Patientenüberleben und die Transplantatfunktion.
6. Nach einer Lebendspende ist die Prognose für den Empfänger insgesamt besser, als bei postmortalen Spenden.
7. Eine Spendernierenproteinurie hat keinen Einfluss auf die Verlaufparameter Kreatinin und eGFR.
8. Eine Spendernierenproteinurie hat keinen Einfluss auf die Proteinausscheidung nach erfolgter Transplantation.
9. Eine Spendernierenproteinurie hat keinen signifikanten Einfluss auf das Patientenüberleben und die Transplantatfunktion.

## **Anhang**

### **Lebenslauf**

#### **PERSÖNLICHE DATEN**

Name	David Valentin Maria Schneider
Geburtsdatum / Ort	11.02.1986 in Mannheim
Nationalität	Deutsch

#### **KLINISCHE AUSBILDUNG**

07/2018 – 05/2020	Klinik für Innere Medizin – Dr. med. H. Spangenberg, Luzerner Kantonsspital (Wolhusen), Schweiz (Oberarzt)
05/2015 – 05/2018	Klinik für Innere Medizin - Prof. Dr. med. Verena Briner / Prof. Dr. med. Christoph Henzen, Luzerner Kantonsspital (Luzern), Schweiz (Assistenzarzt)

#### **PRAKTISCHES JAHR**

03/2014	Klinik f. Hals- Nasen- Ohrenheilkunde, Kopf- u. Halschirurgie, Prof. Dr. med. habil. Stefan Plontke,, Universitätsklinikum Halle (Saale)
12/2013	Orthopädie / Traumatologie - Dr. med. Andreas Remiger, Kantonsspital Nidwalden
08/2013	Innere Medizin - Prof. Dr. med. Thilo Andus, Krankenhaus Bad Cannstatt, Klinikum Stuttgart

#### **AUSBILDUNG**

13.11.2014	Staatsexamen Humanmedizin Universität Halle
2008 – 2014	Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg
2007 – 2008	Technischer Assistent i. d. Medizin, MTLA, Klinikum Stuttgart
30.06.2006	Abitur am Albrecht-Leo-Merz Gymnasium, Stuttgart

## **Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 15 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## **Erklärung über Wahrheitsgehalt und frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, dass es keine früheren Promotionsversuche gegeben hat. Die vorliegende Arbeit ist der erste Promotionsversuch, der von mir unternommen wird.

Ich erkläre zudem, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift



## **Danksagung**

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. M. Girndt für die Überlassung dieses interessanten Themas wie auch für die Bereitschaft zur Übernahme der Betreuung bedanken.

Von Herzen danken möchte ich meinen Eltern, die mir mit zuverlässiger, großzügiger und immer verständnisvoller Unterstützung und Förderung meinen Weg bis heute ermöglicht haben. Ich werde diese liebevolle Fürsorge nicht vergessen.

Besonders danken möchte ich auch meinen Bruder Carl Christoph, welcher mir bei Fragen oder Unklarheiten immer zur Verfügung stand.

Außerdem möchte ich meinem Bruder Philipp danken, der mir immer mit Geduld, Motivation und moralischer Unterstützung zur Seite stand.