

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie

des Virchow-Klinikums

der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Auswirkung von nichtimmunologischen
Empfängerfaktoren auf das
Transplantat- und Patientenüberleben bei
der Nierentransplantation**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Ingmar Leif Kappel
aus Berlin

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. A. Pascher
2. Prof. Dr. med. J. Pratschke
3. Priv.-Doz. Dr. med. A. Kahl

Datum der Promotion: 23.06.2013

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	IX
Zusammenfassung	XI
Summary	XIII
1 Einleitung	1
1.1 Prävalenz und Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz.....	1
1.2 Therapieformen bei chronischer Niereninsuffizienz.....	2
1.3 Wartezeit in Deutschland.....	4
1.4 Warteliste.....	5
1.4.1 Eurotransplant Kidney Allocating System (ETKAS).....	5
1.4.2 Eurotransplant Senior Program (ESP).....	5
1.5 Evaluation eines Lebendnierenspenders.....	6
1.6 Komplikationen bei der Nierentransplantation.....	7
1.7 Nierenentnahme bei der postmortalen Spende.....	7
1.7.1 Transplantatkonservierung.....	7
1.7.2 Konservierungszeit und Perfusionslösung.....	8
1.7.3 Rechtliche Grundlagen (Transplantationsgesetz).....	9
1.8 Empfängerfaktoren.....	9
2 Fragestellung	11
3 Material und Methoden	13
3.1 Patienten.....	13
3.2 Untersuchte nichtimmunologische Empfängerfaktoren.....	13
3.3 Datenerfassung.....	14
3.3.1 Aufbau der NTX-Datenbank.....	14
3.3.1.1 Hauptmenü.....	14
3.3.1.2 Beispiel eines Eingabefeldes (Evaluation).....	15
3.3.1.3 Aufbau der Untermenüs.....	16
3.3.1.4 Erhobene Patientendaten.....	17
3.4 Statistik.....	19
4 Ergebnisse	21
4.1 Patientenkollektiv.....	21

4.2	Empfängeralter	21
4.2.1	Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Alter	22
4.2.2	Patientenüberleben in Abhängigkeit vom Alter	23
4.3	Empfängergeschlecht	24
4.3.1	Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Empfängergeschlecht.....	24
4.3.2	Patientenüberleben in Abhängigkeit vom Empfängergeschlecht.....	25
4.4	Body Mass Index (BMI).....	26
4.4.1	Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom BMI.....	27
4.4.2	Patientenüberleben in Abhängigkeit vom BMI	28
4.4.3	Tabellarische Übersicht	29
4.5	Herz-Kreislaufkrankungen	29
4.5.1	Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Herz-Kreislaufkrankungen.....	29
4.5.2	Patientenüberleben in Abhängigkeit von Herz-Kreislaufkrankungen.....	31
4.6	Arteriosklerose	32
4.6.1	Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Arteriosklerose.....	32
4.6.2	Patientenüberleben in Abhängigkeit von Arteriosklerose	34
4.7	Hypertonus	35
4.7.1	Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Hypertonus.....	35
4.7.2	Patientenüberleben in Abhängigkeit von Hypertonus	36
4.8	Fettstoffwechselstörungen.....	37
4.8.1	Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Fettstoffwechselstörungen	37
4.8.2	Patientenüberleben in Abhängigkeit von Fettstoffwechselstörungen	38
4.9	Dialysedauer/Wartezeit	39
4.9.1	Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Dialysedauer	39
4.9.2	Patientenüberleben in Abhängigkeit von der Dialysedauer	40
4.10	Typ der Grunderkrankung	41
4.10.1	Glomerulonephritiden.....	41
4.10.1.1	Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Glomerulonephritiden	41
4.10.1.2	Patientenüberleben in Abhängigkeit von Glomerulonephritiden	42
4.10.2	Zystische Nierenerkrankungen	44
4.10.2.1	Transplantatüberleben in Abhängigkeit von zystischen Nierenerkrankungen .	44
4.10.2.2	Patientenüberleben in Abhängigkeit von zystischen Nierenerkrankungen	45
4.10.3	Interstitiell-toxische Nierenerkrankungen	45

4.10.3.1	Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Interstitiell-toxischen Nierenerkrankungen.....	45
4.10.3.2	Patientenüberleben in Abhängigkeit von Interstitiell-toxischen Nierenerkrankungen.....	46
4.11	Periphere Neuropathie.....	48
4.11.1	Transplantatüberleben in Abhängigkeit von peripherer Neuropathie.....	48
4.11.2	Patientenüberleben in Abhängigkeit von peripherer Neuropathie.....	49
4.12	Sekundärer Hyperparathyreoidismus.....	49
4.12.1	Transplantatüberleben in Abhängigkeit von sekundärem Hyperparathyreoidismus.....	49
4.12.2	Patientenüberleben in Abhängigkeit von sekundärem Hyperparathyreoidismus..	51
5	Diskussion.....	55
5.1	Empfängeralter.....	55
5.2	Geschlecht.....	56
5.3	Body Mass Index.....	57
5.4	Herz-Kreislaufkrankungen.....	58
5.5	Arteriosklerose.....	58
5.6	Hypertonus.....	59
5.7	Fettstoffwechselstörungen.....	60
5.8	Dialysedauer.....	61
5.9	Typ der Grunderkrankung.....	61
5.10	Periphere Neuropathie.....	63
5.11	Sekundärer Hyperparathyreoidismus.....	64
	Literaturverzeichnis.....	66
	Widmung.....	82
	Erklärung an Eides Statt.....	84
	Lebenslauf.....	86

Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under curve
AZ	Allgemeinzustand
CAPD	kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse
CMV	Zytomegalie-Virus
CT	Computertomografie
CTD	chronische Transplantatdysfunktion
EBV	Epstein-Barr-Virus
ED	Erstdiagnose
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
Et al.	et alii / aliae
Etc.	et cetera
EZ	Ernährungszustand
FFP	Fresh-Frozen-Plasma
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HA	Humanalbumin
HBC	Hepatitis C Virus
HBV	Hepatitis B Virus
HD	Hämodialyse
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen

HTK-Lösung	Histidin-Tryptophan-Kaliumhydrogen-2-Ketoglutarat-Lösung
ID	Identifikationsnummer
IQR	Interquartilsabstand
IST	Intensivstation
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KHK	koronale Herzkrankheit
KIZ	kalte Ischämiezeit
MDRD	Modification of Diet in Renal Diseases Study Group
MRT	Magnetresonanztomographie
NL	Niederlande
OP	Operation
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionen-Aktivität
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standardabweichung
SDD	selektive Darmdekontamination
TBC	Tuberkulose
TK	Thrombozyten-Konzentrat
TX	Transplantat
UW-Lösung	University of Wisconsin-Lösung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Prävalenz und Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz in Deutschland in den Jahren 1995 und 2005 (modifiziert nach Frei [4])	1
Abbildung 2:	Anteil (%) der Patienten in den verschiedenen Verfahren für chronische Nierenersatztherapie 2005 (modifiziert nach Quasi Niere Bericht 2006 - 2007 [6]).....	2
Abbildung 3:	Transplantatüberleben im ersten postoperativen Jahr.. A: Lebendnierenspende B: Postmortale Nierenspende [10].....	3
Abbildung 4:	Anzahl der Patienten, die in Deutschland auf eine neue Niere warten [14]	5
Abbildung 5:	Hauptmenü der NTX-Datenbank	15
Abbildung 6:	Beispiel eines Eingabefeldes.....	15
Abbildung 7:	Histogramm des Empfängeralters.....	21
Abbildung 8:	Kastengrafik und Grenzwertoptimierungskurve (Alter/Transplantatüberleben).....	22
Abbildung 9:	Kastengrafik und Grenzwertoptimierungskurve (Alter/Patientenüberleben) ...	23
Abbildung 10:	Balkendiagramm (Empfängergeschlecht und Transplantatüberleben).....	24
Abbildung 11:	Balkendiagramm (Empfängergeschlecht und Patientenüberleben).....	25
Abbildung 12:	Kaplan-Meier-Kurven (Empfängergeschlecht/Patientenüberleben).....	26
Abbildung 13:	Histogramm des BMI.....	27
Abbildung 14:	Kastengrafik und Grenzwertoptimierungskurve (BMI/Transplantatüberleben)	27
Abbildung 15:	Kastengrafik und Grenzwertoptimierungskurve (BMI/Patientenüberleben)....	28
Abbildung 16:	Balkendiagramm (Kardiovaskuläre Vorerkrankung und Transplantationserfolg)	30
Abbildung 17:	Kaplan-Meier-Kurven (Kardiovaskuläre Vorerkrankung/Transplantatüberleben).....	30
Abbildung 18:	Balkendiagramm (Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Patientenüberleben).....	31
Abbildung 19:	Kaplan-Meier-Kurven (Kardiovaskuläre Vorerkrankung/Patientenüberleben)	32
Abbildung 20:	Balkendiagramm (Arteriosklerose/Transplantatüberleben).....	33
Abbildung 21:	Kaplan-Meier-Kurven (Arteriosklerose/Transplantatüberleben).....	33
Abbildung 22:	Balkendiagramm (Arteriosklerose/Patientenüberleben).....	34
Abbildung 23:	Kaplan-Meier-Kurven (Arteriosklerose/Patientenüberleben).....	35
Abbildung 24:	Kaplan-Meier-Kurven (Hypertonus/Transplantatüberleben).....	36
Abbildung 25:	Kaplan-Meier-Kurven (Hypertonus/Patientenüberleben).....	37

Abbildung 26:	Kaplan-Meier-Kurven (Fettstoffwechselstörungen/Transplantatüberleben)	38
Abbildung 27:	Kaplan-Meier-Kurven (Fettstoffwechselstörungen/Patientenüberleben)	39
Abbildung 28:	Kastengrafik und Grenzwertoptimierungskurve (Dialysedauer/Transplantatüberleben)	39
Abbildung 29:	Kastengrafik und Grenzwertoptimierungskurve (Dialysedauer/Patientenüberleben)	40
Abbildung 30:	Balkendiagramm (Glomerulonephritiden/Transplantaterfolg)	41
Abbildung 31:	Kaplan-Meier-Kurven (Glomerulonephritiden/Transplantaterfolg)	42
Abbildung 32:	Balkendiagramm (Glomerulonephritiden/Patientenüberleben)	43
Abbildung 33:	Kaplan-Meier-Kurven (Glomerulonephritiden/Patientenüberleben)	43
Abbildung 34:	Kaplan-Meier-Kurven (Glomerulonephritiden/Transplantatüberleben)	44
Abbildung 35:	Balkendiagramm (Interstitiell-toxische Nierenerkrankungen/Transplantaterfolg)	46
Abbildung 36:	Balkendiagramm (Interstitiell-toxische Nierenerkrankungen/Patientenüberleben)	47
Abbildung 37:	Kaplan-Meier-Kurven (Interstitiell-toxische Nierenerkrankungen/Patientenüberleben)	47
Abbildung 38:	Kaplan-Meier-Kurven (Periphere Neuropathie/Transplantatüberleben)	48
Abbildung 39:	Kaplan-Meier-Kurven (Periphere Neuropathie/Patientenüberleben)	49
Abbildung 40:	Balkendiagramm (Sek. Hyperparathyreoidismus/Transplantaterfolg)	50
Abbildung 41:	Kaplan-Meier-Kurven (Sek. Hyperparathyreoidismus/Transplantaterfolg)	51
Abbildung 42:	Balkendiagramm (Sek. Hyperparathyreoidismus/Patientenüberleben)	52
Abbildung 43:	Kaplan-Meier-Kurven (Sek. Hyperparathyreoidismus/Patientenüberleben)	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nachteile von Dialyse und Nierentransplantation (modifiziert nach Hillebrand [13]).....	4
Tabelle 2: Kontraindikationen der Nierentransplantation (modifiziert nach Risler [20]).....	6
Tabelle 3: Chirurgische Komplikationen der Nierentransplantation (modifiziert nach Risler [20])	7
Tabelle 4: Modifikationen der Perfusionslösungen zur Verbesserung der Reperfusion (modifiziert nach Galliford [26])	8
Tabelle 5: Einschlusskriterien der Patienten.....	13
Tabelle 6: Erhobene nichtimmunologische Empfängerfaktoren.....	14
Tabelle 7: Aufbau der Untermenüs	17
Tabelle 8: Hauptdiagnosen und deren absolute und relative Häufigkeit	18
Tabelle 9: Einteilung der akuten Rejektionen nach der Banff 97-Klassifikation [41].....	19
Tabelle 10: Altersverteilung bei Transplantationserfolg, bzw. Patientenüberleben	23
Tabelle 11: Einteilung der Patienten nach BMI.....	26
Tabelle 12: BMI bei Transplantationserfolg, bzw. Patientenüberleben.....	29
Tabelle 13: Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Transplantationserfolg.....	29
Tabelle 14: Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Patientenüberleben	31

Zusammenfassung

Die Zahl der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nimmt stetig zu. Die angewendeten Verfahren der Nierenersatztherapie sind Hämodialyse, Peritonealdialyse und die Nierentransplantation. Letztere konnte sich mittlerweile aufgrund verbesserter therapeutischer und diagnostischer Optionen und weiterentwickelter Immunsuppressiva als erfolgreiches und sicheres Therapieverfahren etablieren. Dies äußert sich in verbesserten Transplantatüberlebensraten. Es sind zahlreiche Faktoren in der Literatur beschrieben, die das Transplantatüberleben unterschiedlich beeinflussen. Grundsätzlich werden nach ätiologischen Gesichtspunkten immunologische (alloantigen-abhängige) von nichtimmunologischen (alloantigen-unabhängige) Risikofaktoren unterschieden.

Ziel dieser klinischen Studie war die retrospektive Analyse der Auswirkung von nicht-immunologischen Empfängerfaktoren auf das Nierentransplantat- und Patientenüberleben bei Lebend- und postmortalen Spenden. 512 untersuchte Patienten wurden im Zeitraum vom 01.01.2001 bis zum 31.12.2005 an der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie des Virchow-Klinikums der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin operiert. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 3,35 Jahre und endete am 31.12.2006. Der statistische Nachweis signifikanter Einflussfaktoren erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Vierfeldertest nach Pearson. Die Patienten- und Transplantatüberlebenskurven wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die multivariate Analyse erfolgte mit dem Regressionsmodell nach Cox.

Von allen untersuchten nichtimmunologischen Empfängerfaktoren hatten die kardiovaskulären Erkrankungen und die Arteriosklerose einen signifikant negativen Einfluss auf das Transplantat- und das Patientenüberleben. Das fortgeschrittene Empfängeralter zum Zeitpunkt der Transplantation übte einen signifikant negativen Einfluss auf das Patientenüberleben aus. Interessanterweise hatte die Glomerulonephritis bei den untersuchten Patienten verglichen mit den anderen häufigen Grunderkrankungen einen signifikant positiven Effekt auf das Patientenüberleben.

Schlagwörter:

Nierentransplantation, Empfängerfaktoren, Transplantatüberleben, Patientenüberleben

Summary

Over the recent years, the number of patients with chronic kidney disease has been increasing constantly. Renal replacement therapies including hemodialysis, peritoneal dialysis and renal transplantation have been used as a supportive and causal treatment, respectively, for decades. Because of improved therapeutical and diagnostical options as well as advanced immunosuppressives renal transplantation has become a successful and safe procedure. This translates into improved transplant survival rates. There are many observations about the influencing factors of long-term allotransplant survival in literature. They are classified etiologically as immunological and non-immunological risk factors.

The aim of this study was a retrospective analysis of the effect of non-immunological recipient factors on the transplant and patient survival. The data included both living and deceased donor procedures. 512 transplant patients operated between January 1st, 2001 and December 31st, 2005 at the Charité, Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie, Berlin, Germany were investigated. The mean time of follow up was 3,35 years and the observation period ended at December 31st, 2006. The Chi-square test was used after the Pearson test to assess significance, Kaplan-Meier method was used to calculate graft and patient survivals. The proportional hazard regression model indicated factors influencing graft and patient survival.

Among the examined non-immunological recipient factors cardiovascular disease and arteriosclerosis had a significant negative impact on transplant and patient survival rates. Advanced recipient age had a significant negative effect on patient survival rates. Interestingly, glomerulonephritis had a significant positive influence on patient survival compared to other causes of chronic kidney disease such as polycystic kidney disease and toxin-induced chronic tubulointerstitial nephritis.

Keywords:

renal transplantation, recipient factors, graft survival, patient survival

1 Einleitung

1.1 Prävalenz und Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz

In den letzten Jahren hat die Zahl der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz stetig zugenommen. Im Jahr 2004 wurden weltweit 1,8 Millionen chronisch nierenkranke Menschen behandelt. Dies sind 6 % mehr als noch im Jahr 2003 und 20 % mehr als im Jahr 2001 [1]. Das angewendete Therapieverfahren war in 77 % der Fälle ein Dialyseverfahren und in 23 % die Nierentransplantation. Die meisten Transplantatempfänger (74 %) leben entweder in Nordamerika oder Europa [2]. Auch in Deutschland gibt es diesen deutlichen Aufwärtstrend. Im Jahr 2005 betrug die Prävalenz 87.151. Während die Inzidenz der terminal nierenkranken Patienten 1995 noch 11.731 pro Jahr betrug, stieg sie im Jahr 2005 schon auf 16.766 [3].

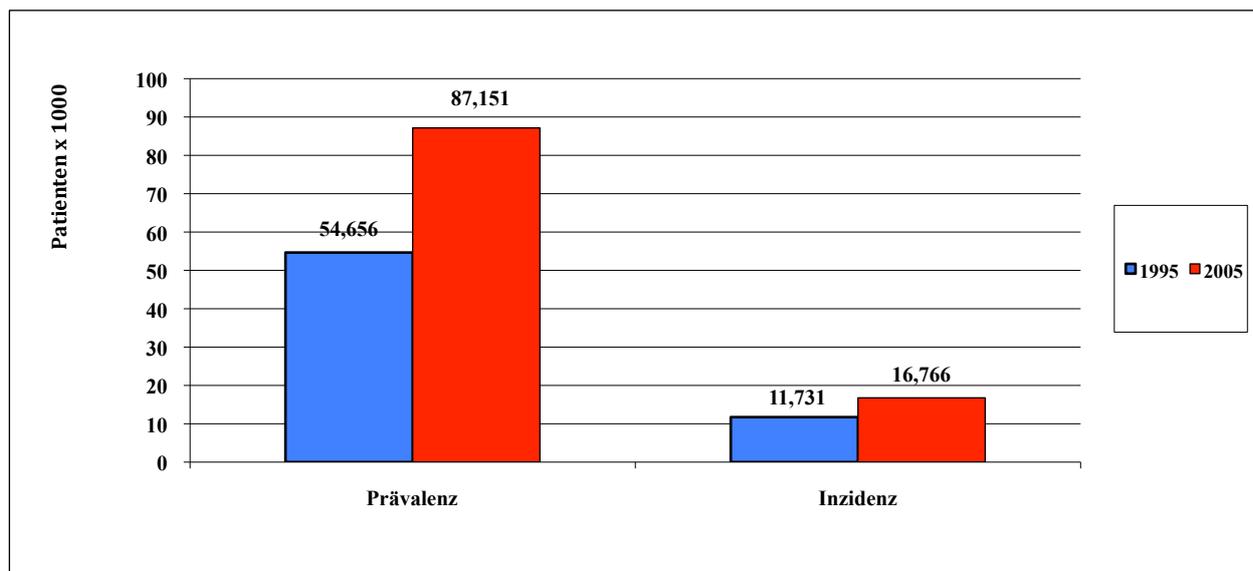


Abbildung 1: Prävalenz und Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz in Deutschland in den Jahren 1995 und 2005 (modifiziert nach Frei und Schober-Halstenberg (2007): Jahresbericht 2005/2006 QUASI Niere, Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie. Seite 29 Tabelle 22, [4])

Die beachtliche Zunahme der Neuerkrankten soll unter anderem am demographischen Zuwachs, der steigenden Zahl von immer älteren Patienten und an einer höheren Altersgrenze für den Beginn des Dialyseverfahrens liegen [5]. Im Jahr 2007 betrug die Zahl der in Deutschland durchgeführten Nierentransplantationen 2712. Davon waren es in 19,2 % der Fälle Lebendspenden, in 80,8 % postmortale Organspenden.

1.2 Therapieformen bei chronischer Niereninsuffizienz

Prinzipiell werden unterschiedliche Verfahren bei der Nierenersatztherapie angewendet. Als chronische Therapiemöglichkeiten stehen die Hämodialyse, die Peritonealdialyse und die Nierentransplantation zur Verfügung. Abbildung 2 zeigt die Verteilung der Patienten auf die Verfahren der Nierenersatztherapie in der BRD im Jahre 2005.

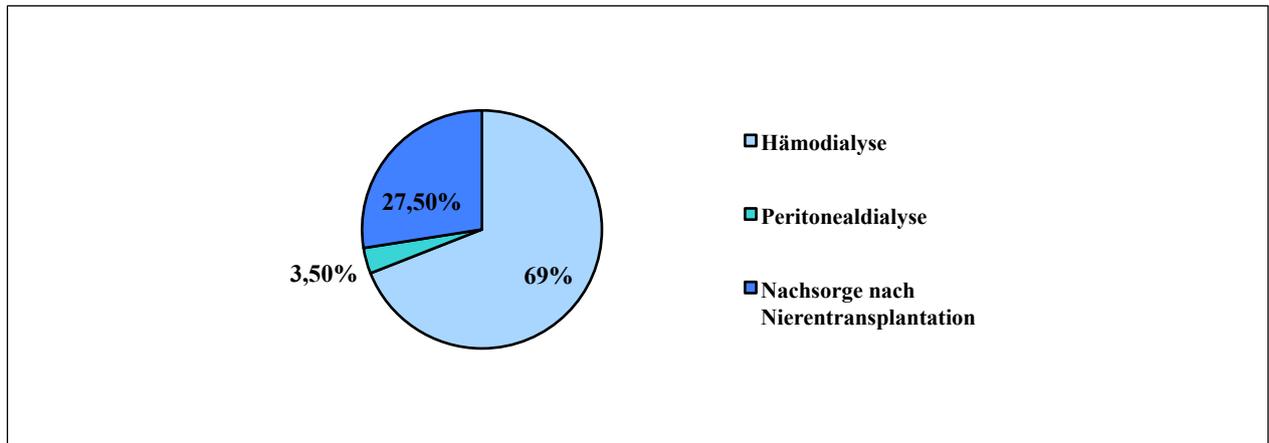


Abbildung 2: Anteil (%) der Patienten in den verschiedenen Verfahren für chronische Nierenersatztherapie 2005 (modifiziert nach Frei und Schober-Halstenberg (2008): Jahresbericht 2006/2007 QUASI Niere, Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie. Seite 18 Abbildung 14, [6])

Das Dialyseverfahren ist jedoch nur bedingt als Nierensubstitut geeignet, da diese Behandlung weder ein patienteneigener Regelkreislauf ist, noch die endokrinen Aufgaben der Niere kompensiert. Auch die Trinkmengenbeschränkung und eine kalium- und phosphatarme Diät, der Zeitaufwand und häufige Punktionen sind nachteilig [7]. Es ist nachgewiesen, dass Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz durch eine Nierentransplantation eine höhere Lebenserwartung haben [8]. Die 5-Jahres-Überlebenschance für nierentransplantierte Patienten zwischen 1995 und 1999 betrug 74 %. Im Vergleich dazu betrug sie für Patienten, die in diesem Zeitraum dialysiert wurden, während sie auf eine Transplantation warteten 34 % [9]. Die folgende Abbildung zeigt das verbesserte Transplantatüberleben in der postoperativen Frühphase innerhalb der vergangenen Jahre [10]. Die positive Entwicklung der Nierentransplantation liegt insbesondere an der kontinuierlichen Weiterentwicklung der Immunsuppressiva zur Vorbeugung akuter Abstoßungsreaktionen. Auch innovative diagnostische (HLA-Antikörper, Histologie, Duplex-Sonographie, MRT, CT) und therapeutische Optionen (z.B. Tacrolimus, Mycophenolat mofetil, Sirolimus, Everolimus, Rituximab) tragen zu verbesserten Transplantatfunktionsraten bei [11].

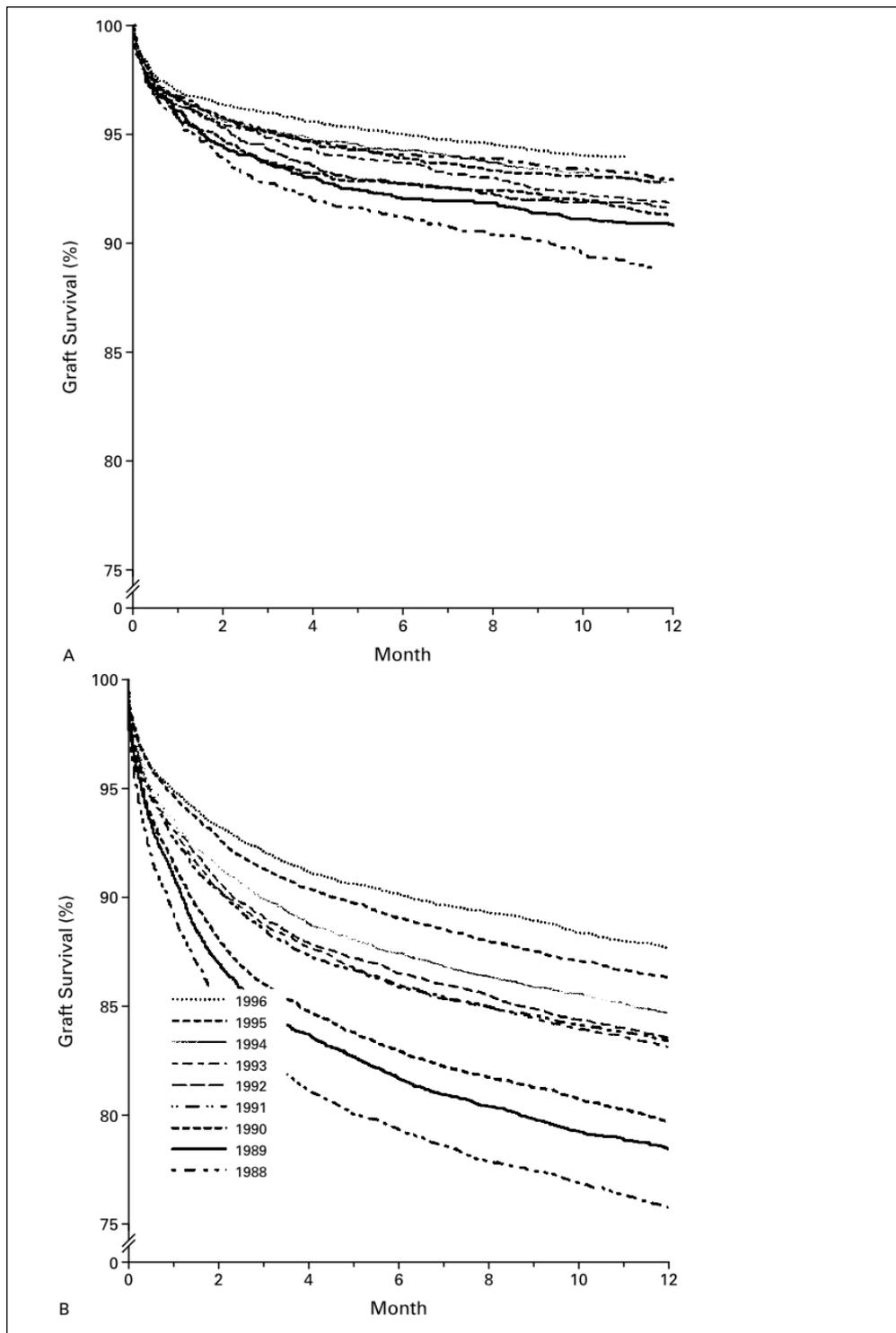


Abbildung 3: Transplantatüberleben im ersten postoperativen Jahr: A Lebendnierenspende, B Postmortale Nierenspende (Quelle: Hariharan et al. (2000): Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. The New England Journal of Medicine. Band 342 Ausgabe 9, Seite 607)

Die Nierentransplantation ist also ein etabliertes Therapiemittel, um nicht nur die Lebenserwartung, sondern auch die Lebensqualität der chronisch nierenkranken Menschen deutlich zu erhöhen [12]. Wenngleich die lebenslange Immunsuppression obligat ist und Nebenwirkungen hat, überwiegen die Vorteile zweifelsfrei. Es erübrigen sich nach der Transplantation die psychisch und körperlich anstrengenden Dialysebehandlungen, besondere Diätvorschriften oder Trinkmengenbeschränkungen. Die Vor- und Nachteile einer Nierentransplantation, bzw. der Dialyse sind in folgender Tabelle aufgelistet [13].

Nachteile der Dialyse	Nachteile der Nierentransplantation
<ul style="list-style-type: none"> - Abhängigkeit vom Dialyseverfahren (Gebundenheit, Zeitaufwand) - Komplikationen an der Gefäßfistel (Shunt) - Trink- und Essmengenbeschränkung - Existenz, bzw. Progredienz der chronischen Urämie 	<ul style="list-style-type: none"> - Operationsrisiko - Nebenwirkung der Immunsuppressiva (Infektionen, erhöhtes Krebsrisiko, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes, Hypertonie, Nierenschädigung) - Wiederauftreten der Nierenerkrankung im Transplantat

Tabelle 1: Nachteile von Dialyse und Nierentransplantation (modifiziert nach Günther F. Hillebrand (2009): Nierentransplantation nachgefragt, Thieme, Stuttgart, 2. Auflage, Seite 7, [13])

1.3 Wartezeit in Deutschland

Aufgrund der weltweit wachsenden Nachfrage nimmt auch die Zahl der länger wartenden Patienten zu, da der Bedarf an Spenderorganen nicht gedeckt ist. Der Engpass in der Patientenversorgung führt dazu, dass in Deutschland im Jahr 2007 durchschnittlich 6,5 Jahre auf die Transplantation gewartet werden musste [14]. Seit 2003 gibt es jedoch einen leichten Abwärtstrend bei der Anzahl der Patienten, die auf eine Nierentransplantation warten, während die Zahl der Transplantationen anstieg. Wie auf Abbildung 4 zu erkennen ist, warten derzeit ca. dreimal so viele Menschen auf eine Niere, wie Transplantate vermittelt werden können [14]. Diese prinzipiell transplantablen Patienten müssen weiterhin durch die mit erheblichen Kosten verbundene Dialysebehandlung versorgt werden.



Abbildung 4: Anzahl der Patienten, die in Deutschland auf eine neue Niere warten (Quelle: Deutsche Stiftung Organtransplantation (2007) Organspende und Transplantation in Deutschland. Jahresbericht der DSO 2006. Seite 26, Abbildung 23, [14])

1.4 Warteliste

Die Warteliste und die Zuteilung der Spenderorgane (Allokation) in Belgien, Deutschland, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Österreich und Slowenien koordiniert Eurotransplant in Leiden (NL). Auf dieser Liste standen in Deutschland Ende 2006 8473 Patienten (siehe Abbildung 4). Dies sind 14 % aller aktuellen Dialysepatienten in Deutschland [15].

1.4.1 Eurotransplant Kidney Allocating System (ETKAS)

Die internationale Verteilung der Organe erfolgt durch das Eurotransplant Kidney Allocating System. Dieses Programm gilt altersunabhängig für alle auf der Warteliste gemeldeten Patienten unter Berücksichtigung der HLA-Kompatibilität der Organe, der Wartezeit des Patienten, der Dringlichkeit, sowie regionaler Faktoren [16]. Für die zu vergebenden Spenderorgane werden Empfängerranglisten nach einem Punktesystem erstellt.

1.4.2 Eurotransplant Senior Program (ESP)

Um ungünstig längere Wartezeit bei den über 65-jährigen Patienten zu verkürzen, kann die Organverteilung in dieser Altersgruppe auch über das Eurotransplant Senior Program (ESP) erfolgen. Dies ist ein zusätzliches Allokationsverfahren zum ETKAS (syn. „old for old“), bei dem die Transplantate primär nach Wartezeit und unabhängig von der HLA-Kompatibilität aller teilnehmenden Patienten verteilt werden. Allein die Blutgruppenkompatibilität wird vorausgesetzt.

1.5 Evaluation eines Lebendnierenspenders

Die Evaluation und Auswahlkriterien zur Lebendnierenspende erfolgt nach festen Standards, welche auf nationalen und internationalen Richtlinien und Empfehlungen, wie z.B. den 1996 veröffentlichten Empfehlungen der American Society of Transplant Physicians (ASTP Guidelines) beruhen [17, 18, 19]. Kontraindikationen der Nierentransplantation sind in nachfolgender Tabelle aufgelistet [20].

Kontraindikationen der Nierentransplantation
<ul style="list-style-type: none"> - Vor kurzem festgestellte und/oder metastasierte maligne Erkrankung - Aktive unzureichend behandelte akute oder chronische Infektionen - Schwere irreversible extrarenale Erkrankungen - Schwere psychiatrische Erkrankungen - Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholsucht - Primäre Oxalose (ausschließlich in Kombination mit Lebertransplantationen indiziert)

Tabelle 2: Kontraindikationen der Nierentransplantation (modifiziert nach T. Risler (2008): Facharzt Nephrologie, Urban & Fischer in Elsevier, Kapitel 11.1 Seite 633, [20])

Nach umfassender Anamnese und körperlicher Untersuchung, einschließlich sonographischer Befundung des Abdomens und der Nieren wird die Blutgruppenkompatibilität geprüft, der bei positivem Befund die HLA-Typisierung mit Crossmatch folgt. Es findet in diesem Rahmen ein erstes Aufklärungsgespräch über Erfolgsaussichten und Risiken statt, bei dem auch medizinische, psychologische und versicherungsrechtliche Gesichtspunkte erörtert werden. Laborchemische Parameter wie Blutbild, Gerinnung, klinische Chemie mit Elektrolyten, Nieren- und Leberwerten, Blutfetten, Blutzucker, Schilddrüsenstatus, Urinanalyse mit Sediment, Kreatinin-Clearance und Eiweißbestimmung, sowie serologische Werte auf HBV, HBC, HIV, CMV und EBV werden erhoben. Zusätzlich werden ein EKG, Thorax-Röntgen, Nierenfunktionsszintigraphie und eine Nierengefäßdarstellung mit Urogramm durchgeführt. Im Rahmen der Aufklärung findet ein weiteres ausführliches Gespräch mit sowohl dem Spender, als auch dem Empfänger, dem behandelnden Nephrologen und einem unabhängigen Arzt statt. Stimmt die Ethikkommission der Landesärztekammer anschließend der Transplantation zu, werden weitere Vorbereitungen zur Operation getroffen. Hierbei finden interdisziplinäre Gespräche statt, bei denen auch die Entnahmesite beschlossen wird. Eine Eigenblutspende ist präoperativ möglich [20]. Die planbare Spendernephrektomie findet bei bestmöglichem Gesundheitszustand des Empfängers statt

[18]. Zur Verringerung der Ischämiezeit erfolgt sie parallel zur Transplantation. Die Dauer des stationären Aufenthaltes und die Nachsorge sind individuell von eventuellen intra-, bzw. postoperativen Komplikationen und der anschließenden Regenerationsphase abhängig.

1.6 Komplikationen bei der Nierentransplantation

Mögliche chirurgische Komplikationen bei der Nierentransplantation sind in folgender Tabelle aufgelistet.

Lymphogene Komplikationen:	Vaskuläre Komplikationen:	Urologische Komplikationen:
<ul style="list-style-type: none"> - Lymphorrhö - Lymphozelenbildung 	<ul style="list-style-type: none"> - Hämatome - Blutungen - Arterielle Stenosen - Thrombosen - Arteriovenöse Fisteln 	<ul style="list-style-type: none"> - Ureterfisteln - Blasenleckagen - Harnleiterstenosen - Vesikoureteraler / versikorenaler Reflux - Nebenhodenentzündung - Hydrozelenbildung, - Potenzstörungen - Infektionen

Tabelle 3: Chirurgische Komplikationen der Nierentransplantation (modifiziert nach D. Henne-Bruns et al. (2008): Chirurgie Duale Reihe, Thieme Stuttgart, 3. Auflage, Kapitel 12.3.7 Seite 1364-65)

1.7 Nierentnahme bei der postmortalen Spende

Die postmortale Nephrektomie am hirntoten Spender wird bei noch schlagendem Herzen vorgenommen. Nach großzügiger beidseitiger Präparation des Entnahmegebietes werden die Nieren noch in situ über Kanülen mit HTK-Lösung nach Bretschneider oder UW-Lösung gespült. Danach werden die Transplantate „en Block“ mit der Vena cava, Aorta und Harnleiter entnommen, wobei die Nierenarterie und die Nierenvene jeweils mit einem Patch versehen sind. Nach Entfernung der Fettkapsel kann die Perfusion beurteilt werden, bzw. mögliche krankhafte Veränderungen der Niere ausgeschlossen werden. Dies erfolgt mit einer gekühlten Perfusionslösung. Abschließend wird das Transplantat steril verpackt und bei 4°C zum Empfänger gesandt [21].

1.7.1 Transplantatkonservierung

Die Transplantatkonservierung kann auf zwei unterschiedlichen Prinzipien erfolgen. Bei der maschinellen Dauerperfusion nach Beltzer wird das Transplantat entweder pulsierend oder konstant bei 4 – 10°C perfundiert. Gerade bei längeren Perfusionszeiten von über 48 Stunden kommt die-

se Methode zur Anwendung, da sowohl die initiale Transplantatfunktion verbessert ist, als auch eine Verminderung des Lagerungs- und Reperfusionsschadens zu beobachten ist [22, 23, 24]. Auch die ständige Zufuhr von Sauerstoff zur ATP-Synthese und der Abtransport der Metabolite ist vorteilhaft [22].

Die zweite Methode zur Konservierung stellt die hypotherme Lagerung in einer hyperosmolaren Lösung dar, nachdem das Transplantat mit einer Elektrolytlösung blutleer gespült wurde. Vorteile sind das preiswerte Verfahren an sich und die einfache Praktikabilität [24].

Die unterschiedlichen Methoden der Organkonservierung haben jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben von Organ, bzw. Patient [24].

1.7.2 Konservierungszeit und Perfusionslösung

Die von Eurotransplant definierten Richtlinien der Transplantatkonservierung dienen dem möglichst schadlosen Transport des Spenderorgans. Insbesondere bei weiteren Transportstrecken spielt die Beachtung der maximalen Konservierungszeit von 48 Stunden eine große Rolle, da eine signifikante Korrelation zwischen der primären Funktionsaufnahme und der Dauer der kalten Ischämiezeit besteht [25]. Die gekühlte Perfusionslösung enthält unter anderem Puffer, um den physiologischen pH-Wert zu erhalten, metabolisch inerte Bestandteile, um die Tonizität zu erhöhen und freie Radikalfänger. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über mögliche Verbesserungen der initialen Transplantatfunktion durch Modifikationen der Perfusionslösung [26].

Präservationstechnik	Grundprinzip	Referenz
Pulsierende maschinelle Perfusion	Physiologischere Konservierung, Perfusion und Widerstand messbar	[23] [24]
Streptokinase in der Lösung	Vermindert mikrovaskuläre Thrombose	[27]
Komplementregulatoren	Verhinderung der Komplementreaktion vermindert post-ischämischen Schaden	[28]
Kohlenmonoxid oder Stickstoffmonoxid	Verminderung des Reperfusionsschadens	[29]
Erythropoetin	Verminderung des Reperfusionsschadens	[30]

Tabelle 4: Modifikationen der Perfusionslösungen zur Verbesserung der Reperfusion (modifiziert nach J. Galliford, und D.S. Game (2009): Modern renal transplantation: present challenges and future prospects, Postgraduate Medical Journal (Band 85), Nr. 1000, Seite 93 [26])

1.7.3 Rechtliche Grundlagen (Transplantationsgesetz)

Seit 1997 definiert das Transplantationsgesetz (TPG), zuletzt geändert am 17.7.2009, in der BRD die Zulässigkeit von postmortalen (Abschnitt 2) und lebenden Organspenden (Abschnitt 3). In § 3 sind die Voraussetzungen zur Entnahme des zu transplantierenden Organs festgelegt. Obligat sind demnach die Einwilligung des Spenders und die Feststellung des Todes des Spenders nach Regeln, die dem Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft entsprechen. In Abschnitt 3, § 8 ist die Organentnahme bei lebenden Spendern geregelt. Voraussetzung zur Transplantation sind die Volljährigkeit und Einwilligungsfähigkeit, die erfolgte Aufklärung, Einwilligung und die Eignung zu diesem Eingriff. Es darf nach ärztlicher Beurteilung keine über das Operationsrisiko hinausgehende Gefährdung, bzw. über die unmittelbaren Folgen der Entnahme gehende gesundheitliche Beeinträchtigung erfolgen. Die nicht regenerierungsfähigen Organe dürfen nur an Verwandte ersten oder zweiten Grades, Ehegatten, eingetragene Lebenspartner, Verlobte oder andere Personen, die dem Spender in besonderer persönlicher Verbundenheit offenkundig nahe stehen, übertragen werden.

Nach der abschließenden dritten Beratung beschloss der Deutsche Bundestag am 25.05.2012 das Gesetz zur Änderung des Transplantationsgesetzes nach dem Gesetzesentwurf der Bundesregierung vom 23.05.2012 (Drucksache 17/9773). Dies setzt die Richtlinie 2010/53/EU des Europäischen Parlaments und des Rates über Qualitäts- und Sicherheitsstandards für zur Transplantation bestimmte menschliche Organe in deutsches Recht um. Am 15.06.2012 stimmte auch der Bundesrat in seiner 897. Sitzung zu, wobei die Verkündung im Bundesgesetzblatt am 21.07.2012 erfolgte. Eine wesentliche Veränderung ist die regelmäßige schriftliche Befragung aller Bundesbürger ab 16 Jahren, bei der über eine Organspende entschieden werden soll. Einen Zwang zur Entscheidung gibt es jedoch nicht. Auch erfolgt die Einführung von Transplantationsbeauftragten in jedem Entnahmekrankenhaus, sowie die Stärkung und Überwachung der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) als nationale Koordinierungsstelle.

1.8 Empfängerfaktoren

In der Literatur sind zahlreiche Faktoren beschrieben, die das Transplantatüberleben unterschiedlich beeinflussen. Neben den bekannten Risikofaktoren, wie HLA-Mismatch, Ischämiezeit, KHK, Stoffwechselstörungen oder dem Spender- und Empfängeralter, spielen auch das Geschlecht, der soziale Stand und die Bildung des Patienten eine entscheidende Rolle [31]. Obwohl

die Patienten- und Transplantatüberlebensrate bei einer Lebendspende nach fünf Jahren mit 90 %, bzw. 80 % gut ist, gibt es eine beachtliche Varianz beim individuellen Ergebnis [32]. Die Kombination verschiedener Risikofaktoren kann das Transplantatüberleben synergistisch verschlechtern [33].

Grundsätzlich werden nach ätiologischen Gesichtspunkten immunologische (alloantigen-abhängige) von nichtimmunologischen (alloantigen-unabhängige) Risikofaktoren unterschieden. Während die Faktoren, die eine Transplantatdysfunktion initiieren eher immunologisch sind, soll der Abstoßungsprozess eher nichtimmunologisch sein [34]. Welche der beiden Faktoren die Hauptrolle bei der chronischen Transplantatdysfunktion (CTD) hat, ist nicht geklärt. Alloantigen-unabhängige Faktoren, wie z. B. das Empfängeralter oder der systemische Hypertonus haben als Risikofaktoren für das Patienten-, bzw. Transplantatüberleben einen besonderen Einfluss [35]. Untersuchungen ergaben, dass Empfänger, die älter als 50 Jahre waren, ein schlechteres Transplantatüberleben hatten, als Empfänger zwischen 19 und 50 Jahren [36]. Auch eine große Studie mit 59.509 Patienten unterschiedlicher ethnischer Abstammung wies die herausragende Rolle des Empfängeralters als einen starken und unabhängigen Risikofaktor nach [37].

Die Prävalenz des systemischen Hypertonus post transplantationem schwankt zwischen 6 – 80 %. Die Folgen sind ein beschleunigter Abfall der Kreatinin-clearance und eine schnellere Dialysepflicht bis zum absoluten Funktionsverlust des Transplantates [38]. Im Vergleich zu normotensiven Empfängern finden pathologische Veränderungen der Gefäße statt, welche wiederum zu einer arteriosklerotischen Schädigung der Arteriolen und Glomeruli (Nephrosklerose) führen. Ein größeres Risiko für eine akute Abstoßungsreaktion bei präexistentem Hypertonus wird in der Literatur belegt [39].

2 Fragestellung

Der Einfluss verschiedener Empfängerfaktoren auf das Patienten- und Transplantatüberleben gilt als nachgewiesen [31]. Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war, die Bedeutung von verschiedenen alloantigen-unabhängigen Risikofaktoren für den postoperativen Langzeitverlauf zu untersuchen. Dabei waren die entscheidenden Kriterien für die Bewertung des Verlaufes das Patienten- und Transplantatüberleben, die Nierenfunktion post transplantationem und Verlaufskomplikationen.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Im Zeitraum von 2001 bis 2005 wurden an der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow bei 512 Patienten Nieren transplantiert. Dies beinhaltet sowohl Lebendspendernieren, als auch postmortale Spendernieren. Die 512 transplantierten Patienten wurden zunächst nach unten genannten Kriterien analysiert. Eine Nichtaufnahme in die Studie war in fehlenden Einschlusskriterien begründet.

Einschlusskriterien zur Aufnahme in die Studie
<ul style="list-style-type: none"> ▪ rechtliche Voraussetzungen zur Datenerfassung ▪ vollständige perioperative Datenerfassung ▪ Transplantationsdatum zwischen dem 1.1.2001 und 31.12.2005 ▪ interne Nachsorge bis zum 31.12.2006 ▪ Primärtransplantationen

Tabelle 5: Einschlusskriterien der Patienten

Der Beobachtungszeitraum endete am 31.12.2006. Die ausführliche präoperative internistische Untersuchung fand vor der Zulassung zur Transplantation im Virchowklinikum der Charité, Berlin statt.

3.2 Untersuchte nichtimmunologische Empfängerfaktoren

Folgende Empfängerfaktoren wurden bei 508 Patienten untersucht, die zwischen 2001 – 2005 im Virchowklinikum der Charité, Berlin nierentransplantiert wurden:

Nichtimmunologische Empfängerfaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht • BMI • Herz-Kreislaufkrankungen • Arteriosklerose • Hypertonus • Fettstoffwechselstörungen • Dialysedauer/Wartezeit • Typ der Grunderkrankung

- periphere Neuropathie
- sekundärer Hyperparathyreoidismus

Tabelle 6: Erhobene nichtimmunologische Empfängerfaktoren

3.3 Datenerfassung

Die Voraussetzung für die Studie war die schriftliche Einwilligung der Patienten nach ausführlicher Aufklärung über die Auswertung der pseudonymisierten Daten nach § 16 der allgemeinen Vertragsbedingung (AVB) der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Zur Datenerfassung wurde eine Microsoft Access Datenbank programmiert, in die die transplantationsrelevanten Parameter eingegeben wurden. Die prä-, intra- und postoperativen Patientendaten konnten aus dem Intranet der Charité entnommen werden. Der Zugang hierzu wurde vom Transplantationsbüro ermöglicht. Verschiedene Akten, wie z.B. die Evaluationsakten oder die OP-Protokolle konnten aus dem Zentralarchiv in kleineren Mengen angefordert und ausgewertet werden.

3.3.1 Aufbau der NTX-Datenbank

Die programmierte NTX-Datenbank bietet die Möglichkeit, die patientenbezogenen Parameter strukturiert einzupflegen, zu speichern und nach verschiedenen Kriterien abzurufen, bzw. auszuwerten. Die Einzelinformationen (Datensatzfelder) werden zusammengesetzt zu Datensätzen, welche in gesammelter Form und tabellarisch gespeichert die Datenbank bilden. Dies ermöglicht im Nachhinein eine Filterung von Patienteninformationen nach unterschiedlichen Kriterien.

3.3.1.1 Hauptmenü

Vom Hauptmenü aus konnten die verschiedenen Eingabebereiche der Datenbank ausgewählt werden. Im zentralen Eingabefeld konnte sowohl nach bestimmten Patienten, als auch nach Transplantationsnummern oder klinikinternen Patienten-Identifizierungsnummern gesucht werden. Die folgende Abbildung zeigt die verschiedenen Eingabebereiche im Hauptmenü.

Abbildung 5: Hauptmenü der NTX-Datenbank

3.3.1.2 Beispiel eines Eingabefeldes (Evaluation)

In diesem Eingabefeld konnten die Details zur Anamnese, bzw. zum klinischen Befund patientenbezogen eingetragen werden. Dabei wurden entweder aus einer Vorauswahl die zutreffende Antwort, oder Zahlenwerte, bzw. spezielle Befunde manuell erfasst.

Abbildung 6: Beispiel eines Eingabefeldes

3.3.1.3 Aufbau der Untermenüs

Die transplantationsrelevanten Daten wurden für alle eingeschlossenen Patienten in den verschiedenen Untermenüs zusammengetragen.

Untermenü	Erhobene Patientendaten
Stammdaten neu	<ul style="list-style-type: none"> - Personenbezogene Daten der Empfänger - Zuweisung einer internen ID - Hauptdiagnose
Hausarzt	<ul style="list-style-type: none"> - Adressen - Kontakt
Stammdaten	<ul style="list-style-type: none"> - siehe Stammdaten neu - Transplantatektomie (Datum, Ursache) - Tod (Datum, Ursache) - Nierenfunktion zum 1.1.2007
Operative Details	<ul style="list-style-type: none"> - OP-Datum, Operateur, OP-Zeit, KIZ, Anastomosenzzeit, Reperflu- sionsfluß, Blutverlust etc. - Lebendspende ja/nein - Intraoperative Antibiotikaphylaxe - Transfusion (EK, FFP, Tk, HA 5 %) - OP-Technik - Harnableitung - Intraoperative Komplikationen - Postoperatives Transplantatfunktionsmonitoring (Urinproduktion intraoperativ, Tage 1-7, etc.)
Rejektion	<ul style="list-style-type: none"> - Datum - Diagnostik (Kreatininanstieg, Biopsie) - Symptome - Therapie
Immunstatus	<ul style="list-style-type: none"> - Blutgruppe (Empfänger, Spender) - CMV-Status (Empfänger, Spender) - HLA-Typisierung (Empfänger, Spender)
Postoperativer Verlauf	<ul style="list-style-type: none"> - Komplikationen - Perioperative Letalität - Reoperation (Datum, Indikation, Technik, etc.) - Klinikaufenthalt (ITS-Tage, etc.) - Kostenaufbau - Beatmung - Nierenfunktion (Insuffizienz, Dialyseparameter, etc.)
Infektion	<ul style="list-style-type: none"> - Datum, Lokalisation, Erregernachweis, Symptome, Therapie - CMV (Prophylaxe, Diagnostik, Symptome, Therapie)
Evaluation	<ul style="list-style-type: none"> - Anamnese (Familienanamnese, Allergien, Nikotin, Alkohol) - Klinischer Befund (AZ, EZ, Neurologie, Gefäße, Größe, Ge- wicht) - Vorerkrankungen (Diabetes mellitus, Polyneuropathie, Herz- Kreislaufkrankungen, Hypertonus, Fettstoffwechselstörungen, Sekundärer Hyperparathyreoidismus, Pankreatitis, Arteriosklero-

Untermenü	Erhobene Patientendaten
	<ul style="list-style-type: none"> se, Gerinnungsleiden) - Terminale Niereninsuffizienz (ED, HD, Dialysedauer, Frequenz/Woche, CAPD) - HIV, HCV, HBV, Lues, TBC - Sonographische Diagnostik, Gastroduodenoskopie, Koloskopie
Labor	<ul style="list-style-type: none"> - Laborchemische Parameter mit Datum und Uhrzeit
Malignom	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnose, Therapie, Progression, Regression
Spender	<ul style="list-style-type: none"> - Stammdaten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Blutgruppe, IST-Tage, Todesursache) - Klinische Parameter (Blutdruck, Asystolie, Diurese, Temperatur, Hypotension) - Transfusionen (EK, FFP, TK) - Plasmaexpander - Medikamente (Antibiotika, Diuretika, Antidiuretika, Katecholamine, etc.) - Labor - Preservation (UW, HTK, andere) - Organqualität (Perfusion, Parenchym, Hämatom, Dekapsulierung, SDD) - Anatomie (Arterien, Venen, Ureter)
Immunsstitution	<ul style="list-style-type: none"> - Primäre Medikation - Umstellung (davor, danach, Datum)

Tabelle 7: Aufbau der Untermenüs

3.3.1.4 Erhobene Patientendaten

Die Basisparameter wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und Grunderkrankung der Empfänger wurden im Menüpunkt Stammdaten, bzw. Stammdaten neu festgehalten. Follow-Up-Daten wie eine eventuelle Transplantatektomie oder ein Exitus und deren Ursache wurden hier mit dem Datum dokumentiert. In der folgenden Tabelle sind die Hauptdiagnosen nach absteigender Häufigkeit aufgelistet, die bei den Transplantatempfängern zur terminalen Niereninsuffizienz und damit zur Dialysepflicht, bzw. zur präemptiven Transplantation geführt haben.

Hauptdiagnose	Anzahl	Prozent
Glomerulonephritiden	164	32,28
Zystische Grunderkrankungen	87	17,13
Interstitiell-Toxische Nierenerkrankung	48	9,45
Andere	37	7,28
Pyelonephritiden	32	6,30
Nephrosklerose	30	5,9
Niereninsuffizienz unklarer Genese	26	5,12
Diabetes	25	4,92
Systemerkrankung mit Nierenbeteiligung	25	4,92
Schrumpfniere	19	3,74
Refluxnephropathie	15	2,95
GESAMT	508	99,99

Tabelle 8: Hauptdiagnosen und deren absolute und relative Häufigkeit

Der Zeitraum der Nachbeobachtung endete am 31.12.2006. Die Nierenfunktion an diesem Stichtag wurde anhand des Serum-Kreatinins (Norm: 0,6 – 1,2 mg/dl) und der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bewertet. Die Berechnung der GFR erfolgte mit der vereinfachten MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Diseases Study Group), welche von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie als Standardverfahren empfohlen wird [40]:

$$\text{GFR} = 186 \times \text{Serumkreatinin}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} \quad (\times 0,742 \text{ bei Frauen}).$$

Die Klassifikation der GFR (in ml/min/1,73 m² Körperoberfläche) erfolgte anhand der von der Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) im Jahre 2002 erstellten Stadieneinteilung. Eine Normalfunktion (Stadium 0) erging aus einem GFR-Wert von 95-110 ml/min.

Unter dem Menüpunkt Operative Details wurden technische Details, sowie Dauer, die kalte Ischämiezeit (KIZ), Anastomosenzeit, Reperfluationsfluß, Blutverlust, intraoperative Komplikationen und die Art der Nierenspende vermerkt.

Die Anzahl, Datum, Diagnostik und die Therapie der Abstoßungsreaktionen wurden im Untermenü „Rejektion“ festgehalten. Dabei erfolgte die Einteilung der histologischen Befunde der Transplantatbiopsien nach der Banff 97-Klassifikation für akute/aktive Rejektionen wie folgt:

Typ	Histopathologische Veränderungen
Borderline	Diese Kategorie wurde genutzt, wenn keine Arteritis, aber eine fokale geringe Tubulitis vorliegt (1 bis 4 mononukleäre Zellen pro Tubulus-querschnitt) und mindestens 10 bis 25 % des Interstitiums rundzellig infiltriert sind (i1)
IA	>25 % Rundzellinfiltration des Parenchyms (i2) und fokale mäßige Tubulitis (t2)
IB	>25 % Rundzellinfiltration des Parenchyms (i2) und fokale schwere Tubulitis (t3)
IIA	geringe bis mäßige intimale Arteritis (v1)
IIB	stärkere intimale Arteritis mit mindestens 25 % Lumeneinengung
III	transmurale Arteritis und/oder arterielle fibrinoide Veränderungen und Media-myozytennekrosen (v3) mit begleitender lymphozytärer Entzündung

Tabelle 9: Einteilung der akuten Rejektionen nach der Banff 97-Klassifikation [41]

Im Untermenü Immunstatus wurden die Blutgruppen, der CMV-Status, sowie die HLA-Typisierung von Empfänger und Spender dokumentiert. Mögliche Komplikationen, perioperative Letalität, Reoperationen und die Dauer des ITS-Aufenthaltes wurden im Bereich postoperativer Verlauf eingegeben. Auch der Ausschluss einer initialen Niereninsuffizienz, bzw. mögliche Dialyseparameter wurden vermerkt. Aufzeichnungen über die Anzahl von Infektionen, sowie deren Lokalisation, Symptome, Diagnose und Therapie finden sich im gleichnamigen Untermenü. Im Bereich der Evaluation wurden anamnestische Aspekte, klinische Befunde, mögliche Vorerkrankungen, der Verlauf der terminalen Niereninsuffizienz, bzw. Dauer und Art der bisherigen Dialyse mit Frequenz, Voroperationen, sowie virologische und sonographische Befunde aufgezeichnet. Laborchemische Parameter, maligne Befunde, spenderelevante Daten, die primäre Immunsstitution und die Umstellung der Immunsstitution wurden im jeweiligen Submenü vermerkt.

3.4 Statistik

Die statistische Analyse der erhobenen Daten fand mit der Software R statt (Version 2.15.1, R Foundation for Statistical Computing, www.R-project.org). Die demographischen Werte sind als Mittelwerte und Standardabweichung sowie Median, 25 %-Quartil, 75 % Quartil, Minimum und Maximum angegeben. Die Verteilung der Daten wurde durch Histogramme, Q-Q-Diagramme und den Kolmogorov-Smirnow-Test validiert. Die Unterscheidung von nicht-normalverteilten unabhängigen Daten wurde durch den Mann-Whitney-U-Test analysiert. Die

Abhängigkeit des Empfänger-, bzw. Transplantatüberlebens von den verschiedenen nicht-immunologischen Empfängerfaktoren wurde mit dem Chi-Quadrat-Vierfeldertest nach Pearson überprüft. Zusätzlich wurde bei Zellengrößen <5 der „Fisher-exakt“-Test angewendet, um die Abhängigkeit der beiden kategorialen Merkmale auch für kleinere Häufigkeiten zu berechnen. Die Patienten- und Transplantatüberlebenskurven wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Der Transplantationsmisserfolg wurde definiert als erneute dauerhafte Dialysepflicht oder Patiententod, wobei deren Ursache nicht berücksichtigt wurde. Die multivariate Überlebensanalyse nach Nierentransplantation erfolgte unter Verwendung des Regressionsmodells nach Cox. Die Trennschärfe von den Faktoren Empfängeralter und -BMI bezüglich Patienten- und Transplantatüberleben wurde mit Hilfe von „Receiver Operating Characteristic“-Kurven analysiert. Die verschiedenen Analysen wurden angewendet, um signifikante Zusammenhänge zwischen den Risikofaktoren und dem Outcome der Nierentransplantation nachzuweisen. P-Werte $<0,05$ galten als signifikant.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt erfüllten 502 Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2001 bis zum 31.12.2005 operiert wurden die Einschlusskriterien. Der Beobachtungszeitraum der Nachsorge endete am 31.12.2006. Der mittlere Follow-Up-Zeitraum nach Transplantation betrug 3,35 Jahre mit einer Spanne von 1,43 Jahren. 412 aller Patienten erhielten eine postmortale Nierenspende, 100 Patienten eine Lebendspende. Die durchschnittliche präoperative Dialysezeit betrug 5,7 Jahre. Am 01.01.2007 war die Nierenfunktion in 79,10 % (405) der Fälle positiv, bei 18,95 % (97) negativ. Ein Todesfall mit funktionierendem Transplantat ist als Transplantatversagen gewertet worden. 1,95 % (10) der Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt aufgrund fehlender Laborparameter nicht beurteilt werden.

4.2 Empfängeralter

Der Altersdurchschnitt der Empfänger lag zum Zeitpunkt der Transplantation bei 50,10 Jahren, wobei der jüngste Patient 17 und der älteste 78 Jahre war. Die Standardabweichung betrug 13,32 Jahre, der Median liegt bei 51 Jahren. Die Verteilung des Empfängeralters in 5-Jahres-Schritten ist auf der nachfolgenden Abbildung dargestellt. Die Alterswerte sind normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov-Test).

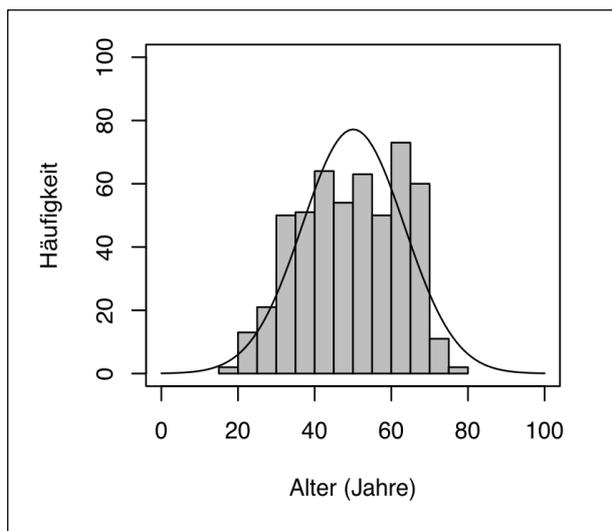


Abbildung 7: Histogramm des Empfängeralters

4.2.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Alter

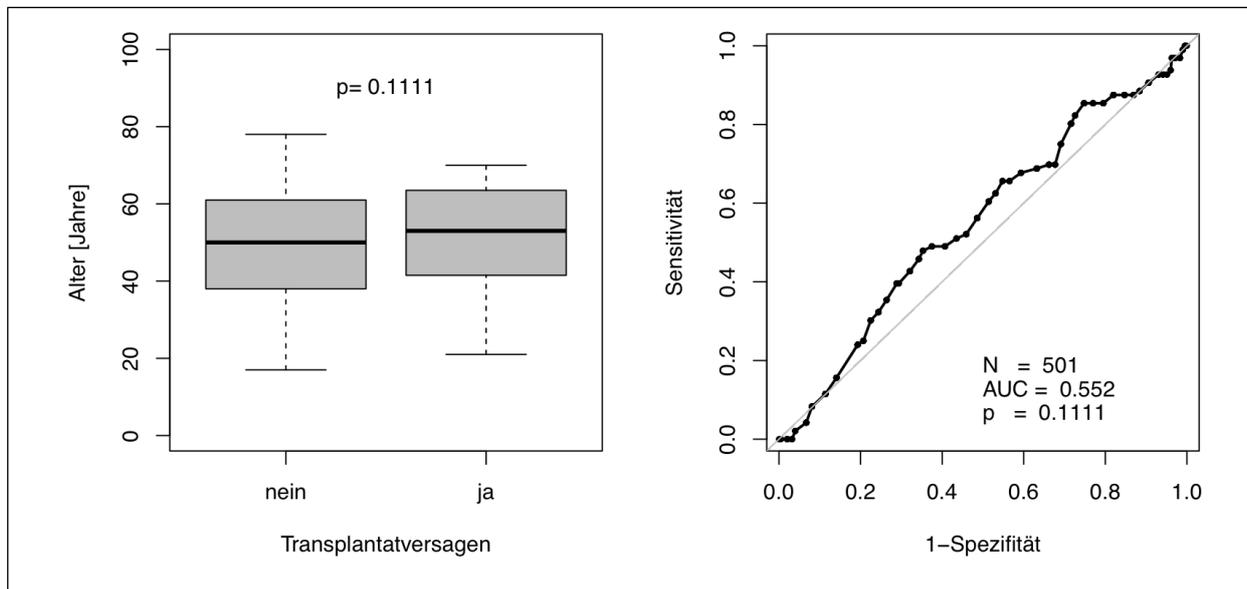


Abbildung 8: Kastengrafik und Grenzwertoptimierungskurve (Alter/Transplantatüberleben)

Von den untersuchten Patienten wiesen am Stichtag 405 (79,1 %) ein funktionierendes Transplantat auf. Bei 97 Patienten (18,95 %) wurde entweder ein Transplantatversagen oder der Patiententod mit oder ohne funktionierendem Transplantat dokumentiert. Der Altersdurchschnitt der Patienten mit funktionierendem Transplantat lag bei 49,6 Jahren (SD: 13,3 Jahre). Bei Patienten mit einem Transplantatversagen war der Altersdurchschnitt 51,8 Jahre mit einer Standardabweichung von 13,2 Jahren.

Die ROC-Analyse ergab bei einer AUC=0,552 einen Trennwert von 56 Jahren für die Trennung zwischen Transplantaterfolg und -misserfolg. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Patientenalter und der Transplantatfunktion ermittelt werden ($p=0,1111$).

Auch die multivariate Cox-Regressions-Analyse ergab bei gleichzeitiger Adjustierung für die Variable Empfängergeschlecht keinen signifikanten Zusammenhang.

4.2.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit vom Alter

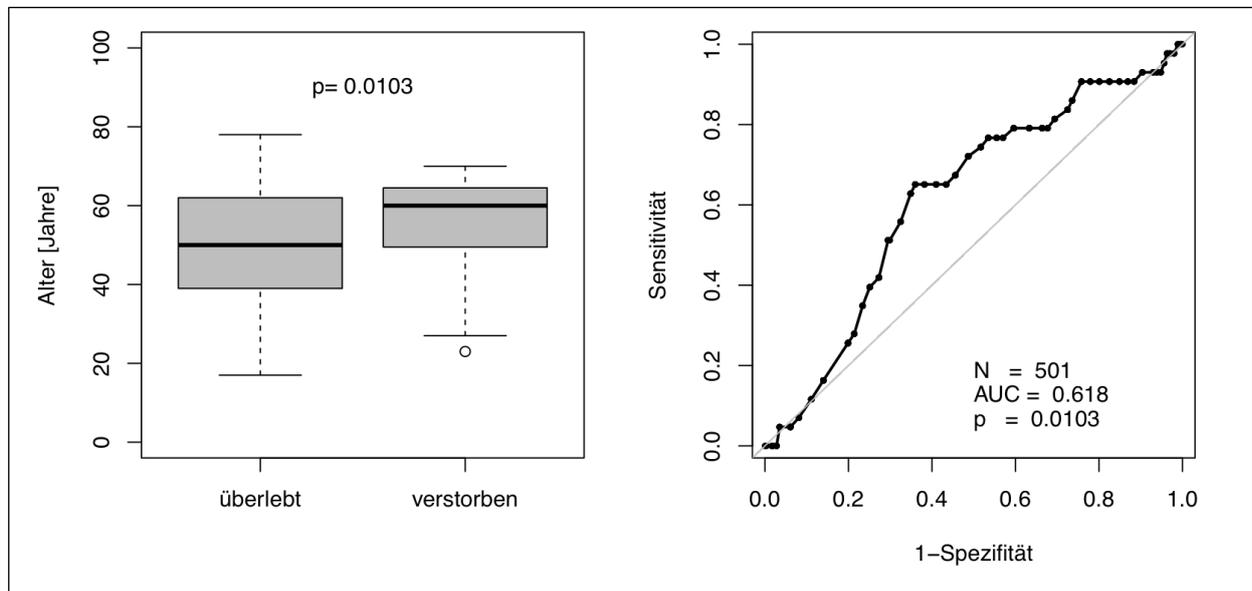


Abbildung 9: Kastengrafik und Grenzwertoptimierungskurve (Alter/Patientenüberleben)

Von den transplantierten Patienten lebten am Stichtag 458 (89,12 %), 43 (8,37 %) sind verstorben. Das Durchschnittsalter bei den lebenden Patienten war 49,7 (SD: 13,3), bei den verstorbenen 55,0 (SD: 12,4). Bei letzteren war der Median mit 60,0 Jahren um genau 10 Jahre größer.

Die ROC-Analyse ergab die höchste Trennschärfe beim Wert von 56 Jahren. Im Log-Tank-Test konnte ein signifikanter negativer Einfluss des Empfängeralters auf das Patientenüberleben ermittelt werden ($p=0,0103$).

Nach gleichzeitiger Adjustierung für die Variablen Empfängeralter und Empfängergeschlecht in der Cox-Regression konnte ein signifikanter Einfluss des Patientenalters zum Zeitpunkt der Transplantation auf das Patientenüberleben ermittelt werden ($p=0,0112$).

	Gesamt	TX-Erfolg	TX-Versagen	Patientenüberleben	Patiententod
Anzahl	514,0	405,0	96,0	458,0	43,0
Mittelwert (SD)	50,1 (13,3)	49,6 (13,3)	51,8 (13,2)	49,7 (13,3)	55,0 (12,4)
Median (IQR)	51,0 (23)	50,0 (23)	53,0 (21,7)	50,0 (22,8)	60,0 (15)
Minimum	17,0	17,0	21,0	17,0	23,0
Maximum	78,0	78,0	70,0	78,0	70,0

Tabelle 10: Altersverteilung bei Transplantationserfolg, bzw. Patientenüberleben

4.3 Empfängergeschlecht

Bei der Verteilung der Geschlechter waren mit 56,77 % (285 Patienten) mehr männliche Transplantatempfänger vorhanden. 43,23 % der Patienten (217) waren weiblich.

4.3.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Empfängergeschlecht

Von den männlichen Patienten wiesen am Ende der Beobachtungszeit 78,60 % (224) ein intaktes Transplantat und 21,40 % (61) einen Transplantatmisserfolg auf. Bei 83,41 % der weiblichen Transplantatempfänger (181) funktionierte das Nierentransplantat am Stichtag und in 16,59 % der Fälle (36) wurde ein Transplantatversagen dokumentiert. Hierbei ergaben sich statistisch keine signifikanten Unterschiede ($p=0,2153$).

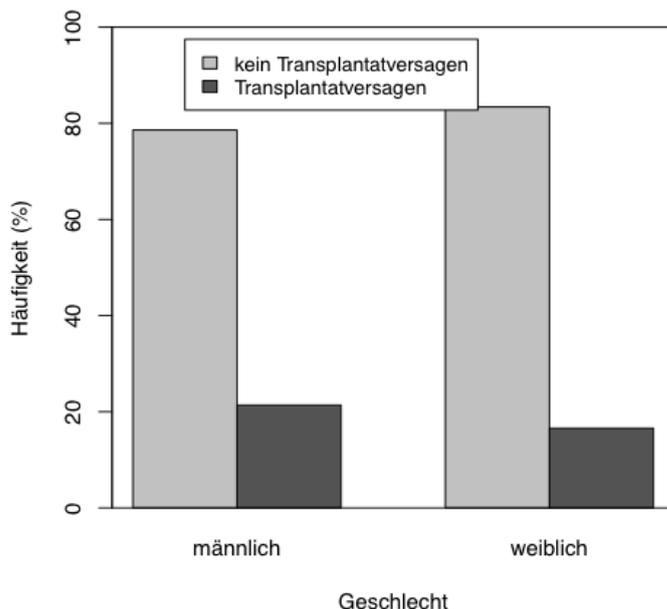


Abbildung 10: Balkendiagramm (Empfängergeschlecht und Transplantatüberleben)

Die 5-Jahres-Transplantaüberlebenswahrscheinlichkeit für männliche Patienten beträgt 72,9 %, für weibliche Empfänger liegt sie etwas höher bei 74,3 %. Es konnten keine signifikanten Kurvenunterschiede ermittelt werden ($p= 0,129$).

In der Cox-Regressionsanalyse wurde nach Adjustierung für den Einflussfaktor Empfängeralter kein signifikanter Zusammenhang berechnet.

4.3.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit vom Empfängergeschlecht

89,36 % (252) der männlichen Patienten lebten am Ende der Beobachtungszeit und 10,64 % (30) waren verstorben. Von den weiblichen Empfängern lebten zu diesem Zeitpunkt 93,64 % (206) und 6,36 % (14) waren verstorben. Beim Chi-Quadrat-Test ergaben sich auch hier keine signifikanten Unterschiede ($p=0,1282$).

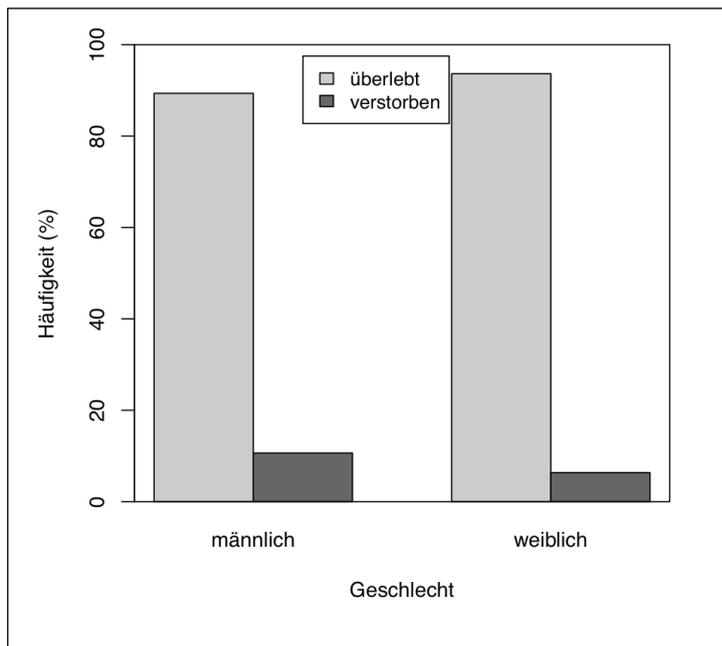


Abbildung 11: Balkendiagramm (Empfängergeschlecht und Patientenüberleben)

In der Kaplan-Meier-Analyse hatten die männlichen Transplantatempfänger mit 86,1 % eine niedrigere 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, als die weiblichen Empfänger mit 90,5 %. Mit $p=0,0673$ unterschieden die beiden Kurven streng genommen nicht statistisch signifikant, hatten aber einen Trend dahin.

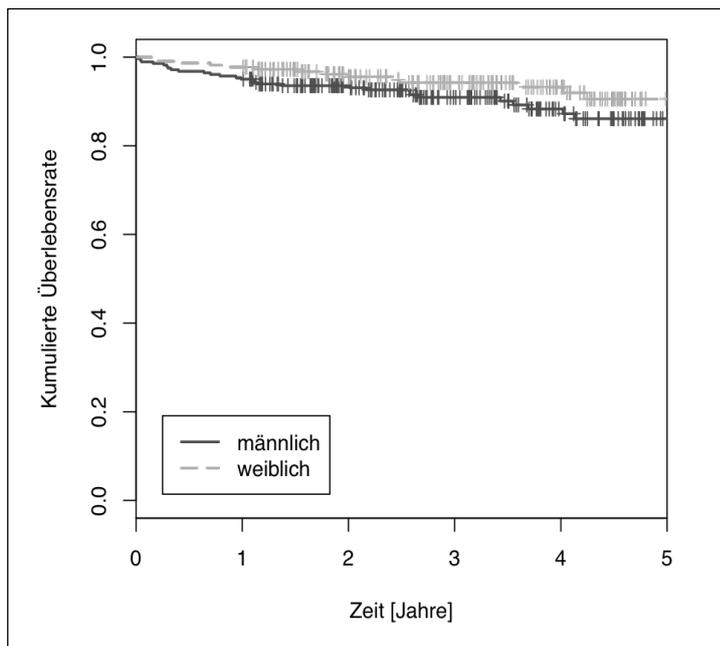


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven (Empfängergeschlecht/Patientenüberleben)

Die Cox-Regressionsanalyse ergab bei gleichzeitiger Adjustierung für die Kovariable Empfängeralter einen signifikanten Einfluss vom Alter auf das Transplantatüberleben ($p=0,0112$).

4.4 Body Mass Index (BMI)

Die Berechnung des BMI erfolgt aus der Körpergröße zum Quadrat (m^2) und dem Körpergewicht (kg) des Patienten [42]. Dieser gibt nicht nur Aufschluss über die Ausprägung der Adipositas, bzw. dem Ernährungszustand, sondern er korreliert auch eng mit der Nierengröße des Menschen. Er hat demzufolge eine besondere Bedeutung für den Transplantationsverlauf [43]. Die Einteilung folgt der Leitlinie der Deutschen Adipositas Gesellschaft, der Deutschen Diabetes Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Ernährung und ist in Tabelle 8 aufgeführt.

Grad / Gewichtszustand	BMI	Anzahl	Prozent
Untergewicht	< 18,5	35	7,10
Normalgewicht	18,5 – 24,9	269	54,56
Präadipositas/Übergewicht	25 – 29,9	140	28,40
Adipositas Grad 1	30 – 34,5	40	8,11
Adipositas Grad 2	35 – 39,9	7	1,42
Adipositas Grad 3	> 40	2	0,41

Tabelle 11: Einteilung der Patienten nach BMI

Der durchschnittliche BMI der 493 Patienten beträgt 24,94 mit einer Standardabweichung von 12,9. Der Medianwert liegt bei 23,82. Die Häufigkeit der verschiedenen BMI-Grade der untersuchten Transplantationspatienten ist Tabelle 11 zu entnehmen. Der Kolmogorov-Smirnov-Test ergab eine Normalverteilung (Abbildung 13).

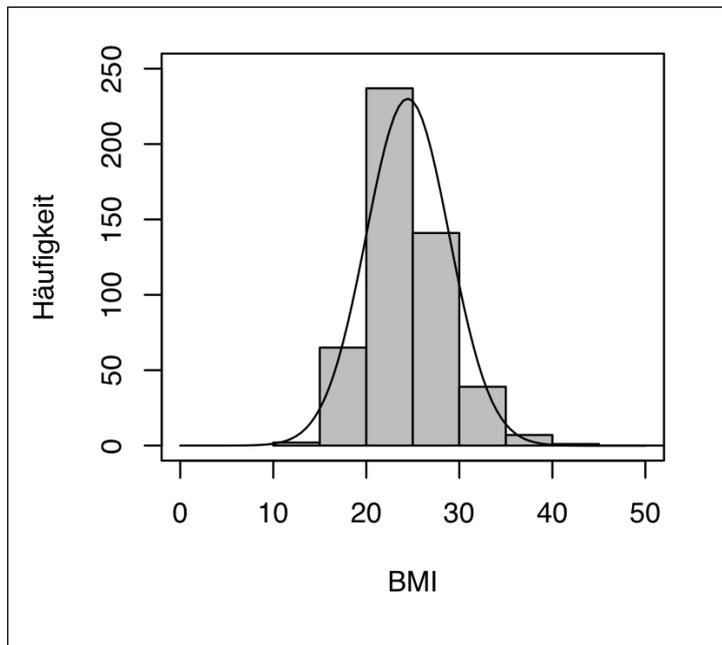


Abbildung 13: Histogramm des BMI

4.4.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom BMI

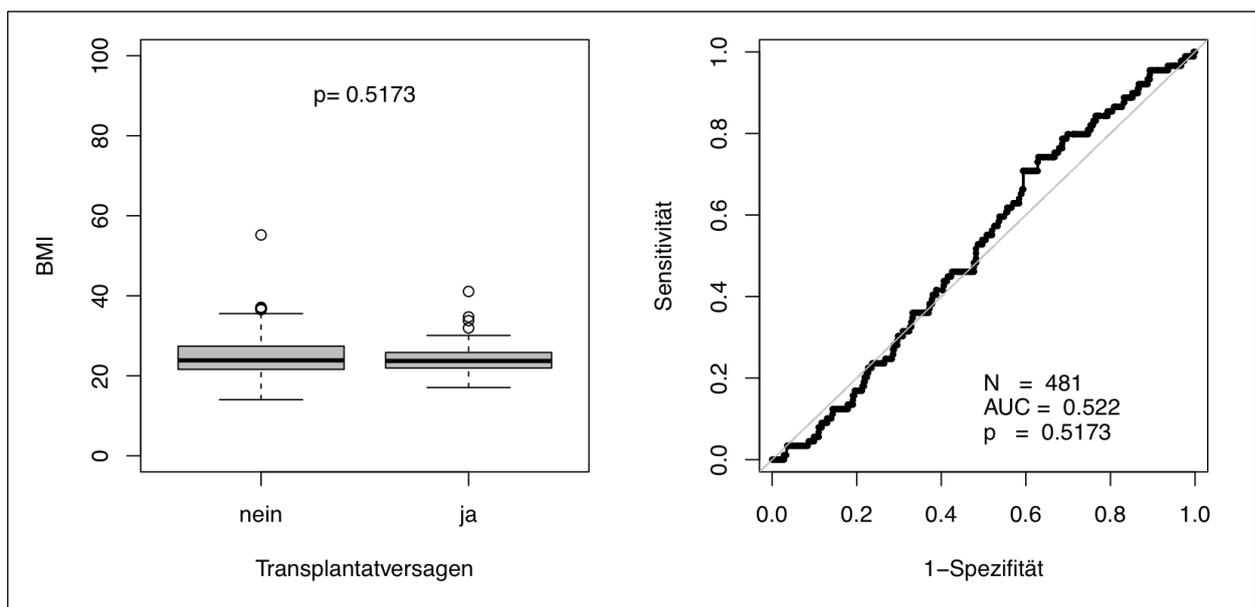


Abbildung 14: Kastengrafik und Grenzwertoptimierungskurve (BMI/Transplantatüberleben)

Die 392 Patienten mit einem Transplantaterfolg hatten zum Operationszeitpunkt einen durchschnittlichen BMI von 25,1. Die Standardabweichung betrug 14,4 (Median: 23,9). 89 Patienten wiesen einen Transplantationsmisserfolg auf und hatten einen mittleren BMI von 24,2. Die Standardabweichung war 3,9 (Median: 23,7).

Die ROC-Analyse ergab die höchste Trennschärfe beim BMI-Wert von 24,95 bei einer AUC=0,522. Es konnte jedoch kein signifikanter Einfluss auf den Transplantationserfolg nachgewiesen werden ($p=0,5173$). Auch in der multivariaten Cox-Regression unter Adjustierung des Empfängergeschlechtes wurden keine signifikanten Verknüpfungen ermittelt.

4.4.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit vom BMI

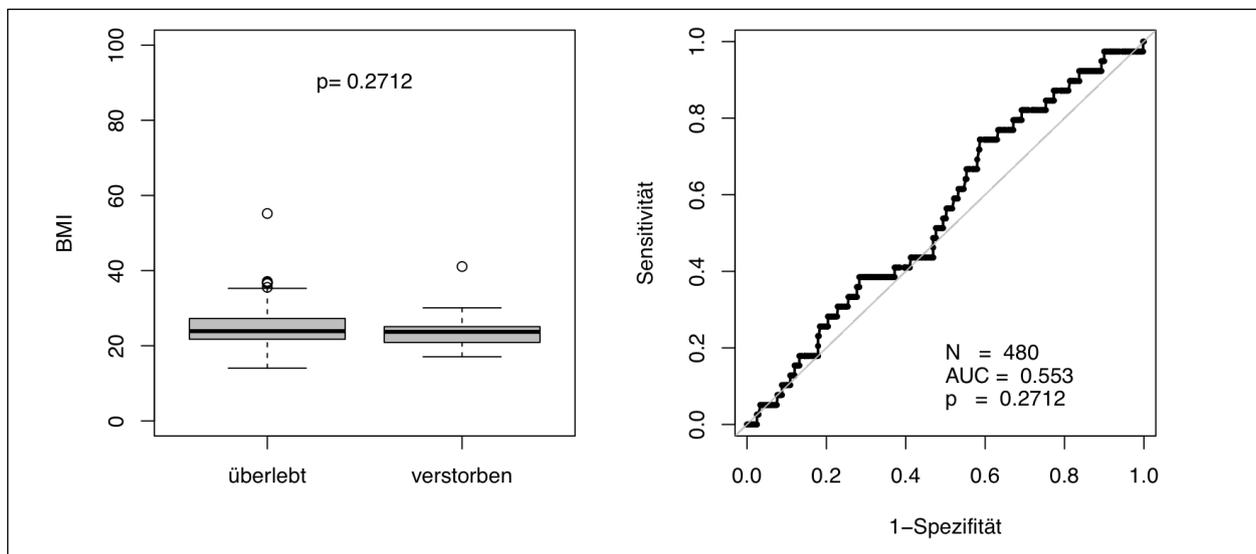


Abbildung 15: Kastengrafik und Grenzwertoptimierungskurve (BMI/Patientenüberleben)

Der durchschnittliche BMI der am 01.01.2007 noch lebenden Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation betrug 24,5 (Standardabweichung: 4,5). Die zum Stichtag bereits verstorbenen Patienten hatten einen BMI von 23,8 (Standardabweichung: 4,3). Es konnten in den unterschiedlichen statistischen Analysen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Patientenüberleben und dem BMI zum Zeitpunkt der Transplantation nachgewiesen werden.

4.4.3 Tabellarische Übersicht

	Gesamt	TX-Erfolg	TX-Versagen	Patientenüberleben	Patiententod
Anzahl	493,0	392,0,0	89,0	441,0	39,0
Mittelwert (SD)	24,5 (4,5)	24,5 (4,6)	24,2 (3,9)	24,5 (4,5)	23,8 (4,3)
Median (IQR)	23,8 (5,5)	23,9 (5,8)	23,7 (3,9)	23,9 (5,6)	23,7 (4,2)
Minimum	14,0	14,0	17,1	14,0	17,1
Maximum	55,2	55,2	41,1	55,2	41,1

Tabelle 12: BMI bei Transplantationserfolg, bzw. Patientenüberleben

4.5 Herz-Kreislaufkrankungen

Insgesamt hatten von 489 Patienten 265 kardiovaskuläre Vorerkrankungen (54,19 %). 224 Patienten (45,81 %) waren diesbezüglich ohne Befund.

4.5.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Herz-Kreislaufkrankungen

Von den 265 Patienten mit kardialen Befund hatten 206 (77,74 %) am Stichtag ein funktionierendes Transplantat. In 59 Fällen (22,28 %) wurde in diesem Zusammenhang ein Transplantatversagen festgestellt. Bei den 224 Patienten, die keine Herz-Kreislaufkrankung hatten, funktionierten am 01.01.2007 191 Nieren (85,27 %), 33 (14,73 %) wiesen einen Misserfolg auf.

Kardiale Vorerkrankung	Gesamt (%)	Transplantatüberleben (%)	Transplantatversagen (%)
ja	265 (54,19)	206 (77,74)	59 (22,28)
nein	224 (45,81)	191 (85,27)	33 (14,73)

Tabelle 13: Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Transplantationserfolg

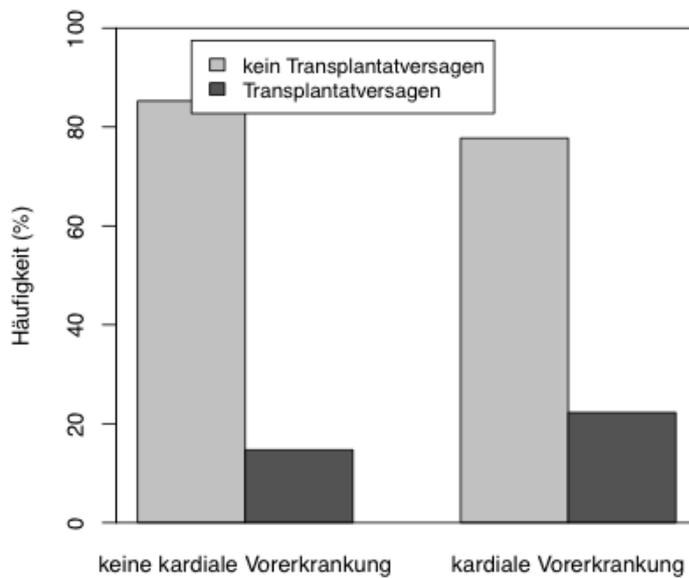


Abbildung 16: Balkendiagramm (Kardiovaskuläre Vorerkrankung und Transplantationserfolg)

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer kardiovaskulären Vorerkrankung zum Zeitpunkt der Transplantation und dem Transplantationsüberleben ermittelt werden ($p=0,04472$).

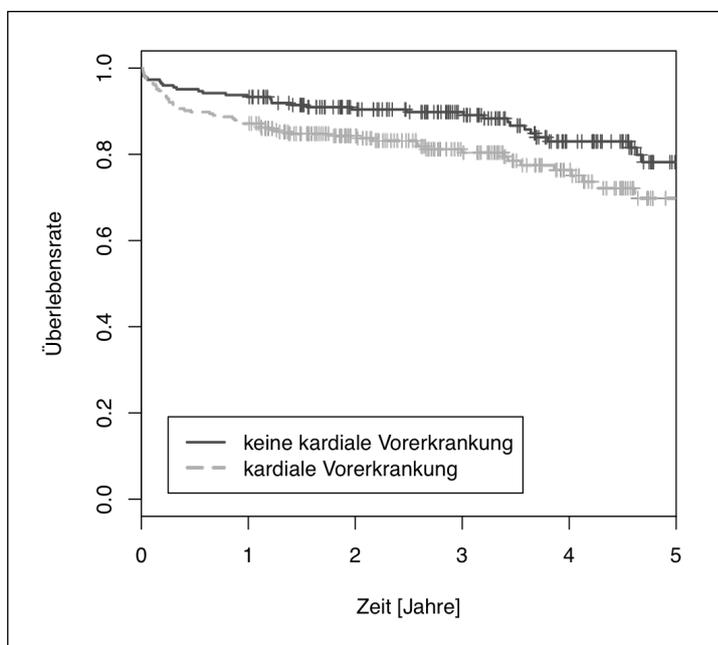


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven (Kardiovaskuläre Vorerkrankung/Transplantatüberleben)

Die Kaplan-Meier-Analyse ergab für Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen nach 5 Jahren post operationem eine Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit von 69,8 %, ohne die Vorer-

krankung von 78,2 %. Hierbei wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kurvenverläufen ermittelt ($p=0,00667$).

Die Cox-Regression ergab bei gleichzeitiger Adjustierung für die Kovariablen Empfängeralter und -geschlecht einen signifikanten Einfluss von Herz-Kreislaufkrankungen auf das Transplantatüberleben ($p=0,0243$).

4.5.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit von Herz-Kreislaufkrankungen

Von den 265 Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen lebten am Stichtag noch 236 (89,01 %). 29 Patienten (10,99 %) sind zu diesem Zeitpunkt verstorben. Von den 223 Patienten ohne die Erkrankung lebten 212 (95 %) und 11 (4,93 %) verstarben zuvor.

Kardiale Vorerkrankung	Gesamt (%)	Patientenüberleben (%)	Patiententod (%)
ja	265 (54)	236 (89,01)	29 (10,99)
nein	223 (46)	212 (95)	11 (5)

Tabelle 14: Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Patientenüberleben

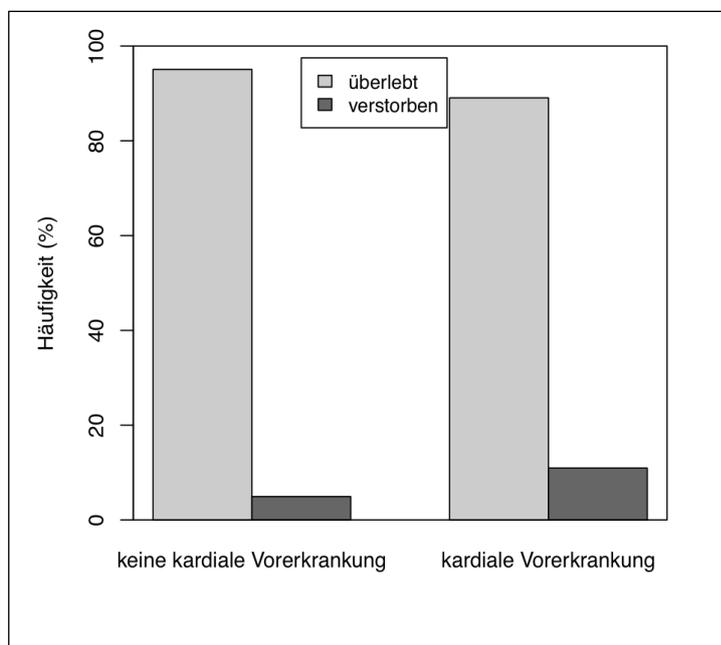


Abbildung 18: Balkendiagramm (Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Patientenüberleben)

Es konnte beim Chi-Quadrat-Test nach Pearson statistisch nachgewiesen werden, dass kardiovaskuläre Vorerkrankungen das Patientenüberleben signifikant negativ beeinflussen ($p=0,02473$).

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit ist bei nicht kardiovaskulär vorerkrankten Patienten mit 93,1 % höher, als bei kardiovaskulär Vorerkrankten mit 84,0 %. In der Kaplan-Meier-Analyse unterschieden sich beide Kurven stark signifikant ($p=0,00526$).

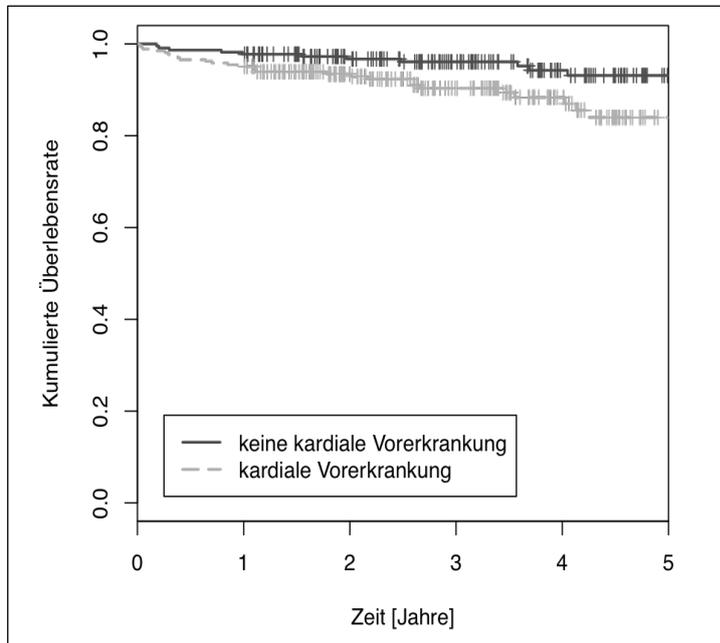


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven (Kardiovaskuläre Vorerkrankung/Patientenüberleben)

Die multivariate Verknüpfung in der Cox-Regressions-Analyse ergab nach Adjustierung für die Variablen Empfängeralter und –geschlecht einen signifikanten Einfluss der Herz-Kreislaufkrankungen ($p=0,0295$) und des Empfängeralters ($p=0,0321$) auf das Patientenüberleben.

4.6 Arteriosklerose

4.6.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Arteriosklerose

Von 483 Patienten hatten 132 (27,33 %) Arteriosklerose. Von diesen hatten 99 (75 %) am Stichtag ein funktionierendes Transplantat. In 33 Fällen (25 %) wurde ein Transplantatversagen dokumentiert. Von den 351 Patienten (72,67 %), bei denen keine Arteriosklerose vorlag, hatten 293 (83,48 %) ein funktionierendes Transplantat und 58 (16,53 %) ein Transplantatversagen.

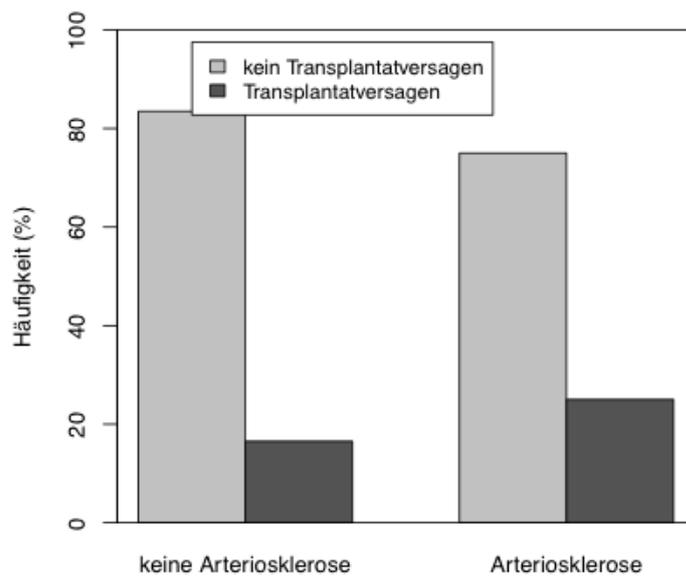


Abbildung 20: Balkendiagramm (Arteriosklerose/Transplantatüberleben)

Beim Chi-Quadrat-Test nach Pearson konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer vorhandenen Arteriosklerose zum Zeitpunkt der Transplantation und dem Transplantatüberleben ermittelt werden ($p=0,04633$).

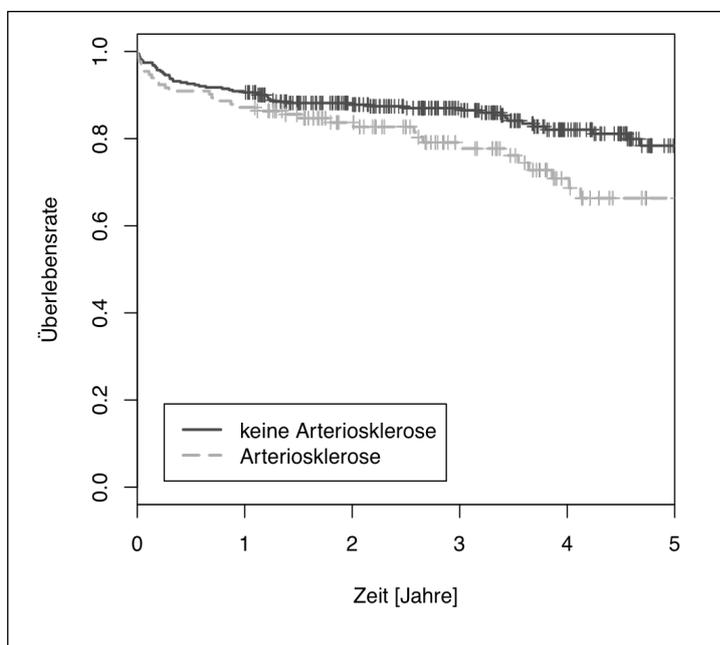


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven (Arteriosklerose/Transplantatüberleben)

In der Kaplan-Meier-Analyse hatten Patienten ohne Arteriosklerose eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 78,4 %, mit der Erkrankung lag sie bei 66,4 %. Die beiden Kurven unterscheiden sich signifikant ($p=0,0435$).

In der multivariaten Verknüpfung der Vorerkrankung mit dem Empfängeralter und –geschlecht wurde kein signifikanter Einfluss von dem Alter ($p=0,0384$) und dem Geschlecht ($p=0,0309$) ermittelt.

4.6.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit von Arteriosklerose

Von 132 Patienten, die Arteriosklerose hatten, wiesen 111 (84,1 %) eine intakte Nierenfunktion am Stichtag auf. 21 Patienten (15,6 %) waren zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben. Von den Patienten ohne Arteriosklerose hatten 330 (94,29 %) ein funktionierendes Transplantat, 20 (5,71 %) waren verstorben.

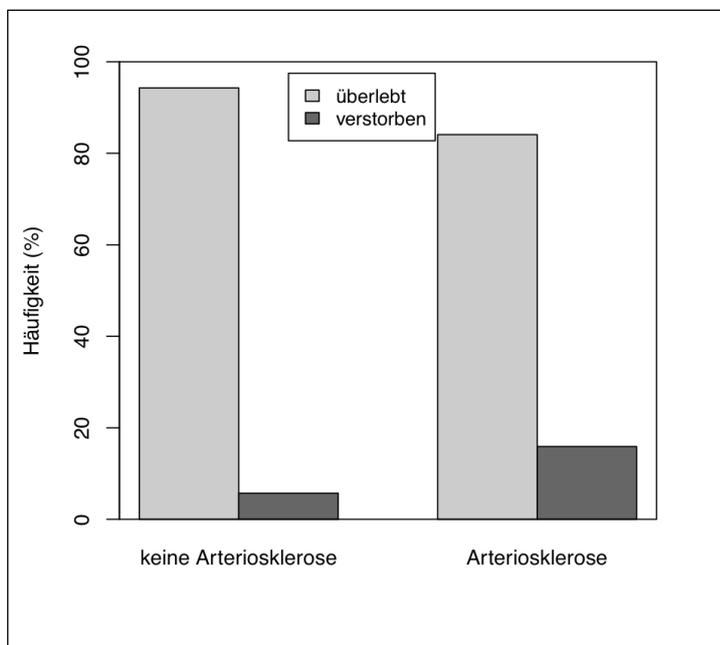


Abbildung 22: Balkendiagramm (Arteriosklerose/Patientenüberleben)

Es konnte durch den Chi-Quadrat-Test nach Pearson statistisch nachgewiesen werden, dass Arteriosklerose wegen der negativen Auswirkung auf das Patientenüberleben ein bedeutender Risikofaktor ist ($p=0,000687$).

In der Kaplan-Meier-Analyse existiert ein Unterschied bei der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. Mit 92,8 % wiesen die nicht arteriosklerotisch erkrankten Patienten 5 Jahre post transplantationem eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit auf, als Patienten mit bekannter Arteriosklerose (75,6 %). Ein deutlicher Abfall der Überlebenswahrscheinlichkeit bei den Patienten mit Arteriosklerose liegt zu Beginn des 4. Jahres vor (5,1 %). Die Kurven differieren signifikant ($p=0,000319$).

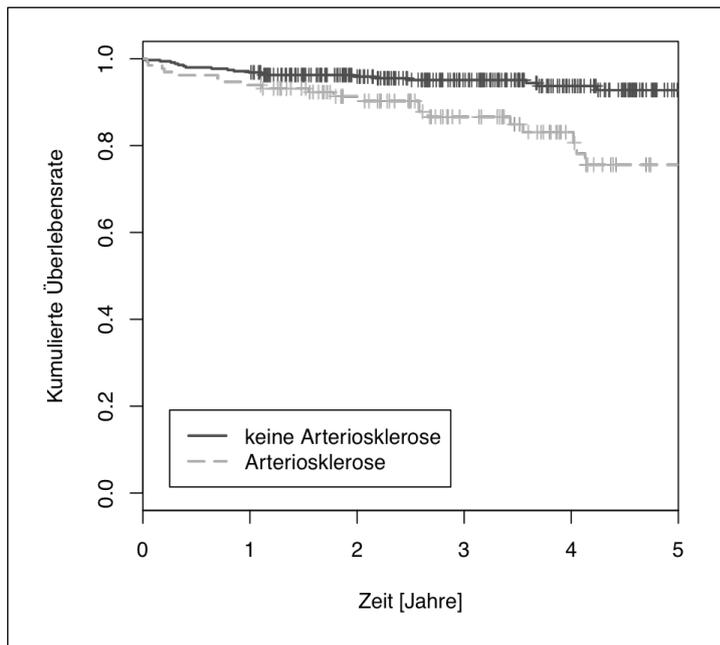


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven (Arteriosklerose/Patientenüberleben)

In der multivariaten Verknüpfung von Patientengeschlecht, -alter und dem Vorhandensein einer Arteriosklerose ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge.

4.7 Hypertonus

4.7.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Hypertonus

Von 492 Patienten hatten 458 (93,09 %) einen Hypertonus. Von diesen hatten 370 (80,79 %) am 01.01.2007 ein intaktes Transplantat, bei 88 (19,21 %) Patienten wurde ein Transplantatversagen dokumentiert. 34 Patienten (6,91 %) waren nicht hypertonisch, wobei 29 Patienten (85,29 %) eine intakte Niere hatten. Es wurden in Chi-Quadrat-Test nach Pearson keine signifikanten Verknüpfungen errechnet ($p=0,6739$).

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit bekanntem Hypertonus beträgt bis zum dritten Jahr post transplantationem 84,7 %, fällt dann bis zum fünften Jahr auf 72,7 % ab. Die der Patienten ohne Hypertonus ist den gesamten Zeitraum über mit 85,3 % höher. Mit $p=0,384$ wurden jedoch keine signifikanten Kurvenunterschiede nachgewiesen.

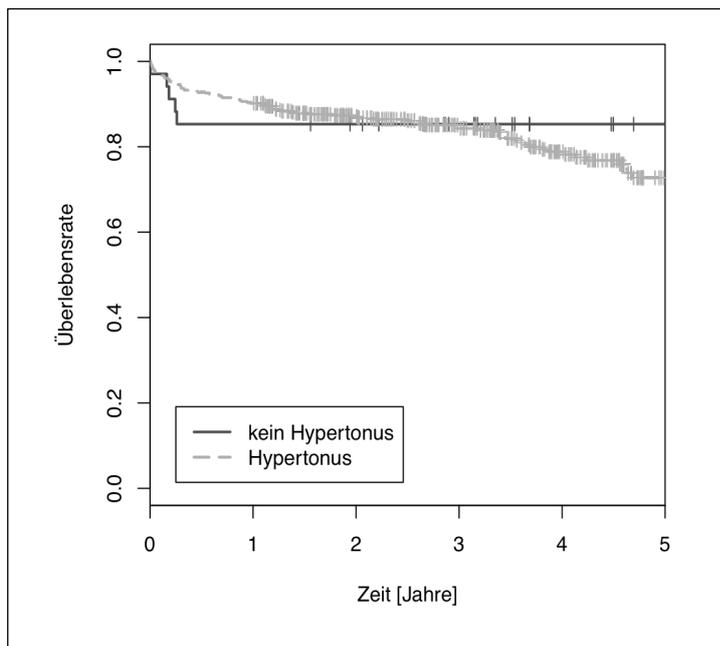


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven (Hypertonus/Transplantatüberleben)

In der multivariaten Verknüpfung von Patientengeschlecht, -alter und Hypertonus konnte kein signifikanter Einfluss von Empfängeralter oder -geschlecht nachgewiesen werden.

4.7.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit von Hypertonus

417 der hypertensiven Patienten (91,45 %) lebten am Ende der Beobachtungszeit. 39 Patienten (8,56 %) waren zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben. Von den 35 Patienten, bei denen kein Hypertonus vorhanden war, lebten 33 (94,29 %) und 2 (5,71 %) waren verstorben. Mit $p=0,7887$ ergaben sich hierbei keine signifikanten Verknüpfungen.

Die Kaplan-Meier-Kurve für hypertensiv erkrankte Patienten liegt nach dem Ende des fünften Jahres bei 88,0 %. Die Patienten ohne Hypertonus haben mit 94,3 % eine höhere 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Kurvenverlauf ($p=0,456$).

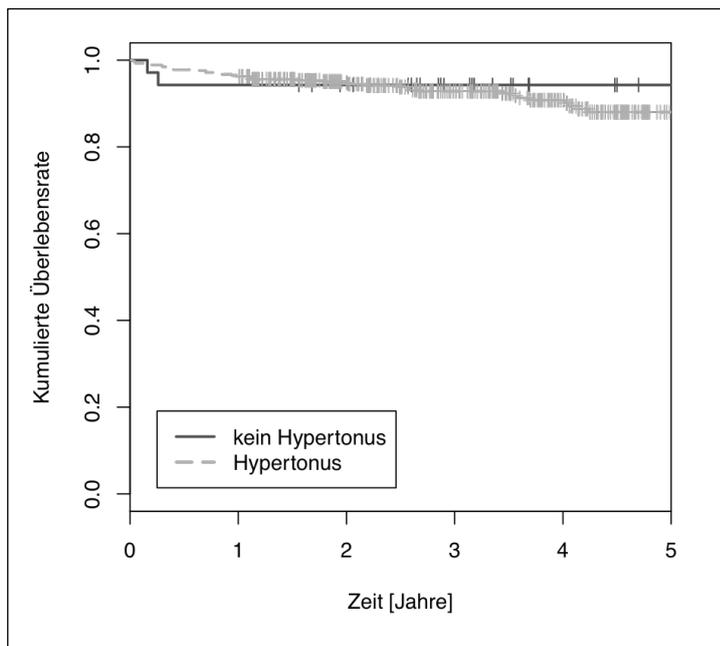


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven (Hypertonus/Patientenüberleben)

Die multivariate Cox-Regressions-Analyse ergab nach Adjustierung für Empfängergeschlecht, -alter und Hypertonus einen signifikanten Einfluss vom Patientenalter ($p=0,0124$).

4.8 Fettstoffwechselstörungen

4.8.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Fettstoffwechselstörungen

Von 487 Patienten hatten 216 (44,35 %) Fettstoffwechselstörungen. Bei 176 Patienten (81,48 %) davon funktionierte das Transplantat am 01.01.2007, in 40 Fällen (18,52 %) wurde ein Transplantatversagen dokumentiert. Patienten ohne Fettstoffwechselstörungen hatten am Stichtag in 219 Fällen (80,81 %) ein intaktes Transplantat, bei 52 Patienten (19,19 %) hatte das Transplantat versagt. Es konnten hierbei im Chi-Quadrat-Test nach Pearson keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden ($p=0,9434$).

Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven ist ähnlich. Am Ende des fünften Jahres hatten Patienten mit einer Fettstoffwechselstörung eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 73 %, ohne die Stoffwechselerkrankung war sie mit 74,6 % etwas höher. Die Analyse ergab keine Signifikanzen ($p=0,498$).

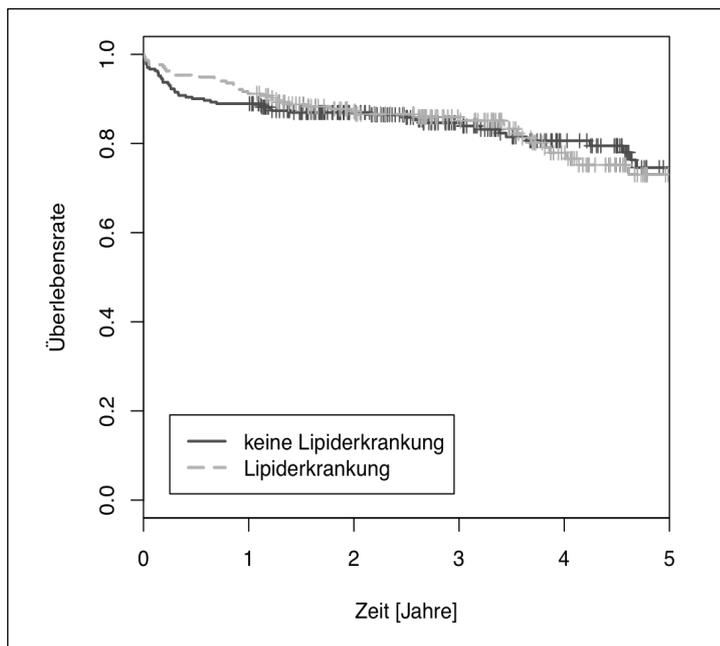


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven (Fettstoffwechselstörungen/Transplantatüberleben)

Nach Adjustierung der Grunderkrankung für die Kovariablen Empfängeralter und –geschlecht ergaben sich keine signifikanten Einflüsse von Patientenalter und Patientengeschlecht auf das Transplantatüberleben.

4.8.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit von Fettstoffwechselstörungen

Von 217 Patienten mit einer Fettstoffwechselstörung lebten am Ende der Beobachtungszeit 196 (90,32 %), 21 Patienten (9,68 %) waren zu diesem Zeitpunkt bereit verstorben. Von den Patienten ohne die Stoffwechselstörung lebten am Stichtag 249 (92,57 %) und 20 Patienten (7,44 %) verstarben. Es konnte im Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Zusammenhang errechnet werden. ($p=0,4715$).

Die Kaplan-Meier-Kurven verlaufen bis zur Mitte des dritten Jahres ähnlich (beide bei 92 %), fallen dann bis zum Ende des fünften Jahres ab. Für Patienten mit der Stoffwechselstörung ergibt sich eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 85,6 %, für Patienten ohne diese Krankheit liegt sie mit 90,9 % darüber. Hierbei wurden keine signifikanten Unterschiede im Kurvenverlauf festgestellt ($p=0,453$).

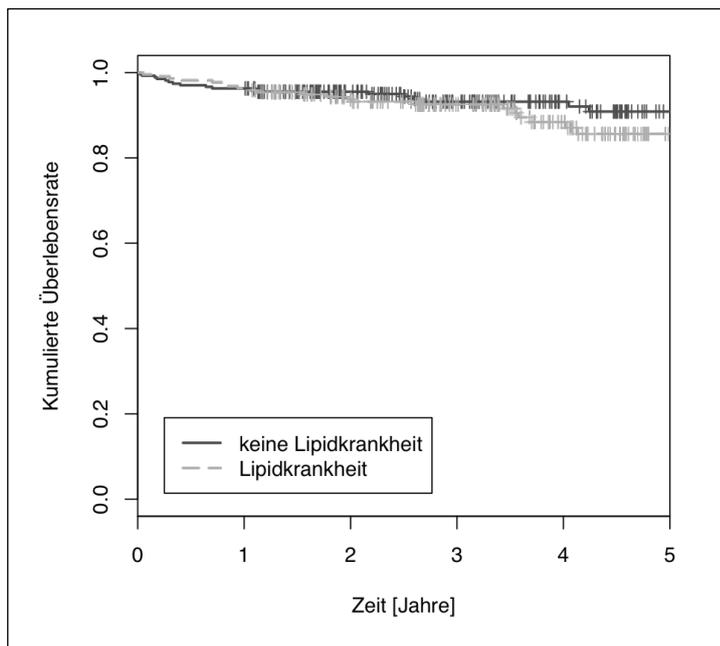


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven (Fettstoffwechselstörungen/Patientenüberleben)

In der multivariaten Analyse der Grunderkrankung wurde bei der Adjustierung für Empfängeralter und –geschlecht ein signifikanter Einfluss vom Patientenalter ($p=0,00741$) ermittelt.

4.9 Dialysedauer/Wartezeit

Die mittlere Dialysedauer aller Transplantatempfänger betrug 5,7 Jahre mit einer Standardabweichung von 3,3 Jahren (Median: 5,9 Jahre).

4.9.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von der Dialysedauer

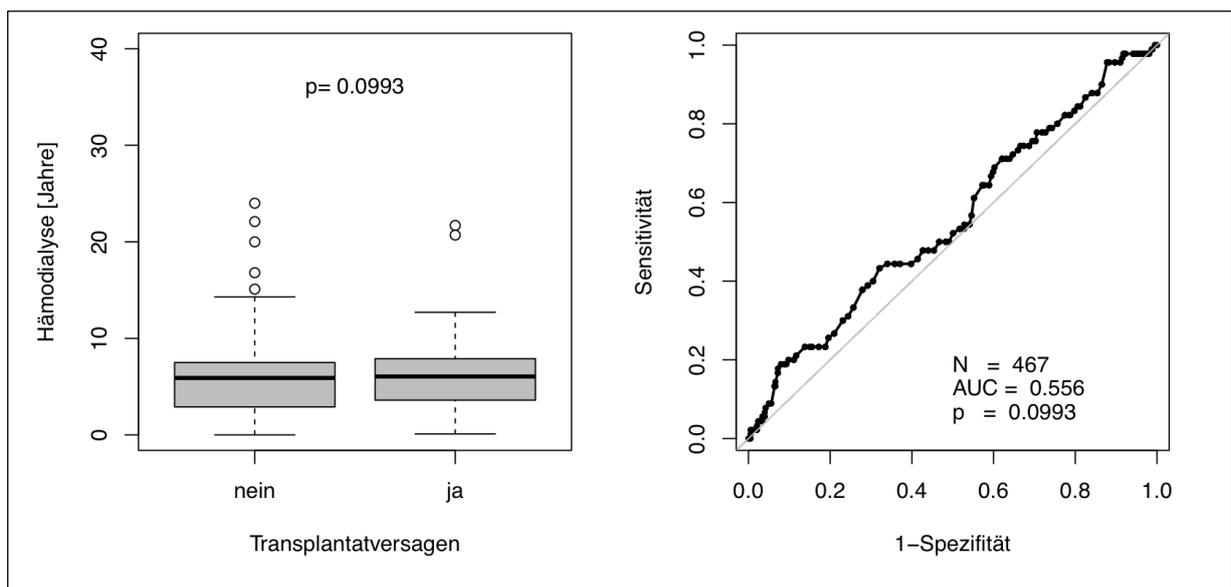


Abbildung 28: Kastengrafik und Grenzwertoptimierungskurve (Dialysedauer/Transplantatüberleben)

377 Patienten mit einem intakten Transplantat am Stichtag hatten eine durchschnittliche Dialyседauer von 5,5 Jahren. Die Standardabweichung betrug 3,3 Jahre (Median: 5,9 Jahre). Die 90 Patienten mit einem Transplantationsmisserfolg hatten eine höhere durchschnittliche Dialyседauer von 6,2 Jahren. Hierbei betrug die Standardabweichung 3,6 Jahre (Median: 6,1 Jahre).

Die ROC-Analyse ergab die höchste Trennschärfe bei einer Dialyседauer von 7 Jahren bei einer AUC=0,556. Es konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden ($p=0,0993$).

Bei der multivariaten Cox-Regressionsanalyse konnte nach Adjustierung für den Empfängerfaktor Patientenalter ein signifikanter Einfluss der Dialyседauer auf das Transplantatüberleben ermittelt werden ($p=0,0495$).

4.9.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit von der Dialyседauer

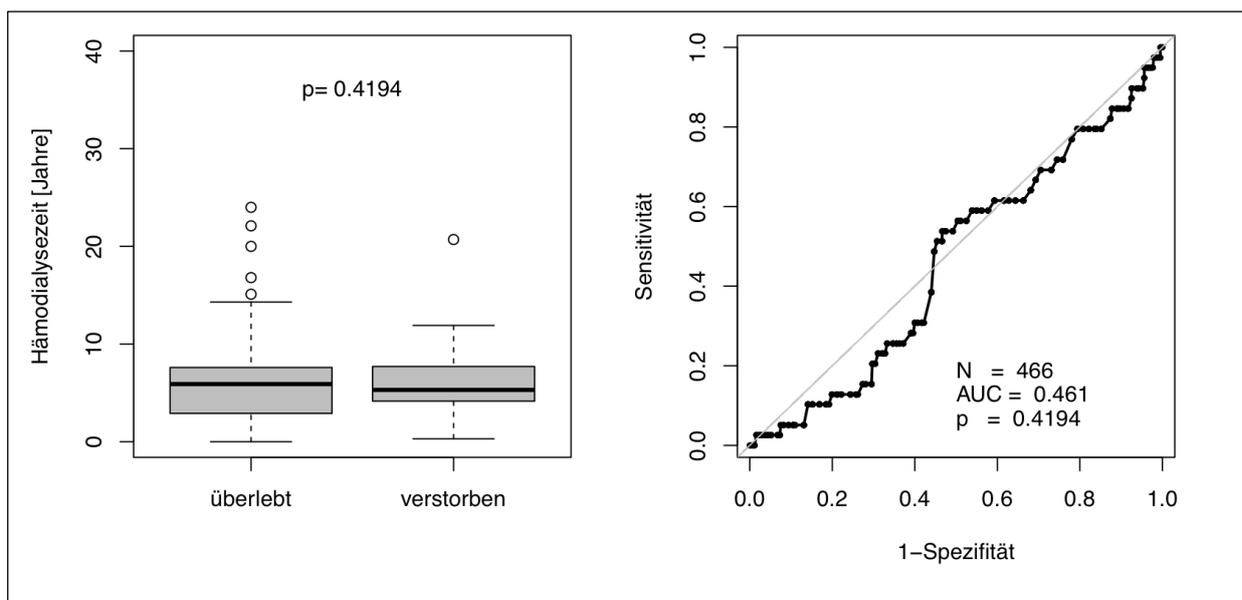


Abbildung 29: Kastengrafik und Grenzwertoptimierungskurve (Dialyседauer/Patientenüberleben)

427 Transplantatempfänger lebten am Stichtag und hatten eine durchschnittliche Dialyседauer von 5,6 Jahren. Die Standardabweichung betrug 3,2 Jahre (Median: 5,9 Jahre). Die 39 verstorbenen Empfänger wiesen eine höhere mittlere Dialyседauer von 6,2 Jahren mit einer Standardabweichung von 3,6 Jahren auf (Median: 5,3 Jahre).

Die ROC-Analyse ergab bei der Dialyседauer von 5,5 Jahren den Wert der höchsten Trennschärfe. Mit $p=0,4194$ konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

In der multivariaten Analyse ergaben sich nach Adjustierung für den Empfängerfaktor Patientengeschlecht ebenso keine signifikanten Zusammenhänge.

4.10 Typ der Grunderkrankung

Die drei häufigsten Ursachen für die terminale Niereninsuffizienz bei den untersuchten Patienten waren die Glomerulonephritiden (32,28 %), die zystischen Nierenerkrankungen (17,13 %) und die interstitiell-toxischen Nierenerkrankungen (9,45 %). Diese Gruppe machte von den 508 Patienten 58,86 % (299 Patienten) aus.

4.10.1 Glomerulonephritiden

4.10.1.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Glomerulonephritiden

Von den 159 Patienten, bei denen eine Glomerulonephritis vorlag, hatten 134 (84,28 %) am Stichtag ein intaktes Transplantat und 25 (15,72 %) einen Transplantatmisserfolg. Im Gegensatz dazu hatten von den 337 Patienten ohne diese Erkrankung 266 (78,93 %) ein intaktes Transplantat und 71 (21,07 %) einen Transplantatmisserfolg. Es konnten keine signifikante Zusammenhänge festgestellt werden ($p=0,199$).

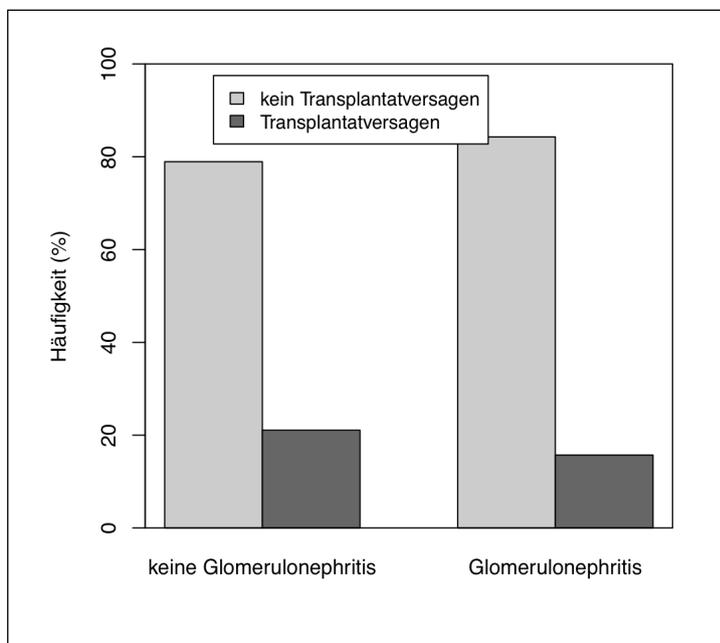


Abbildung 30: Balkendiagramm (Glomerulonephritiden/Transplantaterfolg)

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt für Patienten mit Glomerulonephritiden 77,8 %, ohne ist sie mit 71,4 % niedriger. Mit $p=0,247$ ergaben sich hierbei keine signifikante Unterschiede zwischen den Kurvenverläufen.

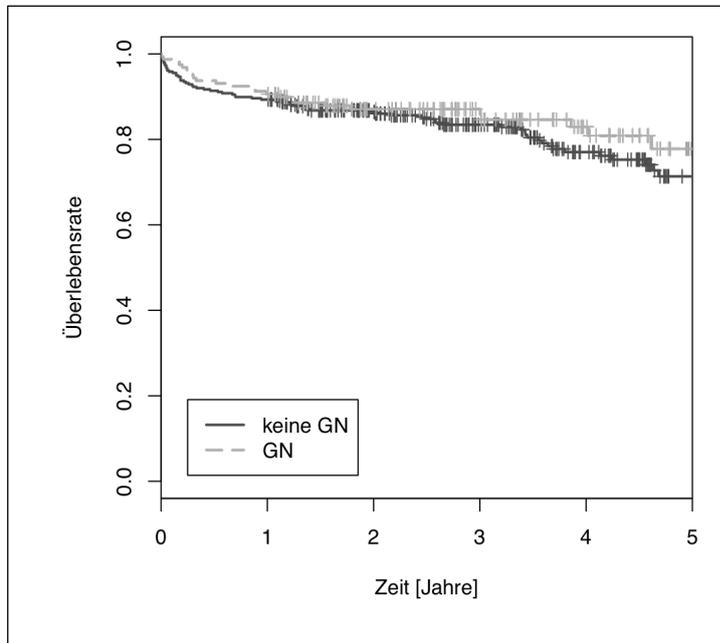


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven (Glomerulonephritiden/Transplantaterfolg)

Bei der multivariaten Verknüpfung der Grunderkrankung mit dem Patientenalter und – geschlecht ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge.

4.10.1.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit von Glomerulonephritiden

Zum Stichtag waren von 158 Patienten, die eine Glomerulonephritis hatten 151 (95,57 %) am Leben. 7 Patienten (4,43 %) sind vorher verstorben. Von 337 Patienten ohne diese Grunderkrankung lebten am 01.01.2007 301 (89,32 %) und 36 Patienten (10,68 %) waren verstorben. Es konnte mit dem Chi-Quadrat-Test festgestellt werden, dass die Glomerulonephritiden einen signifikanten positiven Einfluss auf das Patientenüberleben hat ($p=0,03308$).

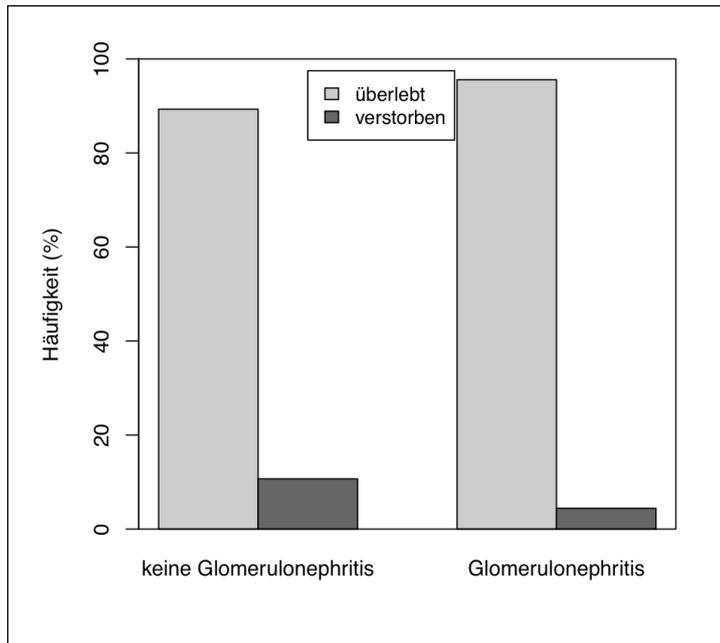


Abbildung 32: Balkendiagramm (Glomerulonephritiden/Patientenüberleben)

Auf dem Kaplan-Meier-Diagramm differieren die beiden Kurvenverläufe signifikant von einander ($p=0,0332$). Der Verlauf beider Kurven ist bis zum Beginn des zweiten Jahres post transplantationem ähnlich. Beide Gruppen liegen um 94 %. Bis zum 5 Jahr verringert sich die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten ohne die Erkrankung auf 85,5 %. Patienten mit Glomerulonephritiden haben zu diesem Zeitpunkt eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit von 93,9 %.

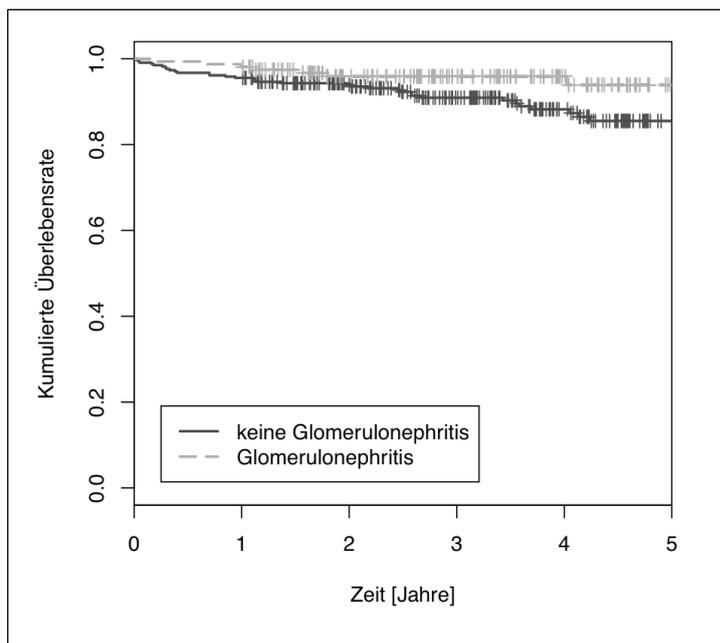


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven (Glomerulonephritiden/Patientenüberleben)

Die multivariate Verknüpfung der Grunderkrankung mit dem Patientenalter und dem – geschlecht ergab einen signifikanten Einfluss vom Patientenalter ($p=0,0303$) auf das Patientenüberleben.

4.10.2 Zystische Nierenerkrankungen

4.10.2.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von zystischen Nierenerkrankungen

Von 496 Patienten hatten 86 (17,34 %) eine zystische Nierenerkrankung. Davon hatten 66 (76,74 %) am 01.01.2007 ein intaktes Transplantat. Bei 20 Patienten (23,26 %) wurde ein Transplantatversagen dokumentiert. Von den 410 Patienten ohne zystische Nierenerkrankungen wurde am Stichtag in 334 Fällen (81,46 %) eine positive Transplantatfunktion und in 76 Fällen (18,54 %) ein Transplantatversagen festgestellt. Es ergaben sich in Chi-Quadrat-test nach Pearson keine signifikanten Verknüpfungen ($p=0,3914$).

Mit 73,3 % hatten beide Patientengruppen bei einem annähernd gleichen Kurvenverlauf eine gleiche 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. In diesem Rahmen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kurvenverläufen erfasst werden ($p=0,464$).

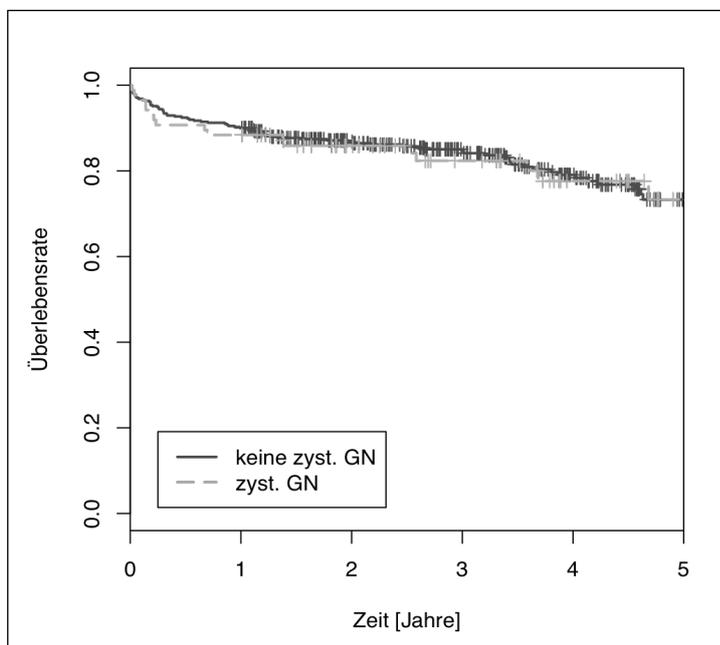


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven (Glomerulonephritiden/Transplantatüberleben)

Im Rahmen der multivariaten Analyse unter Berücksichtigung der Faktoren Patientenalter und – geschlecht wurden keine signifikanten Einflüsse von Empfängeralter und -geschlecht auf das Transplantatüberleben ermittelt.

4.10.2.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit von zystischen Nierenerkrankungen

Von 87 Patienten mit zystischen Nierenerkrankungen lebten am Ende der Beobachtungszeit 80 (91,95 %) und 7 (8,05 %) waren zuvor verstorben. Von den 408 Patienten ohne diese Grunderkrankung lebten zu diesem Zeitpunkt 372 (91,18 %) und 36 (8,82 %) waren verstorben. Mit $p=0,9807$ ergaben sich keine Signifikanzen. Auch in der Kaplan-Meier-Analyse ist der Kurvenverlauf beider Patientengruppen mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit 89,4 % für Patienten mit, bzw. 87,9 % für Patienten ohne die Erkrankung nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,692$).

Bei der multivariaten Analyse ergab sich nach Adjustierung der Grunderkrankung für das Empfängeralter und –geschlecht ein signifikanter Einfluss des Patientenalters auf das Patientenüberleben ($p=0,0093$).

4.10.3 Interstitiell-toxische Nierenerkrankungen

4.10.3.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von Interstitiell-toxischen Nierenerkrankungen

Von den insgesamt 496 erfassten Patienten hatten 46 (9,27 %) eine interstitiell-toxische Nierenerkrankung. Davon hatten am Stichtag 36 (78,26 %) ein intaktes Transplantat und 10 (21,74 %) ein Transplantatversagen. Von den 450 Patienten, die diese Grunderkrankung nicht hatten, wurde in 364 Fällen (80,89 %) nach dem Beobachtungszeitraum ein funktionierendes Transplantat und in 86 Fällen (19,11 %) ein Transplantatversagen registriert. Es konnten im Chi-Quadrat-Test nach Pearson keine signifikanten Zusammenhänge ermittelt werden ($p=0,8151$).

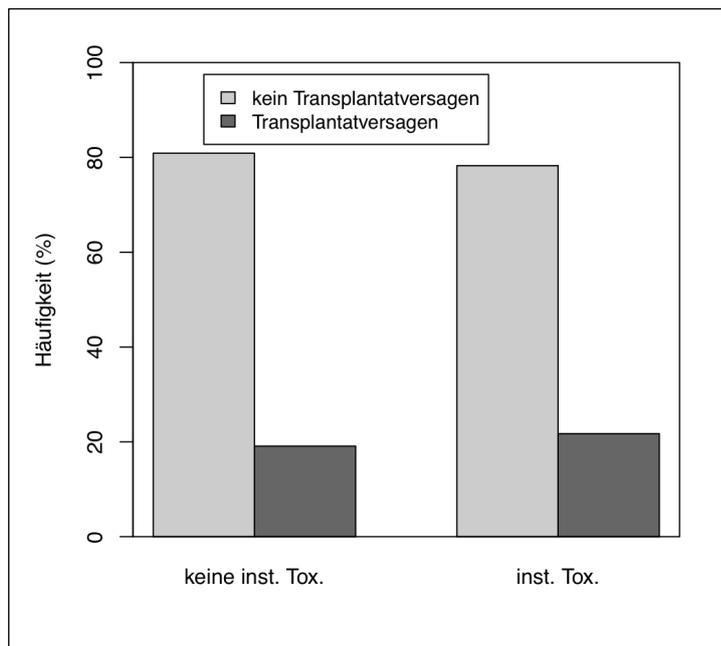


Abbildung 35: Balkendiagramm (Interstitiell-toxische Nierenerkrankungen/Transplantaterfolg)

Die Kaplan-Meier-Analyse ergab einen für beide Gruppen ähnlichen Kurvenverlauf mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 75,1 % für Patienten mit und 73,3 % für Patienten ohne die Grunderkrankung. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kurvenverläufen festgestellt ($p=0,601$).

Nach multivariater Adjustierung der Grunderkrankung für das Empfängeralter und –geschlecht ergaben sich keine signifikanten Einflüsse beider Empfängerfaktoren auf das Transplantatüberleben.

4.10.3.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit von Interstitiell-toxischen Nierenerkrankungen

Von 47 Patienten mit positivem Befund lebten am 01.01.2007 40 (85,11 %) und 7 (14,89 %) waren verstorben. Von den 448 Patienten, die keine interstitiell-toxische Nierenerkrankung hatten, lebten zum Stichtag 412 (91,95 %) und 36 (8,04 %) waren verstorben. Mit $p=0,1882$ im Chi-Quadrat-Test gab es keinen signifikanten negativen Einfluss dieser Grunderkrankung auf das Patientenüberleben.

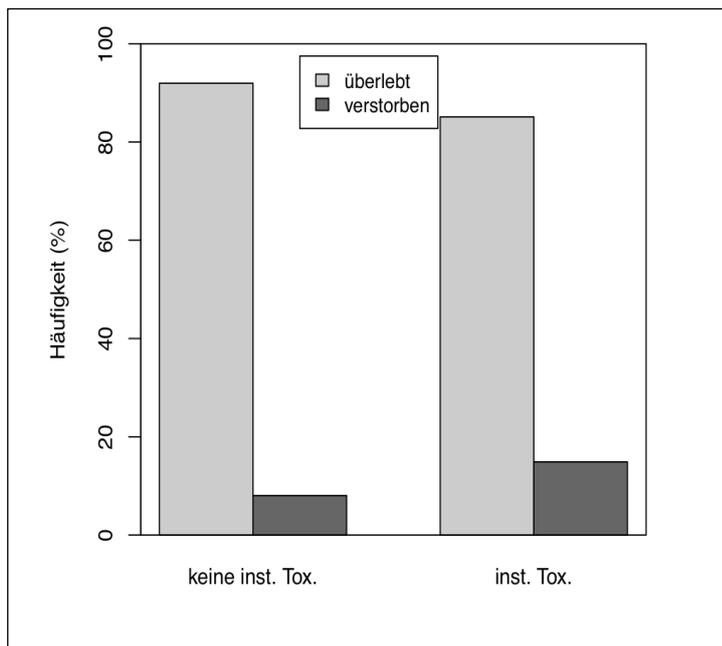


Abbildung 36: Balkendiagramm (Interstitiell-toxische Nierenerkrankungen/Patientenüberleben)

Die Kaplan-Meier-Analyse ergab keinen signifikant unterschiedlichen Kurvenverlauf für beide Gruppen ($p=0,0954$). Bis zum dritten Jahr nach der Transplantation verlaufen sie annähernd gleich und liegen bei 94,7 % ohne, bzw. 93,6 % mit der Grunderkrankung. Während die Kurve ab diesem Zeitpunkt für die Patientengruppe ohne die Grunderkrankung nach fünf Jahren auf eine Überlebenschance von 88,9 % sinkt, fällt die Kurve für die Gruppe mit der Grunderkrankung in Jahresschritten stärker und liegt nach dem fünften Jahr bei 78,9 %.

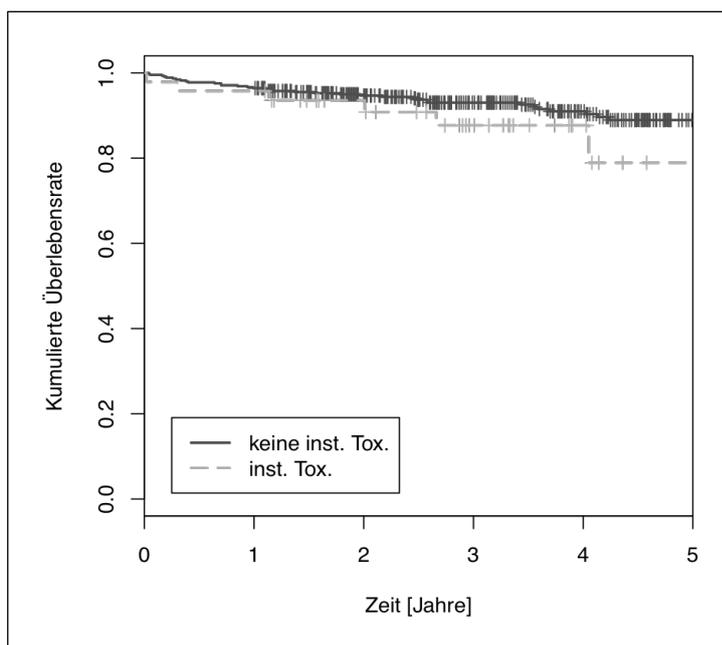


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven (Interstitiell-toxische Nierenerkrankungen/Patientenüberleben)

Bei multivariater Adjustierung der Grunderkrankung für das Empfängeralter und –geschlecht ergab sich ein signifikanter Einfluss der Empfängeralters ($p=0,0232$) auf das Patientenüberleben.

4.11 Periphere Neuropathie

4.11.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von peripherer Neuropathie

Von 483 Patienten hatten 51 eine periphere Neuropathie. Von diesen hatten am Stichtag 41 (80,39 %) ein intaktes Transplantat und 10 (19,61 %) ein Transplantatversagen. Im Vergleich dazu hatten von den 432 Patienten ohne periphere Neuropathie 351 (81,25 %) ein funktionierendes Transplantat und 81 (18,75 %) ein Transplantatversagen. Es gab hierbei keine signifikanten Zusammenhänge ($p=0,9672$).

Die Kaplan-Meier-Kurven verlaufen bis zum Ende des zweiten Jahres nach der Operation mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 85,6 % für Patienten mit und 86,8 % für Patienten ohne die Grunderkrankung annähernd gleich. In den folgenden drei Jahren sinkt die Kurve der Gruppe mit der Erkrankung auf 70,4 % und die der Gruppe ohne Erkrankung auf 74,6%. Es konnten keine signifikanten Verknüpfungen nachgewiesen werden ($p=0,809$).

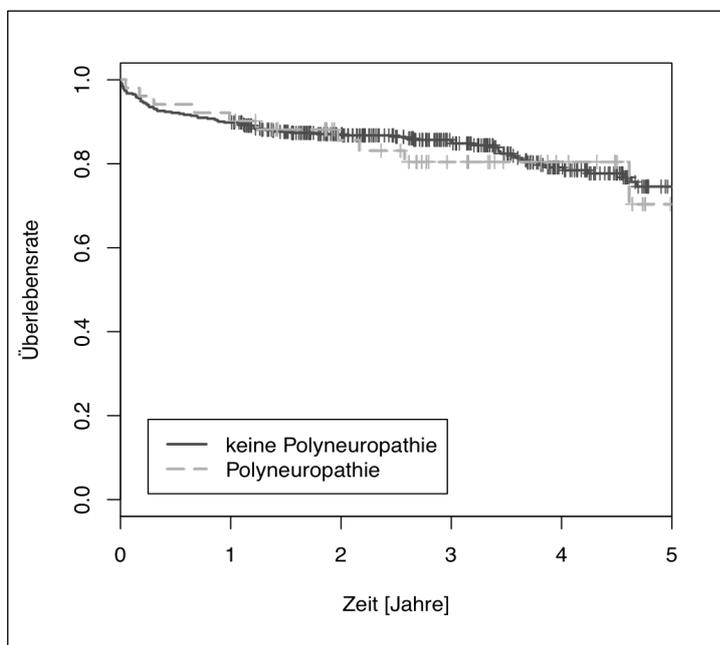


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven (Periphere Neuropathie/Transplantatüberleben)

Bei der multivariaten Verknüpfung der Grunderkrankung mit den Faktoren Empfängeralter und –geschlecht ergaben sich keine signifikanten Einflüsse.

4.11.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit von peripherer Neuropathie

45 (90,00 %) der 50 Patienten mit peripherer Neuropathie lebten am Stichtag und 5 (10,00 %) waren zu diesem Zeitpunkt verstorben. Von den 432 ohne diesen Befund lebten 398 (92,13 %) und 34 (7,87 %) waren verstorben. Es waren keine signifikanten Zusammenhänge vorhanden ($p=0,8034$).

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug für die Patientengruppe ohne die Erkrankung 89,3 % und mit 88,2 %, wobei bei diesen nach 2,5 Jahren keine Veränderung der Überlebenswahrscheinlichkeit mehr zu verzeichnen ist. Mit $p=0,553$ wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Kurven der beiden Gruppen nachgewiesen.

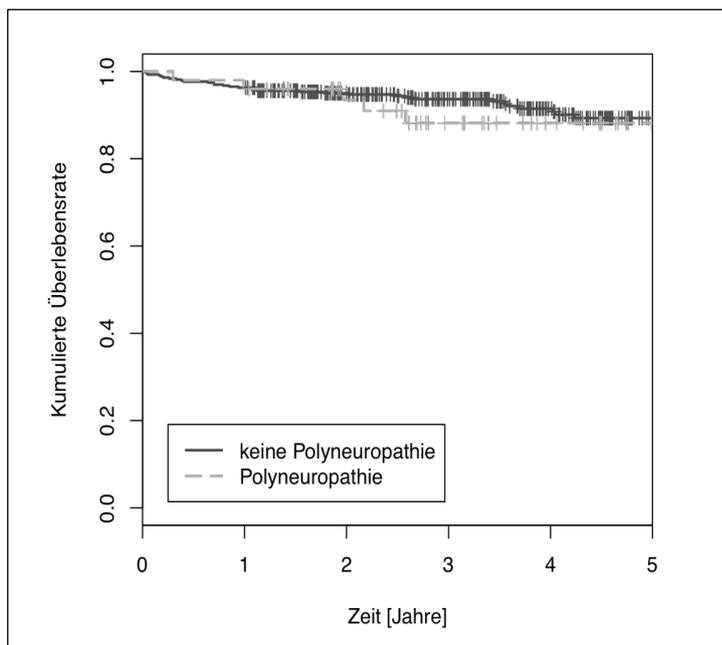


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven (Periphere Neuropathie/Patientenüberleben)

Bei der multivariaten Verknüpfung von der Grunderkrankung und dem Patientenalter und – geschlecht ergab sich ein signifikanter Einfluss des Patientenalters auf das Patientenüberleben ($p=0,0201$).

4.12 Sekundärer Hyperparathyreoidismus

4.12.1 Transplantatüberleben in Abhängigkeit von sekundärem Hyperparathyreoidismus

Von 483 Patienten hatten 369 einen sekundären Hyperparathyreoidismus. Davon hatten 302 (81,84 %) am 01.01.2007 ein intaktes Transplantat und 67 (18,16 %) ein Transplantatversagen.

Von den 114 Patienten ohne diesen Befund hatten 90 (78,95 %) zum Stichtag ein funktionierendes Transplantat und 24 (21,05 %) ein Transplantatversagen. Es konnte beim Chi-Quadrat-Test kein signifikant negativer Einfluss der Erkrankung auf den Transplantaterfolg ermittelt werden ($p=0,5796$).

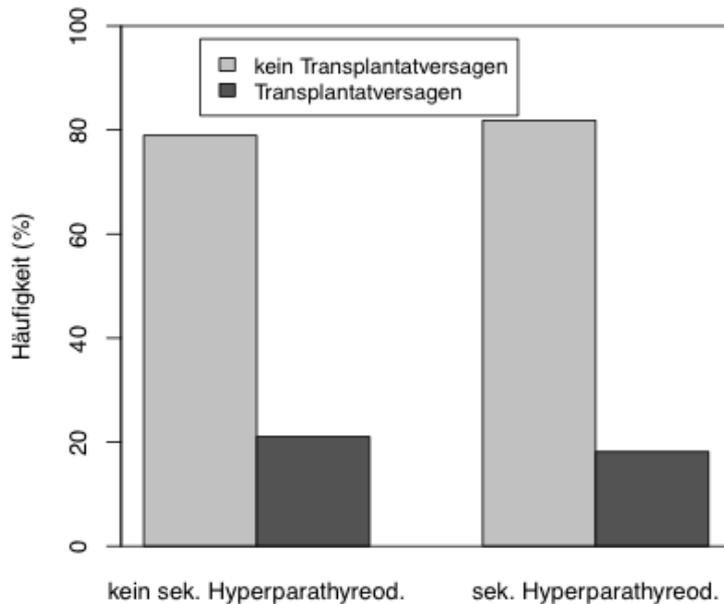


Abbildung 40: Balkendiagramm (Sek. Hyperparathyreoidismus/Transplantaterfolg)

Die Analyse der Kaplan-Meier-Kurven ergab für die beiden Patientengruppen einen ähnlichen Verlauf. Für Patienten ohne die Erkrankung lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach dem fünften Jahr bei 75,0 %, mit der Erkrankung bei 73,8 %. Die beiden Kurven differieren nicht signifikant ($p=0,682$).

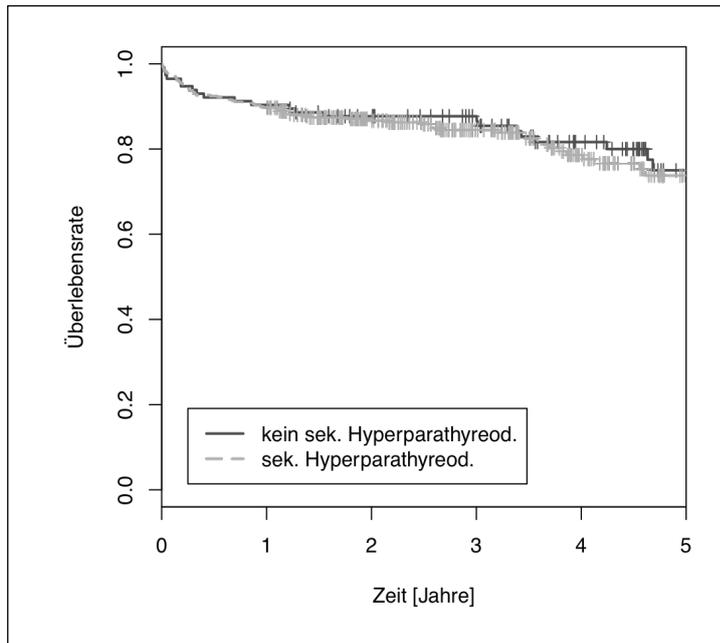


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven (Sek. Hyperparathyreoidismus/Transplantaterfolg)

In der multivariaten Analyse wurden nach Adjustierung der Grunderkrankung für die Faktoren Empfängeralter und –geschlecht keine signifikanten Einflüsse ermittelt.

4.12.2 Patientenüberleben in Abhängigkeit von sekundärem Hyperparathyreoidismus

Von 369 Patienten mit der Grunderkrankung lebten zum Stichtag 343 (92,95 %) und 26 (7,05 %) waren verstorben. Im Vergleich dazu waren von 113 Patienten ohne diese Grunderkrankung 99 Patienten (86,61 %) am leben und 14 (12,39 %) bereits verstorben. Es konnte kein signifikanter Einfluss des sekundären Hyperparathyreoidismus auf das Patientenüberleben bewiesen werden ($p=0,1081$).

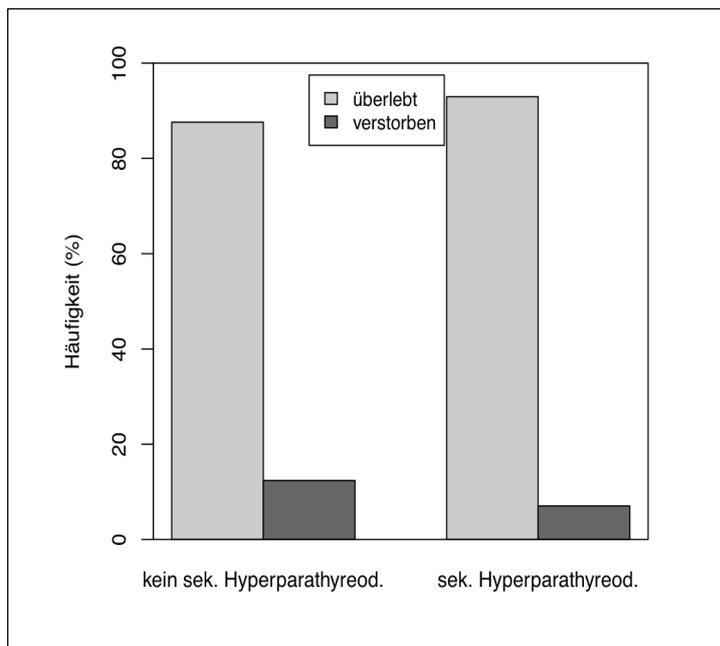


Abbildung 42: Balkendiagramm (Sek. Hyperparathyreoidismus/Patientenüberleben)

Die Kaplan-Meier-Kurven beider Patientengruppierungen haben einen ähnlichen Verlauf. Mit 88,7 % haben Patienten mit der Erkrankung jedoch eine geringfügig höhere 5-Jahres-Überlebenschance, als Patienten ohne die Grunderkrankung (87,7 %). Es wurden in diesem Zusammenhang keine signifikanten Unterschiede der Kurvenverläufe ermittelt ($p=0,333$).

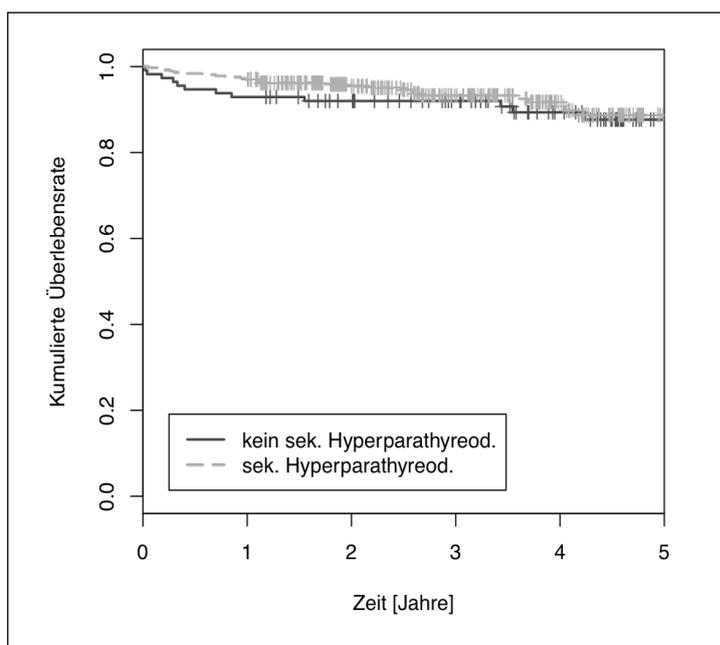


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven (Sek. Hyperparathyreoidismus/Patientenüberleben)

Nach Adjustierung der Grunderkrankung für die Empfängerfaktoren Alter und Geschlecht in der multivariaten Analyse wurde ein stark signifikanter Einfluss des Patientenalters auf das Patientenüberleben festgestellt ($p=0,00477$).

5 Diskussion

Ziel dieser retrospektiven, klinischen Studie war es, die Auswirkung von nichtimmunologischen Empfängerfaktoren auf das Nierentransplantat- und Patientenüberleben zu analysieren. Dabei entspricht die untersuchte Patientengruppe (n=512) 4,13 % aller in Deutschland nierentransplantierten Patienten (n=12.385) in diesem Zeitraum [14]. Nicht berücksichtigt wurden in dieser Studie besondere Spendereigenschaften (z.B. Alter, Geschlecht, BMI, Rasse, Vorerkrankungen, lebend- oder postmortale Spende) und andere Faktoren wie kalte Ischämiezeit, Immunstatus, Allokationsverfahren, chirurgische oder Verlaufskomplikationen, CMV-Match, Nierengröße, Immunsuppression, die ungleiche Follow-up-Zeit, das Jahr der Transplantation oder operative Details (z.B. die Seite der Organentnahme und Transplantation). In diesem Zusammenhang wurden bereits von vielen Autoren signifikante Einflüsse diverser Spendereigenschaften, bzw. Spender-Empfänger-Kombinationen auf das Transplantat- und Patientenüberleben nachgewiesen [18, 30, 32, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51].

5.1 Empfängeralter

Von zahlreichen Autoren konnte bereits der signifikante Einfluss von sowohl dem Spender-, als auch dem Empfängeralter als unabhängige Risikofaktoren auf die Entstehung einer chronischen Transplantatnephropathie nachgewiesen werden [37, 52, 53, 54]. Dabei wurde ohne Nachweis der exakten Pathogenese gar von einem dramatischen Anstieg des Risikos via Interaktion zwischen Spender- und Empfängeralter berichtet [36]. In dieser Studie wurde ein negativer Einfluss des fortgeschrittenen Empfängeralters zum Zeitpunkt der Transplantation auf das Patientenüberleben nachgewiesen ($p=0,0103$). Dies deckt sich mit den Studienergebnissen zahlreicher Autoren [32, 35, 45, 47, 55]. Zu der höheren Mortalität und Komorbidität älterer Transplantatempfänger werden die abnehmende Immunkompetenz im Alter und die damit verbundene erhöhte Infektanfälligkeit diskutiert [56, 57, 58]. Dabei sollen die Immunsuppression und das geriatrische Immunsystem einen synergistischen Effekt bei der erhöhten Inzidenz schwererer und potentiell letaler Infektionen haben [59]. Dennoch wird ein fortgeschrittenes Alter per se nicht als Hindernis für eine Transplantation angesehen, da in praxi auch ältere Patienten hierdurch einen nachgewiesenen Überlebensvorteil erfahren [60, 61].

In der vorliegenden Studie wurde auf eine Differenzierung von Altersgruppen verzichtet. Lediglich das Durchschnittsalter, bzw. der Medianwert wurden zur statistischen Analyse herangezogen. Mit einem Durchschnittsalter von 50,1 Jahren, bzw. einem Median von 51,0 Jahren gehört die Mehrzahl der Patienten dieser Studie einer Altersgruppe an, bei der andere Autoren auch ein signifikant schlechteres Transplantatüberleben beobachteten [36]. Bei vergleichbarem Studiendesign war der Beobachtungszeitraum von neun Jahren jedoch länger und die Zahl der untersuchten primärtransplantierten Patienten mit 40289 wesentlich größer, als in dieser Studie.

5.2 Geschlecht

In dieser Untersuchung konnten keinerlei signifikante Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Empfängern beim Transplantat- und Patientenüberleben entdeckt werden. Dies stimmt mit den Ergebnissen zahlreicher Autoren überein [62, 63, 64, 65]. In der Lebertransplantation hingegen ist das weibliche Geschlecht mit einer höheren Inzidenz von frühen Rejektionen assoziiert [66, 67]. Auch im Rahmen der Herztransplantation ist das weibliche Geschlecht ein Risikofaktor für akute Rejektionen [68]. Bei Tierversuchen spielten Sexualhormone eine Rolle bei der Überlebensdauer von Hauttransplantaten. Hier war Östradiol mit einer Umkehrung der immunsuppressiven Wirksamkeit von Cyclosporin und Testosteron mit einer Verlängerung der Überlebensdauer assoziiert [69]. Dagegen wurde bei Rattenversuchen herausgefunden, dass Östradiol einen schützenden Effekt gegen die Progression einer chronischen Transplantatrejektion hatte, Testosteron diese aber beschleunigt [70]. Es wurde auch ein permissiver Effekt des Testosterons auf eine Glomerulosklerose festgestellt [71]. Im Vergleich dazu unterdrückt Östradiol die mesangiale Kollagensynthese und verlangsamt ihre Entwicklung [72]. In klinischen Studien wurde eine beschleunigte Progression des chronischen Nierenversagens bei männlichen Patienten beobachtet [73, 74]. Es wird vermutet, dass die zugrunde liegenden Mechanismen in der glomerulären Anatomie, ihrer Hämodynamik, der generellen Ernährungsweise, Unterschieden in der Produktion und Aktivität von lokalen Cytokinen und Hormonen und ihrer direkten Reaktion auf Nierenzellen zu suchen sind [74, 75, 76]. In einer Studie mit 73477 verglichenen einseitig primärtransplantierten Patienten aus dem US Transplant Scientific Registry hatten weibliche Empfängerinnen zwar ein höheres relatives Risiko für die Entwicklung einer akuten Rejektion, jedoch ein geringeres für die Entwicklung eines chronischen Transplantatversagens. Während dieser Unterschied bei jüngeren Patienten noch gering war, wurde er bei über 45-jährigen deutlicher [77]. Es liegt nah, dass es entscheidende geschlechtsspezifische Unterschiede beim

Effekt des Empfängeralters auf das chronische Transplantatversagen gibt. Einige Autoren vermuten, dass der Grund für das erhöhte Risiko einer akuten Rejektion bei weiblichen Empfängerinnen in einer per se gesteigerten immunologischen Reaktionsfähigkeit liegt [78, 79]. Auch sensibilisierende Ereignisse, wie z.B. eine Schwangerschaft, könnten die Anfälligkeit für Rejektionen steigern. Das geringere Risiko des chronischen Transplantatversagens andererseits wird den unterschiedlichen Konzentrationen der Sexualhormone zugeschrieben [80]. Diese These unterstützen oben zitierte Tierversuche. Auch der gegebenenfalls unterschiedliche geschlechtsspezifische Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren wie dem Hypertonus oder der Blutfettwerte könnte beim Schutz vor dem chronischen Transplantatversagen von Bedeutung sein [77]. In diesem Zusammenhang konnte interessanterweise Mycophenolat-Mofetil einen signifikant hemmenden Effekt bei der Entstehung von chronischem Transplantatversagen nachgewiesen werden [81]. Auch wenn es widersprüchliche Ergebnisse unterschiedlicher Studien zu diesem nichtimmunologischen Empfängerfaktor gibt, scheint es vor dem Hintergrund zahlreicher Ergebnisse auch anderer Fachkreise zu diesem Thema höchstwahrscheinlich, dass das Geschlecht bei der Organtransplantation per se aufgrund der unterschiedlichen immunologischen Antwort Einfluss hat. Neben dem Alter existieren aber beeinflussbare pharmakologische Faktoren. Mit 217 weiblichen Transplantatempfängerinnen ist die Aussagekraft aufgrund der niedrigen Fallzahl möglicherweise begrenzt, bzw. die kontrollierte Nachsorgezeit zu kurz, um Auswirkungen auf ein chronisches Transplantatversagen festzustellen.

5.3 Body Mass Index

Vor dem Hintergrund der steigenden Zahl von übergewichtigen Transplantatempfängern konnte bereits von zahlreichen Autoren ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und dem geringeren Transplantat-, bzw. Patientenüberleben nachgewiesen werden [82, 83, 84, 85]. Einen besonderen Einfluss haben dabei assoziierte kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Hyperlipoproteinämie. Transplantatverluste bei adipösen Patienten werden auffällig früh in der postoperativen Phase beobachtet. Hierbei wird ein möglicher Effekt der Adipositas auf die erhöhte operative Komplikationsrate von 5 bis 25 % diskutiert [84, 86]. Ein relevanter Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Transplantat-, bzw. Patientenüberleben konnte in dieser Studie jedoch nicht beobachtet werden. Dies liegt jedoch daran, dass die untersuchten Transplantatempfänger im Mittel entgegen dem weltweiten Trend normalgewichtig waren (BMI-Durchschnitt = 24,94). Die fehlende isolierte Betrachtung unterschiedlicher BMI-Gruppen limitiert die Aussagekraft dieser Untersuchung. Andere Indizes, wie z.B. das Tail-

le-Hüft-Verhältnis oder der Taillenumfang, werden von einigen Autoren aufgrund der unspezifischen Ausgangsgröße „Körpermasse“ bei der Errechnung des BMI als mögliche Ergänzung oder gar Alternative vorgeschlagen [83, 86, 87].

5.4 Herz-Kreislaufkrankungen

Als Herz-Kreislaufkrankungen wurden Asystolien, Myokardinfarkte, Herzrhythmusstörungen, Stauungsinsuffizienzen, ischämische Herzerkrankungen, periphere Verschlusskrankheiten und eine instabile Angina definiert. Sie sind die Haupttodesursache bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz [88, 89, 90]. Im Zeitraum von 1998-2000 machten Herz-Kreislaufkrankungen in den USA bei chronisch dialysierten Patienten 40-50 % aller Todesursachen aus [91]. Auch für nierentransplantierte Patienten konnte eine eingeschränkte Nierenfunktion als kardiovaskulärer Risikofaktor beobachtet werden. So machten im ersten Jahr post operationem kardiovaskuläre Erkrankungen bei primärtransplantierten Patienten 30,1 % der Todesursachen (n=5963) aus. In diesem Zusammenhang wurde auch ein Überlebensvorteil der transplantierten gegenüber den dialysierten Patienten nachgewiesen [89]. In der vorliegenden Studie hatten über die Hälfte der untersuchten Patienten (54,19 %) zum Zeitpunkt der Transplantation kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Am Ende der Nachbeobachtung betrug die Mortalität bei diesen Patienten 10,99 %, bzw. das Transplantatversagen 22,28 %. Erwartungsgemäß konnte ein signifikanter negativer Einfluss dieser Erkrankungen auf das Transplantat- und Patientenüberleben, bzw. auf die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nachgewiesen werden. Wenngleich die Mortalität, bzw. das Transplantatversagen geringer ausfallen, als bei den zitierten Studien, stimmt die Kernaussage jedoch mit der anderer Autoren überein [89, 92, 93, 94]. Ein möglicher Grund könnte die mitunter auch invasive, präoperative kardiale Diagnostik sein, bzw. die Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren. Hierbei differenzieren zahlreiche Autoren zwischen traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren im Sinne des metabolischen Syndroms (Alter, Dyslipidämie, Hypertonie, Insulinresistenz, Rauchen) und nicht-traditionellen Urämie-bezogenen Faktoren (Albuminurie, niedrige GFR, Anämie, Entzündung, Arteriosklerose), die ihrerseits möglicherweise interagieren [94, 95, 96, 97].

5.5 Arteriosklerose

Der potentielle Einfluss dieses kardiovaskulären Risikofaktors auf die Nierenfunktion, bzw. auf die Transplantatfunktion wurde bereits beschrieben [94, 98, 99, 100]. Die Prävalenz der Arterio-

sklerose bei den untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation betrug 27,4 %. Am Ende der Kontrollzeit lag die Mortalität bei diesen Patienten bei 15,6 %, das Transplantatversagen bei 25 %. Es konnte ein stark signifikanter negativer Einfluss der Arteriosklerose auf das Transplantat- und Patientenüberleben nachgewiesen werden ($p=0,05$, bzw. $p=0,0007$). Auch die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten unterschieden sich signifikant. Laut einer Übersichtsarbeit, bei der neun thematisch verwandte Studien verglichen wurden, lag die Prävalenz der Arteriosklerose bei dialysierten Patienten trotz der Heterogenität der analysierten Populationen und der Entdeckung (Röntgen oder Ultraschall) konstant zwischen 60 - 90 %, wobei dies streng assoziiert mit den Faktoren Alter und Dialysedauer war [101]. Der Anteil an präoperativ dialysierten Patienten lag in dieser Studie bei 89,6 %, sodass eine Verzerrung des Ergebnisses in dieser Hinsicht nicht möglich scheint. Vielmehr könnte der Anteil der subklinischen, nicht diagnostizierten Arteriosklerose höher sein. Dieser konnte im Sinne einer Arteria-carotis-Plaquerbildung durch die Zunahme der Intima-Media-Dicke mittels Ultraschallbefundung in einer Studie ($n=4814$) bei 43,2 % der Männer und 30,7 % der Frauen zwischen 45-74 Jahren nachgewiesen werden. Durch die Elektronenstrahl-CT-Untersuchung konnten in derselben Patientenpopulation Gefäßverkalkungen des Herzens bei 82,3 % der Männer und 55,2 % der Frauen nachgewiesen werden. [102]. Andere Autoren entdeckten asymptomatisch verengte Herzkranzgefäße bei nierentransplantierten Patienten ($n=30$) angiographisch in 53,3 % der Fälle [103]. Die Vermutung liegt nahe, dass in dieser Studie eine erhöhte Dunkelziffer von Patienten mit Arteriosklerose vorhanden ist, bzw. die Befundung und Lokalisation der Arteriosklerose in der Evaluation uneinheitlich war. Dennoch hat die stenosierte Arteria carotis communis vor dem Hintergrund des erhöhten Mortalitätsrisikos, bzw. Transplantatversagens möglicherweise eine Schlüsselfunktion bei der Risikoabschätzung im postoperativen Verlauf.

5.6 Hypertonus

Als Teil des „tödlichen Quartetts“ wurde die enge Korrelation dieses traditionellen kardiovaskulären Risikofaktors mit der chronischen Niereninsuffizienz, bzw. dem Transplantatversagen bereits beschrieben [94]. In der vorliegenden Untersuchung wurde kein signifikanter Einfluss auf das Transplantat- und Patientenüberleben beobachtet. Auch die Überlebenswahrscheinlichkeit differierte nicht signifikant. Mit 93,09 % war die Prävalenz des Hypertonus zum Zeitpunkt der Transplantation sehr hoch. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen anderer Autoren [104]. Zahlreiche Studien konnten einen signifikanten Einfluss dieses nichtimmunologischen Faktors auf

das Patienten- und Transplantatüberleben nachweisen. Im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung wurde der Blutdruck hingegen bei diesen über die gesamte Kontrollzeit verfolgt [105, 106, 107]. In diesem Zusammenhang galt gerade die Persistenz des Hypertonus bei nierentransplantierten Patienten als besonders gefährlicher Risikofaktor für fatale und nonfatale kardiovaskuläre Zwischenfälle, die hier 50 mal häufiger als in der Allgemeinbevölkerung ist [104, 108, 109]. Eine mögliche Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse ist, dass der Hypertonus ein pharmakologisch und nonpharmakologisch behandelbarer Risikofaktor ist, der in der postoperativen Nachsorge streng kontrolliert wird. Da in dieser Untersuchung nur der Blutdruck zum Zeitpunkt der Transplantation berücksichtigt wurde, ist die Aussagekraft dieses Ergebnisses limitiert.

5.7 Fettstoffwechselstörungen

Als wesentlicher Faktor zur Entstehung von Herz-Kreislaufkrankungen stellt die Dyslipidämie bei nierentransplantierten Patienten ein besonderes Risiko dar [97, 110]. Dabei soll mehr die Qualität der HDL- und LDL-Partikel, als HDL- und LDL-Cholesterinwerte einen Einfluss auf die Pathogenese haben [111, 112, 113]. Während präoperativ die Hyperlipidämie ein Teil der Pathogenese der terminalen Niereninsuffizienz ist, wird postoperativ die Einnahme von Cyclosporinen, weniger von Tacrolimus als eine signifikante Ursache für Dyslipidämie angeführt [114]. In dieser Studie konnte kein signifikanter Einfluss vom Vorhandensein einer Fettstoffwechselstörung zum Zeitpunkt der Transplantation auf das Transplantat- und Patientenüberleben nachgewiesen werden. Es wurde auf eine Differenzierung der einzelnen Stoffwechselstörungen, sowie Dauer, Ursache und auf eine Berücksichtigung der diesbezüglichen Nachsorge verzichtet. Als ein Leitsymptom des Nephrotischen Syndroms ist die Hyperlipoproteinämie unbestritten eine der Ursachen von verschiedenen Glomerulopathien. 44,35 % der untersuchten Patienten hatten ad transplantationem eine Dyslipidämie. Andere Untersuchungen beobachteten postoperativ einen höheren Anteil von bis zu 60 %, der auf die Wirkung von Steroiden, Calcineurin- und Rapamycin-Inhibitoren zurückzuführen sei [115]. Dieser Vergleich lässt sich aufgrund fehlender Daten nicht anstellen. Sicher ist, dass Transplantatpatienten hierdurch in Kombination mit traditionellen Faktoren wie Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen haben. Der pharmakologische Ansatz, eine Senkung der Hypercholesterinämie post transplantationem durch „Statine“ zu senken, führt hierbei zu einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen [116, 117]. Nicht zuletzt sind weitere

beeinflussbare Faktoren wie die gesunde Ernährung und Lebensweise, sowie körperliche Betätigung etc. nach wie vor zur Risikominimierung unerlässlich [118].

5.8 Dialysedauer

Bei nierentransplantierten Patienten beeinflusst die Dialysedauer das Zusammenwirken der am metabolischen Syndrom beteiligten Risikofaktoren negativ [119, 120]. In der vorliegenden Studie hatte die mittlere Dialysedauer von 5,7 Jahren einen signifikanten Einfluss auf das Transplantatüberleben. Wenngleich in der älteren Literatur widersprüchliche Aussagen zum Einfluss der Dialysedauer bei einer postmortalen Spende auf das Transplantat- und Patientenüberleben gemacht wurden, wurde ihr Effekt mittlerweile von vielen Autoren nachgewiesen [121, 122, 123, 124, 125, 126, 127]. Im Vergleich zu Lebendspende wurde festgestellt, dass das Transplantatüberleben bei präoperativ dialysierten Patienten 10 % schlechter als bei Präemptiv-Transplantationen ist [123] und dass das Risiko eines schlechteren Transplantatüberlebens linear mit der Dialysedauer ansteigt [128]. Im ersten Jahr post operationem soll das Risiko eines Transplantatversagens bei präemptiv transplantierten Patienten im Vergleich zu vorher dialysierten Patienten um 52 % geringer sein [129]. In der gleichen Studie wurde nachgewiesen, dass die Wartezeit einer der wichtigsten unabhängigen modifizierbaren Risikofaktoren für den Transplantatverlust ist. Unter einer Dialysedauer von 6 Monaten soll dieser Effekt jedoch nicht nachweisbar sein. Als mögliche Ursachen werden der chronische Effekt der terminalen Niereninsuffizienz, die Konzentrationsveränderungen von Homocystein, Advanced Glycation Endproducts (AGEs) und Lipoproteinen diskutiert. Letztere sollen nicht nur kardiovaskuläre, sondern auch renal-vaskuläre Schäden fördern [130, 131, 132, 133, 134, 135] [136]. Auch eine geringere Toleranz dialysierter Patienten gegenüber Immunsuppressiva aufgrund von Mangelernährung, chronischer Entzündung, veränderter immunologischer Funktionen und unzureichender Clearance bei terminal niereninsuffizienten Patienten kann kausal sein [137, 138]. Eine Benachteiligung der länger dialysierten Patienten scheint daher gesichert [139].

5.9 Typ der Grunderkrankung

In den meisten Fällen wird die chronische Niereninsuffizienz durch erworbene chronische Nierenerkrankungen verursacht. Anfangs noch asymptomatisch führt sie über mehrere Jahre schleichend zum vollständigen Verlust der Nierenfunktion. Als klinisches Syndrom erscheint das chronische Nierenversagen bei verschiedenen Grunderkrankungen, wie Diabetes mellitus, Hy-

peritonus, chronisch interstitiellen Nephritiden (z.B. durch Analgetika- oder Diuretika-Abusus) oder primären und sekundären Glomerulonephritiden [140]. Die häufigste Ursache der terminalen Niereninsuffizienz bei den untersuchten Patienten waren die Glomerulonephritiden (32,28 %). Einen ähnlichen Anteil von 30 - 50 % stellten andere Autoren fest [141, 142]. Die postoperative Rezidivquote innerhalb von 10 Jahren variiert in der Literatur zwischen 8,4 % und 20 % [143, 144]. Es konnte pathohistologisch nachgewiesen werden, dass diese Rezidive vom Typ und dem Empfängeralter abhängig waren. Sie sollen der dritthäufigste Grund für ein Transplantatversagen sein [142]. De-Novo-Glomerulonephritiden sollen in diesem Zusammenhang selten sein. [145]. Dennoch können prinzipiell alle Formen der Erkrankung im Transplantat rekurrieren [146]. 50-90 % der Patienten zwischen 21 und 45 Jahren litten 2 -5- mal häufiger unter rekurrenten Glomerulonephritiden als 46 - 65 Jährige [147, 148, 149, 150]. In der vorliegenden Arbeit wurde weder zwischen den verschiedenen Formen der Glomerulonephritiden unterschieden, noch deren Dauer oder mögliche Rekurrenz berücksichtigt. Interessanterweise konnte ein statistisch signifikanter positiver Einfluss dieser Grunderkrankung auf das Patientenüberleben festgestellt. Auch die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit war mit der Erkrankung höher und die Kurvenverläufe differierten signifikant. Dies kann eventuell damit erklärt werden, dass die Glomerulonephritis verglichen mit den anderen Grunderkrankungen bezüglich der Folgeschäden unter beispielsweise kardiovaskulären oder toxikologischen Gesichtspunkten eine minima de malis darstellt. So wurde der Einfluss der verschiedenen Risikofaktoren des metabolischen Syndroms auf das Transplantat- und Patientenüberleben bereits weiter oben nachgewiesen. Auch wenn keine Daten zur Rezidivquote in dieser Studie erhoben sind, könnten die anderen Grunderkrankungen (ca. 66 % aller Patienten) gegebenenfalls häufiger wieder auftreten. Die beiden zweit- und dritthäufigsten Grunderkrankungen, die angeborene zystische und die hämatogene interstitiell-toxische Nierenerkrankungen, hatten jedoch keine signifikanten Einflüsse auf das Ergebnis. Letztere können auch post transplantationem durch nephrotoxische Effekte von Pharmaka, insbesondere der Calcineurininhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus rezidivieren [143]. Vergleichbare Studien zu diesem isolierten Thema konnten bei der Recherche nicht gefunden werden, lediglich die Bedeutung der Dauer der Grunderkrankung bis zur Transplantation ist in der Literatur ausgiebig beschrieben und wurde unter dem Gesichtspunkt der Dialysedauer weiter oben abgehandelt [151]. Grundsätzlich scheint eine Differenzierung zwischen den verschiedenen Ätiologien des Transplantationsmisserfolges, z.B. chronische Rejektion, Glomerulonephritiden, oder Polyoma-BK-Virus-Nephropathie und der Diagnose der chronischen Transplantatdysfunktion mit definierten Pathomorphologien ohnehin nur histologisch verifizier-

bar zu sein [143]. Auch könnte die pharmakologische Behandlung der potentiellen Risikofaktoren der multikausalen Allograftnephropathie (Antihypertensiva, antialbuminurischer Effekt von AT1-Blockern und ACE-Hemmern) besonders bei den Glomerulonephritiden einflussreich sein [152]. Es gilt jedoch als gesichert, dass die Grunderkrankung das Ergebnis der Transplantation beeinflussen kann, z.B. das Ausmaß der kardiovaskulären Komplikationen bei Nephrosklerose oder die postoperative Progression der Grunderkrankung [145, 153]. Bis auf die rezidivierende Glomerulonephritis scheinen die anderen Grunderkrankungen beim Transplantationsergebnis eine untergeordnete Rolle zu haben [154].

5.10 Periphere Neuropathie

Die Polyneuropathie ist eine häufige unspezifische Komplikation zahlreicher internistischer Erkrankungen. Die Leitsymptome dieser polytopen Erkrankung der peripheren Nerven sind motorische und sensible Störungen, und Beeinträchtigung der Tiefensensibilität [59]. Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen werden insbesondere der akuten Urämie körperliche Behinderungen oder ein veränderter enzephalopathisch bedingter Geisteszustand zugeschrieben [155]. Verglichen mit Gesunden neigen dialysierte Patienten ferner dazu, körperlich schwächer zu sein und eine reduzierte Belastungskapazität zu haben [154, 156]. Klinisch können urämische Neurotoxine eine symmetrische Ausbreitung distal betonter atrophischer Paresen, eine Abschwächung oder ein Verlust der Eigenreflexe und strumpf- oder handschuhförmig begrenzte Sensibilitätsstörungen hervorrufen [59]. Assoziiert sind außerdem das Wittmaack-Ekbom-Syndrom [157] und das Burning-Feet-Syndrom [158]. In der vorliegenden Untersuchung hatten knapp 11 % aller Patienten eine urämische Neuropathie. In der Literatur variiert die Prävalenz zwischen 10 - 90 % [159, 160, 161]. Die Diskrepanz der Ergebnisse ist eventuell mit dem Fehlen einer verbindlichen Definition, einer uneinheitlichen Diagnostik, der unterschiedlichen Selektion der untersuchten Populationen oder mit der Variabilität der Symptome zu erklären [162]. Hinzu kommt, dass es eine Proportionalität zwischen Manifestation und chronischer Niereninsuffizienz gibt. Bei einer früh einsetzenden Dialysebehandlung ist die Neuropathie nur subklinisch ausgeprägt. Auch wurden keine neurophysiologische Messungen, z.B. der Nervleitungs geschwindigkeit gemacht, wobei auch asymptomatische Stadien erfasst wurden. Dies hätte gegebenenfalls verborgene Störungen aufgedeckt. Bezogen auf das Transplantationsergebnis und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit konnte kein signifikanter negativer Einfluss dieser Erkrankung festgestellt werden. So berichten zahlreiche Autoren sogar von einem positiven Einfluss der

Transplantation auf Denkprozesse wie etwa das Gedächtnis oder Konzentration und EEG-Rhythmusmessungen [163]. Grund dafür könnte die pharmakologisch (ACE-Hemmer) und niereninsuffizienzbedingte chronische Hyperkaliämie zu sein. [164, 165, 166, 167].

5.11 Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Durch die terminale Niereninsuffizienz sind die Hyperphosphatämie, Hypokalzämie und der Parathormonexzess unvermeidlich. Die gesteigerte Synthese und Sekretion von Parathormon, die verminderte Vitamin D-Produktion und die parathyreoidale Hyperplasie führen zu einem *circulus vitiosus*, der klinisch in die Osteomalazie, bzw. renale Osteodystrophie mündet [168]. Diese Störungen nehmen graduell mit dem Ausmaß der Niereninsuffizienz zu [169]. Therapieansätze sind die Anwendung von diätischen Phosphatbindern, die Vitamin D-Substitution, Kalzिमimetika zur Verminderung der Kalziurie und Verstärkung der Phosphaturie. Auch die elektive Parathyreodektomie kann bei therapieresistentem hohem Parathormonspiegel in Kombination mit einer therapieresistenten Hyperkalzämie und –phosphatämie indiziert sein [170]. Nach der Transplantation sind Hypervitaminose und Hyperphosphatämie *regredient* [171]. Aufgrund der geringen Zellregenerationsrate von 5 % pro Jahr dauert die Involution der Nebenschilddrüse hingegen Monate bis Jahre, sodass Faktoren überwiegen, die eine Hyperkalzämie fördern [172]. Die Prävalenz der Hyperkalzämie *post transplantationem* variierte in zwei Studien zwischen 52 und 66 % [173, 174]. Dabei korreliert die Dialysedauer und die Ausprägung der Hyperplasie mit der Hyperkalzämie [175, 176, 177, 178]. Die persistente Hyperkalzämie kann als ein unabhängiger Risikofaktor die Transplantatfunktion bedrohen [179, 180, 181] und die Progression vaskulärer Kalzifizierungen fördern [182, 183]. Die Prävalenz des sekundären Hyperparathyreoidismus bei den untersuchten Patienten betrug zum Zeitpunkt der Operation 76,4 % (369). Es konnte kein signifikanter Einfluss auf das Transplantat- und Patientenüberleben festgestellt werden. Dies kann möglicherweise durch die gute Behandelbarkeit der Symptome, bzw. Anwendung oben genannter Therapieoptionen kommen. Die parathormonbedingten kardialen Struktur- und Funktionsveränderungen, sowie die Hyperphosphatämie und Hyperkalzämie sind jedoch mitverantwortlich für das signifikant höhere Mortalitätsrisiko durch Herz-Kreislaufkrankungen [184].

Literaturverzeichnis

- [1] Grassmann, A.; Gioberge, S.; Moeller, S. und Brown, G. (2005): ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends, *Nephrol Dial Transplant* (Band 20), Nr. 12, Seite 2587-93.
- [2] van de Luijngaarden, Moniek W. M.; Noordzij, Marlies; Wanner, Christoph und Jager, Kitty J. (2012): Renal replacement therapy in Europe—a summary of the 2009 ERA–EDTA Registry Annual Report, *Clinical Kidney Journal* (Band 5), Nr. 2, Seite 109-119. URL: <http://ckj.oxfordjournals.org/content/5/2/109.abstract>
- [3] Stel, V. S.; Kramer, A.; Zoccali, C. und Jager, K. J. (2009): The 2007 ERA-EDTA Registry Annual Report-a Precis, *NDT Plus* (Band 2), Nr. 6, Seite 514-521.
- [4] Frei, U. and H.-J. Schober-Halstenberg (2007): Jahresbericht 2005/2006 Quasi-Niere, Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie. Organspende und Transplantation in Deutschland (Band Deutsche Stiftung Organtransplantation)..
- [5] Braun, W. E. (1994): Allocation of cadaver kidneys: new pressures, new solutions, *Am J Kidney Dis* (Band 24), Nr. 3, Seite 526-30.
- [6] Frei, U. and H.-J. Schober-Halstenberg (2008): Jahresbericht 2006/2007 Quasi-Niere, Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie. Organspende und Transplantation in Deutschland (Band Deutsche Stiftung Organtransplantation).
- [7] Edelmann-Walt, Susanne (2007): Gut leben mit chronischer Niereninsuffizienz, Elsevier GmbH (Urban Fischer Verlag), München, ISBN 978-3-437-48440-7
- [8] Wolfe, R. A.; Ashby, V. B.; Milford, E. L.; Ojo, A. O.; Ettenger, R. E.; Agodoa, L. Y.; Held, P. J. und Port, F. K. (1999): Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant, *N Engl J Med* (Band 341), Nr. 23, Seite 1725-30.
- [9] Collins, A. J.; Kasiske, B.; Herzog, C.; Chavers, B.; Foley, R.; Gilbertson, D.; Grimm, R.; Liu, J.; Louis, T.; Manning, W.; McBean, M.; Murray, A.; St Peter, W.; Xue, J.; Fan, Q.; Guo, H.; Li, Q.; Li, S.; Qiu, Y.; Roberts, T.; Skeans, M.; Snyder, J.; Solid, C.; Wang, C.; Weinhandl, E.; Zhang, R.; Arko, C.; Chen, S. C.; Dalleska, F.; Daniels, F.; Dunning, S.; Ebben, J.; Frazier, E.; Hanzlik, C.; Johnson, R.; Sheets, D.; Wang, X.; Forrest, B.; Berrini, D.; Constantini, E.; Everson, S.; Eggers, P. und Agodoa, L. (2007): Excerpts from the United States Renal Data System 2006 Annual Data Report, *Am J Kidney Dis* (Band 49), Nr. 1 Suppl 1, Seite A6-7, S1-296.
- [10] Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D (2000): Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996, *N Engl J Med* (Band 342), Nr. 9, Seite 605-12.
- [11] Land, Walter (2006): Immunsuppressive Therapie, Thieme, Stuttgart, ISBN-13: 9783131336217

- [12] Laupacis, A.; Keown, P.; Pus, N.; Krueger, H.; Ferguson, B.; Wong, C. und Muirhead, N. (1996): A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation, *Kidney Int* (Band 50), Nr. 1, Seite 235-42.
- [13] Hillebrand, Günther F. (2009): *Nierentransplantation nachgefragt*, Thieme, Stuttgart, 2. Auflage, ISBN-13 978-3131337528
- [14] *Organspende und Transplantation in Deutschland (2007), Jahresbericht 2006*, Deutsche Stiftung Organtransplantation Frankfurt/Main, ISBN 978-3-936550-83-2
- [15] Hepp, W.; Koch, M. und Konner, K. (2009): *Dialyseshunt: Grundlagen- Chirurgie-Komplikationen*, Steinkopff, ISBN: 9783798515710. URL: <http://books.google.de/books?id=EYZfzVczcA0C>
- [16] Mayer, G. und Persijn, G. G. (2006): Eurotransplant kidney allocation system (ETKAS): rationale and implementation, *Nephrol Dial Transplant* (Band 21), Nr. 1, Seite 2-3.
- [17] Giessing M, Schönberger B, Fritsche L, Budde K (2004): Evaluation un Nachbetreuung von Lebendspendern, *Deutsche Medizinische Wochenschrift* (Band 129), Seite 147-150.
- [18] Hamza A, Rettkowski O, Osten B, Fornara P (2003): Lebendspende für die Nierentransplantation, *Der Urologe* (Band 42), Seite 961-974.
- [19] Kasiske BL, Bia MJ (1998): The evaluation and selection of living kidney donors, *American Journal of Kidney Disease* (Band 26), Seite 387-398.
- [20] Risler, Teut (2008): *Facharzt Nephrologie*, 1. Aufl. Auflage, Urban & Fischer in Elsevier, München [u.a.], ISBN: 978-3-437-23900-7
- [21] Timsit, M. O. und Tullius, S. G. (2011): Hypothermic kidney preservation: a remembrance of the past in the future?, *Curr Opin Organ Transplant* (Band 16), Nr. 2, Seite 162-8.
- [22] Alexander, J. W.; Bennett, L. E. und Breen, T. J. (1994): Effect of donor age on outcome of kidney transplantation. A two-year analysis of transplants reported to the United Network for Organ Sharing Registry, *Transplantation* (Band 57), Nr. 6, Seite 871-6.
- [23] Balupuri, S.; Strong, A.; Hoernich, N.; Snowden, C.; Mohamed, M.; Manas, D.; Kirby, J. und Talbot, D. (2001): Machine perfusion for kidneys: how to do it at minimal cost, *Transpl Int* (Band 14), Nr. 2, Seite 103-7.
- [24] Opelz, G. und Dohler, B. (2007): Multicenter analysis of kidney preservation, *Transplantation* (Band 83), Nr. 3, Seite 247-53.
- [25] Goh, C. C.; Ladouceur, M.; Peters, L.; Desmond, C.; Tchervenkov, J. und Baran, D. (2009): Lengthy cold ischemia time is a modifiable risk factor associated with low glomerular filtration rates in expanded criteria donor kidney transplant recipients, *Transplant Proc* (Band 41), Nr. 8, Seite 3290-2.

- [26] Galliford, J. und Game, D. S. (2009): Modern renal transplantation: present challenges and future prospects, *Postgrad Med J* (Band 85), Nr. 1000, Seite 91-101.
- [27] Gok, M. A.; Shenton, B. K.; Buckley, P. E.; Peaston, R.; Cornell, C.; Leung, E.; El-Sheikh, M. F.; Mantle, D.; Soomro, N.; Jacques, B. C.; Manas, D. M.; Talbot, D. und Bhatti, A. A. (2003): Use of thrombolytic streptokinase as a preflush in the NHBD procurement, *Transplant Proc* (Band 35), Nr. 2, Seite 769-70.
- [28] Patel, H.; Smith, R. A.; Sacks, S. H. und Zhou, W. (2006): Therapeutic strategy with a membrane-localizing complement regulator to increase the number of usable donor organs after prolonged cold storage, *J Am Soc Nephrol* (Band 17), Nr. 4, Seite 1102-11.
- [29] Bagul, A.; Hosgood, S. A.; Kaushik, M. und Nicholson, M. L. (2008): Carbon monoxide protects against ischemia-reperfusion injury in an experimental model of controlled nonheartbeating donor kidney, *Transplantation* (Band 85), Nr. 4, Seite 576-81.
- [30] Bagul, A.; Hosgood, S. A.; Kaushik, M. und Nicholson, M. L. (2008): Effects of erythropoietin on ischaemia/reperfusion injury in a controlled nonheart beating donor kidney model, *Transpl Int* (Band 21), Nr. 5, Seite 495-501.
- [31] Lutz, J.; Stangl, M. und Heemann, U. (2003): [Kidney transplantation in Germany - 2002], *Zentralbl Chir* (Band 128), Nr. 10, Seite 816-20.
- [32] Fuggle, S. V.; Allen, J. E.; Johnson, R. J.; Collett, D.; Mason, P. D.; Dudley, C.; Rudge, C. J.; Bradley, J. A. und Watson, C. J. (2010): Factors affecting graft and patient survival after live donor kidney transplantation in the UK, *Transplantation* (Band 89), Nr. 6, Seite 694-701.
- [33] Shaheen, M. F.; Shaheen, F. A.; Attar, B.; Elamin, K.; Al Hayyan, H. und Al Sayyari, A. (2010): Impact of recipient and donor nonimmunologic factors on the outcome of deceased donor kidney transplantation, *Transplant Proc* (Band 42), Nr. 1, Seite 273-6.
- [34] Varghese, Z. (1999): Immunologic and nonimmunologic correlates of chronic renal allograft dysfunction, *Transplant Proc* (Band 31), Nr. 8, Seite 3356-8.
- [35] Abou-Jaoude, M. M.; Khoury, M.; Nawfal, N.; Shaheen, J. und Almawi, W. Y. (2009): Effect of recipient age on the outcome of kidney transplantation, *Transpl Immunol* (Band 20), Nr. 3, Seite 118-20.
- [36] Meier-Kriesche, H. U.; Cibrik, D. M.; Ojo, A. O.; Hanson, J. A.; Magee, J. C.; Rudich, S. M.; Leichtman, A. B. und Kaplan, B. (2002): Interaction between donor and recipient age in determining the risk of chronic renal allograft failure, *J Am Geriatr Soc* (Band 50), Nr. 1, Seite 14-7.

- [37] Meier-Kriesche, H. U.; Ojo, A. O.; Cibrik, D. M.; Hanson, J. A.; Leichtman, A. B.; Magee, J. C.; Port, F. K. und Kaplan, B. (2000): Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure, *Transplantation* (Band 70), Nr. 2, Seite 306-10.
- [38] Szabo, A.; Patschan, O.; Kuttler, B.; Muller, V.; Philipp, T.; Rettig, R. und Heemann, U. (1998): Hypertension accelerates the pace of chronic graft dysfunction in the rat, *Transpl Int* (Band 11 Suppl 1), Seite S10-4.
- [39] Cosio, F. G.; Pelletier, R. P.; Pesavento, T. E.; Henry, M. L.; Ferguson, R. M.; Mitchell, L. und Lemeshow, S. (2001): Elevated blood pressure predicts the risk of acute rejection in renal allograft recipients, *Kidney Int* (Band 59), Nr. 3, Seite 1158-64.
- [40] Levey, A. S.; Coresh, J.; Balk, E.; Kausz, A. T.; Levin, A.; Steffes, M. W.; Hogg, R. J.; Perrone, R. D.; Lau, J. und Eknoyan, G. (2003): National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification, *Ann Intern Med* (Band 139), Nr. 2, Seite 137-47.
- [41] Racusen, L. C.; Solez, K.; Colvin, R. B.; Bonsib, S. M.; Castro, M. C.; Cavallo, T.; Croker, B. P.; Demetris, A. J.; Drachenberg, C. B.; Fogo, A. B.; Furness, P.; Gaber, L. W.; Gibson, I. W.; Glotz, D.; Goldberg, J. C.; Grande, J.; Halloran, P. F.; Hansen, H. E.; Hartley, B.; Hayry, P. J.; Hill, C. M.; Hoffman, E. O.; Hunsicker, L. G.; Lindblad, A. S.; Yamaguchi, Y. und et al. (1999): The Banff 97 working classification of renal allograft pathology, *Kidney Int* (Band 55), Nr. 2, Seite 713-23.
- [42] Pischon, T. und Sharma, A. M. (2001): Obesity as a risk factor in renal transplant patients, *Nephrol Dial Transplant* (Band 16), Nr. 1, Seite 14-7.
- [43] Douverny, J. B.; Baptista-Silva, J. C.; Pestana, J. O. und Sesso, R. (2007): Importance of renal mass on graft function outcome after 12 months of living donor kidney transplantation, *Nephrol Dial Transplant* (Band 22), Nr. 12, Seite 3646-51.
- [44] Knoll, G. (2008): Trends in kidney transplantation over the past decade, *Drugs* (Band 68 Suppl 1), Seite 3-10.
- [45] Meier-Kriesche, H. U.; Schold, J. D.; Gaston, R. S.; Wadstrom, J. und Kaplan, B. (2005): Kidneys from deceased donors: maximizing the value of a scarce resource, *Am J Transplant* (Band 5), Nr. 7, Seite 1725-30.
- [46] McGee, J.; Magnus, J. H.; Islam, T. M.; Jaffe, B. M.; Zhang, R.; Florman, S. S.; Hamm, L. L.; Mruthinti, N.; Sullivan, K. und Slakey, D. P. (2010): Donor-recipient gender and size mismatch affects graft success after kidney transplantation, *J Am Coll Surg* (Band 210), Nr. 5, Seite 718-725 e1, 725-6.
- [47] Johnson, R. J.; Fuggle, S. V.; O'Neill, J.; Start, S.; Bradley, J. A.; Forsythe, J. L. und Rudge, C. J. (2010): Factors influencing outcome after deceased heart beating donor kidney transplantation in the United Kingdom: an evidence base for a new national kidney allocation policy, *Transplantation* (Band 89), Nr. 4, Seite 379-86.

- [48] Fellmer, P. T.; Pascher, A.; Kahl, A.; Ulrich, F.; Lanzenberger, K.; Schnell, K.; Jonas, S.; Tullius, S. G.; Neuhaus, P. und Pratschke, J. (2010): Influence of donor- and recipient-specific factors on the postoperative course after combined pancreas-kidney transplantation, *Langenbecks Arch Surg* (Band 395), Nr. 1, Seite 19-25.
- [49] Abou-Jaoude, M. M.; Nawfal, N.; Najm, R.; Honeidi, M.; Shaheen, J. und Almawi, W. Y. (2010): Effect of pretransplantation body mass index on allograft function and patient survival after renal transplantation, *Transplant Proc* (Band 42), Nr. 3, Seite 785-8.
- [50] Zukowski, M.; Kotfis, K.; Biernawska, J.; Zegan-Baranska, M.; Kaczmarczyk, M.; Ciechanowicz, A.; Brykczynski, M.; Ostrowski, M.; Nikodemski, T. und Bohatyrewicz, R. (2011): Donor-recipient gender mismatch affects early graft loss after kidney transplantation, *Transplant Proc* (Band 43), Nr. 8, Seite 2914-6.
- [51] Lee, Y. J.; Chang, J. H.; Choi, H. N.; Jung, J. Y.; Kim, Y. S.; Chung, W. K.; Park, Y. H. und Lee, H. H. (2012): Donor-recipient age difference and graft survival in living donor kidney transplantation, *Transplant Proc* (Band 44), Nr. 1, Seite 270-2.
- [52] Gjertson, D. W. (1996): A multi-factor analysis of kidney graft outcomes at one and five years posttransplantation: 1996 UNOS Update, *Clin Transpl*, Seite 343-60.
- [53] Smits, J. M.; De Meester, J.; Persijn, G. G.; Claas, F. H. und Vanrenterghem, Y. (1996): Long-term results of solid organ transplantation. Report from the Eurotransplant International Foundation, *Clin Transpl*, Seite 109-27.
- [54] Halloran, P. F.; Melk, A. und Barth, C. (1999): Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence, *J Am Soc Nephrol* (Band 10), Nr. 1, Seite 167-81.
- [55] Fabrizii, V.; Winkelmayr, W. C.; Klauser, R.; Kletzmayer, J.; Saemann, M. D.; Steininger, R.; Kramar, R.; Horl, W. H. und Kovarik, J. (2004): Patient and graft survival in older kidney transplant recipients: does age matter?, *J Am Soc Nephrol* (Band 15), Nr. 4, Seite 1052-60.
- [56] Meier-Kriesche, H. U.; Ojo, A. O.; Port, F. K.; Arndorfer, J. A.; Cibrik, D. M. und Kaplan, B. (2001): Survival improvement among patients with end-stage renal disease: trends over time for transplant recipients and wait-listed patients, *J Am Soc Nephrol* (Band 12), Nr. 6, Seite 1293-6.
- [57] Ponticelli, C. (2000): Should renal transplantation be offered to older patients?, *Nephrol Dial Transplant* (Band 15), Nr. 3, Seite 315-7.
- [58] Palomar, R.; Ruiz, J. C.; Zubimendi, J. A.; Cotorruelo, J. G.; de Francisco, A. L.; Rodrigo, E.; Sanz, S.; Fernandez-Fresnedo, G. und Arias, M. (2002): Acute rejection in the elderly recipient: influence of age in the outcome of kidney transplantation, *Int Urol Nephrol* (Band 33), Nr. 1, Seite 145-8.

- [59] Hörl, W.H. (2004): Dialyseverfahren in Klinik und Praxis: Technik und Klinik, Thieme, ISBN: 9783134977066. URL: <http://books.google.de/books?id=agcUD2XtJacC>
- [60] Singh, N.; Nori, U. und Pesavento, T. (2009): Kidney transplantation in the elderly, *Curr Opin Organ Transplant* (Band 14), Nr. 4, Seite 380-5.
- [61] Schold, J. D.; Gregg, J. A.; Harman, J. S.; Hall, A. G.; Patton, P. R. und Meier-Kriesche, H. U. (2011): Barriers to evaluation and wait listing for kidney transplantation, *Clin J Am Soc Nephrol* (Band 6), Nr. 7, Seite 1760-7.
- [62] Cecka, J. M. (1986): The roles of sex, race, and ABO groups, *Clin Transpl*, Seite 199-221.
- [63] Shibue, T.; Kondo, K.; Iwaki, Y. und Terasaki, P. I. (1987): Effect of sex on kidney transplants, *Clin Transpl*, Seite 351-60.
- [64] Zhou, Y. C. und Cecka, J. M. (1989): Effect of sex on kidney transplants, *Clin Transpl*, Seite 361-7.
- [65] Yuge, J. und Cecka, J. M. (1991): Sex and age effects in renal transplantation, *Clin Transpl*, Seite 257-67.
- [66] Brooks, B. K.; Levy, M. F.; Jennings, L. W.; Abbasoglu, O.; Vodapally, M.; Goldstein, R. M.; Husberg, B. S.; Gonwa, T. A. und Klintmalm, G. B. (1997): Influence of donor and recipient gender on the outcome of liver transplantation, *Transplant Proc* (Band 29), Nr. 1-2, Seite 475-6.
- [67] Hermann, H. C.; Klapp, B. F.; Danzer, G. und Papachristou, C. (2010): Gender-specific differences associated with living donor liver transplantation: a review study, *Liver Transpl* (Band 16), Nr. 3, Seite 375-86.
- [68] Takami, H.; Backer, C. L.; Crawford, S. E.; Zales, V. R. und Mavroudis, C. (1995): Influence of gender on allograft rejection in a rat heart transplant model, *J Heart Lung Transplant* (Band 14), Nr. 3, Seite 529-36.
- [69] Hirasawa, K. und Enosawa, S. (1990): Effects of sex steroid hormones on sex-associated differences in the survival time of allogeneic skin grafts in rats. Evidence that testosterone enhances and estradiol reverses the immunosuppressive activity of cyclosporine, *Transplantation* (Band 50), Nr. 4, Seite 637-41.
- [70] Muller, V.; Szabo, A.; Viklicky, O.; Gaul, I.; Portl, S.; Philipp, T. und Heemann, U. W. (1999): Sex hormones and gender-related differences: their influence on chronic renal allograft rejection, *Kidney Int* (Band 55), Nr. 5, Seite 2011-20.
- [71] Zeier, M.; Schonherr, R.; Amann, K. und Ritz, E. (1998): Effects of testosterone on glomerular growth after uninephrectomy, *Nephrol Dial Transplant* (Band 13), Nr. 9, Seite 2234-40.

- [72] Neugarten, J.; Srinivas, T.; Tellis, V.; Silbiger, S. und Greenstein, S. (1996): The effect of donor gender on renal allograft survival, *J Am Soc Nephrol* (Band 7), Nr. 2, Seite 318-24.
- [73] Silbiger, S. R. und Neugarten, J. (1995): The impact of gender on the progression of chronic renal disease, *Am J Kidney Dis* (Band 25), Nr. 4, Seite 515-33.
- [74] Silbiger, S. R. und Neugarten, J. (2003): The role of gender in the progression of renal disease, *Adv Ren Replace Ther* (Band 10), Nr. 1, Seite 3-14.
- [75] Gandolfo, M. T.; Verzola, D.; Salvatore, F.; Gianiorio, G.; Procopio, V.; Romagnoli, A.; Giannoni, M. und Garibotto, G. (2004): Gender and the progression of chronic renal diseases: does apoptosis make the difference?, *Minerva Urol Nefrol* (Band 56), Nr. 1, Seite 1-14.
- [76] Seliger, S. L.; Davis, C. und Stehman-Breen, C. (2001): Gender and the progression of renal disease, *Curr Opin Nephrol Hypertens* (Band 10), Nr. 2, Seite 219-25.
- [77] Meier-Kriesche, H. U.; Ojo, A. O.; Leavey, S. F.; Hanson, J. A.; Leichtman, A. B.; Magee, J. C.; Cibrik, D. M. und Kaplan, B. (2001): Gender differences in the risk for chronic renal allograft failure, *Transplantation* (Band 71), Nr. 3, Seite 429-32.
- [78] Fessel, W. J. (1974): Systemic lupus erythematosus in the community. Incidence, prevalence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in black women, *Arch Intern Med* (Band 134), Nr. 6, Seite 1027-35.
- [79] Michet, C. J., Jr.; McKenna, C. H.; Elveback, L. R.; Kaslow, R. A. und Kurland, L. T. (1985): Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979, *Mayo Clin Proc* (Band 60), Nr. 2, Seite 105-13.
- [80] Kwan, G.; Neugarten, J.; Sherman, M.; Ding, Q.; Fotadar, U.; Lei, J. und Silbiger, S. (1996): Effects of sex hormones on mesangial cell proliferation and collagen synthesis, *Kidney Int* (Band 50), Nr. 4, Seite 1173-9.
- [81] Meier-Kriesche, H.; Ojo, A. O.; Arndorfer, J. A.; Magee, J. C.; Cibrik, D. M.; Leichtman, A. B.; Campbell, D. A. und Kaplan, B. (2001): Mycophenolate mofetil decreases the risk for chronic renal allograft failure, *Transplant Proc* (Band 33), Nr. 1-2, Seite 1005-6.
- [82] Jindal, R. M. und Zawada, E. T., Jr. (2004): Obesity and kidney transplantation, *Am J Kidney Dis* (Band 43), Nr. 6, Seite 943-52.
- [83] Weissenbacher, A.; Jara, M.; Ulmer, H.; Biebl, M.; Bosmuller, C.; Schneeberger, S.; Mayer, G.; Pratschke, J. und Ollinger, R. (2012): Recipient and donor body mass index as important risk factors for delayed kidney graft function, *Transplantation* (Band 93), Nr. 5, Seite 524-9.

- [84] Aalten, J.; Christiaans, M. H.; de Fijter, H.; Hene, R.; van der Heijde, J. H.; Roodnat, J.; Surachno, J. und Hoitsma, A. (2006): The influence of obesity on short- and long-term graft and patient survival after renal transplantation, *Transpl Int* (Band 19), Nr. 11, Seite 901-7.
- [85] Meier-Kriesche, H. U.; Arndorfer, J. A. und Kaplan, B. (2002): The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death, *Transplantation* (Band 73), Nr. 1, Seite 70-4.
- [86] Kalaitzidis, R. G. und Siamopoulos, K. C. (2011): The role of obesity in kidney disease: recent findings and potential mechanisms, *Int Urol Nephrol* (Band 43), Nr. 3, Seite 771-84.
- [87] Vazquez, G.; Duval, S.; Jacobs, D. R., Jr. und Silventoinen, K. (2007): Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis, *Epidemiol Rev* (Band 29), Seite 115-28.
- [88] Barrionuevo, J. D.; Vargas-Machuca, M. F.; Pulido, F. G.; Sacaluga, L. G.; Govantes, M. A. und Martinez Martinez, A. (2010): Prevalence of cardiovascular disease in kidney transplant candidates: outpatient cardiac evaluation, *Transplant Proc* (Band 42), Nr. 8, Seite 3126-7.
- [89] Meier-Kriesche, H. U.; Baliga, R. und Kaplan, B. (2003): Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation, *Transplantation* (Band 75), Nr. 8, Seite 1291-5.
- [90] Montanaro, D.; Gropuzzo, M.; Tulissi, P.; Boscutti, G.; Risaliti, A.; Baccarani, U.; Adani, G. L.; Sainz, M.; Bresadola, F. und Mioni, G. (2004): [Cardiovascular disease after renal transplantation], *G Ital Nefrol* (Band 21 Suppl 26), Seite S53-66.
- [91] Goicoechea, M. A. (2004): [Cardiovascular disease in patients with 4 and 5 stage chronic kidney disease. Patient in chronic dialysis], *Nefrologia* (Band 24 Suppl), Nr. 6, Seite 142-60, 187-235.
- [92] Alonso, A. und Oliver, J. (2004): Chronic allograft nephropathy: causes of death and mortality risk factors-a review of the last decade in Spain, *Transplant Proc* (Band 36), Nr. 3, Seite 765-7.
- [93] Di Angelantonio, E.; Chowdhury, R.; Sarwar, N.; Aspelund, T.; Danesh, J. und Gudnason, V. (2010): Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study, *BMJ* (Band 341), Seite c4986.
- [94] Menon, V.; Gul, A. und Sarnak, M. J. (2005): Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease, *Kidney Int* (Band 68), Nr. 4, Seite 1413-8.
- [95] Wilson, P. W.; D'Agostino, R. B.; Levy, D.; Belanger, A. M.; Silbershatz, H. und Kannel, W. B. (1998): Prediction of coronary heart disease using risk factor categories, *Circulation* (Band 97), Nr. 18, Seite 1837-47.

- [96] Levin, A.; Thompson, C. R.; Ethier, J.; Carlisle, E. J.; Tobe, S.; Mendelssohn, D.; Burgess, E.; Jindal, K.; Barrett, B.; Singer, J. und Djurdjev, O. (1999): Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin, *Am J Kidney Dis* (Band 34), Nr. 1, Seite 125-34.
- [97] Zeljkovic, A.; Vekic, J.; Spasojevic-Kalimanovska, V.; Jelic-Ivanovic, Z.; Peco-Antic, A.; Kostic, M.; Vasic, D. und Spasic, S. (2011): Characteristics of low-density and high-density lipoprotein subclasses in pediatric renal transplant recipients, *Transpl Int* (Band 24), Nr. 11, Seite 1094-102.
- [98] Rosas, S. E.; Mensah, K.; Weinstein, R. B.; Bellamy, S. L. und Rader, D. J. (2005): Coronary artery calcification in renal transplant recipients, *Am J Transplant* (Band 5), Nr. 8, Seite 1942-7.
- [99] Culleton, B. F.; Larson, M. G.; Wilson, P. W.; Evans, J. C.; Parfrey, P. S. und Levy, D. (1999): Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency, *Kidney Int* (Band 56), Nr. 6, Seite 2214-9.
- [100] Muntner, P.; He, J.; Astor, B. C.; Folsom, A. R. und Coresh, J. (2005): Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study, *J Am Soc Nephrol* (Band 16), Nr. 2, Seite 529-38.
- [101] Caplin, B. und Wheeler, D. C. (2007): Arterial calcification in dialysis patients and transplant recipients, *Semin Dial* (Band 20), Nr. 2, Seite 144-9.
- [102] Erbel, Raimund; Möhlenkamp, Stefan; Lehmann, Nils; Schmermund, Axel; Moebus, Susanne; Stang, Andreas; Dragano, Nico; Hoffmann, Barbara; Grönemeyer, Dietrich; Seibel, Rainer; Mann, Klaus; Kröger, Knut; Bröcker-Preuss, Martina; Volbracht, Lothar; Siegrist, Johannes und Jöckel, Karl-Heinz (2008): Cardiovascular Risk Factors and Signs of Subclinical Atherosclerosis in the Heinz Nixdorf Recall Study, *Dtsch Arztebl International* (Band 105), Nr. 1-2, Seite 1-8. URL: <http://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=58435>
- [103] Ohtake, T.; Kobayashi, S.; Moriya, H.; Negishi, K.; Okamoto, K.; Maesato, K. und Saito, S. (2005): High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination, *J Am Soc Nephrol* (Band 16), Nr. 4, Seite 1141-8.
- [104] Wadei, H. M. und Textor, S. C. (2010): Hypertension in the kidney transplant recipient, *Transplant Rev (Orlando)* (Band 24), Nr. 3, Seite 105-20.
- [105] Mange, K. C.; Cizman, B.; Joffe, M. und Feldman, H. I. (2000): Arterial hypertension and renal allograft survival, *JAMA* (Band 283), Nr. 5, Seite 633-8.
- [106] Mange, K. C.; Feldman, H. I.; Joffe, M. M.; Fa, K. und Bloom, R. D. (2004): Blood pressure and the survival of renal allografts from living donors, *J Am Soc Nephrol* (Band 15), Nr. 1, Seite 187-93.

- [107] Opelz, G.; Wujciak, T. und Ritz, E. (1998): Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study, *Kidney Int* (Band 53), Nr. 1, Seite 217-22.
- [108] Kasiske, B. L.; Chakkera, H. A. und Roel, J. (2000): Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation, *J Am Soc Nephrol* (Band 11), Nr. 9, Seite 1735-43.
- [109] Oliveras, A.; Roquer, J.; Puig, J. M.; Rodriguez, A.; Mir, M.; Orfila, M. A.; Masramon, J. und Lloveras, J. (2003): Stroke in renal transplant recipients: epidemiology, predictive risk factors and outcome, *Clin Transplant* (Band 17), Nr. 1, Seite 1-8.
- [110] Herzog, C. A.; Asinger, R. W.; Berger, A. K.; Charytan, D. M.; Diez, J.; Hart, R. G.; Eckardt, K. U.; Kasiske, B. L.; McCullough, P. A.; Passman, R. S.; DeLoach, S. S.; Pun, P. H. und Ritz, E. (2011): Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, *Kidney Int* (Band 80), Nr. 6, Seite 572-86.
- [111] St-Pierre, A. C.; Ruel, I. L.; Cantin, B.; Dagenais, G. R.; Bernard, P. M.; Despres, J. P. und Lamarche, B. (2001): Comparison of various electrophoretic characteristics of LDL particles and their relationship to the risk of ischemic heart disease, *Circulation* (Band 104), Nr. 19, Seite 2295-9.
- [112] Tsompanidi, E. M.; Brinkmeier, M. S.; Fotiadou, E. H.; Giakoumi, S. M. und Kypreos, K. E. (2010): HDL biogenesis and functions: role of HDL quality and quantity in atherosclerosis, *Atherosclerosis* (Band 208), Nr. 1, Seite 3-9.
- [113] Rizzo, M.; Berneis, K.; Zeljkovic, A. und Vekic, J. (2009): Should we routinely measure low-density and high-density lipoprotein subclasses?, *Clin Lab* (Band 55), Nr. 11-12, Seite 421-9.
- [114] Baid-Agrawal, S.; Delmonico, F. L.; Tolkoff-Rubin, N. E.; Farrell, M.; Williams, W. W.; Shih, V.; Auchincloss, H.; Cosimi, A. B. und Pascual, M. (2004): Cardiovascular risk profile after conversion from cyclosporine A to tacrolimus in stable renal transplant recipients, *Transplantation* (Band 77), Nr. 8, Seite 1199-202.
- [115] Badiou, S.; Cristol, J. P. und Mourad, G. (2009): Dyslipidemia following kidney transplantation: diagnosis and treatment, *Curr Diab Rep* (Band 9), Nr. 4, Seite 305-11.
- [116] Holdaas, H.; Fellstrom, B.; Holme, I.; Nyberg, G.; Fauchald, P.; Jardine, A.; Gronhagen-Riska, C.; Madsen, S.; Neumayer, H. H.; Cole, E.; Maes, B.; Weinreich, T.; Olsson, A. G.; Pedersen, T. R.; Benghozi, R. und Hartmann, A. (2001): Effects of fluvastatin on cardiac events in renal transplant patients: ALERT (Assessment of Lescol in Renal Transplantation) study design and baseline data, *J Cardiovasc Risk* (Band 8), Nr. 2, Seite 63-71.

- [117] Svensson, M.; Dahle, D. O.; Mjoen, G.; Weihrauch, G.; Scharnagl, H.; Dobnig, H.; Marz, W.; Jardine, A.; Fellstrom, B. und Holdaas, H. (2011): Osteoprotegerin as a predictor of renal and cardiovascular outcomes in renal transplant recipients: follow-up data from the ALERT study, *Nephrol Dial Transplant*.
- [118] Rosas, S. E.; Reese, P. P.; Huan, Y.; Doria, C.; Cochetti, P. T. und Doyle, A. (2012): Pretransplant physical activity predicts all-cause mortality in kidney transplant recipients, *Am J Nephrol* (Band 35), Nr. 1, Seite 17-23.
- [119] Goldsmith, D. und Pietrangeli, C. E. (2010): The metabolic syndrome following kidney transplantation, *Kidney Int Suppl*, Nr. 118, Seite S8-14.
- [120] Meier-Kriesche, H. U.; Schold, J. D.; Srinivas, T. R.; Reed, A. und Kaplan, B. (2004): Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease, *Am J Transplant* (Band 4), Nr. 10, Seite 1662-8.
- [121] Fehrman, I.; Groth, C. G.; Lundgren, G.; Magnusson, G. und Moller, E. (1979): Pretransplant dialysis and blood transfusion--correlation with cadaveric kidney graft survival, *Transplant Proc* (Band 11), Nr. 1, Seite 152-5.
- [122] Fryd, D.; Migliori, R. J.; Ascher, N. L.; Payne, W.; Sutherland, D. E.; Simmons, R. und Najarian, J. S. (1987): Can renal transplantation be done safely without prior dialysis therapy?, *Transplant Proc* (Band 19), Nr. 1 Pt 2, Seite 1557-8.
- [123] Donnelly, P.; Oman, P.; Henderson, R. und Opelz, G. (1996): Living donor kidney transplantation in predialysis patients: experience of marginal donors in Europe and the United States, *Transplant Proc* (Band 28), Nr. 6, Seite 3566-70.
- [124] Mange, K. C.; Joffe, M. M. und Feldman, H. I. (2001): Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors, *N Engl J Med* (Band 344), Nr. 10, Seite 726-31.
- [125] Roake, J. A.; Cahill, A. P.; Gray, C. M.; Gray, D. W. und Morris, P. J. (1996): Preemptive cadaveric renal transplantation--clinical outcome, *Transplantation* (Band 62), Nr. 10, Seite 1411-6.
- [126] Asderakis, A.; Augustine, T.; Dyer, P.; Short, C.; Campbell, B.; Parrott, N. R. und Johnson, R. W. (1998): Pre-emptive kidney transplantation: the attractive alternative, *Nephrol Dial Transplant* (Band 13), Nr. 7, Seite 1799-803.
- [127] Cosio, F. G.; Alamir, A.; Yim, S.; Pesavento, T. E.; Falkenhain, M. E.; Henry, M. L.; Elkhammas, E. A.; Davies, E. A.; Bumgardner, G. L. und Ferguson, R. M. (1998): Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant, *Kidney Int* (Band 53), Nr. 3, Seite 767-72.
- [128] Butani, L. und Perez, R. V. (2011): Effect of pretransplant dialysis modality and duration on long-term outcomes of children receiving renal transplants, *Transplantation* (Band 91), Nr. 4, Seite 447-51.

- [129] Meier-Kriesche, H. U. und Kaplan, B. (2002): Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis, *Transplantation* (Band 74), Nr. 10, Seite 1377-81.
- [130] Zimmermann, J.; Herrlinger, S.; Pruy, A.; Metzger, T. und Wanner, C. (1999): Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients, *Kidney Int* (Band 55), Nr. 2, Seite 648-58.
- [131] Lowrie, E. G. (1998): Acute-phase inflammatory process contributes to malnutrition, anemia, and possibly other abnormalities in dialysis patients, *Am J Kidney Dis* (Band 32), Nr. 6 Suppl 4, Seite S105-12.
- [132] Wanner, C.; Zimmermann, J.; Quaschnig, T. und Galle, J. (1997): Inflammation, dyslipidemia and vascular risk factors in hemodialysis patients, *Kidney Int Suppl* (Band 62), Seite S53-5.
- [133] Gris, J. C.; Branger, B.; Vecina, F.; al Sabadani, B.; Fourcade, J. und Schved, J. F. (1994): Increased cardiovascular risk factors and features of endothelial activation and dysfunction in dialyzed uremic patients, *Kidney Int* (Band 46), Nr. 3, Seite 807-13.
- [134] Degenhardt, T. P.; Grass, L.; Reddy, S.; Thorpe, S. R.; Diamandis, E. P. und Baynes, J. W. (1997): Technical note. The serum concentration of the advanced glycation end-product N epsilon-(carboxymethyl)lysine is increased in uremia, *Kidney Int* (Band 52), Nr. 4, Seite 1064-7.
- [135] Hricik, D. E.; Wu, Y. C.; Schulak, A. und Friedlander, M. A. (1996): Disparate changes in plasma and tissue pentosidine levels after kidney and kidney-pancreas transplantation, *Clin Transplant* (Band 10), Nr. 6 Pt 1, Seite 568-73.
- [136] Friedlander, M. A.; Witko-Sarsat, V.; Nguyen, A. T.; Wu, Y. C.; Labrunte, M.; Verger, C.; Jungers, P. und Descamps-Latscha, B. (1996): The advanced glycation endproduct pentosidine and monocyte activation in uremia, *Clin Nephrol* (Band 45), Nr. 6, Seite 379-82.
- [137] Kaufmann, P.; Smolle, K. H.; Horina, J. H.; Zach, R. und Krejts, G. J. (1994): Impact of long-term hemodialysis on nutritional status in patients with end-stage renal failure, *Clin Investig* (Band 72), Nr. 10, Seite 754-61.
- [138] Descamps-Latscha, B.; Herbelin, A.; Nguyen, A. T.; Zingraff, J.; Jungers, P. und Chatenoud, L. (1994): Immune system dysregulation in uremia, *Semin Nephrol* (Band 14), Nr. 3, Seite 253-60.
- [139] Meier-Kriesche, H. U. und Schold, J. D. (2005): The impact of pretransplant dialysis on outcomes in renal transplantation, *Semin Dial* (Band 18), Nr. 6, Seite 499-504.
- [140] Hautmann, R. (2010): *Urologie*, Springer, ISBN: 9783642011580. URL: <http://books.google.de/books?id=ySXF5W9oK0QC>

- [141] Canaud, G.; Audard, V.; Kofman, T.; Lang, P.; Legendre, C. und Grimbert, P. (2012): Recurrence from primary and secondary glomerulopathy after renal transplant, *Transpl Int*.
- [142] Briganti, E. M.; Russ, G. R.; McNeil, J. J.; Atkins, R. C. und Chadban, S. J. (2002): Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis, *N Engl J Med* (Band 347), Nr. 2, Seite 103-9.
- [143] Blume, C.; Kurschat, C.; Helmchen, U. und Grabensee, B. (2006): Chronische Transplantatdysfunktion, *Der Nephrologe* (Band 1), Nr. 4, Seite 241-254. URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s11560-006-0045-z>
- [144] Hariharan, S.; Adams, M. B.; Brennan, D. C.; Davis, C. L.; First, M. R.; Johnson, C. P.; Ouseph, R.; Peddi, V. R.; Pelz, C. J.; Roza, A. M.; Vincenti, F. und George, V. (1999): Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR), *Transplantation* (Band 68), Nr. 5, Seite 635-41.
- [145] Gallon, L. G.; Leventhal, J. R. und Kaufman, D. B. (2002): Pretransplant evaluation of renal transplant candidates, *Semin Nephrol* (Band 22), Nr. 6, Seite 515-25.
- [146] Gerke, P. (2007): Rekurrenz der Grundkrankheit nach Nierentransplantation, *Der Nephrologe* (Band 2), Nr. 3, Seite 189-195. URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s11560-007-0078-y>
- [147] Ponticelli, C. und Glassock, R. J. (2010): Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis, *Clin J Am Soc Nephrol* (Band 5), Nr. 12, Seite 2363-72.
- [148] Requiao-Moura, L. R.; Moscoso-Solorzano, G. T.; Franco, M. F.; Ozaki, K. S.; Pacheco-Silva, A.; Kirsztajn, G. M. und Camara, N. O. (2007): Prognostic factors associated with poor graft outcomes in renal recipients with post-transplant glomerulonephritis, *Clin Transplant* (Band 21), Nr. 3, Seite 363-70.
- [149] Matas, A. J. (2006): Recurrent disease after kidney transplantation--it is time to unite to address this problem!, *Am J Transplant* (Band 6), Nr. 11, Seite 2527-8.
- [150] Fairhead, T. und Knoll, G. (2010): Recurrent glomerular disease after kidney transplantation, *Curr Opin Nephrol Hypertens* (Band 19), Nr. 6, Seite 578-85.
- [151] Goldfarb-Rumyantzev, A.; Hurdle, J. F.; Scandling, J.; Wang, Z.; Baird, B.; Barenbaum, L. und Cheung, A. K. (2005): Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome, *Nephrol Dial Transplant* (Band 20), Nr. 1, Seite 167-75.
- [152] Hetzel, G. R.; Grunberg, W.; Ozcan, F.; Brause, M.; Grabensee, B. und Plum, J. (2001): Angiotensin receptor antagonism in patients after renal transplantation: effects on glomerular function and TGF-beta 1 plasma levels, *Transplant Proc* (Band 33), Nr. 7-8, Seite 3370-2.

- [153] Nagel, E. und Löhlein, D. (2006): Pichlmayrs Chirurgische Therapie: Allgemein-, Viszeral- Und Transplantationschirurgie, Springer, ISBN: 9783540659808. URL: <http://books.google.de/books?id=LEvCtrq4TMwC>
- [154] Johansen, K. L.; Shubert, T.; Doyle, J.; Soher, B.; Sakkas, G. K. und Kent-Braun, J. A. (2003): Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function, *Kidney Int* (Band 63), Nr. 1, Seite 291-7.
- [155] Meyer, T. W. und Hostetter, T. H. (2007): Uremia, *N Engl J Med* (Band 357), Nr. 13, Seite 1316-25.
- [156] Painter, P.; Messer-Rehak, D.; Hanson, P.; Zimmerman, S. W. und Glass, N. R. (1986): Exercise capacity in hemodialysis, CAPD, and renal transplant patients, *Nephron* (Band 42), Nr. 1, Seite 47-51.
- [157] Merlino, G.; Lorenzut, S.; Romano, G.; Sommaro, M.; Fontana, A.; Montanaro, D.; Valente, M. und Gigli, G. L. (2012): Restless legs syndrome in dialysis patients: a comparison between hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis, *Neurol Sci*.
- [158] Neundorfer, B.; Kayser-Gatchalian, C.; Huber, W. und Werner, W. (1976): Neuropsychiatric symptomatology with chronic renal insufficiency in the stage of compensated and decompensated retention. II. Peripheral nerve disturbances, *J Neurol* (Band 211), Nr. 3, Seite 263-74.
- [159] Angus-Leppan, H. und Burke, D. (1992): The function of large and small nerve fibers in renal failure, *Muscle Nerve* (Band 15), Nr. 3, Seite 288-94.
- [160] Krishnan, A. V.; Phoon, R. K.; Pussell, B. A.; Charlesworth, J. A.; Bostock, H. und Kiernan, M. C. (2005): Altered motor nerve excitability in end-stage kidney disease, *Brain* (Band 128), Nr. Pt 9, Seite 2164-74.
- [161] Laaksonen, S.; Metsarinne, K.; Voipio-Pulkki, L. M. und Falck, B. (2002): Neurophysiologic parameters and symptoms in chronic renal failure, *Muscle Nerve* (Band 25), Nr. 6, Seite 884-90.
- [162] Melton, L. J., 3rd; Ochi, J. W.; Palumbo, P. J. und Chu, C. P. (1984): Referral bias in diabetes research, *Diabetes Care* (Band 7), Nr. 1, Seite 12-8.
- [163] Krishnan, Arun V. und Kiernan, Matthew C. (2009): Neurological complications of chronic kidney disease, *Nat Rev Neurol* (Band 5), Nr. 10, Seite 542-551. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2009.138>
- [164] Griva, K.; Thompson, D.; Jayasena, D.; Davenport, A.; Harrison, M. und Newman, S. P. (2006): Cognitive functioning pre- to post-kidney transplantation--a prospective study, *Nephrol Dial Transplant* (Band 21), Nr. 11, Seite 3275-82.

- [165] Kramer, L.; Madl, C.; Stockenhuber, F.; Yeganehfar, W.; Eisenhuber, E.; Derfler, K.; Lenz, K.; Schneider, B. und Grimm, G. (1996): Beneficial effect of renal transplantation on cognitive brain function, *Kidney Int* (Band 49), Nr. 3, Seite 833-8.
- [166] Mendley, S. R. und Zelko, F. A. (1999): Improvement in specific aspects of neurocognitive performance in children after renal transplantation, *Kidney Int* (Band 56), Nr. 1, Seite 318-23.
- [167] Teschan, P. E.; Ginn, H. E.; Bourne, J. R. und Ward, J. W. (1976): Neurobehavioral responses to "middle molecule" dialysis and transplantation, *Trans Am Soc Artif Intern Organs* (Band 22), Seite 190-4.
- [168] Slatopolsky, E.; Brown, A. und Dusso, A. (1999): Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism, *Kidney Int Suppl* (Band 73), Seite S14-9.
- [169] Siegenthaler, W. und Amann-Vesti, B.R. (2006): *Klinische Pathophysiologie*, Thieme, ISBN: 9783134496093. URL: http://books.google.de/books?id=360YvLkY_5cC
- [170] Kim, Y. J.; Kim, M. G.; Jeon, H. J.; Ro, H.; Park, H. C.; Jeong, J. C.; Oh, K. H.; Ha, J.; Yang, J. und Ahn, C. (2012): Clinical Manifestations of Hypercalcemia and Hypophosphatemia After Kidney Transplantation, *Transplantation Proceedings* (Band 44), Nr. 3, Seite 651-656. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004113451101712X>
- [171] Bonarek, H.; Merville, P.; Bonarek, M.; Moreau, K.; Morel, D.; Aparicio, M. und Potaux, L. (1999): Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation, *Kidney Int* (Band 56), Nr. 2, Seite 642-9.
- [172] Parfitt, A. M. (1997): The hyperparathyroidism of chronic renal failure: a disorder of growth, *Kidney Int* (Band 52), Nr. 1, Seite 3-9.
- [173] Messa, P.; Cafforio, C. und Alfieri, C. (2010): Calcium and phosphate changes after renal transplantation, *J Nephrol* (Band 23 Suppl 16), Seite S175-81.
- [174] Reinhardt, W.; Bartelworth, H.; Jockenhovel, F.; Schmidt-Gayk, H.; Witzke, O.; Wagner, K.; Heemann, U. W.; Reinwein, D.; Philipp, T. und Mann, K. (1998): Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation, *Nephrol Dial Transplant* (Band 13), Nr. 2, Seite 436-42.
- [175] Burdach, S.E.G. und Schölmerich, J. (2005): *Medizinische Therapie 2005/2006*, Springer, ISBN: 9783540212263. URL: <http://books.google.de/books?id=7JEqg4ARaJ0C>
- [176] Cunningham, John; Locatelli, Francesco und Rodriguez, Mariano (2011): Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression, and Therapeutic Options, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* (Band 6), Nr. 4, Seite 913-921. URL: <http://cjasn.asnjournals.org/content/6/4/913.abstract>

- [177] Torres, A.; Lorenzo, V. und Salido, E. (2002): Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation, *J Am Soc Nephrol* (Band 13), Nr. 2, Seite 551-8.
- [178] Koch Nogueira, P. C.; David, L. und Cochat, P. (2000): Evolution of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation, *Pediatr Nephrol* (Band 14), Nr. 4, Seite 342-6.
- [179] D'Alessandro, A. M.; Melzer, J. S.; Pirsch, J. D.; Sollinger, H. W.; Kalayoglu, M.; Vernon, W. B.; Belzer, F. O. und Starling, J. R. (1989): Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: operative indications, *Surgery* (Band 106), Nr. 6, Seite 1049-55; discussion 1055-6.
- [180] Parfitt, A. M. (1982): Hypercalcemic hyperparathyroidism following renal transplantation: differential diagnosis, management, and implications for cell population control in the parathyroid gland, *Miner Electrolyte Metab* (Band 8), Nr. 2, Seite 92-112.
- [181] Messa, P.; Cafforio, C. und Alfieri, C. (2011): Clinical impact of hypercalcemia in kidney transplant, *Int J Nephrol* (Band 2011), Seite 906832.
- [182] Hernandez, D.; Rufino, M.; Bartolomei, S.; Gonzalez-Rinne, A.; Lorenzo, V.; Cobo, M. und Torres, A. (2005): Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation, *Kidney Int* (Band 67), Nr. 5, Seite 2015-20.
- [183] Baenkler, H.W. (2001): *Innere Medizin*, Thieme, ISBN: 9783131287519. URL: http://books.google.de/books?id=5d3Z_GTFjEYC
- [184] Horl, W. H. (2004): The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes, *Nephrol Dial Transplant* (Band 19 Suppl 5), Seite V2-8.

Widmung

Meinen Eltern und Ellen

Erklärung an Eides Statt

„Ich, Ingmar Leif Kappel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Auswirkung von nichtimmunologischen Empfängerfaktoren auf das Transplantat- und Patientenüberleben bei der Nierentransplantation selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.