

J. Clin. Chem. Clin. Biochem.
Vol. 18, 1980, pp. 241–244

Konzentration von α_1 -Antitrypsin im Serum dialysierter und nierentransplantiertes Patienten

Von J. Zazgornik, H. Kopsa, P. Schmidt, P. Pils, P. Balcke, H. Hysek und E. Deutsch

I. Medizinische Universitätsklinik (Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. E. Deutsch), Wien

(Eingegangen am 6. September / 12. November 1979)

Zusammenfassung: α_1 -Antitrypsin im Serum wurde bei 30 gesunden Probanden, 18 Dialysepatienten und 11 Nierentransplantierten mit einer Beobachtungszeit bis zu 24 Monate nach Nierentransplantation mittels radialer Immundiffusion untersucht. Die α_1 -Antitrypsin-Konzentration im Serum war bei Dialysepatienten mit 2570 ± 570 mg/l nicht signifikant höher im Vergleich zu 2280 ± 450 mg/l der Kontrollgruppe. Nach einer erfolgreichen Nierentransplantation stieg die α_1 -Antitrypsin-Konzentration im Serum ab dem ersten postoperativen Tag signifikant an, um wiederum ab dem 10. postoperativen Tag abzufallen. Langzeitkontrollen nach 3, 6, 12, 18 bzw. 24 Monaten nach Nierentransplantation – bei guter Funktion des Transplantates – ergaben im Bereich der Norm liegende Werte. Eine akute Abstoßungsreaktion des Transplantates war mit einem signifikanten Anstieg des α_1 -Antitrypsins verbunden. Die Bestimmung des α_1 -Antitrypsins im Serum bereichert die Diagnostik der akuten Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation.

α_1 -Antitrypsin level in serum of dialyzed and renal transplant patients

Summary: α_1 -Antitrypsin in serum was determined by radial immunodiffusion in 30 healthy persons, 18 dialyzed patients and 11 renal transplant recipients with an observation time up to 24 months after surgery. There was no significant difference in serum α_1 -antitrypsin concentrations in dialyzed patients when compared to the controls (2570 ± 570 and 2280 ± 450 mg/l respectively). α_1 -Antitrypsin concentration increased significantly from the first day after successful renal transplantation, then decreased again 10 days thereafter. Long term follow up controls 3, 6, 12, 18 and 24 months respectively after surgery – with a good renal transplant function – revealed values within the normal range. An acute rejection episode of the transplant was connected with a significant increase of α_1 -antitrypsin concentration in the serum. Determination of α_1 -antitrypsin level in serum can be useful in the diagnosis and prognosis of acute renal transplant rejection.

Einleitung

Das Glykoprotein α_1 -Antitrypsin besitzt die Eigenschaft, zahlreiche proteolytische Enzyme wie z.B. Trypsin, Plasmin, Thrombin, Elastase, Kollagenase, Hyaluronidase und Leukocytenproteasen in vitro zu hemmen (1). Die Bedeutung dieses Glykoproteins in der Physiologie und Pathophysiologie ist nicht genau geklärt. Erhöhte α_1 -Antitrypsin Konzentrationen wurden bei ätiologisch verschiedenen Krankheiten wie Pankreatitis, Cholecystitis, Nephritis (2), chronischen unspezifischen und spezifischen Lungenerkrankungen (7), neoplastischen Prozessen (2), aber auch bei Gravidität und bei Einnahme von Antikonzeptiva beobachtet (1,2). Erhöhte α_1 -Antitrypsinwerte im Serum wurden außerdem bei rheumatoider Arthritis gefunden (3,4), wobei bei Erwachsenen

vorwiegend die Phenotypen Pi (Proteinaseinhibitoren) MZ und SZ dominierten (5).

1963 wurde von Laurell & Eriksson (8) ein rezessiv autosomal vererbter α_1 -Antitrypsin-Mangel beschrieben, der bei homozygoten Defekttägern zu schwerem Lungenemphysem führt (6). Ein α_1 -Antitrypsin-Mangel kann überdies mit einer juvenilen Lebercirrhose verbunden sein (10, 11, 13). Ziel unserer Untersuchungen war es, die Veränderungen des α_1 -Antitrypsin-Gehaltes im Serum bei dialysierten und nierentransplantierten Patienten zu verfolgen. Weiter sollte geprüft werden, ob der operative Eingriff als solcher einen Einfluß auf die α_1 -Antitrypsin-Konzentration im Serum hat und ob die Bestimmung des α_1 -Antitrypsins für die Diagnostik der akuten Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation herangezogen werden kann.

Material und Methodik

Untersucht wurden 18 Dialysepatienten (7 Frauen, 11 Männer) mit einer Dialyседauer von 1 bis 57 (im Mittel 15) Monaten und 11 nierentransplantierte Patienten (2 Frauen, 9 Männer) mit guter Funktion des Transplantates und einer Beobachtungszeit bis zu 24 Monaten nach der Nierenverpflanzung. Bei 8 von 11 Patienten wurde gleichzeitig mit der Nierentransplantation eine trunkale Vagotomie, Pyloroplastik und beiderseitige Nephrektomie durchgeführt.

Bei den Nierentransplantierten wurde der α_1 -Antitrypsin-Gehalt im Serum vor der Operation und dann täglich bis zum 14. postoperativen Tag bestimmt. Darüberhinaus wurden langzeitkontrollen 3, 6, 12, 18. bzw. 24 Monate nach der Nierentransplantation vorgenommen. Zusätzlich wurde bei 3 Patienten mit akuter Abstoßungsreaktion des Nierentransplantates das Verhalten der α_1 -Antitrypsin Konzentration im Serum untersucht.

Fall 1: B.G., ♂, 42 a, renale Grundkrankheit: chronische Glomerulonephritis, Nierentransplantation am 22. 10. 1975; am 1. postoperativen Tag akute Abstoßungsreaktion. Am 13. postoperativen Tag histologische Sicherung der Diagnose durch Transplantatbiopsie. Der weitere Verlauf ist aus Abbildung 2 ersichtlich. Am 60. postoperativen Tag Binephrektomie wegen unbeherrschbarer Hypertonie und Wiederaufnahme in das chronische Dialyseprogramm. Die Ektomie des funktionslosen Nierentransplantates wurde 5 Monate später durchgeführt.

Fall 2: M.F., ♂, 42 a, renale Grundkrankheit: chronische Glomerulonephritis, Nierentransplantation am 18. 12. 1975; wegen tubulär hypoxischer Transplantatschädigung waren bis zum 12. postoperativen Tag Hämodialysen erforderlich. Nach 21 Tagen Serumkreatinin $123,8 \mu\text{mol/l}$ ($1,4 \text{ mg/l}$) und gute Diurese. Am 36. postoperativen Tag akute Abstoßungsreaktion. Zwei Monate später Transplantatnephrektomie (Abb. 3).

Fall 3: T.H., ♂, 16 a, renale Grundkrankheit chronische Glomerulonephritis. Nierentransplantation am 11. 11. 1976; wegen tubulär hypoxischer Transplantatschädigung waren bis zum 23. postoperativen Tag Hämodialysen notwendig. Am 5 postoperativen Tag akute Abstoßungsreaktion mit hohem Fieber und massiver Schwellung des Transplantates, welche mit Methylprednisolongaben (insgesamt $2,5 \text{ g}$ Methylprednisolon) beherrscht werden konnte (Abb. 4).

Die Diagnose der akuten Abstoßungsreaktion wurde auf Grund typischer Symptome wie Zunahme des Körpergewichtes, Retention harnpflichtiger Substanzen im Serum, Fieber, Rückgang der Diurese und Natriurese, sowie Schwellung und Vergrößerung des Transplantates gestellt. Die Therapie der akuten Abstoßungsreaktion erfolgte mit Methylprednisolon ($250\text{--}500 \text{ mg/d}$) durch 3–5 Tage und Fortführung der Azathioprinmedikation ($2\text{--}3 \text{ mg/kg} \cdot \text{d}$).

In der Kontrollgruppe befanden sich 30 gesunde Probanden gleichen Alters und ähnlicher Geschlechtsverteilung. Die Bestimmung der α_1 -Antitrypsin-Konzentration im Serum erfolgte entsprechend der radialen Immundiffusion nach Mancini (9), wobei Immundiffusionsplatten der Fa. Behringwerke Marburg-Lahn verwendet wurden.

Ergebnisse

Bei den untersuchten Dialysepatienten war die α_1 -Antitrypsinkonzentration im Serum mit $2570 \pm 570 \text{ mg/l}$ nicht signifikant höher als bei den gesunden Probanden mit $2280 \pm 450 \text{ mg/l}$. Nach einer erfolgreichen Nierentransplantation stieg der α_1 -Antitrypsin-Gehalt im Serum ab dem 1. postoperativen Tag signifikant an, erreichte die höchsten Werte zwischen dem 4. und 10. Tag, um wiederum nach 14 Tagen auf normale Werte abzufallen (Abb. 1) Langzeitkontrollen nach 3, 6, 12, 18 und 24

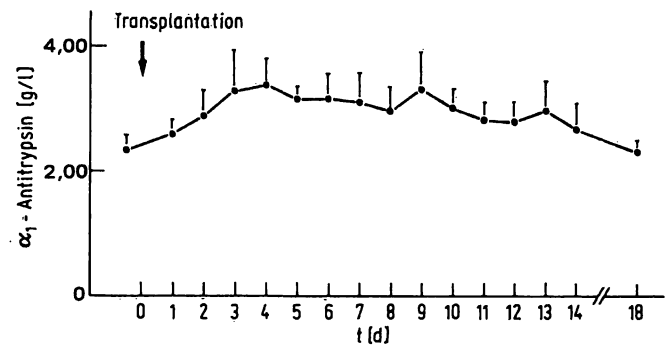


Abb. 1. α_1 -Antitrypsin im Serum nach Nierentransplantation bei guter Transplantatfunktion ($n = 11$).

Tab. 1. Langzeitkontrolle des α_1 -Antitrypsingehaltes im Serum nach Nierentransplantation. ($\bar{x} \pm \text{SD}$).

Monate nach Nierentransplantation	3	6	12	18	24
Patientenzahl	11	11	8	8	8
α_1 -Antitrypsin-Konzentration im Serum (g/l)	$2,11 \pm 0,36$	$2,14 \pm 0,29$	$2,44 \pm 0,34$	$2,34 \pm 0,27$	$2,32 \pm 0,35$

Monaten nach der Nierenverpflanzung – bei guter Funktion des Transplantates – ergaben im Bereiche der Norm liegende Werte (Tab. 1). Eine akute Abstoßungsreaktion des Transplantates war mit einem signifikanten Anstieg des α_1 -Antitrypsins verbunden (Abb. 2–4). Im Fall 1 kam es trotz vorübergehender Besserung der Transplantatfunktion mit fast völliger Normalisierung von Harnstoff und Serumkreatinin zu einem weiteren Anstieg der α_1 -Antitrypsin-Konzentration im Serum bis auf Maximalwerte von 5200 mg/l durch 6 Wochen. Erst mit zunehmender Verschlechterung der Funktion des Transplantates kam es zu einem Abfall des α_1 -Antitrypsins. Zum Zeitpunkt der beidseitigen Nephrektomie war die α_1 -Antitrypsin-Gehaltes im Serum nach der Transplantatnormbereich (siehe Abb. 2).

Auch im Fall 2 – wie aus Abbildung 2 ersichtlich – folgte der akuten Abstoßungsreaktion ein Anstieg der α_1 -Antitrypsin-Konzentration im Serum bis auf Maximalwerte von 7000 mg/l durch 7 Wochen. Rückgang des α_1 -Antitrypsin-Gehaltes im Serum nach der Transplantatnephrektomie.

Im Fall 3 stieg die α_1 -Antitrypsin-Konzentration im Serum mit der akuten Abstoßungsreaktion an und fiel nach Besserung der Transplantatfunktion wiederum ab (Abb. 4).

Ein α_1 -Antitrypsin-Mangel konnte weder bei Dialysepatienten noch bei den nierentransplantierten Patienten gefunden werden.

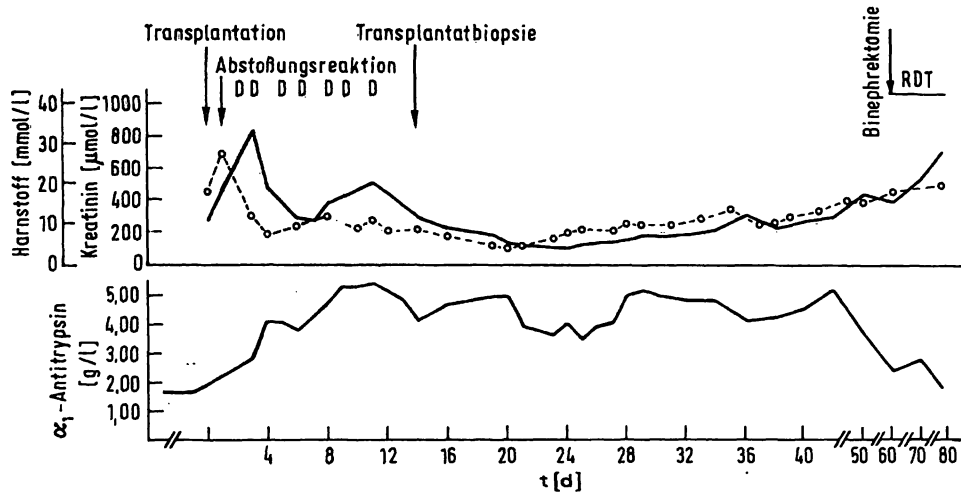


Abb. 2. Klinisch-chemische Daten, Patient B. G., ♂, 11 a (Fall 1): Harnstoff, Kreatinin (o--o) und α_1 -Antitrypsin im Serum nach Nierentransplantation.
D – Hämodialyse, RDT – chronische Dialysebehandlung.

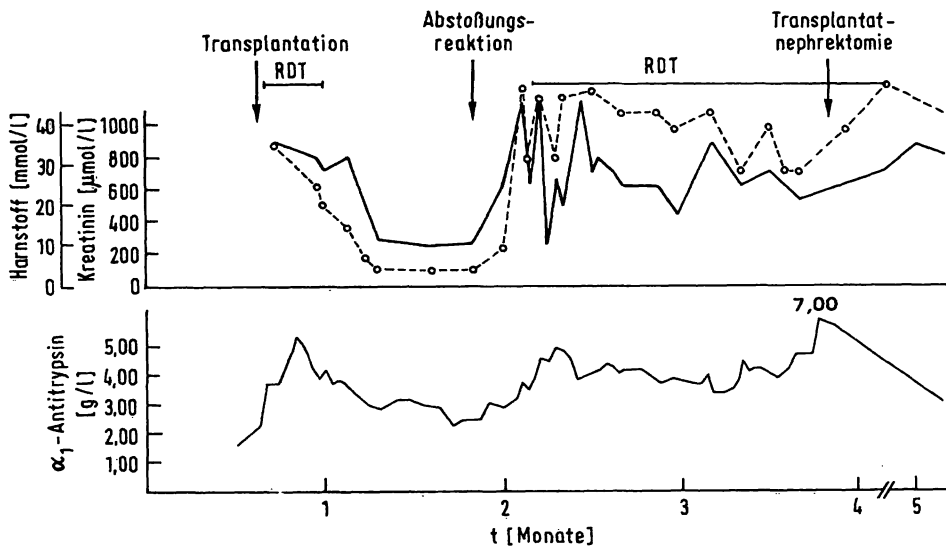


Abb. 3. Klinisch-chemische Daten, Patient M. F., ♂, 42 a (Fall 2): Harnstoff, Kreatinin (o--o) und α_1 -Antitrypsin im Serum nach Nierentransplantation.
RDT – chronische Dialysebehandlung.

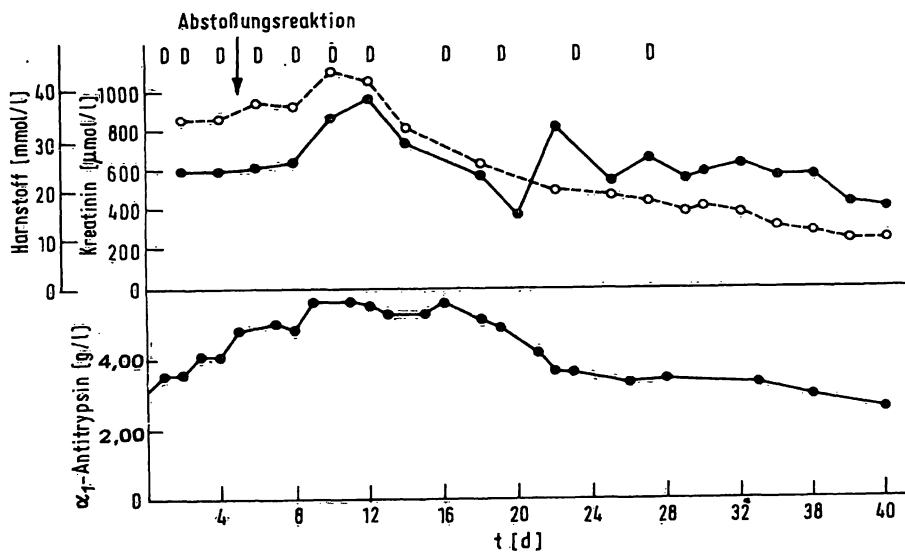


Abb. 4. Klinisch-chemische Daten, Patient T. H., ♂, 16 a (Fall 3): Harnstoff, Kreatinin (o--o) und α_1 -Antitrypsin bei erfolgreich behandelter akuter Abstoßungsreaktion.
D – Hämodialyse.

Diskussion

Wie die Ergebnisse zeigen, fand sich bei den Dialysepatienten eine nicht signifikant höhere α_1 -Antitrypsin-Konzentration im Serum im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv. Nach einer erfolgreichen Nierentransplantation jedoch stieg der α_1 -Antitrypsin-Gehalt im Serum signifikant an, erreichte die höchsten Werte zwischen dem 4. und 10. postoperativen Tag, um nach 14 Tagen wieder auf normale Werte abzufallen. Ob dieser Anstieg durch eine erhöhte Syntheserate oder durch eine verminderte Aktivität proteolytischer Enzyme zustandekommt, kann in der vorliegenden Studie nicht entschieden werden. Die akute Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation war ebenfalls mit einer deutlichen Zunahme des α_1 -Antitrypsin-Gehaltes im Serum verbunden. Der akuten Abstoßungsreaktion liegen vorwiegend immunologische Mechanismen zugrunde, wobei aber auch Blutgerinnungsvorgänge, Fibrinolyse, das Komplement und Kininsystem miteinbezogen sind (12). Histologisch findet man bei akuter Transplantatabstoßung interstitielle, vaskuläre bzw. glomeruläre Veränderungen (14). Der von uns beobachtete Anstieg des α_1 -Antitrypsins im Serum während der akuten Abstoßungsreaktion läßt vermuten, daß auch Hemmstoffe der proteolytisch wirkenden Enzyme an diesem komplizierten Vorgang mitbeteiligt sind. Der Anstieg des α_1 -Antitrypsins im Serum während der akuten Abstoßungsreaktion kann nicht mit der hochdosierten

Methylprednisolonbehandlung in Zusammenhang gebracht werden, da nach einmaliger intravenöser Gabe von 500 mg Methylprednisolon bei einem Nierentransplantierten keine signifikanten Änderungen im Verhalten des α_1 -Antitrypsins im Serum festzustellen waren. Der Wert der α_1 -Antitrypsinbestimmung im Serum kommt bei dem Patienten B.G. (Abb. 2) besonders deutlich zum Ausdruck. Nach Diagnosestellung der akuten Abstoßungsreaktion wurde hochdosiert Methylprednisolon verabreicht. Es gelang, eine weitgehende Normalisierung der Funktion des Nierentransplantates zu erzielen. Mit der akuten Abstoßungsreaktion stieg die α_1 -Antitrypsin-Konzentration im Serum an und blieb trotz Besserung der blutchemischen Nierenfunktions-Kenngrößen unverändert hoch. Aus diesem Verhalten des α_1 -Antitrypsins läßt sich ableiten, daß trotz der hochdosierten Kortikosteroidmedikation die akute Abstoßungsreaktion nicht beherrscht werden konnte und letztlich zum völligen Funktionsverlust des Transplantates führte. Der α_1 -Antitrypsin-Anstieg im Serum scheint Ausdruck einer unspezifischen Reaktion bei akuter Transplantatabstoßung — wie sie auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen vorkommt — zu sein. Auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse könnte das Verhalten der α_1 -Antitrypsin-Konzentration im Serum als zusätzlicher Parameter für Verlauf und Prognose der akuten Abstoßungsreaktion gewertet werden.

Literatur

1. Editorial (1973) *Brit. Med. Journ.* *1*, 758.
2. Bosseckert, H., Rathmann, K., & Rathmann, S. (1971) *Zschr. Inn. Med.* *26*, 113–116.
3. Brackertz, D. (1978) *Dtsch. Med. Wochenschr.* *103*, 1844–1849.
4. Brackertz, D. & Kueppers, F. (1977) *Lancet* *II*, 934.
5. Cox, D. W. & Huber, O. (1976) *Lancet* *I*, 1216–1217.
6. Eriksson, S. (1965) *Acta Med. Scand.* *117* (suppl. 432) 1–85.
7. Geisler, L. S., Bachmann, G. W., Laumen, F., Nolte, D., Wentzel, H. & Rost, H. D. (1972) *Dtsch. Med. Wochenschr.* *27*, 329–335.
8. Laurell, C. B. & Eriksson, S. (1963) *Scand. J. Clin. Invest.* *15*, 132–140.
9. Mancini, G., Carbonara, A. O. & Heremans, J. F. (1963) *J. Immunochemistry* *2*, 235.
10. Morse, J. O. (1978), *New Engl. Journ. Med.* *299*, 1045–1048.
11. Morse, J. O. (1978), *New Engl. Journ. Med.* *299*, 1099–1105.
12. Najarian, J. S. & Simmons, R. L. (1972) *Transplantation*, Urban & Schwarzenberg.
13. Sharp, H. L. (1976) *Gastroenterology* *70*, 611–621.
14. Zollinger, H. U. & Mihatsch, M. J. (1978). *Renal pathology in biopsy*. Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg–New York.

Univ.-Doz. Dr. Jan Zazgornik
I. Medizinische Universitätsklinik Wien
Lazarettgasse 14
A-1090 Wien