

**Einfluss des Salzkonsums und der Flüssigkeitszufuhr auf die
Nierenfunktion bei nierentransplantierten Patienten**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller Universität Jena

von Robert Laubmann
geboren am 07.06.1981 in Zwickau

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
1. Einleitung.....	5
1.1 Nierentransplantation.....	5
1.2 Kochsalz in der Medizin.....	6
2. Zusammenfassung.....	9
3. Problemstellung.....	13
4. Material und Methoden.....	14
4.1 Studiendesign.....	14
4.2 Parameter.....	16
4.2.1 Parameter des 24-Stunden-Sammelurins.....	16
4.2.2 Klinische Parameter.....	18
4.3 Berechnung des Kochsalzkonsums.....	18
4.4 Berechnung der Clearance.....	19
4.5 Medikamente.....	21
4.6 Variablen zur Charakterisierung der Studienpopulation.....	22
4.7 Mathematische und statistische Methoden.....	23
5. Ergebnisse.....	25
5.1 Allgemeine deskriptive Daten.....	25
5.2 Sammelurin, Natriumausscheidung und Kochsalzkonsum.....	28
5.3 Nierenfunktion nach Transplantation.....	30
5.4 Korrelationen zwischen Sammelurin-Parametern und der Nierenfunktion...	32
5.5 Überlebenskurven nach Kaplan-Meier.....	34
5.5.1 Salzkonsum.....	34

5.5.2 Urinvolumen.....	41
5.5.3 Blutdruck.....	43
5.6 Einflussfaktoren auf die Natriuresis.....	46
5.7 Weitere Einflüsse auf die Nierenfunktion.....	47
6. Diskussion.....	54
6.1 Natriumausscheidung und Kochsalzkonsum.....	54
6.2 Nierenfunktion.....	57
6.3 Zusammenhänge von Natriuresis und glomerulärer Filtrationsrate.....	58
6.4 Zusammenhänge von Urinvolumen und glomerulärer Filtrationsrate.....	65
6.5 Physiologische Erklärungsansätze.....	66
6.6 Weitere Einflüsse auf die Nierenfunktion.....	68
6.6.1 Allgemeine Eigenschaften von Spender und Empfänger	68
6.6.2 Vorerkrankungen.....	72
6.6.3 Medikamente.....	74
6.6.4 Compliance.....	78
6.6.5 Zusammenfassung der Einflussfaktoren.....	79
7. Literaturverzeichnis.....	80
8. Anhang.....	88
8.1 Abkürzungen.....	88
8.2 Ehrenwörtliche Erklärung.....	90
8.3 Danksagung.....	91
8.4 Lebenslauf.....	92

1. Einleitung

1.1 Nierentransplantation

Bis Anfang der achtziger Jahre war die Hämodialyse die einzige Therapiemöglichkeit bei terminaler chronischer Niereninsuffizienz. Die Hämodialysebehandlung wird normalerweise zwei- bis dreimalig wöchentlich durchgeführt und nimmt mehrere Stunden in Anspruch. Nach der Blutwäsche leiden die Patienten häufig unter Müdigkeit und herabgesetzter Leistungsfähigkeit. Die Abhängigkeit von der Dialyse und die reduzierte Leistungsfähigkeit führen zu starken Einschränkungen der Berufstätigkeit sowie im Bezug auf die Reise- und Bewegungsfreiheit des Patienten.

Seit Anfang der achtziger Jahre haben sich die Therapiemöglichkeiten deutlich verbessert. Die Transplantationsmedizin hat seit der Einführung von Immunsuppressiva große Erfolge erzielt. In Deutschland entstanden viele Transplantationszentren, und die Organspende gewann an Bedeutung. Die neuen Möglichkeiten der Transplantationsmedizin weckten große Erwartungen, und in vielen Fällen konnte die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessert werden. Jedoch setzt die Betreuung der Empfänger ein besonders hohes Maß an ärztlichem Einfühlungsvermögen und Können voraus.

Liegt eine chronische terminale Niereninsuffizienz vor, sollte mit Zustimmung des Patienten eine Transplantationsevaluierung durchgeführt werden. Patienten mit Malignomen, entzündlichen Foci, fehlender Compliance sowie anderen Kontraindikationen können nicht einbezogen werden. Nach erfolgreichem Abschluss der Evaluierung wird der Patient bei der zentralen Vergabestelle Eurotransplant in Leiden/Holland in die Warteliste zur Elektiv-Transplantation aufgenommen. In besonderen Fällen erfolgt eine Dringlichkeits- (Urgency) oder Hochdringlichkeitslistung (High-Urgency) mit deutlich verkürzter Wartezeit. Liegt ein passendes Spenderorgan vor, wird die Transplantation so schnell wie möglich durchgeführt.

Eine andere Möglichkeit ist die Lebendspende von Angehörigen, welche unabhängig von der Warteliste durchgeführt werden kann und wegen mangelnder Spenderorgane zunehmend an Bedeutung gewinnt. Nach der Transplantation erfolgt eine stationäre Nachbehandlung sowie eine engmaschige ambulante Betreuung.

Im Gegensatz zur Hämodialysebehandlung können Transplantierte ein fast normales Leben führen. Dennoch bleiben sie chronisch krank, sie sind dauerhaft auf Medikamente angewiesen und müssen sich regelmäßig in der ambulanten Transplantationssprechstunde vorstellen. Die Nierenfunktion ist meist reduziert, so dass eine Niereninsuffizienz fortbesteht. Oft liegen Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, erhöhte Infektneigung, Zahnfleischerkrankungen oder Osteoporose vor. Die meisten dieser Krankheiten gehen auf Nebenwirkungen immun-suppressiver Medikamente zurück. Für viele Patienten ist die Umstellung auf das Leben nach der Transplantation schwieriger als erwartet. Neben den Vorteilen kommen neue Anforderungen und Erwartungen auf die Patienten zu.

Insgesamt wurden seit 1981 weltweit ca. 470.000 Nieren verpflanzt (Opper und Wolf 2002). Nach Angaben von Eurotransplant Leiden und der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) erhielten im Jahr 2004 deutschlandweit insgesamt 2.478 Patienten ein Nierentransplantat. Ein Jahr zuvor, 2003, wurden 2516 Patienten transplantiert, im Jahr 2002 waren es 2.865 Patienten, und 2001 wurden 2.346 Organe verpflanzt. Im Durchschnitt warteten die Patienten, die im Jahr 2004 transplantiert wurden, 40 Monate (Median 33 Monate) auf eine Organspende. Nach Angaben von Eurotransplant/ DSO standen im Jahr 2004 insgesamt 9.270 Patienten aus Deutschland auf der Warteliste für eine Nierentransplantation. Im Verlauf des Jahres wurden 2.833 Patienten neu zur Transplantation angemeldet. Auf Grund eines Transplantatversagens mussten im selben Jahr 791 Patienten in die Dialysebehandlung zurückkehren (Frei und Schober-Halstenberg 2004).

1.2 Kochsalz in der Medizin

Berichte über die negative Wirkung des Kochsalzes auf den Körper sind sehr alt. Bereits 3.000 v. Chr. wurde in China vor den negativen Folgen des übermäßigen Kochsalzkonsums gewarnt (Ritz 2005). In der modernen Wissenschaft wurde das Salz besonders in der Hypertonie-Forschung untersucht. Über die Beziehung zwischen Kochsalzkonsum und hohem Blutdruck gab es eine große Zahl wissenschaftlicher Arbeiten, welche zu sehr kontroversen Ergebnissen kamen. Stellvertretend sei die DASH- (dietary approaches to stop hypertension) Studie genannt (Moore et al. 2001),

die den Zusammenhang zwischen Kochsalzkonsum und Hypertonie eindeutig nachgewiesen hat. Denton et al. konnten bei Schimpansen unter eine Hypertonie erzeugen, indem sie ihnen über 27 Monate eine kochsalzreiche Kost fütterten (Denton et al. 1995). Die Intersalt-Studie beschrieb den Salzkonsum und den Gesundheitszustand der deutschen Normalbevölkerung als Querschnittsstudie (Intersalt-Studie 1990). Ein wichtiges Ergebnis war, dass es keinen korrelativen Zusammenhang zwischen Elektrolytausscheidung und Blutdruck gab. Der Kochsalzkonsum war in der BRD ähnlich hoch wie in anderen europäischen Ländern und in Nordamerika.

Außerdem wurde festgestellt, dass hoher Kochsalzkonsum die Aktivität der NADPH-Oxidase und die Bildung freier Sauerstoffradikale fördert (Sowers 2002) und somit oxidativen Stress für verschiedene Zellen bedeutet. Wenn das Endothel die Funktion verloren hat, auf NO adäquat zu reagieren, kann es zur Organschädigung kommen.

Luft et al. wiesen darauf hin, dass es unter längerem hohem Kochsalzkonsum zur vermehrten Wassereinlagerung im Körper kommt und dass die Wirkung von Diuretika dadurch erheblich eingeschränkt ist. Diuretika bewirken über forcierte Salzausscheidung eine Flüssigkeitsausscheidung. (Luft 1999).

Tuomiletho et al. haben einen Zusammenhang zwischen hohem Kochsalzkonsum und koronarer Herzkrankheit festgestellt (Tuomiletho et al. 2001).

Es gibt eine umfangreiche Anzahl wissenschaftlicher Veröffentlichungen, die sich mit dem Einfluss von Kochsalz auf die Nierenfunktion, besonders auf die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), beschäftigen. Fast alle Studien wurden an nichttransplantierten Patienten durchgeführt. In den tierexperimentellen als auch in den klinischen Studien zeigte sich meist ein klarer Zusammenhang zwischen hohem Kochsalzkonsum und Nierenfunktionsverschlechterung, wobei meist ein Stadium der Hyperfiltration vorausging (Boero et al. 2002, Mallamaci et al. 1996, Weir und Fink 2005, Buranakarl et al. 2004). Zytokinen, wie Transforming Growth Factor β (TGF- β) kommt eine bedeutende Rolle bei der Nierenschädigung durch Kochsalz zu (Ying und Sanders 1998, Sanders 2006).

Es gibt nur sehr wenige Arbeiten, welche sich mit der besonderen Situation Nierentransplantierte bezüglich des Einflusses des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts auf die Transplantatfunktion beschäftigen (Sanders 2004, Bernardi et al. 2003, Moeller et al. 2000) . Schließlich ist die Situation bei Nierentransplantierten eine andere als bei Nichttransplantierten. Ergebnisse aus Studien mit Nierengesunden können nur bedingt auf Transplantierte übertragen werden. Zum einen leiden viele Patienten aus unterschiedlichen Gründen auch nach Transplantation an einer chronischen Niereninsuffizienz. Zum anderen kann die Therapie mit Immunsuppressiva zu Nierenschädigungen und zu Veränderungen von Blutdruck, Wasser- und Elektrolythaushalt führen. In diesem Zusammenhang scheint den Calcineurininhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus eine größere Rolle zuzukommen als den Antimetaboliten Azathioprin und Mycophenolatmofetil (McNally und Feehally 1992). Es wäre zu erwarten, dass nach der Transplantation eine Salzüberladung zu Volumenexpansion, Bluthochdruck und Verminderung der GFR führen müsste.

2. Zusammenfassung

Es wurde eine retrospektive Beobachtungsstudie (Kohortenstudie) an 80 Nierentransplantierten Patienten durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum betrug 36 Monate vom Tag der Transplantation an. Die Patienten wurden hinsichtlich des klinischen Verlaufs im Zusammenhang mit der Wasser- und Elektrolytausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin untersucht. Die Datenerhebung erfolgte an Hand von Patientenakten, welche im Rahmen der ambulanten Nachbetreuung der Transplantierten in der Nephrologischen Poliklinik der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Jena erhoben wurden.

Es wurden die Parameter des 24-Stunden-Sammelurins, die Nierenfunktionswerte, Vorerkrankungen, Angaben über den Organspender und das Transplantat, Labor- und Blutdruckwerte sowie die Medikation der Patienten erhoben.

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der elektronischen Datenverarbeitung und den Statistik-Programmen MS Excel und SPSS. Die Parameter des Sammelurins und die Nierenfunktionswerte wurden über den gesamten Beobachtungsraum dargestellt und hinsichtlich signifikanter Veränderungen geprüft. Es wurden Korrelationen zwischen Parametern des Sammelurins und den Nierenfunktionswerten zu verschiedenen Zeitpunkten des Beobachtungszeitraums als Querschnittsuntersuchung durchgeführt. Des Weiteren wurden die Patienten nach dem Kochsalzkonsum in zwei Gruppen eingeteilt und mit Hilfe der Kaplan-Meier-Überlebenskurven auf signifikante Unterschiede hinsichtlich der Nierenfunktion untersucht. Analog dazu erfolgte die Kaplan-Meier-Rechnung zu den Einflüssen des Urinvolumens und des Blutdrucks. Es wurden sämtliche Einflussfaktoren (Eigenschaften des Empfängers, Eigenschaften des Spenders, Vorerkrankungen, Eigenschaften des Transplantats, Laborwerte, Blutdruck und Medikamente) mit Hilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben und mit Hilfe von Korrelationen auf einen Zusammenhang mit der Nierenfunktion untersucht und auf Signifikanz geprüft.

Der Kochsalzkonsum war mit durchschnittlich $13,5 \pm 3,9$ g/d deutlich höher als in der Normalbevölkerung und als die empfohlenen Werte. Bezüglich des Kochsalzkonsums fiel die geringe Standardabweichung auf, Patienten mit niedrigem Salzkonsum (< 6 g/d) fehlten in der Studie. Nach einem signifikanten Abfall der Natriurese im ersten Jahr

nach Transplantation waren die Durchschnittswerte der Gruppe stabil. Die Nierenfunktion war ebenfalls stabil, es zeigten sich für die Nierenfunktionsparameter keine signifikanten Veränderungen im Beobachtungszeitraum von drei Jahren nach Transplantation.

In der Korrelation konnte eine signifikante GFR-Erhöhung unter hohem Kochsalzkonsum festgestellt werden, welche im ersten Jahr nach Transplantation am deutlichsten war. Dieses Ergebnis deckt sich mit einer Reihe anderer tierexperimenteller und klinischer Studien. Die im ersten Jahr nach Transplantation festgestellte GFR-Erhöhung unter hoher Kochsalzzufuhr ist am ehesten als Hyperfiltration durch beginnende glomeruläre Schädigung infolge Salzüberlastung zu interpretieren. Kochsalz kann zum einen über die Bildung von Sauerstoffradikalen (NO) und zum anderen über immunologische Mechanismen (vor allem über TGF- β) nierenschädigend wirken.

Doch zeigte sich im longitudinalen Verlauf der Nierenfunktion, welcher mit Hilfe der Kaplan-Meier-Rechnung dargestellt wurde, auch nach Korrektur der Confounding-Faktoren, kein signifikanter Vorteil für die Niedrigkochsalzgruppe. Drei Jahre nach Nierentransplantation gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit hohem und niedrigem Kochsalzkonsum. In der Literatur hingegen wurde ein Vorteil für Patienten mit niedrigem Kochsalzkonsum im Langzeitverlauf durchaus beschrieben.

Das Urinvolumen war über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil, die Ausscheidungsmengen lagen deutlich über 2 l/d und damit höher als in der Normalbevölkerung. Ein hoher Flüssigkeitskonsum hatte in den ersten drei Jahren nach Transplantation in der Korrelation keinen signifikanten Einfluss auf die Transplantatfunktion. In der Kaplan-Meier-Berechnung gab es einen deutlichen, aber nicht signifikanten Vorteil für Patienten mit niedrigem Urinvolumen. Die Standardabweichung der Patienten war klein und die durchschnittlich Ausscheidungs menge hoch, so dass Patienten mit einer wirklich geringen Urinausscheidung fehlten. Im Vergleich mit den Ergebnissen in der Literatur zeigte sich, dass es Studien gab, wo eine erhöhte Flüssigkeitsaufnahme zur Verbesserung der Nierenfunktion führte, als auch Studien, wo sich die Flüssigkeitsaufnahme als nachteilig herausstellte. In anderen Arbeiten hatte der Flüssigkeitskonsum keinen Einfluss auf die Nierenfunktion. Es besteht in dieser Frage also keine Einigkeit.

In dieser Studie wurde eine Vielzahl von Faktoren untersucht, welche nach Transplantation oft eine wichtige Rolle spielen. Die Patienten profitierten vor allem von einem niedrigem Spenderalter, großem Transplantatvolumen, gutem HLA-Matching und einem niedrigen Alter. Männer zeigten eine bessere Nierenfunktion als Frauen. Niedrige Blutfette und hohe Hämoglobinwerte gingen mit einer höheren Clearance einher. Hingegen war der Einfluss von Wartezeit, Lebend- oder Leichenspende und des Diabetes mellitus nicht von Bedeutung. Die Hypertonie als Vorerkrankung hatte keinen Einfluss, während in der Kaplan-Meier-Analyse für die Gruppe mit niedrigen systolischen Blutdruckwerten ein deutlicher Vorteil festgestellt wurde, der allerdings nicht signifikant war. Bei den Medikamenten war der positive Einfluss der Steroide und der Schleifendiuretika auf die Nierenfunktion von Bedeutung.

Schlussfolgerungen

Eine Reduktion der diätetischen Kochsalzzufuhr ist für Nierentransplantierte durchaus ratsam, auch wenn in der Beobachtungszeit von drei Jahren hinsichtlich der GFR kein signifikanter Vorteil für Patienten mit geringem Kochsalzkonsum feststellbar war. Es zeigte sich, dass man durch Kochsalzrestriktion dem Risiko einer Hyperfiltration und einer der möglichen chronischen Transplantatschädigung im Sinne einer CAN besonders in den ersten Jahren nach Transplantation entgegenwirken kann. Außerdem ist eine Reduktion der Kochsalzzufuhr sinnvoll, um der Entstehung einer Hypertonie entgegenzuwirken und die Wirksamkeit von Diuretika zu verbessern.

Die oft empfohlene Flüssigkeitsmenge von 2 l/d ist auch für Nierentransplantierte ausreichend. Bei einer höheren Flüssigkeitsaufnahme ist eher eine Verschlechterung der Transplantatfunktion zu erwarten.

Der Kochsalzkonsum und die Flüssigkeitszufuhr sind nur zwei Faktoren unter vielen, welche bei der Langzeitprognose des Transplantatüberlebens eine Rolle spielen. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass diesen beiden Faktoren vor allem für die Langzeitprognose eine eher untergeordnete Bedeutung zukommt. Daher ist es umso wichtiger, im Rahmen der ambulanten Nachsorge auf die anderen, bedeutenderen Einflussfaktoren zu achten. Eine gute Blutdruckeinstellung, die Senkung kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie regelmäßige Kontrollen der Wirkspiegel immun-

suppressiver Medikamente sind hinsichtlich der Langzeitprognose ebenso von Bedeutung wie die Compliance des Patienten. Auf die anderen bedeutenden Faktoren wie Spenderalter, Empfängeralter, HLA-Mismatch und Transplantatvolumen hat die ambulante Nachsorge keinen Einfluss mehr.

Um genauere Ergebnisse über die Rolle des Wasser- und Elektrolythaushaltes im Rahmen der Nierentransplantation zu erhalten, sind dringend prospektive Studien mit homogen verteilten Gruppen notwendig (Matched-pair-Studien). Mit deren Hilfe können Confounding-Effekte minimiert werden. Des Weiteren sollte die Gruppe in Bezug auf den Kochsalzkonsum eine ausreichende Streubreite aufweisen. Auch auf die Erfassung von immunologischen Faktoren wie TGF- β sollte Wert gelegt werden. Ein längerer Beobachtungszeitraum wäre notwendig, um Langzeitwirkungen besser erfassen, zu können, welche drei Jahre nach Transplantation noch nicht in Erscheinung treten.

3. Problemstellung

Ziel dieser Arbeit war es, im Rahmen einer retrospektiven Beobachtungsstudie mit Hilfe statistischer Methoden die Gültigkeit folgender Arbeitshypothese zu prüfen:

1. Bei Empfängern von allogenen Nieren verschlechtert sich die Transplantatfunktion innerhalb von drei Jahren, wenn eine hohe diätetische Kochsalzaufnahme vorlag.
2. Ein hoher Flüssigkeitskonsum hat einen positiven Einfluss auf die Nierenfunktion.
3. Andere Einflussgrößen wie Empfängeralter, Spenderalter, HLA-Mismatch, Transplantatvolumen, Vorerkrankungen und Medikamente haben einen bedeutenden Einfluss auf die Nierenfunktion.

4. Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Studienaufbau

Um die oben genannten Hypothesen zu überprüfen, wurde eine retrospektive Beobachtungsstudie (Kohortenstudie) des klinischen Verlaufs im Zusammenhang mit der Wasser- und Elektrolytausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin bei Nierentransplantierten durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum betrug 36 Monate vom Tag der Transplantation an.

Patienten

Im Rahmen der engmaschigen ambulanten Nachbetreuung nierentransplantierte Patienten durch die Nephrologische Poliklinik der Klinik für Innere Medizin III der Universitätsklinik Jena wurde für jeden Patienten eine Akte erstellt, in der von der Transplantation an alle wichtigen Befunde, die Medikation, Arztbriefe und klinisch bedeutsame Informationen einheitlich und zentral dokumentiert wurden. Diese Akten stellten die Grundlage für die Erhebung der vorliegenden Daten dar. Die Patienten stellten sich regelmäßig anfänglich monatlich, später vierteljährlich in der Ambulanz in Jena und in ihren nephrologischen Praxen außerhalb zur fachspezifischen Nachbetreuung nach Transplantation vor. Die Patienten wurden nach folgenden Kriterien für die Studie ausgewählt:

Einschlusskriterien:

- Sämtliche Patienten mit einer Nierentransplantation (Lebend- oder Leichenspende) im Zeitraum vom 1.1.1998 bis 30.06.00 am Nierentransplantationszentrum Jena
- Vorherige terminale Niereninsuffizienz aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung
- Mindestens drei Monate stabile Hämodialyse vor Transplantation

Ausschlusskriterien:

- Tod des Patienten im Zeitraum von drei Jahren nach Nierentransplantation
- Transplantatversagen oder irreversible Rejektion mit Transplantatverlust im Zeitraum von drei Jahren nach Nierentransplantation
- Präemptive Nierentransplantation
- Chronische Herzinsuffizienz NYHA III-IV
- Maligne Erkrankungen nach Transplantation
- Schwangerschaft nach Transplantation

Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte mit Hilfe eines standardisierten Erhebungsbogens und einer Variablenliste, in welche die Daten aus der klinischen Primärakte übernommen wurden.

Zeitintervalle nach Transplantation

Für die longitudinale Datenanalyse wurden fünf feste Zeitintervalle nach Transplantation definiert (Tabelle 1). Dabei wurde für alle Sammelurindaten eines Patienten ein Mittelwert für jedes der Zeitintervalle gebildet. Waren mehr als sechs Sammelurine pro Zeitintervall vorhanden, wurden die chronologisch ersten sechs als repräsentativ gemittelt und folgende nicht mehr berücksichtigt.

Für andere longitudinale Beobachtungswerte wurde jeweils nur der erste Wert pro Intervall als repräsentativ erfasst. Außerdem wurden, abweichend von diesem Intervallschema, der HbA1c-Wert, das Gewicht und die Medikation für das 1. und 2. Intervall zusammengefasst.

Tabelle 1 Zeitintervalle

Intervall	Zeit nach Transplantation	Dauer
1	Tag nach der Transplantation bis Ende 3. Monat	3 Monate
2	Anfang 4. Monat bis Ende 6. Monat	3 Monate
3	Anfang 7. Monat bis Ende 12. Monat	6 Monate
4	Anfang 13. Monat bis Ende 24. Monat (2. Jahr)	12 Monate
5	Anfang 25. Monat bis Ende 36. Monat (3. Jahr)	12 Monate

Die späteren Zeitintervalle waren länger als die ersten, da die Patienten im zweiten und dritten Jahr nach Transplantation seltener zu Nachsorge-Untersuchungen einbestellt wurden als im ersten Jahr.

4.2 Parameter

Sämtliche klinisch-chemischen Parameter wurden durch das Institut für Laboratoriumsmedizin der Universität Jena im Rahmen der klinischen Patientenversorgung nach Standardmethoden bestimmt.

4.2.1 Parameter des 24-Stunden-Sammelurins

Volumen

Die Patienten wurden angehalten, den Urin über exakt 24 Stunden zu sammeln. Danach wurde das Volumen abgelesen, die Angabe erfolgte in Liter. Im Blick auf die Flüssigkeitsbilanz ergibt sich anhand des Urinvolumens unter „steady-state“-Bedingungen ein ungefähre Anhalt auf die Flüssigkeitszufuhr, da die zusätzliche Flüssigkeitsentstehung durch Oxidation und der Verlust durch Perspiratio insensibilis, Stuhl u. a. annähernd äquivalent sind. Allerdings ist der Zusammenhang ungenauer als bei Salzkonsum und Natriumausscheidung.

Natrium

Die Bestimmung der Natrium-Konzentration erfolgte mit Hilfe der Emissionsphotometrie oder Flammenphotometrie (MacDonald et al. 1981). Die Natriumausscheidungsmenge im 24-Stunden-Sammelurin wurde in mmol/d angegeben.

Kalium

Die Bestimmung der Kaliumkonzentration im Urin erfolgte mit Hilfe der Flammenphotometrie. Die 24 h-Kaliumausscheidung wurde in mmol/d angegeben.

Harnstoff

Die Bestimmung erfolgte photometrisch durch den Nachweis von Ammoniak, welcher durch die Zugabe von Urease aus Harnstoff entsteht. Die Angabe der Harnstoffausscheidung erfolgte in mmol/d.

Gesamtprotein

Die Bestimmung des Gesamtproteins erfolgte mit Hilfe der Biuret-Methode. Die Angabe erfolgte in g/d.

4.2.2 Klinische Parameter

Blutdruck

Der Blutdruck (systolischer und diastolischer) wurde nach der Methode von Riva-Rocci gemessen. Die Messungen wurden unter Standardbedingungen während der Transplantationssprechstunde vorgenommen und als Sprechstundenblutdruck dokumentiert. Es wurde jeweils der erste Wert des Zeitintervalls verwendet. Die Angabe erfolgte in mmHg.

Pulsdruck

Der Pulsdruck errechnete sich aus der Differenz von systolischem und diastolischem Blutdruck und wurde in mm Hg angegeben.

Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wurde ebenso wie der Blutdruck zu jeder Transplantationssprechstunde an der Arteria radialis gemessen (Schläge pro Minute) und dokumentiert.

4.3 Berechnung des Salzkonsums

Die oral zugeführte Menge an Kochsalz in Gramm pro Tag wurde indirekt aus der Natriurese errechnet. Dabei wurden „steady-state-Bedingungen“ angenommen, d.h. die Natriumausscheidung wurde mit der Zufuhr gleichgesetzt. Die Berechnung der täglich aufgenommenen Kochsalzmenge über den 24-Stunden-Sammelurin ist eine übliche und zuverlässige Methode (Bentley 2006), eine Ausscheidungsmenge von 20 mmol/l entspricht dem Konsum von 1,2 g Kochsalz (Küpper 2000). Daraus folgt:

Kochsalzkonsum [g/d] = Natriumausscheidung im 24 h-SU [mmol/d] x 0,06.

Streng genommen gilt dies nur für einen konstanten Kochsalzkonsum, da sich die Natriumausscheidung über die Niere erst nach einer bestimmten Zeit an die aufgenommene Menge anpasst. Nach Kuhlmann et al. folgt die Antwort der Niere auf veränderte Kochsalzzufuhr einem bestimmten Zeitverlauf (Kuhlmann et al. 2003). Wird die diätetische Natriumaufnahme von 10 mmol/d auf 150 mmol/d gesteigert, wird am ersten Tag nur die Hälfte des Überschusses ausgeschieden. Erst im Laufe der nächsten Tage kommt es zu einem Anstieg der Natriumausscheidung, so dass ein neues Gleichgewicht erreicht ist. Natriumaufnahme und Natriumausscheidung sind wieder gleich. In dieser Zeit erfolgt eine Gewichtszunahme um 1 Kilogramm, welche durch die Erhöhung des Extrazellulärvolumens (EZV) verursacht ist. Hoher Kochsalzkonsum führt also zu einem vergrößerten EZV, wodurch eine Ödembildung begünstigt wird.

4.4 Berechnung der Clearance

Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault

Die Kreatinin-Clearance kann näherungsweise auch ohne 24-Stunden-Sammelurin nach Cockcroft-Gault aus dem Serumkreatininspiegel berechnet werden (Cockcroft und Gault 1976). Sie ist ein Maß für die glomeruläre Filtrationsrate und damit für den Schweregrad einer Niereninsuffizienz.

$$\text{Kreatinin-Clearance [ml/min]} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht} \times F_G}{72 \times [\text{Kreatinin}]_{\text{Serum}}} \quad (\text{für Kreatinin in mg/dl})$$

Frauen $F_G = 0,85$

Männer $F_G = 1$

Die Berechnungen wurden für jedes Zeitintervall individuell an das aktuelle Patientenalter und Gewicht angepasst. Dazu wurde das Körpergewicht zu den verschiedenen Zeitpunkten gemessen. Die Angabe der Clearance-Werte erfolgt in ml/min. Diese Formel ist valide für eine Kreatinin-Clearance über 30 ml/min (EBPG 2000).

Kreatinin-Clearance in direkter Messung

Neben der Schätzformel nach Cockcroft-Gault wurde die Kreatinin-Clearance auch anhand der laborchemisch gemessenen Parameter wie folgt bestimmt:

$$\text{Kreatinin-Clearance [ml/min]} = \frac{[\text{Kreatinin}]_{\text{Urin}} \times \text{Urinvolumen (24 h)}}{[\text{Kreatinin}]_{\text{Serum}}}$$

Harnstoff-Clearance

Die Berechnung erfolgte analog zur Kreatinin-Clearance, da im 24-Stunden-Sammelurin auch Werte über die Harnstoffausscheidung vorlagen.

$$\text{Harnstoff-Clearance [ml/min]} = \frac{[\text{Harnstoff}]_{\text{Urin}} \times \text{Urinvolumen (24 h)}}{[\text{Harnstoff}]_{\text{Serum}}}$$

Kreatinin-Harnstoff-Clearance

Die Kreatinin-Clearance hat nur bei einer ausreichend hohen GFR (>30 ml/min) eine reelle Aussagekraft. Bei niedrigeren Werten kommt es zu Abweichungen, da glomerulär filtrierte Kreatinin dann zunehmend tubulär rückresorbiert wird und der gemessene Wert zu niedrig ist.

Die Bestimmung der Harnstoff-Clearance ergibt im Gegensatz dazu etwas zu hohe Werte, da Harnstoff zusätzlich tubulär sezerniert wird. Aus diesem Grund ermittelt man die mittlere Kreatinin-Harnstoff-Clearance als Mittelwert zwischen der Kreatinin-Clearance und der Harnstoff-Clearance. Dieser Wert ist bei einer GFR < 30 ml/min aussagekräftiger als die Kreatinin-Clearance (EBPG 2000). Es sollte beachtet werden, dass in dieser Arbeit nur sehr wenige Patienten eine GFR < 30 ml/min aufwiesen, daher kommt der Kreatinin-Harnstoff-Clearance eine untergeordnete Bedeutung zu.

$$\text{Kreatinin-Harnstoff-Clearance [ml/min]} = \frac{\text{Kreatinin-Clearance} + \text{HST-Clearance}}{2}$$

4.5 Medikamente

Folgende Medikamente wurden in die Auswertung mit einbezogen:

1. Immunsuppressiva

- Calcineurininhibitoren (Cyclosporin A, Tacrolimus)
- Steroide
- Antimetaboliten (Mycophenolatmophetil, Azathioprin)
- Andere (Sirolimus)

2. Antihypertensiva

Hier wurde die Anzahl der antihypertensiven Medikamente erfaßt. Renin-Angiotenin-Aldosteron-System-Inhibitoren (Inhibitoren des Angiotensin-Conversions-Enzyms, Angiotensin-Rezeptorblocker) oder Diuretika (Schleifendiuretika, Thiazide) wurden speziell vermerkt.

3. Lipidsenker

Es wurde festgehalten, ob Cholesterinsenker (Statine) eingenommen wurden oder nicht.

4.6 Variablen zur Charakterisierung der Studienpopulation

Folgende Variablen wurden zum Zeitpunkt der Transplantation erhoben:

Allgemeine Variablen

Alter [Jahre], Geschlecht [m/w], Dialysedauer [Jahre], Body-Mass-Index (BMI) [kg/m²], Spenderalter [Jahre], Transplantationsdatum [Tag, Monat, Jahr], Art der Spende [lebend/Leiche], Anzahl der HLA-Mismatches [n], sonographisches Volumen des Transplantates [ml], Transplantatlänge [cm] (Sonographie innerhalb der ersten drei Monate nach Transplantation), Seite des Transplantates [rechts/links].

Grunderkrankungen

Die Diagnose der nephrologischen Grunderkrankung wurde den Arztbriefen beziehungsweise dem Formular der Collaborative Transplant Study (CTS) in der Akte entnommen. Hierbei handelt es sich um ein multizentrisches Qualitätssicherungsverfahren für die Nierentransplantation in Deutschland, an dem das Jenaer Transplantationszentrum teilnahm. Bei Patienten mit der Diagnose „Chronische Glomerulonephritis“ wurde nur in einigen Fällen eine biopsische Sicherung durchgeführt, so dass wegen fehlender Daten auf eine nähere Klassifikation in Untergruppen verzichtet wurde. Die Diagnose „Interstitielle Nephritis“ beinhaltet sowohl die bakterielle Pyelonephritis als auch die abakteriellen interstitiellen Nephritiden.

Wichtige Vor- und Begleiterkrankungen

Es wurden die nachfolgenden Vor- und Begleiterkrankungen gesondert erfasst. Auf die Ausschlusskriterien sei in diesem Zusammenhang nochmals hingewiesen (s. oben).

- Diabetes mellitus
- Hypertonie (nur Patienten, bei denen schon vor der Transplantation eine arterielle Hypertonie in der Akte dokumentiert war)
- Koronare Herzerkrankung (KHK): typische Angina pectoris, Z. n. Herzinfarkt, in der Herzkatheter-Untersuchung gesicherte stenosierende KHK
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit

4.7 Mathematische und Statistische Methoden

Es wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet ($MW \pm SD$). Mittelwertvergleiche wurden mit dem t-Test für verbundene bzw. unverbundene Stichproben berechnet. Die Korrelation zwischen zwei kontinuierlichen Variablen erfolgte mit dem Korrelationskoeffizienten r nach Pearson. Bei kategorialen Daten wurden Vierfelder-Tests berechnet und mit dem Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz geprüft (Di Chiara und Englaro 1967).

Die Kaplan-Meier-Berechnung (Kaplan 1958) wird bei der Erstellung von statistischen Überlebenskurven eingesetzt. Als Endpunkte wurden in dieser Arbeit folgende analoge Ereignisse definiert:

1. Erhöhung des Serumkreatinins um ≥ 30 % des Ausgangswertes
2. Erhöhung des Serumkreatinins um ≥ 50 % des Ausgangswertes

Der Kreatinin-Ausgangswert war der zuerst erfasste, ambulante Serumkreatininwert nach Transplantation und nach stationärer Entlassung, welcher innerhalb der ersten vier Wochen nach Transplantation dokumentiert war. Für die Berechnung von Überlebenskurven nach Kaplan-Meier wurde der Monat nach Transplantation erfasst, in dem das Ereignis eintrat. Falls kein Ereignis eintrat, wurde der Patient als „verloren“ oder „lost to follow up“ zum Zeitpunkt 36 Monate gewertet. Wenn bereits früher keine

Konsultation in der Sprechstunde erfolgte, wurde der Patient zum Zeitpunkt des letzten Serumkreatininwertes als „verloren“ gewertet.

Die Kaplan-Meier-Schätzung wurde mit der Population n=80 Patienten durchgeführt. Die Patienten wurden nach dem Kochsalzkonsum in zwei Gruppen von je n=40 Patienten unterteilt. Die Einteilung der Gruppen erfolgte nach dem Kochsalzkonsum im 1. Zeitintervall (Kochsalzkonsum in den ersten drei Monaten nach Transplantation). Unterschiede zwischen beiden Gruppen wurden mit dem Log-Rank-Test auf Signifikanz geprüft. Außerdem wurden die Gruppen auf Unterschiede hinsichtlich allgemeinen Variablen, Grunderkrankungen und Medikamente untersucht, dies geschah mit Hilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben sowie mit Hilfe des Chi²-Tests. Des Weiteren wurde der Einfluss anderer Kovariablen auf die Kaplan-Meier-Schätzung mit Hilfe der Cox-Regression geprüft. Mit dieser Berechnung kann der Einfluss anderer Faktoren herausgerechnet werden.

Analog zu der beschriebenen Durchführung für den Kochsalzkonsum wurde die Kaplan-Meier-Schätzung für das Urinvolumen und den systolischen Blutdruck durchgeführt. Hierbei wurde die Gruppe erneut in zwei Gruppen zu je 40 Patienten eingeteilt. Die Einteilung erfolgte nach dem durchschnittlichen Urinvolumen im 24-Stunden-Sammelurin (Mittelwert aus allen fünf Zeitabschnitten) beziehungsweise nach dem durchschnittlichen systolischen Blutdruck im gesamten Beobachtungszeitraum (Mittelwert aus allen fünf Zeitabschnitten).

Sämtliche statistische Berechnungen und graphischen Darstellungen erfolgten mit Hilfe von Excel und SPSS an einem PC unter Lizenz des Universitätsrechenzentrums Jena (Friede 2006).

Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant betrachtet.

5. Ergebnisse

5.1 Allgemeine deskriptive Daten

Eine Übersicht über die untersuchte Patientenpopulation gibt Tabelle 2. Das Patientenalter betrug im Mittel $50,9 \pm 11,8$ Jahre, 34,1 % der Untersuchten waren weiblich. Der durchschnittliche BMI lag bei $25,6 \pm 3,1$ kg/m², die mittlere Dialysedauer bei $3,5 \pm 2,3$ Jahren. 11,3 % der Patienten erhielten eine Lebendspende; das durchschnittliche Spenderalter lag bei $46,9 \pm 15,1$ Jahren. Die häufigste renale Grunderkrankung (Abbildung 1) war die chronische Glomerulonephritis mit 45,0 %, gefolgt von der Interstitiellen Nephritis mit 18,8 %. Die diabetische Nephropathie machte in dieser Untersuchung nur 3,8 % der renalen Grunderkrankungen aus. Andere renale Erkrankungen waren Einzelfälle (n=12) mit folgenden Diagnosen: Uratnephropathie (n=2), Hypertensive Nephroangiosklerose (n=2), Nephrokalzinose (n=1), Amyloidose (n=1), Alport-Syndrom (n=1), unbekannt (n=5).

12,5 % der Patienten waren bereits vor der Transplantation Diabetiker, 11,3 % litten an einer koronaren Herzerkrankung; eine arterielle Hypertonie hatten 61,3 % der Patienten.

Tabelle 2 Charakteristika der Patienten

Parameter	MW \pm SD oder n (%)
Anzahl [n]	80
Alter [J]	50,9 \pm 11,8 (n=80)
Geschlecht [w]	29 (34,1 %)
BMI [kg/m ²]	25,6 \pm 3,1 (n=80)
Dialysedauer [J]	3,5 \pm 2,3 (n=80)
<i>Transplantat</i>	
Anzahl der Transplantationen	
-eine	74 (92,5 %)
-zwei oder mehr	6 (7,5 %)
Spenderalter [J]	46,9 \pm 15,1 (n=78)
Länge Niere [cm]	11,9 \pm 1,0 (n=80)
Volumen Niere [ml]	233,7 \pm 73,9 (n=74)
Seite links	45 (56,3 %)
HLA-Mismatch [Summe]	2,7 \pm 1,6 (n=80)
Lebendspenden	9 (11,3 %)
<i>Renale Grunderkrankungen</i>	
chron. Glomerulonephritis	36 (45,0 %)
Interstitielle Nephritis/ chr. Pyelonephritis	15 (18,8 %)
Polyzystische Nierendegeneration	14 (17,5 %)
Diabetische Nephropathie	3 (3,8 %)
Andere	12 (15,0 %)
<i>Vorerkrankungen</i>	
Diabetes mellitus	10 (12,5 %)
Hypertonie	49 (61,3 %)
KHK	9 (11,3 %)
-Angia pectoris	6 (7,5 %)
-Z. n. Herzinfarkt	2 (2,5 %)
-Stenosierende KHK	1 (1,3 %)
pAVK	0 (0,0 %)

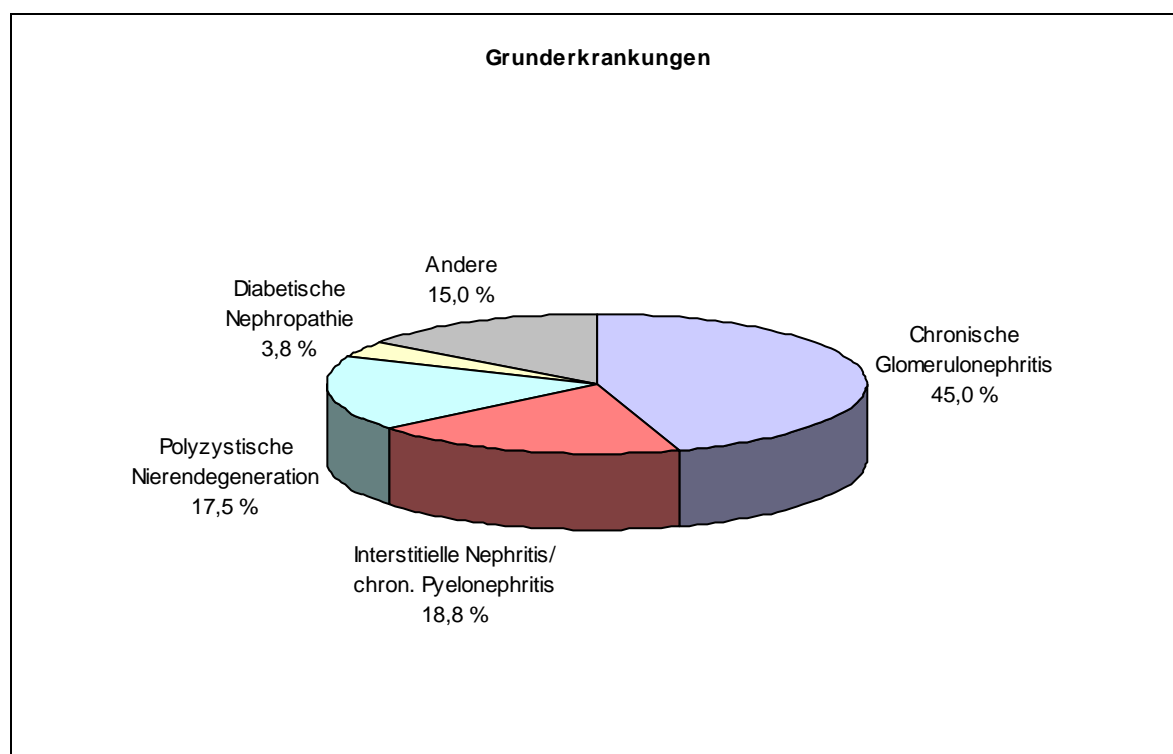


Abbildung 1 Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz

Tabelle 3 veranschaulicht die Medikamenteneinnahme der Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten. Dargestellt ist der absolute und prozentuale Anteil der Patienten, die behandelt wurden.

Tabelle 3 Medikamentenverordnung zu verschiedenen Zeitpunkten

Medikament	1.- 6. Mon. nach Tx	7.- 12. Mon. n. Tx	2. Jahr nach Tx	3. Jahr nach Tx
Cyclosporin A	58 (72,5 %)	47 (58,8 %)	42 (52,5 %)	35 (43,8 %)
Tacrolimus	20 (25,0 %)	32 (40,0 %)	37 (46,3 %)	44 (55,0 %)
Sirolimus	7 (8,8 %)	5 (6,3 %)	3 (3,8 %)	1 (1,3 %)
Cellcept	31 (38,8 %)	35 (43,8 %)	37 (46,3 %)	42 (52,5 %)
Azathioprin	35 (43,8 %)	27 (33,8 %)	27 (33,8)	24 (30,0 %)
Glukokortikoide	80 (100 %)	75 (93,8 %)	68 (85 %)	59 (73,8 %)
Schleifendiuretika	17 (21,3 %)	28 (35 %)	33 (41,3 %)	31 (38,8 %)
Nicht-Schleifendiuretika	27 (33,8 %)	31 (38,8 %)	31 (38,8 %)	27 (33,8 %)
Antihypertensiva [n]	3,2 ± 1,2 (n=80)	3,4 ± 1,3 (n=80)	3,5 ± 1,4 (n=80)	3,4 ± 1,4 (n=80)
ACE-Hemmer/ AT ₁ -Blocker	2 (2,5 %)	27 (33,8 %)	43 (53,8 %)	47 (58,8 %)
Lipidsenker (Statine)	20 (25,0 %)	40 (50,0 %)	56 (70,0 %)	58 (72,5 %)

Man erkennt, dass es in 23 Fällen (39,7 %) einen Wechsel von Cyclosporin A zu Tacrolimus gab. Weiterhin fällt auf, dass der Anteil der Patienten, welche mit Glukokortikoiden behandelt wurden, mit der Zeit sank. Direkt nach der Transplantation waren es 100%, drei Jahre später erhielten nur noch 73,8% der Patienten Steroide. Der Einsatz von Schleifendiuretika nahm im Lauf der Zeit deutlich zu, während es bei den Nichtschleifendiuretika kaum Veränderungen gab. Es fiel ein deutlicher Anstieg bei der Verordnung von ACE-Hemmern, AT₁-Blockern und Lipidsenkern auf. Während in den ersten sechs Monaten nach Transplantation lediglich ein Viertel aller Patienten einen Lipidsenker erhielten, waren es zweieinhalb Jahre später über 70%. Auch die durchschnittliche Anzahl an Antihypertensiva nahm im Laufe des ersten Jahres zu. Im dritten Jahr war sie wieder leicht rückläufig.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass im Beobachtungszeitraum die Steroidmedikation rückläufig war, die Medikation an Diuretika, Antihypertensiva und Lipidsenkern dagegen deutlich zunahm.

5.2 Sammelurin, Natriumausscheidung und Kochsalzkonsum

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Analyse des 24-Stunden-Sammelurins zu den fünf Zeitintervallen nach Transplantation. Tabelle 5 veranschaulicht Unterschiede zwischen den einzelnen Zeiträumen aus Tabelle 4, signifikante Unterschiede sind entsprechend vermerkt.

Tabelle 4 Sammelurin-Parameter im Zeitverlauf (Abkürzungen s. Anhang)

SU-Pa.	1.-3. Mon. nach Tx	4.-6.Mon. nach Tx	7.-12. Mon. nach Tx	13.-24. Mon. nach Tx	25.-36. Mon. nach Tx
Na [mmol/d]	239,5 ± 94,5 (n=80)	231,1 ± 90,9 (n=76)	220,8 ± 67,8 (n=77)	219,2 ± 70,6 (n=77)	215,5 ± 81,0 (n=77)
K [mmol/d]	77,5 ± 33,5 (n=61)	81,9 ± 36,4 (n=69)	78,6 ± 30,9 (n=73)	79,2 ± 29,4 (n=74)	75,0 ± 35,4 (n=74)
HST [mmol/d]	427,0 ± 179,7 (n=77)	382,9 ± 144,1 (n=76)	382,3 ± 103,9 (n=77)	390,2 ± 127,3 (n=77)	388,8 ± 136,5 (n=77)
Krea. [mmol/d]	12,1 ± 4,2 (n=79)	13,0 ± 5,4 (n=76)	12,8 ± 4,0 (n=77)	13,3 ± 5,0 (n=78)	12,8 ± 5,2 (n=76)
UP [g/d]	427,0 ± 335,2 (n=71)	295,0 ± 316,2 (n=67)	290,0 ± 443,8 (n=71)	315,9 ± 605,0 (n=58)	391,9 ± 874,6 (n=48)
Vol. [l/d]	2,7 ± 0,8 (n=78)	2,6 ± 0,6 (n=74)	2,6 ± 0,6 (n=78)	2,6 ± 0,6 (n=77)	2,7 ± 0,5 (n=76)
SU [n]	2,7 ± 0,5 (n=80)	2,1 ± 0,8 (n=80)	3,6 ± 1,4 (n=80)	4,1 ± 1,3 (n=80)	3,4 ± 1,3 (n=80)

Tabelle 5 Differenzen der SU-Parameter zwischen den Zeitpunkten mit t-Test auf Signifikanz

SU-Pa.	Diff. 3. Mon.- 6. Mon.	Diff. 6. M - 12. M.	Diff. 12. Mon- 2. Jahr	Diff. 2. Jahr - 3. Jahr	Diff. 3. Mon.- 3. Jahr
Na [mmol/d]	-8,4 ± 81,4 (n=76)	-6,9 ± 70,8 (n=73)	-1,6 ± 68,1 (n=75)	-3,7 ± 81,1 (n=77)	-24,0 ± 113,6* (n=80)
K [mmol/d]	4,4 ± 43,0 (n=54)	-2,5 ± 43,8 (n=62)	0,6 ± 37,8 (n=70)	-4,2 ± 47,0 (n=74)	-2,5 ± 54,8 (n=80)
HST [mmol/d]	-44,1 ± 174,9* (n=76)	-0,6 ± 123,0 (n=73)	7,9 ± 117,7 (n=75)	-1,4 ± 159,1 (n=77)	-38,2 ± 180,0* (n=80)
Krea. [mmol/d]	0,9 ± 6,2 (n=75)	-0,2 ± 4,9 (n=73)	0,5 ± 4,6 (n=75)	-0,5 ± 6,1 (n=78)	0,7 ± 6,2 (n=80)
UP [g/d]	-131,0±265,5** (n=61)	-5,0 ± 457,6 (n=61)	25,9 ± 301,6 (n=53)	76 ± 431,3 (n=48)	-35,1±925,7*** (n=61)
Vol. [l/d]	-0,1 ± 0,7 (n=73)	0,0 ± 0,5 (n=72)	0,0 ± 0,4 (n=75)	0,1 ± 0,7 (n=77)	0,0 ± 1,1 (n=80)
SU [n]	-0,6 ± 0,9*** (n=80)	1,5 ± 1,3*** (n=80)	0,5 ± 1,6** (n=80)	-0,7 ± 1,5*** (n=80)	0,7 ± 1,4*** (n=80)

*) p<0,05

**) p<0,01

***) p<0,01

Die Natriumausscheidung fiel in drei Jahren um durchschnittlich $24,0 \pm 113,6$ mmol/d signifikant ab ($p<0,05$). Der Durchschnitt aller 24-Stunden-Sammelurine über den gesamten Beobachtungszeitraum betrug $225,0 \pm 60,6$ mmol/d und entsprach einem Kochsalzkonsum von $13,5 \pm 3,9$ g/d.

Es wurde ein signifikanter Abfall der Harnstoff- ($p<0,05$) und Proteinexkretion ($p<0,01$) im ersten halben Jahr nach Transplantation festgestellt. Die Eiweißausscheidung stieg anschließend bis zum dritten Jahr wieder leicht an ($p=NS$). Für die Ausscheidungswerte von Kalium und Kreatinin sowie des Gesamtvolumens ergaben sich keine signifikanten Veränderungen.

Abbildung 2 veranschaulicht den zeitlichen Verlauf der Natriumausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin. Insgesamt war der Abfall im ersten Jahr am deutlichsten ($p<0,05$). Im zweiten und dritten Jahr zeigte sich ein weiterer, langsamer Abfall der Salzausscheidung ($p=NS$).

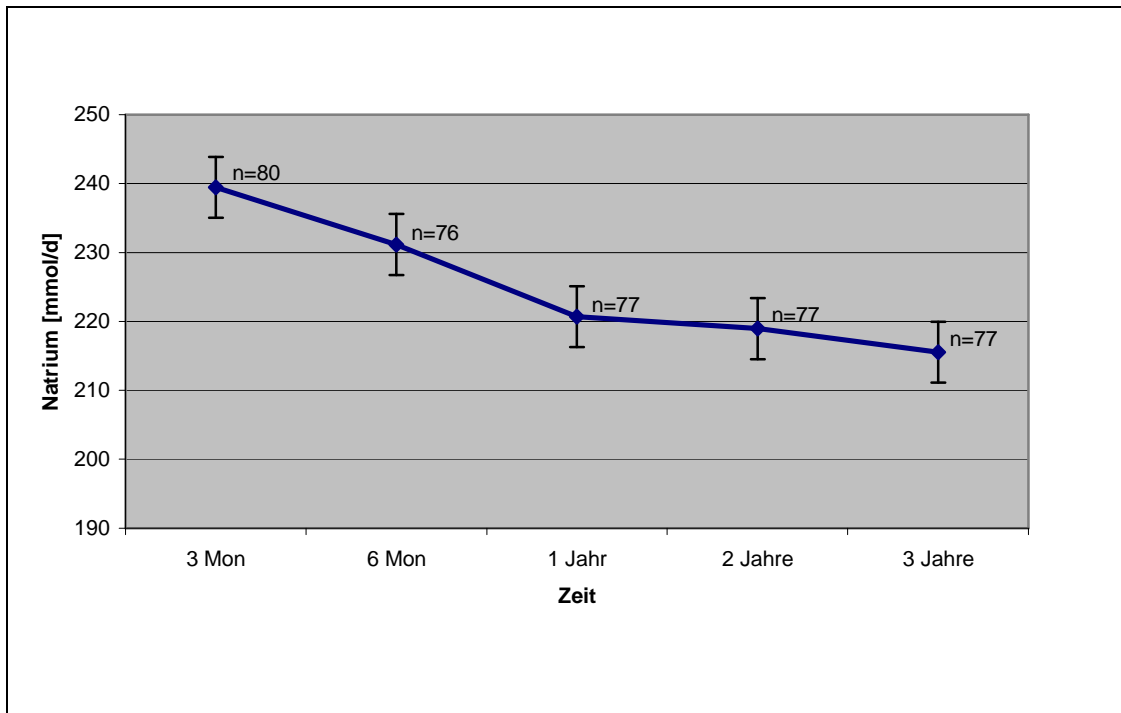


Abbildung 2 Natrium-Ausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin

Der durchschnittliche Kochsalzkonsum nahm von $14,4 \pm 5,7$ g/d in den ersten drei Monaten nach Transplantation auf $12,4 \pm 5,4$ g/Tag am Ende des Beobachtungszeitraums ab. Diese Abnahme war über den Gesamtzeitraum mit $p < 0,02$ signifikant.

5.3 Nierenfunktion nach Transplantation

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der Nierenfunktionswerte der Patienten in den fünf definierten Zeitintervallen. Tabelle 7 stellt die Veränderungen der Werte zwischen den Zeitintervallen dar.

Tabelle 6 Nierenfunktionsparameter im zeitlichem Verlauf

Parameter	3 Mon. nach Tx	7.-12. Mon. nach Tx	2. Jahr nach Tx	3. Jahr nach Tx
Krea.-Serum [$\mu\text{mol/l}$]	141,5 \pm 42,0 (n=80)	143,7 \pm 44,4 (n=80)	147,3 \pm 54,7 (n=80)	150,8 \pm 60,5 (n=78)
HST-Serum [mmol/l]	10,7 \pm 4,6 (n=80)	10,5 \pm 4,6 (n=77)	11,2 \pm 5,1 (n=77)	11,7 \pm 5,4 (n=76)
Krea.-Cl. Co [ml/min]	59,9 \pm 18,6 (n=80)	59,5 \pm 18,6 (n=80)	59,4 \pm 20,7 (n=80)	58,4 \pm 21,3 (n=78)
Krea.-Cl. dir. [ml/min]	62,2 \pm 22,9 (n=80)	68,4 \pm 33,3 (n=77)	68,8 \pm 29,3 (n=78)	63,5 \pm 46,4 (n=78)
HST-Clear. [ml/min]	31,5 \pm 16,0 (n=80)	29,9 \pm 13,2 (n=74)	29,2 \pm 13,0 (n=74)	27,4 \pm 15,7 (n=74)
Kr-HST-Clear.[ml/min]	46,8 \pm 20,4 (n=80)	49,3 \pm 22,7 (n=74)	48,3 \pm 20,1 (n=74)	45,9 \pm 29,2 (n=73)

Tabelle 7 Differenzen der Nierenfunktionsparameter aus Tabelle 6

Parameter	Differenz zw. 3 Mon-1J	Differenz zw. 1J - 2J	Differenz zw. 2J - 3J	Differenz zw.3 Mon- 3 J
Krea.-Serum [$\mu\text{mol/l}$]	2,2 \pm 33,0 (n=80)	3,6 \pm 29,3 (n=80)	3,5 \pm 33,4 (n=80)	9,3 \pm 56,5 (n=80)
HST-Serum [mmol/l]	-0,2 \pm 3,5 (n=77)	0,7 \pm 2,3* (n=75)	0,5 \pm 3,7 (n=77)	1,0 \pm 4,9 (n=80)
Krea.-Cl. Co [ml/min]	-0,4 \pm 13,8 (n=80)	-0,1 \pm 9,3 (n=80)	-1,0 \pm 10,4 (n=78)	-1,5 \pm 17,3 (n=78)
Krea.-Cl. dir. [ml/min]	6,4 \pm 33,1 (n=77)	-0,6 \pm 30,9 (n=75)	-3,3 \pm 41,8 (n=76)	1,8 \pm 44,9 (n=78)
HST-Clear. [ml/min]	-1,6 \pm 12,9 (n=74)	-0,7 \pm 10,2 (n=70)	-1,8 \pm 13,5 (n=69)	-4,1 \pm 13,0 (n=73)
Kr-HST-Clear.[ml/min]	2,0 \pm 21,4 (n=74)	-1,5 \pm 19,4 (n=70)	-1,7 \pm 26,8 (n=69)	0,6 \pm 25,9 (n=73)

*) p<0,05

Die Serumkreatinin-Werte zeigten im Zeitverlauf nach Transplantation eine ansteigende Tendenz von initial 141,5 \pm 42,0 $\mu\text{mol/l}$ um durchschnittlich 8,5 $\mu\text{mol/l}$ auf 150,8 \pm 60,5 $\mu\text{mol/l}$. Der Anstieg betrug durchschnittlich 6,0% und war nicht signifikant (p=NS). Auch beim Serumharnstoff zeigte sich nach einem anfänglich Abfall eine ansteigende Tendenz, welche über den Gesamtzeitraum 6,5% betrug (p=NS).

Für die berechnete Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault zeigte sich sechs Monate nach Transplantation eine vorübergehende, nicht signifikante Abnahme von -1,5 \pm 13,6 ml/min. Danach stieg sie um 1,1 \pm 9,2 ml/min auf 59,5 \pm 18,6 ml/min ein Jahr nach Transplantation an (p=NS). Im dritten Jahr nahm die Clearance wieder leicht ab. Insgesamt war die Clearance nach Cockcroft-Gault am Ende des Beobachtungszeitraums um 1,5 \pm 15,2 ml/min niedriger als direkt nach Transplantation (p=NS).

Im Vergleich dazu lag die Kreatinin-Clearance in direkter Messung je nach Zeitraum zwischen 3,1 bis 8,9 ml/min, durchschnittlich 7,5 \pm 2,5 ml/min höher, als nach der Schätzformel. Die direkten und indirekten Einzelwerte korrelierten je nach Zeitabschnitt zwischen r=0,43 und 0,72 miteinander und durchschnittlich mit r=0,63 \pm 0,10. Im Laufe des Beobachtungszeitraums stieg die direkt gemessene Clearance um 3,9 \pm 44,9 ml/min an (p=NS).

Die Harnstoff-Clearance zeigte im Gegensatz zur Kreatinin-Clearance eine fallende Tendenz. Der Abfall von $31,5 \pm 16,0$ ml/min drei Monate nach Transplantation auf $27,4 \pm 15,7$ ml/min drei Jahre später betrug $3,9 \pm 13,0$ ml/min ($p=NS$).

Die mittlere Kreatinin-Harnstoff-Clearance zeigte im ersten Jahr nach Transplantation zunächst einen Anstieg ($p=NS$) und fiel dann bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes um $3,2 \pm 23,1$ ml/min ab ($p=NS$). Die Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault lag in den ersten drei Monaten nach Transplantation $13,1 \pm 19,5$ ml/min über der mittleren Kreatinin-Harnstoff-Clearance, am Ende des Beobachtungszeitraumes betrug der Unterschied $12,5 \pm 25,3$ ml/min.

5.4 Korrelationen zwischen Sammelurin-Parametern und der Nierenfunktion

Tabelle 8 zeigt die Korrelationskoeffizienten für die Beziehung der Sammelurin-Parameter mit Nierenfunktionswerten in drei Zeiträumen. Es wurden die Zeiträume 1.-3. Monat und 4.-6. Monate nach Transplantation nicht analysiert, da in dieser Zeit noch nicht von einer stabilen Transplantatfunktion ausgegangen werden kann (Opelz 2000). Im ersten Jahr nach Transplantation fiel eine signifikante negative Korrelation zwischen der Natriumausscheidung und den Serumretentionswerten um $r=0,23-0,25$ ($p<0,05$) auf. Für die Kreatinin-Clearance gab es analog positive Zusammenhänge ($r=0,40$; $p<0,05$). Die Kreatinin-Clearance, berechnet nach Cockcroft-Gault, die Clearance in direkter Messung ($p<0,001$), die Harnstoff-Clearance ($p<0,001$) und die mittlere Kreatinin-Harnstoff-Clearance ($p<0,001$) korrelierten signifikant mit der Natriurese.

Insgesamt ergab sich in der Querschnittsuntersuchung ein positiver Zusammenhang zwischen Natriurese und glomerulärer Filtrationsrate (GFR). Je höher die GFR, desto höher die Natriumausscheidung. Setzt man eine gleichmäßige diätetische Kochsalzaufnahme voraus, dann bedeutet dies, dass im ersten Jahr nach Transplantation eine hohe Kochsalzzufuhr signifikant ($p<0,01$) mit einer höheren GFR korrelierte. Im zweiten Jahr war diese Beziehung nicht so deutlich ausgeprägt, doch existierten auch signifikante Zusammenhänge für die Kreatinin-Clearance in direkter Messung, die Harnstoff-Clearance und die mittlere Kreatinin-Harnstoff-Clearance (alle $p<0,01$). Im dritten Jahr nach Transplantation korrelierte nur noch die Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault signifikant ($p<0,05$) mit der Natriumausscheidung.

Daneben haben die korrelativen Zusammenhänge für die Retentionsparameter weiter abgenommen.

Für die Kaliumausscheidung ergaben sich positive Korrelationen mit der direkt bestimmten Kreatinin-Clearance ($p < 0,05$), der Harnstoff-Clearance ($p < 0,01$) und der mittleren Kreatinin-Harnstoff-Clearance ($p < 0,01$) ab dem zweiten Jahr nach Transplantation. Die Harnstoffausscheidung und die direkte Kreatinin-Clearance korrelierten signifikant ($p < 0,001$) miteinander.

Bezüglich des Urinvolumens und der Proteinausscheidung ergaben sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Zusammenhänge mit den Serumretentions- oder Clearance-Werten.

Tabelle 8 Korrelation zwischen Sammelurin-Parametern und Nierenfunktionswerten

Sammelurin-Parameter	Krea.-Serum [$\mu\text{mol/l}$]	HST-Serum [ml/min]	Krea.-Cl. Co. [ml/min]	Krea.-Cl. dir. [mmol/l]	HST-Cl. [ml/min]	MW-Cl. [ml/min]
7.- 12. Monat nach Tx						
Na [mmol/d]	-0,235* (n=77)	-0,231* (n=74)	0,382** (n=77)	0,443*** (n=77)	0,524*** (n=72)	0,472*** (n=74)
K [mmol/d]	-0,032 (n=73)	0,039 (n=70)	0,026 (n=73)	0,077 (n=73)	0,106 (n=70)	0,110 (n=70)
HST [mmol/d]	-0,142 (n=77)	-	0,317* (n=77)	0,581*** (n=77)	-	-
UP [g/d]	0,211 (n=71)	0,159 (n=69)	-0,005 (n=71)	0,036 (n=71)	0,046 (n=69)	0,038 (n=69)
Vol. [l/d]	-0,022 (n=78)	-0,111 (n=75)	0,006 (n=78)	-0,020 (n=77)	0,061 (n=74)	-0,004 (n=74)
13.-24. Monat nach Tx						
Na [mmol/d]	-0,140 (n=77)	-0,155 (n=75)	0,192 (n=77)	0,374** (n=77)	0,318** (n=74)	0,368** (n=74)
K [mmol/d]	-0,019 (n=74)	-0,148 (n=71)	0,112 (n=74)	0,306* (n=74)	0,359** (n=71)	0,329** (n=71)
HST [mmol/d]	0,042 (n=77)	-	0,159 (n=77)	0,525*** (n=77)	-	-
UP [g/d]	0,243 (n=58)	0,076 (n=56)	0,156 (n=58)	0,000 (n=58)	0,163 (n=56)	0,060 (n=56)
Vol. [l/d]	0,051 (n=77)	0,036 (n=74)	-0,186 (n=77)	-0,191 (n=77)	-0,056 (n=73)	-0,125 (n=73)
25.- 36. Monat nach Tx						
Na [mmol/d]	-0,168 (n=75)	-0,046 (n=73)	0,231* (n=75)	0,036 (n=74)	0,125 (n=73)	-0,027 (n=73)
K [mmol/d]	-0,143 (n=72)	-0,237* (n=70)	0,058 (n=72)	0,273* (n=72)	0,283* (n=70)	0,291* (n=70)
HST [mmol/d]	-0,137 (n=75)	-	0,349** (n=75)	0,647*** (n=75)	-	-
UP [g/d]	0,033 (n=48)	0,056 (n=46)	0,011 (n=47)	0,004 (n=47)	0,068 (n=46)	0,038 (n=46)
Vol. [l/d]	-0,065 (n=74)	-0,034 (n=72)	-0,119 (n=74)	-0,179 (n=74)	0,009 (n=72)	-0,118 (n=72)

*) $p < 0,05$

**) $p < 0,01$

***) $p < 0,001$

Tabelle 9 zeigt die Zusammenhänge der Kochsalzausscheidung zu verschiedenen Zeitpunkten. Es besteht eine signifikante Korrelation ($p < 0,01$) zwischen der Kochsalzausscheidung drei Monate nach Transplantation und der Ausscheidung nach ein, zwei und drei Jahren sowie der mittleren Natrium-Ausscheidung über drei Jahre. Patienten mit einer hohen Kochsalzausscheidung kurz nach Transplantation scheiden aller Wahrscheinlichkeit nach auch drei Jahre später noch viel Salz aus.

Tabelle 9 Korrelation der Natriurese zu verschiedenen Zeitpunkten

	Na (3 Mon.) [mmol/d]	Na (1 Jahr) [mmol/d]	Na (2 Jahre) [mmol/d]	Na (3 Jahre) [mmol/d]	Na MW (3 Jahre) [mmol/d]
Na (3 Mon.) [mmol/d]	1				
Na (1 Jahr) [mmol/d]	0,590*** (n=77)	1			
Na (2 Jahre) [mmol/d]	0,302** (n=77)	0,520*** (n=75)	1		
Na (3 Jahre) [mmol/d]	0,264** (n=77)	0,428*** (n=74)	0,544*** (n=74)	1	
Na MW (3 Jahre) [mmol/d]	0,774*** (n=80)	0,823*** (n=77)	0,712*** (n=77)	0,646*** (n=77)	1

*) $p < 0,05$

**) $p < 0,01$

***) $p < 0,001$

5.5 Überlebenskurven nach Kaplan-Meier

5.5.1 Salzkonsum

Durch Aufteilung oberhalb und unterhalb des Medians für die Natriurese in den ersten drei Monaten nach Transplantation wurden zwei gleich große Gruppen von Patienten gebildet. Eine erste Gruppe mit hohem Kochsalzkonsum ($15,7 \pm 3,3$ g/d) und eine zweite Gruppe mit niedrigem Kochsalzkonsum ($11,3 \pm 2,5$ g/d). Für diese Gruppen wurde das „Überleben“ der Nierenfunktion nach Kaplan-Meier berechnet. In Tabelle 10 sind die wichtigsten deskriptiven Daten beider Patientengruppen dargestellt:

Tab. 10 Charakteristika von Patienten mit hohem und niedrigem Salzkonsum

Parameter	hoher Kochsalzkonsum MW \pm SD	niedriger Kochsalzkonsum MW \pm SD
Anzahl [n]	40	40
Alter [J]	46,4 \pm 12,8*** (n=40)	55,4 \pm 8,6 (n=40)
Geschlecht [w]	11 (27,5 %)	18 (45,0 %)
BMI [kg/m ²]	25,8 \pm 3,2 (n=40)	25,5 \pm 3,0 (n=40)
Dialysedauer [J]	3,3 \pm 1,8 (n=40)	3,8 \pm 2,7 (n=40)
<i>Transplantat</i>		
Spenderalter [J]	43,2 \pm 14,4 (n=40)*	50,7 \pm 15,1 (n=38)
Länge Niere [cm]	12,2 \pm 0,8 (n=40)*	11,7 \pm 0,9 (n=40)
Volumen Niere [ml]	250,7 \pm 74,5 (n=36)	217,6 \pm 70,3 (n=37)
Anzahl HLA-Missmatche [Summe]	2,6 \pm 1,4 (n=40)	2,9 \pm 1,7 (n=40)
Lebendspenden [n]	5 (12,5 %)	4 (10,0 %)
<i>Grunderkrankungen</i>		
chron. Glomerulonephritis	21 (52,5 %)	15 (37,5 %)
Interstitielle Nephritis/ chr. Pyelonephritis	6 (15,0 %)	9 (22,5 %)
Polyzystische Nierendegeneration	3 (7,5 %)	11 (27,5 %)
Diabetische Nephropathie	2 (5,0 %)	1 (2,5 %)
Andere	8 (20,0 %)	4 (10,0 %)
<i>Vorerkrankungen</i>		
Diabetes mellitus	5 (12,5 %)	5 (12,5 %)
Hypertonie	23 (57,5 %)	26 (65,0 %)
KHK	6 (15,0 %)	3 (7,5 %)
-Angia pectoris	4 (10,0 %)	2 (5,0 %)
-Herzinfarkt	1 (2,5 %)	1 (2,5 %)
-Stenosierende KHK	1 (2,5 %)	0 (0,0 %)
pAVK	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
<i>Natriumausscheidung und Urinvolumen</i>		
Na (1-3 Mon. nach Tx) [mmol/d]	311,8 \pm 77,0*** (n=40)	167,1 \pm 37,7 (n=40)
Na (13-24 Mon. nach Tx) [mmol/d]	244,8 \pm 70,5** (n=37)	195,5 \pm 62,7 (n=40)
Na (25-36 Mon. nach Tx) [mmol/d]	233,2 \pm 97,5* (n=38)	198,3 \pm 64,0 (n=39)
Na (MW 36 Mon.) [mmol/d]	261,2 \pm 54,9*** (n=40)	188,8 \pm 41,6 (n=40)
Vol. (MW 36 Mon.) [l/d]	2,7 \pm 0,5 (n=40)	2,6 \pm 0,4 (n=40)
	*) p<0,05	***) p<0,001
	***) p<0,001	

Die Ausscheidung war im ersten Quartal nach der Transplantation in der Gruppe mit hohem Konsum etwa doppelt so hoch wie in der Gruppe mit niedrigem Konsum ($p < 0,001$). Der Unterschied nahm innerhalb von drei Jahren etwas ab, blieb jedoch immer signifikant ($p < 0,05$).

Die Patienten in der Gruppe mit hohem Konsum waren um neun Jahre jünger ($p < 0,001$), während der Anteil Frauen in der Gruppe mit niedrigem Konsum fast doppelt so hoch war. Auch die Spender waren in der Hochkonsumgruppe um durchschnittlich 7,5 Jahre jünger ($p < 0,05$). Die transplantierten Nieren waren in der ersten Gruppe um 0,5 cm länger ($p < 0,05$). Im durchschnittlichen Volumen und anderen Eigenschaften gab es keinerlei signifikante Unterschiede.

Medikamente

Tabelle 11 analysiert die Unterschiede bei der Medikation in beiden Gruppe. Im Chi²-Test wurden, unabhängig vom Erhebungszeitpunkt, keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Auch bei der Anzahl der antihypertensiven Medikamente waren im t-Test für unverbundene Stichproben keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

Tabelle 11 Medikamente in beiden Gruppen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten

Medikament	hoher Kochsalzkonsum (n=40)	niedriger Kochsalzkonsum (n=40)
6 Monate nach Transplantation		
Cyclosporin A	30 (75,0 %)	28 (70,0 %)
Tacrolimus	10 (25,0 %)	10 (25,0 %)
Sirolimus	4 (10,0 %)	3 (7,5 %)
Cellcept	14 (35,0 %)	17 (42,5 %)
Azathioprin	19 (47,5 %)	16 (40,0 %)
Glukokortikoide	40 (100,0 %)	40 (100,0 %)
Schleifendiuretika	6 (15,0 %)	11 (27,5 %)
Nicht-Schleifendiuretika	11 (27,5 %)	16 (40,0 %)
ACE-Hemmer/ AT1-Blocker	1 (2,5 %)	1 (2,5 %)
Lipidsenker (Statine)	10 (25,0 %)	10 (25,0 %)
Anzahl Antihypertensiva [n]	3,0 ± 1,0	3,3 ± 1,3
3. Jahr nach Transplantation		
Cyclosporin A	17 (42,5 %)	18 (45,0 %)
Tacrolimus	22 (55,0 %)	22 (45,0 %)
Sirolimus	1 (2,5 %)	0 (0,0 %)
Cellcept	23 (57,5 %)	19 (47,5 %)
Azathioprin	11 (27,5 %)	13 (32,5 %)
Glukokortikoide	30 (75,0 %)	29 (72,5 %)
Schleifendiuretika	16 (40,0 %)	16 (40,0 %)
Nicht-Schleifendiuretika	10 (25,0 %)	18 (45,0 %)
ACE-Hemmer/ AT1-Blocker	23 (57,5 %)	24 (60,0 %)
Lipidsenker (Statine)	30 (75,0 %)	30 (75,0 %)
Anzahl Antihypertensiva [n]	3,2 ± 1,4	3,7 ± 1,4

Kaplan-Meier-Kurven zur Transplantatfunktion wurden für beide Kochsalzkonsumgruppen und für den Anstieg des Serumkreatinins um 30% bzw. 50% des Ausgangswertes berechnet (Abbildung 3 und 4). Zensierte Werte sind als Kreuze eingezeichnet.

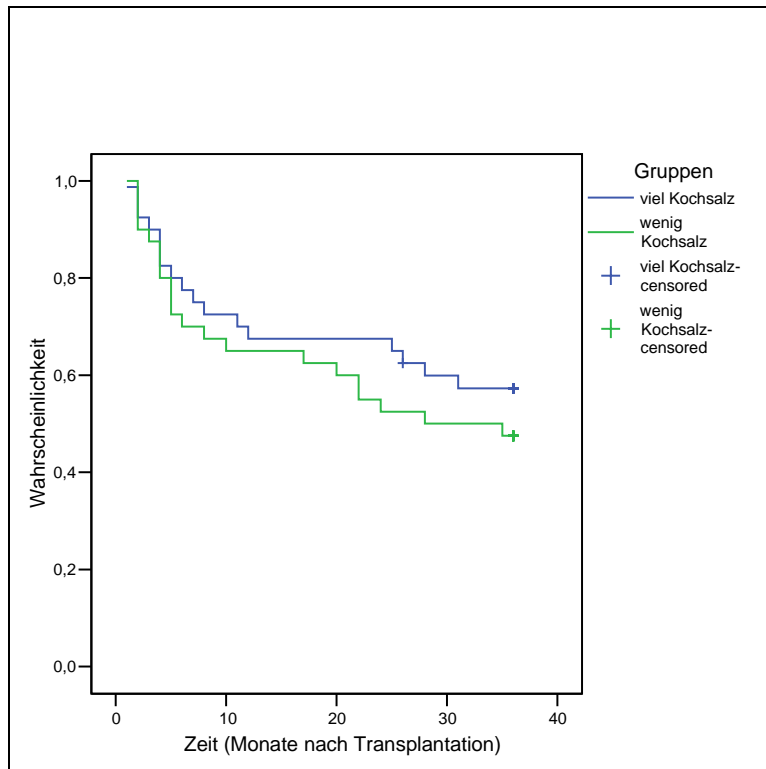


Abbildung 3 Kaplan-Meier-Schätzung für den Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 30 % als Endpunkt

Abbildung 3 zeigt für beide Gruppen zeitabhängig die Wahrscheinlichkeit, ohne Erreichen des Endpunktes zu bleiben. Ab etwa 12 Monaten besteht eine Tendenz zu einem Überlebensvorteil der Transplantatfunktion für die Patienten mit hohem Kochsalzkonsum. Dieser Unterschied war allerdings für den Beobachtungszeitraum von 36 Monaten nicht signifikant ($p=0,54$, Log-Rank Test).

Die gleiche Berechnung wurde für das Ereignis Erhöhung des Serumkreatinins um 50% oder mehr als Endpunkt durchgeführt (Abbildung 4). Hier gab es nahezu keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,86$, Log-Rank Test).

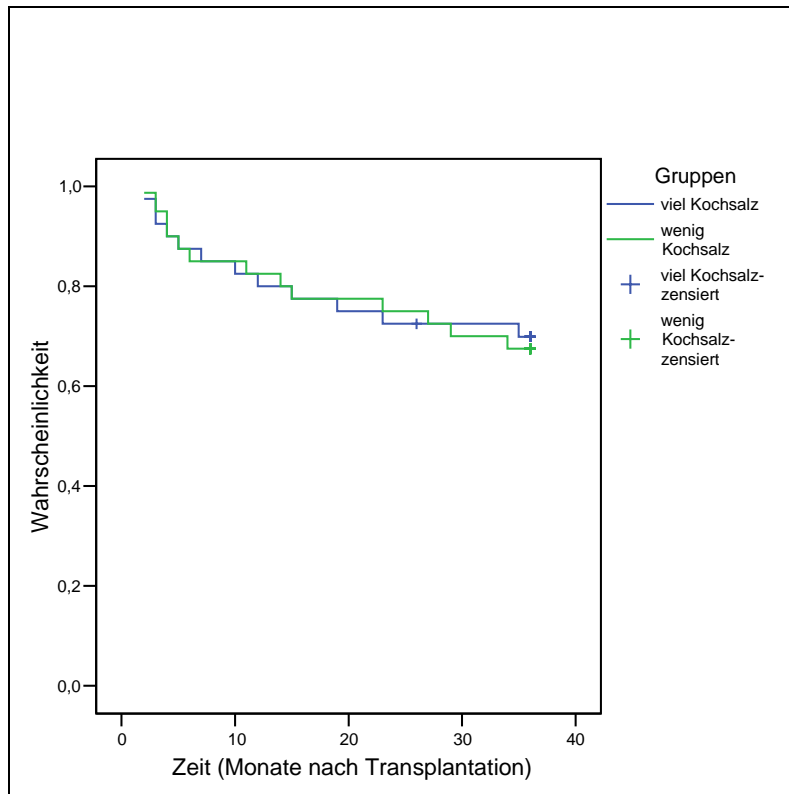


Abbildung 4 Kaplan-Meier-Schätzung für den Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 50 % als definierten Endpunkt

Auf Grund der signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit hohem und der Gruppe mit niedrigem Kochsalzkonsum hinsichtlich Patientenalter und Spenderalter wurde zusätzlich eine Cox-Regression durchgeführt, wodurch Einflussfaktoren auf die Kaplan-Meier-Überlebenskurven herausgerechnet wurden. Abbildung 5 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve mit Cox-Regression für den Anstieg des Serumkreatinins um 30% des Ausgangswertes. Es profitierte die Gruppe mit einem hohen Kochsalzkonsum. Allerdings war der Unterschied zwischen der Gruppe mit hohem und niedrigem Kochsalzkonsum weniger deutlich als bei der Berechnung ohne Cox-Regression ($p=NS$).

Abbildung 6 stellt die Kaplan-Meier-Kurve mit Cox-Regression für den Anstieg des Serumkreatinins um 50% des Ausgangswertes dar. Es gab nahezu keine Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=NS$).

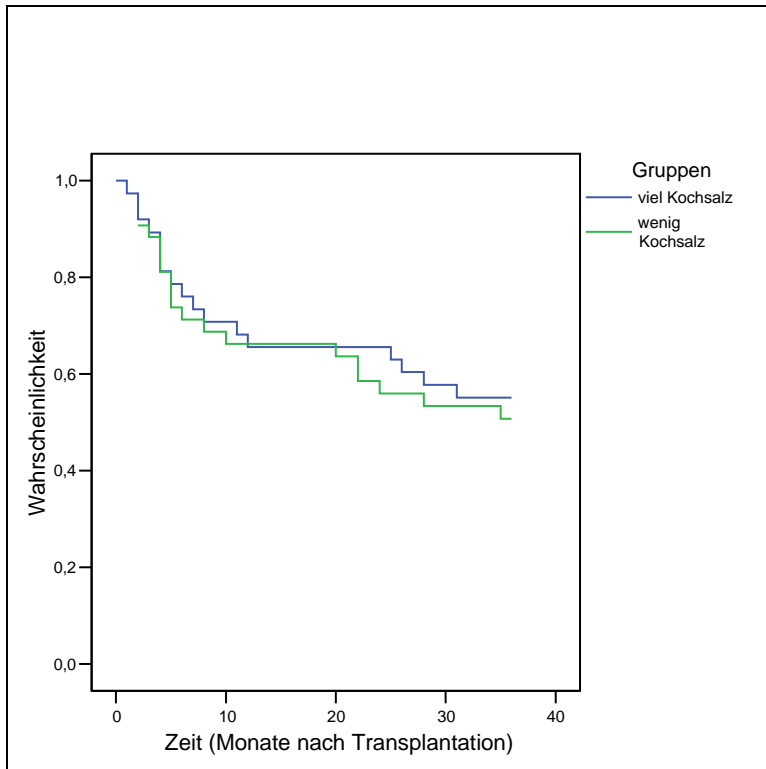


Abbildung 5 Kaplan-Meier-Schätzung mit Cox-Regression für den Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 30 % als definierten Endpunkt

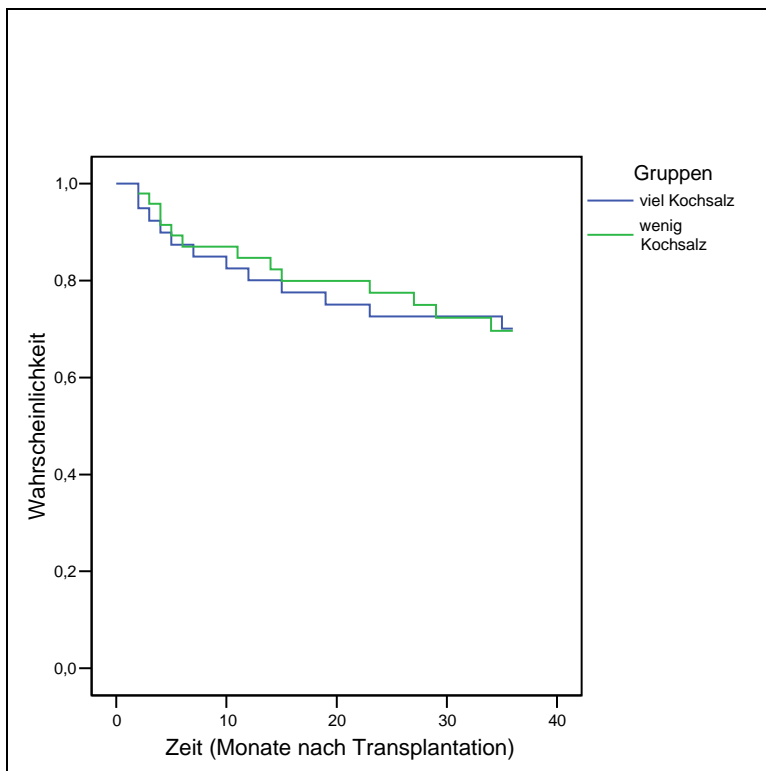


Abbildung 6 Kaplan-Meier-Schätzung mit Cox-Regression für den Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 50 % als definierten Endpunkt

5.5.2 Urinvolumen

Analog zu den Berechnungen zum Salzkonsum wurde die Gruppe nach dem durchschnittlichen Urinvolumen im Beobachtungszeitraum sortiert und in zwei Untergruppen oberhalb ($3,0 \pm 0,4$ l/d) und unterhalb ($2,3 \pm 0,2$ l/d) des Medians geteilt. Für diese Gruppen wurde das „Überleben“ der Nierenfunktion nach Kaplan-Meier berechnet. In Tabelle 12 sind die wichtigsten deskriptiven Daten beider Patientengruppen dargestellt:

Tabelle 12 Charakteristika von Patienten mit hohem und niedrigem Urinvolumen

Parameter	hohes Urinvolumen MW \pm SD	niedriges Urinvolumen MW \pm SD
Anzahl [n]	40	40
Alter[J]	49,3 \pm 12,1 (n=40)	52,5 \pm 11,3 (n=40)
Geschlecht [w]	17 (42,5 %)	12 (30,0%)
BMI [kg/m ²]	25,5 \pm 3,2 (n=40)	25,8 \pm 3,0 (n=40)
Dialysedauer[J]	3,1 \pm 2,3 (n=40)	4,0 \pm 2,5 (n=40)
<i>Transplantat</i>		
Spenderalter [J]	49,3 \pm 14,2 (n=39)	44,4 \pm 15,8 (n=39)
Länge Niere [cm]	12,0 \pm 9,2 (n=40)	11,9 \pm 0,9 (n=40)
Volumen Niere [ml]	232,8 \pm 77,2 (n=37)	234,6 \pm 71,2 (n=37)
HLA-Mismatch [Summe]	2,5 \pm 1,5 (n=40)	3,0 \pm 1,6 (n=40)
Lebendspenden	6 (15,0 %)	3 (7,5 %)
<i>Grunderkrankungen</i>		
chron. Glomerulonephritis	18 (45,0 %)	18 (45,0 %)
Interstitielle Nephritis/ chr. Pyelonephritis	5 (12,5 %)	10 (25,0 %)
Polyzystische Nierendegeneration	8 (20,0 %)	6 (15 %)
Diabetische Nephropathie	3 (7,5%)	0
Andere	6 (15,0 %)	6 (15,0 %)
<i>Vorerkrankungen</i>		
Diabetes mellitus	7 (17,5 %)	3 (7,5 %)
Hypertonie	23 (57,5 %)	26 (65,0 %)
KHK	4 (10,0 %)	5 (12,5 %)
pAVK	0	0
<i>Urinvolumen</i>		
Urinvolumen 1-3 Monate n. Tx [l/d]	3,2 \pm 0,9 (n=40)***	2,3 \pm 0,6 (n=38)
Urinvolumen 13-24 Monate n. Tx [l/d]	3,0 \pm 0,5 (n=38)***	2,2 \pm 0,3 (n=39)
Urinvolumen 25-36 Monate n. Tx [l/d]	3,0 \pm 0,5 (n=38)***	2,4 \pm 0,4 (n=38)
Urinvolumen (MW über36 Mon.) [l/d]	3,0 \pm 0,4 (n=40)***	2,3 \pm 0,2 (n=40)

*) p<0,05

**) p<0,01

***) p<0,001

Das Urinvolumen war in der Gruppe mit hoher Urinausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin zu jedem Zeitpunkt signifikant ($p < 0,001$) höher als in der Gruppe mit niedriger Urinausscheidung. Hinsichtlich der anderen Charakteristika gab es keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Kaplan-Meier-Kurven zur Transplantatfunktion wurden für beide Urinvolumen-Gruppen und für den Anstieg des Serumkreatinins um 30 % bzw. 50 % des Ausgangswertes berechnet (Abbildung 7 und 8). Zensierte Werte sind als Kreuze eingezeichnet.

Abbildung 7 zeigt einen Vorteil der Gruppe mit hohem Urinvolumen in den ersten 20 Beobachtungsmonaten, danach verschwindet dieser Unterschied und am Ende des Beobachtungszeitraums gab es keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,88$, Log-Rank-Test).

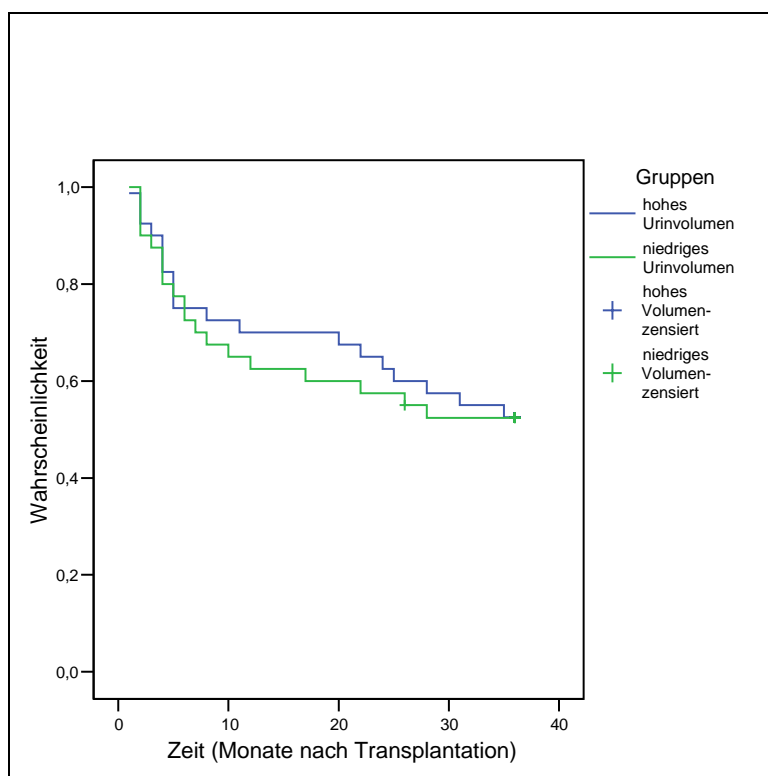


Abbildung 7 Kaplan-Meier-Schätzung für den Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 30 % als definierten Endpunkt

In Abbildung 8 stellt sich ein deutlicher Vorteil für die Gruppe mit niedriger Urinausscheidung dar, dieser war jedoch nicht signifikant ($p=0,29$, Log-Rank-Test).

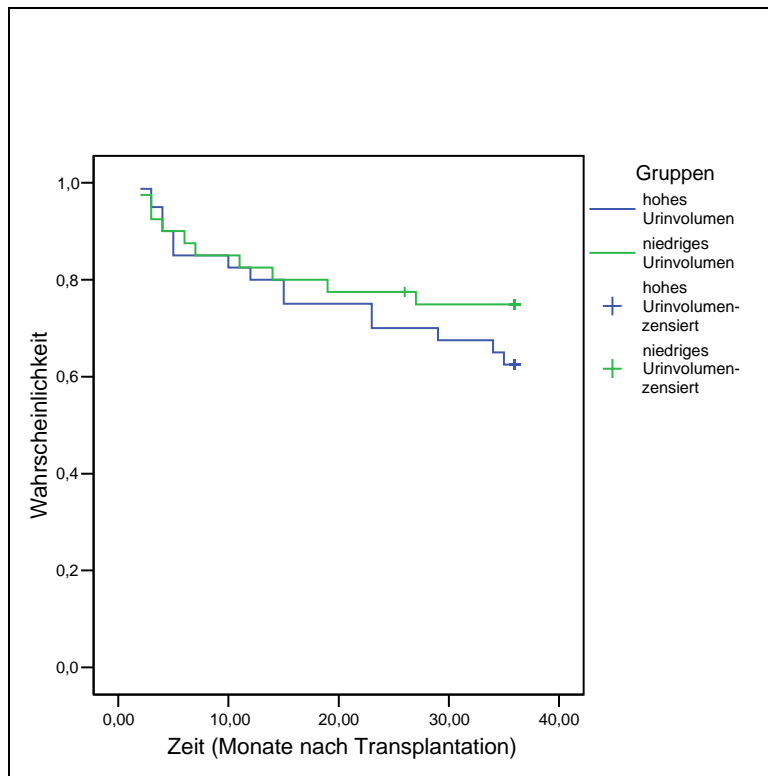


Abbildung 8 Kaplan-Meier-Schätzung für den Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 50 % als definierten Endpunkt

5.5.2 Blutdruck

Es erfolgte die Einteilung der Patientengruppe nach dem durchschnittlichen systolischen Blutdruck im Beobachtungszeitraum. Die Gruppe wurde erneut in zwei Untergruppen oberhalb ($147,7 \pm 8,4$ mmHg) und unterhalb ($127,2 \pm 7,6$ mmHg) des Medians geteilt. Für diese Gruppen wurde das „Überleben“ der Nierenfunktion nach Kaplan-Meier berechnet. In Tabelle 13 sind die wichtigsten deskriptiven Daten beider Patientengruppen dargestellt.

Der systolische Blutdruck war in der Hochblutdruckgruppe zu jedem Zeitpunkt signifikant ($p < 0,001$) höher als in der Niedrigblutdruckgruppe, der durchschnittliche Unterschied betrug $20,5 \pm 8,0$ mmHg. Hinsichtlich der anderen Charakteristika gab es keinerlei signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Spender- und Empfängeralter waren in der Hochblutdruckgruppe höher ($p = \text{NS}$).

Tabelle 13 Charakteristika von Patienten mit hohem und niedrigem systolischem Blutdruck

Parameter	hoher systolischer Blutdruck MW \pm SD	niedriger systolischer Blutdruck MW \pm SD
Anzahl [n]	40	40
Alter[J]	52,2 \pm 12,4 (n=40)	49,6 \pm 11,1 (n=40)
Geschlecht [w]	16 (40,0 %)	13 (32,5 %)
BMI [kg/m ²]	25,8 \pm 28, (n=40)	25,4 \pm 3,4 (n=40)
Dialysedauer[J]	3,6 \pm 2,7 (n=40)	3,5 \pm 2,0 (n=40)
<i>Transplantat</i>		
Spenderalter [J]	49,4 \pm 16,1 (n=39)	44,4 \pm 13,8 (n=39)
Länge Niere [cm]	11,9 \pm 1,0 (n=40)	12,0 \pm 0,8 (n=40)
Volumen Niere [ml]	226,6 \pm 72,5 (n=38)	241,2 \pm 75,5 (n=36)
HLA-Mismatch [Summe]	2,7 \pm 1,5 (n=40)	2,8 \pm 1,6 (n=40)
Lebendspenden	3 (7,5 %)	6 (15,0 %)
<i>Grunderkrankungen</i>		
chron. Glomerulonephritis	17 (42,5 %)	19 (47,5 %)
Interstitielle Nephritis/ chr. Pyelonephritis	9 (22,5 %)	6 (15,0 %)
Polyzystische Nierendegeneration	8 (20,0 %)	6 (15,0 %)
Diabetische Nephropathie	2 (5,0 %)	1 (2,5 %)
Andere	4 (10,0 %)	8 (20,0 %)
<i>Vorerkrankungen</i>		
Diabetes mellitus	6 (15,0 %)	4 (10,0 %)
Hypertonie	27 (67,5 %)	22 (55,0 %)
KHK	5 (12,5 %)	4 (10,0%)
pAVK	0	0
<i>systolischer Blutdruck</i>		
systol. RR (1-3 Monate n. Tx [mmHg])	149,3 \pm 19,3 (n=40)***	129,8 \pm 17,0 (n=39)
systol. RR 13-24 Monate n. Tx [mmHg]	149,9 \pm 12,8 (n=40)***	129,2 \pm 12,0 (n=40)
systol. RR 25-36 Monate n. Tx [mmHg]	143,7 \pm 17,8 (n=40)***	124,1 \pm 16,6 (n=39)
systol. RR (MW über 36 Mon.) [mmHg]	147,7 \pm 8,4 (n=40)***	127,2 \pm 7,6 (n=40)
	*) p<0,05	**) p<0,01
		***) p<0,001

Kaplan-Meier-Kurven zur Transplantatfunktion wurden für beide Blutdruck-Gruppen und für den Anstieg des Serumkreatinins um 30 % bzw. 50 % des Ausgangswertes berechnet (Abbildung 9 und 10). Zensierte Werte sind als Kreuze eingezeichnet.

In Abbildung 9 zeigt sich von Anfang an ein deutlicher Vorteil der Gruppe mit niedrigem systolischem Blutdruck, welcher aber zum Ende des Beobachtungszeitraum nicht signifikant war ($p=0,13$, Log-Rank-Test).

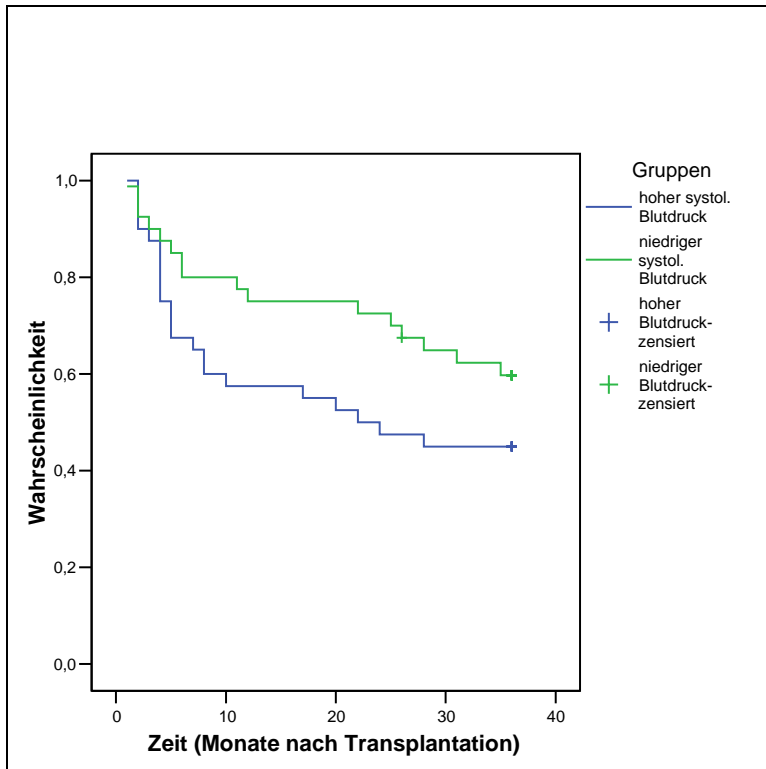


Abbildung 9 Kaplan-Meier-Schätzung für den Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 30 % als definierten Endpunkt

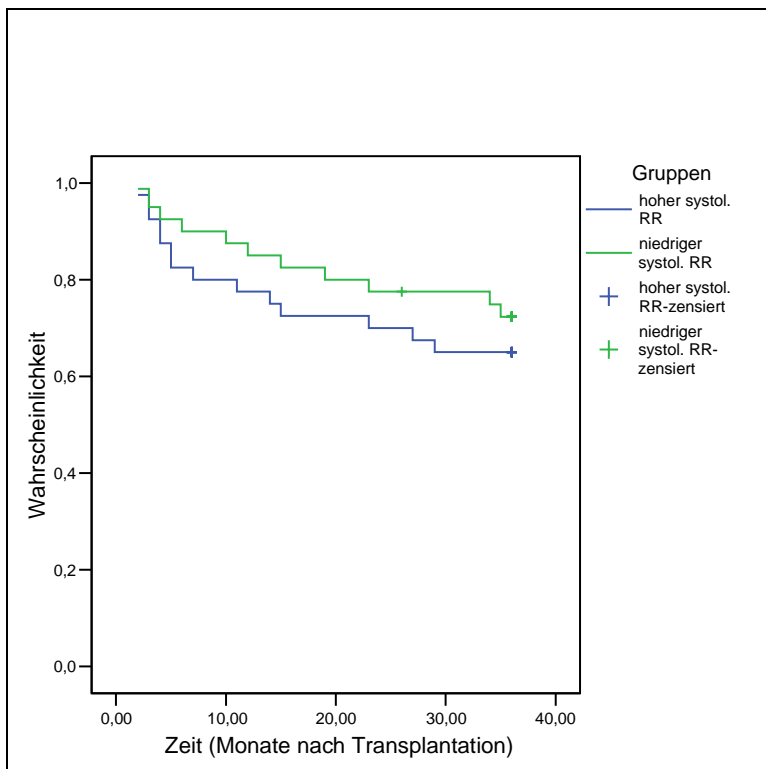


Abbildung 10 Kaplan-Meier-Schätzung für den Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 50 % als definierten Endpunkt

In Abbildung 10 stellt sich ebenfalls ein Vorteil für die Gruppe mit niedrigen systolischen Blutdruckwerten dar. Dieser war aber nicht so deutlich wie bei der Berechnung in Abbildung 9 ($p=NS$).

5.6 Einflussfaktoren auf die Natriuresis

Tabelle 14 zeigt Einflussfaktoren auf die Natriumausscheidung zu verschiedenen Zeitpunkten.

Tabelle 14 Einflussfaktoren auf die Natriumausscheidung im 24 h-Sammelurin zu verschiedenen Zeitpunkten

Parameter	Na-SU nach 1 Jahr [mmol/d]	Na-SU nach 2 Jahren [mmol/d]	Na-SU nach 3 Jahren [mmol/d]	Na-SU Mittelwert aus 3 J. [mmol/d]
Geschlecht				
M	228,6 ± 70,6 (n=48)	221,8 ± 64,2 (n=49)	227,1 ± 76,6 (n=50)	234,3 ± 61,0 (n=51)
W	208,0 ± 61,9 (n=29)	214,6 ± 81,6 (n=28)	194,1 ± 90,7 (n=27)	208,6 ± 57,1 (n=29)
Diabetes m.				
Ja	231,6 ± 57,7 (n=9)	218,9 ± 89,5 (n=9)	251,8 ± 57,9 (n=10)	240,8 ± 44,3 (n=10)
Nein	219,4 ± 69,2 (n=68)	219,2 ± 73,2 (n=68)	211,6 ± 83,6 (n=67)	222,7 ± 62,8 (n=70)
Hypertonie				
Ja	224,4 ± 56,1 (n=47)	217,4 ± 63,4 (n=48)	211,0 ± 62,7 (n=48)	224,3 ± 50,1 (n=49)
Nein	215,3 ± 83,6 (n=30)	222,1 ± 82,3 (n=29)	223,1 ± 105,4 (n=29)	226,0 ± 75,1 (n=31)
Alter [J]	-0,186 (n=77)	-0,102 (n=77)	-0,170 (n=77)	-0,256* (n=80)
BMI [kg/m ²]	0,266* (n=77)	0,082 (n=77)	-0,053 (n=77)	0,144 (n=80)
Urinvolumen [l/d]	0,318** (n=77)	0,367** (n=76)	0,294** (n=76)	0,277* (n=80)

*) $p < 0,05$

**) $p < 0,01$

Über den gesamten Beobachtungszeitraum hatten Männer einen gering höheren Salzkonsum als Frauen, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Diabetes mellitus und Hypertonie als Vorerkrankungen hatten keinen signifikanten Einfluss; Diabetiker hatten einen durchschnittlich hohen Salzkonsum über drei Jahre, der aber nicht signifikant war. Das Alter war negativ korreliert mit dem Gesamtdurchschnitt der Natriumausscheidung über drei Jahre ($p < 0,05$). Auch der BMI war mit der Natriumausscheidung signifikant positiv korreliert ($p < 0,05$). Später hatte der BMI keinerlei signifikanten Einfluss. Das Urinvolumen korrelierte im gesamten Untersuchungszeitraum signifikant mit der täglichen Natriurese ($p < 0,01$).

5.7 Weitere Einflüsse auf die Nierenfunktion

Tabelle 15 zeigt den Einfluss anderer Faktoren auf die Nierenfunktion zum Zeitpunkt drei Jahre nach Transplantation. Dieser Zeitpunkt wurde gewählt, um die Langzeiteinflüsse der jeweiligen Parameter darzustellen. Dabei wurden Gruppenmittelwerte berechnet und auf signifikante Unterschiede getestet.

Tabelle 15 Einflüsse auf die Nierenfunktion drei Jahre nach der Transplantation

Parameter	Krea.-Serum [μmol/l]	HST-Serum [mmol/l]	Krea-Cl. Co. [ml/min]	Krea-Cl. dir. [ml/min]	HST-Cl. [ml/min]	Krea-HST-Cl. [ml/min]
<i>Geschlecht</i>						
m	158,6 ± 64,6 (n=49)	11,4 ± 4,9 (n=47)	63,9 ± 21,8** (n=49)	65,8 ± 27,6 (n=47)	28,0 ± 14,1 (n=46)	44,9 ± 18,9 (n=46)
w	137,6 ± 51,2 (n=29)	12,0 ± 6,1 (n=29)	49,3 ± 17,1 (n=29)	69,0 ± 66,2 (n=27)	26,4 ± 18,4 (n=27)	47,7 ± 41,6 (n=27)
<i>Diabetes</i>						
ja	156,1 ± 55,2 (n=10)	13,4 ± 6,2 (n=10)	52,1 ± 17,7 (n=10)	59,9 ± 31,7 (n=10)	25,0 ± 14,1 (n=10)	42,4 ± 21,7 (n=10)
nein	150,0 ± 61,5 (n=68)	11,4 ± 5,2 (n=66)	59,4 ± 21,7 (n=68)	68,0 ± 47,0 (n=64)	27,8 ± 16,0 (n=63)	46,5 ± 30,3 (n=63)
<i>Spende</i>						
Lebendspende	131,7 ± 41,8 (n=9)	9,2 ± 5,1 (n=9)	63,5 ± 17,4 (n=9)	63,5 ± 16,8 (n=9)	34,8 ± 13,7 (n=9)	49,1 ± 14,1 (n=9)
Leichenspende	153,3 ± 62,3 (n=69)	12,0 ± 5,3 (n=67)	57,8 ± 21,7 (n=69)	67,4 ± 47,9 (n=65)	26,4 ± 15,8 (n=64)	45,5 ± 30,8 (n=64)
<i>HLA-MM</i>						
MM 0-3	140,4 ± 46,0 (n=56)	11,2 ± 4,7 (n=54)	61,8 ± 21,3* (n=56)	72,9 ± 51,0* (n=52)	47,8 ± 19,2 (n=50)	49,1 ± 32,8 (n=51)
MM >3	177,2 ± 82,7 (n=22)	12,7 ± 6,7 (n=22)	49,9 ± 19,1 (n=22)	52,9 ± 21,7 (n=22)	38,9 ± 16,3 (n=22)	38,7 ± 16,8 (n=22)
<i>Seite Niere</i>						
links	155,0 ± 51,2 (n=44)	12,2 ± 6,0 (n=42)	60,3 ± 23,1 (n=44)	64,5 ± 27,5 (n=42)	27,1 ± 13,9 (n=41)	43,6 ± 18,7 (n=41)
rechts	145,3 ± 71,2 (n=34)	10,9 ± 4,5 (n=34)	56,1 ± 18,6 (n=34)	70,1 ± 61,5 (n=32)	27,8 ± 18,0 (n=32)	48,9 ± 38,9 (n=32)
<i>Hypertonie</i>						
ja	147,1 ± 47,8 (n=49)	12,0 ± 5,9 (n=48)	59,2 ± 20,4 (n=49)	69,7 ± 51,8 (n=48)	27,6 ± 15,8 (n=47)	48,2 ± 33,0 (n=47)
nein	157,0 ± 78,0 (n=29)	11,1 ± 4,3 (n=28)	57,1 ± 22,9 (n=29)	61,8 ± 29,6 (n=26)	27,0 ± 15,8 (n=26)	41,9 ± 20,6 (n=26)

*) p<0,05

**) p<0,01

Es zeigte sich eine signifikant ($p < 0,01$) höhere Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault für Männer. Diabetiker hatten tendenziell eine schlechtere Clearance und höhere Retentionswerte als Nichtdiabetiker ($p = \text{NS}$). Drei Jahre nach Transplantation zeigten Patienten mit einer Lebendnierenspende eine bessere Nierenfunktion mit höherer Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault ($p = \text{NS}$). Die anatomische Seite des Transplantates und eine Hypertonie als Vordiagnose hatten keinen bedeutenden Einfluss auf die Nierenfunktion. Patienten mit einem geringen HLA-Mismatch (Summe der fehlenden HLA-Übereinstimmungen zwischen 0 und 3) zeigten eine signifikant ($p < 0,05$) bessere Kreatinin-Clearance.

Tabelle 16 zeigt korrelative Zusammenhänge zwischen der Nierenfunktion und Patientencharakteristiken (siehe auch Tabelle 2). Hier wurden Analysen für jeden Zeitabschnitt berechnet.

Das Patientenalter korrelierte signifikant mit der Harnstoff-Clearance zum Zeitpunkt zwei und drei Jahre nach Transplantation ($p < 0,05$) sowie mit der Kreatinin-Clearance und der mittleren Kreatinin-Harnstoff-Clearance zwei Jahre nach Transplantation ($p < 0,05$).

Der Body Mass Index korrelierte jederzeit signifikant mit der Serumkreatinin-Konzentration ($p < 0,05$). Adipöse Patienten hatten tendenziell erhöhte Serumkreatinin-Spiegel. Auf die Kreatinin-Clearance hatte der BMI jedoch keinen signifikanten Einfluss. Die Dialysedauer korrelierte signifikant ($p < 0,05$) mit der Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault im ersten und zweiten Jahr nach der Organverpflanzung. Eine signifikante Korrelation zur direkt gemessenen Kreatinin-Clearance bestand nicht.

Das Spenderalter hatte einen großen Einfluss, es korrelierte hochsignifikant ($p < 0,001$) mit der Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault zu allen Zeitpunkten. Ebenso zeigten sich deutlich signifikante Korrelationen zwischen Spenderalter und anderen Funktionsparametern. Empfänger von jungen Spenderorganen hatten einen deutlich besseren Verlauf.

Das Volumen des Transplantates spielte eine Rolle, es profitierten Patienten mit einem großen Spenderorgan. Die Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault korrelierte jederzeit signifikant ($p < 0,05$ im ersten und dritten Jahr, $p < 0,01$ im zweiten Jahr) mit dem Transplantatvolumen. Im zweiten Jahr nach Transplantation korrelierte auch die Kreatinin-Clearance in direkter Messung und die mittlere Kreatinin-Harnstoff-Clearance ($p < 0,05$) signifikant mit dem Volumen des Transplantats.

Tabelle 16 Korrelation von Patientencharakteristika mit Nierenfunktionswerten

Parameter	Krea.-Serum [µmol/l]	HST-Serum [ml/min]	Krea.-Cl. Co. [ml/min]	Krea.-Cl. dir. [mmol/l]	HST-Cl. [ml/min]	Krea-HST-Cl. [ml/min]
1 Jahr nach Tx						
Alter [J]	-0,058 (n=80)	0,089 (n=77)	-	-0,158 (n=77)	-0,223 (n=74)	-0,176 (n=74)
BMI [kg/m ²]	0,226* (n=80)	0,098 (n=77)	0,143 (n=80)	-0,074 (n=77)	-0,065 (n=74)	-0,071 (n=74)
Dialysedauer [J]	0,066 (n=80)	0,092 (n=77)	-0,226* (n=80)	-0,123 (n=77)	-0,154 (n=74)	-0,143 (n=74)
Spenderalter [J]	0,382** (n=78)	0,400*** (n=75)	-0,588*** (n=78)	-0,516*** (n=75)	-0,515*** (n=72)	-0,531*** (n=72)
Vol. Niere [ml]	-0,121 (n=74)	-0,211 (n=71)	0,269* (n=74)	0,095 (n=71)	0,129 (n=68)	0,118 (n=68)
2 Jahre nach Tx						
Alter [J]	-0,019 (n=80)	0,078 (n=77)	-	-0,284* (n=78)	-0,261* (n=74)	-0,264* (n=74)
BMI [kg/m ²]	0,221* (n=80)	0,162 (n=77)	0,059 (n=80)	-0,052 (n=78)	0,023 (n=74)	-0,002 (n=74)
Dialysedauer [J]	0,080 (n=80)	0,179 (n=77)	-0,221* (n=80)	-0,128 (n=78)	-0,180 (n=74)	-0,186 (n=74)
Spenderalter [J]	0,284* (n=78)	0,345** (n=75)	-0,557*** (n=78)	-0,394*** (n=76)	-0,269 (n=72)	-0,327** (n=72)
Vol. Niere [ml]	-0,203 (n=74)	-0,237* (n=71)	0,346** (n=74)	0,361* (n=72)	0,216 (n=68)	0,296* (n=68)
3 Jahre nach Tx						
Alter [J]	-0,008 (n=78)	0,208 (n=76)	-	-0,062 (n=78)	-0,243* (n=73)	-0,114 (n=73)
BMI [kg/m ²]	0,245* (n=78)	0,189 (n=76)	0,048 (n=78)	-0,053 (n=78)	0,009 (n=73)	0,002 (n=73)
Dialysedauer [J]	-0,042 (n=78)	0,119 (n=76)	-0,088 (n=78)	-0,009 (n=78)	-0,142 (n=73)	-0,048 (n=73)
Spenderalter [J]	0,333** (n=76)	0,419*** (n=74)	-0,574*** (n=76)	-0,373** (n=76)	-0,461*** (n=71)	-0,462*** (n=71)
Vol. Niere [ml]	-0,137 (n=72)	-0,215 (n=70)	0,287* (n=72)	0,159 (n=72)	0,196 (n=67)	0,208 (n=67)

*) p<0,05

**) p<0,01

***) p<0,001

Tabelle 17 zeigt die Korrelationskoeffizienten für die Nierenfunktion und Serumparameter sowie Blutdruck- und Pulswerte drei Jahre nach Transplantation. Der Zeitraum wurde repräsentativ als Langzeitergebnis nach Transplantation analysiert.

Die Serumproteinkonzentration zeigte keine signifikanten Beziehungen zur Nierenfunktion. Die Konzentration an Gesamtcholesterin korrelierte signifikant mit der gemessenen und der geschätzten Kreatinin-Clearance nach Cockcroft ($r=0,33-0,35$; $p<0,01$) und mit der mittleren Kreatinin-Harnstoff-Clearance ($p<0,05$). Die Konzentration der Triglyceride im Serum korrelierte signifikant ($p<0,05$) mit der Harnstoff-Clearance und dem Harnstoff im Serum, jedoch nicht mit der Kreatinin-Clearance; bei hohem Triglyceridspiegel sank die Clearance tendenziell ab. Der LDL-Spiegel korrelierte signifikant mit der Kreatinin-Clearance in direkter Messung ($p<0,05$). Erhöhte LDL-Spiegel standen mit niedriger Kreatinin-Clearance in Zusammenhang. Die

Konzentration der HDL-Cholesterinfraktion hatte keinen Einfluss auf die Nierenfunktion. Erhöhte HbA1c-Werte korrelierten signifikant ($p < 0,05$) mit der Serumharnstoffkonzentration. Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit standen mit der Nierenfunktion am deutlichsten im Zusammenhang; es zeigte sich eine signifikante positive Korrelation mit der Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault ($p < 0,001$). Die Hämoglobinkonzentration korrelierte signifikant negativ mit der Serumkreatinin-Konzentration ($p < 0,001$). Ähnliches gilt für die anderen Nierenfunktionswerte, welche nicht ganz so deutlich, aber stets signifikant mit dem Hämatokrit und der Hämoglobinkonzentration korrelierten.

Es gab keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Blutdruck oder Pulsdruck und der Nierenfunktion. Die Herzfrequenz korrelierte signifikant mit der Serumkreatinin-Konzentration ($r = 0,25$; $p < 0,05$).

Tabelle 17 Korrelation von Laborparametern mit Nierenfunktionswerten drei Jahre nach Transplantation

Parameter	Krea.-Serum [$\mu\text{mol/l}$]	HST-Serum [ml/min]	Krea.-Cl. Co. [ml/min]	Krea.-Cl. dir. [mmol/l]	HST-Cl. [ml/min]	Krea-HST-Cl. [ml/min]
Totalprotein [g/l]	-0,173 (n=59)	-0,227 (n=58)	0,183 (n=60)	0,115 (n=54)	0,181 (n=55)	0,194 (n=55)
Chol. ges. [mmol/l]	0,223 (n=55)	0,226 (n=54)	-0,352** (n=55)	-0,333* (n=52)	-0,269 (n=52)	-0,326* (n=52)
Triglyc. [mmol/l]	0,241 (n=55)	0,307* (n=54)	-0,229 (n=57)	-0,084 (n=52)	-0,285* (n=52)	-0,256 (n=52)
HDL [mmol/l]	-0,055 (n=48)	0,035 (n=48)	-0,077 (n=48)	-0,063 (n=46)	-0,104 (n=47)	-0,078 (n=47)
LDL [mmol/l]	0,099 (n=50)	0,049 (n=50)	-0,222 (n=50)	-0,316* (n=49)	0,091 (n=49)	-0,249 (n=49)
HbA1c [%]	0,020 (n=54)	0,308* (n=54)	-0,193 (n=54)	0,014 (n=54)	-0,013 (n=53)	0,041 (n=53)
Hämatokrit	-0,350** (n=71)	-0,411*** (n=70)	0,469*** (n=71)	0,301* (n=69)	0,343** (n=69)	0,314** (n=69)
Hb [mmol/l]	-0,479*** (n=71)	-0,501*** (n=70)	0,527*** (n=71)	0,348** (n=69)	0,406** (n=69)	0,358** (n=69)
RR systol. [mmHg]	0,065 (n=75)	0,043 (n=75)	-0,095 (n=77)	-0,104 (n=72)	-0,105 (n=72)	-0,088 (n=72)
RR diastol. [mmHg]	-0,058 (n=77)	-0,182 (n=75)	0,086 (n=77)	0,044 (n=72)	0,051 (n=72)	0,062 (n=72)
Pulsdruck [mmHg]	0,113 (n=77)	0,174 (n=75)	-0,165 (n=77)	-0,148 (n=72)	-0,152 (n=72)	-0,141 (n=72)
HF [1/min]	0,256* (n=64)	0,021 (n=64)	-0,007 (n=64)	-0,007 (n=59)	-0,007 (n=61)	-0,032 (n=61)

*) $p < 0,05$

**) $p < 0,01$

***) $p < 0,001$

Tabelle 18 stellt den Einfluss verschiedener Medikamente auf die Nierenfunktion am Ende des Beobachtungszeitraums dar. Dabei zeigt sich, dass die Kreatinin-Clearance von Patienten mit langfristiger Corticosteroideinnahme signifikant höher ist ($p < 0,05$). Bezüglich der Therapie mit Calcineurininhibitoren gab es zwischen den mit Cyclosporin A behandelten Patienten und denen, welche Tacrolimus erhielten, keine signifikanten Unterschiede. Gleiches gilt für die Behandlung mit Mycophenolatmofetil und Azathioprin ($p = \text{NS}$).

Die Patienten profitierten bei einer Einnahme von Schleifendiuretika. Es zeigte sich, dass bei ihnen niedrigere Serumkreatininspiegel ($p < 0,01$), Serumharnstoffspiegel ($p < 0,001$) sowie eine signifikant höhere mittlere Kreatinin-Harnstoff-Clearance ($p < 0,05$) gemessen wurden als bei Patienten ohne Schleifendiuretika. Zwischen der Einnahme von Nicht-Schleifendiuretika und der Nierenfunktion gab es keine signifikanten Unterschiede. Patienten mit ACE-Hemmern oder AT1-Blockern hatten eine niedrigere Kreatinin-Clearance als Patienten ohne diese Medikamente ($p = \text{NS}$). Patienten, welche Lipidsenker einnahmen, hatten drei Jahre nach Transplantation eine signifikant niedrigere Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault ($p < 0,01$) und einen signifikant höheren Harnstoff-Serumspiegel ($p < 0,05$) als die anderen Patienten.

Die Anzahl der eingenommenen Hypertensiva korrelierte signifikant ($p < 0,05$) mit der Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault und der mittleren Kreatinin-Harnstoff-Clearance ($p < 0,05$) sowie mit den Retentionsparametern Kreatinin ($p < 0,05$) und Harnstoff ($p < 0,001$) im Serum. Hierbei zeigte sich, dass bei hoher Anzahl an hypertensiven Medikamenten die Clearance schlechter ist und die Retentionswerte erhöht waren.

Tabelle 18 Einfluss verschiedener Medikamente auf die Nierenfunktion drei Jahre nach Transplantation

Parameter	Krea.-Serum [$\mu\text{mol/l}$]	HST-Serum [mmol/l]	Krea-Cl. Co. [ml/min]	Krea-Cl. dir. [ml/min]	HST-Cl. [ml/min]	Krea-HST-Cl. [ml/min]
<i>Corticosteroide</i>						
ja	132,4 \pm 42,5 (n=21)	10,7 \pm 3,9 (n=20)	60,2 \pm 22,4 (n=21)	80,5 \pm 74,5* (n=21)	31,2 \pm 20,7 (n=19)	56,6 \pm 47,4 (n=19)
nein	157,5 \pm 64,9 (n=57)	12,0 \pm 5,8 (n=56)	57,8 \pm 21,0 (n=57)	57,3 \pm 28,9 (n=57)	26,1 \pm 13,5 (n=54)	42,2 \pm 18,4 (n=54)
<i>Calcineurininhib.</i>						
Cyclosporin A	141,7 \pm 47,6 (n=35)	11,3 \pm 6,2 (n=35)	56,5 \pm 18,5 (n=35)	65,9 \pm 59,8 (n=35)	29,5 \pm 19,0 (n=33)	49,7 \pm 38,0 (n=33)
Tacrolimus	158,1 \pm 69,7 (n=42)	12,0 \pm 4,7 (n=40)	59,5 \pm 23,4 (n=42)	62,1 \pm 32,5 (n=42)	25,9 \pm 12,5 (n=39)	43,2 \pm 19,3 (n=39)
<i>andere Immunsup.</i>						
Azathioprin	148,9 \pm 49,2 (n=40)	11,2 \pm 4,3 (n=40)	55,8 \pm 18,1 (n=40)	60,0 \pm 19,5 (n=40)	25,6 \pm 10,2 (n=40)	42,8 \pm 14,0 (n=40)
MMF	146,2 \pm 47,0 (n=23)	12,1 \pm 6,4 (n=23)	59,5 \pm 22,8 (n=23)	60,2 \pm 34,0 (n=23)	27,6 \pm 14,4 (n=23)	45,3 \pm 21,2 (n=22)
<i>Schleifendiuretika</i>						
ja	133,2 \pm 38,8** (n=47)	9,8 \pm 3,5*** (n=46)	62,3 \pm 19,0 (n=47)	71,3 \pm 54,9 (n=47)	31,8 \pm 16,4** (n=44)	52,3 \pm 33,9* (n=44)
nein	177,2 \pm 77,8 (n=30)	14,4 \pm 6,4 (n=29)	53,3 \pm 23,3 (n=30)	52,5 \pm 26,2 (n=30)	21,2 \pm 12,2 (n=28)	36,6 \pm 16,3 (n=28)
<i>Nichtschleifend.</i>						
ja	159,2 \pm 56,0 (n=26)	12,5 \pm 5,2 (n=26)	56,0 \pm 20,8 (n=26)	53,7 \pm 27,9 (n=26)	25,6 \pm 13,2 (n=26)	40,7 \pm 17,8 (n=25)
nein	143,9 \pm 47,8 (n=50)	10,6 \pm 4,3 (n=48)	60,5 \pm 21,4 (n=50)	59,4 \pm 53,6 (n=50)	29,1 \pm 16,8 (n=46)	49,6 \pm 33,8 (n=46)
<i>ACE-Hemmer</i>						
ja	157,2 \pm 64,0 (n=47)	12,1 \pm 6,0 (n=46)	58,3 \pm 22,8 (n=47)	59,2 \pm 28,3 (n=47)	26,9 \pm 13,7 (n=45)	42,9 \pm 18,0 (n=45)
nein	141,0 \pm 54,2 (n=31)	11,0 \pm 4,2 (n=30)	58,6 \pm 19,1 (n=31)	70,1 \pm 65,1 (n=31)	28,2 \pm 18,7 (n=28)	50,9 \pm 41,3 (n=28)
<i>Statine</i>						
ja	155,5 \pm 60,5 (n=56)	12,2 \pm 5,7* (n=56)	54,0 \pm 18,0 (n=56)	55,2 \pm 26,7** (n=56)	25,9 \pm 13,5 (n=54)	41,6 \pm 18,1 (n=54)
nein	128,5 \pm 45,8 (n=20)	9,6 \pm 3,8 (n=18)	72,9 \pm 23,8 (n=20)	88,8 \pm 75,7 (n=20)	32,6 \pm 21,5 (n=17)	61,3 \pm 49,0 (n=17)
Antihypertensiva [n]	0,244* (n=78)	0,428*** (n=76)	-0,290* (n=78)	-0,210 (n=78)	-0,326** (n=73)	-0,261* (n=73)

*) $p < 0,05$

**) $p < 0,01$

6. Diskussion

Die in dieser Arbeit untersuchte Patientengruppe setzte sich aus 80 Patienten zusammen, bei denen eine Dialysepflichtigkeit auf Grund einer chronischen Niereninsuffizienz unterschiedlicher Genese bestand und bei denen eine allogene Nierentransplantation durchgeführt wurde. Die Patienten wurden retrospektiv hinsichtlich Nierenfunktion, Volumen- und Elektrolythaushalt, Blutdruck und Medikamentenkonsum über einen Zeitraum von drei Jahren nach Transplantation beobachtet. Diese Patientengruppe zeichnete sich durch eine konstante Funktion der Transplantatnieren aus, auch bei der Natriurese zeigte sich nach einem signifikanten Abfall im ersten Jahr ein konstanter Verlauf. Hinsichtlich der Medikation vollzog sich bei den Calcineurininhibitoren im Laufe der Beobachtung ein Wechsel von Cyclosporin A zu Tacrolimus. Die Glukokorikoidtherapie nahm im Laufe der drei Jahre deutlich ab, der Einsatz von ACE-Hemmern und Lipidsenkern nahm zu.

6.1 Natriumausscheidung und Kochsalzkonsum

Die täglich aufgenommene Kochsalzmenge kann mit Hilfe der Natriumausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin errechnet werden kann (Bentley 2006, Küpper 2000). 40 % des gesamten Natriums im Körper ist im Knochen gespeichert und kann nur sehr langsam mobilisiert werden. Natriumverluste über die Haut oder den Stuhl spielen nur bei sehr starkem Schwitzen oder bei Diarrhöe eine Rolle. Die üblicherweise geringe Menge an Natriumchlorid, welche über Schweißdrüsen, Speicheldrüsen und Stuhl ausgeschieden wird, kann unter normalen Bedingungen vernachlässigt werden (Kuhlmann et al. 2003). Da die Natriumausscheidung mit der Chloridausscheidung korreliert, ist davon auszugehen, dass Natrium vor allem in Form von Natriumchlorid aufgenommen wird und andere Quellen für Natrium unbedeutend sind (Al-Bander et al. 1988).

Eine weitere Voraussetzung für die Berechnung ist eine konstante Kochsalzaufnahme über eine längere Zeit, also unter „steady-state“-Bedingungen. Bei plötzlichen Änderungen der Kochsalzzufuhr hat die verwendete Formel keine Gültigkeit, auf die Gründe wurde im Kapitel 4.2.1 „Parameter des 24-Stunden-Sammelurins“ eingegangen.

Bei der untersuchten Patientengruppe trat eine kurzfristige Änderung des Kochsalzkonsumverhaltens nicht auf, die Werte für die Natriuresis waren relativ stabil.

Die durchschnittliche Natriumausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin lag, über den gesamten Beobachtungszeitraum betrachtet bei durchschnittlich $225,0 \pm 60,6$ mmol/d, dies entsprach einer Aufnahme von $13,5 \pm 3,9$ g Kochsalz pro Tag. Auch die Werte der fünf einzelnen Beobachtungsintervalle lagen stets über 210,0 mmol/d. Im deutschen Anteil der Intersalt-Studie (Intersalt-Studie 1990) stellte man eine durchschnittliche Natrium-Exkretion von $162,5 \pm 64,3$ mmol/d (n=588) fest. Damit waren die Natriuresis-Werte in der vorliegenden Untersuchung zu keinem Zeitpunkt auch nur annähernd so niedrig wie bei den Intersalt-Patienten. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit wurde dort von jedem Patient nur ein 24-Stunden-Sammelurin abgegeben, dafür war die n-Zahl deutlich größer. Es wurden mehr Sammelurine über einen Zeitraum von drei Jahren betrachtet, die n-Zahl war allerdings deutlich niedriger. Es sei darauf hingewiesen, dass es sich bei der Intersalt-Studie nicht um Nierentransplantierte, sondern um einen Querschnitt der Durchschnittsbevölkerung handelte.

Legt man für den Kochsalzkonsum die Einteilung der DASH-Studie (Moore et al. 2001) zu Grunde, dann wäre der größte Anteil der untersuchten Patienten (n=72) in die Gruppe mit hohem Kochsalzkonsum ($> 9,0$ g/d) einzuordnen. Nur ein kleiner Teil (n=8) würde sich in der Gruppe mit mittlerem Salzkonsum (6,0 - 9,0 g/d) befinden. Patienten mit niedrigem Kochsalzkonsum ($< 6,0$ g/d) waren nicht vorhanden. Der Bereich der einfachen Standardabweichung lag mit 9,6 – 17,4 g/d deutlich in der Nähe des „hohen Kochsalzkonsums“ nach DASH. Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte berücksichtigt werden, dass die Patientengruppe wenige Patienten mit geringem Kochsalzkonsum beinhaltet. Normalerweise wird ein Kochsalzkonsum von 6 g/d (100 mmol/l) empfohlen (Boero et al. 2002). In Wirklichkeit jedoch liegt der durchschnittliche Kochsalzkonsum in der westlichen Welt zwischen 10 und 15 g/d, also deutlich über der empfohlenen Menge (Ritz 2005). Moeller et al. wiesen darauf hin, dass der Kochsalzkonsum unter Nierentransplantierten höher liegt, als empfohlen wird (Moeller et al. 2000). Er hat bei 129 Patienten für die Natriumausscheidung einen Mittelwert von 178 mmol/d (SD nicht angegeben) errechnet. Von Kalbfleisch et al. wurde beschrieben, dass der Kochsalzkonsum nierentransplantiierter Patienten (n= 68) um 43 % höher liegt als in einer gleichgroßen Kontrollgruppe (Kalbfleisch et al. 1982).

In den ersten drei Jahren nach Transplantation nahm die Natriurese um $24,0 \pm 113,6$ mmol/l signifikant ab ($p < 0,05$). Der Abfall war im ersten Jahr am deutlichsten ($p < 0,05$). Im zweiten und dritten Jahr zeigte sich eine Konstanz bezüglich Kochsalzaufnahme und Natriurese. Ein Grund für die anfangs höheren Werte könnte der bessere Appetit und die größere Freizügigkeit der Patienten sein. Während viele Patienten unter der Dialysetherapie einen eher schlechten Appetit haben und wenig Nahrung aufnehmen, ändert sich dies nach Transplantation schnell. In diesem Zusammenhang kann auch die Einnahme von Glucocorticoiden einen appetitregenden Einfluß haben. In der Literatur wurde die zunehmende Nahrungsaufnahme direkt nach der Transplantation beschrieben (Hylander et al. 1997). Wenn mehr gegessen wird, ist es nahe liegend, dass auch der Salzkonsum ansteigt.

Es ist also von Bedeutung, wann man bei transplantierten Patienten den Sammelurin bestimmt. Im ersten Jahr nach Transplantation gibt es noch einen Abfall der Natriurese, bei Bestimmungen im zweiten und dritten Jahr ist dann mit einer deutlich besseren Stabilität zu rechnen. Die Harnstoffausscheidung nahm im selben Zeitraum um $38,2 \pm 180,0$ mmol/l ab ($p < 0,05$), ebenso die Proteinausscheidung, welche um $35,1 \pm 925,7$ g/d signifikant abnahm ($p < 0,05$).

Das Urinvolumen war mit durchschnittlich $2,6 \pm 0,6$ l/d über den gesamten Beobachtungszeitraum konstant. Unter bestimmten Bedingungen kann man vom Urinvolumen im Sammelurin auf die Flüssigkeitszufuhr schließen. Oft ist dies jedoch mit Fehlern behaftet, da viele Störgrößen wie starkes Schwitzen, körperliche Bewegung oder Gewichtsverlust hineinspielen, welche den „steady-state“-Zustand verändern.

Dennoch lässt sich anhand dieser Ergebnisse sagen, dass die Flüssigkeitsaufnahme deutlich über der empfohlenen Trinkmenge von 2,0 l/d lag. Unter deutschen Rentnern ($n=4020$) konnten Volkert et al. eine durchschnittliche Flüssigkeitsaufnahme von 2387 ml/d für Männer und 2224 ml/d für Frauen errechnen (Volkert et al. 2005). Die Flüssigkeitsaufnahme der Patienten in der hier vorliegenden Arbeit lag also deutlich höher als die Durchschnittswerte dieser Gruppe. Möglicherweise ist der Unterschied dadurch zustande gekommen, dass die Nierentransplantierten einen größeren Durst hatten. Doch auch der ärztliche Rat, viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, kann hier eine Rolle spielen.

6.2 Nierenfunktion

Die Serumkreatininwerte stiegen von $141,5 \pm 42,0 \mu\text{mol/l}$ kurz nach Transplantation auf $150,8 \pm 60,5 \mu\text{mol/l}$ im dritten Jahr nach Transplantation an ($p=\text{NS}$). Wenn man davon ausgeht, dass als Normwerte für Männer $74 - 110 \mu\text{mol/l}$ (<50 Jahre) beziehungsweise $72 - 127 \mu\text{mol/l}$ (>50 Jahre) und für Frauen Werte von $58-96 \mu\text{mol/l}$ gelten (Bob und Bob 2001), lag das durchschnittliche Serumkreatinin in jedem Zeitintervall über dem Referenzbereich. Dies war auch zu erwarten, da in den meisten Fällen nach Nierentransplantation eine chronische Niereninsuffizienz weiter besteht.

Die Werte für die Kreatinin-Clearance in direkter Messung lagen zwischen $63,0 \pm 26,2 \text{ ml/min}$ und $68,8 \pm 29,3 \text{ ml/min}$. Legt man die Stadieneinteilung der K/DOQI- Clinical Practice Guidelines zu Grunde (K/DOQI 2002), so entsprach dies einer chronischen Niereninsuffizienz mit milder Verringerung der GFR (Stadium 2). Betrachtet man die hohe Standardabweichung, so müssen viele Patienten höheren oder niedrigeren Stadien nach K/DOQI zugeordnet werden. Es fiel auf, dass bei Berechnung der Clearance nach Cockcroft-Gault stets deutlich niedrigere Werte ermittelt wurden, als bei der Clearance in direkter Messung; der Unterschied war zwei Jahre nach Transplantation signifikant ($p<0,001$). Es ist unklar, wodurch dieser entstand.

Zusammenfassend war die Nierenfunktion der Gruppe stabil, es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen im Beobachtungszeitraum. Dies erklärt sich unter anderem dadurch, dass Patienten mit akuter oder chronischer Rejektion und Transplantatverlust oder Patienten mit manifester Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) nicht in die Studie aufgenommen wurden. Es handelte sich also durchweg um Patienten in einem guten Gesundheitszustand mit stabiler Nierenfunktion, so dass Confounding-Effekte durch Abstoßungsereignisse oder schwere Begleiterkrankungen keinen Einfluss hatten.

6.3 Zusammenhänge von Natriurese und glomerulärer Filtrationsrate

Das Hauptziel dieser Arbeit war es, Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen oraler Kochsalzaufnahme und Nierenfunktion in den ersten drei Jahren nach Nierentransplantation zu erhalten. Die bisherigen Ergebnisse aus tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen über den Einfluss des Kochsalz auf die Nierenfunktion sowie auf den Wasser- und Elektrolythaushalt wurden fast ausschließlich an Nichttransplantierten durchgeführt.

Bisher gibt es wenige Arbeiten darüber, in wieweit die Menge des Kochsalzkonsums einen Einfluss auf die Transplantatfunktion und das Überleben dieser Patienten hat. In einer klinischen Studie untersuchten Bernardi et al. 48 nierentransplantierte Patienten über einen Zeitraum von 12 Jahren und wiesen nach, dass eine Reduktion der Kochsalzzufuhr auf täglich 3 g zu einer guten Transplantatfunktion führte, während unter höherem Kochsalzkonsum ein GFR-Verlust von 40 % auftrat (Bernardi et al. 2003). Sanders et al. fütterten nierentransplantierte Ratten mit Kochsalz, unter hoher Kochsalzdiät (8 % NaCl) verschlechterte sich die Nierenfunktion sechs Wochen nach Transplantation deutlich. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen beschleunigter chronischer Transplantat-Abstoßung (Chronic Allograft Nephropathie, CAN) und Kochsalzkonsum wurde nachgewiesen (Sanders 2004).

Im Falle eines Kausalzusammenhangs zwischen hohem Salzkonsum und Nierenfunktionsverschlechterung wäre es notwendig, Nierentransplantierten zu einer Reduktion der diätetischen Kochsalzzufuhr zu raten.

Bei den vorliegenden Ergebnissen zeigte sich ein stark positiver korrelativer Zusammenhang zwischen Natriurese und glomerulärer Filtration. Dieser Zusammenhang war für den Zeitraum 7.-12. Monat nach Transplantation (3. Zeitintervall) für die Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault ($p < 0,01$), die Kreatinin-Clearance in direkter Messung ($p < 0,001$), die Harnstoff-Clearance ($p < 0,001$) und für die mittlere Kreatinin-Harnstoff-Clearance ($p < 0,001$) signifikant. Im zweiten Jahr nach Transplantation (4. Zeitintervall) ergab sich der gleiche Zusammenhang. Kreatinin-Clearance in direkter Messung, Harnstoff-Clearance und mittlere Kreatinin-Harnstoff-Clearance korrelierten mit der Natriurese signifikant ($p < 0,01$). Im letzten Beobachtungsjahr war die Korrelation von Kreatinin-Clearance (nach Cockcroft-Gault) und Natriumexkretion signifikant

($p < 0,05$), für die anderen Nierenfunktionswerte gab es keine signifikanten Zusammenhänge mehr.

Korrelationen stellen Zusammenhänge zwischen Wertepaaren dar, die jedoch nur eine Aussage über die Assoziation zweier statistischer Größen gestatten, aber keinerlei Aussagen über einen Kausalzusammenhang beinhalten. Es war daher notwendig, zu prüfen, in wieweit andere Effekte und Einflüsse (Confounder) eine Rolle spielten und ob diese auf die Nierenfunktion einen stärkeren Einfluss hatten als der Salzkonsum. Solche Byass-Effekte sind bei retrospektiven Studien besonders häufig, da die Zusammen-setzung der Kohorte nicht in jeder Beziehung als homogen oder ausgewogen betrachtet werden kann. Auf die kleine Streubreite bezüglich Natriurese innerhalb der Kohorte wurde bereits hingewiesen. Da in der vorliegenden Untersuchung kaum Patienten mit wirklich niedrigem Kochsalzkonsum vorhanden waren, ist eine Aussage über Zusammenhänge mit der Nierenfunktion nur bedingt möglich. Dadurch könnte ein eigentlich vorhandener Effekt verschleiert oder ein nicht vorhandener Zusammenhang vorgetäuscht werden.

Korrelationen sind Querschnittuntersuchungen, welche einen momentanen Zusammenhang darstellen und keinerlei Aussagen über longitunale Verläufe wiedergeben, dies sollte bei der Interpretation ebenfalls berücksichtigt werden. Daher ist eine positive Korrelation zwischen Kochsalzkonsum (entspricht Natriurese) und GFR in erster Linie als Zusammenhang zwischen momentanem Kochsalzkonsum und momentaner GFR zu interpretieren. Allerdings wurden die Korrelationen mit Werten durchgeführt, die im Gegensatz zu Intersalt (Intersalt-Studie 1990) keine Spoturine, sondern bereits Mittelwerte über ein Zeitintervall von 3-12 Monaten darstellten. Insgesamt sind die Ergebnisse der Korrelation nur im Kontext beurteilbar und dürfen keinesfalls als eindeutig kausale Beziehung missverstanden werden.

Um eine longitunale Beurteilung der Beziehungen zwischen Salzkonsum und Natriurese durchführen zu können, wurde die Berechnung nach Kaplan-Meier durchgeführt. Es zeigte sich, dass sich bei der Berechnung mit Erhöhung des Serumkreatinin um mindestens 30% des Ausgangswertes als Endpunkt ein deutlicher, aber nicht signifikanter Vorteil für die Gruppe mit hohem Kochsalzkonsum zu beobachten war. Danach wurde eine Erhöhung des Serumkreatinin um mindestens 50% des Ausgangswertes als Endpunkt definiert, dabei trat zwischen beiden Gruppen

nahezu kein Unterschied auf. Insgesamt war im longitudinalen Verlauf ein leichter, nicht signifikanter Vorteil für die Gruppe mit hohem Kochsalzkonsum zu verzeichnen.

Es sollte berücksichtigt werden, dass die Einteilung nach der Natriumausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin drei Monate nach Transplantation vorgenommen wurde. Die Natriurese drei Monate nach Transplantation korrelierte hochsignifikant ($r=0,774$, $p<0,001$) mit der durchschnittlichen Natriumausscheidung über drei Jahre. Dennoch ist es möglich, dass sich bei einigen Patienten das Konsumverhalten im Laufe der Zeit änderte. Dies könnte eine Quelle für mögliche Fehler darstellen.

Im Vergleich zu echten Überlebenskurven, wo das Ereignis „Tod“ oder „Transplantatverlust durch Rejektion“ nur einmal erreicht wird und nicht reversibel ist, gab es hier den Fall, dass nach Eintritt des Ereignisses Erhöhung des Serumkreatinins um x-% des Ausgangswertes die Kreatininwerte des Patienten sehr wohl wieder sinken können, was aber im Ergebnis keinerlei Berücksichtigung findet. Für Patienten, bei denen das Ereignis eintrat, spielte es keine Rolle, wie sich der weitere Verlauf der Nierenfunktion gestaltete. Aus diesem Grund wurde der Prozentsatz hoch gewählt, um nur dann Ereignisse zu haben, wenn ein deutlicher Anstieg des Serumkreatinins vorlag. Auffällig war, dass gerade bei einem hohem Grenzwert (50 %) keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auftraten.

Von Bedeutung ist auch die Inhomogenität beider Gruppen hinsichtlich Geschlechtsverteilung, Alter und Spenderalter. Die Patienten in der Gruppe mit hohem Kochsalzkonsum waren um 9 Jahre jünger ($p<0,001$), während der Anteil Frauen in der Niedrigkonsumgruppe fast doppelt so hoch war. Auch die Spender waren in der Hochkonsumgruppe um durchschnittlich 7,5 Jahre jünger ($p<0,05$). Da der bedeutende Einfluss von Patientenalter und Spenderalter auf die Transplantatfunktion gesichert ist (Bertoni und Salvadori 2005, Opelz 2000, Pugliese et al. 2005), galt es besonders darauf zu achten, ob hier eine bedeutende Fehlerquelle vorlag. Es ist also gut möglich, dass der Vorteil der Gruppe mit hohem Kochsalzkonsum dadurch zustande kam, dass diese Patienten deutlich jünger waren und Organe von jungen Spendern erhielten.

Um diesen möglichen Fehler zu korrigieren, führten wir die Cox-Regressionsanalyse durch, wo Überlebenskurven unter Berücksichtigung von Einflussgrößen errechnet werden. Dabei wurden Empfängeralter und Spenderalter als Einflussvariablen herausgerechnet. In der Berechnung mit dem Endpunkt Erhöhung des Serumkreatinins um mindestens 30% des Ausgangswertes nach Transplantation stellte sich nun ein deutlich geringerer Unterschied zwischen beiden Gruppen dar. In der zweiten

Berechnung mit dem Endpunkt Erhöhung des Serumkreatinins um mindestens 50% des Ausgangswertes nach Transplantation gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Vor allem bei den Berechnungen mit einem Grenzwert von 30% Serumkreatinin-Erhöpfung zeigte sich nach Cox-Regression kein Vorteil der Gruppe mit hohem Kochsalzkonsum mehr. Der Einfluss von Patientenalter und Spenderalter war von Bedeutung und ist bei der Beurteilung der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Es ließ sich in der Kaplan-Meier-Berechnung kein klarer Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellen.

Auch bezüglich der Medikamenteneinnahmen gab es in den Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Mallamaci et al. beschrieben in einer Crossover-Studie Einflüsse des Kochsalzkonsums auf die Kreatinin-Clearance an 14 Patienten mit essentieller Hypertonie. Dabei war die GFR unter hohem Salzkonsum mit 125 ± 10 ml/min signifikant ($p < 0,01$) höher als unter gewöhnlichem (GFR = 113 ± 7 ml/min) oder niedrigem (GFR = 97 ± 6 ml/min) Kochsalzkonsum (Mallamaci et al. 1996). Die GFR-Veränderungen waren unabhängig vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Es wurde in dieser Arbeit darauf hingewiesen, dass die erhöhte Clearance am ehesten als erstes Zeichen einer beginnenden hypertensiven Nephropathie gewertet werden kann. Boero et al. verabreichten 13 Patienten über zwei Wochen eine kochsalzarme (50 mmol/d), danach über zwei Wochen eine kochsalzreiche Kost (250 mmol/d). Unter kochsalzreicher Kost kam es zu einem signifikanten Anstieg der GFR. Nach Meinung von Boero et al. hat hoher Salzkonsum neben der bekannten Blutdruckerhöhung noch andere schädigende Effekte, vor allem renale Hypertrophie und Fibrose (Boero et al. 2002). Es ist zu beachten, dass bei dieser Arbeit die Beobachtungszeit relativ kurz war. Der Unterschied in der Kochsalzzufuhr war mit einerseits 50 mmol/d und andererseits 250 mmol/d Kochsalz relativ groß. In der hier vorliegenden Arbeit war der Unterschied hinsichtlich der durchschnittlichen Kochsalzaufnahme zwischen Patienten mit hohem und niedrigem Kochsalzkonsum sehr klein. Die Aussagen von Boero et al. sind daher nur bedingt mit den hier vorliegenden Ergebnissen vergleichbar.

In den Studien von Weir et al. und Barba et al. trat eine Hyperfiltration nach hohem Kochsalzkonsum nur bei salzsensitiven Patienten auf, stets im Zusammenhang mit einer Hypertonie (Weir und Fink 2005, Barba et al. 1996). Weir et al. gingen davon aus, dass Salz einen Risikofaktor für die Progression chronischer Nierenerkrankungen

darstellt. Auch Imanishi et al. und Yoshioka et al. berichteten über einen Anstieg der Kreatinin-Clearance unter hohem Kochsalzkonsum, parallel dazu kam es zum Blutdruckanstieg (Imanishi et al. 2001, Yoshioka et al. 1998).

In diesem Zusammenhang wiesen Lax et al. und Benstein et al. darauf hin, dass durch kochsalzarme Kost bei Ratten eine renale Hypertrophie und die damit verbundene Schädigung der Glomeruli verhindert werden konnte (Lax et al. 1992, Benstein et al. 1990). Allerdings war der Beobachtungszeitraum mit 42 Wochen bei Benstein et al. und acht Wochen bei Lax et al. sehr kurz.

Magalhaes et al. fütterten junge Ratten mit einer salzreichen Kost. Diese erzeugte keine Hypertonie, aber im Vergleich zur Kontrollgruppe war unter salzreicher Kost eine signifikante Erhöhung der GFR nachweisbar. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass Kochsalzbelastung die Entwicklung von Nierenerkrankungen begünstigt (Magalhaes et al. 2006).

Lediglich Campese et al. konnten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und arterieller Hypertonie keinen Anstieg der GFR unter hohem Kochsalzkonsum feststellen (Campese et al. 1998).

Hoher Kochsalzkonsum kann eine direkte Schädigung der Nieren verursachen, da es eine erhöhte Ausscheidung von Cytokinen, insbesondere TGF- β 1 an der glomerulären Basalmembran verursacht (Ying und Sanders 1998). Dadurch kommt es zu einer Abnahme von Ionen auf der Anionen-Seite der glomerulären Basalmembran, dies kann zu Proteinurie führen (Hertzan-Levy et al. 2000). Zum anderen wird durch erhöhte intrarenale TGF- β 1-Bildung im Endothel vermehrt NO (Stickstoffmonoxyd) gebildet (Sanders 2006). Es wurde nachgewiesen, dass hoher Salzkonsum die Aktivität der NADPH-Oxidase und die Bildung freier Sauerstoffradikale fördert (Sowers 2002). Wenn das Endothel die Funktion verloren hat, auf NO adäquat zu reagieren, kann es zur Endorganschädigung kommen, besonders bei Patienten mit bereits bekannter chronischer Nierenerkrankung (Boero et al. 2002).

Cianciaruso et al. untersuchten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz über drei Jahre hinsichtlich des Verhaltens bei hoher (>200 mmol/d) und niedriger (<100 mmol/d) diätetischer Kochsalzzufuhr. Die Kreatinin-Clearance war in der Gruppe mit niedrigem Kochsalzkonsum signifikant niedriger (24 ± 2 ml/min vs. 28 ± 2 ml/min), auch hier wurde das Ergebnis als Verbesserung der Nierenfunktion durch Kochsalzrestriktion

interpretiert, dieser Zusammenhang war unabhängig vom arteriellen Blutdruck (Cianciaruso et al. 1998).

Buranakarl et al. kamen bei Fütterungsversuchen mit 21 erwachsenen Katzen zu ähnlichen Ergebnissen (Buranakarl et al. 2004). Die Katzen wurden jeweils eine Woche mit einer Kost gefüttert, die zuerst 50 mmol/d, später 100 mmol/d, dann 200 mmol/d Kochsalz pro Tag enthielt. Die GFR war unter der Diät mit 200 mmol/d Kochsalz am höchsten, der Blutdruck zeigte keine Veränderungen, aber es wird darauf hingewiesen, dass hoher Kochsalzkonsum das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) unterdrückt.

Messerli et al. untersuchten die Auswirkungen von hohem Kochsalzkonsum auf Endorganschäden bei arterieller Hypertonie. Sie stellten fest, dass bei salzsensitiven Patienten ein hoher Salzkonsum über die Blutdruckerhöhung zu renalen und zerebrovaskulären Erkrankungen führen kann (Messerli et al. 1997). Dies ist allerdings nur bedingt auf die hier untersuchten Patienten übertragbar, da der Hypertonus nach Transplantation von vielen Faktoren abhängt. So spielen die Medikation mit Steroiden und Calcineurininhibitoren, die Grunderkrankung, akute Rejektionen und Stenosen der Nierenarterien eine entscheidende Rolle bei der Hypertonieentstehung (Waltzer et al. 1986).

Norman et al. fanden bei der Untersuchung von 123 Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz, dass über den Zeitraum von zwei Jahren eine erhöhte Kochsalzzufuhr mit einer deutlichen GFR-Verminderung einherging (Norman et al. 2004a).

Sanders et al. fütterten nierentransplantierte Ratten mit Kochsalz, sechs Wochen nach Transplantation verschlechterte sich die Nierenfunktion unter hoher Kochsalzdiät (8% NaCl) deutlich, so dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen beschleunigter chronischer Transplantat-Abstoßung (Chronic Allograft Nephropathie, CAN) und Kochsalzkonsum nachgewiesen wurde (Sanders 2004).

Moeller et al. untersuchten 129 Nierentransplantierte hinsichtlich Salzkonsum und Blutdruck (Moeller et al. 2000). Hierbei wurden, ebenso wie bei Intersalt, nur Spoturine untersucht. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit bestand eine große Standardabweichung, weil nur ein Sammelurin pro Patient in die Berechnung einging. In der vorliegenden Arbeit wurde zu jedem Zeitintervall ein Durchschnitt aus bis zu sechs Sammelurinen errechnet, so die Ergebnisse deutlich repräsentativer waren. Außerdem

wurden die Patienten bei Moeller et al. zu unterschiedlichen Zeitpunkten zwischen 25 und 103 Monaten nach Transplantation untersucht, es gab keine Aussagen zum longitudinalen Verlauf vom Tag der Transplantation an. Das Ergebnis zeigte, dass Blutdruck und Kochsalzkonsum nicht miteinander korrelierten, wohl aber korrelierte die Einnahme von Calcineurininhibitoren mit hohen Blutdruckwerten. Auf die Nierenfunktion wurde in der Studie nicht eingegangen.

Bernardi et al. untersuchten 48 nierentransplantierte Patienten und konnten nachweisen, dass eine Reduktion der Kochsalzzufuhr auf täglich 3 g und ein moderater Konsum von Protein (0,8 g/kg) zu einer guten Transplantatfunktion führte, während in der Kontrollgruppe unter höherem Kochsalzkonsum innerhalb von 12 Jahren ein GFR-Verlust von 40 % zu beobachten war (Bernardi et al. 2003).

Zusammenfassend gilt festzustellen, dass sowohl in der Querschnittanalyse als auch in der longitudinalen Untersuchung bei Patienten mit hohem Kochsalzkonsum keine signifikante GFR-Verminderung nachweisbar war. Im gesamten Beobachtungszeitraum, besonders aber im ersten Jahr nach Transplantation war ein positiver korrelativer Zusammenhang zwischen dem Kochsalzkonsum und der Kreatinin-Clearance feststellbar. Dieses Ergebnis wurde durch die Literatur bestätigt, jedoch wurde die GFR-Erhöhung unter hohem Kochsalzkonsum eher im Sinne einer beginnenden glomerulären Schädigung (Hyperfiltration) interpretiert (Barba et al. 1996, Boero et al. 2002, Mallamaci et al. 1996, Weir und Fink 2005, Buranakarl et al. 2004, Cianciaruso et al. 1998). Eine langfristige GFR-Erhöhung spricht eindeutig für eine bessere Nierenfunktion (Norman et al. 2004b). Der leichte, nicht signifikante Vorteil der Gruppe mit hohem Kochsalzkonsum in der Kaplan-Meier-Analyse erklärt sich am ehesten als Confounding-Einfluss durch Gruppeninhomogenität hinsichtlich Patientenalter und Spenderalter. Nach Verminderung der Confounding-Einflüsse mit Hilfe der Cox-Regression zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Ein Langzeiteinfluss des Kochsalzkonsums auf die GFR konnte in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden.

6.4 Zusammenhänge von Urinvolumen und glomerulärer Filtrationsrate

Die vorliegenden Ergebnisse haben gezeigt, dass es in der Korrelationsanalyse zu keinem Zeitpunkt der Beobachtung einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Urinvolumen und der Nierenfunktion gab. Die Kaplan-Meier-Analyse hat ergeben, dass zwischen der Gruppe mit einem hohem Urinvolumen (durchschnittlich $3,0 \pm 0,4$ l/d) und der Gruppe mit einem niedrigem Urinvolumen (durchschnittlich $2,3 \pm 0,2$ l/d) hinsichtlich der Nierenfunktion ebenfalls keine signifikanten Unterschiede vorlagen. Jedoch gab es in der Berechnung mit Erhöhung des Serumkreatinins um 50 % des Ausgangswertes einen deutlichen Vorteil der Gruppe mit niedrigem Urinvolumen ($p=0,29$). Bezüglich der Gruppen kann man davon ausgehen, dass in Bezug auf die wichtigsten Einflussfaktoren eine homogene Verteilung vorlag (s. Tabelle 12). Es wurden „steady-state“ Bedingungen angenommen, um von der Urinausscheidung im Sammelurin auf die Flüssigkeitsaufnahme zu schließen. Da bei den ambulant betreuten Patienten von einer ausgeglichenen Flüssigkeitsbilanz ausgegangen werden darf, lagen die erforderlichen Bedingungen höchstwahrscheinlich vor. Fasst man die Ergebnisse zusammen, kann gesagt werden, dass Patienten mit niedrigem Urinvolumen im Langzeitverlauf eine bessere Nierenfunktion hatten, dieser Vorteil war aber nicht signifikant.

Bei der Interpretation sollte berücksichtigt werden, dass die Standardabweichung relativ gering ist und dass beide Gruppen hinsichtlich des Flüssigkeitskonsums über der empfohlenen Trinkmenge von 2 l/d lagen. Patienten mit wirklich geringem Urinvolumen waren in der Gruppe fast nicht vertreten. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern daher keine Aussage über Unterschiede hinsichtlich der Nierenfunktion zwischen Patienten mit sehr hoher und niedriger Flüssigkeitsaufnahme.

Passfall et al. stellten fest, dass bei niereninsuffizienten Patienten ein täglicher Flüssigkeitskonsum von 2 l gut toleriert wird und zu einer Verbesserung der chronischen Niereninsuffizienz beitragen kann (Passfall et al. 1997).

Im Tierexperiment konnten Nagao et al. feststellen, dass ein erhöhter Flüssigkeitskonsum die Progression Chronischer Nierenerkrankungen verzögern kann (Nagao et al. 2006).

Auch in der tierexperimentellen Studie von Bouby et al. führte hoher Kochsalzkonsum zu einer deutlich geringeren Inzidenz an Glomerulosklerose und niedrigeren Blutdruckwerten (Bouby et al. 1990).

Nach Herbert et al. ist die Relevanz der tierexperimentellen Ergebnisse im Bezug auf den Menschen nicht eindeutig belegt, obwohl Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oft zu einer erhöhten Flüssigkeitsaufnahme geraten wird (Herbert et al. 2003). In einer klinischen Studie untersuchten Herbert et al. an 139 Patienten mit polyzystischer Nierenerkrankung und 442 Patienten als Kontrollgruppe den Zusammenhang von Urinausscheidung und GFR über durchschnittlich 2,3 Jahre. Je größer das Urinvolumen, desto größer war der GFR-Abfall in beiden Gruppen. Andauernd hohe Flüssigkeitsaufnahme wurde von Herbert et al. als Risikofaktor für die Progression der Niereninsuffizienz bewertet.

Auch Hadj-Aissa et al. beschrieben in einer klinischen Studie, dass im Zusammenhang mit proteinreichen Mahlzeiten eine hohe Flüssigkeitsaufnahme über den Zeitraum von drei Wochen zu einer Abnahme der GFR führt (Hadj-Aissa et al. 1992).

Im Gegensatz dazu kamen Spigt et al. in einer sechsmonatigen Studie an 141 Patienten zu einem anderen Ergebnis. Die Gruppe mit der höheren Flüssigkeitsaufnahme (Differenz von durchschnittlich 359 ml/d, 95% Konfidenzintervall: 171 ml/d - 548 ml/d) unterschied sich weder in Bezug auf den Blutdruck noch hinsichtlich der GFR von der anderen Gruppe (Spigt et al. 2006).

In der Literatur finden sich bezüglich der Wirkung von hohen Flüssigkeitsmengen auf die Nierenfunktion unterschiedliche Aussagen.

6.5 Physiologische Erklärungsansätze

Nach Kuhlmann et al. sind Volumenregulation und Osmoregulation als von einander unabhängige Regelkreise zu betrachten. Dabei beruhen Volumenstörungen auf Salzproblemen, Osmolalitätsstörungen dagegen sind Wasserprobleme (Kuhlmann et al. 2003).

Das intravasale Volumen ist die Regelgröße, um die es eigentlich geht. Mit Hilfe von Sensoren (afferente glomeruläre Arteriole, Karotissinus, Herzvorhof) wird der Istwert bestimmt. Über die Effektoren (RAAS-System, ANP, Sympathikus) kann Einfluss auf die Regelgröße genommen werden. Die Volumenregulation erfolgt am Sammelrohr unter Einfluss zweier Hormone, Aldosteron und ANP (Atriales Natriuretisches Peptid). Mit Hilfe dieser Hormone kann der Körper auf Volumenveränderungen reagieren. Die Salzausscheidung für sich betrachtet, ist also nur ein Teil im großen Regelkreis der

Volumenregulation. Den Hormonen Aldosteron (letztes Glied des RAAS-Systems) und ANP als Effektoren an der Niere kommt dabei eine Schlüsselrolle zu, denn sie haben im Rahmen der Volumenregulation Einfluss auf die Salzausscheidung.

Was geschieht nach Kochsalzaufnahme an physiologischen Abläufen? Zuerst kommt es zu einer Erhöhung der Serum-Osmolalität. Über Osmoregulation wird, hypophysär gesteuert, ein Durstempfinden erzeugt und Antidiuretisches Hormon (ADH) freigesetzt. Der Patient nimmt Flüssigkeit zu sich, das intravasale Volumen steigt an, die Isoosmolalität des Serums ist wieder hergestellt. Nun beginnt die Volumenregulation über drei Wege. Es kommt zu einer Umverteilung von Flüssigkeit mit einer Erhöhung des Extrazellulärvolumens, Patienten mit dauerhaft hohem Kochsalzkonsum lagern daher Wasser ein. Außerdem führt ein erhöhter Nierenperfusionssdruck zur Unterdrückung von Renin, Angiotensin II und Aldosteron. Des Weiteren nehmen Dehnungsrezeptoren am Herzvorhof den erhöhten Vorhoffüllungsdruck wahr und schütten ANP aus. Dieses hemmt am Sammelrohr die Natrium- und Wasserrückresorption und fördert so die Diurese. Außerdem bewirkt ANP eine Dilatation der afferenten Arteriole des Glomerulus und führt so zu einer Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate. Die Folge aller drei Mechanismen ist eine Normalisierung des intravasalen Volumens.

Widimsky et al. zeigten an Ratten Zusammenhänge zwischen erhöhtem Kochsalzkonsum und erhöhter ANP Konzentration (Widimsky et al. 1990). Narumi et al. injizierten synthetisches ANP in Ratten und konnten eine Erhöhung der GFR von $0,55 \pm 0,08$ auf $0,71 \pm 0,07$ ml/min nachweisen (Narumi et al. 1987). Auch Cogan kam zu dem Ergebnis, dass ANP eine signifikante Erhöhung der glomerulären Filtration sowohl im einzelnen Nephron als auch in der Niere bewirkt (Cogan 1986). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Olsson et al. (Olsson und Eriksson 1987), welche ANP-Infusionen an Ziegen vornahmen. Die Ziegen waren zur Hälfte kochsalzarm (keine NaCl-Zufuhr zur Nahrung) und kochsalzreich (16 g NaCl jeden Tag zur Nahrung hinzu) ernährt. Die GFR war bei kochsalzarmer Diät stets niedriger, unter ANP-Zufuhr jedoch erhöhte sie sich in beiden Gruppen signifikant.

Dies kann als ein Erklärungsansatz dafür gesehen werden, dass bei erhöhter Kochsalzzufuhr die glomeruläre Filtration zunimmt. Über den Grad einer möglichen Nierenschädigung lässt sich jedoch keine Aussage treffen. Es ist von Bedeutung, dass

das Hormon ANP noch weiteren Einflüssen unterliegt. So ist die Serumkonzentration bei Herzinsuffizienz, Nierenversagen oder Hyperaldosteronismus erhöht, unter Hämodialyse oder Diuretikatherapie hingegen vermindert.

6.6 Weitere Einflüsse auf die Nierenfunktion

Es ist ziemlich unbekannt, wie groß der Einfluss des Kochsalzkonsums auf die Gesundheit des Transplantierten überhaupt ist. Ob und wie sich der Gesundheitszustand nach der Transplantation entwickelt, ist von einer Vielzahl von Faktoren abhängig. Auf einige wird näher eingegangen.

6.6.1 Allgemeine Eigenschaften von Empfänger und Spender

Alter

In der vorliegenden Arbeit korrelierte das Patientenalter signifikant mit der Harnstoff-Clearance sowohl im Zeitraum zwei Jahre als auch drei Jahre nach Transplantation ($p < 0,05$), aber auch mit der Kreatinin-Clearance zwei Jahre nach Transplantation ($p < 0,05$). Einige Autoren sind der Meinung, dass das Empfängeralter keine große Rolle bei der langfristigen Transplantatfunktion spielt, da andere Faktoren wesentlich bedeutsamer sind (Opelz 1994, Bertoni und Salvadori 2005, Sirivongs et al. 2004, Opelz 2000). Pugliese et al. konnten in einer retrospektiven Studie an 4893 italienischen Patienten nachweisen, dass ein junges Patientenalter mit besserem Transplantatüberleben korreliert (Pugliese et al. 2005).

Geschlecht

Es zeigte sich die signifikant ($p < 0,01$) bessere Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault für Männer, die allerdings in der direkten Messung nicht bestätigt werden konnte. Dort gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern. Sirivongs et

al. stellten fest, dass es zwischen Geschlecht und Nierenfunktion keine deutlichen Zusammenhänge gibt (Sirivongs et al. 2004).

BMI

Der Body Mass Index korrelierte in der vorliegenden Arbeit jederzeit signifikant mit der Serumkreatinin-Konzentration ($p < 0,05$). Adipöse Patienten hatten also signifikant höhere Serumkreatinin-Spiegel. Auf die Kreatinin-Clearance hatte der BMI jedoch keinen signifikanten Einfluss. Bei der Beurteilung sollte beachtet werden, dass normalerweise eine direkte Abhängigkeit zwischen dem BMI und der Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel besteht, da in beide Parameter das Körpergewicht eingeht. Hierdurch könnte ein eigentlich negativer Zusammenhang verschleiert werden. In der Arbeit von Sirivongs et al. gab es ebenfalls keinen deutlichen Zusammenhang (Sirivongs et al. 2004). In der Arbeit von Meier-Kriesche et al. war bei nierentransplantierten Patienten ein hoher BMI signifikant mit einer schlechten Nierenfunktion korreliert, unabhängig von anderen Einflussgrößen (Meier-Kriesche et al. 2002).

Wartezeit

Die Dialysedauer korrelierte signifikant negativ ($p < 0,05$) mit der Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault im ersten und zweiten Jahr nach der Organverpflanzung. Es muss berücksichtigt werden, dass es bei langer Wartezeit an der Hämodialyse zu einer Gewichtsreduktion kommen kann und dadurch bei der Berechnung nach Cockcroft-Gault zu falsch niedrigen Werten. Da es zu anderen Nierenfunktionswerten keine signifikanten Korrelationen gab, ist es sehr wahrscheinlich, dass diese Art von Bias vorlag. Im dritten Jahr gab es keine signifikanten Zusammenhänge mehr.

Es ist also anzunehmen, dass der Einfluss der Wartezeit an der Dialyse auf die Nierenfunktion nach Transplantation nicht von Bedeutung war. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Opelz et al. im Rahmen der multizentrischen Collaborative Transplant Study (Opelz 2000). Gill et al. und Arend et al. betonten ebenfalls, dass es keinen Nachteil für Patienten mit längerer Wartezeit gab (Gill et al. 2005, Arend et al. 1997).

Bertoni et al. wiesen jedoch darauf hin, dass Patienten von einer präemptiven Transplantation profitieren, daher liegt ein positiver Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Wartezeit nahe (Bertoni und Salvadori 2005).

Lebend- oder Leichenspende

Drei Jahre nach Transplantation zeigten Patienten mit einer Lebendnierenspende zwar eine bessere Nierenfunktion mit höherer Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault, allerdings waren keine signifikanten Unterschiede erkennbar. Dies mag vor allem an der sehr kleinen Zahl der Lebendspenden liegen ($n=9$), bei höherer Zahl wäre der Unterschied möglicherweise signifikant. In anderen Studien wurde eine signifikant bessere Nierenfunktion der Patienten mit Lebendspende (Crespo Barrio et al. 2005, Panigrahi et al. 2002) beschrieben.

Spenderalter

Das Spenderalter hatte einen sehr großen Einfluss, es korrelierte hochsignifikant negativ ($p<0,001$) mit der Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault zu allen Zeitpunkten. Ebenso zeigten sich deutlich signifikante Korrelationen mit den anderen Funktionsparametern. Empfänger von jungen Spenderorganen hatten für die ersten drei Jahre nach Transplantation ein deutlich günstigeres Transplantatergebnis. Diese Zusammenhänge werden durch die Literatur (Bertoni und Salvadori 2005, Opelz 1994, Pugliese et al. 2005, Opelz 2000). Es gibt aber auch Studien, in denen Patienten mit Organen von älteren Spendern profitierten (Remuzzi et al. 2006). Aus diesem Grund wurden in den letzten Jahren mit Hilfe des Senior-Programms („Old for old“) auch die Nieren älterer Spender verpflanzt, vorzugsweise an ältere Empfänger.

Transplantatvolumen

Das Volumen des Transplantates spielte eine Rolle, es profitierten Patienten mit einem großen Spenderorgan. Die Kreatinin-Clearance nach Cockcroft korrelierte jederzeit

signifikant ($p < 0,05$ im ersten und dritten Jahr und $p < 0,01$ im zweiten Jahr) mit dem Transplantatvolumen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Poggio et al, sie stellten eindeutig fest, dass ein großes Spenderorgan mit einem Vorteil für den Empfänger assoziiert ist (Poggio et al. 2006). Die Seite, auf der die Niere eingepflanzt wurde, hatte auf die Nierenfunktion keinen signifikanten Einfluss.

HLA-Mismatch

Es ist bekannt, dass eine gute HLA-Übereinstimmung das Risiko einer alloantigenabhängigen chronischen Transplantatnephropathie senken kann (Lutz und Heemann 2002). Patienten mit guter HLA-Übereinstimmung zeigten in der vorliegenden Arbeit eine signifikant ($p < 0,05$) höhere Kreatinin-Clearance drei Jahre nach Transplantation. Auch die Collaborative Transplant Study (CTS) kam zu dem Ergebnis, dass eine Übereinstimmung der HLA-A, -B und -DR Antigene einen großen Einfluss auf das Transplantatüberleben hat (Opelz et al. 1994, Opelz 2000). Diese multizentrische Studie hat aufgrund der großen Datenmenge eine bedeutende Aussagekraft. Panigrahi et al. stellten fest, dass ein gutes HLA-Matching zu signifikant weniger Abstoßungsreaktionen führt (Panigrahi et al. 2002).

Lipidstoffwechsel, Blutbild und HbA1c

Eine Hyperlipidämie kann sich bei transplantierten Patienten besonders nachteilig auswirken, da diese Patienten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und eine Transplantatvaskulopathie aufweisen. Eine große Anzahl von Patienten erhält daher Statine zur Senkung der Blutfettwerte (Teplan et al. 2001).

Hohe Konzentrationen an Gesamtcholesterin korrelierten signifikant negativ mit der Kreatinin-Clearance. Die Konzentration der Triglyceride im Serum korrelierte signifikant negativ mit der Harnstoff-Clearance. Auch der LDL-Spiegel korrelierte signifikant mit der Kreatinin-Clearance. Erhöhte LDL-Spiegel stehen daher offenbar mit niedriger Kreatinin-Clearance in Zusammenhang. Die Konzentration der HDL-Cholesterinfraction hatte wiederum keinen erkennbaren Einfluss auf die Nierenfunktion.

Erhöhte HbA1c-Werte korrelierten dagegen signifikant ($p < 0,05$) mit der Serumharnstoff-Konzentration, wobei der Harnstoff-Wert bei erhöhtem HbA1c anstieg. Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit standen mit der Nierenfunktion am deutlichsten im Zusammenhang; es zeigte sich eine hochsignifikante ($p < 0,001$) Korrelation mit der Kreatinin-Clearance. Ähnliches galt für die anderen Nierenfunktionswerte, welche nicht ganz so deutlich, aber stets signifikant mit dem Hämatokrit und der Hämoglobinkonzentration korrelierten. Dies ist unter anderem auf den nach Transplantation höheren Erythropoetinspiegel durch Produktion in den Eigennieren oder der Fremdnieren zurückzuführen (Lutz und Heemann 2002).

6.6.2 Vorerkrankungen

Diabetes mellitus

Diabetiker hatten tendenziell eine schlechtere Clearance und leicht höhere Retentionswerte als Nichtdiabetiker, doch waren diese Unterschiede nicht signifikant. Patienten mit Posttransplantationsdiabetes wurden nicht berücksichtigt. Aus der Arbeit von Cosio et al. geht hervor, dass es hinsichtlich des Transplantatüberlebens keine Unterschiede zwischen Diabetikern und Patienten mit Post-Transplantationsdiabetes gibt, bei beiden ist das Überleben im Vergleich zu Nichtdiabetikern signifikant vermindert (Cosio et al. 2002). Rischen-Vos et al. wiesen auf ein signifikant erhöhtes Risiko für cerebro-vaskuläre Erkrankungen und Infektionen unter transplantierten Patienten mit Diabetes Typ I hin (Rischen-Vos et al. 1992). Zu einem anderen Ergebnis kamen Schiel et al., welche hinsichtlich der Nierenfunktion und der Anzahl an Rejektionen bei 302 Patienten keine signifikanten Unterschiede zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern feststellen konnten (Schiel et al. 2005).

Arterielle Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie stellt einen Risikofaktor für die Entstehung von atherosklerotischen Gefäßveränderungen und für eine Minderdurchblutung der Niere dar. Nach Nierentransplantation ist die arterielle Hypertonie sehr häufig,

Calcineurininhibitoren führen in 60-80 % der Fälle zu einem Hypertonus (Lutz und Heemann 2002).

Eine Hypertonie als Vordiagnose hatte, den vorliegenden Ergebnissen zu Folge, keinen Einfluss auf die Nierenfunktion. Es gab auch keine signifikanten korrelativen Zusammenhänge zwischen dem Praxis-Blutdruck und der Nierenfunktion. In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte die Patientengruppe mit niedrigem systolischem Blutdruck einen deutlichen Vorteil, dieser war aber im log-Rank-Test nicht signifikant.

Lutz et al. haben darauf hingewiesen, dass eine arterielle Hypertonie mit einem höheren Risiko für chronische Transplantatabstoßung assoziiert ist (Lutz und Heemann 2002). Opelz et al. kamen im Rahmen der Collaborative Transplant Study zu dem Ergebnis, dass ein hoher systolischer Blutdruck der bedeutendste Risikofaktor für das Transplantatüberleben ist (Opelz 2000). Auf Grund der hohen Zahl von 32.227 untersuchten Patienten war das Ergebnis mit $p < 0,0001$ hochsignifikant.

Auf der anderen Seite konnten Arend et al. an 1.098 Patienten in einer 25 Jahre-Follow-up-Studie keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Hypertonie und Patientenmortalität unter Transplantierten nachweisen, auf Unterschiede hinsichtlich der Nierenfunktion wurde in der Studie nicht näher eingegangen (Arend et al. 1997).

Der Zusammenhang zwischen Kochsalzkonsum und Blutdruck wurde in einer großen Anzahl von Arbeiten untersucht. Es war nicht das Ziel der Arbeit, die Einflüsse auf den Blutdruck der Patienten zu analysieren. Ein Grund dafür ist, dass der zur Auswertung herangezogene Sprechstundenblutdruck eine eher unsichere Messung für Studien darstellt, da der Blutdruck von einer großen Zahl Faktoren abhängt. Außerdem wurde in verschiedenen Arbeiten darauf hingewiesen, dass Zusammenhänge zwischen Natriurese und Blutdruck nur in Studien mit großer n-Zahl (über 5.000) eindeutig darstellbar sind (Intersalt-Studie 1990, Watt und Foy 1982).

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Unter den untersuchten Patienten befanden sich nur $n=9$ mit einer sicher diagnostizierten koronaren Herzkrankheit, kein Patient mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Auf Grund der niedrigen Zahlen wurde keine statistische Untersuchung vorgenommen. Die Auswirkungen von kardiovaskulären Erkrankungen

haben zwar einen Einfluss auf die Transplantatfunktion, viel häufiger aber können sie zum „Tod mit Transplantatfunktion“ führen, zum Beispiel als Folge eines Herzinfarktes. Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ist bei Transplantierten erhöht, zum einen durch erhöhte Blutfettwerte, aber auch durch den renalen Hypertonus und einen eventuellen Post-Transplantationsdiabetes. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Haupttodesursache von Nierentransplantierten (Ojo et al. 2000).

6.6.3 Medikamente

Die medikamentöse Therapie Nierentransplantierte ist sehr umfangreich und stellt eine hohe Herausforderung an den behandelnden Arzt dar, besonders wegen der häufigen Interaktionen und Nebenwirkungen. Für diese Therapie sind die Immunsuppressiva und die Antihypertensiva am bedeutsamsten.

Immunsuppressiva

Art und Umfang der Immunsuppression müssen den Bedürfnissen des Patienten angepasst werden, die immunsuppressive Therapie muss solange eingenommen werden, wie das Transplantat funktionsfähig ist. Meist kann die Anzahl und Dosis der Immunsuppressiva mit der Zeit reduziert werden.

Calcineurininhibitoren

Fast alle Patienten wurden über den gesamten Beobachtungszeitraum mit einem Calcineurininhibitor behandelt. Kurz nach Transplantation erhielten 58 Patienten Cyclosporin A, 20 Patienten Tacrolimus und 2 Patienten keinen Calcineurininhibitor. In 22 Fällen fand im Laufe der drei Jahre ein Wechsel von Cyclosporin A zu Tacrolimus statt. Hierbei waren spezifische Nebenwirkungen von Cyclosporin A, wie zum Beispiel die Gingivahyperplasie, ein Hauptgrund für den Wechsel. Drei Jahre nach Transplantation zeigten die Patienten unter Tacrolimus ein höheres Serumkreatinin und niedrigere Werte der mittleren Kreatinin-Harnstoff-Clearance als unter Cyclosporin A

($p=NS$). Die Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault war unter Cyclosporin A etwas niedriger als unter Tacrolimus ($p=NS$). Die Wahl des Calcineurininhibitors hatte in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf die Nierenfunktion.

Dies ist insofern interessant, da Calcineurininhibitoren mittel- und langfristig Nierenfunktionseinschränkungen, arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie hervorrufen können. Die nephrotoxische Wirkung der Calcineurininhibitoren erklärt sich zum einen durch die Stimulation von Zytokinen wie TGF- β , welches die Entstehung einer chronischen Transplantatnephropathie (CAN) begünstigt (McNally und Feehally 1992). Zum anderen wird durch die Cyclosporin A-induzierte Hypertonie über die Entwicklung einer Nephroarteriosklerose ebenfalls die Entstehung einer CAN gefördert (Oko et al. 2001). Im Studienvergleich mit Calcineurin-freien Therapieregimen war die Nierenfunktion unter Calcineurininhibitoren deutlich schlechter (Seron et al. 2005). Auch eine diabetogene und hepatotoxische Wirkung der Calcineurininhibitoren wurde beschrieben (Lutz und Heemann 2002). Letztendlich ist auch die Wechselwirkung mit anderen Medikamenten ist von Bedeutung, da die Halbwertszeit der Calcineurininhibitoren durch verschiedene Medikamente verlängert wird (Campana et al. 1996). Bei vielen Patienten zeigte sich im Beobachtungszeitraum ein Shift von Cyclosporin A zu Tacrolimus. Von einigen Autoren wird von einer erhöhten Salzsensitivität des arteriellen Hypertonus unter Therapie mit Calcineurininhibitoren gesprochen (Curtis et al. 1988), doch wurde dies in anderen Studien widerlegt (Prasad et al. 2005).

Mycophenolatmofetil (MMF) und Azathioprin

Bei vielen Patienten waren sie Bestandteil einer Doppel- oder Tripel-Therapie zur Immunsuppression. Nach Transplantation erhielten 31 Patienten MMF und 35 Patienten Azathioprin. Drei Jahre später nahm die Anzahl der mit MMF behandelten Patienten um 11 zu, während die mit Azathioprin behandelte Gruppe um 11 Patienten abnahm. Hinsichtlich der Nierenfunktion gab es zwischen beiden Medikamenten keine signifikanten Unterschiede.

Die beiden Medikamente können auch zur Behandlung der chronischen Transplantatnephropathie (CAN) eingesetzt werden, ein Wechsel auf diese Substanzen brachte bisher recht positive Ergebnisse (Lutz und Heemann 2002).

Glukokortikoide

Der Anteil der mit Glukokortikoiden behandelten Patienten sank von 100 % direkt nach Transplantation auf 75 % drei Jahre später ab. Die direkt bestimmte Kreatinin-Clearance war drei Jahre nach Transplantation bei Patienten unter Glukokortikoid-Behandlung signifikant höher ($p < 0,05$), die Retentionswerte waren niedriger ($p = \text{NS}$). Es zeigt sich, dass die Patienten von einer längeren Steroid-Therapie hinsichtlich der Nierenfunktion profitieren.

Steroide sind trotz der hinreichend bekannten Nebenwirkungen der ein wichtiger Bestandteil immunsuppressiver Therapie. Besonders die osteoporotische Wirkung stellt ein großes Problem dar, ebenso der häufige Post-Transplantations-Diabetes. Meist wird versucht, die Dosis so gering wie möglich zu wählen und sie nach und nach auszuschleichen. Laut Opelz et al. bedeutet das Ausschleichen der Steroide ein allenfalls geringes Risiko für die Transplantatniere (Opelz 1995).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass hinsichtlich der Beeinflussung der Nierenfunktion in der hier durchgeführten Arbeit den Cortikoiden die größte Bedeutung zukommt. Über die Rolle der Calcineurininhibitoren lässt sich wenig sagen, da es kaum Patienten mit Calcineurin-freien Therapieregimen gab. Insgesamt hat sich trotz immer neuer immunsuppressiver Therapieschemata die langfristige Verlustrate der Nierentransplantate in den letzten Jahren kaum verändert (Hariharan et al. 2000).

Antihypertensiva

Die Patienten wurden im Mittel mit $3,2 \pm 1,2$ bis $3,4 \pm 1,3$ antihypertensiven Medikamenten behandelt. Die Anzahl der Hypertensiva korrelierte signifikant negativ mit der Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault ($p < 0,05$), der Harnstoff-Clearance ($p < 0,01$) sowie der mittleren Kreatinin-Harnstoff-Clearance ($p < 0,05$). Das Ergebnis zeigt, dass gerade Patienten mit hohem Blutdruck und anderen Begleiterkrankungen, welche eine hohe Anzahl an Blutdruckmedikamenten benötigen, auch eine schlechtere Nierenfunktion haben als Patienten mit relativ normalen Blutdruckwerten. Man kann von dieser Korrelation nicht auf eine schädigende Wirkung der Antihypertensiva auf die Nierenfunktion schließen. Eher ist anzunehmen, dass Patienten mit schlechterer Nierenfunktion eine höhere Anzahl an Antihypertensiva benötigten.

Schleifendiuretika

Direkt nach Transplantation erhielten 21,3 % der Patienten Schleifendiuretika, nach drei Jahren waren es 31,8 %. Patienten mit Schleifendiuretika hatten drei Jahre nach Transplantation signifikant niedrigere Serumkreatinin-Werte ($p < 0,01$), signifikant niedrige Serumharnstoff-Werte ($p < 0,001$) und eine signifikant höhere mittlere Kreatinin-Harnstoff-Clearance ($p < 0,05$). Der Einsatz dieser Medikamente scheint daher von Vorteil zu sein.

In der Literatur finden sich andere Ergebnisse. McClallan et al. konnten tierexperimentell an Katzen keine GFR-Erhöhung unter Furosemid-Gabe beobachten (McClellan et al. 2006). Auch van Olden et al. fanden bei terminal niereninsuffizienten Patienten keinen Zusammenhang zwischen Furosemidgabe und Kreatinin-Clearance (van Olden et al. 2003). Tensted et al. beobachteten bei Ratten unter Furosemid-Gabe eine moderate Reduktion der GFR (Tenstad und Williamson 1995).

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz werden Schleifendiuretika bevorzugt eingesetzt, die antihypertensive Wirkung erklärt sich über die Senkung der Vorlast.

Thiazide

Etwa ein Drittel der Patienten (33,8 %) wurden mit Thiaziden behandelt. Die Kreatinin-Werte waren unter Thiazid-Behandlung etwas niedriger ($p = \text{NS}$). Der Einfluss auf die Nierenfunktion war nicht so deutlich, wie bei den Schleifendiuretika.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker

Der Anteil der mit ACE-Hemmern behandelten Patienten stieg von 2,5 % direkt nach Transplantation auf 58,8 % drei Jahre später. Es zeigte sich bei den behandelten Patienten drei Jahre nach Transplantation eine niedrigere direkt bestimmte Kreatinin-Clearance als bei den nichtbehandelten ($p = \text{NS}$). Das gleiche gilt für die anderen Nierenfunktionswerte ($p = \text{NS}$). Ein Vorteil der ACE-Hemmer konnte in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden.

Es gibt noch keine umfassend gesicherten Daten über die Vorteile von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorenblockern, doch ist ihr Einsatz in der Therapie Nierentransplantierter üblich. Neben dem blutdrucksenkenden Effekt haben sie auch die Eigenschaft, dass sie die Progression der Nierenerkrankung verlangsamen (Stigant et al. 2000). Des weitern können ACE-Hemmer den nach Transplantation oft erhöhten Hämatokrit senken (Gaston et al. 1994). Bei Patienten mit Diabetes mellitus verhindern sie zusätzlich die Progression der diabetischen Nephropathie, indem sie die vasokonstriktorische Wirkung von Angiotensin II auf die glomerulären Vasa efferentes hemmen. ACE-Hemmer können die Wirkung von Schleifendiuretika verstärken.

6.6.4 Compliance

Es muss darauf hingewiesen werden, dass das Transplantatüberleben maßgeblich von der Mitarbeit des Patienten und von seiner psychischen Verfassung abhängig ist.

Eine Organtransplantation ist ein umfassendes Ereignis für den Patienten, womit auf der einen Seite eine Vereinfachung und Verbesserung seiner Situation verbunden ist, auf der anderen Seite aber auch neue Anforderungen an ihn gestellt werden. In der Veröffentlichung von Johann et al. wurde darauf hingewiesen, dass die psychische Verarbeitung des Transplantationsprozesses einen entscheidenden Einfluss auf die Transplantatfunktion hat (Johann und Erim 2001). Dabei spielten vor allem Compliance-Störungen wie die unzuverlässige Einnahme von Immunsuppressiva und das Versäumen der Nachsorgesprechstunden eine wichtige Rolle. Dew et al. beschrieben für herztransplantierte Patienten wichtige Risikofaktoren für Non-Compliance, dabei standen vermehrte Angst und mangelnde Unterstützung durch Bezugspersonen im Vordergrund (Dew et al. 1996).

Garcia et al. wiesen darauf hin, dass 17% aller späten Organverluste nach Nierentransplantation auf Non-Compliance zurückgehen (Garcia et al. 1997), Bunzel et al. betonten die Bedeutung der Patientenmitarbeit zur Vermeidung der chronischen Transplantatnephropathie (Bunzel und Laederach-Hoffmann 2000).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass neben somatischen Untersuchungen auch ein Augenmerk auf die Compliance der Patienten gerichtet werden sollte. In der vorliegenden Arbeit wurde die Compliance nicht ermittelt.

6.6.5 Zusammenfassung der Einflussfaktoren

Unter allen Einflussfaktoren kamen Spenderalter, Transplantatvolumen, HLA-Mismatch, Alter, Geschlecht, Gesamtcholesterin, Triglyceride, LDL, Hämoglobin, Hämatokrit die größte Bedeutung zu

Hingegen war der Einfluss von Wartezeit, Lebend- oder Leichenspende, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie (als Vorerkrankungen) nahezu unbedeutend oder auf Grund der Methodik nicht signifikant. Der Blutdruck und das Urinvolumen haben in der Kaplan-Meier-Berechnung einen gewissen Einfluss auf die Nierenfunktion gehabt, dieser war aber nicht signifikant. Bei den Medikamenten war der Einfluss der Steroide und der Schleifendiuretika am deutlichsten. Des Weiteren spielte die Anzahl der Hypertensiva eine Rolle.

7. Literaturverzeichnis

- Al-Bander SY, Nix L, Katz R, Korn M, Sebastian A. 1988. Food chloride distribution in nature and its relation to sodium content. *J Am Diet Assoc*, 88:472-475.
- Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA. 1997. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant*, 12:1672-1679.
- Barba G, Cappuccio FP, Russo L, Stinga F, Iacone R, Strazzullo P. 1996. Renal function and blood pressure response to dietary salt restriction in normotensive men. *Hypertension*, 27:1160-1164.
- Benstein JA, Feiner HD, Parker M, Dworkin LD. 1990. Superiority of salt restriction over diuretics in reducing renal hypertrophy and injury in uninephrectomized SHR. *Am J Physiol*, 258:F1675-1681.
- Bentley B. 2006. A review of methods to measure dietary sodium intake. *J Cardiovasc Nurs*, 21:63-67.
- Bernardi A, Biasia F, Pati T, Piva M, D'Angelo A, Bucciante G. 2003. Long-term protein intake control in kidney transplant recipients: effect in kidney graft function and in nutritional status. *Am J Kidney Dis*, 41:S146-152.
- Bertoni E, Salvadori M. 2005. [Factors predicting outcome in renal transplantation]. *G Ital Nefrol*, 22 (6):551-561.
- Bob A, Bob K. 2001. MLP Duale Reihe- Innere Medizin. Aufl. Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- Boero R, Pignataro A, Quarello F. 2002. Salt intake and kidney disease. *J Nephrol*, 15:225-229.
- Bouby N, Bachmann S, Bichet D, Bankir L. 1990. Effect of water intake on the progression of chronic renal failure in the 5/6 nephrectomized rat. *Am J Physiol*, 258:F973-979.
- Bunzel B, Laederach-Hoffmann K. 2000. Noncompliance in organ transplantation. *Wien Klin Wochenschr*, 112:423-440.
- Buranakarl C, Mathur S, Brown SA. 2004. Effects of dietary sodium chloride intake on renal function and blood pressure in cats with normal and reduced renal function. *Am J Vet Res*, 65:620-627.
- Campana C, Regazzi MB, Buggia I, Molinaro M. 1996. Clinically significant drug interactions with cyclosporin. An update. *Clin Pharmacokinet*, 30:141-179.

- Campese VM, Wurgaft A, Safa M, Bianchi S. 1998. Dietary salt intake, blood pressure and the kidney in hypertensive patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Nephrol*, 11:289-295.
- Cianciaruso B, Bellizzi V, Minutolo R, Tavera A, Capuano A, Conte G, De Nicola L. 1998. Salt intake and renal outcome in patients with progressive renal disease. *Miner Electrolyte Metab*, 24:296-301.
- Cockcroft DW, Gault MH. 1976. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16:31-41.
- Cogan MG. 1986. Atrial natriuretic factor can increase renal solute excretion primarily by raising glomerular filtration. *Am J Physiol*, 250:F710-714.
- Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM. 2002. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int*, 62:1440-1446.
- Crespo Barrio M, Esforzado Armengol N, Ricart Brulles MJ, Oppenheimer Salinas F. 2005. [Long term results of living donor kidney transplantation: graft and patient survival]. *Arch Esp Urol*, 58:537-542.
- Curtis JJ, Luke RG, Jones P, Diethelm AG. 1988. Hypertension in cyclosporine-treated renal transplant recipients is sodium dependent. *Am J Med*, 85:134-138.
- Denton D, Weisinger R, Mundy N. 1995. The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees. *Nature Med*, 1:1009-1016.
- Dew MA, Roth LH, Thompson ME, Kormos RL, Griffith BP. 1996. Medical compliance and its predictors in the first year after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 15:631-645.
- Di Chiara F, Englaro GC. 1967. [The chi 2 test]. *Friuli Med*, 22:47-58.
- EBPG. 2000. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transplant*, 15 Suppl 7:1-85.
- Frei U, Schober-Halstenberg H-J Nierenersatztherapie in Deutschland. QuaSi-Niere Jahresbericht 2003/2004. Die Daten wurden von QuaSi-Niere gGmbH zur Verfügung gestellt. Eine Interpretation und die weiterführende Auswertung dieser Daten liegen allein in der Verantwortung des Autors
- Friede I Friedrich-Schiller-Universität Jena- Software: Programme- SPSS für Windows [Web-Seite].

- Garcia V, Bittar A, Keitel E, Goldani J, Minozzo M, Pontremoli M, Garcia C, Neumann J. 1997. Patient noncompliance as a major cause of kidney graft failure. *Transplant Proc*, 29:252-254.
- Gaston RS, Julian BA, Curtis JJ. 1994. Posttransplant erythrocytosis: an enigma revisited. *Am J Kidney Dis*, 24:1-11.
- Gill JS, Tonelli M, Johnson N, Kiberd B, Landsberg D, Pereira BJ. 2005. The impact of waiting time and comorbid conditions on the survival benefit of kidney transplantation. *Kidney Int*, 68:2345-2351.
- Hadj-Aissa A, Bankir L, Fraysse M, Bichet DG, Laville M, Zech P, Pozet N. 1992. Influence of the level of hydration on the renal response to a protein meal. *Kidney Int*, 42:1207-1216.
- 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*, 342:605-612.
- Hebert LA, Greene T, Levey A, Falkenhain ME, Klahr S. 2003. High urine volume and low urine osmolality are risk factors for faster progression of renal disease. *Am J Kidney Dis*, 41:962-971.
- Hertzan-Levy S, Skutelsky E, Arad T, Wollman Y, Chernihovsky T, Polak-Charcon S, Iaina A. 2000. Glomerular basement membrane polyanion distribution and nitric oxide in spontaneous hypertensive rats: effects of salt loading and antihypertensive therapy with propranolol. *Am J Hypertens*, 13:838-845.
- Hylander B, Barkeling B, Rossner S. 1997. Changes in patients' eating behavior: in the uremic state, on continuous ambulatory peritoneal dialysis treatment, and after transplantation. *Am J Kidney Dis*, 29:691-698.
- Imanishi M, Yoshioka K, Okumura M, Konishi Y, Okada N, Morikawa T, Sato T, Tanaka S, Fujii S. 2001. Sodium sensitivity related to albuminuria appearing before hypertension in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 24:111-116.
- Intersalt-Studie T. 1990. [Blood pressure and relative body weight, alcohol consumption and electrolyte excretion in the FRG and the GDR: the Intersalt Study. The Intersalt Study Group from the FRG and the GDR]. *Klin Wochenschr*, 68:655-663.
- Johann B, Erim Y. 2001. [Psychosomatic medicine and transplant patients - what is known and what is needed]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 51:438-446.

- K/DOQI. 2002. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 39:S1-266.
- Kalbfleisch JH, Hebert LA, Lemann J, Jr., Piering WF, Beres JA. 1982. Habitual excessive dietary salt intake and blood pressure levels in renal transplant recipients. *Am J Med*, 73:205-210.
- Kaplan E, Meier P. 1958. *J Am Stat Assoc*, 53
- Kuhlmann U, Walb D, Luft FC. 2003. *Nephrologie*. Aufl. 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart:
- Küpper C. 2000. Kochsalz und Hypertonie, *VitaMinSpur*, 4/00:189
- Lax DS, Benstein JA, Tolbert E, Dworkin LD. 1992. Effects of salt restriction on renal growth and glomerular injury in rats with remnant kidneys. *Kidney Int*, 41:1527-1534.
- Luft FC. 1999. *Lehrbuch Nephrologie*. 3te Aufl.
- Lutz J, Heemann U. 2002. Nachsorge von Patienten mit Nierentransplantation. *Internist*, 43:1559-1565.
- MacDonald NF, Williams PZ, Burton JI, Batsakis JG. 1981. Sodium and potassium measurements: direct potentiometry and flame photometry. *Am J Clin Pathol*, 76:575-577.
- Magalhaes JC, da Silveira AB, Mota DL, Paixao AD. 2006. Renal function in juvenile rats subjected to prenatal malnutrition and chronic salt overload. *Exp Physiol*, 91:611-619.
- Mallamaci F, Leonardis D, Bellizzi V, Zoccali C. 1996. Does high salt intake cause hyperfiltration in patients with essential hypertension? *J Hum Hypertens*, 10:157-161.
- McClellan JM, Goldstein RE, Erb HN, Dykes NL, Cowgill LD. 2006. Effects of administration of fluids and diuretics on glomerular filtration rate, renal blood flow, and urine output in healthy awake cats. *Am J Vet Res*, 67:715-722.
- McNally PG, Feehally J. 1992. Pathophysiology of cyclosporin A nephrotoxicity: experimental and clinical observations. *Nephrol Dial Transplant*, 7:791-804.
- Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, 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*, 73:70-74.
- Messerli FH, Schmieder RE, Weir MR. 1997. Salt. A perpetrator of hypertensive target organ disease? *Arch Intern Med*, 157:2449-2452.

- Moeller T, Buhl M, Schorr U, Distler A, Sharma AM. 2000. Salt intake and hypertension in renal transplant patients. *Clin Nephrol*, 53:159-163.
- Moore TJ, Conlin PR, Ard J, Svetkey LP. 2001. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet is effective treatment for stage 1 isolated systolic hypertension. *Hypertension*, 38:155-158.
- Nagao S, Nishii K, Katsuyama M, Kurahashi H, Marunouchi T, Takahashi H, Wallace DP. 2006. Increased Water Intake Decreases Progression of Polycystic Kidney Disease in the PCK Rat. *J Am Soc Nephrol*,
- Narumi S, Yasui T, Yoshizawa M, Kawamura M, Suzuki H, Nakane H, Saruta T. 1987. Effects of atrial natriuretic peptide on renal function and renin release in the isolated perfused rat kidney. *Jpn Heart J*, 28:221-227.
- Norman LJ, Macdonald IA, Watson AR. 2004a. Optimising nutrition in chronic renal insufficiency--progression of disease. *Pediatr Nephrol*, 19 (11):1253-1261.
- Norman LJ, Macdonald IA, Watson AR. 2004b. Optimising nutrition in chronic renal insufficiency--progression of disease. *Pediatr Nephrol*, 19:1253-1261.
- Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. 2000. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int*, 57:307-313.
- Oko A, Idasiak-Piechocka I, Czekalski S. 2001. [Post-transplant nephropathy and arterial hypertension]. *Przegl Lek*, 58:859-863.
- Olsson K, Eriksson L. 1987. Renal and hormonal responses to atrial natriuretic peptide infusions in goats on high and low sodium intake. *Acta Physiol Scand*, 130:585-591.
- Opelz G. 1994. [Prognostic factors in the course of kidney transplantation]. *Urologe A*, 33:377-382.
- Opelz G. 1995. Influence of treatment with cyclosporine, azathioprine and steroids on chronic allograft failure. *The Collaborative Transplant Study. Kidney Int Suppl*, 52:S89-92.
- Opelz G. 2000. Factors influencing long-term graft loss. *The Collaborative Transplant Study. Transplant Proc*, 32:647-649.
- Opelz G, Wujciak T, Back D, Mytilineos J, Schwarz V, Albrecht G. 1994. [Effect of HLA compatibility on kidney transplantation]. *Infusionsther Transfusionsmed*:198-202.
- Opper U, Wolf K *Geschichte der Nierentransplantation*, Interessengemeinschaft Organtransplantiertes Patienten e.V. (IOP) [Web-Seite].

- Panigrahi A, Agarwal SK, Kanga U, Guleria S, Bhowmik D, Dash SC, Gupta S, Tiwari SC, Mehta SN, Mehra NK. 2002. Influence of HLA compatibility on renal graft survival using live unrelated & cadaver donors in India. *Indian J Med Res*, 115:158-164.
- Passfall J, Pai J, Spies KP, Haller H, Luft FC. 1997. Effect of water and bicarbonate loading in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol*, 47:92-98.
- Poggio ED, Hila S, Stephany B, Fatica R, Krishnamurthi V, del Bosque C, Goldfarb D, Herts B, Dennis VW, Heeger PS, Braun W. 2006. Donor kidney volume and outcomes following live donor kidney transplantation. *Am J Transplant*, 6:616-624.
- Prasad GV, Huang M, Nash MM, Zaltzman JS. 2005. Role of dietary salt intake in posttransplant hypertension with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplant Proc*, 37:1896-1897.
- Pugliese O, Quintieri F, Mattucci DA, Venettoni S, Taioli E, Costa AN. 2005. Kidney graft survival in Italy and factors influencing it. *Prog Transplant*, 15:385-391.
- Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, Rigotti P, Baldan N, Beatini M, Valente U, Scalamogna M, Ruggenenti P. 2006. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med*, 354:343-352.
- Rischen-Vos J, van der Woude FJ, Tegzess AM, Zwinderman AH, Gooszen HC, van den Akker PJ, van Es LA. 1992. Increased morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus after kidney transplantation as compared with non-diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant*, 7:433-437.
- Ritz E. 2005. Salt--friend or foe? *Nephrol Dial Transplant*,
- Sanders PW. 2004. Salt intake, endothelial cell signaling, and progression of kidney disease. *Hypertension*, 43:142-146.
- Sanders PW. 2006. Effect of salt intake on progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 15:54-60.
- Schiel R, Heinrich S, Steiner T, Ott U, Stein G. 2005. Long-term prognosis of patients after kidney transplantation: a comparison of those with or without diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*, 20:611-617.
- Seron D, Fulladosa X, Moreso F. 2005. Risk factors associated with the deterioration of renal function after kidney transplantation. *Kidney Int Suppl*:S113-117.

- Srivongs D, Liawnoraset W, Pongskul C, Reungjui S. 2004. Graft survival analysis in kidney transplantation: a 12-year experience in a Thai medical center. *Transplant Proc*, 36:2034-2037.
- Sowers JR. 2002. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med*, 346:1999-2001.
- Spigt MG, Knottnerus JA, Westerterp KR, Olde Rikkert MG, Schayck CP. 2006. The effects of 6 months of increased water intake on blood sodium, glomerular filtration rate, blood pressure, and quality of life in elderly (aged 55-75) men. *J Am Geriatr Soc*, 54:438-443.
- Stigant CE, Cohen J, Vivera M, Zaltzman JS. 2000. ACE inhibitors and angiotensin II antagonists in renal transplantation: an analysis of safety and efficacy. *Am J Kidney Dis*, 35:58-63.
- Tenstad O, Williamson HE. 1995. Effect of furosemide on local and zonal glomerular filtration rate in the rat kidney. *Acta Physiol Scand*, 155:99-107.
- Teplan V, Poledne R, Schuck O, Ritz E, Vitko S. 2001. Hyperlipidemia and obesity after renal transplantation. *Ann Transplant*, 6:21-23.
- Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D. 2001. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet*, 357:848-851.
- van Olden RW, Guchelaar HJ, Struijk DG, Krediet RT, Arisz L. 2003. Acute effects of high-dose furosemide on residual renal function in CAPD patients. *Perit Dial Int*, 23:339-347.
- Volkert D, Kreuel K, Stehle P. 2005. Fluid intake of community-living, independent elderly in Germany--a nationwide, representative study. *J Nutr Health Aging*, 9:305-309.
- Waltzer W, Turner S, Frohnert P, Rapaport F. 1986. Etiology and pathogenesis of hypertension following renal transplantation. *Nephron*, 42:102-109.
- Watt GC, Foy CJ. 1982. Dietary sodium and arterial pressure: problems of studies within a single population. *J Epidemiol Community Health*, 36:197-201.
- Weir MR, Fink JC. 2005. Salt intake and progression of chronic kidney disease: an overlooked modifiable exposure? A commentary. *Am J Kidney Dis*, 45:176-188.
- Widimsky J, Jr., Kuchel O, Debinski W, Thibault G. 1990. Dissociation between right atrial pressure and plasma atrial natriuretic factor following prolonged high salt intake. *Can J Physiol Pharmacol*, 68:408-412.

Ying WZ, Sanders PW. 1998. Dietary salt modulates renal production of transforming growth factor-beta in rats. *Am J Physiol*, 274:F635-641.

Yoshioka K, Imanishi M, Konishi Y, Sato T, Tanaka S, Kimura G, Fujii S. 1998. Glomerular charge and size selectivity assessed by changes in salt intake in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 21:482-486.

8. Anhang

8.1 Abkürzungen

Tabelle 16 gibt eine Übersicht über die in der Arbeit benutzen Abkürzungen.

Tabelle 16 Abkürzungen

Abkürzung	Bezeichnung
ACE	Angiotenin-Converting-Enzym
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
al.	alies (andere)
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ATP	Adenosintriophsat
BMI	Body Mass Index
CAN	chronische Transplantatnephropathie
Chol.	Cholesterin
CNI	Calcineurininhibitoren
CTS	Collaborative Transplant Study
diastol.	diastolisch
Diff.	Differenz
ges.	gesamt
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HbA1c	glycolysiertes Hämoglobin A
HDL	High density Lipoprotein
HF	Herzfrequenz
HLA	humane Lymphozytenantigene
HST	Harnstoff
HST-CI.	Harnstoff-Clearance
HST-Serum	Serumharnstoff
K	Kalium
KHK	Koronare Herzkrankheit
Krea.	Kreatinin
Krea-CI. Co.	Kreatinin-Clearance nach Cockroft-Gault
Krea-CI. dir.	Kreatinin Clearance direkt berechnet
Krea-HST-CI.	Kreatinin-Harnstoff-Clearance
Krea.-Serum	Serumkreatinin
IS	Immunsuppressiva
J	Jahre
LDL	Low density Lipoprotein
Lebendsp.	Lebendspende
Leichensp.	Leichenspende
m	männlich
MM	Mismatch
Mon.	Monate
MW	Mittelwert
Na	Natrium
NO	Stickstoffmonoxyd

Abkürzung	Bezeichnung
NS	nicht signifikant
NS-Diuretika	Nicht-Schleifendiuretika
NYHA	New York Heart Assoziation
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR	Blutdruck
s.	siehe
S-Diuretika	Schleifendiuretika
SD	Standartabweichung
SU	Sammelurine
SU-Pa.	Sammelurin-Parameter
systol.	systolisch
TGF	Transforming Groth Factor
Triglyc.	Triglyceride
Tx	Transplantation
UP	Gesamtprotein
Vol.	Volumen
w	weiblich
WHO	World Health Organisation
Z. n.	Zustand nach
zw.	zwischen

8.2 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind und mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. em. Dr. G. Stein und PD Dr. J. Bohlender.

Die Hilfe eines Promotionsberaters wurde nicht in Anspruch genommen. Dritte haben weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Dissertation wurde von mir noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht. Ich habe die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht.

Robert Laubmann

Jena, den 30.08.2006

8.3 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. em. Dr. G. Stein (ehemaliger Direktor der Klinik für Innere Medizin III in Jena) für die hervorragende Betreuung und großzügige Förderung meiner Arbeit. Ebenso danke ich Herrn PD Dr. J. Bohlender (Chefarzt des Kreiskrankenhaus Havelberg) für die freundliche und zeitintensive Unterstützung und Hilfe, vor allem bei der statistischen Auswertung meiner Arbeit. Ohne die gute Betreuung durch diese beiden Ärzte hätte die Arbeit nicht in der vorliegenden Form fertig gestellt werden können.

Den Mitarbeitern der Nephrologischen Poliklinik des Universitätsklinikums Jena möchte ich für die freundliche Unterstützung bei der Suche und Auswertung von Patientenakten danken, dabei gebührt Schwester Ulrike ein besonderer Dank. Außerdem danke ich Frau Moxter (Sekretärin in der Klinik für Innere Medizin III) für die freundliche Beantwortung vieler organisatorischer Fragen.

Meinen Eltern, meinen Großeltern und der Familie Ernst Salex aus Böblingen bin ich für die vielfältige, freundliche Unterstützung und die fleißige Organisationsarbeit im Hintergrund zu tiefem Dank verpflichtet.

8.4 Lebenslauf

Name: Robert Laubmann
Straße: Hugo-Schrade-Straße 38
Wohnort: 07745 Jena
Telefon: 03641/ 235814
Geburtsdatum: 07.06.1981
Geburtsort: Zwickau
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Schulbildung: Hochschulreife
Berufsausbildung: Studium

Schulbildung:

1988 – 1992 Besuch der Grundschule in Mülsen St. Jacob
1992 – 1998 Besuch des „Gymnasium am Sandberg“, Außenstelle Mülsen
St. Micheln
1998 – 2000 Besuch des „Gymnasium am Sandberg“ in Wilkau-Haßlau,
Hochschulreife

Berufsausbildung:

01.10.2000 –jetzt Studium der Medizin an der Friedrich-Schiller-Universität
Jena

Praktische Tätigkeit:

- 10.07.2000 – 18.08.2000 Pflegepraktikum im Pflegeheim „Jacobushaus“, Mülsen St. Jacob
- 16.07.2001 – 15.08.2001 Krankenpflegepraktikum, Kreiskrankenhaus Schramberg
- 03.09.2001 – 02.10.2001 Krankenpflegepraktikum, Kreiskrankenhaus Kirchberg
- 17.02.2003 – 16.03.2003 Famulatur in Innerer Medizin/ Nephrologie, Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Jena
- 08.09.2003 – 07.10.2003 Famulatur in Allgemeinmedizin, Praxis H. M. Kampschulte, Böblingen
- 16.02.2004 – 15.03.2004 Famulatur Neurologie, Städtisches Krankenhaus Sindelfingen
- 01.09.2004 – 30.09.2004 Famulatur Pädiatrie, Kreiskrankenhaus Böblingen
- 01.03.2005 – 31.03.2005 Famulatur in Innerer Medizin/ Kardiologie und Intensivmedizin, Spitalul județean de urgență, Arad, Rumänien
- 24.10.2005 – 10.02.2006 1. PJ- Tertial: Innere Medizin, gastroenterologische Abteilung der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Jena
- 13.02.2006 – 03.06.2006 2. PJ- Tertial: Pädiatrie, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Klinik für Neuropädiatrie der Universitäts-Kinderklinik Jena
- 05.06.2006 – 22.09.2006 3. PJ-Tertial: Chirurgie, Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Jena

Jena, den 30.08.2006