

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen
Aus der Klinik für Kinderheilkunde II

**Histologische Befunde in Nierentransplantaten
bei Kindern – eine Auswertung der Nierenbiopsien
der Kinderklinik des Universitätsklinikums Essen**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Valentin Jakob Christian Oellers
aus Aachen

2016

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. P. F. Hoyer
2. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. G. Wennemuth

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Juli 2016

Für Svenja, Ronja und Jakob

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	6
1.1 Theoretische Grundlagen der Nierentransplantation	6
1.2 Nierenbiopsien und Protokollbiopsien	11
1.3 Akute und chronische Veränderungen der Nieren	13
1.4 Die Banff-Klassifikation	18
1.5 Ziel der Arbeit	23
2. Material und Methoden	23
2.1 Patienten	23
2.2 Biopsien	24
2.3 Erhebung der pathologischen Befunde	24
2.4 Datenverarbeitung	24
2.5 Statistik	25
3. Ergebnisse	25
3.1 Patientenspezifische Daten	25
3.2 Spenderspezifische Daten	27
3.3 Daten der Transplantation	27
3.4 Übersicht über die Biopsien	28
3.5 Zeitpunkte der Protokollbiopsien	30
3.6 Qualität der Biopsien	31
3.7 Allgemeine Betrachtung der Befunde	33
3.7.1 Merkmale akuter Abstoßungen	33
3.7.1.1 Akute T-Zell-vermittelte Abstoßungen	33
3.7.1.2 Akute antikörpervermittelte Abstoßungen	38
3.7.2 Merkmale chronischer Veränderungen	40
3.7.3 Weitere histologische Merkmale	45
3.7.4 Vergleich der Befunde mit Literaturangaben	50
3.7.4.1 Akute Abstoßungen	50
3.7.4.2 Chronische Befunde	52

3.7.5 Zusammenhang zwischen akuten Abstoßungen und der Grunderkrankung	53
3.7.6 Zusammenhang zwischen chronischen Befunden und der Grunderkrankung	56
3.7.7 Rekurrenz der Grunderkrankung	58
3.8 Berechnung des Größenunterschiedes	60
3.9 Einfluss des Größenunterschiedes	62
3.9.1 Einfluss des Größenunterschiedes auf akute Abstoßungen	62
3.9.2 Einfluss des Größenunterschiedes auf chronische Veränderungen	69
3.9.3 Einfluss des Größenunterschiedes auf weitere histologische Befunde	73
3.9.4 Einfluss des Größenunterschiedes auf die GFR	79
4. Diskussion	81
5. Zusammenfassung	92
6. Literatur	93
7. Anhang	100
7.1 Abbildungsverzeichnis	100
7.2 Tabellenverzeichnis	101
7.3 Liste der verwendeten Abkürzungen	103
7.4 Abstoßungsreaktionen in der Übersicht	105
7.5 Danksagung	107
7.6 Lebenslauf	108

1. Einleitung

1.1 Theoretische Grundlagen der Nierentransplantation

Die erste Übertragung einer Niere von Mensch zu Mensch erfolgte im Jahr 1933 durch den russischen Chirurgen Voronoy, sie funktionierte im Empfänger jedoch nur zwei Tage lang (Matevossian et al. 2009). Auch bei weiteren Transplantationen verhinderten nicht beherrschbare Immunreaktionen zunächst ein längeres Überleben der transplantierten Organe. Die erste längerfristig erfolgreiche Nierentransplantation gelang erst 1954. Dabei wurde eine Niere zwischen eineiigen Zwillingen übertragen, eine Immunreaktion blieb hier wegen gleicher genetischer Merkmale aus. Der Durchbruch erfolgte 1962, als erstmals geeignete Immunsuppressiva zur Verfügung standen. Durch diese konnten Abstoßungsreaktionen unterdrückt werden und Transplantationen auch zwischen genetisch nicht identischen Personen vorgenommen werden (Murray et al. 1976). Zu Beginn wurden dazu Glukokortikoide und Azathioprin verwendet. 1983 kam Ciclosporin hinzu, wodurch die Erfolgsrate deutlich verbesserte werden konnte. Seit 1963 werden Nierentransplantationen auch in Deutschland durchgeführt. Verbesserungen in vielen Bereichen, wie den operativen Verfahren, der Immunsuppression oder der Infektionsbehandlung, haben dazu geführt, dass die Nierentransplantation das derzeit am weitesten entwickelte Verfahren unter den Organtransplantationen ist. Infolge dessen ist die Lebenserwartung der Patienten mit einer transplantierten Niere deutlich gestiegen. Für pädiatrische Patienten liegt die Überlebenschance nach 5 Jahren heutzutage bei 94 %. Dabei wird ebenfalls ein gutes Überleben des Transplantats erzielt, nach einem Jahr funktionieren noch über 92 % der Nierentransplantate, nach 5 Jahren immerhin noch 80 % (Smith et al. 2007).

Die Nierentransplantationen in Deutschland werden für den Bereich der Verstorbenen Spenden von Eurotransplant in Leiden/Niederlande koordiniert. Diese Stiftung wurde 1967 gegründet, zur Zeit sind ihr die Länder Deutschland, Belgien, Niederlande, Luxemburg, Österreich, Kroatien, Slowenien und Ungarn angeschlossen (Rahmel 2012). Durch die Beteiligung mehrerer Länder erhöht sich die Zahl der registrierten Empfänger wie auch die Zahl der an Eurotransplant gemeldeten Spender. So können die Organe mit einer höheren Übereinstimmung der Gewebeeigenschaften zugewiesen werden. Bei Eurotransplant wurden im Jahr 2012 939 geeignete Nierenspender aus Deutschland registriert, bei denen in den meisten Fällen beide Nieren entnommen werden konnten. Im gleichen Jahr wurden in Deutschland 1820 Nierentransplantationen durchgeführt, in 184 Fällen dabei in Kombination mit weiteren Organen. Der Bedarf an Organen übersteigt das Angebot jedoch bei Weitem: Ende 2012 befanden sich noch 7645 Patienten in Deutschland auf der Warteliste für eine Nierenspende, 274 weitere Patienten warteten auf eine Niere kombiniert mit weiteren Organen (Rahmel 2012). Auch die Lebendspenden werden von Eurotransplant statistisch erfasst. Danach wurden 2012 in Deutschland insgesamt 766

Lebendnierenspenden durchgeführt, davon 409 von einem verwandten Spender und 357 von einem nicht-verwandten.

Viele verschiedene Krankheiten, die primär oder sekundär die Nieren betreffen, können diese kurzfristig oder im Langzeitverlauf derart schädigen, dass die Nieren nicht mehr in der Lage sind, ihre physiologischen Funktionen in ausreichendem Maße zu bewältigen. Der Patient erreicht damit das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz. Um dem Patienten ein weiteres Überleben zu ermöglichen, stehen derzeit zwei Verfahren zu Verfügung: Die regelmäßige Dialyse und die Nierentransplantation. Da die Techniken der Nierentransplantation auch bei Kindern kontinuierlich weiterentwickelt wurden, sind deren Ergebnisse denen der Dialyse überlegen. Bei jungen Patienten mit terminalem Nierenversagen ist sie daher die Therapie der Wahl (Gulati, Sarwal 2010). Limitiert wird die Nierentransplantation durch den Mangel an Organen von verstorbenen Spendern.

Die Indikationsstellung zur Nierentransplantation wurde in den letzten Jahren auch in komplizierten Fällen deutlich ausgeweitet. Die wenigen Kontraindikationen beschränken sich auf fortgeschrittene Tumorerkrankungen, chronische Infektionen, die Unfähigkeit zur Kooperation und die akute Inoperabilität. Ein junges Alter der Patienten stellt heutzutage keine Kontraindikation mehr dar, eine Nierentransplantation kann ab einem Alter von einem Jahr bzw. ab einem Körpergewicht von 8 - 10 kg durchgeführt werden. Die chirurgischen Techniken und die Immunsuppression konnten entsprechend angepasst werden (Vester et al. 1998). Die Grunderkrankung, welche zum terminalen Nierenversagen geführt hat, ist bei Kindern meist eine angeborene Erkrankung, wie die Nierenhypoplasie, eine zystische Nierenerkrankung oder eine obstruktive Uropathie. Seltener finden sich erworbene Ursachen, wie die fokal sklerosierende Glomerulonephritis oder das hämolytisch-urämische Syndrom (Abramovic et al. 2000).

Im Verlauf der Vorbereitung auf eine Transplantation werden die Patienten einer Vielzahl von Untersuchungen unterzogen. Dazu zählen die Parameter, die zur Spendersuche wichtig sind, wie Blutgruppe, HLA-Typisierung und Panelreaktivität (s.u.), aber auch Befunde, die für die eigentliche Transplantation von Bedeutung sind. So muss unter anderem das Herz-Kreislauf-System beurteilt werden, das Transplantationsgebiet auf anatomische Besonderheiten untersucht werden, ein virologischer Status erhoben werden und der Impfstatus komplettiert werden. Auch sollten der Patient und seine Angehörigen eine psychologische Betreuung in Anspruch nehmen können (Abramovic et al. 2000).

Wenn alle Voraussetzungen gegeben sind, wird der Patient bei Eurotransplant angemeldet und auf der Warteliste eingetragen. Der Patient muss nun stets erreichbar sein und sich im Falle eines Organangebotes unverzüglich im Transplantationszentrum einfinden. Die eingehenden Organspenden werden ebenfalls von Eurotransplant registriert und mittels eines Punktesystems nach den Kriterien Blutgruppe, Gewebeeigenschaften (HLA-Übereinstimmung), Dringlichkeit, voraussichtlicher Ischämiezeit und Wartezeit an die Patienten verteilt. Die Wartezeit zählt hierbei ab dem Zeitpunkt der ersten Dialyse, Kinder unter 16 Jahren bekommen außerdem Bonuspunkte.

Diese Punkte erhalten auch ältere Patienten, die sich nachweislich noch im Wachstumsalter befinden (offene Epiphysenfugen). Diese Verteilungsregeln ergeben sich aus den Richtlinien zum Transplantationsgesetz (Bundesärztekammer 2013).

Ist ein Organ einem Patienten zugeteilt und vom Transplantationsteam akzeptiert, wird als letzter Kompatibilitätstest der sogenannte "Cross-match" durchgeführt. Hierbei wird Serum des Empfängers mit Leukozyten des Spenders gemischt, um festzustellen, ob im Blut des Empfängers präformierte Antikörper gegen Antigene des Spenders vorliegen. Ist dieser "Cross-match" positiv, kann die Transplantation nicht durchgeführt werden, da es in der Regel zu einer perakuten Abstoßung des Transplantates kommt. Das Organ wird in diesem Fall weitervermittelt (Abramovic et al. 2000).

Die chirurgischen Techniken der Nierentransplantation sind mittlerweile etabliert. Grundsätzlich wird dabei eine rechte Spenderniere in die linke Iliakalregion eingesetzt und eine linke Niere in die rechte. So werden beim Anschluss der Nierengefäße Überkreuzungen vermieden. Die Nierenarterie wird nun End-zu-Seit mit der Arteria iliaca communis anastomosiert, die Nierenvene ebenso mit der Vena iliaca communis. Bei kleinen Kindern ergibt sich eine Besonderheit, hier sollten die Anastomosen mit der Aorta abdominalis und der Vena cava erfolgen. Ein weiterer Sonderfall ist die "en-bloc"-Transplantation. Hierbei werden beide Nieren eines sehr kleinen Spenders komplett mit Nierengefäßen und einem Teilstück von Aorta und Vena cava übertragen. Der Harnleiter wird im Normalfall antirefluxiv in die Harnblase implantiert oder bei Bedarf anderweitig abgeleitet, beispielsweise über ein Harnleiterhautstoma oder seltener mittels eines Ileumkonduits (Heurn, Vries 2009; Fangmann et al. 1996). Urologische Fehlbildungen müssen vor oder während der Transplantation so weit wie möglich korrigiert werden, um das Risiko eine Schädigung des Transplantates durch Harnstau oder Harnwegsinfektionen zu vermeiden.

Mit der Immunsuppression, welche von nun an zeitlebens notwendig ist, wird schon intraoperativ begonnen. Zu Beginn steht eine Induktionstherapie mit hochdosiertem Prednison (250 - 500 mg/m² KOF). Dadurch soll die initiale Abstoßungsrate gesenkt werden. Gleichzeitig beginnt die Dauertherapie mit einem Calcineurininhibitor, also mit Tacrolimus oder Ciclosporin A. Die Steroiddosis wird in den ersten sechs Wochen reduziert, bis die Dosis mit 5 mg/m² KOF unterhalb der "Cushing-Schwelle" liegt. Da auch die Therapie mit Calcineurininhibitoren mit Nebenwirkungen behaftet ist, wurden weitere Kombinationstherapien entwickelt, um deren Dosis ebenfalls senken zu können. So kann beispielsweise eine Kombination aus Steroiden, Tacrolimus und dem Purinantagonisten Mycophenolat-Mofetil angewandt werden. Insgesamt haben sich mehrere Kombinationsschemata etabliert, die in den verschiedenen Transplantationszentren Anwendung finden (Ganschow 2003). Nach der Transplantation wird der Patient in regelmäßigen Abständen gesehen und die Funktion des Organs beurteilt sowie die immunsuppressive Therapie gesteuert.

Die Langzeitergebnisse nach einer Nierentransplantation sind heutzutage insgesamt sehr gut, wie oben schon gezeigt. Es gibt jedoch einige Risikofaktoren, die mit einem schlechteren Transplantatüberleben assoziiert sind: Zum einen gehört dazu das Alter des Empfängers. Jugendliche scheinen schlechtere Ergebnisse aufzuweisen als andere Altersgruppen, als Hauptgrund hierfür wird die geringere Compliance der jugendlichen Patienten angenommen. Weiterhin sind bei Leichenspenden im Vergleich zu Lebendnierenspenden schlechtere Ergebnisse zu verzeichnen. Hier wird der Grund in einer besseren Organqualität und einer kürzeren kalten Ischämiezeit während der Transplantation gesehen. Andere Risikofaktoren für ein kürzeres Transplantatüberleben sind eine verzögerte initiale Funktionsaufnahme und die Zugehörigkeit zu bestimmten Ethnien. Der Effekt von akuten Abstoßungen wird kontrovers diskutiert, komplett reversible akute Abstoßungen scheinen jedoch keine negativen Auswirkungen auf das Transplantatüberleben zu haben. Die Möglichkeit einer Rekurrenz der Grunderkrankung und einem damit einhergehenden Transplantatverlust wurde weiter oben bereits erläutert. Weitere Risikofaktoren sind immunologischer Natur. So ist das Vorhandensein von präformierten Antikörpern, wie auch ein höheres "HLA-Mismatch" (s.u.) mit einer schlechteren Prognose verbunden (Shapiro, Sarwal 2010).

Bei Nierentransplantationen, wie sie heute durchgeführt werden, haben Spender und Empfänger unterschiedliche genetische Merkmale. Diese Art der Transplantation zwischen Individuen einer Spezies bezeichnet man als Allograft. Ausnahmen bilden hier nur eineiige Zwillinge mit identischen Merkmalen (Isograft). Durch diese genetischen Unterschiede kann es nach der Transplantation zu Immunreaktionen kommen, durch die sowohl das transplantierte Organ als auch der Patient geschädigt werden kann. Die Grundlagen der Immunbiologie werden daher im Folgenden kurz dargestellt, spezielle immunologische Reaktionen bei Abstoßungen sind im Kapitel "akute und chronische Veränderungen der Niere" aufgeführt.

Das Immunsystem ist so ausgelegt, dass es zwischen körpereigenen und körperfremden Merkmalen unterscheiden kann. Die Strukturen, die das Immunsystem dabei erkennen kann, werden als Antigene bezeichnet. Die fremden Antigene können Merkmale transplantiert Organe sein, aber auch auf Krankheitserregern oder fremden Blutprodukten vorkommen. Sobald ein Antigen von dem Immunsystem als fremd erkannt wurde, beginnt dieses, das Antigen und damit die zugehörige fremde Struktur zu schädigen. Dabei kann es im Wesentlichen auf zwei Mechanismen zurückgreifen, die antikörpervermittelte und die zellvermittelte Immunabwehr.

Wichtig für die Unterscheidung zwischen eigen und fremd sind die Human Leukocyte Antigen (HLA)-Komplexe (Germain, Margulies 1993). Mithilfe der HLA-Komplexe werden Antigene auf der Zelloberfläche präsentiert, sodass die Zellen des Immunsystems diese erkennen können. Die HLA-Komplexe kommen in zwei Klassen vor, Klasse I wird dabei von fast allen Zellen exprimiert und präsentiert die Antigene intrazellulärer Erreger, aber auch atypische Proteine, wie sie beispielsweise von Tumorzellen gebildet werden. Komplexe der Klasse II werden nur von

bestimmten Antigen-präsentierenden Zellen gebildet, die damit die Antigene extrazellulärer Erreger oder andere lösliche Fremdstoffe präsentieren. Das so dargestellte Antigen kann nun vom Immunsystem erkannt werden. Wichtig sind hierbei die T-Lymphozyten, die sogleich die nächsten Schritte der Abwehr einleiten. HLA-Komplexe der Klasse I interagieren dabei mit CD8-positiven T-Lymphozyten, welche dadurch aktiviert und zur klonalen Expansion angeregt werden. Diese Aktivierung wird durch eine Autostimulation verstärkt, wobei Interleukin-2 von großer Bedeutung ist. Bei weitergehendem Antigenkontakt wirken die T-Lymphozyten nun zytotoxisch auf die präsentierende und damit mutmaßlich infizierte Zelle und eliminieren diese. Dieser Mechanismus wird als zellvermittelte Abwehr bezeichnet. Die antikörpervermittelte Abwehr wird durch eine Antigenpräsentation der Klasse II - HLA-Komplexe ausgelöst. Diese aktivieren CD4-positive T-Lymphozyten, die dadurch zu T-Helferzellen differenzieren und so in der Lage sind, wiederum B-Lymphozyten zu stimulieren. Die B-Lymphozyten werden durch klonale Vermehrung so letztlich zu Plasmazellen, welche dann durch die Produktion von Antigen-spezifischen Antikörpern die Abwehr einleiten. T-Helferzellen müssen weiter unterschieden werden in T_{H1} - und T_{H2} -Zellen. Erstere werden verstärkt bei Befall mit Viren und Bakterien ausgebildet, sie sezernieren insbesondere IL-2 und $IFN\gamma$. Bei der Antikörperproduktion dominieren dadurch die Klassen IgM und IgG, außerdem werden Makrophagen aktiviert. T_{H2} -Zellen dagegen werden eher bei Infektionen mit extrazellulären Mikroorganismen ausgebildet. Hier wird durch die Produktion von IL-4 der Wechsel der Antikörperklassen hin zu IgG und IgE eingeleitet.

Für die Unterscheidung zwischen eigen und fremd sind allerdings nicht nur die Antigene selbst verantwortlich, sondern auch die HLA-Komplexe, die sie präsentieren. Trifft eine T-Zelle auf eine Zelle mit unbekanntem HLA-Komplexen, beginnt sie sofort, diese Zelle zu eliminieren. Ermöglicht wird diese Unterscheidung dadurch, dass jeder Mensch auf seinen Zellen eine individuelle Zusammensetzung der HLA-Komplexe trägt. Kodiert ist diese Zusammensetzung in verschiedenen Genloci auf Chromosom 6, wobei die Loci HLA-A, -B und -C für Klasse I - HLA-Komplexe kodieren und HLA-DR, -DQ und -DP für Klasse II - HLA-Komplexe. In der Transplantationsmedizin beschränkt man sich meist auf die Betrachtung der Loci HLA-A, -B und -DR. Für jeden dieser Loci ist eine Vielzahl von Allelen bekannt.

Die Aktivierung des Immunsystems im Empfänger kann also über drei Wegen laufen: Spenderantigene werden von Spender-HLA-Komplexen präsentiert (direkte Antigenpräsentation), Spenderantigene werden von Empfängerzellen aufgenommen und so auch von Empfänger-HLA-Komplexen präsentiert (indirekte Antigenpräsentation) oder die T-Lymphozyten erkennen die unterschiedlichen Strukturen der Spender-HLA-Komplexe alleine. Der stärkste Stimulus scheint dabei die direkte Antigenpräsentation zu sein, im zeitlichen Verlauf nimmt die indirekte jedoch an Relevanz zu (Ganschow 2003; Kahan, Ponticelli 2001; Brenner 2000).

Bei der Vorbereitung einer Transplantation wird nun versucht, einen Spender zu finden, der auf den drei Loci HLA-A, -B und -DR möglichst dieselben Allele trägt wie der Empfänger. Da die Loci im

diploiden Chromosomensatz doppelt vorhanden sind, liegt die bestmögliche Übereinstimmung bei 6 Allelen. Oft wird dabei die "Nicht-Übereinstimmung" als "HLA-Mismatch" angegeben, also die Anzahl der 6 Allele, die verschieden sind. Je größer dieses "Mismatch" bei einer Transplantation ist, desto größer ist die Gefahr, eine Abstoßungsreaktion hervorzurufen.

Ebenfalls vor der Transplantation wird das Vorhandensein von präformierten Antikörpern gemessen. Diese sind gegen fremde Antigene gerichtet und können bei vorausgehendem Kontakt mit Blutprodukten oder einer vorangegangenen Transplantation entstanden sein. Nach der Nierentransplantation können diese Antikörper das neue Organ schädigen. Die präformierten Antikörper werden als Panelreaktivität (PRA) vor der Transplantation alle drei Monate gemessen, bei einem Wert von über 80 % spricht man von einer "Allergisierung". Schätzungsweise 3 % der Kinder tragen solche Antikörper, Therapien dazu sind Gegenstand der aktuellen Forschung (Shapiro, Sarwal 2010).

1.2 Nierenbiopsien und Protokollbiopsien

Durch die histologische Untersuchung der Biopsien aus transplantierten Nieren können Aussagen über mögliche akute Abstoßungsvorgänge, über eine Rekurrenz der Grunderkrankung, über Medikamententoxizitäten oder über andere chronische Veränderungen des Nierengewebes getroffen werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden zur Steuerung und Optimierung der Therapie verwendet. Die Indikation zur Nierenbiopsie stellt sich beispielsweise bei Schmerzen in der Transplantationsloge, bei einem Anstieg der Nierenretentionsparameter im Blut oder bei zunehmender Proteinurie.

Da einige Nierenveränderungen anfänglich auch klinisch stumm ablaufen können, werden seit einigen Jahren in vielen Transplantationszentren auch ohne klinische Befunde Nierenbiopsien zu festgesetzten Zeitpunkten durchgeführt. Diese Protokollbiopsien werden in den verschiedenen Zentren in unterschiedlicher Anzahl und zu verschiedenen Zeitpunkten vorgenommen. In der Kinderklinik des Universitätsklinikums Essen wird eine einzelne Biopsie 6 Monate nach der Transplantation durchgeführt, andere Kliniken beginnen auch schon früher mit den Protokollbiopsien (Vogler et al. 2007). Vor allem bei Erwachsenen werden teilweise mehrere Biopsien vorgenommen, beispielsweise nach 6, 12 und 26 Wochen (Mengel et al. 2007). Der Sinn dieser zusätzlichen Biopsien liegt darin begründet, dass subklinisch verlaufende Vorgänge in der Niere, wie leichte Abstoßungsreaktionen oder Medikamententoxizitäten schneller erkannt und behandelt werden können. Ob daraus wirklich ein Nutzen für den Patienten entsteht, wurde lange kontrovers diskutiert (Birk, Rush 2006; Shapiro, Starzl 2006). Kanzelmeyer et al. zeigten 2010 jedoch, dass Patienten, die eine Protokollbiopsie erhielten, dreieinhalb Jahre nach der Transplantation eine bessere glomeruläre Filtrationsrate aufwiesen, als Patienten ohne (Kanzelmeyer et al. 2010). 57 Patienten wurden in dieser Studie 6 Monate nach der Transplantation

biopsiert und abhängig vom jeweils erhobenen Befund nach einem vorher festgelegten Therapieregime behandelt. Die Ergebnisse wurden mit denen von 51 Patienten verglichen, die eine Protokollbiopsie ablehnten.

Die Biopsie an sich wird bei Kindern im Gegensatz zu Erwachsenen meist in einer kurzen Sedierung durchgeführt. Bei einer transplantierten Niere wählt man den Zugang von ventral bei einem auf dem Rücken liegenden Patienten. Unter Ultraschallkontrolle wird die Biopsienadel bis zur Nierenrinde vorgeschoben. Wenn die Nadel sicher in der gewünschten Position liegt, wird der Auslösemechanismus des Nadelhalters betätigt. Dadurch schnell eine weitere innenliegende Kanüle in das Nierengewebe vor und exzidiert dort den gewünschten Zylinder. Dieser hat meist eine Länge von 15 - 22 mm. Um die diagnostische Treffsicherheit und die Güte der Biopsie zu erhöhen, wird empfohlen, zwei Proben von unterschiedlichen Stellen des Organs zu entnehmen, da einige Erkrankungen zu fokalen Prozessen in der Niere führen, die bei einer einzigen Probenentnahme nicht unbedingt erfasst werden. Außerdem wird so eine größere Anzahl an Glomeruli und Arterien erfasst (Durkan et al. 2006).

Die Risiken einer Nierenbiopsie sind als eher gering einzuschätzen. Es wird von Komplikationsraten zwischen 4 und 16 % berichtet (Vidhun et al. 2003; Benfield et al. 1999). Bei den beschriebenen Komplikationen handelt es sich um perirenale Hämatome und um Hämaturien. Eine Beeinträchtigung der Funktion oder ein vollständiger Verlust des Nierentransplantates wurde nicht beschrieben.

Zur histologischen Untersuchung des Präparates wird dieses an ein pathologisches Institut übersandt. Dem untersuchenden Pathologen stehen drei grundsätzliche Mittel der Diagnostik zur Verfügung: Die Lichtmikroskopie, die immunhistochemische Färbung und die Elektronenmikroskopie. Die Lichtmikroskopie steht dabei an erster Stelle. Hierzu wird das Präparat mit 10-prozentigem Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Durch diese Technik ist eine Untersuchung des Gewebes noch am selben Tag möglich. Dazu werden sieben Scheiben von 2 µm Dicke in einem Abstand von 3-4 µm von dem Gewebeblock abgetragen. Von diesen Scheiben werden drei mit Hämatoxylin-Eosin (HE), drei mit Perjodsäure-Schiffschem Reagenz (PAS) und eine nach Masson-Goldner trichrom angefärbt und unter dem Lichtmikroskop betrachtet (Vogler et al. 2007). Bei Bedarf können noch weitere Färbungen vorgenommen werden, beispielsweise die Jones-Silberfärbung. Um eine ausreichend sichere Diagnostik zu gewährleisten, sollten mindestens 10 Glomeruli sowie 2 Arterien darstellbar sein (Racusen et al. 1999). Sind weniger dieser Strukturen vorhanden, ist die Aussagekraft eingeschränkt. Auch sollte eine Zone von einem Millimeter unterhalb der Nierenkapsel nicht zur Diagnostik herangezogen werden, da die subkapsuläre Blutzirkulation während der Transplantation unterbunden war, und es aus diesem Grunde dort meist zu Fibrose, Atrophie und Entzündungen kommt. Dies ist jedoch nicht repräsentativ für den Rest der Nierenrinde (Colvin 1996).

In einem weiteren Schritt wird nun die immunhistochemische Färbung durchgeführt. Mit dieser Methode lassen sich Ablagerungen der Komplementproduktes C4d nachweisen, was ein wichtiger Hinweis auf das Vorhandensein einer antikörpervermittelten Abstoßung sein kann. Ebenfalls kann mit dieser Technik ein möglicher Befall der Niere mit Polyomaviren nachgewiesen werden (SV 40-Färbung). Das Prinzip dieser Färbemethode beruht auf spezifischen Antikörpern, die mit bestimmten Enzymen gekoppelt sind. Die Antikörper binden an ihre Zielstruktur, beispielsweise das Protein C4d, und mithilfe des gekoppelten Enzyms wird durch weitere chemische Schritte dort eine Färbung hervorgerufen (Nickeleit et al. 2002).

Die Elektronenmikroskopie kommt bei Proben aus Nierentransplantaten nur bei bestimmten Indikationen zum Einsatz. Mit ihr können vor allem Veränderungen an den Glomeruli, insbesondere an der Basalmembran, beurteilt werden, sowie virale Infektionen dargestellt werden (Herrera et al. 1997).

Nach Abschluss der Diagnostik bzw. in dringenden Fällen unmittelbar, berichtet der Pathologe dem behandelnden Arzt über den erhobenen Befund.

1.3 Akute und chronische Veränderungen der Nieren

In Nierentransplantaten können oftmals histologische Veränderungen beobachtet werden, die für Organtransplantate typisch sind. Diese werden durch die speziellen Bedingungen hervorgerufen, denen ein Nierentransplantat im Körper des Empfängers ausgesetzt ist. Die Kenntnis dieser Veränderungen ist für den Pathologen bei der Beurteilung eines Nierenpräparates ebenso wichtig wie für den behandelnden Arzt in der Nachsorge der Transplantation. Im Wesentlichen können die histologischen Veränderungen der Niere nach sieben Ursachen unterteilt werden:

- Zellvermittelte Abstoßung
- Antikörper-vermittelte Abstoßung
- Fibrose und Atrophie
- Schäden durch Medikamente
- Infektionen
- Lymphoproliferative Erkrankungen
- Rekurrenz der Grunderkrankung

Zellvermittelte Abstoßung:

Zu Beginn der Transplantationsmedizin waren Abstoßungen fast unbeherrschbar und führten regelmäßig zum Verlust des Transplantates. Durch das zwischenzeitliche Verständnis der immunbiologischen Zusammenhänge können akute Abstoßungen mittlerweile so gut behandelt werden, dass die Funktion des Transplantates nur noch selten beeinträchtigt wird (Shapiro, Sarwal

2010). Abstoßungen eines transplantierten Organs werden stets durch eine Aktivierung des Immunsystems ausgelöst. Dieses erkennt die Strukturen des Transplantates als fremd, und versucht daraufhin, die fremden Zellen zu eliminieren. Dies führt im transplantierten Organ zu Apoptosen und Nekrosen, was mit weiterem Fortschreiten den Funktionsverlust des Organes bewirkt.

Für die zellvermittelte Abwehr sind CD4- als auch CD8-positive T-Lymphozyten verantwortlich. Die Einleitung der Abstoßung ist dabei vor allem den CD4-positiven T-Zellen zuzuschreiben. Diese werden schon allein durch das Erkennen der fremden HLA-Komplexe auf beispielsweise den Endothelzellen des Transplantates aktiviert. Die Aktivierung ist also nicht auf einen Antigen-spezifischen Klon der T-Zellen beschränkt, sondern kann polyklonal bis zu 10 % der T-Lymphozyten betreffen. Die so aktivierten T-Zellen triggern daraufhin CD8-positive T-Zellen, die hauptsächlich für den gewebsschädigenden Effekt zuständig sind. Dazu sezernieren sie Perforin, welches Defekte in der Zellmembran der Zielzelle verursacht, sowie Granzyme, die in der Zielzelle die Apoptose auslösen. Auch über eine direkte Fas-Fas-Ligandenbindung können die T-Zellen eine Apoptose indizieren (Kahan, Ponticelli 2001). Histologisch sind diese Vorgänge im Nierenbiopsiepräparat vor allem an drei Kriterien festzumachen: Tubulitis, interstitielle Entzündung und Arteritis. Die Einwanderung von T-Lymphozyten in die Tubuli, die Tubulitis, ist lichtmikroskopisch zu erkennen an pleomorphen mononukleären Zellen, welche die tubuläre Basalmembran überwunden haben und nun zwischen den tubulären Epithelzellen liegen. Gleichartige Zellen sind auch im umgebenden Interstitium zu erkennen (interstitielle Entzündung). Folgen dieser Infiltration, die im Lichtmikroskop beobachtet werden können, sind Ödeme, eine Degeneration des Tubulusepithels mit anschließender Regeneration, Epithelablösungen und Nekrosen (Vogler et al. 2007). Eine Arteritis kann typischerweise in den größeren Arterien beobachtet werden. Sie tritt aber erst bei einem schwereren Stadium der Abstoßung auf. T-Lymphozyten sind hier dicht unter der Oberfläche des Endothels der Arterien zu erkennen. Das dadurch verursachte Ödem sowie Fibrinablagerungen können in schwereren Fällen eine relevante Lumeneinengung der Arterie hervorrufen. Im schlimmsten Fall ist die ganze Wand der Arterie von der Entzündung betroffen.

Neben dieser akuten Form kann eine chronische Form der zellvermittelten Abstoßung auftreten. Histologisches Merkmal ist hier die "chronische Allograft-Arteriopathie", die sich als Fibrose der Intima mit monozytären Infiltration und Ausbildung einer Neointima darstellt (Solez et al. 2007).

Antikörper-vermittelte Abstoßung:

Diese Form der Abstoßung wird ebenfalls von CD4-positiven T-Lymphozyten initiiert, im Effektorweg überwiegt jedoch die Aktivierung von B-Lymphozyten mit der darauffolgenden Differenzierung zu Plasmazellen und der Bildung von Antikörpern. Diese Antikörper sind gegen prominente Strukturen des fremden Nierengewebes gerichtet, beispielsweise gegen HLA-Komplexe oder andere Antigene auf dem Endothel des Transplantates. Neben dem

laborchemischen Nachweis von zirkulierenden spenderspezifischen Antikörpern im Serum lassen sich histopathologisch Hinweise auf eine akute Abstoßung in Nierenbiopsiepräparaten finden. Im Lichtmikroskop zeigen sich dazu drei typische Muster: Die erste auftretende Veränderung ist eine akute Schädigung der Tubuli, die einer Nekrose ähnelt. Desweiteren können peritubuläre, wie auch glomeruläre Kapillaren entzündlich infiltriert sein. Vorherrschende Zellen sind hier neutrophile Granulozyten und Monozyten. Begleitet werden kann diese Infiltration von einer neutrophilen Tubulitis, einer interstitiellen Hämorrhagie oder einer Schwellung, Vakuolisierung und Nekrose von Endothelzellen. Ebenso kann die Infiltration mit thrombotischen Veränderungen der Kapillaren einhergehen. Der dritte typische Befund bei antikörpervermittelten Abstoßungen ist eine transmurale Arteritis. Sichtbare Merkmale sind hier fibrinoide Veränderungen, Nekrosen der Muskelzellen der Gefäße, Defekte der Lamina elastica und Ödeme der Gefäßwand (Vogler et al. 2007).

Weitere richtungsweisende Befunde lassen sich mit der immunhistochemischen Diagnostik darstellen. Mit dieser Technik können Ablagerungen des Komplementproduktes C4d nachgewiesen werden (s.o.). Das Komplementsystem ist ein Effektormechanismus der antikörpervermittelten Immunabwehr. Wird es aktiviert, beispielsweise durch einen Antigen-Antikörper-Komplex (klassischer Weg) bei einer antikörpervermittelten Abstoßung, erfüllt es verschiedenste Funktionen bei der Einleitung der Entzündung und der Zerstörung fremder Zellstrukturen. Unter anderem bindet das Protein C4 dabei an Zelloberflächen und wird dort von Proteasen zu inaktivem C4d gespalten. Bei Abstoßungsreaktionen ist dies vor allem auch auf Endothelzellen der peritubulären Kapillaren der Fall. Ein C4d-Nachweis an diesen Kapillaren ist daher ein Hinweis auf eine antikörpervermittelte Abstoßung. Von einem sicheren Hinweis geht man dabei aber erst aus, wenn mehr als 50 % der peritubulären Kapillaren betroffen sind (Solez et al. 2008).

Neben der akuten antikörpervermittelte Abstoßung kann auch eine chronische Form auftreten. Außer dem Nachweis von C4d sind hier histologische Zeichen einer chronischen Gewebeschädigung zu finden. Dazu zählt die Glomerulopathie mit Doppelkonturen der Basalmembran, die Aufspaltung der Basalmembran der peritubulären Kapillaren, die fibröse Verdickung der Intima der Arterien sowie die interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (Solez et al. 2007).

Fibrose und Atrophie:

Eine Vernarbung des Nierengewebes durch interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie kann durch immunologische Abstoßungsreaktionen (s.o.), eine Minderdurchblutung während oder nach der Transplantation oder durch andere spezifische chronische Schädigungen entstehen. Hier kommen vor allem ein chronischer Bluthochdruck, eine Calcineurininhibitortoxizität, eine chronische Obstruktion der ableitenden Harnwege, eine bakterielle Pyelonephritis und virale Infektionen in Frage. Alle diese Ursachen gehen im Regelfall mit weiteren morphologischen Merkmalen einher,

sodass eine Unterscheidung histologisch möglich ist (Solez et al. 2007). Bei einem weiteren Teil der Fälle kann keine spezifische Ursache gefunden werden.

Schäden durch Medikamente:

Viele Medikamente haben ein nephrotoxisches Potential. In der Transplantationsmedizin sind die wichtigsten dabei die Calcineurininhibitoren (CNI), die zurzeit eine wichtige Säule der Immunsuppression darstellen. Als Wirkstoffe stehen Cyclosporin A und Tacrolimus zu Verfügung. Neben der gewünschten Hemmung der CD4-positiven Lymphozyten bedingen diese Medikamente eine Vasokonstriktion der renalen Blutgefäße. Dies führt zu verschiedenen histologisch sichtbaren Schäden des Nierengewebes. Ein wichtiger Befund ist dabei die hyaline Arteriopathie. Sie wird durch Nekrosen der Myozyten mit Zellschwellung und Vakuolen sichtbar, außerdem werden Zellen der Tunica media durch hyaline Knötchen ersetzt. Ein weiteres Merkmal ist eine Fibrose des Gewebes, die sich typischerweise streifenförmig zeigt, später aber auch diffus auftreten kann. Auch eine Tubulopathie deutet auf eine CNI-Toxizität hin. Hierbei weist das Tubulusepithel eine isometrische, zytoplasmatische Vakuolisierung auf (Vogler et al. 2007). Wenngleich die Veränderungen anfangs noch reversibel sind, kann doch eine CNI-Gabe über mehr als ein Jahr zu irreversiblen Schäden führen (Morozumi et al. 2004).

Infektionen:

Infektionen stellen bei Organtransplantationen eine besondere Gefahr dar. Zum einen kann es bei der Transplantation selbst zu Infektionen kommen, zum anderen wird die Infektionsabwehr des Patienten durch die einsetzende Immunsuppression fortwährend geschwächt. Die Erreger können dabei entweder schon im Empfänger vorbestehend sein und durch die Immunsuppression reaktiviert werden, oder mit dem Spenderorgan auf den Empfänger übertragen werden. Im Zusammenhang mit Nierentransplantationen spielen Infektionen durch Polyomaviren, wie auch durch Zytomegalieviren, eine wichtige Rolle.

Infektionen durch Zytomegalieviren (CMV) sind häufig, sie treten oft schon im ersten Monat nach der Transplantation auf. Latente CMV-Infektionen bleiben oft asymptomatisch, verursachen aber eine interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie des Nierengewebes. Außerdem können sie eine akute Abstoßung initiieren und darüber einen größeren Schaden verursachen. Typisch für eine aktive CMV-Infektion ist das Bild einer tubulointerstitiellen Nephritis mit interstitiellem Ödem, mononukleären Infiltraten, Tubulitis und Epithelzellschäden. Mittels charakteristischer Einschlusskörperchen in Epithelzellen, sowie durch immunhistochemische Methoden lässt sich die CMV-Infektion von akuten Abstoßungen unterscheiden (Vogler et al. 2007).

Von einer Infektion mit Polyomaviren (BK-Virus, BKV) sind bis zu 3,5 % der pädiatrischen nierentransplantierten Patienten betroffen (Smith et al. 2004). Klinisch gleicht das Bild der Infektion einer akuten Abstoßung, im Gegensatz zu anderen Viren ist das Risiko einer echten

Abstoßung durch die BKV-Infektion aber nicht erhöht. Dennoch kann es durch die Infektion alleine im schlimmsten Fall zu einem Verlust des transplantierten Organes kommen. Zur nicht-invasiven Diagnostik kann das Virus mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) im Urin nachgewiesen werden. Ebenso lassen sich dort sogenannte Decoy-Zellen mit viralen Einschlüssen finden. In Nierenbiopsiepräparaten lässt sich die Infektion durch drei Techniken nachweisen: Elektronenmikroskopisch finden sich intranukleär typische virale Partikel, im Lichtmikroskop können basophile Einschlüsse dargestellt werden und in der Immunhistochemie werden Färbungen mit Antikörpern gegen das virale "SV 40 large T"-Antigen vorgenommen. Das weitere histologische Bild gleicht ebenfalls einer tubulointerstitiellen Nephritis, von einer akuten Abstoßung lässt es sich aber durch das Vorherrschen von B-Lymphozyten unterscheiden (Vogler et al. 2007).

Lymphoproliferative Erkrankungen:

Zu den lymphoproliferativen Erkrankungen (post-transplant lymphoproliferative disorders, PTLD) gehören benigne lymphoide Hyperplasien, aber auch Lymphome. Sie entstehen durch eine übermäßige Proliferation von B-Lymphozyten, die durch eine immunsuppressiv bedingte Verminderung der Kontrolle durch T-Lymphozyten ermöglicht wird. Auslösender Faktor für die Proliferation ist eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV). Dazu kommt es aber offenbar nur bei einer Erstinfektion mit dem Virus. Da Kinder teilweise noch seronegativ sind, werden sie bei der Transplantation oft erstmals über das transplantierte Organ mit dem Spender-EBV infiziert. Viele Jugendliche und die meisten Erwachsenen dagegen sind schon seropositiv und latent EBV-infiziert. Die Gefahr, eine PTLD zu entwickeln, ist hier geringer. Der zweite Hauptrisikofaktor ist die Immunsuppression. Mit zunehmender Potenz der eingesetzten Medikamente nahm auch die Inzidenz der PTLDs zu. Erklärt wird dies durch die Supprimierung der T-Lymphozyten, die daraufhin die Virusreplikation nicht mehr hemmen und nicht mehr ihrer Aufgabe nachkommen, entartete Zellen zu erkennen und zu eliminieren. Mit einer Inzidenz von 1-10 % unter den transplantierten Kindern stellen PTLDs mehr als die Hälfte der Neoplasien in dieser Gruppe dar. Die Manifestation der Erkrankung ist vielfältig, sie reicht von asymptomatischen Verläufen bis hin zu B-Zell-Proliferationen mit nodalen und extranodalen Tumoren, in fulminanten Fällen auch mit septischem Verlauf. Bei einem Drittel der Patienten ist auch das Nierentransplantat mit betroffen. In diesen Fällen ist die Erkrankung auch in der Nierenbiopsie nachweisbar (Shroff, Rees 2004). Nach der Histopathologie lassen sich drei Kategorien der PTLDs unterscheiden. Bei der polymorphen Form überwiegt ein buntes Bild aus B-Lymphozyten aller Reifungsstadien, bei der monomorphen Form dagegen liegen gleichförmige atypische Lymphozyten vor. Die benigne Hyperplasie zeigt ebenfalls ein polymorphes Bild, die Atypien sind aber geringer ausgeprägt. Im Nierengewebe liegen die Infiltrate als knotige Aggregate vor, welche die Tubuli eher verdrängen als infiltrieren. Gleichzeitig können sie Nekrosen des Parenchyms hervorrufen, sowie eine

Tubulitis und eine Venulitis verursachen, und damit einer akuten Abstoßung ähneln. In weiteren diagnostischen Verfahren kann über den Nachweis von CD20 das Vorhandensein von B-Lymphozyten aufgezeigt werden oder mittels in situ-Hybridisierung mit Epstein-Barr-early-RNA das Virus im Nierengewebe nachgewiesen werden (Vogler et al. 2007).

Rekurrenz der Grunderkrankung:

Einige der Erkrankungen, die zum terminalen Nierenversagen und damit zur Transplantation geführt haben, können im Transplantat erneut auftreten. Am häufigsten und mit einer schlechten Prognose ist dies bei der fokalen segmentalen Glomerulosklerose (FSGS) der Fall. Es wird über Rekurrenzzraten von bis zu 50 % berichtet, bei ebenso hohem Risiko des Transplantatverlustes (Seikaly 2004). Histologisch zeigt sich die FSGS als segmentale oder auch globale Sklerose und damit einhergehender Obliteration der glomerulären Kapillaren. Außerdem kann es zu einer Verklebung der Kapillaren mit der Bowman-Kapsel, sowie zu einer Zunahme der mesangialen Matrix kommen.

Eine andere häufig rekurrenzende Erkrankung ist das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS). Auch wenn die Rate hier insgesamt unter 10 % liegt, so ist das Risiko bei bestimmten Formen des HUS deutlich höher. Während Patienten mit der klassischen, diarrhoeassoziierten HUS-Form (D+HUS) nur selten eine Rekurrenz zeigen, ist dies bei dem atypischen HUS (D-HUS) öfter der Fall. Insbesondere Kinder mit einem Mangel an Plasmafaktor H weisen hier hohe Raten auf (Quan et al. 2001; Olie et al. 2004). Morphologisch liegt eine thrombotische Mikroangiopathie vor. In glomerulären Kapillaren lassen sich Fibrinthromben und fragmentierte Erythrozyten finden, ebenso Schwellungen und Nekrosen des Endothels. Auch Arteriolen und kleinere Arterien können beteiligt sein (Vogler et al. 2007). Die Prognose ist insgesamt schlecht.

Weitere Erkrankungen, die ebenfalls im Transplantat erneut auftreten können, sind die IgA-Nephropathie und die membranproliferative Glomerulonephritis.

1.4 Die Banff-Klassifikation

Um die histologischen Befunde bei der Begutachtung von Nierenbiopsien zu vereinheitlichen, wurde 1991 im kanadischen Banff die danach benannte Banff-Klassifikation entwickelt (Racusen et al. 1999). Die heute gültige Version wurde 1997 eingeführt, ist seitdem jedoch regelmäßig weiterentwickelt worden. Grundlage der Klassifikation ist die Einteilung eines Befundes in sechs diagnostische Kategorien: 1. Normal, 2. Antikörpervermittelte Veränderungen, 3. Borderline-Veränderungen, 4. T-Zell-vermittelte Abstoßung, 5. Interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie und 6. Andere. Eine Übersicht (gekürzt) über die zum Zeitpunkt der Auswertung gültige Version gibt Tabelle 1 in der Originalsprache Englisch (Sis et al. 2010).

Table 1: Banff 1997 diagnostic categories for renal allograft biopsies - update 2009

1. Normal

2. Antibody-mediated changes (may coincide with categories 3, 4, 5 and 6) - due

to documentation of circulating antidonor antibody, C4d and allograft pathology

- C4d deposition without morphologic evidence of active rejection C4d+, presence of circulating antidonor antibodies, no signs of acute or chronic TCMR or ABMR

- Acute antibody-mediated rejection* (ABMR)

C4d+, presence of circulating antidonor antibodies, morphologic evidence of acute tissue injury, such as (Type/Grade:)

I. ATN-like minimal inflammation

II. Capillary and or glomerular inflammation (ptc/g >0) and/or thromboses

III. Arterial – v3

- Chronic active antibody-mediated rejection*

C4d+, presence of circulating antidonor antibodies, morphologic evidence of chronic tissue injury, such as glomerular double contours and/or peritubular capillary basement membrane multilayering and/or interstitial fibrosis/tubular atrophy and/or fibrous intimal thickening in arteries

3. Borderline changes ‘Suspicious’ for acute T-cell mediated rejection (may coincide with categories 2, 5 and 6)

This category is used when no intimal arteritis is present, but there are foci of tubulitis (t1, t2 or t3) with minor interstitial infiltration (i0 or i1) or interstitial infiltration (i2, i3) with mild (t1) tubulitis

4. T-cell mediated rejection (TCMR, may coincide with categories 2, 5 and 6)

- Acute T-cell mediated rejection (Type/Grade:)

IA. Cases with significant interstitial infiltration (i2/i3) and foci of moderate tubulitis (t2)

IB. Cases with significant interstitial infiltration (i2/i3) and foci of severe tubulitis (t3)

IIA. Cases with mild to moderate intimal arteritis (v1)

IIB. Cases with severe intimal arteritis comprising >25% of the luminal area (v2)

III. Cases with ‘transmural’ arteritis and/or arterial fibrinoid change and necrosis of medial smooth muscle cells with accompanying lymphocytic inflammation (v3)

- Chronic active T-cell mediated rejection

‘chronic allograft arteriopathy’ (arterial intimal fibrosis with mononuclear cell infiltration in fibrosis, formation of neo-intima)

5. Interstitial fibrosis and tubular atrophy, no evidence of any specific etiology (may include nonspecific vascular and glomerular sclerosis, but severity graded by tubulointerstitial features) (Grade:)

I. Mild interstitial fibrosis and tubular atrophy (<25% of cortical area)

II. Moderate interstitial fibrosis and tubular atrophy (26–50% of cortical area)

III. Severe interstitial fibrosis and tubular atrophy/ loss (>50% of cortical area)

6. Other Changes not considered to be due to rejection- acute and/or chronic (may include isolated g, cg, or cv lesions and coincide with categories 2, 3, 4, and 5)

* Suspicious for antibody-mediated rejection if C4d (in the presence of antibody) or alloantibody (C4d+) not demonstrated in the presence of morphologic evidence of tissue injury.

Die Einordnung in die einzelnen Kategorien erfolgt anhand von 11 histologischen Kriterien, von denen jedes vier Werte annehmen kann (0-3). Teilweise erfolgt die Zuordnung auch anhand von klinischen und laborchemischen Befunden. Die 11 Kriterien werden im Folgenden einzeln beschrieben (Racusen et al. 1999; Solez et al. 2007; Solez et al. 2008; Sis et al. 2010; Racusen et al. 2004):

Akute Veränderungen werden mit den Kriterien Tubulitis ("tubulitis", "t"), interstitielle Entzündung ("interstitial inflammation", "i") und Arteritis der Intima ("intimal arteritis", "v") gemessen. "Tubulitis" misst das Vorhandensein und die Anzahl von mononukleären Zellen in den Tubuli der Nierenrinde. Die Scala reicht von "t0" für keine mononukleären Zellen in den Tubuli über "t1" für 1-4 und "t2" für 5-10 bis zu "t3" für >10 mononukleäre Zellen pro Tubulusquerschnitt.

Mit "interstitielle Entzündung" wird das Ausmaß einer Entzündung mit mononukleären Zellen im unvernarbten Parenchym des Nierenkortex gemessen. "i0" steht dabei für keine Entzündung oder eine Entzündung, die maximal 10 % des Parenchyms betrifft. Bei "i1" sind 10-25 % des Parenchyms mit Entzündungszellen infiltriert, bei "i2" 26-50 % und bei "i3" mehr als 50 %.

Entzündliche Veränderungen der Intima werden mit dem Kriterium "Arteritis der Intima" erfasst. Ihr Vorhandensein deutet auf eine schwere akute zelluläre Abstoßung hin. "v0" steht hier für "keine Arteritis nachweisbar". "v1" bedeutet eine milde bis mäßige Arteritis in mindestens einem Arterienquerschnitt, bei "v2" besteht eine schwere Arteritis mit einem Lumenverlust von mindestens 25 % und "v3" wird bei einer transmuralen Arteritis mit Nekrose der glatten Muskelzellen und/oder bei Fibrinoidveränderungen vergeben.

Bei Vorhandensein der genannten Kriterien kann nun eine akute Abstoßung nach Kategorie 4 der Banff-Klassifikation diagnostiziert werden. Diese Kategorie der T-Zell-vermittelten Abstoßung enthält drei Untergruppen mit insgesamt fünf verschiedenen Typen. Gruppe I bezeichnet tubulointerstitielle Abstoßungen ohne Arteritis und ist unterteilt in die Typen IA für Fälle mit mäßiger Tubulitis ("t2" und "i2-3") und IB für Fälle mit schwerer Tubulitis ("t3" und "i2-3"). Die Gruppe II beinhaltet vaskuläre Abstoßungen, sie ist unterteilt in Typ IIA für Formen von milder bis mäßiger Arteritis ("v1") und Typ IIB für Formen von schwerer Arteritis ("v2"). Schwerste Formen der Abstoßung werden der Gruppe bzw. dem Typ III zugeordnet, enthalten sind darin Fälle mit transmuraler Arteritis ("v3").

Wenn die Kriterien die genannten Werte nicht erreichen, wird die Kategorie 3 vergeben. In diesem Fall spricht man von Borderline-Veränderungen oder einem Verdacht auf eine T-Zell-vermittelte Abstoßung. Voraussetzung für diese Kategorie ist eine Tubulitis mit einer milden interstitiellen Entzündung ("t1-3" und "i0-1") oder eine milde Tubulitis mit einer interstitiellen Entzündung ("t1" und "i2-3"). Ob in diesen Fällen ein therapeutischer Handlungsbedarf besteht, hängt von den klinischen Umständen ab.

Bei akuten antikörpervermittelten Abstoßungsreaktionen sind andere histologische Befunde zu erwarten. Außerdem werden für eine sichere Diagnose und eine Einordnung in die Banff-Kategorie 2 (antikörpervermittelte Veränderungen) und die Untergruppe der akuten antikörpervermittelten Abstoßungen das gleichzeitige Vorliegen von C4d-Ablagerungen und zirkulierenden spenderspezifischen Antikörpern gefordert. Nach der Histologie wird in dieser Untergruppe weiter in drei Typen unterteilt: Beim ersten Typ liegt nur eine minimale Entzündung mit dem Bild einer akuten Tubulusnekrose (ATN) vor. Für diese Veränderung wurde kein Kriterium erstellt. Beim zweiten Typ sind deutlichere Entzündungen vorhanden. Diese werden mit den beiden Kriterien für Glomerulitis und peritubuläre Kapillaritis gemessen.

Der Score "Glomerulitis" misst entzündliche Veränderung der Glomeruli ("early allograft glomerulitis", "g"). Grundlage dieses Kriteriums sind Infiltrate mononukleärer Zellen und Verdickungen der Endothelzellen in den Glomeruli. Die Gradeinteilung richtet sich nach dem Anteil der betroffenen Glomeruli. Ausgehend von "g0" bei fehlender Glomerulitis, folgen "g1-3" bei bis zu 25 %, 25-75 % und über 75 % betroffenen Glomeruli.

Das Kriterium, das die peritubuläre Kapillaritis erfasst, wurde 2003 zur Banff-Klassifikation hinzugefügt. Dieses "Criteria for peritubular capillaritis", "ptc", richtet sich nach der Anzahl der Entzündungszellen im Lumen der kortikalen peritubulären Kapillaren, wobei mindestens 10 % der Kapillaren betroffen sein müssen. Bei maximal 3 - 4 Entzündungszellen wird der Wert 1 vergeben, bei maximal 5 - 10 der Wert 2 und bei mehr als 10 der Wert 3. Gezählt werden dabei alle Entzündungszellen, deren Art soll aber zusätzlich notiert werden.

Der dritte Typ der akuten antikörpervermittelten Abstoßung zeigt das morphologische Bild einer schweren Arteritis. Zur Eingruppierung muss folglich "v3" des oben vorgestellten Scores "Arteritis der Intima" vorliegen.

Die beiden Kriterien "tubuläre Atrophie" ("tubular atrophy", "ct") und "interstitielle Fibrose" ("interstitial fibrosis", "ci") zeigen allgemeine chronische Veränderungen an. Die Gründe für das Auftreten von tubulärer Atrophie und interstitieller Fibrose sind vielfältig. Die Einordnung dieser Befunde hat sich im Laufe der Zeit jedoch gewandelt. Vor 1991 wurden sie pauschal der chronischen Abstoßung zugeordnet. Da aber nicht alle chronischen Veränderungen auf eine chronische Abstoßung zurückzuführen sind, wurde der Begriff "chronische Transplantat-Nephropathie" ("chronic allograft nephropathy", CAN) eingeführt. Mit diesem Term wurde dann auch die 5. Kategorie der Banff-Klassifikation von 1997 bezeichnet. Dies führte jedoch bald dazu, dass CAN als spezifische Erkrankung angesehen wurde. Um dies zu verhindern, wurde der Begriff CAN auf der Banff-Konferenz 2005 aus der Klassifikation gestrichen und schlicht durch "interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie", kurz IF/TA ersetzt. Der Grund für das Auftreten der IF/TA und damit die Einteilung in die Banff-Kategorien richtet sich jetzt nach den weiteren erhobenen Befunden. Zum einen kann die IF/TA ein Zeichen einer chronischen Antikörper-

vermittelten Abstoßung sein. Hierbei müssen gleichzeitig C4d-Ablagerungen an peritubulären Kapillaren und spenderspezifische Antikörper im Serum nachweisbar sein. In diesem Fall wird die Kategorie 2 - Antikörper-vermittelte Veränderungen - vergeben. Wenn durch andere Befunde ein spezifischer Grund für die IF/TA nachgewiesen ist, der nicht auf eine Abstoßung zurückzuführen ist, so wird die Kategorie 6 - Andere - vergeben. Beispiele sind hier unter anderem eine Calcineurininhibitor-Toxizität, chronischer Bluthochdruck oder eine länger bestehende Harnwegsobstruktion. Auch Virusinfektionen oder eine bakterielle Pyelonephritis können eine IF/TA verursachen. Wenn kein bestimmter Grund bekannt ist, so wird die Kategorie 5 - Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie - vergeben.

Ein Kriterium für chronische Veränderungen an den Nierengefäßen ist das "Criteria for Fibrous Intimal Thickening" ("cv"). Dazu wird die Einengung einer Arterie durch fibröse Verdickungen beurteilt. Wird das Lumen der Arterie um bis zu 25 % eingeengt, liegt "cv1" vor, bei 26-50 % "cv2" und bei einer Einengung von über 50 % "cv3". Das Vorliegen dieses Kriteriums ist ein Hinweis auf eine chronische, antikörpervermittelte Abstoßung, wenngleich die Veränderungen auch nicht spezifisch sind. Das gleichzeitige Vorhanden-sein von peritubulären C4d-Ablagerungen und zirkulierenden spenderspezifischen Antikörpern ist aber ausreichend, um die Diagnose zu stellen, die Einordnung erfolgt in diesem Falle in die Banff-Kategorie 2, Antikörpervermittelte Veränderungen, in der Untergruppe chronische antikörpervermittelte Abstoßung.

Ein weitaus spezifischeres Zeichen für eine chronische antikörpervermittelte Abstoßung ist die Transplantat-Glomerulopathie. "cg" steht dabei für das "Criteria for allograft glomerulopathy" und misst das Vorhandensein und die Ausbreitung von Doppelkonturen an den Basalmembranen der Glomeruli. Der erreichte Wert von "cg0" bis "cg3" richtet sich nach dem Anteil der betroffenen nicht sklerosierten Glomeruli. Auch dieses morphologische Kriterium ist zusammen mit den obengenannten Bedingungen ausreichend für die Diagnose einer chronischen Abstoßung.

Ein weiteres wichtiges, jedoch unspezifischeres Merkmal der Transplantat-Glomerulopathie ist eine Zunahme der mesangialen Matrix. Der Score "mm" misst als "Criteria for mesangial matrix increase" eine fibrotische Verbreiterung der mesangialen Matrix. Auch hier wird der Wert nach dem Anteil der betroffenen nicht sklerosierten Glomeruli vergeben. Dieses Kriterium wurde allerdings nicht in die Liste der Morphologien aufgenommen, die eine chronische antikörpervermittelte Abstoßung belegen.

Weitere Veränderungen, die eine chronische antikörpervermittelte Abstoßung bestätigen, sind interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie, wie oben schon beschrieben, sowie eine Aufspaltung der Basalmembran der peritubulären Kapillaren (peritubular capillaries basement membrane multilayering, PTCBMML). Für die PTCBMML wurde jedoch kein Banff-Kriterium eingeführt.

Das Kriterium "arterioläre Hyalinose" ("Criteria for arteriolar hyaline thickening", "ah") ist ein Marker für eine Schädigung durch Calcineurininhibitoren. Der Score wird dabei vergeben nach der

Anzahl der Arteriolen, die eine hyaline Verdickung aufweisen. Da die Reproduzierbarkeit des Scores jedoch gering ist, wird zurzeit ein alternatives Kriterium ("aah") getestet.

Um zu gewährleisten, dass die untersuchte Biopsie auch repräsentativ für das Nierengewebe ist, wurden außerdem drei Güteklassen (specimen adequacy) eingeführt. Diese richten sich nach der Anzahl der Glomeruli und der Arterien, die in dem Biopsiezylinder enthalten sind. Dabei wird die Klasse "ungenügend" (unsatisfactory) vergeben bei weniger als 7 Glomeruli und keiner Arterie, die Klasse "grenzwertig" (marginal) bei mehr als 7 Glomeruli und einer Arterie und die Klasse "ausreichend" (adequate) bei 10 oder mehr Glomeruli und mindestens zwei Arterien. Bei der Kodierung der Befunde ist die Güteklasse mit anzugeben.

1.5 Ziel der Arbeit

Die folgenden Analysen sollen zur Klärung der Frage beitragen, welche Faktoren die längerfristige Prognose einer Nierentransplantation bei Kindern beeinflussen. So sollen Anhaltspunkte geliefert werden, die es ermöglichen, den Verlauf besser abschätzen und gegebenenfalls das Therapieregime optimieren zu können.

Als Zielgröße sollen dabei vor allem histologische Befunde dienen, die in der Zeit nach der Transplantation erhoben wurden. Zuerst sollen dazu alle histologischen Merkmale, die bei der Begutachtung der Biopsien erhoben wurden, dargestellt werden, um einen Überblick zu geben, welche Befunde in Nierentransplantaten im Allgemeinen zu erwarten sind. Anschließend soll untersucht werden, inwieweit ein Größenunterschied zwischen Spender und Empfänger den histopathologischen Verlauf nach der Transplantation beeinflusst.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Dieser Arbeit zugrunde liegen alle pädiatrischen Patienten, die in dem Zeitraum von Januar 2005 bis Juli 2009 im Universitätsklinikum Essen nierentransplantiert wurden. Enthalten sind darin sowohl Patienten mit Lebendnierenspendern, als auch Patienten mit Nieren von verstorbenen Spendern. Von diesen 71 wurden 68 in der Zeit nach der Transplantation ein- oder mehrmals in der Kinderklinik des Universitätsklinikums Essen biopsiert. Zwei Patienten wurden auswärtig weiter betreut, bei einem anderen wurde das Organ wegen akuter Thrombosierung unmittelbar nach der Transplantation wieder explantiert. In den folgenden Auswertungen sind nur die 68 Patienten berücksichtigt, die in Essen biopsiert wurden und die nach der Transplantation auch von der Kinderklinik des Universitätsklinikums Essen betreut wurden.

Mit der Einspeisung der patientenbezogenen Daten in die elektronische Datenverarbeitung wurden diese anonymisiert. Die Einwilligung in die anonymisierte, wissenschaftlichen Weiterverwendung der Daten wurde von den Eltern der Patienten nach entsprechender Aufklärung bereits mit der Zustimmung zur Transplantation erteilt. Das Einverständnis für die Verwendung der Daten seitens der Klinik hat der Leiter der Kinderklinik II der Universitätskinderklinik, Herr Prof. Dr. Hoyer gegeben.

2.2 Biopsien

Vom Sommer 2005 an werden in der Universitätskinderklinik Essen bei allen Patienten, die nach einer Nierentransplantation dort betreut werden, Protokollbiopsien durchgeführt. Diese Nierenbiopsien werden routinemäßig 6 Monate nach der Transplantation angesetzt, unabhängig von der klinischen Beurteilung des Transplantates und seiner Funktion. Voraussetzungen für diesen Eingriff waren die Einwilligung des Patienten bzw. der Erziehungsberechtigten und ein klinisch stabiler Zustand des Patienten, der eine Biopsie in einer kurzen Sedierung erlaubt. Beides war bei allen Patienten gegeben. Außerdem werden bei klinischen oder laborchemischen Auffälligkeiten zusätzliche Nierenbiopsien durchgeführt. Sowohl diese indizierten Biopsien wie auch die Protokollbiopsien sind in die folgende Arbeit einbezogen.

2.3 Erhebung der pathologischen Befunde

Die pathologischen Befunde wurden zum Teil vom Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Essen, als auch vom Institut für Pathologie der Medizinischen Hochschule Hannover erhoben. Die Auswertung erfolgte dabei aber durchgängig unter der Leitung des selben Pathologen, der in der Zwischenzeit von Essen nach Hannover wechselte. In den Befunden enthalten ist neben kurzen klinischen Angaben und einer makroskopischen Angabe zum Umfang der Probe eine mikroskopisch-pathologische Beschreibung, die sich im Wesentlichen an den Kriterien der Banff-Klassifikation orientiert, aber auch weitere Aspekte enthält, z.B. zu Anzeichen von Virusinfektionen, Verkalkungen und toxischen Effekten. Des Weiteren wurden immunhistochemische Untersuchungen auf das Vorhandensein von C4d-Ablagerungen durchgeführt. Bei Bedarf wurde auch eine Immunhistochemie mit SV40-Färbung zum Nachweis von Polyomaviren angefertigt oder das Material mittels Silberfärbung untersucht.

2.4 Datenverarbeitung

Zur Aufbereitung der Daten wurden alle Merkmale, die sich aus den pathologischen Befunden ergaben, als Variablen in der Statistiksoftware PASW Statistics 18 (ehemals SPSS) erfasst. Ebenso

wurden dort spender- und patientenbezogene Daten, Daten zur Transplantation und zur Immunsuppression aufgenommen. Ausgehend davon wurden die histologischen Merkmale im Allgemeinen, als auch im Zusammenhang mit dem Größenverhältnis von Spender zu Empfänger untersucht. Die dazu gebildeten Gruppen sind weiter unten in einem eigenen Kapitel beschrieben. Alle Berechnungen und Graphiken wurden mit PASW Statistics 18 erstellt.

2.5 Statistik

Bei der Prüfung von Mittelwertshypothesen im Ergebnisteil wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben für homogene bzw. heterogene Varianzen angewandt. Das Signifikanzniveau wurde dabei auf $p < 0,05$ festgelegt. Mittelwerte sind, sofern nicht anders vermerkt, mit der Standardabweichung angegeben. Eine ANOVA wurde als univariate Varianzanalyse mit Zwischensubjekttest im gesättigten Modell durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenspezifische Daten

Das durchschnittliche Alter der Patienten bei der Transplantation lag bei 10,9 Jahren, wobei der jüngste Patient 1,9 und der älteste 23 Jahre alt war. Ab einem Alter von 18 Jahren zählen die Patienten zwar nicht mehr zu den pädiatrischen Patienten, wurden aber aufgrund der vorangegangenen Betreuung durch die Kinderklinik auch während und nach der Transplantation durch diese betreut. Insgesamt waren fünf Patienten bei der Transplantation 18 Jahre oder älter, wobei zwei Patienten 18 Jahre und die drei anderen 19, 20 und 23 Jahre alt waren. Der größere Anteil der Patienten ist männlichen Geschlechts (61,8 %). Während der Wartezeit auf ein Spenderorgan wurden der Großteil der Patienten dialysiert, der bevorzugte Dialysetyp war hierbei die Peritonealdialyse (PD, 59 %) vor der Hämodialyse (HD, 29 %). 8 Patienten (12 %) konnten präemptiv, also ohne vorhergehende Dialyse transplantiert werden. Der Mittelwert für die Dauer der Dialyse liegt für die 60 dialysierten Patienten bei 1,6 Jahren. Die längste zu verzeichnende Dialyse dauerte 4,8 Jahre. Die Mittelwerte für Körpergröße und -gewicht, den Body Mass Index (BMI) und die Körperoberfläche (KOF) sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Der mit Abstand häufigste Grund für das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz und damit der Indikation zur Nierentransplantation war eine angeborene Dysplasie der Nieren. Es folgen obstruktive Ursachen, wie Urethralklappen und die obstruktive Uropathie, vor der Nephronophktose und dem kongenitalen nephrotischen Syndrom. Als häufigste erworbene Ursache steht an fünfter Stelle der Grunderkrankungen das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS).

Tabelle 2: Patientenspezifische Daten

Geschlecht (m/w)	42 / 26
Alter bei der Transplantation (Jahre)	10,9 ±5,8
Körpergröße (cm)	131,6 ±30,6
Körpergewicht (kg)	33,3 ±18,0
Body Mass Index (kg/m ²)	17,5 ±2,9
Körperoberfläche (m ²)	1,1 ±0,4
Dialyse vor der Transplantation (HD / PD / keine)	20 / 40 / 8
Dauer der Dialyse (nur dialysierte Patienten, Jahre)	1,6 ±1,1
Grunderkrankung (N)	
Dysplasie	14
Urethralklappen / obstruktive Uropathie	8
Nephronophthie	6
Kongenitales nephrotisches Syndrom	5
HUS / atypisches HUS	5
Steroidresistentes nephrotisches Syndrom	3
p-ANCA Vaskulitis	3
IgA-Nephritis	3
Jeune-Syndrom	2
BOR-Syndrom	2
Alport-Syndrom	2
Vesiko-urethraler Reflux	2
ARPKD	2
Sonstige	11

HUS: Hämolytisch-urämisches Syndrom, p-ANCA: perinukleäre Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper, BOR-Syndrom: Branchio-oto-renales Syndrom, ARPKD: Autosomal-rezessive polyzystische Nierendegeneration

Da diese Studie die Transplantationen innerhalb eines Zeitraumes von etwa viereinhalb Jahren erfasst, ist die Nachbeobachtungszeit der einzelnen Patienten unterschiedlich lang. Der erste in die Studie aufgenommene Patient wurde so 61,4 Monate beobachtet, der letzte dagegen nur 7,4 Monate. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit lag bei 37,1 Monaten.

3.2 Spenderspezifische Daten

Das Alter des Spenders betrug im Mittel 32,5 Jahre, der jüngste Spender hatte das erste Lebensjahr noch nicht vollendet, der älteste war 53 Jahre alt. Die durchschnittlichen Maße der Spender waren 165,1 cm Körpergröße bei 67,1 kg Körpergewicht, wobei die Größe von 75 bis 200 cm variierte und das Gewicht von 9 bis 115 kg. In 53 Fällen (78 %) handelte es sich dabei um Organspenden von Verstorbenen (CAD) und in 15 Fällen (22 %) um Lebendspenden (LD). Bei den Lebendspenden war in 8 Fällen die Mutter die Spenderin, in 6 Fällen spendete der Vater das Organ. In einem Fall war der Spender nicht mit dem Empfänger verwandt.

Tabelle 3: Spenderspezifische Daten

Alter des Spenders (Jahre)	32,5 ±15,5
Körpergröße des Spenders (cm)	165,1 ±25,6
Körpergewicht des Spenders (kg)	67,1 ±24,2
Body Mass Index des Spenders (kg/m ²)	23,2 ±4,4
Körperoberfläche des Spenders (m ²)	1,7 ±0,5
Spendetyp (LD/CAD)	15 / 53

3.3 Daten der Transplantation

Die mittlere kalte Ischämiezeit (CIT) bei der Transplantation betrug 11,8 Stunden. In drei Fällen wurde dabei die maximal empfohlene Zeit von 24 Stunden überschritten. Die CIT betrug in diesen Fällen 25,0, 25,6 und 32,3 Stunden. Die HLA-Übereinstimmungen wurden für beide Allele der drei wichtigsten Loci A, B und DR überprüft und als Nicht-Übereinstimmung ("Mismatch") gezählt. Damit ergibt sich für den Locus A ein Mittelwert von 0,76/2 (38 %), für Locus B von 1,15/2 (57,5 %) und für Locus DR von 0,82/2 (41 %). In der Summe aller drei Loci erhält man so im Mittel 2,74/6 (45,7 %) Nicht-Übereinstimmungen bei jeder Transplantation.

Tabelle 4: Daten der Transplantation

Dauer der kalten Ischämie (Stunden)	11,8 ±6,6
HLA-Mismatch (Summe für die Loci A, B und DR)	2,74 ±1,36
Kreatinin im Serum bei Entlassung (mg/dl)	1,04 ±0,44
GFR nach Schwartz bei Entlassung (ml/min/1,73m ²)	75,9 ±17,7
Kreatinin i. S. ein Jahr nach der Transplantation (mg/dl)	1,28 ±0,52
GFR nach Schwartz ein Jahr nach der Transplantation (ml/min/1,73m ²)	64,5 ±15,7

Als weiterer Kennwert der Transplantation ist in Tabelle 4 das Kreatinin im Serum sowie die daraus nach Schwartz bestimmte und auf die Körperoberfläche normierte glomeruläre Filtrationsrate aufgeführt (GFR, nach: Schwartz, Gauthier 1985). Dieser Parameter wird sowohl bei der Entlassung aus dem Krankenhaus bestimmt, was die initiale Funktion des Nierentransplantates anzeigt, als auch bei der Kontrolluntersuchung nach einem Jahr ermittelt. Hier zeigte sich ein Abfall der GFR von 75,9 ml/min/1,73m² bei der Entlassung auf 64,5 ml/min/1,73m² nach einem Jahr. Dies ist ein Zeichen für die langsam zunehmende Verschlechterung der Organfunktion in der Zeit nach der Nierentransplantation.

3.4 Übersicht über die Biopsien

Bei den 68 Patienten, die in diese Arbeit eingeschlossen sind, wurden im Zeitraum vom 01. April 2005 bis zum 19. Februar 2010 insgesamt 125 Biopsien durchgeführt:

Tabelle 5: Anzahl der Biopsien pro Patient

	Patienten	Prozent
Eine Biopsie	36	52,9
Zwei Biopsien	18	26,5
Drei Biopsien	9	13,2
Vier Biopsien	2	2,9
Fünf Biopsien	1	1,5
Sechs Biopsien	1	1,5
Sieben Biopsien	1	1,5

Von den 125 Biopsien waren 46 Protokollbiopsien 6 Monate nach der Transplantation (36,8 %) und 79 klinisch indizierte Biopsien (63,2 %). Bei 34 Patienten war die Protokollbiopsie dabei die erste Biopsie. Bei weiteren 12 Patienten wurden vor der Protokollbiopsie zusätzlich 1 bis 4 indizierte Biopsien durchgeführt (Tabelle 6). Bei den restlichen 22 Patienten wurde zwar keine Protokollbiopsie durchgeführt, sie erhielten jedoch alle wegen klinischen Auffälligkeiten eine indizierte Biopsie, bevor oder während sie den Zeitpunkt für die Protokollbiopsie erreichten. In 8 Fällen lag diese indizierte Biopsie im Zeitraum 1. bis 3. Monat nach der Transplantation, also eher früh, und in 14 Fällen nach dem 3. Monat, also relativ eng um den Zeitpunkt der Protokollbiopsie. Offenbar hat sich dabei im Laufe der Zeit aber das Handlungsregime geändert. In den Jahren 2004-2006 wurde nach einer erfolgten frühen indizierten Biopsie unabhängig von deren Zeitpunkt lediglich in einem Fall eine zusätzliche Protokollbiopsie durchgeführt. Vom Frühjahr 2007 an

wurde dagegen in Fällen, in denen eine indizierte Biopsie innerhalb der ersten drei Monate nach der Transplantation durchgeführt wurde, die Protokollbiopsie nach 6 Monaten zusätzlich vorgenommen. Nur wenn eine indizierte Biopsie nach dem 3. Monat nach der Transplantation notwendig war, wurde auf die Protokollbiopsie verzichtet.

Tabelle 6: Laufnummer der Protokollbiopsien Anzahl

Die Protokollbiopsie war die	
- erste Biopsie	34
- zweite Biopsie	6
- dritte Biopsie	4
- vierte Biopsie	1
- fünfte Biopsie	1

Die indizierten Biopsien wurden in 56 Fällen aufgrund eines Kreatininanstiegs durchgeführt, 12 als Verlaufskontrolle, der Rest aus verschiedenen Gründen.

Tabelle 7: Grund der Biopsie Anzahl Prozent

Kreatininanstieg	56	44,8
Verlaufskontrolle	12	9,6
Initiale Nichtfunktion / Anurie / ATN	4	3,2
Kreatininstagnierung	3	2,4
Proteinurie	2	1,6
Abfall der Diurese	1	0,8
Atypisches HUS	1	0,8
Protokollbiopsie	46	36,8
Gesamt	125	100,0

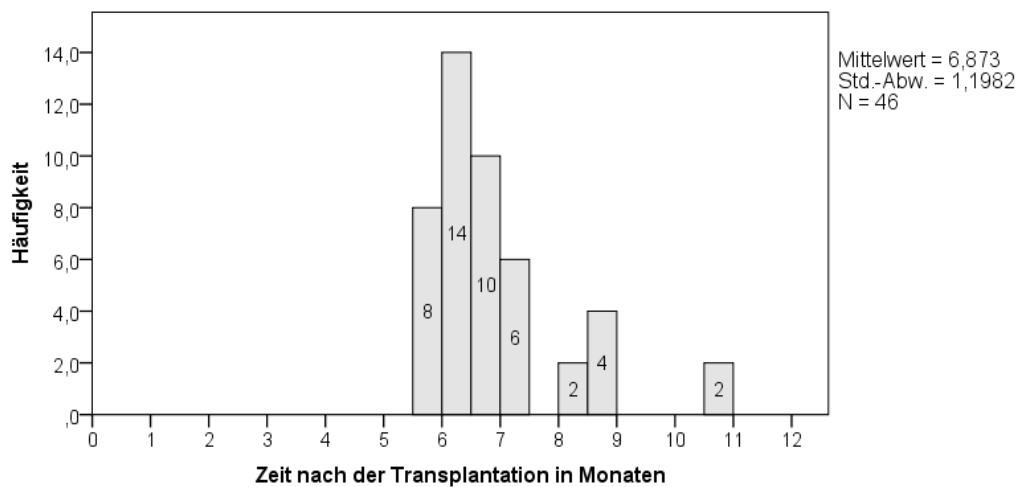
Von den 125 Biopsien, die befundet werden mussten, wurden 58 vom Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Essen untersucht und 67 vom Institut für Pathologie der Medizinischen Hochschule Hannover. Mit einer kurzen Zeit der Überschneidung wurden die Biopsien dabei bis zum Juni 2007 in Essen untersucht und danach in Hannover. In den Jahren 2008 bis 2010 wurden nur noch insgesamt 3 Biopsien in Essen befundet. Die Befundung wurde dabei jedoch durchgängig von dem selben Pathologen betreut, dieser wechselte 2007 von Essen an die Medizinische Hochschule Hannover.

Tabelle 8: Untersuchende Pathologie * Art der Biopsie

	Protokoll- biopsie	Indizierte Biopsie	Gesamt
Institut für Pathologie Essen	17	41	58
Institut für Pathologie Hannover	29	38	67
Gesamt	46	79	125

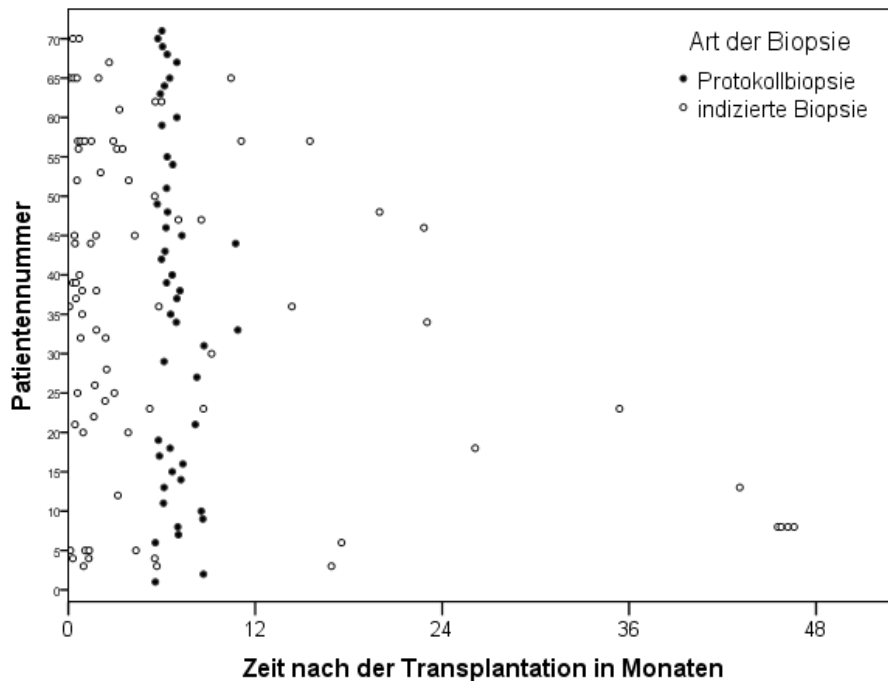
3.5 Zeitpunkte der Protokollbiopsien

Vorgesehen sind die Protokollbiopsien zum Zeitpunkt 6 Monate nach der Biopsie. Wie die nachfolgende Darstellung zeigt, sind die meisten Biopsien auch recht dicht um diesen Zeitpunkt herum vorgenommen worden: Von den 46 Protokollbiopsien wurden 24 (52,2 %) im 7. Monat nach der Transplantation durchgeführt, also im Monat nach dem vorgesehenen Zeitpunkt. In der Zeit zwei Wochen vor bis 6 Wochen nach dem optimalen Zeitpunkt, also in einem tolerierbaren Zeitraum, wurden 38 Protokollbiopsien (82,6 %) vorgenommen. Insgesamt wurden Protokollbiopsien vom 6. bis zum 11. Monat durchgeführt (Graphik 1), wobei sechs Protokollbiopsien im 9. und zwei im 11. Monat lagen. Die Gründe für die Verzögerungen bei diesen 8 Patienten sind hier nicht zu ermitteln. Mögliche Gründe wären beispielsweise eine Krankheit des Patienten zum optimalen Termin, die eine Biopsie unmöglich macht, eine vorangegangene indizierte Biopsie, welche die Protokollbiopsie nach hinten verschiebt, oder ein Aufschieben der Maßnahme durch den Patienten oder seine Eltern.



Graphik 1: Zeitpunkte der Protokollbiopsien

Eine Übersicht über alle Biopsien im zeitlichen Verlauf gibt die nachfolgende Graphik 2.



Graphik 2: Nierenbiopsien in der Übersicht: Protokollbiopsien (schwarzer Punkt) und indizierte Biopsien (weißer Punkt) sind für jeden einzelnen Patienten im zeitlichen Verlauf aufgetragen

Für manche der nachfolgenden Analysen, insbesondere bei der Untersuchung chronischer Veränderungen, ist ein konstanter Abstand der Biopsien zur Transplantation Voraussetzung. Daher wird hier eine Gruppe von Biopsien definiert, die in einem festen Zeitraum nach der Transplantation durchgeführt wurden. Neben den 46 Protokollbiopsien sind darin 7 indizierte Biopsien enthalten, die zwischen dem 6. und 9. Monat nach der Transplantation entnommen wurden. Diese 53 Biopsien werden im Folgenden als 6-Monats-Biopsien bezeichnet.

3.6 Qualität der Biopsien

Von den 125 Biopsien sind 57 (45,6 %) nach den Banff-Kriterien als "adequate" zu bezeichnen, 32 (25,6 %) als "marginal" und 36 (28,8 %) als "unsatisfactory".

Der Grund für eine nicht ausreichende Biopsie ist in den meisten Fällen eine zu geringe Anzahl der erfassten Glomeruli. Wie oben gezeigt, setzt sich die Qualität einer Biopsie aus den beiden Merkmalen "Anzahl der erfassten Glomeruli" und "Anzahl der erfassten Arterien" zusammen. Um als "ausreichend" zu gelten, müssen 10 oder mehr Glomeruli und 2 oder mehr Arterien in dem Präparat enthalten sein. In den vorliegenden Biopsien waren jedoch nur in 64 Fällen (51,2 %) 10

oder mehr Glomeruli erfasst - zwei oder mehr Arterien waren dagegen in 108 Biopsien (86,4 %) enthalten.

Tabelle 9: Arterielle Gefäße * Anzahl der Glomeruli

	Anzahl der Glomeruli			Gesamt
	0 bis 6	7 bis 9	10 oder mehr	
nur Arteriolen erfasst	7	1	5	13
eine Arterie erfasst	1	1	2	4
2 oder mehr Arterien erfasst	22	29	57	108
Gesamt	30	31	64	125

Qualität der Biopsien: hellgrau: "unsatisfactory" grau: "marginal"
 dunkelgrau: "adequate"

Die Kreuztabelle zeigt außerdem, dass 51 Biopsien nicht als "ausreichend" gewertet werden können, weil trotz ausreichender Gefäßdarstellung keine 10 Glomeruli erfasst sind, jedoch nur 7 Biopsien genügend Glomeruli, aber zu wenig Gefäße aufweisen. Insgesamt 10 Biopsien sind in beiden Kategorien ungenügend. Die Aussagen zur Gefäßsituation sind nur bedingt aussagekräftig, da in den Befunden oft nur von "präglomerulären Gefäßästen" die Rede ist. Abweichend von der Banff-Klassifikation war in 122 Biopsien (97,6 %) dennoch genügend Material vorhanden, um eine Abstoßungsdiagnostik durchführen zu können. Nur in 3 Fällen war dies nicht sinnvoll möglich, da in zwei Fällen nur Nierenmark in der Biopsie enthalten war und in einem Fall das Gewebe zu 90 % nekrotisch war.

3.7 Allgemeine Betrachtung der Befunde

Im Folgenden werden die Befunde in den Biopsien für jedes histologische Merkmal einzeln dargestellt. Die drei oben erwähnten Biopsien, bei denen eine Befundung nicht möglich war, werden dabei nicht berücksichtigt, so dass in diese Auswertung 122 Biopsien einbezogen sind.

3.7.1 Merkmale akuter Abstoßungen

3.7.1.1 Akute T-Zell-vermittelte Abstoßungen

Akute T-Zell-vermittelte Abstoßungen werden wie oben gezeigt über die drei Kriterien Tubulitis, interstitielle Entzündung und Arteritis diagnostiziert.

Tubulitis: In den 122 ausgewerteten Biopsien wurden in 37 Fällen mononukleäre Zellen in den Tubuli gefunden und damit eine Tubulitis diagnostiziert. Am häufigsten war dabei die geringste Ausprägung "t1" vertreten. Bei den Protokollbiopsien war die Ausprägung deutlich schwächer, hier kam nur "t1" vor.

Tabelle 10: Criteria for tubulitis "t"

	Alle Biopsien		Protokollbiopsien	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
t0 - no mononuclear cells in tubules	85	69,7	41	89,1
t1 - foci with 1 to 4 cells	21	17,2	5	10,9
t2 - foci with 5 to 10 cells	9	7,4	0	0,0
t3 - foci with >10 cells	7	5,7	0	0,0

Interstitielle Entzündung: Eine interstitielle Entzündung wurde in 38 Fällen diagnostiziert, die Ausprägung war dabei ähnlich wie bei der Tubulitis. Auch hier waren die Protokollbiopsien deutlich schwächer betroffen.

Tabelle 11: Criteria for interstitial inflammation "i"

	Alle Biopsien		Protokollbiopsien	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
i0 - no or trivial inflammation	84	68,9	42	91,3
i1 - 10 to 25% of parenchyma inflamed	16	13,1	4	8,7
i2 - 26 to 50% of parenchyma inflamed	11	9,0	0	0,0
i3 - more than 50% of parenchyma inflamed	11	9,0	0	0,0

Arteritis: Im Vergleich zu den beiden anderen Merkmalen akuter Abstoßungen trat eine Arteritis deutlich seltener auf. Insgesamt 117 der 122 Biopsien zeigten hierbei keinen Befund, nur in 3 Fällen war eine Arteritis zu beobachten. Innerhalb der Protokollbiopsien kam keine Arteritis vor.

Tabelle 12: Criteria for intimal arteritis "v"

	Alle Biopsien		Protokollbiopsien	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
v0 - no arteritis	117	95,9	122	100,0
v1 - mild arteritis	3	2,5	0	0,0
v2 - severe arteritis	1	0,8	0	0,0
v3 - transmural arteritis	1	0,8	0	0,0

Mit diesen drei Kriterien ergibt sich nun der Grad der akuten zellulären Abstoßung aus der Banff-Klassifikation. Aus der folgenden Tabelle geht hervor, dass insgesamt 32 Biopsien die Kriterien von Tubulitis und interstitieller Entzündung erfüllen, um eine Abstoßung oder einen Borderlinebefund diagnostizieren zu können.

Tabelle 13: Tubulitis "t" * interstitial inflammation "i"

		interstitial inflammation "i"				Gesamt
		i0	i1	i2	i3	
tubulitis "t"	t0	79	4	2	0	85
	t1	5	9	3	4	21
	t2	0	3	4	2	9
	t3	0	0	2	5	7
	Gesamt	84	16	11	11	122

Abstoßung nach der Banff-Klassifikation: hellgrau: "Borderline"

grau: "Banff IA" dunkelgrau: "Banff IB"

Dabei erfüllten insgesamt 19 Biopsien in den Kategorien "tubulitis" und "interstitial inflammation" die Banff-Kriterien für eine Borderline-Abstoßung (hellgrauer Bereich). Dennoch wurde nur bei 11 eine Borderline-Abstoßung diagnostiziert. Drei wurden wegen einer zusätzlich vorliegenden Arteritis (intimal arteritis "v1" bzw. "v3") als Banff IIA bzw. Banff III eingestuft und bei fünf wurden die Infiltrate wegen weiterer histologischer Befunde als Polyomavirus-Nephropathie

gewertet. 6 Biopsien erfüllen die Kriterien für eine Abstoßung Banff IA (grauer Bereich). Sie sind alle auch als solche eingestuft. Von den 7 Biopsien, welche die Kriterien für eine Abstoßung Banff IB erfüllen (dunkelgrauer Bereich), wurden 6 als solche eingestuft. Eine Biopsie wurde wegen einer zusätzlich vorliegenden Arteritis ("v2") als Banff IIB eingestuft.

Das Kriterium Arteritis ("v") ist alleine ausreichend für die Diagnose der akuten Abstoßung Grad IIA, IIB und III. Die fünf Biopsien mit diesem Merkmal wurden auch entsprechend zugeteilt, dreimal als Grad IIA und je einmal als Grad IIB und III.

Damit ergibt sich eine Gesamtzahl von akuten Abstoßungen wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. Von allen Abstoßungen wurde nur ein Borderline-Befund bei einer Protokollbiopsie festgestellt.

Tabelle 14: Akute zelluläre Abstoßung * Art der Biopsie

		Protokoll- Biopsie	Indizierte Biopsie	Gesamt
Akute zelluläre Abstoßung	keine	45	49	94
	Borderline	1	10	11
	Banff Grad IA	0	6	6
	Banff Grad IB	0	6	6
	Banff Grad IIA	0	3	3
	Banff Grad IIB	0	1	1
	Banff Grad III	0	1	1
	Gesamt	46	76	122

Diese 28 Befunde von akuten zellulären Abstoßungen verteilen sich folgendermaßen auf die 68 Patienten:

Tabelle 15: Akute zelluläre Abstoßung * Anzahl der Patienten

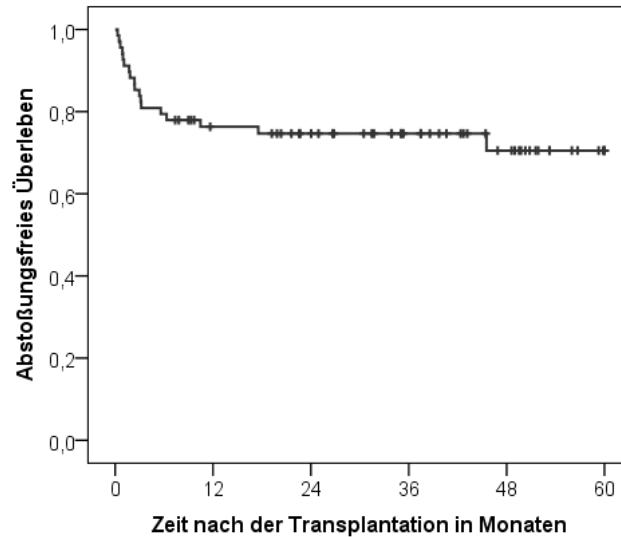
Patienten mit einzelnen Befunden	Patienten
Borderline-Befund	6 ¹
Banff Grad IA	5
Banff Grad IB	2
Banff Grad IIA	1 ²
Banff Grad IIB	0
Banff Grad III	1
Patienten mit verschiedenen Befunden	
Borderline-Befund und anschließend Grad IIA	1
Zweimal Banff Grad IB, dann Grad IA und anschließend wieder Grad IB	1
Banff Grad IB, dann Grad IIB und anschließend mehrfach Borderline	1

¹ davon ein Patient mit zweimaligem Borderline-Befund innerhalb von 11 Tagen

² davon ein Patient mit zweimaligem Grad IIA innerhalb von 6 Tagen

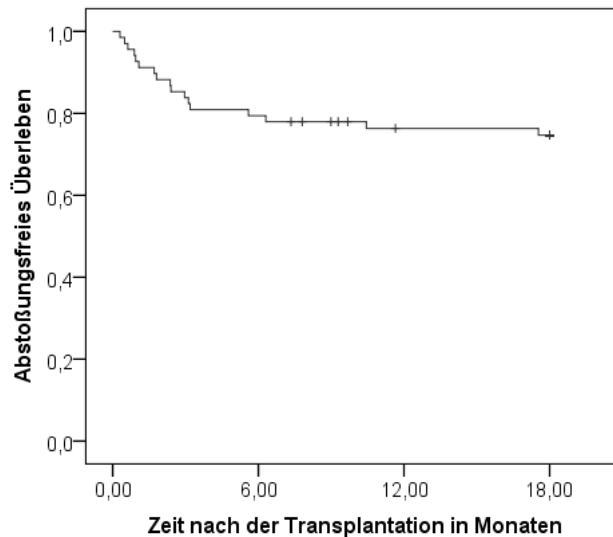
Die akuten zellvermittelten Abstoßungen verteilen sich also auf 18 Patienten. Eine weitere Übersicht über die Abstoßungen im zeitlichen Verlauf ist im Anhang zu finden (Kapitel 7.3 Abstoßungsreaktionen in der Übersicht).

Die folgende Graphik zeigt das abstoßungsfreie Überleben der Patienten, dargestellt als Kaplan-Meier-Kurve. Diese Darstellung umfasst die ersten fünf Jahre nach der Transplantation. Es wurden jedoch nur zwei Patienten über die vollen 60 Monate verfolgt, bei den meisten war die Beobachtungszeit geringer. Diese sind in der Graphik zum jeweiligen Zeitpunkt zensiert.



Graphik 3: Kaplan-Meier-Kurve für das abstoßungsfreies Überleben für die ersten 5 Jahre nach Transplantation

Da der Verlauf der Kurve im hinteren Bereich aufgrund der vielen ausscheidenden Patienten nicht zwangsläufig die Realität widerspiegelt, ist es sinnvoller, die Betrachtung auf die ersten 18 Monate zu beschränken. In dieser Zeit waren 17 der 18 festgestellten Abstoßungen zu beobachten. Gleichzeitig ist die Menge der Patienten, die aus der Beobachtung ausschieden, gering.



Graphik 4: Kaplan-Meier-Kurve für das abstoßungsfreies Überleben für die ersten 1,5 Jahre nach Transplantation

Diese Graphik zeigt, dass die meisten erstmals auftretenden Abstoßungen innerhalb der ersten vier Monate nach der Transplantation stattfanden. In dieser Zeit erlitten ca. 20 % der Patienten erstmalig eine Abstoßung. Anschließend nahm die Rate stark ab, sodass die Kurve für das abstoßungsfreies Überleben auf einem Niveau von 0,7-0,8 deutlich abflacht.

3.7.1.2 Akute antikörpervermittelte Abstoßungen

Hinweise auf akute antikörpervermittelte Abstoßungen können wie oben beschrieben die Merkmale Glomerulitis und peritubuläre Kapillaritis sein, jeweils in Verbindung mit dem Nachweis von C4d-Ablagerungen oder von spenderspezifischen Antikörpern.

Glomerulitis: Dieser Score für entzündliche Veränderungen der Glomeruli war nur in einer indizierten Biopsie mit der Ausprägung "g1" zu finden. In diesem einen Fall wurden keine C4d-Ablagerungen nachgewiesen, es wurde also keine antikörpervermittelte Abstoßung vermutet. Es waren jedoch Kriterien vorhanden, die zur Diagnose einer akuten zellvermittelten Abstoßung führten (Banff IIA). Die Glomerulitis wurde als Ausdruck einer ebenfalls vorliegenden thrombotischen Mikroangiopathie gesehen.

Tabelle 16: Criteria for the early type of allograft glomerulitis "g"

	Anzahl	Prozent
g0 - no glomerulitis	121	99,2
g1 - glomerulitis in < 25% of glomeruli	1	0,8
g2 - glomerulitis in 26 to 75% of glomeruli	0	0,0
g3 - glomerulitis in > 75% of glomeruli	0	0,0

Peritubuläre Kapillaritis: Dieses "criteria for peritubular capillaritis", "ptc", war in den Biopsien ebenfalls nicht häufig vorhanden. Nur zwei Biopsien (1,6 %) wiesen bis zu vier Entzündungszellen in mehr als 10 % der kortikalen peritubulären Kapillaren auf und erhielten so den Score "ptc1", der Wert "ptc2" für 5 bis 10 Entzündungszellen wurde bei vier Biopsien (3,3 %) vergeben.

Tabelle 17: Criteria for peritubular capillaritis "ptc"

	Anzahl	Prozent
ptc0 - no significant cortical ptc	116	95,1
ptc1 - >10% of cortical peritubular capillaries with capillaritis, max 3 to 4 luminal inflammatory cells	2	1,6
ptc2 - >10% of cortical peritubular capillaries with capillaritis, max 5 to 10 luminal inflammatory cells	4	3,3
ptc3 - >10% of cortical peritubular capillaries with capillaritis, >10 luminal inflammatory cells	0	0,0

Da die peritubuläre Kapillaritis als Merkmal einer humoralen, also Antikörper-vermittelten Abstoßung dient, muss das Auftreten von "ptc" in Bezug auf peritubuläre C4d-Ablagerungen, wie auch auf das Auftreten humoraler Abstoßungen selber untersucht werden. Wie die folgende Tabelle zeigt, hatten 4 der 6 Biopsien mit Kapillaritis ebenfalls eine peritubuläre Ablagerung von C4d, zwei davon sogar über 10-50 %. Eine Assoziation zwischen peritubulärer Kapillaritis und C4d-Ablagerungen scheint sich hier also zu bestätigen, statistische Aussagen sind aufgrund der geringen Fallzahl jedoch nicht möglich.

Tabelle 18: Peritubular capillaritis * C4d-Ablagerung peritubulär

		C4d-Ablagerung peritubulär				
		0 %	< 10 %	10 - 50 %	> 50 %	Gesamt
peritubular	ptc0	110	2	4	0	116
capillaritis	ptc1	2	0	0	0	2
"ptc"	ptc2	0	2	2	0	4
	ptc3	0	0	0	0	0
	Gesamt	112	4	6	0	122

Die einzige diagnostizierte humorale Abstoßung unter den 122 Biopsien wies den Score "ptc2" auf, wie die folgende Tabelle zeigt. Bei dem betroffenen Patient war außerdem eine peritubuläre C4d-Ablagerung von 10-50 % nachzuweisen. Die Abstoßung wurde 10 Monate nach der Transplantation festgestellt, gleichzeitig wurde in dieser Biopsie auch eine akute zellvermittelte Abstoßung vom Typ Banff III diagnostiziert. In einer Biopsie, die unmittelbar nach der Transplantation durchgeführt wurde, war bei diesem Patienten ebenfalls schon eine C4d-Ablagerung von 10-50 % gefunden worden, es lag jedoch der Score "ptc0" vor und es wurde auch nur der Verdacht auf eine antikörpervermittelte Abstoßung geäußert.

Bei einem anderen Patienten mit dem Wert "ptc2" lag eine C4d-Ablagerung nur in bis zu 10 % der peritubulären Kapillaren vor. Hier wurde ebenfalls der Verdacht auf eine humorale Abstoßung gestellt. Bei diesem Patienten wurden innerhalb von 3 Monaten vor dieser Biopsie schon zwei weitere Biopsien vorgenommen, die weder eine peritubuläre Kapillaritis noch eine C4d-Ablagerung in peritubulären Kapillaren aufwiesen. Da solche Ablagerungen aber glomerulär vorlagen, wurde immerhin eine serologische Kontrolle empfohlen.

Die beiden anderen Biopsien mit "ptc2" stammen von dem selben Patienten und wurden innerhalb eines Monats durchgeführt, 45 Monate nach der Transplantation. In der ersten Biopsie wurden C4d-Ablagerungen in bis zu 10 % der peritubulären Kapillaren gefunden, in der zweiten in 10-

50 %. In der ersten Biopsie wurde daher kein Anhalt für eine humorale Abstoßung festgestellt, bei der zweiten wurde dagegen eine serologische Kontrolle empfohlen.

Weiterhin gab es zwei Fälle mit leichter Kapillaritis ("ptc1"), die beide von dem selben Patienten stammen. Da hier jedoch keine C4d-Ablagerungen nachgewiesen werden konnten, war ein Verdacht auf eine humorale Abstoßung auch nicht gerechtfertigt.

Außerdem gab es zwei Fälle bei zwei Patienten, in denen eine serologische Kontrolle empfohlen wurde, obwohl sie keine peritubuläre Kapillaritis aufwiesen. Hier lag jedoch eine C4d-Ablagerung in 10-50 % der peritubulären Kapillaren vor.

Tabelle 19: Peritubular capillaritis * Akute humorale Abstoßung

		Akute humorale Abstoßung				
		keine	serol. Kontrolle empfohlen	V.a. humorale Abstoßung	humorale Abstoßung	Gesamt
peritubular	ptc0	111	4	1	0	116
capillaritis	ptc1	2	0	0	0	2
"ptc"	ptc2	1	1	1	1	4
	ptc3	0	0	0	0	0
	Gesamt	114	5	2	1	122

Wichtig für die Beurteilung akuter antikörpervermittelter Abstoßungen ist auch das Vorliegen von spenderspezifischen Antikörpern im Serum. Da diese Informationen bei der pathologischen Untersuchung aber nicht unbedingt vorliegen, sind sie in die Analyse hier auch nicht mit einbezogen. In neueren Untersuchungen zeigt sich jedoch, dass der Nachweis von spenderspezifischen Antikörper eine höhere Sensitivität für die Diagnose einer antikörpervermittelten Abstoßung hat als die C4d-Bestimmung (Monteverde et al. 2015) und zudem mit einer schlechteren Langzeitprognose assoziiert ist (Kim et al. 2014).

3.7.2 Merkmale chronischer Veränderungen

Wesentlich häufiger als die Anzeichen akuter Abstoßungen waren die Merkmale, die chronische Veränderungen anzeigen. An erster Stelle stehen hier die interstitielle Fibrose ("ci") und die Tubulusatrophie ("ct"), deren Auftreten jedoch auf verschiedene Ursachen zurückzuführen ist. Aber auch fibröse Verdickungen der Intima ("cv") und Veränderungen an den Glomeruli ("mm" und "cg"), die auf eine chronische Abstoßung hindeuten, waren teilweise in den Biopsien zu finden.

Interstitielle Fibrose: Insgesamt waren nur 74 Biopsien (60,7 %) nicht oder nur geringfügig von interstitieller Fibrose betroffen. 25 Fälle (20,5 %) zeigten dagegen eine Fibrose in 6 bis 25 % des Kortex und erhielten den Score "ci1". 17 Fälle (13,9 %) waren stärker betroffen und wurden als "ci2" eingeteilt. In 6 Fällen war mehr als die Hälfte der Rindenfläche fibrosiert. Diese Biopsien erhielten den Score "ci3".

Tabelle 20: Criteria for interstitial fibrosis (IF) "ci"

	Alle Biopsien		Protokollbiopsien	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
ci0 - IF in up to 5% of cortical area	74	60,7	27	58,7
ci1 - IF in 6 to 25% of cortical area	25	20,5	11	23,9
ci2 - IF in 26 to 50% of cortical area	17	13,9	4	8,7
ci3 - IF in more than 50% of cortical area	6	4,9	4	8,7

Bei den Protokollbiopsien war die Verteilung der Schweregrade ähnlich verteilt.

Tubulusatrophie: Den Wert "ct0" für "keine Tubulusatrophie" erhielten nur 36 Biopsien (29,5 %). In 64 Fällen (51,2 %) wurde dagegen der Score "ct1" vergeben - es wurde also eine Tubulusatrophie in bis zu 25 Prozent der kortikalen Tubuli gefunden. "ct2" trat in 17 Fällen (13,9 %) auf und "ct3" in 5 Fällen (4,1 %).

Tabelle 21: Criteria for tubular atrophy (TA)"ct"

	Alle Biopsien		Protokollbiopsien	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
ct0 - no tubular atrophy	36	29,5	10	21,7
ct1 - TA in up to 25% of cortical tubules	64	52,5	28	60,9
ct2 - TA in 26 to 50% of cortical tubules	17	13,9	5	10,9
ct3 - TA in > 50% of cortical tubules	5	4,1	3	6,5

In den Protokollbiopsien war eher eine stärkere Ausprägung der Atrophie festzustellen, hier zeigten nur 21,7 % der Biopsien keine Atrophie der Tubuli. Anders ausgedrückt waren nach sechs Monaten nahezu 80 % der Biopsien von einer Tubulusatrophie betroffen.

Aus der Kombination beider Kriterien ergibt sich das Maß für die chronischen Veränderungen, kurz IF/TA (interstitial fibrosis/tubular atrophy) genannt. Der höhere Wert der beiden Kriterien gibt hierbei den Grad der IF/TA an.

Die nachfolgende Tabelle 22 zeigt die Häufigkeiten von "keine IF/TA" (weiße Felder), "geringe IF/TA" (hellgraue Felder), "mittlere IF/TA" (graue Felder) und "schwere IF/TA" (dunkelgraue Felder). Es ergeben sich damit 35 Fälle ohne IF/TA, 63 mit geringer, 18 mit mittlerer und 6 mit schwerer.

Tabelle 22: Tubular atrophy "ct" * interstitial fibrosis "ci"

		interstitial fibrosis "ci"				Gesamt
		ci0	ci1	ci2	ci3	
tubular atrophy "ct"	ct0	35	1	0	0	36
	ct1	38	24	1	1	64
	ct2	1	0	16	0	17
	ct3	0	0	0	5	5
	Gesamt	74	25	17	6	122

Grad der IF/TA: hellgrau: "geringe IF/TA" grau: "mittlere IF/TA"

dunkelgrau: "schwere IF/TA"

Die Kreuztabelle zeigt außerdem, dass die Werte von "ci" und "ct" gut miteinander korrelieren, d.h. in einer Biopsie meistens für beide Kriterien der gleiche Wert vorliegt. Eine Ausnahme bilden hier jedoch die 38 Fälle, die "ct1" und "ci0" erhielten. Eine Erklärung dafür könnte aber sein, dass "ci1" erst ab einer betroffenen Fläche von 5 Prozent vergeben wird, "ct1" dagegen schon beim ersten Auftreten. Wenn interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie also vorhanden sind, aber weniger als 5 Prozent der Kortexfläche einnehmen, wird demnach "ct1" und "ci0" vergeben.

Hinweise auf eine chronische antikörpervermittelte Abstoßung liefern die drei Kriterien fibröse Verdickung der Intima, Transplantat-Glomerulopathie und, weniger spezifisch, Zunahme der mesangialen Matrix.

Fibröse Verdickung der Intima: Das Merkmal, das chronische Veränderungen an den Nierengefäßen anzeigt, ist das "Criteria for Fibrous Intimal Thickening" ("cv"). Es war in den Biopsien allerdings weit weniger ausgeprägt, als die beiden Kriterien für allgemeine chronische Veränderungen, "ci" und "ct". Insgesamt wurden in 93 Fällen (76,2 %) keine chronischen Veränderungen der Nierengefäße festgestellt. In 25 Fällen (20,5 %) war das Lumen der Arterie um

bis zu 25 Prozent eingengt, es wurde also "cv1" vergeben. In 4 Fällen (3,3 %) war das Lumen bis zur Hälfte verlegt, hier wurde entsprechend "cv2" festgestellt. Der Score "cv3" wurde nicht vergeben.

Tabelle 23: Criteria for fibrous intimal thickening "cv"

	Alle Biopsien		Protokollbiopsien	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
cv0 - no chronic vascular changes	93	76,2	36	78,3
cv1 - vasc. narrowing up to 25% luminal area	25	20,5	7	15,2
cv2 - vasc. narrowing 26 to 50% luminal area	4	3,3	3	6,5
cv3 - vasc. narrowing > 50% luminal area	0	0,0	0	0,0

In der Gruppe der Protokollbiopsien zeigt sich eine ähnliche Verteilung der Merkmalsausprägung. Insgesamt waren 21,7 % der Protokollbiopsien von chronischen Veränderungen der Gefäße betroffen.

Auffällig ist, dass mit Zunahme der allgemeinen chronischen Veränderungen, gemessen als IF/TA, auch die chronischen Veränderungen an den Gefäßen zunehmen. Der Anteil der Biopsien, die mindestens "cv1" aufweisen, steigt von 14,3 % bei "keine IF/TA" über 27,0 % bei leichter IF/TA auf 33,3 % bei "mittlerer IF/TA". Nur in den 6 Fällen mit schwerer IF/TA sind interessanterweise nur in einem Fall leichte chronische Veränderungen an den Gefäßen zu finden.

Tabelle 24: Fibröse Intimaverdickung "cv" * Chronische Veränderungen

Intima- verdickung "cv"		Chronische Veränderungen				Gesamt
		keine	leichte IF/TA	mittlere IF/TA	schwere IF/TA	
cv0	Anzahl	30	46	12	5	93
	% der Spalte	85,7 %	73,0 %	66,7 %	83,3 %	76,2 %
cv1	Anzahl	4	16	4	1	25
	% der Spalte	11,4 %	25,4 %	22,2 %	16,7 %	20,5 %
cv2	Anzahl	1	1	2	0	4
	% der Spalte	2,9 %	1,6 %	11,1 %	0,0 %	3,3 %
Gesamt	Anzahl	35	63	18	6	122
	% der Spalte	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Transplantat-Glomerulopathie und Zunahme der mesangialen Matrix: Diese beiden Kriterien sind nur selten zu finden. Das "Criteria for mesangial matrix increase", "mm", war lediglich in 3 Biopsien nachweisbar, darunter keine Protokollbiopsie.

Tabelle 25: Criteria for mesangial matrix increase "mm"

	Anzahl	Prozent
mm0 - no mesangial matrix increase	119	97,5
mm1 - < 25% of nonsclerotic glom. affected	3	2,5
mm2 - 26 - 50% of nonsclerotic glom. affected	0	0,0
mm3 - > 50% of nonsclerotic glom. affected	0	0,0

Das "criteria for allograft glomerulopathy", "cg", war in den untersuchten Biopsien nicht zu beobachten.

Ein weiteres Merkmal chronischer Veränderungen ist die Anzahl der in den Biopsien vorhandenen global sklerosierten Glomeruli: Hier lässt sich der Anteil der sklerosierten Glomeruli an den insgesamt in der Biopsie vorhandenen in Prozent angeben. Von den 53 Biopsien, die 6 Monate nach der Transplantation vorgenommen wurden, waren 12 (22,6 %) von einer solchen Glomerulosklerose betroffen, die restlichen 41 (77,4 %) waren frei davon. Der Anteil an sklerosierten Glomeruli lag dabei zwischen 4 und 50 %. Für die Gruppe der 6-Monats-Biopsien ergibt sich daraus ein Mittelwert von $3,1 \pm 8,3$ %. Bei allen 122 Biopsien liegt dieser Wert mit $3,5 \pm 8,7$ % nur unbedeutend höher. Um dieses Merkmal der weiteren Analyse besser zugänglich zu machen, wird es ähnlich den Banff-Kriterien mit einem Score von 0 - 3 versehen, wobei der Wert 0 für einen Anteil von 0 % steht, 1 für < 15 %, 2 für 15 – 50 % und 3 für > 50 %. Diese Einteilung wurde bereits von Naesens et al. 2007 praktiziert (Naesens et al. 2007). Mit dieser Einteilung ergibt sich insgesamt folgendes Bild:

Tabelle 26: Global sklerosierte Glomeruli

	Anzahl	Prozent
0 - 0 % der Glomeruli global sklerosiert	94	77,0
1 - < 15 % der Glomeruli global sklerosiert	19	15,6
2 - 15 - 50 % der Glomeruli global sklerosiert	9	7,4
3 - > 50 % der Glomeruli global sklerosiert	0	0,0

Um die gesamten chronischen Veränderungen im Allgemeinen wiederzugeben, ist ein Index entwickelt worden, der chronische Schäden des Transplantates beschreibt. Dieser sogenannte "chronic allograft damage index" (CADI) wurde bereits 1992 von Isoniemi beschrieben (Isoniemi et al. 1992) und ist mehrfach in der Literatur verwendet worden (Naesens et al. 2007; Qvist et al. 2000). Gebildet wird der CADI durch die Addition der sechs Kriterien tubuläre Atrophie, interstitielle Fibrose, Zunahme der mesangialen Matrix, Verdickung der Intima, interstitielle Entzündung und Sklerose der Glomeruli. Der so entstandene Index hat also einen Wertebereich von 0 bis 18.

Auf die 122 Biopsien angewendet ergibt sich so ein Mittelwert des CADI von $2,74 \pm 2,18$, wobei Werte von 0 bis 9 vorkommen. In der Gruppe der 6-Monats-Biopsien liegt der Mittelwert bei $2,49 \pm 2,03$, ist also etwas geringer. Die Spannweite reicht hier von 0 bis 8.

3.7.3 Weitere histologische Merkmale

Arterioläre Hyalinose: Häufiger ist dagegen das Merkmal arterioläre Hyalinose vertreten ("Criteria for arteriolar hyaline thickening", "ah"), das ein Kriterium für eine Nierenschädigung durch Calcineurininhibitoren (CNI) sein soll. Bei den vorliegenden Biopsien wurde in 90 Fällen (73,8 %) keine Hyalinose gefunden. In 24 Fällen (19,7 %) lag eine milde Hyalinose vor und in 8 Fällen (6,6 %) eine mäßige. Eine schwere Hyalinose wurde nicht beobachtet.

In der Gruppe der Protokollbiopsien war die Ausprägung etwas geringer, insgesamt waren nur 19,6 % betroffen.

Tabelle 27: Criteria for arteriolar hyaline thickening "ah"

	Alle Biopsien		Protokollbiopsien	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
ah0 - no hyaline thickening	90	73,8	37	80,4
ah1 - mild hyaline thickening in one arteriole	24	19,7	7	15,2
ah2 - moderate hyaline thickening in more than one arteriole	8	6,6	2	4,3
ah3 - severe hyaline thickening in many arterioles	0	0,0	0	0,0

Wie die folgende Tabelle zeigt, ist ein Zusammenhang von Hyalinose und CNI-Toxizität hier nicht zu belegen. Die Biopsien, in denen eine CNI-Toxizität mittels anderer Kriterien, wie isometrische tubuläre Vakuolen und streifige Fibrose, diagnostiziert worden ist, weisen keinen höheren Anteil an arteriolären Hyalinosen auf. Wenn man die Fälle zusammenrechnet, ergibt sich folgendes Bild:

Von den 20 Fällen mit CNI-Toxizität weisen 5, also 25 % eine Hyalinose auf, von den 102 Fällen ohne CNI-Toxizität weisen 27, also 26,5 % eine Hyalinose auf.

Tabelle 28: Arteriolar hyaline thickening "ah" * CNI-Toxizität

Arteriolar hyaline thickening "ah"		keine CNI-Toxizität	geringe CNI-Toxizität	mäßige CNI-Toxizität	Gesamt
ah0	Anzahl	75	7	8	90
	% der Spalte	73,5 %	70,0 %	80,0 %	73,8 %
ah1	Anzahl	20	3	1	24
	% der Spalte	19,6 %	30,0 %	10,0 %	19,7 %
ah2	Anzahl	7	0	1	8
	% der Spalte	6,9 %	0,0 %	10,0 %	6,6 %
Gesamt	Anzahl	102	10	10	122
	% der Spalte	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Neben der arteriolen Hyalinose liefern eine streifige Fibrose des Präparates sowie das Vorkommen von isometrischen Vakuolen in den Tubuluszellen weitere Hinweise auf das Vorliegen einer CNI-Toxizität. In den 122 untersuchten Biopsien war in 4 Fällen (3,3 %) eine streifige Fibrose zu beobachten. Isometrische Vakuolen traten in 13 Fällen (10,7 %) auf.

Die beiden folgenden Kreuztabellen zeigen, dass beim Vorliegen einer streifigen Fibrose auch immer eine CNI-Toxizität diagnostiziert wurde, in einem Fall eine geringe und in drei Fällen eine mäßige. Beim Auftreten von isometrischen Vakuolen wurde eine CNI-Toxizität nur in 11 von 13 Fällen festgestellt, fünfmal in geringer Ausprägung und sechsmal in mäßiger.

Tabelle 29: Streifige Fibrose * CNI Toxizität

	keine CNI-Toxizität	geringe CNI-Toxizität	mäßige CNI-Toxizität	Anzahl Gesamt	Prozent Gesamt
Keine streifige Fibrose vorhanden	102	9	7	118	96,7
Streifige Fibrose vorhanden	0	1	3	4	3,3
Gesamt	102	10	10	122	100,0

Tabelle 30: Isometrische Vakuolen * CNI Toxizität

	keine CNI- Toxizität	geringe CNI- Toxizität	mäßige CNI- Toxizität	Anzahl Gesamt	Prozent Gesamt
Keine isometrischen Vakuolen	100	5	4	109	89,3
Isometrischen Vakuolen vorhanden	2	5	6	13	10,7
Gesamt	102	10	10	122	100,0

Auch das Auftreten von Vakuolen in der Media der Arteriolen soll ein Zeichen für eine CNI-Toxizität sein. In den untersuchten Biopsien waren in 24 Fällen (19,7 %) Mediavakuolen zu beobachten. Die folgende Kreuztabelle zeigt den Zusammenhang zwischen Mediavakuolen und den Fällen, in denen eine CNI-Toxizität festgestellt wurde. Wenn diese nicht festgestellt wurde, waren in 15,7 % (16 von 102) der Fälle Mediavakuolen vorhanden. Bei festgestellter CNI-Toxizität war dies in 40 % (8 von 20) der Fall.

Tabelle 31: Mediavakuolen * CNI Toxizität

	keine CNI- Toxizität	geringe CNI- Toxizität	mäßige CNI- Toxizität	Anzahl Gesamt	Prozent Gesamt
Keine Mediavakuolen	86	6	6	98	80,3
Mediavakuolen vorhanden	16	4	4	24	19,7
Gesamt	102	10	10	122	100,0

Die Befunde sprechen also dafür, dass die CNI-Toxizität überwiegend über die drei Kriterien streifige Fibrose, isometrische Vakuolen und Mediavakuolen diagnostiziert wurde und nicht über die arterioläre Hyalinose. In einer neuen Studie, die mit dem modifizierten Kriterium zur arteriolären Hyalinose ("aah") durchgeführt wurde, konnte ebenfalls kein Zusammenhang mit der CNI-Toxizität nachgewiesen werden (Bröcker et al. 2012).

Immunsuppressive Medikamente können im Patienten zu einer Reaktivierung der schon latent vorhandenen Viren führen. Ebenso kann ein Patient durch eine Übertragung von Viren im transplantierten Organ infiziert werden. Dabei ist vor allem der BK-Stamm des Polyomavirus von Bedeutung. Schwere Infektionen führen zu akuten Tubulusnekrosen, die zunächst reversibel sind, bei länger bestehender Infektion aber irreversibel werden können. Histologisch lassen sich Polyomaviren durch intranukleäre Einschlusskörperchen diagnostizieren. Aus Tabelle 32 geht

hervor, dass bei einer positiven Immunhistochemie 75 % (6 von 8) der Biopsien auch histologische Auffälligkeiten zeigten, bei negativer Immunhistochemie dagegen nur 6,1 % (7 von 114).

Tabelle 32: Virale Einschlusskörperchen * Polyomavirus-Immunhistochemie

	Polyomavirus Immunhistochemie		
	negativ	positiv	Gesamt
Keine viralen Einschlusskörperchen	107	2	109
Vergrößerte Zellkerne des Tubulusepithels	5	3	8
Eosinophile Einschlüsse in Tubulusepithelzellkernen	2	3	5
Gesamt	114	8	122

Die endgültige Diagnose einer Polyomavirusnephropathie wurde anhand der Immunhistochemie gestellt, die in 8 Biopsien positiv war. So wurde eine Infektion bei 6 Patienten diagnostiziert, zwei davon zeigten einen positiven Nachweis in jeweils zwei Biopsien. Außerdem wurde bei drei Patienten der Verdacht auf eine Virusnephritis geäußert, obwohl die Immunhistochemie keinen Nachweis lieferte.

Schaumzellen können ein Hinweis auf eine chronische Glomerulonephritis sein, wurden in den vorliegenden Biopsien aber nicht gefunden.

Eine Nephrokalzinose war in 9,0 % der Biopsien zu beobachten, die Ausprägungen sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 33: Auftreten der Nephrokalzinose

	Anzahl	Prozent
Keine Nephrokalzinose	111	91,0
Kalzinose vom Phosphattyp	3	2,5
Kalzinose vom Oxalattyp	4	3,3
Grobschollige Verkalkung	2	1,6
Nicht doppelbrechende Kristalle	1	0,8
Doppelbrechende kristalline Tubuluszylinder	1	0,8
Gesamt	122	100,0

Mikrokalk in den Tubuli kann aus verschiedenen Gründen auftreten, er kann mit einer renalen Ischämie assoziiert sein (Naesens et al. 2007), als Folge von CNI-Einnahme auftreten (Nankivell et al. 2004) oder durch einen hohen Kalziumspiegel bedingt sein (Gwinner et al. 2005). Das Auftreten von Mikrokalk in den untersuchten Biopsien ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 34: Auftreten von Mikrokalk

	Anzahl	Prozent
Kein Mikrokalk vorhanden	100	82,0
Mikrokalk vorhanden	22	18,0
Gesamt	122	100,0

Die Diagnose einer Nephrosklerose basiert auf verschiedenen histologischen Merkmalen, wie arterioläre Hyalinose, Intimafibrose, Glomerulosklerose oder tubulointerstitiellen Veränderungen. Auslöser der Nephrosklerose ist meist eine Hypertonie. Das Vorkommen der Nephrosklerose in den Biopsien ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 35: Auftreten von Nephrosklerose

	Anzahl	Prozent
Keine Nephrosklerose	93	76,2
Leichte benigne Nephrosklerose	21	17,2
Mäßige benigne Nephrosklerose	6	4,9
Primäre maligne Nephrosklerose	2	1,6
Gesamt	122	100,0

Ein akuter, potentiell reversibler Tubulusschaden ist ein Anzeichen für ein akutes Nierenversagen. Nahezu alle schadhafte Einwirkungen auf die Niere können zu einem Nierenversagen und damit auch zu den Tubulusschäden führen. Ein Teil der Fälle ist ischämisch bedingt. Hier sind alle Ursachen möglich, die eine verminderte renale Durchblutung verursachen. Ein anderer Teil geht auf toxische Einwirkungen zurück, oft sind hier Medikamente die Ursache. Aber auch rekurrende oder neue Erkrankungen der Niere, wie Glomerulonephritiden können zu Tubulusschäden führen, ebenso Thrombosen, Infektionen oder akute Abstoßungen. Histologisch äußert sich der Tubulusschaden mit zunehmender Schwere zuerst in Bürstensaumdefekten und Abflachungen der Tubulusepithelzellen sowie später in Apoptosen und Nekrosen (Lieberthal, Levine 1996). In den 122 untersuchten Biopsien war nur in 41 Fällen (33,6 %) kein Tubulusschaden festzustellen, in 23 Fällen (18,9 %) dagegen in geringer Ausprägung, in 57 (46,7 %) in mäßiger und in einem Fall (0,8 %) in schwerer.

Tabelle 36: Auftreten des reversiblen Tubulusschadens

	Anzahl	Prozent
Kein Tubulusschaden	41	33,6
Geringer akuter, pot. rev. Tubulusschaden	23	18,9
Mäßiger akuter, pot. rev. Tubulusschaden	57	46,7
Schwerer akuter, pot. rev. Tubulusschaden	1	0,8
Gesamt	122	100,0

3.7.4 Vergleich der Befunde mit Literaturangaben

3.7.4.1 Akute Abstoßungen

Bei den 46 Protokollbiopsien in Essen fand sich wie oben dargestellt nur ein einziger Fall (2,2 %) einer Borderline-Abstoßung. In vier weiteren Fällen fand sich "t1" und in drei weiteren "i1", jedoch nicht gleichzeitig, sodass nicht einmal die Kriterien für die Borderline-Abstoßung erfüllt waren. Diese Rate ist deutlich geringer als die bei Kanzelmeyer et al. aus der Kinderklinik Hannover: Dort fand man bei 7 % der Protokollbiopsien einen Borderlinebefund und bei 15,8 % sogar eine Abstoßung des Grades Banff IA. Untersucht wurden hier 57 Protokollbiopsien 6 Monate nach der Transplantation (Kanzelmeyer et al. 2010). In einer anderen Arbeit von Hymes et al. aus Atlanta wird eine noch höhere Rate angegeben. In den Protokollbiopsien, die allerdings schon 3 Monate nach der Transplantation durchgeführt wurden, fand man in 19,5 % eine Borderlineabstoßung und in jeweils 8,3 % eine Abstoßung der Banff Grade IA, IB und IIA. Nach einer Therapieumstellung, bei der die MMF-Dosis von 600 mg/kgKG/d auf 900 mg/kgKG/d erhöht wurde, fand man jedoch nur noch 15 % Borderlineabstoßungen (Hymes et al. 2007). Im Vergleich ist die Rate an subklinischen Abstoßungen in Essen also als gering einzuschätzen.

Tabelle 37: Nachweis von Abstoßungen in Protokollbiopsien

Essen 2005 - 2009	2,2 % Borderline
Hannover, Kanzelmeyer et al. 2002 - 2008	7 % Borderline, 15,8 % Banff IA
Atlanta, Hymes et al. 2004 - 2005	19,5 % Borderline, 8,3 % IA, 8,3 % IB, 8,3 % IIA bzw. 15 % Borderline

Betrachtet man die akuten Abstoßungen inklusive der Borderlineabstoßungen insgesamt im ersten Jahr nach der Transplantation, so kommt man mit 16 Abstoßungen bei 68 Patienten in Essen auf eine Rate von 23,5 %. Im nordamerikanischen NAPRTCS-Register betrug diese Rate für die Jahre

1999 - 2002 21,9 % für Lebendspenden und 26,6 % für Spenden Verstorbener und befand sich damit in der gleichen Größenordnung. Im Verlauf konnte diese Rate jedoch deutlich gesenkt werden, auf 8,6 % bzw. 16,6 % in den Jahren 2007 - 2010 (NAPRTCS 2010). Zieht man die Daten der Basiliximab-Studie aus den Jahren 2001 - 2005 heran (nur die Daten des Basiliximab-Armes, da aktuell in Essen alle Patienten Basiliximab erhalten) so kommt man in den ersten zwölf Monaten auf 13 Abstoßungen bei 100 Patienten, zuzüglich 6 Patienten, bei denen eine Abstoßung vermutet wurde. Zusammen käme man so auf eine Rate von 19 % (Offner et al. 2008). Im europäischen Ausland sind verschiedene Werte zu verzeichnen, beispielsweise 29,5 % in einer Studie aus Italien (Giuliani et al. 2009) oder 57,6 % in einer Arbeit aus Helsinki (Seikku et al. 2005). Bei beiden handelt es sich jedoch um ältere Daten. In der neuen Therapiestudie zu Everolimus von Pape et al. aus Hannover dagegen kamen bei 20 Kinder in den ersten drei Jahren nach der Transplantation nur fünf Fälle von Borderlineabstoßungen vor (Pape et al. 2005). Hier ist jedoch zu beachten, dass es sich um eine Therapiestudie mit entsprechend hohem Betreuungsaufwand handelt. In diesem Zusammenhang ist auch zu erwähnen, dass das Auftreten von Abstoßungen auch von der Compliance der Patienten abhängt, insbesondere von der Einnahme der immunsuppressiven Medikamente. Dies ist jedoch nicht immer von der behandelnden Klinik zu beeinflussen.

Insgesamt ist die Rate an akuten Abstoßungen im europäischen wie auch im nordamerikanischen Raum rückläufig. Dies zeigt auch der direkte Vergleich mit den Daten der Kinderklinik Essen aus den Jahren 1998 - 2003. In einer Studie von Kranz et al. wird hier ein Wert von 30,3 % angegeben (Kranz et al. 2006). Demgegenüber steht ein deutlicher Rückgang auf 23,5 % in den Jahren 2005 - 2009. Im Vergleich liegt die Rate an Abstoßungen in Essen also im mittleren Bereich, im Vergleich mit dem nordamerikanischen Register ist sie etwas höher. Im Bereich der erwachsenen Empfänger zeigen sich ähnliche Werte. In Hannover etwa lag die Rate in den Jahren 2000 - 2003 bei 29,5 % (56 Abstoßungen bei 190 Patienten) in den ersten sechs Monaten (Schwarz et al. 2005).

Tabelle 38: Nachweis von Abstoßungen in den ersten 12 Monaten

Essen 2005 - 2009	23,5 %
NAPRTCS-Register 2007 - 2010	LD 8,6 % bzw. DD 16,6 %
Basiliximab-Studienarm 2001-2005	19 %
Hannover, Pape et al. 2006 - 2008	25 %, nur Borderline
Italien, Giuliani et al. 1992 - 2002	29,5 %
Essen, Kranz et al. 1998 - 2003	30,3 %
Helsinki, Seikku et al. 1995 - 2001	57,6 %
Hannover, bei Erwachsenen in 6 Monaten 2000 - 2003	29,5 %

In verschiedenen Studien wurde jedoch nachgewiesen, dass auf die längerfristige Funktion vor allem unentdeckte subklinische Abstoßungen eine schlechte Auswirkung haben. Sie führen zu einer Zunahme von interstitieller Fibrose und tubulärer Atrophie und vermindern die glomeruläre Filtrationsrate. Richtig behandelte akute Abstoßungen heilen dagegen folgenlos aus und beeinträchtigen die Funktion auf Dauer eher nicht (Shapiro, Sarwal 2010; Shishido et al. 2003). Wichtiger als die Rate an entdeckten und behandelten akuten Abstoßungen ist für die langfristige Funktion daher die Vermeidung von unentdeckten subklinischen Abstoßungen. In Essen kann man bei nur 2,2 % subklinischen Abstoßungen in den Protokollbiopsien von einem gute Therapie- und Nachsorgeregime ausgehen, auch wenn die Rate der akuten Abstoßungen im Vergleich mit den nordamerikanischen Daten eher im oberen Bereich liegt.

3.7.4.2 Chronische Befunde

Hier lassen sich zunächst die Kriterien "ct" und "ci" aus der Banff-Klassifikation mit Werten aus der Literatur vergleichen. Zur Verfügung stehen hier die Daten von Dart et al., die am Kinderkrankenhaus in Winnipeg, Kanada, erhoben wurden, und die von Naesens et al. aus Stanford, Kalifornien. In der Studie von Dart et al. wurden 41 pädiatrische Patienten über mehrere Jahre hinweg untersucht, dabei wurden sowohl Protokollbiopsien, als auch indizierte Biopsien entnommen. In den beiden folgenden Tabellen sind die Werte für den Zeitraum 7 - 12 Monate nach der Transplantation angegeben (Dart et al. 2010). Bei Naesens et al. wurden 81 Kinder untersucht, die alle einen erwachsenen Spender hatten. Von den Spendern waren 91,4 % Lebendspender. In der Tabelle sind die Werte von 58 Protokollbiopsien angegeben, die 6 Monate nach der Transplantation entnommen wurden. Patienten, die eine akute Abstoßung erlitten, wurden von der Studie ausgeschlossen (Naesens et al. 2007).

Tabelle 39: Nachweis von tubulärer Atrophie "ct"

	ct 0	ct 1	ct 2	ct 3
Essen 2005 - 2009, Protokollbiopsien	21,7	60,9	10,9	6,5
Winnipeg, Dart et al. 2010	24,0	48,0	28,0	0,0
Stanford, Naesens et al. 2007	10,0	76,0	6,9	6,9

Die Daten zeigen, dass bei den Protokollbiopsien nach 6 Monaten in Essen 78,3 % der Patienten eine tubuläre Atrophie aufweisen. Dies sind nur wenig mehr, als bei Dart et al. (76 %), jedoch deutlich weniger, als bei Naesens et al. Dort zeigten 90 % der Patienten eine tubuläre Atrophie. Allen drei Studien ist gemein, dass die Gruppe der milden tubulären Atrophie ("ct1") am größten ist, während die schwere tubuläre Atrophie ("ct3") nur selten vorkommt.

Tabelle 40: Nachweis von interstitieller Fibrose "ci"

	ci 0	ci 1	ci 2	ci 3
Essen 2005 - 2009, Protokollbiopsien	58,7	23,9	8,7	8,7
Winnipeg, Dart et al. 2010	17,0	62,0	17,0	4,0
Stanford, Naesens et al. 2007	40,0	48,0	5,2	6,9

Eine interstitielle Fibrose zeigten in Essen nur 41,3 % der Protokollbiopsien. Dies ist ein erfreulich geringer Wert, verglichen mit den beiden anderen Studien. Bei Naesens et al. waren 60 % der Biopsien betroffen und bei Dart et al. sogar 83 %. Auch bei der interstitiellen Fibrose war der milde Grad der Ausprägung deutlich häufiger festzustellen als der mäßige und schwere.

Der Vergleich mit den Daten von Kanzelmeyer et al. aus Hannover ist schwierig. Hier wurden bei 57 Kindern Protokollbiopsien nach 6 Monaten untersucht. Es wird berichtet, dass 42,1 % der Biopsien keine pathologischen Befunde aufwiesen, 21,1 % eine milde IF/TA und 3,5 % eine mäßige IF/TA. Für die restlichen 33,3 %, die als Befund eine Abstoßung, eine Polyomavirus-Nephropathie oder eine CNI-Toxizität vorwiesen, wird jedoch nicht angegeben, ob zusätzlich die Kriterien "ct" oder "ci" vorlagen. Dennoch deutet die Angabe, dass bei 42,1 % kein pathologischer Befund festzustellen ist, darauf hin, dass die Rate an chronischen Veränderungen in bei Kanzelmeyer et al. als eher gering einzuschätzen ist (Kanzelmeyer et al. 2010).

Insgesamt lässt sich also feststellen, dass die Rate an chronischen Befunden in Essen eher gering ist.

3.7.5 Zusammenhang zwischen akuten Abstoßungen und der Grunderkrankung

Im Folgenden soll untersucht werden, ob die jeweiligen Grunderkrankungen der Patienten Einfluss auf das Auftreten von akuten Abstoßungen nehmen. Anhand dieser Erkrankungen, die letztlich zur Nierentransplantation führten, lassen sich die Patienten verschiedenen Gruppen mit ähnlicher Ätiologie zuordnen. Am häufigsten vertreten waren dabei mit 28 Patienten (41,2 %) die dysplastischen Nierenerkrankungen. Hierunter sind alle Erkrankungen zusammengefasst, die zu einer dysplastischen Ausbildung der Nieren führen, wie angeborene Dysplasien, obstruktive Uropathien, Reflux, Spina bifida oder das BOR-Syndrom. Am zweithäufigsten waren mit 26 Fällen (38,2 %) glomeruläre Erkrankungen. Hierzu zählen das kongenitale nephrotische Syndrom, das Alport-Syndrom, die fokal-segmentale Glomerulosklerose, die Minimal-Change-Glomerulopathie, das hämolytisch-urämische Syndrom und andere Erkrankungen, die primär die Glomeruli schädigen. Es folgen die zystischen Nierenerkrankungen mit 11 Fällen (16,2 %). Dies sind die autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung, das Jeune-Syndrom, das Bardet-Biedl-

Syndrom und die Nephronophthise. Eine tubuläre Nierenerkrankung kam nur in einem Fall vor (Paracellin-Mutation), bei den sonstigen Erkrankungen handelte es sich um ein Nephroblastom und eine Hyperoxalurie.

Für jede dieser Gruppen ist in der folgenden Tabelle angegeben, wie viele ihrer Patienten mindestens eine akute Abstoßung erlitten. Zum Vergleich ist die Gesamtzahl der Patienten der jeweiligen Gruppe angegeben.

Tabelle 41: Grunderkrankungen der Patienten und Abstoßungen

	Patienten mit Abstoßung		Patienten insgesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Dysplastische Nierenerkrankung	9	32,1	28	41,2
Glomeruläre Nierenerkrankungen	8	30,8	26	38,2
Zystische Nierenerkrankungen	1	9,1	11	16,2
Tubuläre Nierenerkrankungen	0	0,0	1	1,5
Sonstige Nierenerkrankungen	0	0,0	2	2,9
Gesamt	18	26,5	68	100,0

Bei dem einen Fall einer Abstoßung in der Gruppe der zystischen Nierenerkrankungen handelt es sich um einen Patienten mit einer Nephronophthise als Grunderkrankung. Die 9 Abstoßungen bei dysplastischen Nierenerkrankungen kamen vor bei vier Patienten mit Nierendysplasie, zwei Patienten mit obstruktiver Uropathie und je einem Fall eines vesikourethralen Reflux, einer Spina bifida und eines BOR-Syndroms. Bei den glomerulären Nierenerkrankungen handelte es sich bei den 8 Abstoßungen um drei Patienten mit kongenitalem nephrotischen Syndrom, zwei Fälle eines steroidresistenten nephrotischen Syndroms und je einen Patienten mit einer p-ANCA-Vaskulitis, einer Pauci-Immun-Glomerulonephritis und einer Postinfektions-Glomerulonephritis.

Vergleicht man nun das Vorkommen von Abstoßungen zwischen diesen Gruppen, so fällt auf, dass bei dysplastischen und glomerulären Erkrankungen nach der Transplantation deutlich mehr akute Abstoßungen auftraten, als bei den zystischen Erkrankungen. Hier liegt die Rate an Abstoßungen bei über 30 Prozent, wohingegen in der Gruppe der zystischen Nierenerkrankungen nur 9,1 Prozent der Patienten eine Abstoßung erlitten.

Für die einzelnen Merkmale der akuten Abstoßung, also für die Banff-Kriterien "t" und "i", ergibt sich folgendes Bild, wobei bei Patienten mit mehreren Biopsien nur die insgesamt stärkste Ausprägung herangezogen wird.

Tabelle 42: Ausprägung von "t" und "i" bei verschiedenen Grunderkrankungen der Patienten

	Anzahl	Mittelwert "t"	Mittelwert "i"
Zystische Nierenerkrankungen	11	0,18	0,27
Dysplastische Nierenerkrankung	28	0,71	0,89
Glomeruläre Nierenerkrankungen	26	0,58	0,73
Tubuläre Nierenerkrankungen	1	0,0	0,0
Sonstige Nierenerkrankungen	2	0,5	0,0
Gesamt	68	0,56	0,69

Auch hier zeigt sich eine deutlich stärkere Ausprägung von "t" und "i" bei den dysplastischen und glomerulären Nierenerkrankungen. Es ist jedoch nicht nachzuweisen, ob diese Unterschiede wirklich auf die verschiedenen Grunderkrankungen zurückzuführen sind. Die einzelnen Gruppen stellen sich nämlich in Bezug auf den Anteil der Lebendspenden sowie das Spender- und Patientenalter deutlich inhomogen dar. Dies ist bedingt durch die Grunderkrankungen an sich, die in verschiedenen Lebensaltern klinisch relevant werden. Der unterschiedliche Anteil der Lebendspender kann durch Zufall bedingt sein. Durch diese Inhomogenität kann auch das Auftreten von Abstoßungen beeinflusst werden. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Zusammensetzung möglicher Störfaktoren innerhalb der Gruppen.

Tabelle 43: Störfaktoren der Gruppen von Nierenerkrankungen (NE)

	N	Mittelwerte					
		Spender alter (Jahre)	Patienten alter (Jahre)	CIT (Std.)	Dialyse zeit (Jahre)	HLA MM (N)	Anteil CAD (%)
Zystische NE	11	37,7	14,5	10,8	1,29	2,4	63,6
Dysplastische NE	28	31,2	8,9	12,0	1,24	2,9	78,6
Glomeruläre NE	26	31,7	10,8	11,8	1,66	2,8	80,8
Tubuläre NE	1	25,0	18,8	9,1	1,52	2,0	100,0
Sonstige NE	2	35,5	15,3	15,0	0,13	3,0	100,0
Gesamt	68	32,5	10,9	11,8	1,38	2,7	77,9

Hier zeigt sich, dass in der Gruppe der zystischen Nierenerkrankungen der Anteil der Lebendspenden mit 36,4 Prozent deutlich höher ist als bei den dysplastischen und glomerulären

Nierenerkrankungen, wo der Anteil der Lebendspenden um 20 Prozent liegt. Auch das Alter der Spender liegt mit 37,7 Jahren zu 31 Jahren deutlich höher, ebenso das Alter der Patienten mit 14,5 Jahren zu 8,9 bzw. 10,8 Jahren. Insgesamt lässt sich ein Einfluss der Grunderkrankung auf das Auftreten von akuten Abstoßungen also nicht sicher nachweisen.

3.7.6 Zusammenhang zwischen chronischen Befunden und der Grunderkrankung

Auch die chronischen Befunde in den Biopsien können in Bezug auf die Grunderkrankung untersucht werden. Zur besseren Vergleichbarkeit werden für diese Analyse nur die 53 Biopsien verwendet, die um den 6. Monat nach der Transplantation durchgeführt wurden. Für diese ergibt sich für die Banff-Kriterien "ct", "ci" und IF/TA folgendes Bild:

Tabelle 44: Ausprägung von "ct", "ci" und IF/TA bei verschiedenen Grunderkrankungen der Patienten (6-Monats-Biopsien)

	Anzahl	Mittelwert "ct"	Mittelwert "ci"	Mittelwert IF/TA
Zystische Nierenerkrankungen	9	1,11	0,78	1,11
Dysplastische Nierenerkrankung	23	1,22	0,96	1,30
Glomeruläre Nierenerkrankungen	19	0,79	0,42	0,79
Tubuläre Nierenerkrankungen	1	1,00	0,0	1,00
Sonstige Nierenerkrankungen	1	2,0	2,0	2,0
Gesamt	53	1,06	0,74	1,09

Es zeigt sich dabei insbesondere zwischen den Gruppen der dysplastischen und der glomerulären Nierenerkrankungen (NE) ein deutlicher Unterschied. Für die IF/TA, wo die Mittelwerte 1,30 und 0,79 betragen, ist dieser Unterschied grenzwertig statistisch signifikant ($p = 0,05$).

Tabelle 45: Test bei unabhängigen Stichproben für "ct", "ci" und IF/TA für die Gruppen dysplastische NE und glomeruläre NE

	T-Test für die Mittelwertgleichheit			
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz
"ct"	1,74	40	0,09	0,43
"ci"	1,78	40	0,08	0,54
IF/TA	1,98	40	0,05	0,52

Annahmen = Varianzen sind gleich

Die Betrachtung verschiedener Störfaktoren innerhalb der Gruppen zeigt jedoch auch hier eine inhomogene Verteilung, es ist also mit Verzerrungseffekten zu rechnen.

Tabelle 46: Störfaktoren der Gruppen von Nierenerkrankungen (6-Monats-Biopsien)

	Mittelwerte						Anteil CAD (%)
	N	Spender alter (Jahre)	Patienten alter (Jahre)	CIT (Std.)	Dialyse zeit (Jahre)	HLA MM (N)	
Zystische NE	9	36,4	14,5	12,7	1,50	2,4	77,8
Dysplastische NE	23	29,3	8,5	12,0	1,19	3,1	78,3
Glomeruläre NE	19	33,2	11,3	12,7	1,68	2,5	84,2
Tubuläre NE	1	25,0	18,8	9,1	1,52	2,0	100,0
Sonstige NE	1	52,0	12,9	25,0	0,26	3,0	100,0
Gesamt	53	32,2	10,8	12,6	1,41	2,74	81,1

Auch die multifaktorielle Analyse bestätigt, dass auch andere Faktoren für den aufgezeigten Unterschied verantwortlich sein könnten (mäßig erhöhtes Partielles Eta²).

Tabelle 47: Einfluss verschiedener Faktoren auf das Auftreten chronischer Veränderungen (Analyse der Kovarianzen) (6-Monats-Biopsien)

	p	Partielles Eta ²
Spenderalter	0,05	0,14
Patientenalter	0,016	0,19
Dialysezeit	0,84	0,017
HLA-Mismatch	0,10	0,12
Zeit der kalten Ischämie	0,023	0,18

Es kann also auch für die chronischen Befunde kein klarer Zusammenhang zwischen deren Vorkommen und der vorliegenden Grunderkrankung nachgewiesen werden.

3.7.7 Rekurrenz der Grunderkrankung

Wie zu Beginn der Arbeit dargestellt, gehen die Nierentransplantationen auf viele verschiedene Grunderkrankungen zurück. Ein Wiederauftreten dieser Erkrankung im transplantierten Organ ist möglich, jedoch nicht bei allen Erkrankungen von gleicher Wahrscheinlichkeit. Die Patienten lassen sich so einteilen in eine Gruppe, bei der ein Wiederauftreten unwahrscheinlich bis nicht möglich ist, und in eine Gruppe, bei der dies denkbar ist. Zu ersterer zählen Patienten mit genetischen Erkrankungen, bei denen ein Gendefekt meist über strukturelle Fehlbildungen von Proteinen zum Nierenversagen führt. Bei den untersuchten Patienten waren dies die Nephronophthise (6 Patienten), das Bardet-Biedl-Syndrom (1 Pat.), das Jeune-Syndrom (2 Pat.), die autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD, 2 Pat.), das Branchio-otorenale-Syndrom (2 Pat.), das Alport-Syndrom (2 Pat.), das kongenitale Nephrotische Syndrom (5 Pat.), die Paracellin-Mutation (1 Pat.), das Denys-Drash-Syndrom (1 Pat.) und das WT-1-pos. Nephroblastom (1 Pat.). Da diese Gendefekte im Nierentransplantat mutmaßlich nicht vorliegen, ist hier nicht zu erwarten, dass die Erkrankung wieder auftritt. Andere Patienten haben eine morphologische Ursache des Nierenversagens. Hier sind die obstruktive Uropathie/Urethralklappen (8 Pat.) und ein vesiko-urethraler Reflux (2 Pat.) anzuführen, die über einen andauernden Rückstau in die Nieren zu deren Versagen führen. Auch diese Grunderkrankungen sollten im Transplantat nicht Wiederkehren, da die Morphologie vor oder während der Transplantation korrigiert wird. Entwicklungsstörungen wie die Nierendysplasie (14 Pat.), das kaudale Regressionssyndrom (1 Pat.) und die Spina bifida (1 Pat.) zeigen in der Regel keine Rekurrenz, können allerdings über eine gestörte Blasenfunktion schädigend auf das Transplantat einwirken. Auch kurzzeitige Infektionskrankheiten, wie das klassische HUS (2 Pat.) und die Postinfektions-Glomerulonephritis (1 Pat.) treten im Transplantat nicht erneut auf.

Bei anderen Grunderkrankungen dagegen besteht das Risiko, dass diese sich im transplantierten Organ erneut manifestiert. Dies ist bei dem durch Faktor H-Mangel bedingten atypischen HUS (3 Pat.) ebenso der Fall wie bei immunologisch bedingten Erkrankungen, wie der IgA-Nephritis (3 Pat.), der Pauci-Immun-Glomerulonephritis (1 Pat.), der p-ANCA-Vaskulitis (3 Pat.), der Purpura Schönlein-Henoch (1 Pat.) und dem steroidresistenten nephrotischen Syndrom (3 Pat.). Die Stoffwechselstörung Hyperoxalurie (1 Pat.) kann zwar eine Rekurrenz zeigen, diese wird in der Regel jedoch durch eine kombinierte Leber-Nieren-Transplantation oder bei der Vitamin B6-sensitiven Form durch eine entsprechende Therapie verhindert. Eine weitere Erkrankung, die häufig wiederkehrt, ist die fokal-segmentale Glomerulosklerose (1 Pat.), hier ist der Pathomechanismus jedoch noch nicht vollständig geklärt.

Die meisten der hier untersuchten Patienten haben also eine eher geringe Wahrscheinlichkeit für die Rekurrenz der Grunderkrankung. Nur bei 16 Patienten ist dies denkbar. Tatsächlich durch eine Biopsie nachgewiesen worden ist dies bei nur einem Patienten. Die Rate beträgt also 1,5 %

bezogen auf alle 68 Patienten bzw. 6,3 % bezogen auf die 16 Patienten, bei denen das Risiko besteht. Diese Rate ist jedoch errechnet aus Patienten, die eine unterschiedlich lange Zeit unter Nachbeobachtung standen. Sie lässt sich daher am ehesten vergleichen mit einer Rate 3 Jahre nach Transplantation, da dies der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 37,1 Monaten entspricht.

Im Einzelnen finden sich in der Literatur Raten für ein Wiederauftreten der Grunderkrankung von 20 – 80 % für das atypische HUS, 90 – 100 % für die Hyperoxalurie ohne kombinierte Leber-Nieren-Transplantation, 35 – 60 % für die Purpura Schönlein-Henoch und 14 – 50 % für die fokal-segmentale Glomerulosklerose (Cochat et al. 2009). Diese Werte wurden in Essen innerhalb der Nachbeobachtungszeit bei Weitem nicht erreicht. Andere Literaturangaben sprechen jedoch dafür, dass die Grunderkrankung auch nach Jahren noch wiederkehren kann. Bei erwachsenen Patienten finden sich Rekurrenzzraten von 2,8 %, 9,8 % und 18,5 % nach 2, 5 und 8 Jahren, bezogen auf alle Patienten (Hariharan et al. 2009). Eine abschließende Bewertung der Essener Werte wäre daher nur mit einer längeren Nachbeobachtungszeit möglich.

Bei dem aufgetretenen Fall in der Kinderklinik Essen handelt es sich um ein fast 5 Jahre altes Mädchen mit einer Minimal-Change-Glomerulopathie, die über ein steroidresistentes nephrotisches Syndrom letztendlich zum terminalen Nierenversagen und damit zur Transplantation geführt hat. Nach der Transplantation wurden im Verlauf vier Biopsien entnommen, die erste vier Tage nach der Transplantation bei abfallender Diurese. Hier zeigte sich außer einem mäßigen Tubulusschaden und einer minimalen Nephrosklerose kein wegweisender Befund. Die nächste Biopsie folgte einen Monat später bei langsam ansteigenden Serumkreatininspiegeln und zeigte eine bereits antherapierte zelluläre Abstoßung. In der Verlaufskontrolle eine Woche später war eine akute vaskuläre Abstoßung (Banff IIA) vorzufinden. Unter Steroidtherapie war die Abstoßung jedoch rückläufig. Gut vier Monate nach der Transplantation wurde die Patientin erneut auffällig mit einer Proteinurie >2 g/dl. In der umgehend durchgeführten Biopsie zeigten sich nun glomeruläre Minimalläsionen und damit die Rekurrenz der Grunderkrankung. Bestätigt wurde dies von der Referenzpathologie der Universität Hamburg.

In einem weiteren Fall eines 14 Jahre alten Jungen war immerhin eine Vorstufe der Grunderkrankung im Transplantat zu finden. Die Transplantation würde hier bei Purpura Schönlein-Henoch mit mesangioproliferativer IgA-Glomerulonephritis durchgeführt. In einer ersten Biopsie bei Kreatininanstieg 5 Monate nach der Transplantation zeigten sich zunächst eine mäßige IF/TA, ein akuter reversibler Tubulusschaden und eine geringe Nephrosklerose. In einer weiteren Biopsie 9 Monate nach der Transplantation bei erneutem Kreatininanstieg konnte nun neben der IF/TA eine geringe mesangiale Ablagerung von IgA und C3c nachgewiesen werden. Da sich keine Proliferation des Mesangiums zeigte, stellte sich nicht die Diagnose einer mesangioproliferativen IgA-Glomerulonephritis. Der Nachweis der Immunglobuline lässt aber vermuten, dass das

Nierentransplantat dem ursprünglichen Krankheitsprozess ebenfalls ausgesetzt war. Eine weitere Biopsie drei Jahre nach der Transplantation ergab dann keinen Befund mehr.

3.8 Berechnung des Größenunterschiedes

Ein Ziel dieser Arbeit ist, den Einfluss des Unterschiedes zwischen der Größe des Spenderorgans und der benötigten Organgröße des Empfängers zu untersuchen. Daher muss ein geeignetes Maß gefunden werden, diesen Unterschied zu beschreiben. Da die benötigte Organgröße des Empfängers nicht exakt gemessen werden kann, muss sie anders bestimmt werden. Eine gute Näherung kann hier über die Körperoberfläche (KOF) des Patienten erfolgen. Diese ist als weitestgehend proportional zur Nierengröße anzusehen (Nyengaard, Bendtsen 1992). Auf dieselbe Weise kann die Organgröße des Spenders geschätzt werden. Körpergröße und Körpergewicht, aus denen sich die Körperoberfläche ableiten lässt, sind sowohl vom Spender als auch vom Empfänger bekannt. Die Abschätzung erfolgt dabei nach Mosteller anhand folgender Formel:

$$\text{KOF} = \sqrt{\text{Größe [cm]} \times \text{Gewicht [kg]} / 3600} \quad (\text{Mosteller 2009})$$

Aus der Körperoberfläche von Spender und Empfänger wird nun ein Quotient gebildet.

$$\text{Quotient der KOF} = \text{KOF Spender} / \text{KOF Empfänger}$$

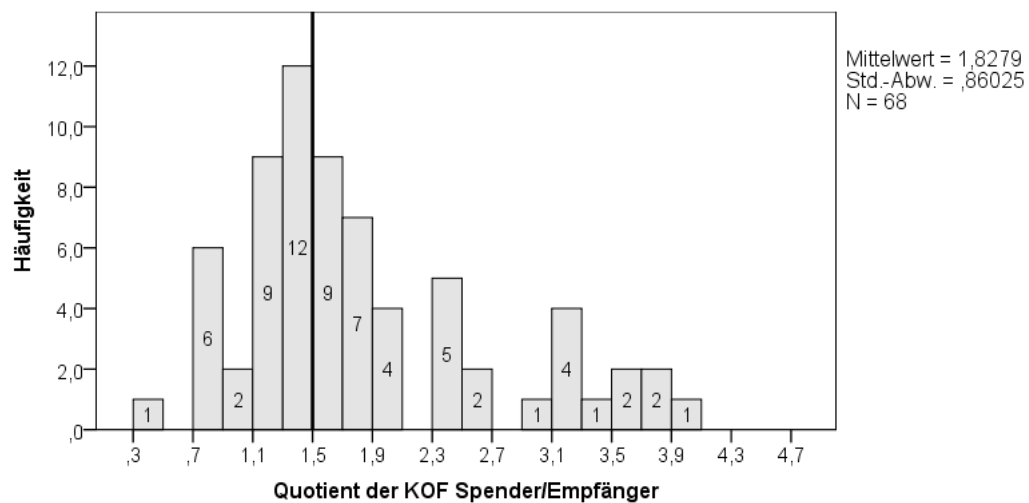
Dieser Quotient gibt jetzt relativ genau das Größenverhältnis von Spenderniere zu einer theoretischen eigenen Niere des Empfängers wieder. Dieses Verfahren wurde bereits in anderen Publikationen verwendet (Giuliani et al. 2009). Im Folgenden wird diese Berechnung auf die hier untersuchten 68 Patienten angewandt und so für jedes Spender-/Empfängerpaar ein Quotient der Körperoberfläche bestimmt. Wie oben gezeigt, betragen die Mittelwerte für die Größe der Spender 165,1 cm und für das Gewicht 67,1 kg. Die daraus abgeleiteten Körperoberflächen ergeben einen Mittelwert von 1,7 m². Für die Empfänger waren die Werte für die Größe 131,6 cm und für das Gewicht 33,3 kg. Hier ergibt sich aus den berechneten Körperoberflächen ein Mittel von 1,1 m².

Die Quotienten, welche anschließend aus den jeweiligen Paaren berechnet werden können, liegen zwischen 0,49 und 4,05 bei einem Mittelwert von 1,83. Bei dem geringsten Wert von 0,49 wurde dem Patienten demzufolge eine Niere transplantiert, die knapp halb so groß wie eine theoretische eigene Niere gewesen wäre. Im anderen Extremfall mit dem Wert 4,05 war die Niere mehr als viermal so groß, wie ein gesundes Organ des Empfängers zu diesem Zeitpunkt gewesen wäre. Bei Werten um 1 passte die Niere von der Größe her am besten zum Empfänger.

Tabelle 48: Statistik Quotient der KOF Spender/Empfänger

	N	Min.	Max.	Mittelwert	Standardabweichung
Quotient der KOF	68	0,49	4,05	1,8279	0,86025

Die nachfolgende Graphik zeigt die Häufigkeitsverteilung des Quotienten der Körperoberfläche. In den meisten Fällen wurden demnach Nieren transplantiert, bei denen das Größenverhältnis zwischen 1,0 und 2,0 lag.



Graphik 5: Histogramm des Quotienten der KOF Spender/Empfänger - die schwarze Linie markiert die Trennung in die Gruppen A (Quotient der KOF $\leq 1,5$) und B (Quotient der KOF $> 1,5$)

Um die Biopsien nun in Bezug auf den Größenunterschied auswerten zu können, werden die Patienten anhand des Quotienten der KOF in zwei Gruppen aufgeteilt. Als Trennwert bietet sich hier 1,5 an. Dieser Wert ist willkürlich festgesetzt, teilt die Patienten jedoch in annähernd gleich große Gruppen. Außerdem sind in der ersten Gruppe so Patienten enthalten, bei denen der Quotient der KOF um 1 liegt. Diese Patienten haben also eher ein passendes Nierentransplantat erhalten. In der zweiten Gruppe liegt der Quotient der KOF dagegen bei den meisten Patienten zwischen 1,5 und 2, reicht jedoch bis 4 hinauf. Diese Patienten haben also eine deutlich zu große Niere transplantiert bekommen. In der ersten Gruppe befinden sich damit 30 Patienten, bei denen 50 Biopsien durchgeführt wurden und in der zweiten Gruppe 38 Patienten mit 72 Biopsien.

Tabelle 49: Übersicht über die Gruppen A und B

	Quotient der KOF	Anzahl der Patienten	Anzahl der Biopsien
Gruppe A	$\leq 1,5$	30	50
Gruppe B	$> 1,5$	38	72

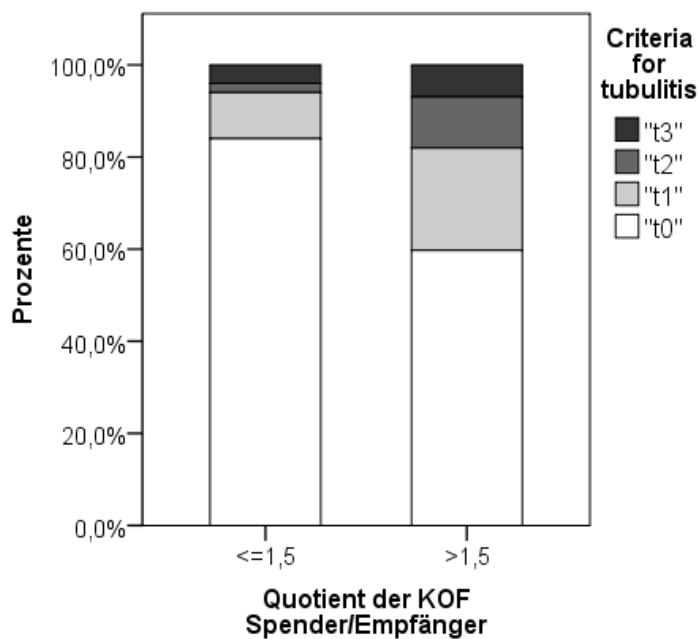
Im Folgenden wird die erste Gruppe als Gruppe A bezeichnet, die zweite als Gruppe B.

3.9 Einfluss des Größenunterschiedes

Mit den oben vorgestellten Gruppen des Größenunterschiedes werden im Folgenden die Befunde der Biopsien untersucht. Dabei werden stets zuerst die reinen Daten aller Biopsien einbezogen. Anschließend wird jeweils eine patientenbezogene Auswertung vorgenommen.

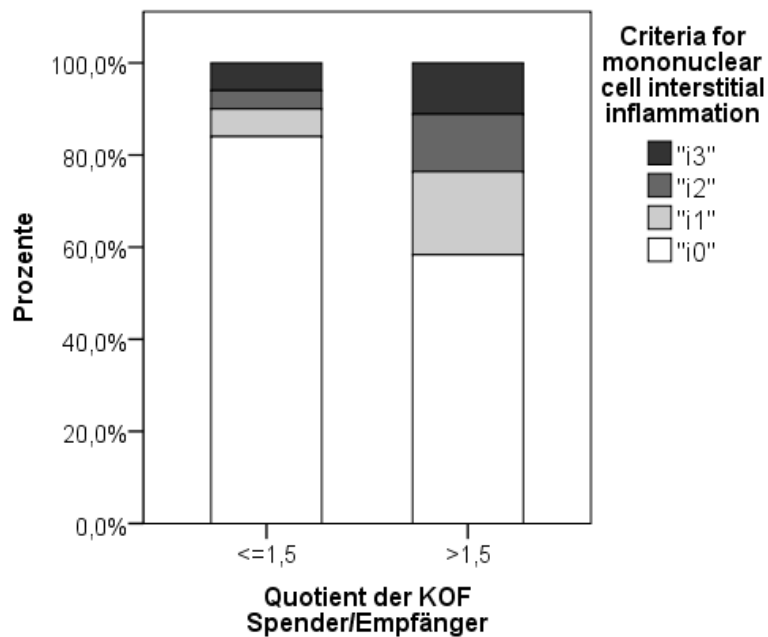
3.9.1 Einfluss des Größenunterschiedes auf akute Abstoßungen

Die Parameter für das Vorliegen einer **akuten zellvermittelten Abstoßung** sind die drei Kriterien "t", "i" und "v", also "tubulitis", "interstitial inflammation" und "intimal arteritis". Deren Vorkommen in den beiden Gruppen ist in den folgenden drei Abbildungen dargestellt.

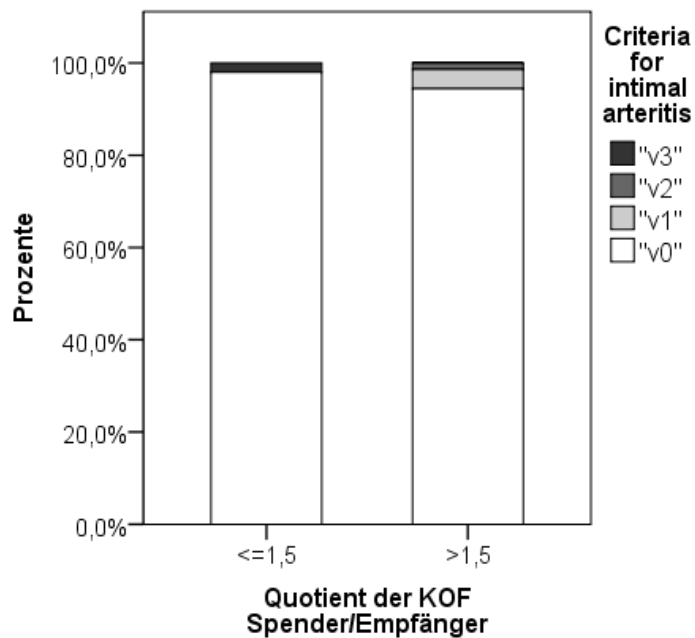


Graphik 6: Tubulitis in den Gruppen A ($\leq 1,5$) und B ($> 1,5$) - häufigeres

Auftreten der Tubulitis in der Gruppe B, insbesondere für die Werte "t1" und "t2"



Graphik 7: Interstitielle Entzündung in den Gr. A ($\le 1,5$) und B ($> 1,5$) - ebenfalls verstärktes Auftreten der interstitiellen Entzündung in der Gruppe B



Graphik 8: Arteritis der Intima in den Gr. A ($\le 1,5$) und B ($> 1,5$) - eine Arteritis der Intima war in beiden Gruppen selten

Wie den Graphiken zu entnehmen ist, zeigt die Tubulitis wie auch die interstitielle Entzündung eine wesentlich stärkere Ausprägung in der zweiten Gruppe. Bei dem Kriterium "Tubulitis" liegt der Mittelwert bei 0,26 in Gruppe A gegenüber 0,65 in Gruppe B. Bei dem Kriterium "interstitielle Entzündung" liegen die Werte bei 0,32 und 0,76. In beiden Fällen weist der T-Test für unabhängige Stichproben mit heterogener Varianz für diese Unterschiede ein signifikantes Niveau nach, die Signifikanz liegt bei 0,009 bzw. 0,01.

Tabelle 50: Statistik für "t" und "i"

	Quotient der KOF	N	Mittelwert	SD
tubulitis "t"	<=1,5	50	0,26	0,694
	>1,5	72	0,65	0,937
interstitial inflammation "i"	<=1,5	50	0,32	0,819
	>1,5	72	0,76	1,055

Tabelle 51: Test bei unabhängigen Stichproben für "t" und "i"

T-Test für die Mittelwertgleichheit				
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz
tubulitis "t"	-2,658	119,453	0,009	-0,393
interstitial inflammation "i"	-2,612	118,435	0,010	-0,444

Annahmen=Varianzen sind nicht gleich

Für das Kriterium Arteritis lässt sich solch ein Unterschied nicht feststellen.

Für eine weitere Bewertung dieser Daten muss die Betrachtung jedoch auch patientenbezogen erfolgen. Wie weiter oben dargestellt, wurden bei insgesamt 18 Patienten Abstoßungen nach der Banff-Klassifikation diagnostiziert. 6 davon stammen aus Gruppe A, sind also unter den Patienten mit einem Quotienten der KOF bis 1,5. Von diesen 6 Patienten hatten zwei eine Borderline-Abstoßung, einer eine Abstoßung der Kategorie Banff IA, zwei eine Abstoßung der Kategorie Banff IB und einer eine kombinierte Banff III / humorale Abstoßung. Die restlichen 12 Patienten befinden sich in Gruppe B, darunter vier mit einer Borderline-Abstoßung, vier mit Banff IA, einer mit IB, zwei mit IIA und einer mit IIB.

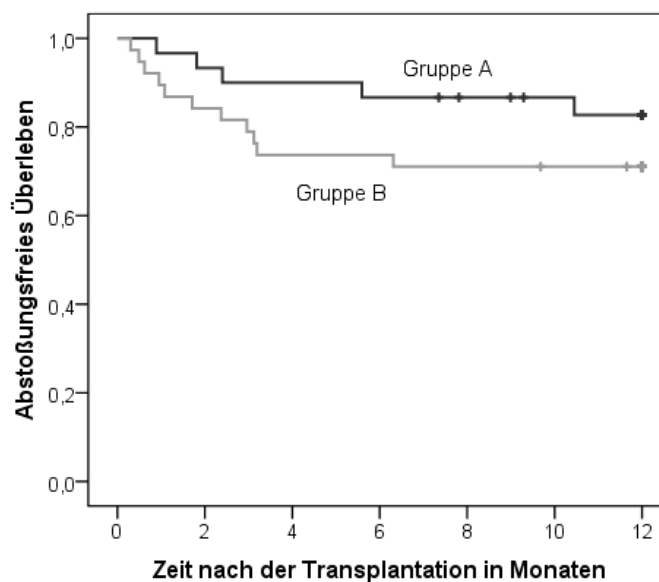
In einer 4-Felder-Tafel stellt sich dies so dar:

Tabelle 52: Quotient der KOF * Akute Abstoßung

	Akute Abstoßung	Keine Abstoßung	Gesamt
Quotient der KOF >1,5	12	26	38
Quotient der KOF <=1,5	6	24	30
Gesamt	18	50	68

Das resultierende Odds Ratio beträgt: $OR = (12/6) / (26/24) = 1,85$. Dies würde bedeuten, dass das Risiko, eine Abstoßung zu entwickeln, in Gruppe B 1,85 mal so groß ist wie in Gruppe A. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson für diesen Zusammenhang liefert mit einem χ^2 von 1,155 jedoch nur eine Signifikanz von 0,283. Das 95 %-Konfidenzintervall des Odds Ratio liegt zwischen 0,60 und 5,69

In der folgenden Graphik ist das abstoßungsfreie Überleben für die ersten 12 Monate in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.



Graphik 9: Abstoßungsfreies Überleben für die Gruppen A (<=1,5) und B (>1,5) für die ersten 12 Monate nach Transplantation - häufigeres Auftreten von Abstoßungen in der Gruppe mit größeren Transplantaten (Gruppe B)

Die Auswertung ist auf 12 Monate begrenzt, da für die neueren Transplantationen die Beobachtungszeit teilweise unter 12 Monaten liegt. Insgesamt ist dies sechsmal der Fall, die entsprechenden Patienten sind folglich zum Ende der Beobachtungszeit zensiert. In der Auswertung sind damit 16 von insgesamt 18 Abstoßungen enthalten, die beiden fehlenden traten erst nach 17,5 bzw. 45,5 Monaten auf.

Tabelle 53: Abstoßungsfreies Überleben in den ersten 12 Monaten

Gruppe A	
5 Patienten mit Abstoßung	nach 0,9; 1,8; 2,4; 5,6 und 10,5 Monaten
4 Patienten zensiert	nach 7,4; 7,8; 9,0 und 9,3 Monaten
21 Patienten ohne Abstoßung	
Gruppe B	
11 Patienten mit Abstoßung	nach 0,3; 0,5; 0,6; 1,0; 1,7; 2,4; 3,0; 3,1; 3,2 und 6,3 M.
2 Patienten zensiert	nach 9,7 und 11,7 Monaten
25 Patienten ohne Abstoßung	

Der Log-Rank-Test liefert für den in der Kaplan-Meier-Kurve dargestellten Unterschied im abstoßungsfreien Überleben jedoch nur eine Signifikanz von 0,218.

Um den Zusammenhang zwischen dem Verhältnis Spendergröße zu Empfängergröße und dem Auftreten von Abstoßungen als kausal bewerten zu können, müssen mögliche Störgrößen, die mit beiden Variablen assoziiert sein können, ausgeschlossen werden.

Die nachfolgende Tabelle gibt die Mittelwerte für verschiedene Faktoren an, die als Störgrößen in Frage kommen. Hier zeigt sich, dass innerhalb der beiden Gruppen A und B insbesondere die Variablen Spenderalter und Patientenalter ungleich verteilt sind. Dies ist darauf zurückzuführen, dass ein Größenunterschied zwischen Spender und Empfänger vor allem dann besteht, wenn ein besonders junger Patient das Transplantat eines Erwachsenen erhält.

Tabelle 54: Mittelwerte verschiedener Faktoren mit Einfluss auf das Auftreten akuter Abstoßungen

	Quotient der KOF	
	<=1,5	>1,5
Spenderalter (Jahre)	29,0 ±18,3	35,2 ±12,4
Patientenalter (Jahre)	14,6 ±5,1	8,4 ±5,0
Dialysezeit (Jahre)	1,29 ±1,12	1,45 ±1,15
HLA-Mismatch (N)	2,8 ±1,2	2,7 ±1,5
Zeit der kalten Ischämie (Stunden)	12,6 ±7,5	11,1 ±5,9

Angabe als Mittelwert ±Standardabweichung

Die nachfolgende Tabelle zeigt mittels eines ANOVA-Tests jedoch, dass die aufgeführten potentiellen Confounder keinen Einfluss auf das Auftreten von akuten Abstoßungen haben (geringes Partielles Eta²).

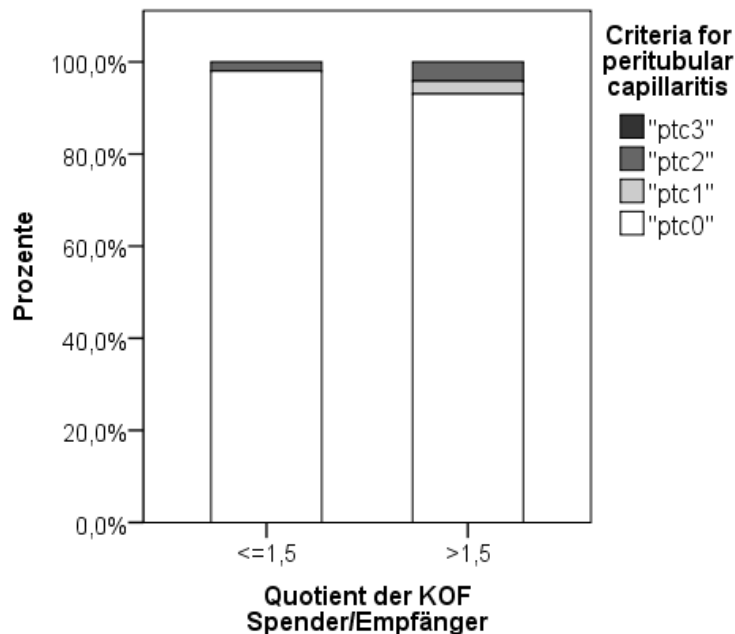
Tabelle 55: Einfluss verschiedener Faktoren auf das Auftreten akuter Abstoßungen (Analyse der Kovarianzen)

	p	Partielles Eta ²
Spenderalter	0,11	0,04
Patientenalter	0,27	0,02
Dialysezeit	0,80	0,001
HLA-Mismatch	0,67	0,003
Zeit der kalten Ischämie	0,11	0,04

Daher ist davon auszugehen, dass die beschriebenen Unterschiede bei dem Auftreten von akuten Abstoßungen zumindest zum Teil auf den Größenunterschied zwischen Spenderorgan und theoretischem eigenen Organ des Empfängers zurückzuführen sind.

Über das Auftreten von humoralen, also **antikörpervermittelten Abstoßungen** und dessen Zusammenhang mit dem Größenverhältnis der Organe lassen sich dagegen nur wenige Aussagen treffen. Der Grund dafür ist ein zu seltenes Vorkommen dieser Abstoßungsreaktionen im untersuchten Patientenkollektiv. Zuerst werden die beiden Kriterien betrachtet, die Hinweise auf humorale Abstoßungen liefern, also die Glomerulitis und die peritubuläre Kapillaritis. Die Glomerulitis, "g", trat, wie oben gezeigt nur in einem Fall auf. Bei diesem handelte es sich um

einen Patienten aus der Gruppe mit einem Quotienten der KOF über 1,5 (Gruppe B). Die Verteilung des Merkmals "peritubuläre Kapillaritis", "ptc", ist in der folgenden Graphik dargestellt.



Graphik 10: Peritubuläre Kapillaritis in den Gr. A (<=1,5) und B (>1,5) - nur geringe Unterschiede in der Verteilung der peritubulären Kapillaritis

Eine genauere Analyse dieses Merkmals zeigt, dass von den 6 Fällen, die eine peritubuläre Kapillaritis aufwiesen, 5 in Gruppe B auftraten (zweimal mit "ptc1" und dreimal mit "ptc2") und nur ein Fall in Gruppe A (mit "ptc2"). Insgesamt kann also ein häufigeres Auftreten der beiden Kriterien in der Gruppe mit einem größeren Verhältnis der Organe festgestellt werden. Statistisch lässt sich dies jedoch nicht nachweisen. Der T-Test für die Mittelwertgleichheit liefert bei Mittelwerten für "ptc" in der Gruppe A von 0,04 und in Gruppe B von 0,11 nur eine Signifikanz von 0,273.

Tabelle 56: Quotient der KOF * Peritubuläre Kapillaritis "ptc"

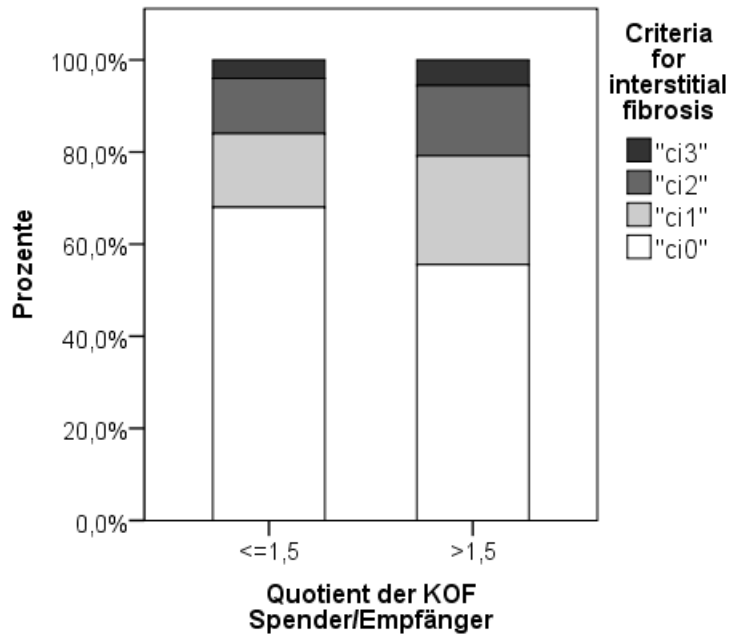
	"ptc0"	"ptc1"	"ptc2"	Gesamt
Quotient der KOF >1,5	67	2	3	72
Quotient der KOF <=1,5	49	0	1	50
Gesamt	116	2	4	122

Wie oben aufgezeigt, wurde insgesamt nur eine humorale Abstoßung diagnostiziert. Außerdem wurde in zwei Fällen der Verdacht auf eine humorale Abstoßung geäußert und in fünf weiteren Fällen eine serologische Kontrolle auf zirkulierende Antikörper empfohlen. Bei der Verteilung auf die beiden Gruppen lässt sich jedoch kein Trend erkennen. Die entdeckte Abstoßung war aus Gruppe A, die Verdachtsfälle verteilen sich eins zu eins und von den fünf empfohlenen Kontrollen stammten 4 aus Gruppe B. Betrachtet man den Marker für humorale Abstoßungen in Biopsien, die Positivität für C4d an peritubulären Kapillaren, so lässt sich ebenfalls keine eindeutige Richtung feststellen. Die insgesamt 10 Fälle von peritubulären C4d-Ablagerungen verteilen sich fünf zu fünf auf die beiden Gruppen. In Gruppe A dabei in einem Fall mit der Ausprägung <10 % und viermal in der Ausprägung 10 – 50 %. In Gruppe B lagen die Ausprägungen dreimal bei <10 % und zweimal bei 10 – 50 %. Somit wäre die erste Gruppe etwas stärker betroffen, was im Gegensatz zu der oben festgestellten Verteilung der Kriterien Glomerulitis und peritubuläre Kapillaritis steht. Es entsteht also ein eher unklares Bild. Insgesamt ist jedoch festzustellen, dass humorale Abstoßungen im Gegensatz zu zellulären Abstoßungen zu selten vorkommen, um mit der vorliegenden Anzahl von Patienten hier Effekte nachweisen zu können.

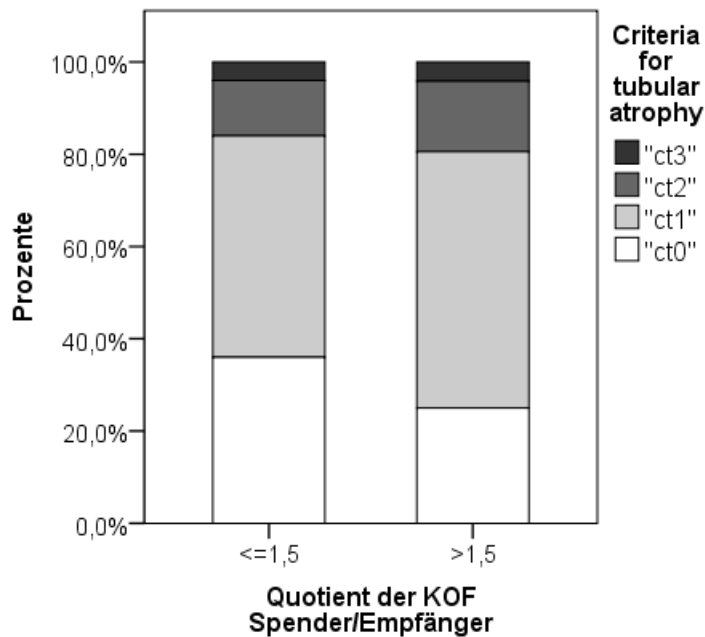
3.9.2 Einfluss des Größenunterschiedes auf chronische Veränderungen

Allgemeine chronische Veränderungen im Nierentransplantat werden mit den Banff-Kriterien "ci" für "interstitial fibrosis" und "ct" für "tubular atrophy" gemessen.

Das Vorkommen dieser beiden Kriterien in den Gruppen A und B ist auf den nachfolgenden Abbildungen dargestellt. Beide Kriterien sind in der Gruppe mit den größeren Organen etwas stärker ausgeprägt. Die Mittelwerte, die sich hierzu berechnen lassen, sind für die interstitielle Fibrose 0,52 für Gruppe A und 0,71 für Gruppe B. Für die tubuläre Atrophie betragen diese Werte 0,84 und 0,99. Ein T-Test für unabhängige Stichproben liefert jedoch keine Signifikanz für diese Unterschiede (0,258 bzw. 0,307).

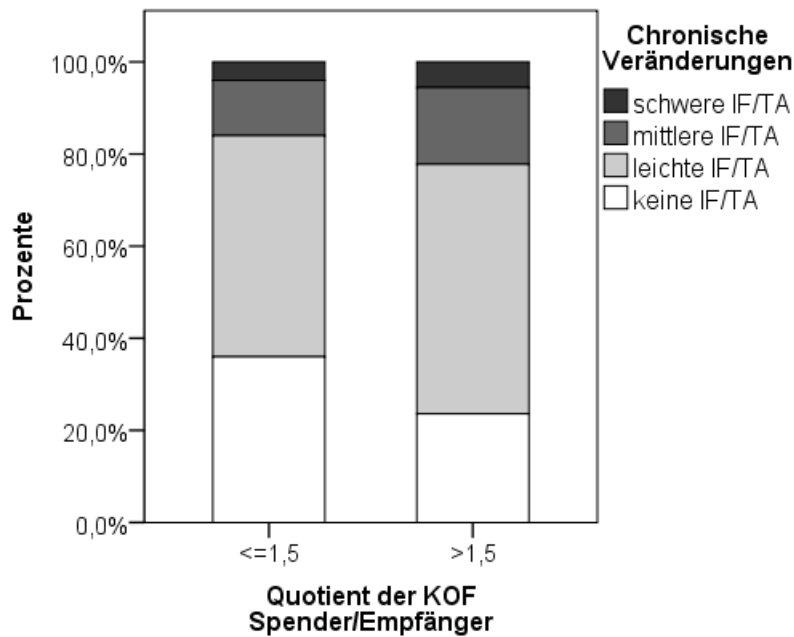


Graphik 11: Interstitielle Fibrose in den Gr. A (<=1,5) und B (>1,5) - verstärktes Auftreten der interstitiellen Fibrose in den größeren Transplantaten (Gruppe B)



Graphik 12: Tubuläre Atrophie in den Gr. A (<=1,5) und B (>1,5) - die tubuläre Atrophie tritt in Gruppe B ebenfalls häufiger auf

Zusammengefasst werden diese Kriterien als chronische Veränderungen oder auch IF/TA bezeichnet und im Befund des Pathologen auch gesondert angegeben. Das Vorkommen dieser IF/TA in den beiden Gruppen ist in der folgenden Abbildung dargestellt.



Graphik 13: IF/TA in den Gruppen A (<=1,5) und B (>1,5) - wie die Einzelkriterien "i" und "t" tritt die IF/TA ebenfalls in Gruppe B häufiger auf

Wie auch bei den einzelnen Kriterien zeigt sich eine stärkere Ausprägung in Gruppe B, die Mittelwerte betragen hier 0,84 und 1,04. Aber auch hier verpasst der T-Test mit einer Signifikanz von 0,170 das geforderte Niveau.

Für eine patientenbezogene Auswertung der chronischen Veränderungen werden die 53 Biopsien herangezogen, die um den 6. Monat nach der Transplantation durchgeführt wurden. Diese werden unterteilt in solche, die keine IF/TA aufwiesen und in solche, die eine IF/TA aufwiesen, unabhängig von deren Ausprägung. Keine IF/TA wiesen nur 11 der 53 Biopsien auf. Von denen waren 6 von Patienten aus der Gruppe A und 5 von Patienten aus der Gruppe B. Von den 42 Biopsien, die eine IF/TA aufwiesen, befanden sich 19 in Gruppe A und 23 in Gruppe B. In einer 4-Felder-Tafel dargestellt ergibt sich folgendes Bild:

Tabelle 57: Quotient der KOF * IF/TA

	IF/TA	Keine IF/TA	Gesamt
Quotient der KOF >1,5	23	5	28
Quotient der KOF <=1,5	19	6	25
Gesamt	42	11	53

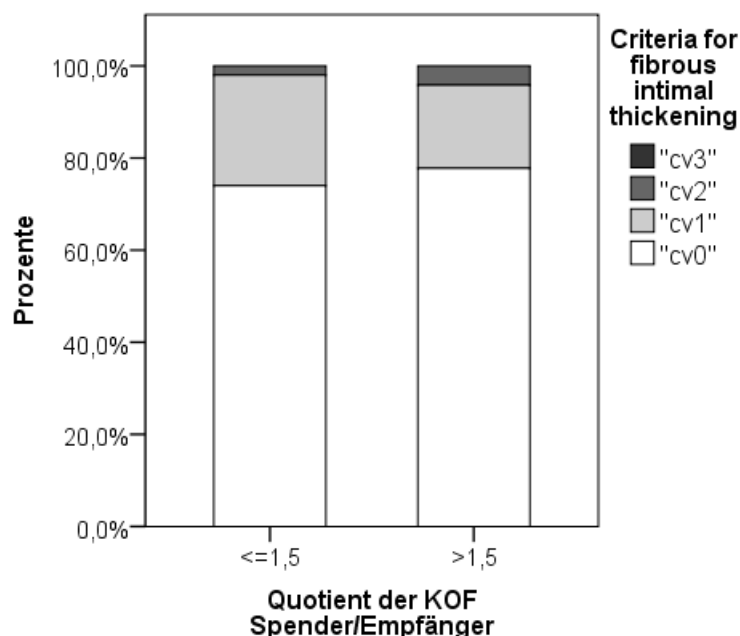
Aus diesen Werten lässt sich ein Odds Ratio berechnen: $OR = (23/19) / (5/6) = 1,45$. Demnach ist das Risiko für Patienten der Gruppe B innerhalb der ersten 6 Monate eine IF/TA zu entwickeln,

1,45-mal so hoch wie für Patienten der Gruppe A. Das 95 %-Konfidenzintervall liegt jedoch zwischen 0,38 und 5,51, der Chi-Quadrat-Test nach Pearson liefert keine Signifikanz ($p = 0,9$). Damit ist die Aussage des Odds Ratio eingeschränkt. Dennoch deuten alle Befunde darauf hin, dass die IF/TA in Gruppe B häufiger auftritt. Das Transplantieren einer zu großen Niere wäre damit als Risikofaktor für das Auftreten von chronischen Veränderungen anzusehen. Es muss jedoch beachtet werden, dass die Differenzen der chronischen Veränderungen zwischen den beiden Gruppen nicht sehr groß sind. Außerdem ist das Auftreten von IF/TA auch mit dem Alter des Spenders assoziiert, und wie oben gezeigt ist dieses in Gruppe B etwas höher. Dadurch könnte die Analyse eventuell verfälscht werden.

Für die Beurteilung von **chronischen antikörpervermittelten Abstoßungen** werden im Folgenden die entsprechenden Kriterien "cg", "mm" und "cv" untersucht.

Die "Transplantat-Glomerulitis", "cg", kam in den Biopsien nicht vor, kann folglich auch nicht untersucht werden. Das eher unspezifische Merkmal "Zunahme der mesangialen Matrix", "mm", war insgesamt nur dreimal in den Biopsien vorhanden, davon zweimal in Gruppe B.

Das Merkmal für die fibröse Verdickungen der Intima, das "Criteria for fibrous intimal thickening" ("cv"), ist in der folgenden Abbildung dargestellt. In der zweiten Gruppe ist die Gesamtzahl der Betroffenen etwas geringer, dafür weisen diese eine etwas stärkere Ausprägung auf. Insgesamt lässt sich also kein Trend feststellen.



Graphik 14: Fibröse Verdickung der Intima in den Gruppen A (<=1,5) und B (>1,5) - nur geringe Unterschiede zwischen den Gruppen in der Ausprägung der fibrösen Intimaverdickung

Insgesamt lassen sich also keine Hinweise finden, die belegen würden, dass chronische antikörpervermittelte Abstoßungen in einer Gruppe häufiger auftreten würden, als in der anderen.

3.9.3 Einfluss des Größenunterschiedes auf weitere histologische Befunde

Mikrokalk: Das Auftreten von Mikrokalk war in keiner der beiden Gruppen häufiger zu beobachten. Unter allen Biopsien war Mikrokalk in jeder Gruppe in 18 % der Biopsien vorhanden.

Tabelle 58: Quotient der KOF * Mikrokalk

	Mikrokalk vorhanden	Kein Mikrokalk	Gesamt
Quotient der KOF >1,5	13	59	72
Quotient der KOF ≤1,5	9	41	50
Gesamt	22	100	122

Wenn man die 53 Biopsien betrachtet, die um den 6. Monat nach der Transplantation durchgeführt wurden, zeigt sich ebenfalls kein Unterschied. Hier war Mikrokalk in 5 von 25 (20,0 %) bzw. 5 von 28 Biopsien (17,9 %) zu finden.

Tabelle 59: Quotient der KOF * Mikrokalk in den 6-Monats-Biopsien

	Mikrokalk vorhanden	Kein Mikrokalk	Gesamt
Quotient der KOF >1,5	5	23	28
Quotient der KOF ≤1,5	5	20	25
Gesamt	10	43	53

Das Auftreten von Mikrokalk lässt sich außerdem mit dem Vorkommen von IF/TA in den Biopsien 6 Monate nach der Transplantation vergleichen. Dieser Vergleich ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Mit zunehmender Schwere der chronischen Veränderungen sinkt demnach der Anteil der Biopsien mit Mikrokalk von 27,3 % in Fällen ohne IF/TA über 20 % und 12,5 % auf 0 % in solchen mit schwerer IF/TA.

Tabelle 60: Mikrokalk * IF/TA in den 6-Monats-Biopsien

	keine IF/TA	leichte IF/TA	mittlere IF/TA	schwere IF/TA
Mikrokalk vorhanden	3	6	1	0
Kein Mikrokalk vorhanden	8	24	7	4
Gesamt	11	30	8	4

Glomerulosklerose: Der Anteil der sklerosierten Glomeruli in den um den 6. Monat nach der Transplantation durchgeführten Biopsien ist in der folgenden Tabelle für die Gruppen A und B angegeben.

Tabelle 61: Anteil der sklerosierten Glomeruli

	N	Mittelwert	SD
Quotient der KOF >1,5	28	2,8 %	6,3 %
Quotient der KOF <=1,5	25	3,3 %	10,3 %
Gesamt	53	3,1 %	8.3 %

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, die Signifikanz im T-Test auf Mittelwertgleichheit lag bei 0,835.

Wie bereits in Abschnitt 3.7.2 gezeigt, waren 6 Monate nach der Transplantation insgesamt 12 Patienten von einer Glomerulosklerose betroffen. Von diesen befinden sich fünf in Gruppe A, vier davon mit einem Score von 1 und einer mit einem Score von 2. Bei 25 Patienten in Gruppe A ist dies ein Anteil von 20 %. In Gruppe B waren sieben Patienten betroffen, von denen fünf den Score 1 und zwei den Score 2 aufwiesen, was bei 28 Patienten einem Anteil von 25 % entspricht. Insgesamt kann damit kein Unterschied in den Gruppen A und B beobachtet werden.

CADI: Für den Index für chronische Schäden des Transplantates, den CADI, ist das Vorkommen in den beiden Gruppen A und B in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 62: Chronic allograft damage index, CADI

	N	Mittelwert	SD
Quotient der KOF >1,5	72	3,10	2,30
Quotient der KOF <=1,5	50	2,22	1,89
Gesamt	122	2,74	2,18

Der Mittelwert dieses Index liegt also bei 2,22 in der Gruppe der Patienten mit eher passenden Transplantaten und bei 3,10 in der Gruppe der Patienten mit den größeren transplantierten Nieren. Für diese Differenz besteht im T-Test eine Signifikanz von 0,023, das signifikante Niveau ist also erreicht.

Tabelle 63: Test bei unabhängigen Stichproben für den CADI

	T-Test für die Mittelwertgleichheit			
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz
CADI	-2,305	116,632	0,023	-0,88

Annahme = Varianzen sind nicht gleich

Auch hier muss die Auswertung jedoch ebenfalls patientenbezogen erfolgen, um einer Verzerrung durch mehrfache Biopsien eines Patienten zu entgehen. Dazu werden wiederum die Biopsien herangezogen, die 6 Monate nach der Transplantation durchgeführt wurden.

Tabelle 64: CADI in den 6-Monats-Biopsien

	N	Mittelwert	SD
Quotient der KOF >1,5	28	2,79	2,28
Quotient der KOF ≤1,5	25	2,16	1,68
Gesamt	53	2,49	2,03

Hier zeigt sich also der gleiche Trend, der Mittelwert liegt in der Gruppe mit einem Quotienten über 1,5 bei 2,79 und damit deutlich über dem Mittelwert von 2,16 der anderen Gruppe. Es ist jedoch zu beachten, dass die Skala des CADI von 0 bis 18 reicht, was die Differenz von 0,63 Indexpunkten wieder relativiert. Der Höchstwert 18 wird in den Biopsien aber nicht erreicht, die meisten Werte liegen im Bereich bis 5, der höchste Wert liegt bei 9. Nichtsdestotrotz liegt der Mittelwert der Gruppe B im Vergleich zu Gruppe A 29,2 % höher.

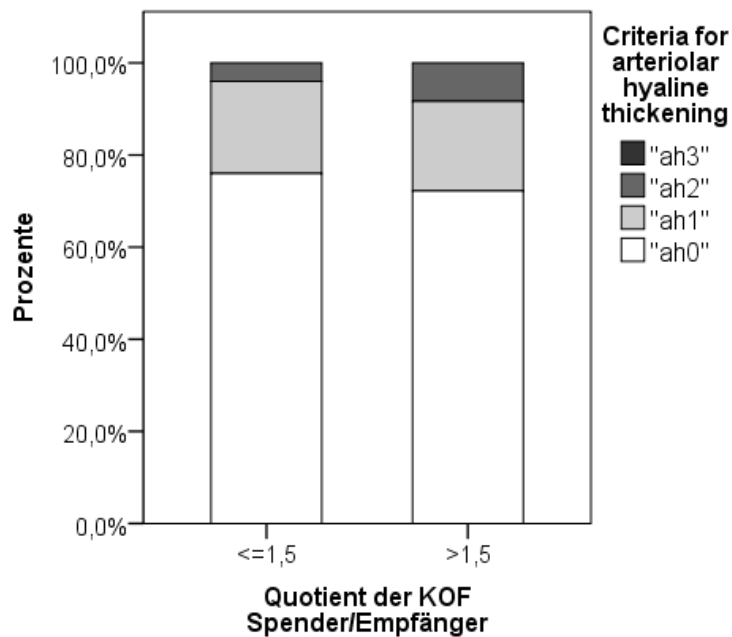
Der T-Test für die Mittelwertdifferenz liefert in der Gruppe der 6-Monats-Biopsien außerdem keine Signifikanz mehr, der aufgezeigte Effekt ist statistisch also nicht gesichert.

Tabelle 65: Test bei unabhängigen Stichproben für den CADI in den 6-Monats-Biopsien

T-Test für die Mittelwertgleichheit				
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz
CADI	-1,145	49,240	0,258	-0,63

Annahme = Varianzen sind nicht gleich

Arteriöläre Hyalinose: Das Merkmal "arteriöläre Hyalinose", das Hinweise auf eine CNI-Toxizität liefern soll, zeigt kein signifikant unterschiedliches Auftreten in den beiden Gruppen. Die Mittelwerte liegen hier bei 0,28 in Gruppe A und 0,36 in Gruppe B bei einer Signifikanz von 0,462 im T-Test.



Graphik 15: Arteriöläre Hyalinose in den Gr. A (<=1,5) und B (>1,5) - nur geringe Unterschiede in der Verteilung der arteriölären Hyalinose

Polyomavirusnephropathie: Die folgende Tabelle zeigt das Vorkommen der Fälle von Polyomavirusnephropathien in den beiden Gruppen. Der größte Anteil der Patienten befindet sich danach in der Gruppe mit einem Quotienten der KOF über 1,5.

Tabelle 66: Quotient der KOF * Polyomavirusnephropathie

	Polyomavirus- nephropathie	Keine Polyomavirus- nephropathie	Gesamt
Quotient der KOF >1,5	5	33	38
Quotient der KOF <=1,5	1	29	30
Gesamt	6	62	68

Aus dieser 4-Felder-Tafel ergibt sich ein Odds Ratio von 4,4 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,5 bis 39,8 und einer Signifikanz im Chi-Quadrat-Test von 0,156. Man kann die Verteilung also nur als Hinweis sehen, dass die Gruppe mit einem großen Unterschied in der Organgröße häufiger von Polyomavirusinfektionen betroffen sein könnte als die Gruppe mit eher passenden Transplantaten.

Nephrosklerose: Die Mittelwerte der in den Biopsien diagnostizierten Nephrosklerose sind in der folgenden Tabelle für die beiden Gruppen A und B dargestellt.

Tabelle 67: Nephrosklerose in den 6-Monats-Biopsien

	N	Mittelwert	SD
Quotient der KOF >1,5	28	0,25	0,59
Quotient der KOF <=1,5	25	0,16	0,47
Gesamt	53	0,21	0,53

Damit scheint die Gruppe B etwas stärker betroffen zu sein, der T-Test liefert mit einem Wert von 0,544 jedoch keine Signifikanz für diese Differenz.

Akuter, potentiell reversibler Tubulusschaden: Auch das Vorkommen eines akuten, potentiell reversiblen Tubulusschadens 6 Monate nach der Transplantation wird in den Gruppen A und B analysiert. Den Ausprägungen "kein", "geringer", "mäßiger" und "schwerer" Tubulusschaden werden dazu die Werte 0-3 zugeordnet, womit anschließend für die Gruppen der Mittelwert errechnet werden kann.

Tabelle 68: Akuter Tubulusschaden in den 6-Monats-Biopsien

	N	Mittelwert	SD
Quotient der KOF >1,5	28	0,68	0,86
Quotient der KOF ≤1,5	25	1,16	0,80
Gesamt	53	0,91	0,86

Der diagnostizierte akute, potentiell reversible Tubulusschaden ist also in der Gruppe der Patienten mit eher passenden Nieren deutlich stärker ausgeprägt. Im Vergleich zu Gruppe B ist die Ausprägung in Gruppe A 70,6 % stärker. Dieser Zusammenhang erweist sich auch als statistisch signifikant, wie die folgende Tabelle zeigt.

Tabelle 69: Test bei unabhängigen Stichproben für den akuten Tubulusschaden in den 6-Monats-Biopsien

	T-Test für die Mittelwertgleichheit			
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz
Akuter Tubulusschaden	2,098	51	0,041	0,48

Annahme = Varianzen sind gleich

Die Ausprägung dieses Merkmals verteilt sich dabei wie folgt auf die Gruppen: In Gruppe A waren von 25 Patienten nur 6 nicht betroffen (24,0 %). 9 Patienten zeigten einen geringen akuten Tubulusschaden und 10 einen mittleren (zusammen 76,0 %). In Gruppe B waren dagegen 16 von 28 Patienten nicht betroffen (57,1 %), nur 5 Patienten zeigten eine geringe und 7 eine mittlere Ausprägung (zusammen 42,9 %). Wenn man die Fälle mit geringer und mittlerer Ausprägung addiert, kann man diese Verteilung in der folgenden 4-Felder-Tafel zusammenfassen:

Tabelle 70: Quotient der KOF * Akuter Tubulusschaden

	Kein Tubulusschaden		Gesamt
	Tubulusschaden	Tubulusschaden	
Quotient der KOF >1,5	12	16	28
Quotient der KOF ≤1,5	19	6	25
Gesamt	31	22	53

Aus dieser Verteilung ergibt sich ein Odds Ratio von $(12/19) / (16/6) = 0,24$. Das 95 %-Konfidenzintervall liegt zwischen 0,07 und 0,77, die Signifikanz im Chi-Quadrat-Test nach Pearson beträgt 0,015, damit kann man von einem statistisch gesicherten Ergebnis ausgehen. Das Odds Ratio von 0,24 bescheinigt ein geringeres Risiko, akute Tubulusschäden zu entwickeln für die Gruppe der Patienten mit einem Quotienten der KOF über 1,5.

In der Literatur wird als möglicher Grund für das Auftreten von akuten Tubulusschäden unter anderem das Vorkommen von akuten Abstoßungen genannt. Daher muss überprüft werden, ob die Tubulusschäden nur infolge der Abstoßungen auftreten, oder ob sie davon unabhängig in Gruppe A häufiger vorkommen. In der Gruppe der 6-Monats-Biopsien, die dieser Analyse zugrundeliegt, traten bei insgesamt 6 Patienten akute Abstoßungen im ersten halben Jahr, also vor der Entnahme der Biopsie auf. Von diesen 6 befinden sich 3 in Gruppe A und 3 in Gruppe B. Es waren in Gruppe A mit 3 von 25 Patienten also 12 % betroffen und in Gruppe B mit 3 von 28 Patienten 10,7 %. Somit ist nicht davon auszugehen, dass das Auftreten von akuten Abstoßungen den Effekt des Größenverhältnisses auf akute Tubulusschäden beeinflusst haben könnte.

3.9.4 Einfluss des Größenunterschiedes auf die GFR

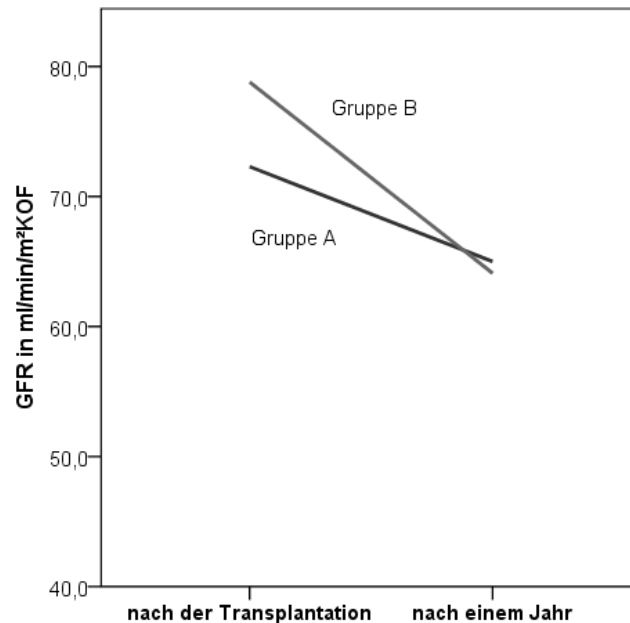
Im Folgenden soll untersucht werden, ob der Größenunterschied der Nierentransplantate einen Einfluss auf die längerfristige Funktion hat. Als Messparameter für die Nierenfunktion dient hier die aus dem Serumkreatinin und der Körperoberfläche geschätzte relative glomeruläre Filtrationsrate (GFR, nach Schwartz, Gauthier 1985) Zur Verfügung stehen die Daten, die unmittelbar nach der Transplantation bei der Entlassung aus dem Krankenhaus erhoben wurden, sowie die der Kontrolluntersuchung ein Jahr nach der Transplantation. Die folgende Tabelle zeigt die errechnete GFR unmittelbar nach der Transplantation, sowie bei der Kontrolle ein Jahr später.

Tabelle 71: Mittelwerte der GFR in ml/min/m²KOF

	nach der TX	nach 1 Jahr
Quotient der KOF $\leq 1,5$ (Gruppe A)	72,3	65,0
Quotient der KOF $> 1,5$ (Gruppe B)	78,8	64,1
Insgesamt	75,9	64,5

Aus den Daten aller Patienten ergibt sich somit ein Rückgang der GFR von im Mittel 75,9 auf 64,5 ml/min/m²KOF innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation. Betrachtet man die Werte jedoch getrennt für die Gruppen mit einem Quotienten der KOF kleiner und größer 1,5 (A und B), so zeigt sich, dass unmittelbar nach der Transplantation die GFR in Gruppe B höher ist als in Gruppe A. Die GFR liegt hier bei 78,8 zu 72,3 ml/min/m²KOF, eine Signifikanz wird für die

Differenz der Mittelwerte jedoch nicht erreicht ($p = 0,14$). Nach einem Jahr haben sich die Werte der beiden Gruppen allerdings aneinander angepasst, die GFR liegt nun bei 64,1 zu 65,0 ml/min/m²KOF. In Gruppe B sinkt die GFR also um 14,7 ml/min/m²KOF, in Gruppe A dagegen nur um 7,3 ml/min/m²KOF. Die nachfolgende Graphik zeigt den Abfall der GFR in den beiden Gruppen A und B.



Graphik 16: Mittelwerte der GFR in ml/min/m²KOF - höhere GFR nach der Transplantation in der Gruppe B und Annäherung beider Gruppen im Laufe des ersten Jahres nach der Transplantation

In der Gruppe mit den im Verhältnis größeren Nieren ist der Abfall der Funktion, gemessen als GFR, also deutlich größer. Dies ist vermutlich ein Vorgang der Anpassung des Nierentransplantates an die benötigte Leistung im Empfängerorganismus. Der selbe Effekt ist schon 2006 bei Pape et al. beschrieben worden (Pape et al. 2006). Dort wurden Gruppen von pädiatrischen Empfängern verglichen, die entweder erwachsene oder kindliche Spendern hatten. Im weiteren Verlauf zeigte sich dort zudem, dass bei kindlichen Spendern das Transplantat über 5 Jahre hinweg mit dem Empfänger mitwachsen konnte und die GFR stabil blieb, wohingegen das Transplantat des erwachsenen Spenders nach dem anfänglichen Abfall auch nicht mehr mitwachsen konnte und die GFR mit der Zeit noch weiter abfiel.

4. Diskussion

Die Nierentransplantation ist zur Zeit die erfolgreichste therapeutische Maßnahme bei terminalem Nierenversagen. Seit den 1960er Jahren ist sie durch den Einsatz von Immunsuppressiva umfassend möglich, in den 1980er Jahren wurden die Ergebnisse durch Ciclosporin deutlich verbessert. Heute sind so sehr gute Langzeitergebnisse möglich. Trotzdem treten in der akuten Phase wie auch im Langzeitverlauf immer noch Probleme auf, die zur Funktionsverschlechterung oder im schlimmsten Fall sogar zum Verlust des Transplantates führen können.

In der vorliegenden Studie sollte versucht werden, durch die systematische Untersuchung der histologischen Befunde aus Nierentransplantaten neue Erkenntnisse über den Verlauf nach der Nierentransplantation zu erlangen.

Bei der zu Beginn durchgeführten allgemeinen Betrachtung der Befunde zeigte sich, dass fast alle diagnostizierten Befunde nicht bei Protokollbiopsien gefunden wurden, sondern bei indizierten Biopsien, die aufgrund von klinischen Auffälligkeiten durchgeführt wurden. Lediglich ein einziger Borderline-Befund wurde bei einer Protokollbiopsie diagnostiziert. Dies spricht aber nicht gegen den Nutzen einer Protokollbiopsie, sondern zeigt auf, dass im Falle der Essener Kinderklinik durch die Behandlung und Nachsorge nach der Transplantation akute Abstoßungsreaktionen schnell entdeckt werden und es kaum zu unentdeckten subklinischen Abstoßungen kommt. Da diese subklinischen Abstoßungen die Funktion des Transplantates jedoch erheblich beeinträchtigen können, ist zu deren Diagnose die Notwendigkeit der Protokollbiopsie aber gegeben.

Bei der Betrachtung der akuten zellvermittelten Abstoßungen konnte aufgezeigt werden, dass im Vergleich mit Angaben in der Literatur die Rate in Essen im mittleren Bereich liegt. Das nordamerikanische Register beispielsweise wies eine geringere Rate aus, andere Studien aber auch höhere. Bei dem Vergleich mit den Daten der Kinderklinik Essen aus den Jahren 1998 - 2003 konnte jedoch ein deutlicher Rückgang der Häufigkeit akuter Abstoßungen festgestellt werden, was wohl auf eine kontinuierliche Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten zurückzuführen ist.

Untersucht wurde ebenfalls das Auftreten von antikörpervermittelten Abstoßungen. Bei nur einer diagnostizierten humoralen Abstoßung und entsprechend seltenem Auftreten der charakteristischen C4d-Ablagerungen oder der Kriterien "ptc" und "g" waren statistische Aussagen jedoch kaum möglich.

Im Folgenden wurde ein Überblick über das Auftreten chronischer Befunde in den Biopsien gegeben. Hierbei wurden insbesondere die Banff-Kriterien "ct" und "ci" untersucht. Die dabei ermittelten Zahlen zeigen, dass chronische Veränderungen in Nierentransplantaten häufig anzutreffen sind. In Essen waren 78,3 % von tubulärer Atrophie des Stadiums "ct1" oder größer

betroffen, sowie 41,3 % von interstitieller Fibrose mit mindestens "ci1". In anderen Studien wurde über Werte von bis zu 90 % für "ct" bzw. 83 % für "ci" berichtet (Naesens et al. 2007, Dart et al. 2010). In Essen ist das Auftreten von chronischen Veränderungen also als vergleichsweise gering einzuschätzen. Gleichwohl lassen sich mit den vorliegenden Daten keine Aussagen über den zeitlichen Verlauf treffen, ebenso kann nicht zwischen bei dem Spender vorbestehenden und neu aufgetretenen Schäden differenziert werden. Dart et al. berichten hierzu über ein deutliches Fortschreiten der Schäden innerhalb der ersten vier Jahre nach der Transplantation (Dart et al. 2010).

Bei der Untersuchung der fibrösen Verdickung der Intima "cv" wurde ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung von "cv" und dem Vorkommen von IF/TA deutlich. "cv" wurde ursprünglich in Kombination mit einem C4d-Nachweis und zirkulierenden Antikörpern als Hinweis auf das Vorliegen einer chronischen antikörpervermittelten Abstoßung gewertet. Bei 29 Fällen mit "cv1" bis "cv2" wurde bei fehlenden weiteren Hinweisen jedoch kein einziges Mal die Diagnose einer chronischen antikörpervermittelten Abstoßung gestellt. Es kann daher von anderen Gründen für das Auftreten der fibrösen Intimaverdickung ausgegangen werden. Diese könnten zumindest teilweise mit denen der IF/TA übereinstimmen, wie das gemeinsame Auftreten zeigt. Übereinstimmend damit wird auch schon in der Banff-Klassifikation von 1997 festgestellt, dass das Kriterium "cv" nicht spezifisch für die antikörpervermittelte Abstoßung ist (Racusen et al. 1999).

Für die Untersuchung des Zusammenhangs mit einer Calcineurininhibitor (CNI)-Toxizität wurden die histologischen Kriterien "arteriolärer Hyalinose" ("ah"), "streifige Fibrose", "Mediavakuolen" und "isometrische Vakuolen" betrachtet, da diese Calcineurininhibitor -bedingte Veränderungen im Nierentransplantat anzeigen sollen. Dabei konnte festgestellt werden, dass eine CNI-Toxizität stets über die drei letztgenannten Kriterien "streifige Fibrose", "Mediavakuolen" und "isometrische Vakuolen" diagnostiziert wurde. Das Banff-Kriterium "ah" zeigte jedoch keinen Zusammenhang mit dem Auftreten einer CNI-Toxizität. Dies deckt sich mit einer neuen Studie, bei der für das modifizierte Kriterium "aah" ebenfalls kein Zusammenhang festgestellt werden konnte (Bröcker et al. 2012). Das Kriterium "ah" sollte daher als Marker für eine CNI-Toxizität verlassen werden.

Anschließend wurden die Daten auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Grunderkrankung des Patienten und den nach der Transplantation auftretenden Abstoßungen hin untersucht. Dazu wurden zunächst die Grunderkrankungen der Essener Patienten mit den Angaben aus dem amerikanischen NAPRTCS-Registers des Jahres 2010 verglichen. In diesem wird bei 10.632 Patienten von 38,8 % dysplastischen, 29,7 % glomerulären, 5,7 % zystischen und 25,8 % sonstigen Nierenerkrankungen berichtet (NAPRTCS 2010 Annual Transplant Report). In der Kinderklinik Essen ist also ein höherer Anteil an Patienten mit glomerulären (38,2 %) als auch mit zystischen Erkrankungen (16,2 %) zu finden, die dysplastischen Erkrankungen (41,2 %) liegen

dagegen im selben Bereich. Dies könnte auf unterschiedliche Prävalenzen der Erkrankungen in den verschiedenen Populationen zurückzuführen sein, aktuelle genaue Daten zu den verschiedenen Erkrankungen sind jedoch nicht verfügbar.

Innerhalb dieser Gruppen fiel nun auf, dass bei dysplastischen und glomerulären Erkrankungen nach der Transplantation deutlich mehr akute Abstoßungen auftraten, als bei den zystischen Erkrankungen. Hier lag die Rate an Abstoßungen bei über 30 Prozent (32,1 bzw. 30,8 %), wohingegen in der Gruppe der zystischen Nierenerkrankungen nur 9,1 Prozent der Patienten eine Abstoßung erlitten. Auch beim Vergleich der Banff-Kriterien "Tubulitis" und "interstitielle Entzündung" lagen die Mittelwerte bei den dysplastischen und glomerulären Erkrankungen deutlich höher als bei den zystischen Erkrankungen.

In der weiteren Analyse wurde jedoch deutlich, dass die untersuchten Gruppen in Bezug auf Störfaktoren wie das Spender- und Patientenalter, das HLA-Mismatch und den Anteil der Lebendspenden eindeutig inhomogen zusammengesetzt sind. In einer Studie von Morita et al. wird zudem ebenfalls kein Unterschied bei der Häufigkeit von akuten Abstoßungen festgestellt (Morita et al. 2009). Untersucht wurden hier jedoch Gruppen mit "urologischen" und mit "renalen" Ursachen für die Nierentransplantation, zystische Nierenerkrankungen wurden nicht explizit aufgeführt. Eine anderen Studie von Davis et al. auf der Grundlage des amerikanischen NAPRTCS-Registers weist zwischen einer Gruppe mit polyzystischen Nierenerkrankungen und einer mit den restlichen Erkrankungen keinen Unterschied bezüglich akuter Abstoßungen auf (Davis et al. 2003). Zusammenfassend lässt sich also vermuten, dass die aufgezeigten Differenzen am ehesten auf die Störfaktoren zurückzuführen sind.

Ein ähnliches Bild zeigt sich bei den chronischen Befunden. Hier wurde zwischen den Gruppen der dysplastischen und der glomerulären Nierenerkrankungen ein deutlicher Unterschied bei der IF/TA festgestellt. Bei Mittelwerten von 1,30 und 0,79 ergab sich eine grenzwertige statistische Signifikanz ($p = 0,05$). Die Analyse der Kovarianzen ließ jedoch auch hier vermuten, dass Störfaktoren für diesen Unterscheid verantwortlich sein könnten.

Der zweite Teil dieser Studie beschäftigt sich mit dem Größenunterschied zwischen Organspender und Empfänger. Einerseits können erwachsenen Patienten die Organe kindlicher Spender eingesetzt werden, in manchen Fällen auch beide Nieren eines Spenders "en-bloc" in einen Empfänger. Andererseits können kindliche und jugendliche Patienten die Nieren von Erwachsenen erhalten, entweder von älteren Verstorbenen oder als Lebendspende, meist von einem Elternteil.

Bei erwachsenen Patienten ist das Größenverhältnis zwischen Spender und Empfänger häufig Gegenstand von Untersuchungen. In einer amerikanischen Studie wurde 2010 beispielsweise festgestellt, dass das Überleben des Transplantates mit dem BMI des Spenders steigt (McGee et al. 2010). Eine weitere Studie, in der die Nierengröße bei Lebendspendern mittels Computertomographie evaluiert wurde, belegt ein niedrigeres Serumkreatinin nach einem Jahr bei

Patienten mit größeren transplantierten Nieren (Hugen et al. 2011). Aber auch in der Kinderheilkunde ist das Missverhältnis der Organgröße Gegenstand neuerer Studien, wenngleich auch in geringerer Anzahl. Shapiro und Sarwal benennen dieses Thema 2010 jedoch als eines der wichtigsten der aktuellen Forschung (Shapiro, Sarwal 2010).

Goldsmith et al. berichteten 2010 über ihre Ergebnisse bei passenden und nicht-passenden Organgrößen. Der Vergleich wurde hier über die Körpergewichte von Spender und Empfänger vorgenommen. Unterschiede in den Gruppen mit hohem und niedrigem Quotienten des Körpergewichts konnten aber nicht festgestellt werden, weder für das Einjahres-Transplantatüberleben, noch für akute Abstoßungen, die weitere Gewichtszunahme oder die errechnete GFR (Goldsmith et al. 2010). Für diese Studie standen aber lediglich 23 Patienten zur Verfügung. In einer Studie von Gholami et al. wird der Zusammenhang zwischen einem Größenunterschied und dem arteriellen Widerstandsindex der Nierengefäße hergestellt. Darin wird deutlich, dass kleinere Empfänger einer Erwachseneniere im Transplantat einen höheren arteriellen Widerstand aufweisen als größere Empfänger. Erklärt wird dies durch autoregulative Mechanismen, die infolge einer herabgesetzten Durchblutung der Niere zur Vasokonstriktion und anschließender Abnahme des Nierenvolumens führen (Gholami et al. 2010).

Diese Ischämie könnte auch die Erklärung für Befunde einer Studie von Naesens et al. liefern, die ein vermehrtes Auftreten von interstitieller Fibrose, tubulärer Atrophie und Mikrokalzifikation besonders in kleinen Empfängern von Nieren Erwachsener nachwies (Naesens et al. 2007).

Eine Studie, in der histologische Befunde in Protokollbiopsien untersucht worden sind, wurde von Dart et al. publiziert. Unter anderem wurde hier belegt, dass kleinere Empfänger mit einer KOF unter 1 m^2 , die damit eher größere Nierentransplantate erhielten, öfter interstitielle Fibrose und arterioläre Hyalinose entwickelten (Dart et al. 2010).

Insgesamt sind die Endpunkte der vorhandenen Studien aber oft klinische oder laborchemische Parameter. Die Betrachtung histologischer Befunde in Bezug auf das Größenverhältnis ist also ratsam und in Anbetracht der in Essen durchgeführten Protokollbiopsien auch gut möglich.

Die Ergebnisse der Untersuchung der Biopsien in der Kinderklinik Essen decken sich dabei teilweise mit den Aussagen der vorgestellten Studien.

Für chronische Veränderungen wurde hier, wie oben beschrieben, ein Zusammenhang mit dem Größenunterschied zwischen Spenderorgan und theoretischem Eigenorgan hergestellt. Auch wenn für keine Analyse ein signifikantes Niveau erreicht wurde, so spricht doch die Zusammenschau der Ergebnisse aus den Kriterien "interstitielle Fibrose" und "tubuläre Atrophie", aus dem diagnostischen Term "IF/TA" und aus der patientenbezogenen Auswertung eher für eine vorhandene Beziehung. Bei den einzelnen Kriterien und der IF/TA zeigten sich höhere Mittelwerte des jeweiligen Scores in der Gruppe der Patienten mit einem Quotienten der KOF über 1,5. Diese Werte lagen bei der interstitiellen Fibrose bei 0,71 in Gruppe B zu 0,52 in Gruppe A ($p = 0,258$)

und bei der tubulären Atrophie bei 0,99 zu 0,84 ($p = 0,307$). Für die IF/TA betragen die Mittelwerte 1,04 in Gruppe B zu 0,84 in Gruppe A ($p = 0,17$). In der patientenbezogenen Auswertung ergab die Berechnung des Odds Ratio ein 1,45-faches Risiko für Patienten mit eher großen Transplantaten, 6 Monate nach der Transplantation eine IF/TA vorzuweisen ($p = 0,9$).

In der Untersuchung von Naesens et al. wurde dieser Zusammenhang ebenfalls festgestellt (Naesens et al. 2007). Hier wurden Werte des Odds Ratio von 5,8 für die tubuläre Atrophie und 6,0 für die interstitielle Fibrose errechnet. Verglichen wurden dabei Empfänger mit einer Körperoberfläche von weniger als 0,75 m² mit solchen mit mehr als 1,5 m². Es muss jedoch beachtet werden, dass hier eventuell das Alter des Organspenders als Störfaktor wirken könnte, da dieses ebenfalls mit dem Auftreten von chronischen Veränderungen assoziiert ist (Dart et al. 2010). Auch die allgemeine Betrachtung der chronischen Veränderungen durch die Verwendung des Index CADI zeigt, dass diese in Patienten mit einer relativ gesehen größeren Niere häufiger auftreten. 6 Monate nach der Transplantation lag der Mittelwert bei 2,79 in Gruppe B zu 2,16 in Gruppe A ($p = 0,258$).

Eine pathomechanische Erklärung dieser Beziehung liefert die Durchblutungssituation in den Organen erwachsener Spender, die in kleinere Empfänger transplantiert werden. Studien zeigten, dass der arterielle Widerstand in den Nierengefäßen nach der Transplantation bei kleinen Patienten größer ist als bei großen. Ein Grund dafür könnte eine Autoregulation der Nierengefäße sein, die nach der plötzlichen Umstellung von einem hohen Blutfluss im Organspender auf einen kleinen Blutfluss im kindlichen Empfänger zu einer Vasokonstriktion führt (Gholami et al. 2010). Infolge dessen kommt es zu einer mangelnden Durchblutung, die der Auslöser der IF/TA sein könnte.

Auf diese Durchblutungssituation könnten auch die Unterschiede bei der Betrachtung der glomerulären Filtrationsrate zurückzuführen sein. Patienten mit verhältnismäßig größerem Transplantat wiesen unmittelbar nach der Transplantation bezogen auf die Körperoberfläche eine höhere GFR auf (78,8 zu 72,3 ml/min/m²KOF, $p = 0,14$). Bei der Kontrolle nach einem Jahr hatten sich die Werte der beiden Gruppen jedoch angeglichen (64,1 zu 65,0 ml/min/m²KOF). Dieser als Anpassungsmechanismus an den Empfänger gesehener Vorgang wurde schon von Pape et al. beschrieben (Pape et al. 2006). Die Auswirkungen der Ischämie sind jedoch nicht abschließend beurteilt. Salvatierra et al. schließen in einem Editorial, dass die Organischämie infolge des Größenunterschiedes der größte Risikofaktor für frühe chronische histologische Schäden sein kann (Salvatierra et al. 2009). Studien zur Hämodynamik haben gezeigt, dass bei Kindern der bestmögliche renale Blutfluss, der unter optimaler Therapie unmittelbar nach der Transplantation erreicht werden kann, bei zwei Dritteln des Blutflusses liegt, der vor der Transplantation im erwachsenen Spender herrschte (Salvatierra et al. 1998). In weiteren Untersuchungen wurde die Wirksamkeit einer Therapie zur Steigerung des intravasalen Volumens und damit einer Optimierung des renalen Blutflusses untersucht. Kinder, die die Niere eines Erwachsenen transplantiert bekamen, wurden dazu 6 Monate lang mit 2500 ml/m² KOF Flüssigkeit versorgt.

Nach 6 Monaten wie auch nach einem Jahr zeigten die so therapierten Patienten eine höhere glomeruläre Filtrationsrate als die Vergleichsgruppe (Salvatierra et al. 2000).

Die Suche nach histologischen Unterschieden in Transplantaten, die einer Hypoperfusion unterliegen, im Vergleich zu normal durchbluteten ist also wichtig, um den Einfluss der Ischämie beurteilen zu können. Neben den allgemeinen chronischen Veränderungen, die als Folge einer renalen Ischämie in Frage kommen, wie die interstitielle Fibrose, die tubuläre Atrophie und der CADI, die hier wie auch in anderen Studien mit einem Größenunterschied zwischen Spender und Empfänger assoziiert sind, werden weitere Merkmale als Hinweise diskutiert.

Nach Solez et al. ist das Vorhandensein von Mikrokalk als Zeichen einer Ischämie zu deuten (Solez et al. 1993). Naesens et al. stellten außerdem einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Mikrokalk und dem Größenunterschied her, wobei Empfänger mit einer Körperoberfläche unter 0,75 m² deutlich mehr Mikrokalk vorwiesen als solche mit größerer Körperoberfläche. Auch zwischen der Ausprägung der IF/TA und dem Vorkommen von Mikrokalk wurde hier ein Zusammenhang festgestellt (Naesens et al. 2007).

In den Biopsien der Kinderklinik Essen konnte jedoch keine Assoziation zwischen Mikrokalk und der Zugehörigkeit zu einer Gruppe und damit zu einer ausreichenden oder mangelhaften Durchblutung gefunden werden. In den Biopsien 6 Monate nach der Transplantation konnte in Gruppe A in 20 % der Fälle Mikrokalk nachgewiesen werden und in Gruppe B in 17,9 %. Auch konnte kein Zusammenhang zwischen Mikrokalk und IF/TA gefunden werden, es zeigte sich vielmehr eine negative Assoziation. Der Anteil der Proben mit Mikrokalk sank in den 6-Monats-Biopsien von 27,3 % bei Patienten ohne IF/TA über 20 % bei leichter und 12,5 % bei mäßiger auf 0 % bei schwerer IF/TA. Damit ist fraglich, ob das Vorhandensein von Mikrokalk als Zeichen einer Ischämie gedeutet werden kann.

Ein weiteres Merkmal einer renalen Ischämie kann laut Nankivell et al. das Auftreten von sklerosierten Glomeruli sein (Nankivell et al. 2004). Schon vorher hatten Qvist et al. eine Beziehung zwischen der Glomerulosklerose und der Größe bzw. dem Alter des Empfängers hergestellt. Patienten unter zwei Jahren waren in dieser Untersuchung häufiger von der Glomerulosklerose betroffen als ältere und damit größere (Qvist et al. 2000). In der vorliegenden Studie konnte jedoch bezüglich der Glomerulosklerose kein Unterschied in den Gruppen festgestellt werden. In Gruppe A wie auch in Gruppe B lag der Anteil der global sklerosierten Glomeruli im Mittel ungefähr bei drei Prozent. Es muss jedoch beachtet werden, dass ein wesentlicher Anstieg der Prävalenz der Glomerulosklerose erst im dritten Jahr nach der Transplantation zu verzeichnen ist, sodass in den 6-Monats-Biopsien auch noch keine Befunde zu erwarten sind. In den Untersuchungen von Nankivell et al. und Qvist et al. lag die Prävalenz im ersten Jahr im gleichen Bereich, Unterschiede wurden erst später deutlich.

Außerdem wurden weitere histologische Merkmale in Bezug zum Größenunterschied gesetzt. Inwieweit hier aber ein Zusammenhang mit einer Hypoperfusion des Nierentransplantates besteht, ist nicht geklärt.

Die arterioläre Hyalinose, "ah" nach den Banff-Kriterien, ist in beiden Gruppen eher gleich stark vertreten, die Mittelwerte lagen hier bei 0,28 und 0,36 bei fehlender Signifikanz ($p = 0,46$).

Die Analyse des Auftretens einer Nephrosklerose lieferte zwar ebenfalls eine geringe Differenz der Mittelwerte, aber auch hier lag keine Signifikanz vor ($p = 0,54$).

Für die Infektion mit Polyomaviren war dagegen ein Unterschied zwischen den Gruppen festzustellen. Das Risiko, eine Polyomavirusnephritis zu entwickeln, war für die Gruppe mit den größeren Nieren 4,4-fach erhöht. Eine Signifikanz war jedoch nicht gegeben ($p = 0,16$), so dass dies höchstens als Hinweis auf einen Effekt zu sehen ist. Außerdem ist hier eine Assoziation mit einer renalen Ischämie nicht unbedingt zu vermuten, es spielen wohl eher immunologische Faktoren eine Rolle.

Die Betrachtung des Auftretens von akuten Tubulusschäden in den 6-Monats-Biopsien zeigte ebenfalls eine unterschiedlich starke Ausprägung in den Gruppen. Überraschenderweise waren diese Schäden jedoch in der Gruppe A, also bei den Patienten mit den eher passenden Nieren, stärker ausgeprägt als in Gruppe B. Der Mittelwert, errechnet aus dem Score von 0 bis 3, lag in dieser Gruppe bei 1,16 gegenüber 0,68 in Gruppe B. Im T-Test wurde für diese Differenz ein signifikantes Niveau erreicht ($p = 0,041$). Das ermittelte Odds Ratio betrug 0,24 für Gruppe B gegenüber Gruppe A ($p = 0,015$). Außerdem wurde der Einfluss akuter Abstoßungen als möglicher Störfaktor ausgeschlossen. Ein großes Transplantat könnte somit als protektiver Faktor gegenüber akuten Tubulusschäden angesehen werden. Die Ursachen für solche Tubulusschäden sind oft durch eine renale Ischämie bedingt (Brenner 2000). Wie oben schon dargelegt, sprechen einige Studien für eine Hypoperfusion und damit für eine Ischämie in Nierentransplantaten, die für den Empfänger relativ gesehen zu groß sind. Ischämisch bedingte Tubulusschäden würden damit eher in Gruppe B erwartet werden, denn hier liegt das theoretische Verhältnis der Nierengrößen ja über 1,5 und nach der Hypoperfusionstheorie müsste hier auch die Ischämie ausgeprägter sein. Diese Ischämie kann also nicht Ursache der diagnostizierten Tubulusschäden sein. Welcher andere Pathomechanismus die Tubulusschäden jedoch hervorruft, konnte in dieser Studie nicht ermittelt werden.

Zusammenfassend lassen sich unter der Voraussetzung, dass die Hypoperfusionstheorie stimmt und auch auf das hier untersuchte Patientenkollektiv anwendbar ist, einige Schlüsse ziehen:

Allgemeine chronische Veränderungen im Transplantat, wie die interstitielle Fibrose und die tubuläre Atrophie, auch erfasst als IF/TA, treten in relativ gesehen größeren Nierentransplantaten häufiger auf, wahrscheinlich als Folge der chronischen Ischämie. Für andere Merkmale, wie das Auftreten von Mikrokalk, die Glomerulosklerose, die arterioläre Hyalinose und die Nephrosklerose konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Die in den Transplantaten festgestellten akuten

Tubulusschäden scheinen nicht durch eine Ischämie bedingt zu sein. Vielmehr kann ein anderer Pathomechanismus vermutet werden, der bei größeren Transplantate jedoch protektiv wirkt.

Ein Zusammenhang ließ sich auch zwischen dem Auftreten von akuten zellvermittelten Abstoßungen und einem Quotienten der KOF über 1,5 feststellen. Die Betrachtung aller 122 Biopsien lieferte hier für das Kriterium "Tubulitis" Mittelwerte von 0,26 in Gruppe A zu 0,65 in Gruppe B und für das Kriterium "interstitielle Entzündung" von 0,32 in Gruppe A zu 0,76 in Gruppe B. Bei beiden Mittelwertdifferenzen lag eine Signifikanz vor ($p = 0,009$ bzw. $0,01$). Für das dritte Kriterium, das schwerere Abstoßungen kennzeichnet, die "Arteritis", konnte keine signifikante Differenz gefunden werden. Die Verwendung aller 122 Biopsien kann die Analyse jedoch verfälschen, da in einigen Fällen zwei oder mehr Biopsien in einem kurzen Zeitraum bei einem Patienten durchgeführt wurden. Diese Biopsien repräsentieren dann lediglich eine Abstoßungsreaktion und sollten auch so gewertet werden. Daher wurde die Analyse anschließend patientenbasiert durchgeführt.

Hierbei ergab sich ein Odds Ratio von 1,85, also ein 1,85-faches Risiko, eine akute zellvermittelte Abstoßung zu entwickeln für Patienten mit einem Quotienten der KOF über 1,5. Aus diesen Daten wurde zudem eine Kaplan-Meier-Kurve entwickelt, die das abstoßungsfreie Überleben nach der Transplantation auch in der zeitlichen Dimension zeigt. Darin ist im ersten Jahr nach der Transplantation in der Gruppe B deutlich ein häufigeres Auftreten von akuten Abstoßungen zu sehen. Für das Odds Ratio und die Kaplan-Meier-Kurve konnte jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden ($p = 0,283$ bzw. $0,218$). Als mögliche Störfaktoren, welche die Analyse verzerren könnten, wurden die Parameter Spenderalter, Patientenalter, HLA-Mismatch, Zeit der kalten Ischämie und Dialysezeit betrachtet. Es zeigte sich insbesondere beim Spender- und Patientenalter eine ungleiche Verteilung. Dies ist dadurch zu erklären, dass ein großer Quotient der KOF insbesondere dann entsteht, wenn sehr jungen Patienten das Organ eines Erwachsenen transplantiert wird. In einer ANOVA-Analyse konnte jedoch gezeigt werden, dass diese Faktoren keinen Einfluss auf das Auftreten von akuten Abstoßungen hatten.

Ein Effekt des Unterschiedes der Organgröße auf akute zellvermittelte Abstoßungen wurde in anderen Arbeiten ebenfalls untersucht, es sind jedoch erst wenige Studien zu dieser Fragestellung publiziert worden. Goldsmith et al. beobachteten 2010 in einer Studie 23 Kinder mit einem Körpergewicht unter 20 kg, die nach dem Verhältnis der Körpergewichte von Spender zu Empfänger eingeteilt wurden. 11 Patienten fielen dabei in die Gruppe mit solch einem Verhältnis unter 4 und 12 in die Gruppe mit einem Verhältnis über 4. In beiden Gruppen trat lediglich eine akute Abstoßung auf, es wurde also kein Unterschied festgestellt. Aufgrund der kleinen Patientenzahl und der geringen Rate an Abstoßungsreaktionen ist diese Studie aber nicht unbedingt repräsentativ (Goldsmith et al. 2010).

Sarwal et al. untersuchten bereits 2000 eine Kohorte von 45 pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht unter 15 kg, denen entweder eine Erwachsenen- oder eine Kinderniere bzw. eine Kinderniere in Kombination mit einer Leber transplantiert wurde (Sarwal et al. 2000). Akute Abstoßungen traten bei Patienten mit erwachsenen Spendern nur in den 4 Fällen auf, in denen es auch zu einer akuten Tubulusnekrose (ATN) gekommen war. In den 32 Fällen ohne ATN traten keine Abstoßungen auf. Bei den Patienten mit kindlichen Nierenspendern traten in allen drei Fällen akute Abstoßungen auf, während bei den 6 Patienten mit kombinierter Nieren-Leber-Transplantation wiederum keine Abstoßungen auftraten. Die Autoren folgern daraus, dass eine erhöhte Masse von transplantiertem Gewebe vor Abstoßungen schützt, egal ob es sich dabei um ein großes Nierentransplantat oder die mittransplantierte Leber handelt. Dieser schützende Effekt wird weiter belegt durch die Daten des UNOS-Registers, also der Datenbank des Transplantationsnetzwerkes der USA. Die höchste Rate an Abstoßungen war dort ebenfalls bei den pädiatrischen Patienten mit Transplantaten von kindlichen Spendern zu verzeichnen. In der Studie wird dieser protektive Effekt der größeren Gewebemasse erklärt durch ein "Überfluten" des Organismus mit Antigenen, welches das Immunsystem des Empfängers in einen hyporeaktiven Zustand versetzt. Diese Theorie wird unterstützt durch Untersuchungen mit Herz- und Hauttransplantationen bei Mäusen (He et al. 2004).

Eine weitere Studie mit 156 Patienten wurde 2009 von Giuliani et al. publiziert. Darin wird ein Verhältnis der Organgröße zwischen Spender und Empfänger ebenso wie in der vorliegenden Studie über einen Quotienten der Körperoberflächen hergestellt. Es wurden anschließend drei Gruppen gebildet, mit jeweils einem Quotienten bis 0,8, von 0,8 bis 1,2 und über 1,2. In diesen Gruppen wurde unter anderem das Auftreten der akuten Abstoßungen beobachtet, welche entweder durch Biopsien gesichert waren oder bei einem Kreatininanstieg mit anschließender Besserung bei immunsuppressiver Therapie angenommen wurden. Hierbei zeigte sich, dass wie in den beiden oben vorgestellten Studien auch, die Rate der akuten Abstoßungen in der Gruppe mit dem größten Quotienten am geringsten war. In dieser Gruppe mit dem Quotienten der KOF über 1,2 lag die Rate der Abstoßungen bei 18,8 %, in den Gruppen mit einem Quotienten von 0,8 bis 1,2 und unter 0,8 lag diese bei 39,0 % bzw. 35,7 %. Als Erklärung für diesen Sachverhalt wird ebenfalls die Theorie der "Überflutung" des Empfängers mit Spenderantigenen angegeben (Giuliani et al. 2009).

Alle drei Studien zeigen damit einen genau gegenteiligen Effekt zu den hier vorgestellten Ergebnissen, bei denen ein höheres relatives Organgewicht ja mit einer höheren Rate an Abstoßungen einhergeht. Dies lässt den Schluss zu, dass das Größenverhältnis nicht der wichtigste Einflussfaktor für das Auftreten akuter Abstoßungen sein kann, sondern dass dieses eher von anderen Variablen abhängig ist. Der in den anderen Arbeiten propagierte protektive Effekt des größeren Transplantates gegenüber akuten Abstoßungen durch eine "Antigen-Überflutung" kann und soll hier zwar nicht widerlegt werden. Seine klinische Relevanz ist nach den hier vorgestellten Analysen jedoch fraglich. Er sollte daher bei der Suche nach geeigneten (Lebend-) Organspendern

oder der Erstellung von Prognosen keine Rolle spielen, zumindest solange, bis der Pathomechanismus besser verstanden ist und weitere Studien einen protektiven Effekt eindeutig belegen.

Desweiteren wurde das Auftreten von akuten antikörpervermittelten Abstoßungen untersucht. Für das diagnostische Kriterium "peritubuläre Kapillaritis" wurde eine Verteilung von 5 zu 1 zugunsten der Gruppe B festgestellt und auch die einzige diagnostizierte Glomerulitis befand sich in dieser Gruppe. Das Auftreten von C4d-Ablagerungen war jedoch gleichmäßig verteilt. Insgesamt konnte so keine Beziehung zum Quotienten der KOF hergestellt werden.

Ein ähnliches Bild zeigte sich bei der Untersuchung chronischer antikörpervermittelter Abstoßungen. Die Kriterien "fibröse Verdickungen der Intima" und "Zunahme der mesangialen Matrix" waren nicht signifikant unterschiedlich verteilt. Das Kriterium "Transplantat-Glomerulitis" war keinmal vorhanden. So konnten auch hier keine Zusammenhänge gefunden werden.

Zwischenzeitlich ist der Nachweis antikörpervermittelter Abstoßungen jedoch zunehmend in den Fokus gerückt, da sie, auch in der chronischen Form, einen entscheidenden Faktor für die Langzeitprognose darstellen. So ist der hochgradige Nachweis spenderspezifischer Antikörper mit einer schlechteren GFR im Langzeitverlauf assoziiert (Kim et al. 2014). Auf den Banff-Konferenzen 2009, 2011 und 2013 waren antikörpervermittelte Abstoßungen jeweils eines der wichtigsten Themen. Dabei sollte beispielsweise der Nachweis von C4d-Ablagerungen vereinheitlicht werden (Sis et al. 2010; Mengel et al. 2012; Haas et al. 2014). Es zeigte sich jedoch auch die Limitation des C4d-Nachweises, die durch methodische, aber auch durch individuell verschiedene immunologische Faktoren bedingt ist (Monteverde et al. 2015). Letztlich wurde die Banff-Klassifikation zu antikörpervermittelten Abstoßungen 2013 überarbeitet (Haas et al. 2014).

Schlussfolgerung: Die unterschiedlichen histologischen Vorgänge bei verschieden großen Nierentransplantaten bei pädiatrischen Patienten sind zur Zeit noch Gegenstand systematischer Evaluation. Auch die sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen sind noch nicht abschließend beurteilt. In dieser Studie zeigten sich für einige Befunde übereinstimmende Ergebnisse mit anderen Transplantationszentren, eine pathomechanische Erklärung ist hierzu ebenfalls bekannt. Dies ist bei dem Auftreten von interstitieller Fibrose und tubulärer Atrophie der Fall, diese sind in relativ gesehen größeren Transplantaten häufiger zu finden, was durch die chronische Ischämie erklärt werden kann.

In anderen Punkten liegen kontroverse Ergebnisse vor, wie bei den akuten zellvermittelten Abstoßungen. Ein möglicherweise schützender Effekt größerer Transplantate ist hier fraglich. Es sind also weitere Untersuchungen notwendig, um diesen Effekt einordnen zu können. Auch über das Auftreten von Mikrokalk oder die Glomerulosklerose sollten mehr Daten erhoben werden, um diese Befunde besser bewerten zu können. Mit der Vorstellung eines möglicherweise protektiven Effektes größerer Organe vor akuten Tubulusschäden wurde außerdem ein Zusammenhang

festgestellt, der anderweitig noch nicht beschrieben wurde, möglicherweise aber neue Einsichten in die Vorgänge in Nierentransplantaten liefern kann. Durch weitergehende Forschung könnten so Strategien entwickelt werden, die das Auftreten von akuten Tubulusschäden im Transplantat vermindern.

Letztlich gibt es jedoch auch Aspekte, die zum Zeitpunkt der Auswertung noch wenig untersucht worden sind, wie das Vorkommen antikörpervermittelter Abstoßungen. Hierzu liegen auch in dieser Studie nur wenige Fälle vor. Da diese Abstoßungen wie oben beschrieben aber zunehmend an Bedeutung gewinnen, könnte hier ein Blick auf das Vorkommen in unterschiedlich großen Organen lohnend sein.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollen Einflussfaktoren untersucht werden, die den Verlauf nach Nierentransplantationen beeinflussen können. Dazu wurden retrospektiv die Befunde aus 125 Nierenbiopsien bei 68 Patienten ausgewertet, die von 2005 bis 2009 in der Universitätskinderklinik Essen transplantiert wurden.

23,5 % der Patienten erlitten innerhalb der ersten 12 Monate eine akute zellvermittelte Abstoßungen (zum Vergleich: 1998-2003: 30,3 %). Die Rate an subklinischen Abstoßungen, die nur durch die Protokollbiopsien aufgedeckt wurden, war jedoch erfreulich gering (2,2 % Borderlinebefunde). 78,3 % der Patienten wiesen eine tubuläre Atrophie und 41,3 % eine interstitielle Fibrose auf. Ein Zusammenhang der akuten oder chronischen Befunde mit den Grunderkrankungen der Patienten konnte nicht festgestellt werden.

Anschließend wurde der Einfluss eines Größenunterschiedes zwischen Spender und Empfänger untersucht. Dieser wurde dabei über den Quotienten der jeweiligen Körperoberflächen gemessen. Mit einem Trennwert von 1,5 wurden zwei Gruppen gebildet. Hier zeigte sich, dass interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie (IF/TA) in der Gruppe der Patienten mit größeren Transplantaten stärker ausgeprägt waren. Die Mittelwerte der Parameter der IF/TA lagen hier bei 1,04 zu 0,84 ($p = 0,17$), das patientenbezogene Risiko, nach 6 Monaten eine IF/TA vorzuweisen, betrug 1,45 (Odds Ratio, $p = 0,9$). Die relative glomeruläre Filtrationsrate lag unmittelbar nach der Transplantation bei den Patienten mit größeren Transplantaten höher (78,8 zu 72,3 ml/min/m²KOF, $p = 0,14$), glich sich innerhalb eines Jahres jedoch an. Es wird vermutet, dass eine verminderte Organdurchblutung bei größeren Transplantaten hierfür verantwortlich ist.

Akute zellvermittelte Abstoßungen waren in der Gruppe der Patienten mit größeren Nierentransplantaten stärker ausgeprägt. Die Mittelwerte der Parameter für "Tubulitis" und "interstitielle Entzündung" betragen 0,65 und 0,76 zu 0,26 und 0,32 ($p = 0,009$ und $0,01$), das Odds Ratio für eine Abstoßung innerhalb der ersten 12 Monate lag bei 1,85 ($p = 0,283$). Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu anderen publizierten Studien, die bei zunehmender Organgröße weniger Abstoßungen registrierten. Die klinische Relevanz des dort vermuteten protektiven Mechanismus der Überflutung des Organismus mit Antigenen ist also fraglich.

Akute Tubulusschäden traten nach 6 Monaten in der Gruppe der Patienten mit größeren Transplantaten dagegen seltener auf (Odds Ratio 0,24, $p = 0,015$). Daraus wurde geschlossen, dass die Tubulusschäden nicht durch eine vermehrte Ischämie der größeren Transplantate ausgelöst werden, sondern durch einen unbekanntem Pathomechanismus, der bei größeren Organen protektiv wirkt. Akute und chronische antikörpervermittelte Abstoßungen traten insgesamt selten auf, hier ließ sich kein Zusammenhang mit dem Quotienten der KOF herstellen, ebenso wenig bei weiteren untersuchten histologischen Merkmalen, wie dem Auftreten von Mikrokalk, der Glomerulosklerose, der arterioläre Hyalinose und der Nephrosklerose.

6. Literatur

1. Abramovic, V., Hohenfellner, R., Thüroff, J.W. (2000): Kinderurologie in Klinik und Praxis. Stuttgart, Thieme.
2. Benfield, M.R., Herrin, J., Feld, L., Rose, S., Stablein, D., Tejani, A. (1999): Safety of kidney biopsy in pediatric transplantation: a report of the Controlled Clinical Trials in Pediatric Transplantation Trial of Induction Therapy Study Group. *Transplantation* 67, 544–547.
3. Birk, P.E., Rush, D.N. (2006): Protocol biopsies should be standard of care for pediatric renal allograft recipients! *Pediatric Transplantation* 10, 760–765.
4. Brenner, B.M. (2000): Brenner & Rector's the Kidney. Philadelphia, Pa, London, W.B. Saunders.
5. Bröcker, V., Schubert, V., Scheffner, I., Schwarz, A., Hiss, M., Becker, J.U., Scherer, R., Haller, H., Kreipe, H.H., Mengel, M., Gwinner, W. (2012): Arteriolar lesions in renal transplant biopsies: prevalence, progression, and clinical significance. *Am. J. Pathol* 180, 1852–1862.
6. Bundesärztekammer. Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Nierentransplantation [geprüft am 04.03.2014]. Erhältlich unter: http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Niere_0912013.pdf.
7. Cochat, P., Fargue, S., Mestrallet, G., Jungraithmayr, T., Koch-Nogueira, P., Ranchin, B., Zimmerhackl, L.B. (2009): Disease recurrence in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 24, 2097–2108.
8. Colvin, R.B. (1996): The renal allograft biopsy. *Kidney Int* 50, 1069–1082.
9. Dale-Shall, A.W., Smith, J.M., McBride, M.A., Hingoran, S.R., McDonald, R.A. (2009): The relationship of donor source and age on short- and long-term allograft survival in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 13, 711–718.
10. Dart, A.B., Schall, A., Gibson, I.W., Blydt-Hansen, T.D., Birk, P.E. (2010): Patterns of chronic injury in pediatric renal allografts. *Transplantation* 89, 334–340.
11. Davis, I. D., Ho, M., Hupertz, V., Avner, E. D. (2003): Survival of childhood polycystic kidney disease following renal transplantation: the impact of advanced hepatobiliary disease. *Pediatr Transplant* 7, 364–369.
12. Durkan, A.M., Beattie, T.J., Howatson, A., McColl, J.H., Ramage, I.J. (2006): Renal transplant biopsy specimen adequacy in a paediatric population. *Pediatr Nephrol* 21, 265–269.
13. Fangmann, J., Oldhafer, K., Offner, G., Pichlmayr, R. (1996): Retroperitoneal placement of living related adult renal grafts in children less than 5 years of age--a feasible technique? *Transpl Int* 9, Suppl 1: 73-5.

14. Ganschow, R. (2003): Immunsuppression in der pädiatrischen Transplantationsmedizin. Bremen, Uni-Med.
15. Germain, R.N., Margulies, D.H. (1993): The biochemistry and cell biology of antigen processing and presentation. *Annu Rev Immunol* 11, 403–450.
16. Gholami, S., Sarwal, M.M., Naesens, M., Ringertz, H.G., Barth, R.A., Balise, R.R., Salvatierra, O. (2010): Standardizing resistive indices in healthy pediatric transplant recipients of adult-sized kidneys. *Pediatric Transplantation* 14, 126–131.
17. Giuliani, S., Gamba, P.G., Chokshi, N.K., Gasparella, P., Murer, L., Zanon, G.F. (2009): The effect of donor/recipient body surface area ratio on outcomes in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant* 13, 290–299.
18. Goldsmith, P.J., Asthana, S., Fitzpatrick, M., Finlay, E., Attia, M.S., Menon, K.V., Pollard, S.G., Ridgway, D.M., Ahmad, N. (2010): Transplantation of adult-sized kidneys in low-weight pediatric recipients achieves short-term outcomes comparable to size-matched grafts. *Pediatric Transplantation* 14, 919–924.
19. Gulati, A., Sarwal, M.M. (2010): Pediatric renal transplantation: an overview and update. *Current Opinion in Pediatrics* 22, 189–196.
20. Gwinner, W., Suppa, S., Mengel, M., Hoy, L., Kreipe, H.H., Haller, H., Schwarz, A. (2005): Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant* 5, 1934–1941.
21. Haas, M., Sis, B., Racusen, L.C., Solez, K., Glotz, D., Colvin, R.B., Castro, M.C.R., David, D.S.R., David-Neto, E., Bagnasco, S.M., Cendales, L.C., Cornell, L.D., Demetris, A.J., Drachenberg, C.B., Farver, C.F., Farris, A.B., Gibson, I.W., Kraus, E., Liapis, H., Loupy, A., Nickleit, V., Randhawa, P., Rodriguez, E.R., Rush, D., Smith, R.N., Tan, C.D., Wallace, W.D., Mengel, M. (2014): Banff 2013 Meeting Report: Inclusion of C4d-Negative Antibody-Mediated Rejection and Antibody-Associated Arterial Lesions. *American Journal of Transplantation* 14, 272–283.
22. Hariharan, S., Peddi, V.R., Savin, V.J., Johnson, C.P., First, M.R., Roza, A.M., Adams, M.B. (1998): Recurrent and de novo renal diseases after renal transplantation: a report from the renal allograft disease registry. *Am. J. Kidney Dis* 31, 928–931.
23. Harmon, W.E., Alexander, S.R., Tejani, A., Stablein, D. (1992): The effect of donor age on graft survival in pediatric cadaver renal transplant recipients--a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 54, 232–237.
24. He, C., Schenk, S., Zhang, Q., Valujskikh, A., Bayer, J., Fairchild, R.L., Heeger, P.S. (2004): Effects of T cell frequency and graft size on transplant outcome in mice. *J Immunol* 172, 240–247.

25. Herrera, G.A., Isaac, J., Turbat-Herrera, E.A. (1997): Role of electron microscopy in transplant renal pathology. *Ultrastruct Pathol* 21, 481–498.
26. Heurn, E., Vries, E.E. (2009): Kidney transplantation and donation in children. *Pediatr Surg Int* 25, 385–393.
27. Hugen, C.M., Polcari, A.J., Farooq, A.V., Fitzgerald, M.P., Holt, D.R., Milner, J.E. (2011): Size does matter: donor renal volume predicts recipient function following live donor renal transplantation. *J Urol* 185, 605–609.
28. Hymes, L.C., Greenbaum, L., Amaral, S.G., Warshaw, B.L. (2007): Surveillance renal transplant biopsies and subclinical rejection at three months post-transplant in pediatric recipients. *Pediatr Transplant* 11, 536–539.
29. Isoniemi, H., von Willebrand, E., Ahonen, J., Eklund, B., Hockerstedt, K., Krogerus, L., Kyllonen, L., Salmela, K., Hayry, P. (1992): Late histopathological findings in renal allografts with four immunosuppressive regimens. *Transpl Int* 5, Suppl 1: 6-7.
30. Kahan, B.D., Ponticelli, C. (2001): Principles and practice of renal transplantation. London: Martin Dunitz.
31. Kanzelmeyer, N.K., Ahlenstiel, T., Drube, J., Froede, K., Kreuzer, M., Broecker, V., Ehrich, J.H., Melk, A., Pape, L. (2010): Protocol biopsy-driven interventions after pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 14, 1012–1018.
32. Kim, J.J., Balasubramanian, R., Michaelides, G., Wittenhagen, P., Sebire, N.J., Mamode, N., Shaw, O., Vaughan, R., Marks, S.D. (2014): The Clinical Spectrum of De Novo Donor-Specific Antibodies in Pediatric Renal Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 14, 2350–2358.
33. Kranz, B., Vester, U., Nadalin, S., Paul, A., Broelsch, C.E., Hoyer, P.F. (2006): Outcome after kidney transplantation in children with thrombotic risk factors. *Pediatric Transplantation* 10, 788–793.
34. Lieberthal, W., Levine, J.S. (1996): Mechanisms of apoptosis and its potential role in renal tubular epithelial cell injury. *Am J Physiol* 271, 477-88.
35. Matevossian, E., Kern, H., Hüser, N., Doll, D., Snopok, Y., Nährig, J., Altomonte, J., Sinicina, I., Friess, H., Thorban, S. (2009): Surgeon Yurii Voronoy (1895-1961) - a pioneer in the history of clinical transplantation: in Memoriam at the 75th Anniversary of the First Human Kidney Transplantation. *Transplant International* 22, 1132–1139.
36. McGee, J., Magnus, J.H., Islam, T.M., Jaffe, B.M., Zhang, R., Florman, S.S., Hamm, L.L., Mruthinti, N., Sullivan, K., Slakey, D.P. (2010): Donor-recipient gender and size mismatch affects graft success after kidney transplantation. *J Am Coll Surg* 210, 718-725.

37. Mengel, M., Gwinner, W., Schwarz, A., Bajeski, R., Franz, I., Bröcker, V., Becker, T., Neipp, M., Klempnauer, J., Haller H., Kreipe, H. (2007): Infiltrates in Protocol Biopsies from Renal Allografts. *Am J Transplant* 7, 356–365.
38. Mengel, M., Sis, B., Haas, M., Colvin, R.B., Halloran, P.F., Racusen, L.C., Solez, K., Cendales, L., Demetris, A.J., Drachenberg, C.B., Farver, C.F., Rodriguez, E.R., Wallace, W.D., Glotz, D. (2012): Banff 2011 Meeting Report: New Concepts in Antibody-Mediated Rejection. *American Journal of Transplantation* 12, 563–570.
39. Mikhalski, D., Wissing, K.M., Ghisdal, L., Broeders, N., Touly, M., Hoang, A.D., Loi, P., Mboti, F., Donckier, V., Vereerstraeten, P., Abramowicz, D. (2008): Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression. *Transplantation* 85, 3-9.
40. Monteverde, M.L., Chaparro, A., Goldberg, J., Marcos, C.Y. (2015): Donor-specific anti-HLA antibodies in pediatric renal transplant recipients with creeping creatinine: Prevalence, histological correlations, and impact on patient and graft survival. *Pediatr Transplant* 19, 684–690.
41. Morita, K., Iwami, D., Hotta, K., Shimoda, N., Miura, M., Watarai, Y., Hoshii, S., Obikane, K., Nakashima, T., Sasaki, S., Nonomura, K. (2009): Pediatric kidney transplantation is safe and available for patients with urological anomalies as well as those with primary renal diseases. *Pediatr Transplant* 13, 200–205.
42. Morozumi, K., Takeda, A., Uchida, K., Mihatsch, M.J. (2004): Cyclosporine nephrotoxicity: how does it affect renal allograft function and transplant morphology? *Transplant Proc* 36, 251-256.
43. Mosteller, R.D. (1987): Simplified calculation of body-surface area. *NEJM* 1098–1099.
44. Murray, J.E., Tilney, N.L., Wilson, R.E. (1976): Renal transplantation: a twenty-five year experience. *Ann. Surg* 184, 565–573.
45. Naesens, M., Kambham, N., Concepcion, W., Salvatierra, O., Sarwal, M. (2007): The Evolution of Nonimmune Histological Injury and Its Clinical Relevance in Adult-Sized Kidney Grafts in Pediatric Recipients. *Am J Transplant* 7, 2504–2514.
46. Nankivell, B.J., Borrows, R.J., Fung, C.L., O'Connell, P.J., Chapman, J.R., Allen, R.D. (2004): Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 78, 557–565.
47. Nankivell, B.J., Borrows, R.J., Fung, C.L., O'Connell, P.J., Allen, R.D., Chapman, J.R. (2004): Evolution and pathophysiology of renal-transplant glomerulosclerosis. *Transplantation* 78, 461–468.

48. NAPRTCS 2010 Annual Transplant Report [geprüft am 13.11.2011]. Erhältlich unter: https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/2010_Report.pdf
49. Nickeleit, V., Zeiler, M., Gudat, F., Thiel, G., Mihatsch, M.J. (2002): Detection of the complement degradation product C4d in renal allografts: diagnostic and therapeutic implications. *J. Am. Soc. Nephrol* 13, 242–251.
50. Nyengaard, J.R., Bendtsen, T.F. (1992): Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec* 232, 194–201.
51. Offner, G., Toenshoff, B., Höcker, B., Krauss, M., Bulla, M., Cochat, P., Fehrenbach, H., Fischer, W., Foulard, M., Hoppe, B., Hoyer, P.F., Jungraithmayr, T.C., Klaus, G., Latta, K., Leichter, H., Mihatsch, M.J., Misselwitz, J., Montoya, C., Müller-Wiefel, D.E., Neuhaus, T.J., Pape, L., Querfeld, U., Plank, C., Schwarke, D., Wygoda, S., Zimmerhackl, L.B. (2008): Efficacy and safety of basiliximab in pediatric renal transplant patients receiving cyclosporine, mycophenolate mofetil, and steroids. *Transplantation* 86, 1241–1248.
52. Olie, K.H., Florquin, S., Groothoff, J.W., Verlaak, R., Strain, L., Goodship, T.H., Weening, J.J., Davin, J.C. (2004): Atypical relapse of hemolytic uremic syndrome after transplantation. *Pediatr Nephrol* 19, 1173–1176.
53. Pape, L., Hoppe, J., Becker, T., Ehrich, J.H.H., Neipp, M., Ahlenstiel, T., Offner, G. (2006): Superior long-term graft function and better growth of grafts in children receiving kidneys from paediatric compared with adult donors. *Nephrol. Dial. Transplant* 21, 2596–2600.
54. Pape, L., Lehner, F., Blume, C., Ahlenstiel, T. (2011): Pediatric Kidney Transplantation Followed by De Novo Therapy With Everolimus, Low-Dose Cyclosporine A, and Steroid Elimination: 3-Year Data. *Transplantation* 92, 658–662.
55. Quan, A., Sullivan, E.K., Alexander, S.R. (2001): Recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 72, 742–745.
56. Qvist, E., Krogerus, L., Ronnholm, K., Laine, J., Jalanko, H., Holmberg, C. (2000): Course of renal allograft histopathology after transplantation in early childhood. *Transplantation* 70, 480–487.
57. Racusen, L.C., Halloran, P.F., Solez, K. (2004): Banff 2003 Meeting Report: New Diagnostic Insights and Standards. *Am J Transplant* 4, 1562–1566.
58. Racusen, L.C., Solez, K., Colvin, R.B., Bonsib, S.M., Castro, M.C., Cavallo, T., Croker, B.P., Demetris, A.J., Drachenberg, C.B., Fogo, A.B., Furness, P., Gaber, L.W., Gibson, I.W., Glotz, D., Goldberg, J.C., Grande, J., Halloran, P.F., Hansen, H., Hartley, B., Hayry, P.J., Hill, C.M., Hoffman, E.O., Hunsicker, L.G., Lindblad, A.S., Marcussen, N., Mihatsch, M.J., Nadasdy, T., Nickerson, P., Olsen, T.S., Papadimitriou, J.C., Randhawa, P.S., Rayner, D.C., Roberts, I.,

- Rose, S., Rush, D., Salinas-Madriral, L., Salomon, D.R., Sund, S., Taskinen, E., Trpkov, K., Yamaguchi, Y. (1999): The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 55, 713–723.
59. Rahmel, A. Eurotransplant International Foundation - Annual Report 2012 [geprüft am 04.03.2014]. Erhältlich unter: <http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=AR2012.pdf>
 60. Rianthavorn, P., Ettenger, R.B. (2005): Medication non-adherence in the adolescent renal transplant recipient: a clinician's viewpoint. *Pediatr Transplant* 9, 398–407.
 61. Salvatierra, O., Concepcion, W., Sarwal, M. (2009): A critical look at the immunologically favorable adult-sized kidney transplant in small children. *Pediatr Transplant* 13, 265–267.
 62. Salvatierra, O., Sarwal, M.M. (2000): Renal perfusion in infant recipients of adult-sized kidneys is a critical risk factor. *Transplantation* 70, 412–413.
 63. Salvatierra, O., Singh, T., Shifrin, R., Conley, S., Alexander, S., Tanney, D., Lemley, K., Sarwal, M., Mackie, F., Alfrey, E., Orlandi, P., Zarins, C., Herfkens, R. (1998): Successful transplantation of adult-sized kidneys into infants requires maintenance of high aortic blood flow. *Transplantation* 66, 819–823.
 64. Sarwal, M.M., Cecka, J.M., Millan, M.T., Salvatierra, O.Jr. (2000): Adult-size kidneys without acute tubular necrosis provide exceedingly superior long-term graft outcomes for infants and small children: a single center and UNOS analysis. *Transplantation* 70, 1728–1736.
 65. Schwarz, A., Mengel, M., Gwinner, W., Radermacher, J., Hiss, M., Kreipe, H., Haller, H. (2005): Risk factors for chronic allograft nephropathy after renal transplantation: a protocol biopsy study. *Kidney Int* 67, 341–348.
 66. Schwartz, G.J., Gauthier, B. (1985): A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr* 106, 522–526.
 67. Seikaly, M.G. (2004): Recurrence of primary disease in children after renal transplantation: an evidence-based update. *Pediatr Transplant* 8, 113–119.
 68. Seikku, P., Krogerus, L., Jalanko, H., Holmberg, C. (2005): Better renal function with enhanced immunosuppression and protocol biopsies after kidney transplantation in children. *Pediatr Transplant* 9, 754–762.
 69. Shapiro, R., Sarwal, M.M. (2010): Pediatric Kidney Transplantation. *Pediatric Clinics of North America* 57, 393–400.
 70. Shapiro, R., Starzl, T.E. (2006): Protocol biopsies should not (yet) be the standard of care in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric Transplantation* 10, 766–767.

71. Shishido, S., Asanuma, H., Nakai, H., Mori, Y., Satoh, H., Kamimaki, I., Hataya, H., Ikeda, M., Honda, M., Hasegawa, A. (2003): The impact of repeated subclinical acute rejection on the progression of chronic allograft nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol* 14, 1046–1052.
72. Shroff, R., Rees, L. (2004): The post-transplant lymphoproliferative disorder-a literature review. *Pediatr Nephrol* 19, 369–377.
73. Sis, B., Mengel, M., Haas, M., Colvin, R.B., Halloran, P.F., Racusen, L.C., Solez, K., Baldwin, W.M.3rd, Bracamonte, E.R., Broecker, V., Cosio, F., Demetris, A.J., Drachenberg, C., Einecke, G., Gloor, J., Glotz, D., Kraus, E., Legendre, C., Liapis, H., Mannon, R.B., Nankivell, B.J., Nickleit, V., Papadimitriou, J.C., Randhawa, P., Regele, H., Renaudin, K., Rodriguez, E.R., Seron, D., Seshan, S., Suthanthiran, M., Wasowska, B.A., Zachary, A., Zeevi, A. (2010): Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant* 10, 464–471.
74. Smith, J.M., McDonald, R.A., Finn, L.S., Healey, P.J., Davis, C.L., Limaye, A.P. (2004): Polyomavirus nephropathy in pediatric kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 4, 2109–2117.
75. Smith, J.M., Stablein, D.M., Munoz, R., Hebert, D., McDonald, R.A. (2007): Contributions of the Transplant Registry: The 2006 Annual Report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). *Pediatr Transplant* 11, 366–373.
76. Solez, K., Colvin, R.B., Racusen, L.C., Sis, B., Halloran, P.F., Birk, P.E., Campbell, P.M., Cascalho, M., Collins, A.B., Demetris, A.J., Drachenberg, C.B., Gibson, I.W., Grimm, P.C., Haas, M., Lerut, E., Liapis, H., Mannon, R.B., Marcus, P.B., Mengel, M., Mihatsch, M.J., Nankivell, B.J., Nickleit, V., Papadimitriou, J.C., Platt, J.L., Randhawa, P., Roberts, I., Salinas-Madruga, L., Salomon, D.R., Seron, D., Sheaff, M., Weening, J.J. (2007): Banff '05 Meeting Report: Differential Diagnosis of Chronic Allograft Injury and Elimination of Chronic Allograft Nephropathy. *Am J Transplant* 7, 518–526.
77. Solez, K., Colvin, R.B., Racusen, L.C., Haas, M., Sis, B., Mengel, M., Halloran, P.F., Baldwin, W., Banfi, G., Collins, A.B., Cosio, F., David, D.S., Drachenberg, C., Einecke, G., Fogo, A.B., Gibson, I.W., Glotz, D., Iskandar, S.S., Kraus, E., Lerut, E., Mannon, R.B., Mihatsch, M., Nankivell, B.J., Nickleit, V., Papadimitriou, J.C., Randhawa, P., Regele, H., Renaudin, K., Roberts, I., Seron, D., Smith, R.N., Valente, M. (2008): Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 8, 753–760.
78. Solez, K., Racusen, L.C., Marcussen, N., Slatnik, I., Keown, P., Burdick, J.F., Olsen, S. (1993): Morphology of ischemic acute renal failure, normal function, and cyclosporine toxicity in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Kidney Int* 43, 1058–1067.

79. Vester, U., Offner, G., Hoyer, P.F., Oldhafer, K., Fangmann, J., Pichlmayr, R., Brodehl, J. (1998): End-stage renal failure in children younger than 6 years: renal transplantation is the therapy of choice. *Eur J Pediatr* 157, 239–242.
80. Vidhun, J., Masciandro, J., Varich, L., Salvatierra, O.Jr., Sarwal, M. (2003): Safety and risk stratification of percutaneous biopsies of adult-sized renal allografts in infant and older pediatric recipients. *Transplantation* 76, 552–557.
81. Vogler, C., Wang, Y., Brink, D.S., Wood, E., Belsha, C., Walker, P.D. (2007): Renal Pathology in the Pediatric Transplant Patient. *Advances in Anatomic Pathology* 14, 202–216.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Graphik 1: Zeitpunkte der Protokollbiopsien	30
Graphik 2: Nierenbiopsien in der Übersicht: Protokollbiopsien (schwarzer Punkt) und indizierte Biopsien (weißer Punkt) sind für jeden einzelnen Patienten im zeitlichen Verlauf aufgetragen	31
Graphik 3: Kaplan-Meier-Kurve für das abstoßungsfreies Überleben für die ersten 5 Jahre nach Transplantation	37
Graphik 4: Kaplan-Meier-Kurve für das abstoßungsfreies Überleben für die ersten 1,5 Jahre nach Transplantation	37
Graphik 5: Histogramm des Quotienten der KOF Spender/Empfänger - die schwarze Linie markiert die Trennung in die Gruppen A (Quotient der KOF $\leq 1,5$) und B (Quotient der KOF $> 1,5$)	61
Graphik 6: Tubulitis in den Gruppen A ($\leq 1,5$) und B ($> 1,5$) - häufigeres Auftreten der Tubulitis in der Gruppe B, insbesondere für die Werte "t1" und "t2"	62
Graphik 7: Interstitielle Entzündung in den Gr. A ($\leq 1,5$) und B ($> 1,5$) - ebenfalls verstärktes Auftreten der interstitiellen Entzündung in der Gruppe B	63
Graphik 8: Arteritis der Intima in den Gr. A ($\leq 1,5$) und B ($> 1,5$) - eine Arteritis der Intima war in beiden Gruppen selten	63
Graphik 9: Abstoßungsfreies Überleben für die Gruppen A ($\leq 1,5$) und B ($> 1,5$) für die ersten 12 Monate nach Transplantation - häufigeres Auftreten von Abstoßungen in der Gruppe mit größeren Transplantaten (Gruppe B)	65
Graphik 10: Peritubuläre Kapillaritis in den Gr. A ($\leq 1,5$) und B ($> 1,5$) - nur geringe Unterschiede in der Verteilung der peritubulären Kapillaritis	68

Graphik 11: Interstitielle Fibrose in den Gr. A ($\leq 1,5$) und B ($> 1,5$) - verstärktes Auftreten der interstitiellen Fibrose in den größeren Transplantaten (Gruppe B)	70
Graphik 12: Tubuläre Atrophie in den Gr. A ($\leq 1,5$) und B ($> 1,5$) - die tubuläre Atrophie tritt in Gruppe B ebenfalls häufiger auf	70
Graphik 13: IF/TA in den Gruppen A ($\leq 1,5$) und B ($> 1,5$) - wie die Einzelkriterien "i" und "t" tritt die IF/TA ebenfalls in Gruppe B häufiger auf	71
Graphik 14: Fibröse Verdickung der Intima in den Gruppen A ($\leq 1,5$) und B ($> 1,5$) - nur geringe Unterschiede zwischen den Gruppen in der Ausprägung der fibrösen Inimaverdickung	72
Graphik 15: Arteriöle Hyalinose in den Gr. A ($\leq 1,5$) und B ($> 1,5$) - nur geringe Unterschiede in der Verteilung der arteriölen Hyalinose	76
Graphik 16: Mittelwerte der GFR in ml/min/m ² KOF - höhere GFR nach der Transplantation in der Gruppe B und Annäherung beider Gruppen im Laufe des ersten Jahres nach der Transplantation	80

7.2 Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Banff 1997 diagnostic categories for renal allograft biopsies	19
Tabelle 2: Patientenspezifische Daten	26
Tabelle 3: Spenderspezifische Daten	27
Tabelle 4: Daten der Transplantation	27
Tabelle 5: Anzahl der Biopsien pro Patient	28
Tabelle 6: Laufnummer der Protokollbiopsien	29
Tabelle 7: Grund der Biopsie	29
Tabelle 8: Untersuchende Pathologie * Art der Biopsie	30
Tabelle 9: Arterielle Gefäße * Anzahl der Glomeruli	32
Tabelle 10: Criteria for tubulitis "t"	33
Tabelle 11: Criteria for interstitial inflammation "i"	33
Tabelle 12: Criteria for intimal arteritis "v"	34
Tabelle 13: Tubulitis "t" * interstitial inflammation "i"	34
Tabelle 14: Akute zelluläre Abstoßung * Art der Biopsie	35
Tabelle 15: Akute zelluläre Abstoßung * Anzahl der Patienten	36
Tabelle 16: Criteria for the early type of allograft glomerulitis "g"	38
Tabelle 17: Criteria for peritubular capillaritis "ptc"	38
Tabelle 18: Peritubular capillaritis * C4d-Ablagerung peritubulär	39
Tabelle 19: Peritubular capillaritis * Akute humorale Abstoßung	40

Tabelle 20: Criteria for interstitial fibrosis (IF) "ci"	41
Tabelle 21: Criteria for tubular atrophy (TA)"ct"	41
Tabelle 22: Tubular atrophy "ct" * interstitial fibrosis "ci"	42
Tabelle 23: Criteria for fibrous intimal thickening "cv"	43
Tabelle 24: Fibröse Intimaverdickung "cv" * Chronische Veränderungen	43
Tabelle 25: Criteria for mesangial matrix increase "mm"	44
Tabelle 26: Global sklerosierte Glomeruli	44
Tabelle 27: Criteria for arteriolar hyaline thickening "ah"	45
Tabelle 28: Arteriolar hyaline thickening "ah" * CNI-Toxizität	46
Tabelle 29: Streifige Fibrose * CNI Toxizität	46
Tabelle 30: Isometrische Vakuolen * CNI Toxizität	47
Tabelle 31: Mediavakuolen * CNI Toxizität	47
Tabelle 32: Virale Einschlusskörperchen * Polyomavirus-Immunhistochemie	48
Tabelle 33: Auftreten der Nephrokalzinose	48
Tabelle 34: Auftreten von Mikrokalk	49
Tabelle 35: Auftreten von Nephrosklerose	49
Tabelle 36: Auftreten des reversiblen Tubulusschadens	50
Tabelle 37: Nachweis von Abstoßungen in Protokollbiopsien	50
Tabelle 38: Nachweis von Abstoßungen in den ersten 12 Monaten	51
Tabelle 39: Nachweis von tubulärer Atrophie "ct"	52
Tabelle 40: Nachweis von interstitieller Fibrose "ci"	53
Tabelle 41: Grunderkrankungen der Patienten und Abstoßungen	54
Tabelle 42: Ausprägung von "t" und "i" bei verschiedenen Grunderkrankungen der Patienten	55
Tabelle 43: Störfaktoren der Gruppen von Nierenerkrankungen (NE)	55
Tabelle 44: Ausprägung von "ct", "ci" und IF/TA bei verschiedenen Grunderkrankungen der Patienten (6-Monats-Biopsien)	56
Tabelle 45: Test bei unabhängigen Stichproben für "ct", "ci" und IF/TA für die Gruppen dysplastische NE und glomeruläre NE	56
Tabelle 46: Störfaktoren der Gruppen von Nierenerkrankungen (6-Monats-Biopsien)	57
Tabelle 47: Einfluss verschiedener Faktoren auf das Auftreten chronischer Veränderungen (Analyse der Kovarianzen) (6-Monats-Biopsien)	57
Tabelle 48: Statistik Quotient der KOF Spender/Empfänger	61
Tabelle 49: Übersicht über die Gruppen A und B	62
Tabelle 50: Statistik für "t" und "i"	64
Tabelle 51: Test bei unabhängigen Stichproben für "t" und "i"	64
Tabelle 52: Quotient der KOF * Akute Abstoßung	65

Tabelle 53: Abstoßungsfreies Überleben in den ersten 12 Monaten	66
Tabelle 54: Mittelwerte verschiedener Faktoren mit Einfluss auf das Auftreten akuter Abstoßungen	67
Tabelle 55: Einfluss verschiedener Faktoren auf das Auftreten akuter Abstoßungen (Analyse der Kovarianzen)	67
Tabelle 56: Quotient der KOF * Peritubuläre Kapillaritis "ptc"	68
Tabelle 57: Quotient der KOF * IF/TA	71
Tabelle 58: Quotient der KOF * Mikrokalk	73
Tabelle 59: Quotient der KOF * Mikrokalk in den 6-Monats-Biopsien	73
Tabelle 60: Mikrokalk * IF/TA in den 6-Monats-Biopsien	74
Tabelle 61: Anteil der sklerosierten Glomeruli	74
Tabelle 62: Chronic allograft damage index, CADI	74
Tabelle 63: Test bei unabhängigen Stichproben für den CADI	75
Tabelle 64: CADI in den 6-Monats-Biopsien	75
Tabelle 65: Test bei unabhängigen Stichproben für den CADI in den 6-Monats-Biopsien	76
Tabelle 66: Quotient der KOF * Polyomavirusnephropathie	77
Tabelle 67: Nephrosklerose in den 6-Monats-Biopsien	77
Tabelle 68: Akuter Tubulusschaden in den 6-Monats-Biopsien	78
Tabelle 69: Test bei unabhängigen Stichproben für den akuten Tubulusschaden in den 6-Monats-Biopsien	78
Tabelle 70: Quotient der KOF * Akuter Tubulusschaden	78
Tabelle 71: Mittelwerte der GFR in ml/min/m ² KOF	79

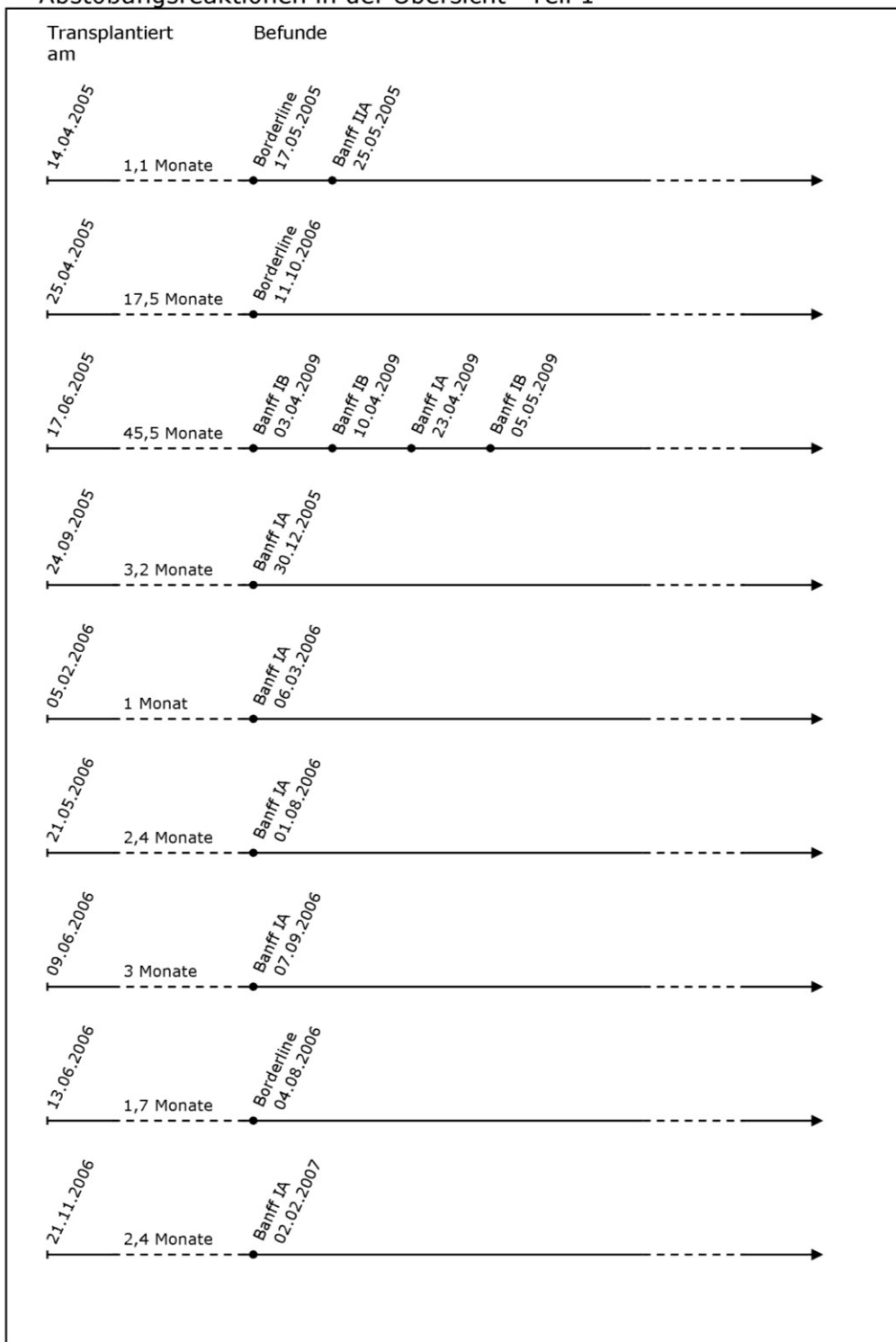
7.3 Liste der verwendeten Abkürzungen

ARPKD	Autosomal-rezessive polyzystische Nierendegeneration
ATN	Akute Tubulusnekrose
BMI	Body Mass Index
BOR-Syndrom	Branchio-oto-renales Syndrom
CAD	Kadaverspende
CADI	Chronic allograft damage index
CAN	Chronische Transplantat-Nephropathie
CD	Cluster of differentiation
CIT	Kalte Ischämiezeit
CMV	Zytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitor

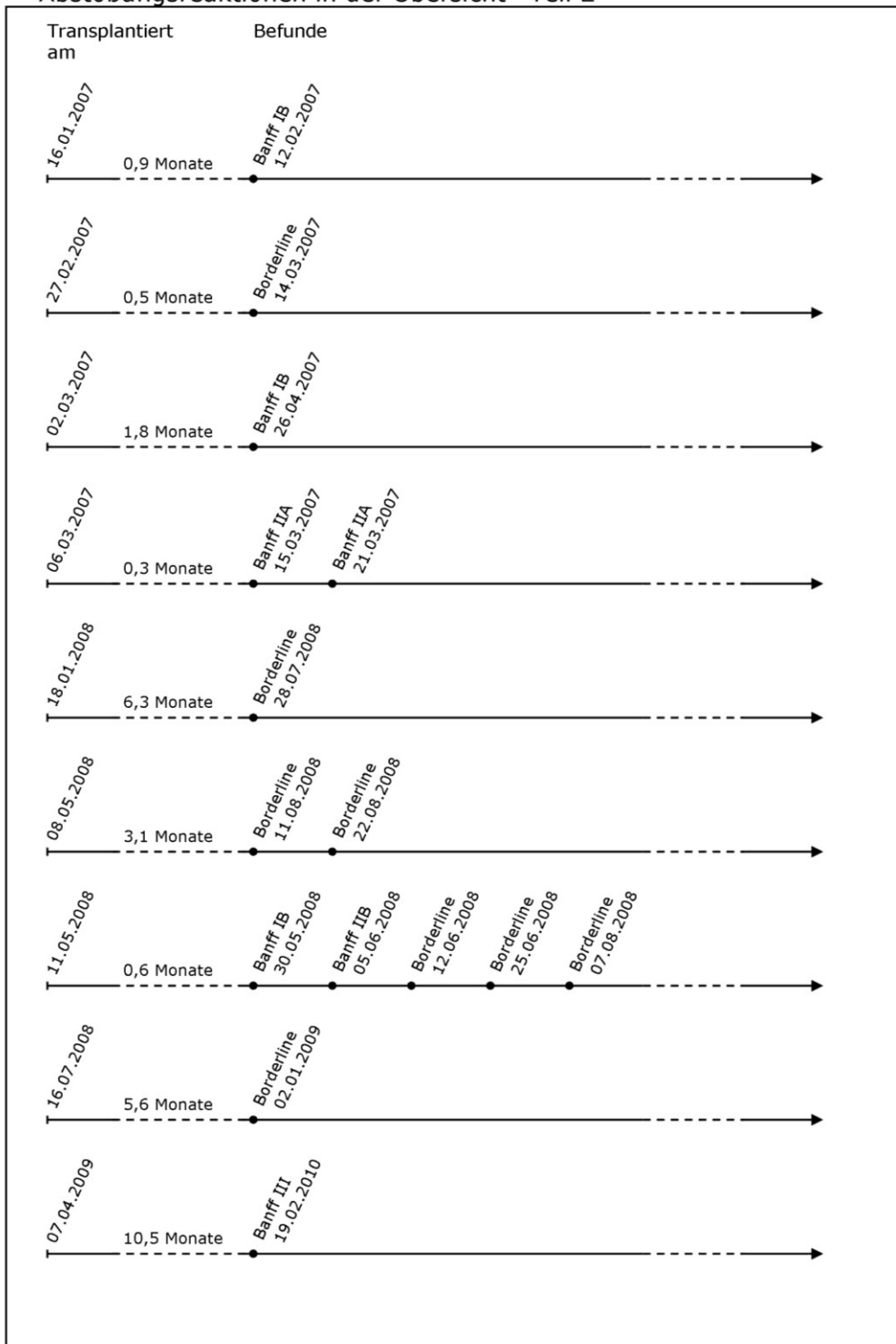
CSA	Ciclosporin A
df	degrees of freedom
EBV	Epstein-Barr-Virus
FK	FK-506 (Tacrolimus)
FSGS	Fokal-segmentale Glomerulonephritis
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HD	Hämodialyse
HLA	Human Leukocyte Antigen
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
IFN	Interferon
IF/TA	Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie
IL	Interleukin
i.S.	Im Serum
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LD	Lebenspende
MMF	Mycophenolat Mofetil
N	Anzahl
NAPRTCS	North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies
OR	Odds Ratio
p-ANCA	Perinukleäre Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper
PD	Peritonealdialyse
PRA	Panelreaktivität
PTCBMML	Peritubular capillaries basement membrane multilayering
PTLD	Post-transplant lymphoproliferative disorders
SD	Standardabweichung
UNOS	United network for organ sharing

7.4 Abstoßungsreaktionen in der Übersicht

Abstoßungsreaktionen in der Übersicht—Teil 1



Abstoßungsreaktionen in der Übersicht—Teil 2



7.5 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Hoyer für die Bereitstellung des Themas und die geduldige Hilfsbereitschaft, Herrn Dr. Jan Becker für die Einsicht in die Histopathologie und Herrn Dr. Cetiner für die Zusammenarbeit in der letzten Phase der Arbeit.

7.6 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.