

Aus der Klinik für Nephrologie und Nierentransplantation
der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

DISSERTATION

**Hyperlipidämie nach
Nierentransplantation – Relation zu
Transplantatfunktionsparametern in
einer Querschnittsuntersuchung im
Dispensaire der Charité**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Uta Späth
aus Dresden

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med H. H. Neumayer
 2. Prof. Dr. med. U. Kunzendorf
 3. PD Dr. med. I. A. Hauser

eingereicht: 2. August 2002

Datum der Promotion: 16. April 2003

Zusammenfassung:

Hyperlipidämie nach Nierentransplantation – Relation zu Transplantatfunktionsparametern in einer Querschnittsuntersuchung im Dispensaire der Charité

Die Hyperlipidämie wird als Risikofaktor für die Nierentransplantatfunktionsverschlechterung und den -verlust diskutiert. Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen Lipidstoffwechsel und Nierentransplantatfunktion und ihre Beziehungen zu Immunsuppression, Rejektionen, Transplantatalter und Dialysedauer.

Im 1. Quartal 1996 wurde allen nierentransplantierten Patienten der Ambulanz die Bestimmung eines umfassenden Lipidstatus (Cholesterine (HDL, LDL, VLDL), Triglyzeride, Apolipoproteine A1, A2, B, Lp(a) und Apo E-Genotyp) angeboten. Die ermittelten Laborwerte wurden zum klinischen Verlauf der Patienten in Beziehung gesetzt.

Es wurden 201 Patienten in die Studie eingeschlossen, deren mittleres Alter bei $46,2 \pm 11,4$ Jahren lag. Die Transplantation lag bei den 146 Männer (72,6 %) und 55 Frauen (27,4 %) $7,7 \pm 4,9$ Jahre zurück. Eine auf Cyclosporin A basierende Immunsuppression erfolgte bei 143 Patienten (71,1 %), 87 Patienten (43,3 %) erhielten eine lipidsenkende Therapie. Kreatinin $122 \pm 86,9 \mu\text{mol/l}$; Cholesterin $253,6 \pm 52,9 \text{ mg/dl}$; atherogene Risikoratio (Chol/HDL) $5,3 \pm 2,3$. Das Kreatinin korreliert signifikant mit dem Cholesterin ($p < 0,001$) und der atherogenen Risikoratio ($p < 0,001$) - auch in der Untergruppe ohne lipidsenkende Therapie ($p = 0,001$ bzw. $p < 0,001$), ebenso LDL, Triglyzeride, VLDL und Apo B. Die Rejektionshäufigkeit war bei Patienten mit und ohne Fettstoffwechselstörung nahezu gleich. Der Apo E-Genotyp scheint keinen Einfluss auf den Lipid- und Nierenstoffwechsel zu haben.

Die Lipidparameter unserer Patienten korrelieren in der Querschnittsuntersuchung signifikant mit der Nierentransplantatfunktion, scheinen aber keinen Einfluss auf die Rejektionshäufigkeit zu haben.

Schlüsselwörter:

Hyperlipidämie, Nierentransplantation, Nierentransplantatfunktion, Rejektion, Immunsuppression

Abstract:

Hyperlipidemia following renal transplantation – relation to functional parameters of the renal graft in a single center study

Hyperlipidemia is discussed as a risk factor for deterioration of the renal transplant function and the graft loss. We examined the relations between the lipid metabolism and renal transplant function and their connections to factors like immunosuppression, rejections, transplant age und time of dialysis.

In the first months of 1996 all patients having a renal transplant were offered an extensive blood control including cholesterol, HDL, LDL, VLDL, triglycerides, apolipoproteins A1, A2, B, Lp(a) und Apo E-Genotype. Afterwards the lipid parameters were put into relation to the clinical course of each patient.

We included 201 patients in our study, they were $46,2 \pm 11,4$ years old. The renal transplantation was in 146 men (72,6 %) und 55 women (27,4 %) $7,7 \pm 4,9$ years ago. 143 patients got a Cyclosporin A based immunosuppression (71,1 %), 87 patients (43,3 %) were set on lipid lowering therapie. Creatinin $122 \pm 86,9$ $\mu\text{mol/l}$; cholesterol $253,6 \pm 52,9$ mg/dl; Chol/HDL-quotient $5,3 \pm 2,3$. Creatinin correlates significantly with cholesterol ($p < 0,001$) and the Chol/HDL-quotient ($p < 0,001$) – even in the group of patients without lipid lowering therapie ($p = 0,001$ and $p < 0,001$) – and LDL, Triglyzeride, VLDL and Apo B. The frequency of rejections did not differ between patients with and without hyperlipidemia. The Apo E-Genotype seems to have no influence on the lipid- and renal metabolism.

The lipid parameters our patients correlate in our study significantly with the renal transplant function, but seem to have no influence on the frequency of rejections.

Key words:

hyperlipidemia, renal transplantation, renal transplant function, rejection, immunosuppression

Meinem Mann in
Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Historische Entwicklung der Nierentransplantation	1
1.2	Der Lipidstoffwechsel.....	3
1.3	Parameter des Lipidstoffwechsels und ihre Aussagekraft bezüglich des atherogenen Risikos.....	6
1.3.1	Triglyzeride, Gesamtcholesterol, HDL, LDL und VLDL	7
1.3.2	Lp(a).....	8
1.3.3	Apoproteine AI, AII, B und E	8
1.4	Bedeutung des Lipidstoffwechsels nach Nierentransplantation	9
1.5	Fragestellung.....	11
2.	Patienten und Methoden.....	13
2.1	Patienten	13
2.2	Methoden.....	13
2.2.1	Datenerfassung.....	13
2.2.2	Labordaten.....	14
2.2.2.1	Lipidstaterhebung	14
2.2.2.1.1	Cholesterin und Triglyzeride	14
2.2.2.1.2	HDL, LDL, VLDL, atherogene Risikoratio	14
2.2.2.1.3	Apoproteine AI, AII, B und Lp(a)	15
2.2.2.1.4	Apoprotein E.....	15
2.2.2.2	Laboruntersuchungen zur Nierenfunktion.....	16
2.2.3	Body Mass Index	16
2.2.4	Medikamente	17

0: Inhaltsverzeichnis

2.2.4.1	Immunsuppressiva.....	17
2.2.4.2	Lipidsenker	18
2.2.5	Diagnosen	18
2.2.6	Rejektionen.....	18
2.2.7	Statistische Methoden.....	19
3.	Ergebnisse.....	20
3.1	Demographische Daten der Patienten.....	20
3.2	Nierenfunktion.....	20
3.3	Erhobene Lipid- und Lipoproteinparameter im Vergleich mit den Richtlinien der European Atherosclerosis Society (EAS) bzw. des National Cholesterol Education Program (NCEP, USA)	21
3.3.1	Gesamtcholesterin	21
3.3.2	Triglyzeride	21
3.3.3	HDL, LDL, VLDL.....	22
3.3.4	Atherogene Risikoratio.....	22
3.3.5	Lp(a).....	22
3.3.6	Apoproteine	23
3.4	Immunsuppressivagruppen.....	24
3.4.1	Gruppencharakterisierung	24
3.4.1.1	CyA-Gruppe	24
3.4.1.2	CyA/STE-Gruppe	24
3.4.1.3	STE-Gruppe.....	25
3.4.2	Dialysedauer und Zeit nach Nierentransplantation.....	25
3.4.3	Lipid- und Lipoproteinparameter	26
3.4.4	Nierenfunktion	27
3.4.5	BMI	27
3.5	Apoprotein E-Gruppen.....	28
3.5.1	Gruppencharakterisierung	28

0: Inhaltsverzeichnis

3.5.2	Lipid- und Lipoproteinparameter	28
3.5.3	Nierenfunktion	29
3.5.4	Apo E-Genotyp in den Rejektionsgruppen	30
3.5.5	BMI	31
3.6	Relation verschiedener Parameter zur Fettstoffwechselstörung.....	31
3.6.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	31
3.6.2	Cholesterolverte unter lipidsenkender Therapie	31
3.6.3	Lipidsenkende Therapie	32
3.6.4	Immunsuppression	32
3.6.5	Dialysedauer und Zeit nach Nierentransplantation.....	33
3.6.6	Apoprotein E-Genotypen	34
3.6.7	Lipid- und Lipoproteinparameter	35
3.6.8	Nierenfunktion	36
3.6.9	BMI	36
3.6.10	Rejektionen.....	36
3.7	Korrelation der Lipidstoffwechselfparameter mit Dialysedauer und Zeit nach Nierentransplantation und der Nierenfunktion.....	37
3.7.1	Dialysedauer und Zeit nach Nierentransplantation.....	37
3.7.2	Nierenfunktion	38
3.8	Rejektionsgruppen.....	40
3.8.1	Gruppencharakterisierung	40
3.8.2	Dialysedauer und Zeit nach Nierentransplantation.....	40
3.8.3	Lipid- und Lipoproteinparameter	41
3.8.4	Nierenfunktion	43
3.8.5	Immunsuppression	44
3.8.6	BMI	44
3.9	BMI-Gruppen.....	45
3.9.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	45

0: Inhaltsverzeichnis

3.9.2	Dialysedauer und Zeit nach Nierentransplantation.....	45
3.9.3	Lipid- und Lipoproteinparameter	46
3.9.4	Nierenfunktion	47
4.	Diskussion.....	48
5.	Zusammenfassung.....	58
6.	Literaturverzeichnis.....	60
7.	Erklärung an Eides Statt	74
8.	Lebenslauf	75

1. Einleitung

1.1 Historische Entwicklung der Nierentransplantation

Die Nierentransplantation kann mit Recht als eine der großen Errungenschaften der modernen Medizin angesehen werden (91). Sie erfordert eine einzigartige Integration von chirurgischen, nephrologischen und immunologischen Disziplinen. Bevor J. E. Murray (33) 1954 die erste erfolgreiche Nierentransplantation am Menschen im Peter Bent Brigham Hospital in Boston gelang, gab es außer der Hämodialyse, die etwa im selben Zeitraum entwickelt wurde, keine weitere Therapiemöglichkeit für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Seitdem sind über 40 Jahre vergangen, in denen bedeutende immunologische Entdeckungen und chirurgische Fortschritte zu einem großen Zuwachs an Erkenntnissen in der Transplantationsmedizin geführt haben.

Die Entwicklung der Nierentransplantation ist eng mit den Fortschritten der Gefäßchirurgie verknüpft und nimmt ihren Anfang in den ersten Jahren nach der Jahrhundertwende. Von der ersten erfolgreichen tierexperimentellen Nierentransplantation wird 1902 aus Wien von Emerich Ullmann berichtet (33, 91). Er transplantierte Nieren von Hunden und Ziegen von ihrer Normalposition an die Halsgefäße dieser Tiere und erzielte für eine kurze Zeit sogar Harnfluss. Etwa zur gleichen Zeit führten Alfred von Decastello in Wien und Alexis Carrel (91) in Lyon tierexperimentelle Auto- (Empfänger und Spender sind identisch) und Allotransplantationen (genetisch differente Individuen, die jedoch derselben Spezies angehören) durch. Später verglichen Carrel und Guthrie Auto- und Allotransplantationen und zeigten, dass letztere nach kurzer Funktionszeit scheitern.

Der erste Versuch einer heterologen Nierentransplantation (Individuen verschiedener Spezies) beim Menschen wurde 1906 von Mathieu Jaboulay vorgenommen (33, 91). Er transplantierte die Nieren von einem Schwein und einer Ziege in die Ellenbeugen von zwei Patientinnen mit chronischer Niereninsuffizienz. Sie funktionierten nur für einige Stunden und wurden später entfernt. In Berlin leistete Ernst Unger Pionierarbeit (33, 91). Er berichtete 1909 erstmals über den Versuch, die Niere eines totgeborenen Kindes in einen Affen zu transplantieren. Ein Jahr später verpflanzte er eine Affenniere in die Leistengegend eines Patienten mit Urämie. Da beide Versuche scheiterten, schlussfolgerte Unger eine Barriere zwischen Mensch und Affen, die die Transplantation unmöglich zu machen schien. Die ersten Versuche allogener Nierentransplantation beim Menschen gehen auf den

russischen Chirurgen Yuri Voronoy zurück, der nach zahlreichen Tierversuchen 1933 erstmals und bis 1949 fünf weitere Nieren verpflanzte (33, 91).

Nachdem es in den 40er Jahren gelang, die Grundlagen der immunologischen Vorgänge näher zu analysieren, begann die Geschichte der klinischen Nierentransplantation 1945 in Boston mit der von Landsteiner und Hufnagel durchgeführten Verpflanzung einer Verstorbeneniere in die Ellenbeuge einer Patientin mit akutem Nierenversagen (33, 91). Das Transplantat funktionierte nie, aber die Frau überlebte durch die Rückkehr der eigenen Nierenfunktion.

In den frühen 50er Jahren entstand neues Interesse an der klinischen und experimentellen Nierentransplantation in Paris und Boston. Die Wissenschaftler dieser Zentren führten mehrere intraabdominale Nierenallotransplantationen durch und veröffentlichten ihre Erfahrungen. Im Jahre 1954 gelang Joseph E. Murray (33, 91) die erste erfolgreiche Nierenverpflanzung an homozygoten Zwillingen am Peter Bent Brigham Hospital in Boston. Er verwendete dabei die extraperitoneale Transplantation mit Gefäßanastomosen an den iliakalen Gefäßen. Diese Methode ist seitdem zur Standardmethode in der Nierentransplantationsmedizin geworden. Das Transplantat nahm seine Funktion unmittelbar nach der Verpflanzung auf und der Patient überlebte 9 Jahre ohne Hämodialyse und ohne Immunsuppression bis er an einem Herzinfarkt verstarb. Murray schlussfolgerte aus der gelungenen Transplantation, dass zwischen homozygoten Zwillingen keinerlei immunologische Barrieren bestehen. Daraufhin unternahm er und seine Mitarbeiter in den folgenden Jahren noch etliche weitere erfolgreiche, syngene (genetisch identische Individuen wie homozygote Zwillinge) Nierentransplantationen (91).

Bald wurde es offensichtlich, dass immunsuppressive Methoden notwendig waren, um Transplantationen bei nichtidentischem HLA (Humanes-Leukozyten-Antigen-System) zwischen Spender und Empfänger zu ermöglichen. Methoden wie die Ganzkörperbestrahlung, die Thymektomie, die Splenektomie und die Thoracicusdrainage wurden wegen mangelnder Erfolge bald wieder verlassen. Mit dem klinischen Einsatz des Azathioprins (AZA) 1961 in Boston begann die Ära der chemischen Immunsuppression. Nachdem Goodwin kurze Zeit später die Kortikosteroide als weitere Immunsuppressiva einführte, hielt die Kombinationstherapie aus diesen und Azathioprin Einzug in die Transplantationsmedizin. Ein weiteres Immunsuppressivum wurde Mitte der 60er Jahre von Waksman und Woodruff entdeckt: das Antilymphozytenglobulin. Es kam erstmals 1966 in der Klinik nach Organtransplantationen durch Starzl zur Anwendung. Der größte Fortschritt in der Entwicklung der Immunsuppression ist mit Sicherheit die Entdeckung und der klinische Einsatz des Pilzmetaboliten Cyclosporin A (CyA). 1978 wurde die Substanz zum

ersten Mal in der Klinik bei Nierentransplantierten von Calne angewandt und beschrieben. Man erkannte, dass sich durch die Kombination mehrerer Immunsuppressiva die Dosis und damit die Toxizität des einzelnen Wirkstoffs verringern lässt. Weitere immunsuppressiv wirksame Substanzen wurden in den darauf folgenden Jahren entwickelt und in Studien erprobt, wie z.B. FK 506 und Mykophenolat Mofetil (25, 29, 33, 91).

Die erste Leichennierentransplantation in Deutschland wurde von Bücherl, Brosig und Nagel im November 1963 in Berlin durchgeführt, die erste erfolgreiche Lebendspender-nierentransplantation folgte im Mai 1964 (25).

Insgesamt stellt die Nierentransplantation heute ein etabliertes Therapieverfahren der terminalen Niereninsuffizienz dar. Die Zukunft der Nierentransplantation wird im Wesentlichen von der weiteren Entwicklung neuer Immunsuppressiva mit höherer Spezifität und geringerer Inzidenz und Prävalenz von Nebenwirkungen sowie dem Fortschritt auf dem Gebiet der Immuntoleranz abhängen.

1.2 Der Lipidstoffwechsel

Cholesterol und Triglyzeride werden im Blutplasma durch Lipoproteine zur Leber und zu den peripheren Geweben transportiert. Aufgrund ihrer unterschiedlichen Zusammensetzung teilt man die Lipoproteine in 6 Hauptklassen ein: Chylomikronen, Very-Low-Density-Lipoproteins (VLDL), Low-Density-Lipoproteins (LDL), Intermediate-Density-Lipoproteins (IDL), High-Density-Lipoproteins (HDL) und Lipoprotein (a) (Lp(a)) (19, 52, 70, 85, 87). Alle Lipoproteine des Plasmas enthalten Cholesterol, Triglyzeride, Phospholipide und Apolipoproteine (Apo) zu unterschiedlichen Anteilen und können daher durch Ultrazentrifugation und Elektrophorese aufgetrennt werden. Die einzelnen Lipoproteine unterscheiden sich hinsichtlich ihrer relativen Dichte und Größe, welche durch die jeweiligen Lipid- und Proteinanteile bestimmt werden. So sind z. B. die fettreichen VLDL um einiges größer als die proteinreichen HDL (31, 50, 85). Lipoproteine bestehen aus einem hydrophoben Kern, der vor allem von Triglyzeriden und Cholesterolestern gebildet wird, und einer umgebenden Schicht aus hydrophilen Phospholipiden, verschiedenen Apolipoproteinen und unverestertem Cholesterol (30, 50, 52, 70, 87).

Apolipoproteine gewährleisten als Strukturproteine der Lipoproteine deren Stabilität und dienen zum Teil als Liganden für ihre rezeptorvermittelte Endozytose. Zum Beispiel bindet Apo B an den LDL-Rezeptor und vermittelt als Strukturprotein der LDL und IDL so deren

Aufnahme in die Leberzellen. Andere Apoproteine sind Enzymaktivatoren wie Apo AI, das die Lecithinacyltransferase (LCAT) aktiviert (19, 30, 52, 70, 85).

Der Lipidtransport und -metabolismus im Plasma erfolgt durch einen endogenen und einen exogenen pathway (30, 70, 85).

Um Nahrungsfette im Blut transportieren zu können, werden sie im Dünndarm aufgespalten und als Fettsäuren absorbiert, dann wieder in Triglyzeride umgewandelt und mit Cholesterol, Phospholipiden und Proteinen verbunden. Die so entstandenen Komplexe bezeichnet man als Chylomikronen, sie werden von den Darmzellen in die Lymphe sezerniert. Wenn die Chylomikronen in die Zirkulation gelangen, werden ihnen Apo E und CII angelagert, die sie von den HDL erhalten. Dabei fungieren letztere als Kofaktoren der Lipoproteinlipase (LPL), einem Enzym, das Triglyzeride in freie Fettsäuren und Glycerin hydrolysiert und sowohl in den Parenchymzellen des Fettgewebes als auch in den Myozyten der quer gestreiften Muskulatur synthetisiert wird. Das Hauptstrukturprotein der Chylomikronen ist Apo B48. Neben diesem enthalten sie auch mehrere A-Apoproteine. Auf der Oberfläche von Kapillarendothelzellen werden die Partikel in wenigen Stunden durch die lipolytische Aktivität der LPL und der Hepatischen Triglyzeridlipase (HTGL) gespalten und damit verkleinert. Die HTGL ist ein in den Hepatozyten gebildetes Enzym, das zu den hepatischen Endothelzellen transportiert wird und für seine Funktion keine Kofaktoren benötigt. Die genannten Lipasen setzen Triglyzeride frei, spalten sie weiter auf in Fettsäuren und lagern den Chylomikronen Cholesterolester an. Einige Oberflächenbestandteile der Chylomikronen, wie z.B. Apo AI, AII, C und verschiedene Phospholipide, werden hier auf die HDL übertragen. Die entstehenden Chylomikronen-Remnants, die Apo B48 und Apo E als Oberflächenmaterial enthalten, werden der Leber zugeführt und dort über den Remnantrezeptor aufgenommen, der spezifisch für Apo E ist. Während dieses Apoprotein die Remnantaufnahme erleichtert, wird sie durch die Anwesenheit des Apo CIII und eventuell weiterer C-Apoproteine inhibiert (19, 30, 31, 52, 55, 70, 85, 87).

Die VLDL sind die Lipoproteine mit dem Hauptanteil an Triglyzeriden. Sie enthalten Apo B100, E und verschiedene C-Apoproteine. Ihre Synthese in der Leber wird durch die Aufnahme der Chylomikronenremnants gehemmt und zum Teil über die aufgenommene Nahrung und verschiedene Hormone reguliert. Nach ihrer Sekretion in die Blutbahn interagieren die VLDL mit der LPL, welche Fettsäuren freisetzt, die von den Adipozyten und Myozyten peripherer Gewebe aufgenommen und dort als Triglyzeride gespeichert oder unmittelbar für den Energiestoffwechsel der Zelle genutzt werden. Durch die Aktivität der LPL, die durch Apo CII aktiviert und durch Apo CIII inhibiert wird, entstehen letztendlich triglyzeridarme und cholesterolesterreiche Partikel, die so genannten IDL. Bei der Lipolyse

werden verschiedene Apolipoproteine wiederum den HDL angelagert. Die IDL werden zum Teil über die Remnant- und LDL-Rezeptoren der Leber aufgenommen und dort weiter abgebaut oder durch die HTGL hydrolysiert und so in ein kleineres, cholesterolreiches Lipoprotein umgewandelt – das LDL. Bei dieser Umwandlung in LDL verlieren die IDL das Apo E, so dass nun Apo B100 zum Hauptstrukturprotein und damit verantwortlich für die Bindung an den LDL-Rezeptor wird (19, 30, 31, 52, 55, 70, 85, 87).

Die LDL sind das Abbauprodukt der triglyzeridreichen Lipoproteine des Plasmas, lediglich ein geringer Anteil wird direkt von der Leber sezerniert. Sie sind die cholesterolreichsten Lipoproteine und transportieren ihr Cholesterol vor allem zu den Hepatozyten, aber auch zu den Zellen peripherer Gewebe. Dort erfolgt die durch Apo B100 vermittelte Aufnahme der Partikel über die LDL-Rezeptoren. Alternativ kann LDL auch über den *scavenger* Rezeptor der Makrophagen aufgenommen werden, besonders dann, wenn es oxidiert ist. Sind diese Makrophagen mit Cholesterol überladen, wandeln sie sich in Schaumzellen um. Die LDL-Aufnahme vermindert sowohl die De Novo Biosynthese von Cholesterol in den Zellen als auch die Anzahl der LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche und reguliert damit die Konzentration von Cholesterol im Plasma und in der Zelle (19, 30, 31, 52, 70, 83, 87).

Der einzige Weg, das Cholesterol aus dem Körper zu entfernen, ist seine Umwandlung in Gallensäuren. Daher ist es nötig, dass Cholesterol von den peripheren Geweben zurück zur Leber transportiert wird. Dieser Transport wird *reverse cholesterol transport* genannt und durch die HDL vermittelt (31, 55).

Verschiedene Prozesse sind an der Synthese des Lipid- und Proteinanteils der HDL beteiligt. Das wesentliche Strukturprotein der HDL, Apo AI, wird im Darm und in der Leber synthetisiert und ist der Aktivator der LCAT, einem Enzym, das in den Hepatozyten gebildet wird. Das HDL nimmt freies Cholesterol aus verschiedenen Geweben auf und lagert es an seiner Oberfläche an, wo es durch die LCAT verestert wird. Auf diese Weise entstehen kleinere HDL 3, die Cholesterolester im Kern und aufgelagert Apo AI und AII enthalten. Durch die weitere enzymatische Aktivität der LCAT werden größere HDL 2 gebildet, die zusätzlich Apo CII enthalten. Auch der umgekehrte Weg, die Umwandlung von größeren HDL 2 in kleinere HDL 3, ist möglich und erfolgt durch die Aktivität der HTGL (26). HDL 2 transportiert Apo CII zu den Chylomikronen und den VLDL, die es als Kofaktor für die LPL-Aktivierung benötigen. Wie bereits erwähnt, werden bei der Hydrolyse von VLDL und Chylomikronen einige Cholesterol-Phospholipid-Proteine der Oberfläche dieser Partikel zu HDL transformiert. Im Austausch bieten die HDL den VLDL und Chylomikronen essentielle Oberflächenproteine an, wie Apo E und Apo C. Der Katabolismus der HDL geschieht auf mindestens zwei Wegen: Die Lipoproteine interagieren mit

den LDL-Rezeptoren der Zellen, vor allem der Hepatozyten, und werden so vollständig und komplett aus der Zirkulation entfernt. Alternativ kann nur der Lipid- und nicht der Proteinanteil der Partikel entfernt werden (19, 30, 31, 52, 55, 70, 83, 87).

Ein dem LDL ähnliches Plasmalipoprotein ist das Lp(a), welches aus Apo B100 und einem großen Glykoprotein, dem Apo (a), besteht und fast ausschließlich in der Leber synthetisiert wird. Von den LDL unterscheidet sich das Lp(a) hinsichtlich seiner Größe, seiner elektrophoretischen Mobilität und seiner Proteinkombination. Interessant ist, dass seine Plasmaspiegel zwischen den Individuen sehr stark variieren und auch in den verschiedenen ethnischen Gruppen unterschiedlich sind. Bisher ist weder die physiologische Rolle des Lipoproteins genau erforscht, noch konnten seine Abbau- und Ausscheidungsmechanismen detailliert geklärt werden. Wegen der Ähnlichkeit des Apo (a) mit Plasminogen vermutet man Verbindungen zum fibrinolytischen System, was bisher aber nur in *in vitro* Studien gezeigt werden konnte. Auf diesem Wege würde Apo (a) die intravaskuläre Gerinnung und Atherogenese unterstützen können. Eine weitere Hypothese ist, dass LDL-Rezeptoren am Abbau des Lipoproteins beteiligt sind (8, 17, 19, 50, 52, 70, 76, 83).

1.3 Parameter des Lipidstoffwechsels und ihre Aussagekraft bezüglich des atherogenen Risikos

Bereits 1913 konnte Anitschkow an der Aorta von Kaninchen atherosklerotische Veränderungen nachweisen, die in ihrer Intensität den experimentell zugeführten Cholesterinmengen direkt proportional waren. Er schlussfolgerte daraus, dass eine erhöhte Cholesterinaufnahme mit der Nahrung auch beim Menschen zu derartigen Veränderungen an der Aorta führt. Heute sind die atherosklerotische Gefäßerkrankung und ihre Folgen die Hauptursachen der Mortalität in der Bundesrepublik Deutschland und den Industrienationen. Ein ganzer Komplex an Umwelt- und genetischen Faktoren gilt als Verursacher dieser kardiovaskulären Erkrankung. 1981 stellten Hopkins und Williams 246 Risikofaktoren auf, von denen die relevantesten genetische Faktoren, Adipositas, Nikotinabusus, fett- und cholesterinreiche Ernährung, geringe körperliche Aktivität, Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Lipidalterationen sind. Unter den genannten Faktoren spielen Veränderungen im Lipidmetabolismus, v. a. Cholesterolerhöhungen, eine zentrale Rolle. Die Beziehung zwischen Hypercholesterolämie und progressiver Atherosklerose konnte in vielen Studien aufgezeigt werden, sie scheint ein stärkerer Risikofaktor als die Arterielle

Hypertonie oder der Diabetes mellitus für die Koronare Herzerkrankung zu sein (3, 9, 15, 19, 20, 36, 42, 45, 80).

1.3.1 Triglyzeride, Gesamtcholesterol, HDL, LDL und VLDL

In vielen Studien ist gezeigt worden, dass hohe Cholesterolkonzentrationen im Serum mit einer hohen Inzidenz und Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen einhergehen. LDL und HDL werden als die wichtigsten Lipoproteindeterminanten im Hinblick auf das Risiko der Koronaren Herzerkrankung angesehen. Die LDL, die das meiste Cholesterol enthalten, gelten als wichtige pathogenetische Faktoren der Atheroskleroseentwicklung. Die Rolle der VLDL, die den Hauptteil der Triglyzeride im Plasma transportieren, als atherogen wirksame Substanzen wird immer noch kontrovers diskutiert und konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden (6, 27, 30, 36).

Als protektiv werden hohe Serumspiegel von HDL, die ca. 20 – 30 % des Serumcholesterols transportieren, angesehen, während niedrige Serumkonzentrationen das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen erhöhen (9, 45, 80). Es scheint sogar eine Korrelation zwischen der Schwere der Erkrankung und erhöhten LDL- bzw. erniedrigten HDL-Spiegeln zu bestehen (4, 63). Es wird angenommen, dass die antiatherogenen Eigenschaften der HDL auf ihrer Fähigkeit, Cholesterol direkt aus den Schaumzellen in atherosklerotischen Läsionen zu entfernen, und ihrer Funktion als Protektor der LDL vor oxidativer Modifizierung beruhen (30, 31). Ein effizienter *reverse cholesterol transport* kann so die Akkumulation von Cholesterol in den Arterienwänden und damit die Entwicklung der Atherosklerose verhindern (16, 78).

Die Reduktion der Triglyzeride scheint offensichtlich auch mit einem verminderten Auftreten der Koronaren Herzerkrankung einherzugehen. Da erhöhte Triglyzeridspiegel oft mit niedrigen HDL- und hohen LDL-Konzentrationen einhergehen, würden sie so indirekt zum Entstehen der Koronaren Herzkrankheit beitragen. Ihre Rolle als unabhängiger Risikofaktor der Koronaren Herzkrankheit konnte allerdings noch nicht eindeutig bewiesen werden (6, 9, 36, 45, 56).

In den letzten Jahren ist die Bedeutung von oxidiertem LDL in der Atherogenese vielfältig untersucht worden (20). Man nimmt an, dass oxidiertes LDL durch seine Aufnahme in die glatten Muskelzellen der Arterien und deren Wanderung von der Media in die Intima zur Atherombildung beiträgt (36, 45). Durch die Modifizierung der LDL-Partikel steigt ihre Affinität zu den *scavenger* Rezeptoren der Makrophagen, für die oxidiertes LDL ein

physiologischer Ligand zu sein scheint. Aufgrund der vermehrten Aufnahme der Lipoproteine wandeln sich die Makrophagen in so genannte Schaumzellen um. Zusätzlich stimuliert die Anwesenheit von oxidativ modifiziertem LDL in den Gefäßwänden die Sekretion einer Vielzahl von Cytokinen und Wachstumsfaktoren, die wiederum einen Proliferationsreiz auf die glatten Muskelzellen ausüben (19, 22, 30, 72, 82). Die Akkumulation der Schaumzellen in lokalisierten Regionen der Arterienintima und die Proliferation cholesterobeladener Muskelzellen gelten als erster Schritt der Atherogenese. Die Oxidation von LDL könnte über den genannten Mechanismus die Atherogenität dieser Partikel beeinflussen (19, 36, 82)

1.3.2 Lp(a)

Lp(a) ist ein cholesterolreiches Lipoprotein, das in der Leber synthetisiert wird und weniger als 15 % des Plasmacholesterols ausmacht. Aufgrund seiner Ähnlichkeit mit Plasminogen nimmt man an, dass es über das fibrinolytische System die intravaskuläre Gerinnung und Atherogenese fördert. Mittels der Immunfluoreszenz ist Lp(a) in menschlichen atherosklerotischen Veränderungen nachgewiesen worden. Dahlen et al. fand heraus, dass Lp(a) sowohl für das Ausmaß einer atherosklerotischen Läsion als auch für das Auftreten einer Koronaren Herzerkrankung in der weißen Bevölkerung eine dem Gesamtcholesterol und HDL vergleichbare Bedeutung als Diskriminator hat (17). Durch neuere Studien konnte untermauert werden, dass erhöhte Lp(a)-Plasmakonzentrationen als Risikofaktor für die Atherosklerose und die Koronare Herzerkrankung einzuordnen sind. Der zugrunde liegende Mechanismus der Atherogenität scheint die Induktion der Proliferation glatter Muskelzellen und die Förderung der Schaumzellbildung in den Arterienwänden durch Lp(a) zu sein (6, 8, 17, 19, 52, 54, 71, 76, 81).

1.3.3 Apoproteine AI, AII, B und E

In letzter Zeit gewinnen die Apoproteine immer mehr Bedeutung als Determinanten, die zum Entstehen der Koronaren Herzerkrankung beitragen, besonders Apo B und Apo AI (4, 7, 27, 30, 63). Avogaro (7) und Durrington et al. (27) fanden heraus, dass die Apo AI-Konzentrationen im Serum von Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten hatten, signifikant erniedrigt waren im Vergleich mit denen der Kontrollgruppe ohne vorausgegangenes kardiovaskuläres Ereignis. Die Apo B-Konzentrationen der Patienten lagen hingegen höher

als in der Kontrollgruppe. Ebenso konnte in anderen Studien nachgewiesen werden, dass Atherome der Koronararterien Apo B und C enthalten (45). Einige der Apoproteine sind Marker ihrer Lipoproteine, wie Apo AI für HDL, Apo B100 für LDL und Apo B48 für die Chylomikronen. Man nimmt an, dass Apo E über seine Beteiligung an der Proliferation glatter Muskelzellen in den Arterienwänden auch eine Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose spielt (79).

Der Apo E-Polymorphismus beeinflusst sowohl den exogenen als auch den endogenen Cholesterintransport (73, 85). Das Apo E2-Allel bindet schlecht an den LDL-Rezeptor und führt so zu einem verzögerten Abbau von nur Apo E2 enthaltenden VLDL (36, 55, 72, 73, 85). Durch die verminderte Umwandlung in LDL kommt es zum Absinken der LDL-Konzentration, so dass dem Apo E2-Allel ein kardioprotektiver Effekt zugeschrieben wird (73). Allerdings entwickelt ein kleiner Teil der Apo E 2/2-Homozygoten eine Familiäre Dysbetalipoproteinämie (Familiäre Hyperlipoproteinämie Typ III nach Fredrickson). Dahingegen scheinen Personen mit einem E4-Allel höhere Triglyzerid-, Lp(a)- und Cholesterinspiegel aufzuweisen (55, 72, 73, 85).

Ebenso nimmt man an, dass Gendefekte an Apo AI niedrige HDL-Konzentrationen hervorrufen können. Veränderungen am Genlocus des Apo B führen wahrscheinlich sowohl zu niedrigen als auch zu hohen LDL-Plasmaspiegeln (55, 73, 85).

1.4 Bedeutung des Lipidstoffwechsels nach Nierentransplantation

Die Hyperlipidämie ist in Deutschland und anderen europäischen Ländern weit verbreitet und auch eine bekannte Komplikation nierentransplantierte Patienten (5, 24, 26, 81). Bereits 1973 wies Ghosh et al. auf erhöhte Plasmakonzentrationen von Triglyzeriden und Cholesterin bei diesem Patientenkollektiv hin. Später konnte bestätigt werden, dass die Transplantation die metabolischen Veränderungen, die mit der Urämie verbunden sind, nicht vollständig korrigieren kann (44).

Ungefähr 40 – 50 % der Nierentransplantierten sterben an kardiovaskulären Komplikationen, die damit die Hauptursache für die Mortalität nach der Organverpflanzung darstellen (14, 24, 41, 44, 52, 57, 64, 68, 81). Obwohl die Hyperlipidämie zur Entwicklung von Gefäßerkrankungen und ihrer Progression, auch im transplantierten Organ selbst, in diesem Patientenkollektiv entscheidend beiträgt, werden ihre Auswirkungen auf die kardiovaskuläre

Morbidität unabhängig von anderen Risikofaktoren immer noch kontrovers beurteilt (13, 23, 32, 44, 58, 69).

Dialysepatienten haben oft eine Hypertriglyzeridämie aufgrund einer urämiebedingten verminderten Aktivität der HTGL, der LPL und der LCAT, und in vielen Fällen ein hohes Cholesterin und niedrige HDL (Typ IV-Hyperlipidämie) (16, 31, 91). Nach der Transplantation entsteht bei vielen Patienten eine Hypercholesterinämie (Typ IIa- und -IIb-Hyperlipidämie) (23, 44, 69, 86, 91). Die Hypertriglyzeridämie kann weiter bestehen, nimmt aber oft durch die nach der Transplantation wieder ansteigende Aktivität der LCAT und LPL ab (16, 91). Die Pathogenese der Lipoprotein Stoffwechselstörung nach der renalen Organverpflanzung ist höchstwahrscheinlich multifaktoriell. Eine Rolle scheinen hierbei die CyA- und Steroidtherapie, das Alter der Patienten sowie die Zunahme des Körpergewichts nach der Transplantation zu spielen (13, 15, 20, 23, 24, 42, 45, 58, 64, 87). Steroide hemmen die LPL und erhöhen so die Synthese von VLDL und indirekt von LDL in der Leber. CyA, eine lipophile Substanz, die daher an die Lipoproteine im Plasma bindet, inhibiert möglicherweise den Abbau von Cholesterin zu Gallensäuren. Das so erhöhte intrazelluläre Cholesterin führt zur verminderten Aufnahme von LDL in die Leber und bewirkt damit dessen Anstieg im Plasma. Wahrscheinlich verändert CyA auch die Konfiguration der LDL und führt so zu einer verminderten LDL-Clearance über den LDL-Rezeptor (19, 40, 52, 57, 58, 64).

Über die Hälfte der Transplantierten weist persistierende Cholesterin- und LDL-Erhöhungen auf, während die Plasmaspiegel von HDL nicht konstant sind. Triglyzeride und VLDL scheinen nach der Transplantation eher abzusinken (19, 26, 41, 43, 44, 52, 64, 78). Es finden sich weiterhin eine allmählich einsetzende Erniedrigung der Plasmaspiegel von Apo AII und Apo CII sowie eine persistierende Erhöhung von Apo B und Apo E (19, 69, 74, 79). Apo AI scheint unmittelbar nach Transplantation erhöht zu sein, fällt aber im weiteren Verlauf stetig ab (11, 19).

Eine große Anzahl von transplantierten Patienten wird mit Antihypertonika wie z.B. Schleifendiuretika und β -Blockern behandelt, die ihrerseits wiederum einen Einfluss auf den Lipidstoffwechsel haben. Ebenso ist wahrscheinlich eine reduzierte renale Funktion, mit oder ohne Proteinurie, als Einflussfaktor der Hyperlipidämie nach Nierentransplantation anzusehen (2, 13, 19, 23, 41, 43, 52, 91).

In einigen prospektiven Longitudinalstudien wurde beobachtet, dass die Lp(a)-Konzentration im Plasma nach Transplantation sinkt, unabhängig von der Art der Immunsuppression (11, 52, 57, 72, 86). Andere Studien registrierten eine Erhöhung der Lp(a)-Spiegel (53) oder keinerlei Konzentrationsveränderungen (46, 57, 72). CyA scheint keinen Effekt auf die Lp(a)-Werte im Plasma auszuüben (52, 74).

Die Hyperlipidämie nach Nierentransplantation zeigt auch Korrelationen mit einer erhöhten Inzidenz akuter und chronischer Abstoßungsreaktionen (19, 20, 22, 58). Da das histologische Bild einer chronischen vaskulären Rejektion Ähnlichkeiten mit dem der Atherosklerose aufweist, Lipoproteinveränderungen bei Nierentransplantierten eine hohe Prävalenz zeigen und die Beziehungen zwischen Hyperlipidämie und Atherosklerose gut erforscht sind, geht man davon aus, dass der veränderte Lipidstoffwechsel bei der Pathogenese der Abstoßung eine wichtige Rolle spielen könnte. Besonders dem oxidativ veränderten LDL als zytotoxischer Substanz für die glomerulären Mesangiumzellen scheint hier eine große Bedeutung zuzukommen (19, 20, 21, 22, 35, 60, 82).

1.5 Fragestellung

Obwohl eine erfolgreiche Nierentransplantation viele der metabolischen Veränderungen, die im Verlauf der Niereninsuffizienz durch die Urämie auftreten, korrigieren kann, bleiben bei einer großen Anzahl von Patienten Alterationen im Lipidstoffwechsel bestehen (84).

Seit den 80er Jahren gelten kardiovaskuläre Erkrankungen als Haupttodesursache bei Patienten, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Noch vor 15 Jahren waren es die Infektionen, die vor allem die Mortalitätsrate in diesem Patientenkollektiv bestimmten (77, 89). Atherosklerotische Veränderungen und ihre Komplikationen limitieren entscheidend das Langzeitüberleben der Transplantierten. Ibels et al. fand heraus, dass das Auftreten eines Myokardinfarkts oder eines zerebrovaskulären Ereignisses bei ihnen 25 bzw. 300 mal so hoch ist wie in der altersentsprechenden Normalbevölkerung (62, 88). Die hohe Mortalität Nierentransplantiierter an Herz-Kreislauf-Erkrankungen hat zu einem kontinuierlichen Interesse an der Prävalenz, den Ursachen und der Behandlung der Hyperlipidämie geführt (10).

Obwohl vaskuläre Erkrankungen bei Nierentransplantierten sehr häufig auftreten, sind die Faktoren, die ihrer Entwicklung zugrunde liegen, immer noch nicht genau bestimmt. In der Normalbevölkerung sind Risikofaktoren für eine frühzeitige Atherosklerose gut dokumentiert. Bei nierentransplantierten Patienten findet man für viele dieser Faktoren eine erhöhte Prävalenz, wie z.B. die Arterielle Hypertonie, Gefäßverkalkungen, Glukoseintoleranz und Lipidveränderungen (84, 88, 89).

Die Lipidveränderungen werden wahrscheinlich durch sehr viele Faktoren beeinflusst, z.B. durch die Immunsuppression, die Nierenfunktion, Adipositas, den Gebrauch von β -Blockern und anderen Antihypertensiva (10, 77, 84, 88).

Ein kritisches Problem bleibt die chronische Transplantatabstoßung für das Langzeitüberleben. Hier wird seit einigen Jahren die Rolle erhöhter Lipidparameter bei der Pathogenese und Progression diskutiert (9, 22, 49). Dimény et al. (35) z. B. untersuchte Patienten mit chronischer, vaskulärer Transplantatrejektion und fand bei ihnen höhere Cholesterol- und Triglyzeridwerte als bei Patienten ohne Rejektionsgeschehen. Ob die chronische Abstoßung als Arteriosklerose im Transplantat zu erklären ist, induziert über eine Aktivierung von Endothelzellen in den Gefäßen, ist derzeit noch Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion (49).

Das Anliegen dieser Arbeit war es deshalb, unser Krankengut nierentransplantierte Erwachsener hinsichtlich folgender Fragen zu untersuchen:

1. In welchem Ausmaß sind die Patienten von Fettstoffwechselfparameterveränderungen betroffen?
2. Welche Beziehungen bestehen zwischen Nierenfunktion und Hyperlipidämie?
3. In welchem Zusammenhang stehen Faktoren wie Adipositas, immunsuppressive und lipidsenkende Therapie, Rejektionshäufigkeit, Dialysedauer und Transplantatalter sowie der Apo E-Genotyp zu Lipidstoffwechsel und Transplantatfunktion?

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

In der Zeit von Januar 1996 bis Dezember 1997 wurde am Nierentransplantiertendispensaire der Nephrologischen Abteilung des Universitätsklinikums Charité in Berlin eine Datenbank-anwendung erstellt. Sie enthält die Daten von über 280 nierentransplantierten Patienten, die sich in dem genannten Zeitraum dort in Betreuung befanden. Von diesen Patienten erklärten sich 201 bereit, an einer Nüchternlipidstatuserhebung teilzunehmen, die einmalig pro Patient in der Zeit zwischen April und Juli 1996 erfolgte.

2.2 Methoden

2.2.1 Datenerfassung

Die nierentransplantierten Patienten kommen in regelmäßigen Abständen in die Dispensaire-betreuung der Nephrologischen Abteilung der Charité. Bei jeder Untersuchung wird der Blutdruck gemessen, das Gewicht ermittelt und eine Harn- bzw. Blutprobe untersucht. Die Körpergröße wird bei der Erstvorstellung des Patienten erfasst. Art und Anzahl der eingenommenen Medikamente wie Immunsuppressiva, Antihypertensiva, Lipidsenker etc. werden ebenfalls bei jedem Untersuchungstermin dokumentiert. All die genannten Daten wurden regelmäßig in so genannte Flow sheets übertragen. Außerdem besitzt jeder Patient eine Akte, in der klinische Untersuchungsbefunde, EKG-Befunde, Befunde bildgebender Verfahren wie Röntgen, Sonographie, Angiographie etc. sowie von Konsilaranforderungen neben Epikrisen dokumentiert und gesammelt werden. Diesen Angaben konnten Diagnosen, Abstoßungsreaktionen, Dialysedauer, das Datum der Nierentransplantation und weitere Informationen über den einzelnen Patienten entnommen werden. Alle so erfassten relevanten Patientendaten wurden standardisiert in eine Datenbank eingegeben.

Die relationale Datenbank für das Nierentransplantiertendispensaire der Charité Berlin wurde in Paradox 5.0 mit einer Delphi-Oberfläche an einem PC Pentium 120, Einzelplatzsystem, erstellt. Sie enthält Tabellen für Empfänger- und Spenderdaten, Transplantations-

daten, Krankenhausaufenthalte, Diagnosen, Nierenbiopsiebefunde sowie Labor- und Therapiedaten, die an den einzelnen Untersuchungsterminen erhoben werden.

2.2.2 Labordaten

2.2.2.1 Lipidstaterhebung

Bei 200 Patienten wurde in der Zeit von April bis Juli 1996 bei der regulären Kontrolluntersuchung im Dispensaire zusätzlich Blut für die Bestimmung von Cholesterol, Triglyzeride, HDL, LDL, VLDL, Apo AI, Apo AII, Apo B und die Apo E-Genotypisierung abgenommen. Die Patienten waren angewiesen, vor der Blutabnahme eine 12-stündige Nahrungskarenz einzuhalten.

Bei insgesamt 91 Patienten konnte außerdem eine Lp(a)-Bestimmung erfolgen. Durch einen Laborfehler ist bei einem Patienten lediglich die Lp(a)-Messung vorgenommen worden.

2.2.2.1.1 Cholesterin und Triglyzeride

Die Bestimmung des Gesamtcholesterins erfolgte nach der CHOD-PAP-Methode, einem enzymatischem Farbttest (Testkombination der Firma Boehringer Mannheim).

Auch die Triglyzeride wurden mit einem enzymatischen Farbttest nach der GPO-PAP-Methode der Firma Boehringer Mannheim bestimmt.

Die Proben wurden mit einem Spektralphotometer der Firma Hitachi (BM/Hitachi 911) gemessen.

2.2.2.1.2 HDL, LDL, VLDL, atherogene Risikoratio

Das HDL-Cholesterin wurde im Serum durch Photometrie bestimmt nach Fällung mit Phosphorwolframsäure (Reagenzien der Firma Merck, Gerät: Cobas Mira der Firma Roche, Basel/Grenzach).

Das LDL-Cholesterin wurde nach Bestimmung von Gesamtcholesterin, Triglyzeriden und HDL mit der Friedewald-Formel berechnet: $\text{Gesamtcholesterin} - \frac{\text{Triglyzeride}}{5} - \text{HDL}$ (2).

Die Analyse der VLDL erfolgte mit der Agar-Gel-Elektrophorese mit Polyanionen-präzipitation (Lipidophor All In, Firma Immuno, Heidelberg). Die ausgefällten Lipoproteine können danach direkt densitometrisch quantitativ ausgewertet werden (Gerät Liposcript, Firma Immuno, Heidelberg).

Die atherogene Risikoratio wurde aus dem Quotienten von Gesamtcholesterin und HDL bestimmt (2, 73, 81).

2.2.2.1.3 Apoproteine AI, AII, B und Lp(a)

Die Apoproteine wurden im Labor für klinische Chemie mit immunologischen Trübungstests bestimmt (Immunturbidimetrie). Nach Versetzen der Proben mit Antikörpern erfolgte die Bestimmung der Apoproteinkonzentrationen über die photometrische Messung der Antigen-Antikörper-Reaktion. Die Reagenzien lieferte die Firma Orion (Finnland) für Apo AI, AII und B, für die Bestimmung des Lp(a) wurden Reagenzien der Firma Immuno (Heidelberg) verwendet. Alle Tests wurden am Gerät Cobas Mira Plus der Firma Roche (Basel/Grenzach) durchgeführt.

2.2.2.1.4 Apoprotein E

Die Apo E-Genotypisierung erfolgte mit der Polymerasekettenreaktion (PCR) und Restriktionspolymorphismusanalyse (Gerät der Firma Biometra). Dabei wird ein Fragment des Apo E-Gens mittels PCR amplifiziert und mit einem allelspezifischem Restriktionsenzym verdaut. Die Analyse des Fragmentmusters erfolgt dann durch Elektrophorese auf Polyacrylamidgel (39).

Apoprotein E-Gruppen

Für die statistische Auswertung wurden die Patienten entsprechend ihrem Apo E-Genotyp in 3 Gruppen eingeteilt. In der Literatur werden den Allelen E2 und E4 lipidstoffwechselbeeinflussende Wirkungen zugeschrieben (55, 72, 73, 85). Daher erfolgte die Gruppeneinteilung nach dem Vorhandensein der genannten Allele.

Die Gruppe 1 enthält Patienten, die das Allel E2 besitzen, d.h. Patienten, die den Apo E-Genotyp 2/2 oder 2/3 haben. Der Gruppe 2 wurden all jene Patienten zugeordnet, die weder das Allel E2 noch das Allel E4 besitzen, d.h. hier finden sich Patienten mit dem Apo E-

Genotyp 3/3. Die Patienten der dritten Gruppe weisen den Apo E-Genotyp 3/4 oder 4/4 auf. Patienten, die den Genotyp 2/4 aufwiesen, wurden keiner Gruppe zugeordnet und in die statistische Auswertung nicht miteinbezogen. Das betraf insgesamt 4 Patienten.

2.2.2.2 Laboruntersuchungen zur Nierenfunktion

Über die routinemäßige Blutabnahme bei den Patienten werden Kreatinin und Harnstoff im Labor für Klinische Chemie der Charité gemessen. Es gingen jeweils die Werte in die statistische Auswertung dieser Arbeit ein, die im selben Zeitraum wie die Lipidparameter erhoben wurden.

2.2.3 Body Mass Index

Aus den aktuellen Größen Körpergewicht und Körpergröße wurde rechnerisch nach der Formel: $\frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ (67, 75) der Body Mass Index (BMI) für jeden Patienten ermittelt.

BMI-Gruppen

Der BMI ist in vielen Studien als ein Maß für Übergewichtigkeit bzw. Adipositas verwendet worden (19). Dabei gelten Patienten mit einem BMI kleiner 25 als normalgewichtig. Liegt der BMI zwischen 25 und 30, wird Übergewichtigkeit angenommen, und ist er größer als 30, werden die betroffenen Patienten als adipös angesehen (75).

Nach dem beschriebenen Schema erfolgte eine Einteilung der nierentransplantierten Patienten nach ihrem BMI in 3 Gruppen, um Beziehungen zwischen Lipid- bzw. Lipoproteinparametern und der Körperkonstitution in der Auswertung untersuchen zu können. Dabei war der BMI der Patienten in der Gruppe 1 kleiner als 25, in der Gruppe 2 mindestens 25 und höchstens 30 und in der Gruppe 3 größer als 30.

2.2.4 Medikamente

Art und Menge der eingenommenen Medikamente werden bei jedem Untersuchungstermin des Patienten notiert. In dieser Arbeit wurde insbesondere die immunsuppressive und lipidsenkende Therapie der 201 untersuchten Patienten zum Zeitpunkt ihrer Lipidstaterhebung berücksichtigt.

2.2.4.1 Immunsuppressiva

Die notwendige Immunsuppression nach der Nierentransplantation lässt den Lipidstoffwechsel nicht unbeeinflusst. In der Literatur wird über Erhöhungen einzelner Fettparameter unter der Therapie mit Steroiden bzw. CyA berichtet (19, 52, 64). Um diesen Einfluss auch in unserem Patientenkollektiv näher untersuchen zu können, erfolgte eine Einteilung der Patienten nach ihrer jeweiligen Immunsuppression zum Zeitpunkt der Blutabnahme in 3 Gruppen. Immunsuppressiva, die bei unseren Patienten verwendet wurden, waren CyA, Steroide, AZA und FK 506 als Mono-, Duo- oder Triple-Therapie.

Immunsuppressiva-Gruppen

In die CyA-Gruppe wurden all jene Patienten eingeordnet, die mit CyA als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit AZA behandelt wurden, jedoch keine Steroide erhielten.

Patienten der Steroid (STE)-Gruppe erhielten entweder Steroide und AZA als Zweifachtherapie oder eine Triple-Therapie bestehend aus Steroiden, AZA und FK 506. Keiner der Patienten der STE-Gruppe bekam zusätzlich CyA.

Der dritten Gruppe wurden all jene Patienten zugeordnet, die sowohl Steroide als auch CyA bekamen. Dabei erhielt der größere Teil der Patienten der CyA/STE-Gruppe eine Dreifachimmunsuppression bestehend aus Steroiden, AZA und CyA. Ein kleinerer Teil der Patienten erhielt Steroide und CyA als Zweifachtherapie.

2.2.4.2 Lipidsenker

Unterschieden werden hier 2 Gruppen: Patienten, die mit einem lipidsenkenden Präparat zum Erhebungszeitpunkt therapiert wurden, und Patienten, die kein derartiges Medikament erhielten. Weiterhin wurden der Wirkstoff und die Tagesdosis dokumentiert.

2.2.5 Diagnosen

Die Diagnosedaten der Patienten wurden aus Epikrisen und dokumentierten Befunden verschiedener Untersuchungsverfahren (Anamnese und klinische Untersuchung, Dopplersonographie, Elektrokardiogramm, Echokardiographie, Koronarangiographie etc.) entnommen und in die Datenbank eingegeben.

In dieser Arbeit wurde vor allem das Vorliegen einer Fettstoffwechselstörung berücksichtigt. Diese Diagnose wurde gestellt, wenn der Patient entweder mit einem Lipidsenker therapiert wurde oder Cholesterolvere von über 250 mg/dl (73) aufwies.

2.2.6 Rejektionen

Ob, wann und wie oft ein Patient eine Transplantatabstoßungsreaktion gehabt hat, ist den Biopsiefunden bzw. den Epikrisen entnommen worden.

Rejektionsgruppen

Da sich in der Literatur Hinweise für ein gehäuftes Auftreten von Abstoßungsreaktionen bei Fettstoffwechselstörungen finden lassen (19, 20, 22), erfolgte die Einteilung unserer Patienten in 3 Gruppen zum Vergleich der Lipidwerte. Dabei finden sich in Gruppe 1 Patienten, die nach der Nierentransplantation keine Rejektion erlitten haben. In der zweiten Gruppe sind all jene Patienten zusammengefasst, die bisher 1 Abstoßung hatten. Die Patienten der Gruppe 3 erlebten nach der Organverpflanzung bereits 2 oder mehr Rejektionen.

2.2.7 Statistische Methoden

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem SPSS-Programm für Windows 95 Version 7.5 durchgeführt.

Zunächst erfolgte die Prüfung auf Normalverteilung anhand der grafischen Verteilung der metrischen Daten im Q-Q-Diagramm bzw. Boxplot. Bei normalverteilten Parametern wurde entsprechend der Mittelwert mit der Standardabweichung angegeben. Zur Prüfung der Mittelwertunterschiede zwischen verschiedenen Gruppen wurde der ANOVA-Test verwendet und bei Signifikanz der unverbundene t-Test zwischen den jeweiligen Gruppen durchgeführt. Sollten nur zwei Gruppen verglichen werden, wurde nur der t-Test angewandt.

Bei Parametern, die keine Normalverteilung aufwiesen, wurde der Medianwert mit Standardabweichung sowie Minimum und Maximum angegeben. Zur Prüfung der Medianwertunterschiede zwischen verschiedenen Gruppen ist der Mann-Whitney-Test (u-Test) für unabhängige Stichproben verwendet worden.

Statistische Signifikanz wurde in beiden Fällen ab einem $p < 0,05$ angenommen.

Um die Beeinflussung metrischer Daten untereinander zu untersuchen, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Bei Normalverteilung beider Wertegruppen ist der Pearsonsche, bei Nichtnormalverteilung mindestens einer Wertegruppe der Spearmansche Korrelationskoeffizient angegeben. Signifikanz besteht ebenfalls bei einem $p < 0,05$.

Für die statistische Auswertung von Nominaldaten wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet (Signifikanz ab $p < 0,05$).

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten der Patienten

Von den 201 Patienten waren 55 (27,4 %) weiblichen und 146 (72,6 %) männlichen Geschlechts.

Das Alter der Patienten lag im Mittel bei $46,2 \pm 11,4$ Jahren.

Verschiedene nephrologische Grunderkrankungen haben bei den beobachteten Patienten zur terminalen Niereninsuffizienz geführt. Am häufigsten war es eine Chronische Glomerulonephritis (GN) (89 Patienten, 44,3 %), darunter bei 4 Patienten eine IgA-Nephropathie. In 42 Fällen (20,9 %) lag eine Pyelonephritis, in 15 Fällen (7,5 %) die Polycystische Nierendegeneration und in 11 Fällen (5,5 %) eine Cystinose vor. Das Alport-Syndrom, die Analgetische Nephropathie, die Hydronephrose, die Nierenhypoplasie, die Immunkomplexnephritis, die Schoenlein-Henoch-Nephritis und die Wegnersche Granulomatose waren bei jeweils 3 Patienten (1,5 %) als Grunderkrankung angegeben. Bei 18 Patienten fanden sich andere Erkrankungen wie Amyloidose, Fokal-Sklerosierende GN, Hereditäre Nephritis, Interstitielle Nephritis, Systemischer Lupus erythematodes, Membranöse GN, Nephrophtisis, Rapid-Progressive GN und Refluxnephropathie. In 5 Fällen konnte die nephrologische Grunderkrankung anhand der Unterlagen nicht ermittelt werden.

Lediglich 3 Patienten wurden vor der Nierentransplantation nicht dialysiert. Bei den übrigen 198 betrug der Medianwert der Dialysedauer vor der Transplantation $1,5 \pm 1,7$ Jahre (Min. 0,5 Jahre, Max. 11,8 Jahre). Zum Zeitpunkt der Untersuchung des Lipidstatus lag bei den Patienten die Nierentransplantation im Median $7,7 \pm 4,9$ Jahre zurück (Min. 0,5 Jahre, Max. 27,4 Jahre).

Der mittlere BMI der Patienten betrug $25,3 \pm 4,1$.

3.2 Nierenfunktion

Der Medianwert des Kreatinins lag in unserem Patientenkollektiv bei $122 \pm 86,9$ $\mu\text{mol/l}$ (Min. 42 $\mu\text{mol/l}$, Max. 711 $\mu\text{mol/l}$). Insgesamt 75 Patienten (37 %) wiesen Werte unterhalb des Grenzbereiches von 110 $\mu\text{mol/l}$ (91) auf und damit hatten mit 126 Patienten (63 %) fast Zweidrittel des Kollektivs erhöhte Kreatininspiegel zum Untersuchungszeitpunkt.

Der Medianwert des Harnstoffs lag bei $8,8 \pm 5,5$ mmol/l (Min. 2,0 mmol/l, Max. 28,9 mmol/l). Werte über dem empfohlenen Grenzbereich von 8,3 mmol/l (91) wurden bei 111 Patienten (55 %) gemessen. Die übrigen 90 Patienten (45 %) wiesen Werte im Normalbereich auf.

3.3 Erhobene Lipid- und Lipoproteinparameter im Vergleich mit den Richtlinien der European Atherosclerosis Society (EAS) bzw. des National Cholesterol Education Program (NCEP, USA)

3.3.1 Gesamtcholesterin

Der Mittelwert des Gesamtcholesterins lag bei dem untersuchten Kollektiv bei $253,6 \pm 52,9$ mg/dl. Gemäß den Richtlinien der EAS gelten Gesamtcholesterinkonzentrationen im Blut zwischen 200 und 250 mg/dl als „milde Erhöhung“, Konzentrationen über 250 mg/dl als schwere Erhöhung (73). Damit ergeben sich für 172 der 200 untersuchten Patienten (86 %) erhöhte Cholesterinwerte: 80 Patienten (40 %) wiesen Werte zwischen 200 und 250 mg/dl und 92 Patienten (46 %) zeigten Werte von über 250 mg/dl. Bei insgesamt nur 28 Patienten (14 % des Gesamtkollektivs) lagen die Werte unter 200 mg/dl und damit im wünschenswerten Bereich.

3.3.2 Triglyzeride

Die Triglyzeride als zusätzlicher Leitparameter bei Fettstoffwechselstörungen sollen nach Empfehlung der EAS bei Nüchternabnahme unterhalb einer Konzentration von 200 mg/dl liegen. Werte zwischen 200 und 500 mg/dl werden als erhöht, solche von über 500 mg/dl als schwer erhöht angesehen (5, 73). Bei 100 der untersuchten Patienten (50 %) zeigten sich Triglyzeridwerte im wünschenswerten Referenzbereich. Die andere Hälfte des Kollektivs hatte erhöhte Triglyzeridwerte, davon wiesen 92 Patienten (46 %) Werte zwischen 200 und 500 mg/dl und 8 Patienten (4 %) Werte von über 500 mg/dl auf. Der ermittelte Medianwert der Triglyzeridkonzentration betrug bei unseren Patienten $200 \pm 156,6$ mg/dl (Min. 56 mg/dl, Max. 1494 mg/dl).

3.3.3 HDL, LDL, VLDL

Die Mittelwerte der HDL- und LDL-Konzentrationen im Serum der untersuchten Patienten lagen bei $52,6 \pm 17,2$ mg/dl bzw. $169 \pm 44,9$ mg/dl. Für VLDL fand sich ein Medianwert von $27 \pm 28,2$ mg/dl (Min. 3 mg/dl, Max. 271 mg/dl).

Nach den NCEP-Empfehlungen sollte das HDL im Serum mindestens 35 mg/dl betragen. Ein Wert von 60 mg/dl und mehr wird als Schutzfaktor eingestuft (1, 73). Bei 177 unserer Patienten (88,5 %) lagen die HDL-Werte im empfohlenen Bereich, von ihnen hatten insgesamt 53 Patienten (26,5 % des Gesamtkollektivs) Konzentrationen über 60 mg/dl. 23 Patienten (11,5 %) wiesen Werte unter 35 mg/dl auf.

Laut NCEP ist eine LDL-Konzentration von unter 130 mg/dl im Blut wünschenswert. Konzentrationen zwischen 130 und 160 mg/dl werden als grenzwertig angesehen, Konzentrationen von über 160 mg/dl gelten als stark erhöht (2). Die Mehrzahl der untersuchten Patienten hatte Werte über 160 mg/dl (111 Patienten, 55,5 %). Insgesamt 56 Patienten (28 %) zeigten grenzwertige Konzentrationen. Lediglich bei 33 Patienten (16,5 %) fanden sich Werte unterhalb von 130 mg/dl.

3.3.4 Atherogene Risikoratio

Die atherogene Risikoratio ist nach EAS und NCEP ein weiterer wichtiger Risikovorhersageparameter für eine atherogene Gefäßschädigung. Hier wird ein Quotient kleiner 5 als wünschenswert angesehen (9, 73). Bei unseren Patienten fand sich ein Mittelwert von $5,3 \pm 2,3$. Über die Hälfte der Patienten (106 Patienten, 53 %) hatte eine Risikoratio von < 5 . Die anderen 94 Patienten (47 %) wiesen einen Quotienten auf, der über dem empfohlenen Grenzwert lag.

3.3.5 Lp(a)

Der Medianwert dieses Parameters des Lipidstoffwechsels lag bei unserem Patientenkollektiv bei $45,8 \pm 50,9$ mg/dl (Min. 2 mg/dl, Max. 227 mg/dl).

Die Empfehlungen zu wünschenswerten Plasmakonzentrationen von Lp(a) sind in der Literatur nicht einheitlich, mehrfach wird aber ein Wert ab 30 mg/dl als erhöht eingestuft (54, 71). Danach hatten 37 Patienten (40,2 %) der insgesamt 92 untersuchten Patienten

Werte unterhalb des empfohlenen Grenzbereiches. 55 Patienten (59,8 %) zeigten erhöhte Lp(a)-Konzentrationen.

3.3.6 Apoproteine

Für die Apoproteine fanden sich folgende Mittelwerte:

Apo B: $139,6 \pm 47,6$ mg/dl; Apo AI: $158,6 \pm 29,8$ mg/dl; Apo AII: $36,7 \pm 8,4$ mg/dl.

In der Literatur werden Apo B-Konzentrationen ab 125 mg/dl als erhöht eingestuft (54). Danach hatten 85 unserer Patienten (42,5 %) Werte unterhalb des angegebenen Grenzwertes, 115 Patienten und damit über die Hälfte (57,5 %) wiesen jedoch Werte oberhalb des genannten Bereiches auf.

Apo E-Genotyp

Es gibt insgesamt 3 verschiedene Allele für Apo E beim Menschen (E2, E3, E4). Damit sind 3 heterozygote (2/3, 4/3, 4/2) und 3 homozygote (2/2, 3/3, 4/4) Kombinationen möglich, von denen die Kombination 3/3 am häufigsten, die Kombination 2/2 am seltensten gefunden worden ist (55, 72, 73, 85).

Die Verteilung der einzelnen Genotypen in unserem Patientenkollektiv im Vergleich mit der Verteilung in der deutschen Bevölkerung (73) ist in der folgenden Tabelle (Tab. 1) dargestellt.

Tab. 1: Apo E-Genotypen in unserem Patientenkollektiv und der deutschen Bevölkerung

Genotyp	Patientenanzahl	Prozent (%)	Häufigkeiten in Deutschland (73) in %
2/2	1	0,5	0,9
2/3	28	13,9	10,7
3/3	130	64,7	63,8
4/3	35	17,4	21,3
4/4	3	1,5	1,3
4/2	4	2,0	2,1

Es zeigt sich, dass die Häufigkeiten der einzelnen Apo E-Genotypen bei unseren Patienten annähernd denen in der Gesamtbevölkerung Deutschlands entsprechen.

3.4 Immunsuppressivagruppen

3.4.1 Gruppencharakterisierung

3.4.1.1 CyA-Gruppe

Von den 21 Patienten dieser Gruppe, davon 18 Männer (85,7 %) und 3 Frauen (14,3 %), bekamen 2 (9,5 %) eine CyA-Monotherapie und 19 (90,5 %) eine Kombination aus CyA und AZA. Die Patienten erhielten eine mittlere CyA-Dosis von $264,8 \pm 72,8$ mg und eine mittlere AZA-Dosis von $51,7 \pm 30,9$ mg pro Tag. Das Alter der Gruppe lag bei $45,3 \pm 11,6$ Jahren.

3.4.1.2 CyA/STE-Gruppe

Zu dieser Gruppe gehörten insgesamt 122 Patienten, das Durchschnittsalter lag bei $46,4 \pm 11,7$ Jahren. Von den 85 Männern (69,7 %) und 37 Frauen (30,3 %) erhielten 103 Patienten (84,4 %) eine Triple-Therapie mit CyA, Steroiden und AZA. 19 Patienten

(15,6 %) bekamen eine Zweifachtherapie mit CyA und Steroiden. Die mittlere Immunsuppressivadosis lag für CyA bei $258,8 \pm 85,2$ mg, für AZA bei $61,6 \pm 25,3$ mg und für die Steroide bei $4,8 \pm 2,9$ mg pro Tag.

3.4.1.3 STE-Gruppe

Zu dieser Gruppe zählten 58 Patienten, davon 43 Männer (74,1 %) und 15 Frauen (25,9 %). Ihr mittleres Alter lag bei $46,3 \pm 10,8$ Jahren. Von ihnen bekamen 54 Patienten (93,1 %) eine Zweifachtherapie mit Steroiden und AZA, 4 Patienten (6,9 %) wurden mit AZA, Steroiden und FK 506 therapiert. Die mittleren Tagesdosen lagen für AZA bei $83,8 \pm 32,6$ mg, für die Steroide bei $8,2 \pm 3,1$ mg und für FK 506 bei $4,3 \pm 2,4$ mg.

3.4.2 Dialysedauer und Zeit nach Nierentransplantation

Die Patienten der CyA-Gruppe wurden im Median vor der Transplantation $1,5 \pm 0,7$ Jahre dialysiert (Min. 0,5 Jahre, Max. 3,3 Jahre). Auch die Patienten der CyA/STE-Gruppe waren $1,5 \pm 2$ Jahre (Min. 0,2 Jahre, Max. 11,8 Jahre) vor der Transplantation dialysepflichtig. Die Dialysedauer der Patienten der STE-Gruppe war mit $1,2 \pm 1,3$ Jahren im Median etwas kürzer (Min. 0,1 Jahre, Max. 6,6 Jahre) und unterschied sich damit signifikant von der CyA/STE-Gruppe ($p < 0,05$).

Bei den Patienten der STE-Gruppe lag der Zeitpunkt der Nierentransplantation mit $13,3 \pm 4,8$ Jahren (Min. 1,5 Jahre, Max. 27,4 Jahre) am längsten zurück. Mit einem $p < 0,001$ unterschied sich dieser Wert signifikant von dem Transplantatalter der CyA/STE-Gruppe ($6,4 \pm 3,4$ Jahre; Min. 0,5 Jahre, Max. 22,9 Jahre) und auch von dem Transplantatalter der Patienten der CyA-Gruppe ($7,0 \pm 2,7$ Jahre; Min. 4,3 Jahre, Max. 16,0 Jahre).

3.4.3 Lipid- und Lipoproteinparameter

Die folgende Tabelle (Tab. 2) stellt die untersuchten Fettparameter in den Immunsuppressivgruppen dar.

Tab. 2: Lipid- und Lipoproteinparameter in den Immunsuppressivgruppen; p1 = zwischen CyA- und CyA/STE-Gruppe; p2 = zwischen CyA- und STE-Gruppe; p3 = zwischen CyA/STE- und STE-Gruppe; ns = nicht signifikant

	CyA-Gruppe	CyA/STE-Gruppe	STE-Gruppe	p1	p2	p3
Cholesterol in mg/dl	216,7 ± 47,8	268,8 ± 54,1	235,3 ± 38,6	0,001	ns	0,001
HDL in mg/dl	43 ± 14,4	53,6 ± 17,5	54 ± 16,7	0,01	0,01	ns
LDL in mg/dl	145,6 ± 34,4	178,3 ± 47,6	158 ± 36,7	0,01	ns	0,01
Atherogene Risikoratio	5,4 ± 1,7	5,6 ± 2,5	4,9 ± 2	ns	ns	ns
Triglyzeride in mg/dl	180 ± 121 (Min. 98; Max. 569)	230 ± 178 (Min. 57; Max. 1494)	159 ± 95 (Min. 56; Max. 537)	ns	ns	0,001
VLDL in mg/dl	23 ± 25 (Min. 4; Max. 122)	31 ± 33 (Min. 3; Max. 271)	22 ± 12 (Min. 4; Max. 49)	ns	ns	0,01
Apo B in mg/dl	124,7 ± 38,7	150,3 ± 51,5	122,7 ± 34,5	0,05	ns	0,001
Apo AI in mg/dl	143,5 ± 25,8	164,8 ± 24,4	151 ± 37,4	0,001	ns	0,01
Apo AII in mg/dl	36,4 ± 6,5	37,7 ± 8,9	34,9 ± 7,6	ns	ns	ns
Lp(a) in mg/dl	39 ± 29 (Min. 14; Max. 93)	55 ± 53 (Min. 4; Max. 211)	21 ± 52 (Min. 4; Max. 227)	ns	ns	ns

Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass sich die Lipidparameter zwischen der CyA-Gruppe und STE-Gruppe mit Ausnahme des HDL nicht signifikant unterscheiden. Für Apo AII und Lp(a) konnten zwischen allen Gruppen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Die Fettstoffwechselwerte von den Patienten, die sowohl Steroide als auch CyA bekamen, lagen höher als die Werte (außer HDL) bei Patienten der beiden anderen Gruppen. In vielen Fällen waren diese Unterschiede signifikant (siehe obige Tabelle).

3.4.4 Nierenfunktion

Einen Überblick über die einzelnen Parameter in den Immunsuppressivgruppen gibt die unten folgende Tabelle (Tab. 3).

Tab. 3: Harnstoff- und Kreatininwerte in den Immunsuppressivgruppen; p1 = zwischen CyA- und CyA/STE-Gruppe; p2 = zwischen CyA- und STE-Gruppe; p3 = zwischen CyA/STE- und STE-Gruppe; ns = nicht signifikant

	CyA-Gruppe	CyA/STE-Gruppe	STE-Gruppe	p1	p2	p3
Harnstoff in mmol/l	7,3 ± 2,6 (Min. 4,7; Max. 15,6)	10,4 ± 5,5 (Min. 4,4; Max. 28,9)	7,3 ± 5,7 (Min. 2; Max. 28)	0,01	ns	0,05
Kreatinin in µmol/l	98 ± 34,3 (Min. 42; Max. 198)	133,5 ± 62,3 (Min. 53; Max. 400)	120 ± 129,5 (Min. 69; Max. 711)	0,001	ns	0,001

Man sieht, dass in der Gruppe CyA/STE beide Nierenparameter signifikant höher liegen als in den beiden anderen Gruppen.

3.4.5 BMI

Die BMI-Werte der einzelnen Immunsuppressivgruppen lagen sehr dicht beieinander und zeigten keine signifikanten Unterschiede. In der CyA-Gruppe betrug der BMI $26,2 \pm 3,5$, in der CyA/STE-Gruppe $25,3 \pm 4,1$ und in der STE-Gruppe $25,0 \pm 4,1$.

3.5 Apoprotein E-Gruppen

3.5.1 Gruppencharakterisierung

Der Apo E-Gruppe 1 wurden insgesamt 29 Patienten zugeordnet, davon wiesen 28 Patienten (96,6 %) den Genotyp 2/3 und ein Patient (3,4 %) den Genotyp 2/2 auf.

Alle 130 Patienten der Apo E-Gruppe 2 hatten den Genotyp 3/3.

Die Apo E-Gruppe 3 wurde aus Patienten mit dem Genotyp 3/4 (35 Patienten, 92,1 %) und dem Genotyp 4/4 (3 Patienten, 7,9 %) gebildet.

Patienten mit dem Genotyp 2/4 (4 Patienten) wurden keiner der Gruppen zugeordnet und blieben bei der Statistik unberücksichtigt.

3.5.2 Lipid- und Lipoproteinparameter

Von allen Lipid- und Lipoproteinparametern ließen sich signifikante Unterschiede zwischen den Apo E-Gruppen nur für das Apo AII finden. Vergleicht man die Lipidwerte der 3 Gruppen, so fällt auf, dass die Cholesterol- und LDL-Werte der Gruppe 1 am niedrigsten sind und die der Gruppe 3 am höchsten. Genauso waren die HDL- und Apo AI-Werte bei den Patienten der Gruppe 1 am höchsten und bei Patienten der Gruppe 3 am niedrigsten. Die Werte der Gruppe 2 liegen bei allen 4 genannten Parametern zwischen denen der Gruppen 1 und 3. Es zeigt sich also eine Tendenz zu einer eher hyperlipämischen Stoffwechsellage bei Patienten mit den Genotypen 3/3 und vor allem 3/4 bzw. 4/4. Die einzelnen Mittelwerte sind in der folgenden Tabelle (Tab. 4) für alle 3 Apo E-Gruppen dargestellt.

Tab. 4: Lipid- und Lipoproteinparameter in den Apo E-Gruppen; p1 = zwischen Gruppe 1 und 2; p2 = zwischen Gruppe 1 und 3; p3 = zwischen Gruppe 2 und 3; ns = nicht signifikant

	Gruppe 1 (2/2 und 2/3)	Gruppe 2 (3/3)	Gruppe 3 (3/4 und 4/4)	p1	p2	p3
Cholesterol in mg/dl	249 ± 60,6	252,6 ± 53,3	257,7 ± 46,8	ns	ns	ns
HDL in mg/dl	55,6 ± 17,8	52,8 ± 16,9	49,5 ± 18,4	ns	ns	ns
LDL in mg/dl	153,9 ± 43,8	168,6 ± 45,7	178,2 ± 40,2	ns	ns	ns
Atherogene Risikoratio	5,2 ± 3,3	5,2 ± 2	5,8 ± 2,4	ns	ns	ns
Triglyzeride in mg/dl	228 ± 169 (Min. 57; Max. 991)	202 ± 162 (Min. 202; Max. 1494)	196 ± 135 (Min. 71; Max. 835)	ns	ns	ns
VLDL in mg/dl	31 ± 47 (Min. 8; Max. 271)	28 ± 23 (Min. 3; Max. 142)	25 ± 25 (Min. 3; Max. 154)	ns	ns	ns
Apo B in mg/dl	130 ± 51,4	139,6 ± 49,8	145 ± 38,3	ns	ns	ns
Apo AI in mg/dl	168,1 ± 28,8	157,2 ± 30,9	154,3 ± 25,7	ns	ns	ns
Apo AII in mg/dl	40,1 ± 8,2	36,4 ± 8,1	34,9 ± 8,9	0,05	0,05	ns
Lp(a) in mg/dl	55 ± 49 (Min. 10; Max. 184)	48 ± 50 (Min. 2; Max. 211)	31 ± 57 (Min. 10; Max. 227)	ns	ns	ns

3.5.3 Nierenfunktion

Die Medianwerte für Harnstoff und Kreatinin der einzelnen Apo E-Gruppen unterschieden sich nicht signifikant.

Harnstoffwerte: Gruppe 1: 8 ± 5,4 mmol/l (Min. 4,7 mmol/l, Max. 27 mmol/l); Gruppe 2: 9 ± 5,7 mmol/l (Min. 2 mmol/l, Max. 28,9 mmol/l); Gruppe 3: 8,7 ± 4,2 mmol/l (Min. 4,7 mmol/l, Max. 22,7 mmol/l).

Kreatininwerte: Gruppe 1: $114 \pm 74,6 \mu\text{mol/l}$ (Min. $53 \mu\text{mol/l}$, Max. $426 \mu\text{mol/l}$); Gruppe 2: $122,5 \pm 96 \mu\text{mol/l}$ (Min. $42 \mu\text{mol/l}$, Max. $711 \mu\text{mol/l}$); Gruppe 3: $136,5 \pm 63,6 \mu\text{mol/l}$ (Min. $79 \mu\text{mol/l}$, Max. $335 \mu\text{mol/l}$).

3.5.4 Apo E-Genotyp in den Rejektionsgruppen

Die folgende Tabelle (Tab. 5) zeigt die Rejektionshäufigkeit im Vergleich zwischen den Apo E-Gruppen.

Tab. 5: Rejektionshäufigkeit in den Apo E-Gruppen; nicht signifikant = ns

	Gruppe 1 (keine Rejektion)	Gruppe 2 (eine Rejektion)	Gruppe 3 (zwei und mehr Rejektionen)	Gesamt	p
Apo E- Gruppe 1 (2/2 und 2/3)	14 13,6 % 48,3 %	10 15,9 % 34,5 %	5 16,1 % 17,2 %	29 14,7 % 100 %	ns
Apo E- Gruppe 2 (3/3)	65 63,1 % 50 %	46 73 % 35,4 %	19 61,3 % 14,6 %	130 66 % 100 %	ns
Apo E- Gruppe 3 (3/4 und 4/4)	24 23,3 % 63,2 %	7 11,1 % 18,4 %	7 22,6 % 18,4 %	38 19,3 % 100 %	ns
Gesamt	103 100 % 52,3 %	63 100 % 31 %	31 100 % 15,7 %	197 100 % 100 %	ns

Die Rejektionshäufigkeit in den 3 Apo E-Gruppen unterscheidet sich nicht signifikant. In jeder Apo E-Gruppe ist die Anzahl der Patienten, die keine Rejektion erlitten, am höchsten.

3.5.5 BMI

Mit einem mittleren BMI von $23,9 \pm 2,8$ lagen die Patienten der Gruppe 1 niedriger als die der Gruppe 2 ($25,3 \pm 4,1$) und der Gruppe 3 ($26,3 \pm 4,4$). Die Unterschiede wiesen jedoch keine Signifikanz auf.

3.6 Relation verschiedener Parameter zur Fettstoffwechselstörung

3.6.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Von den 64 Patienten, bei denen normale bzw. nur mild erhöhte Gesamtcholesterolverte gemessen wurden und keine lipidsenkende Therapie erfolgte, waren 45 Patienten (70,3 %) männlichen und 19 Patienten (29,7 %) weiblichen Geschlechts. Diese Patienten ohne Störungen des Fettstoffwechsels wiesen einen mittleren Gesamtcholesterolverwert von $215,6 \pm 27,3$ mg/dl auf. Das mittlere Alter betrug bei ihnen $45,4 \pm 12,7$ Jahre.

Bei 137 Patienten mit einem mittleren Alter von $46,6 \pm 10,8$ Jahren mit Fettstoffwechselstörung wurde entweder ein stark erhöhter Gesamtcholesterolverwert gemessen bzw. lag dieser unter lipidsenkender Therapie im Normbereich. Mit $271,5 \pm 52,7$ mg/dl war ihr Gesamtcholesterolverwert signifikant höher als bei den Patienten ohne Fettstoffwechselstörung ($p < 0,001$). Unter ihnen waren 101 Männer (73,7 %) und 36 Frauen (26,3 %).

3.6.2 Cholesterolverte unter lipidsenkender Therapie

Insgesamt 87 Patienten (43,3 %) wurden mit einem Lipidsenker therapiert. Unter ihnen hatten 10 Patienten (11,4 %) Werte unter 200 mg/dl, 33 Patienten (38 %) wiesen trotz Therapie eine milde Cholesterolerhöhung auf mit Werten zwischen 200 und 250 mg/dl. Die meisten Patienten (44 Patienten, 50,6 %) zeigten trotz Therapie Werte über 250 mg/dl.

3.6.3 Lipidsenkende Therapie

In der folgenden Tabelle (Tab. 6) sind die bei den hyperlipämischen Patienten verwendeten Lipidsenker dargestellt. Insgesamt 10 Patienten erhielten zum Untersuchungszeitpunkt zwei Wirkstoffgruppen.

Tab. 6: Therapie mit Lipidsenkern

Wirkstoff	Patientenanzahl	mittlere Tagesdosis in mg
Pravastatin	70	22 ± 9
Lovastatin	2	15 ± 7
Simvastatin	8	11 ± 6
Clofibrat	8	713 ± 300
Fenofibrat	1	250
Bezafibrat	2	250 ± 112
β-Sitosterin	1	30
Gemfibrozil	1	450
Nikotinsäure	1	300
Fischöl	3	5000 ± 3464

3.6.4 Immunsuppression

In den verschiedenen Immunsuppressivagruppen waren die Patienten mit und ohne Fettstoffwechselstörung unterschiedlich verteilt. Die genaue Verteilung zeigt die folgende Tabelle (Tab. 7).

Tab. 7: Auftreten einer Fettstoffwechselstörung in den Immunsuppressivgruppen; nicht signifikant = ns

	Mit Fettstoffwechselstörung	Ohne Fettstoffwechselstörung	Gesamt	p
CyA-Gruppe	10 7,3 % 52,4 %	11 17,2 % 47,6 %	21 10,4 % 100 %	0,033
CyA/STE-Gruppe	91 66,4 % 74,6 %	31 48,4 % 25,4 %	122 60,7 % 100 %	0,015
STE-Gruppe	36 26,3 % 62,1 %	22 34,4 % 37,9 %	58 28,9 % 100 %	ns
Gesamt	137 100 % 68,2 %	64 100 % 31,8 %	201 100 % 100 %	0,025

In der CyA-Gruppe waren Patienten mit einer Fettstoffwechselstörung signifikant seltener als im gesamten Kollektiv (52,4 % versus 68,2 %). Hingegen war das Vorhandensein einer Fettstoffwechselstörung in der CyA/STE-Gruppe, wo etwa Zweidrittel der Patienten erkrankt waren, signifikant häufiger als im Gesamtkollektiv. Die STE-Gruppe wies eine dem Gesamtkollektiv entsprechende Verteilung auf.

3.6.5 Dialysedauer und Zeit nach Nierentransplantation

Die mediane Dialysedauer betrug in beiden Gruppen jeweils $1,5 \pm 1,7$ Jahre (0,2 bis 9 Jahre) bei Patienten ohne Fettstoffwechselstörung; 0,1 bis 11,8 Jahre bei Patienten mit Fettstoffwechselstörung).

Der Zeitpunkt der Nierentransplantation lag bei den Patienten mit normalem Lipidstoffwechsel im Median $8,9 \pm 5,5$ Jahre zurück (Min. 0,5 Jahre, Max. 27,4 Jahre). Im anderen Kollektiv lag die Transplantation nur unwesentlich kürzer zurück: $7,6 \pm 4,5$ Jahre (Min. 1,0 Jahre, Max. 25,0 Jahre).

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede.

3.6.6 Apoprotein E-Genotypen

Die folgende Tabelle (Tab. 8) gibt einen Überblick über das Auftreten der Fettstoffwechselstörung in den verschiedenen Apo E-Gruppen.

Tab. 8: Apo E-Genotypen bei Patienten mit und ohne Fettstoffwechselstörung; ns = nicht signifikant

	Ohne Fettstoffwechselstörung	Mit Fettstoffwechselstörung	Gesamt	p
Apo E-Grp. 1 (2/2 und 2/3)	13 20,3 % 44,8 %	16 12 % 55,2 %	29 14,7 % 100 %	ns
Apo E-Grp. 2 (3/3)	42 65,6 % 32,3 %	88 66,2 % 67,7 %	130 66 % 100 %	ns
Apo E-Grp. 3 (3/4 und 4/4)	9 14,1 % 23,7 %	29 21,8 % 76,3 %	38 19,3 % 100 %	ns
Gesamt	64 100 % 32,5 %	133 100 % 67,5 %	197 100 % 100 %	ns

In allen 3 Apo E-Gruppen überwiegen entsprechend den Verhältnissen im Gesamtkollektiv die Patienten mit einer Lipidstoffwechselstörung, daher ergeben sich hier keine signifikanten Unterschiede.

3.6.7 Lipid- und Lipoproteinparameter

Patienten, bei denen eine Fettstoffwechselstörung aufgrund des erhöhten Cholesterinwertes und/oder der notwendigen lipidsenkenden Therapie diagnostiziert wurde, wiesen höhere Lipid- und Lipoproteinparameter auf als Patienten ohne eine Störung des Lipidstoffwechsels. Signifikant waren die genannten Unterschiede allerdings nur für Cholesterol, LDL, die atherogene Risikoratio und Apo B.

Die folgende Tabelle (Tab. 9) gibt einen Überblick über die Verteilung der Parameter.

Tab. 9: Verteilung der Lipid- und Lipoproteinparameter bei Patienten mit und ohne Fettstoffwechselstörung; ns = nicht signifikant

	Mit Fettstoffwechselstörung	Ohne Fettstoffwechselstörung	p
Cholesterol in mg/dl	271,5 ± 52,7	215,6 ± 27,3	0,001
HDL in mg/dl	52,4 ± 18	52,8 ± 15,6	ns
LDL in mg/dl	182,7 ± 45,1	139,9 ± 27,4	0,001
Atherogene Risikoratio	5,8 ± 2,5	4,5 ± 1,6	0,001
Triglyzeride in mg/dl	228 ± 175 (Min. 60; Max. 1494)	169 ± 89 (Min. 56; Max. 491)	ns
VLDL in mg/dl	32 ± 32 (Min. 3; Max. 271)	20 ± 15 (Min. 3; Max. 84)	ns
Apo B in mg/dl	152,5 ± 50,2	112,2 ± 25,4	0,001
Apo AI in mg/dl	160,8 ± 32,3	153,9 ± 23,4	ns
Apo AII in mg/dl	37,4 ± 8,9	35,4 ± 6,9	ns
Lp(a) in mg/dl	44 ± 55 (Min. 2; Max. 227)	52 ± 41 (Min. 4; Max. 158)	ns

3.6.8 Nierenfunktion

Die Kreatininwerte der Patienten mit Lipidstoffwechselstörungen ($140 \pm 95,8 \mu\text{mol/l}$, Min. $69 \mu\text{mol/l}$, Max. $711 \mu\text{mol/l}$) lagen mit einem $p < 0,001$ signifikant höher als die der normolipämischen Patienten ($103 \pm 52,2 \mu\text{mol/l}$, Min. $42 \mu\text{mol/l}$, Max. $363 \mu\text{mol/l}$).

Ebenso waren auch die Harnstoffwerte der Patienten mit Fettstoffwechselstörung ($10,5 \pm 5,8 \text{ mmol/l}$, Min. $4,3 \text{ mmol/l}$, Max. 28 mmol/l) signifikant höher als die der Patienten ohne Fettstoffwechselstörung ($7,7 \pm 4,1 \text{ mmol/l}$, Min. 2 mmol/l , Max. $28,9 \text{ mmol/l}$) auf einem Niveau von $p < 0,001$.

3.6.9 BMI

Patienten mit Fettstoffwechselstörung hatten einen mittleren BMI von $25,7 \pm 4,2$, normolipämische Patienten zeigten einen mittleren BMI von $24,6 \pm 3,7$. Die nur geringen Unterschiede beider Gruppen waren nicht signifikant.

3.6.10 Rejektionen

Keine signifikanten Unterschiede konnten in der Häufigkeit der Fettstoffwechselstörung bei unterschiedlicher Rejektionsanzahl gefunden werden. In allen 3 Rejektionsgruppen war die Anzahl der Patienten mit einer Erkrankung des Fettstoffwechsels mindestens doppelt so hoch wie die der Patienten ohne Fettstoffwechselstörung und entsprach somit der Verteilung im Gesamtkollektiv. Einen Überblick gibt die folgende Tabelle (Tab. 10).

Tab. 10: Rejektionshäufigkeit bei Patienten mit und ohne Fettstoffwechselstörung; nicht signifikant = ns

	Ohne Fettstoffwechselstörung	Mit Fettstoffwechselstörung	Gesamt	p
Gruppe 1 (keine Rejektion)	35	70	105	ns
	54,7 %	51,1 %	52,2 %	
	33,3 %	66,7 %	100 %	
Gruppe 2 (eine Rejektion)	21	44	65	ns
	32,3 %	67,7 %	100 %	
	32,3 %	67,7 %	100 %	
Gruppe 3 (zwei und mehr Rejektionen)	8	23	31	ns
	12,8 %	16,8 %	15,4 %	
	25,8 %	74,2 %	100 %	
Gesamt	64	137	201	ns
	100 %	100 %	100 %	
	31,8 %	68,2 %	100 %	

3.7 Korrelation der Lipidstoffwechselfparameter mit Dialysedauer und Zeit nach Nierentransplantation und der Nierenfunktion

3.7.1 Dialysedauer und Zeit nach Nierentransplantation

Zwischen Dialysedauer und Triglyzeriden konnte eine signifikante, positive Korrelation gefunden werden (Spearman 0,142; $p < 0,05$). Die übrigen Parameter des Fettstoffwechsels korrelieren nicht signifikant mit der Dialysedauer.

Das Transplantatalter korreliert negativ signifikant mit den in der folgenden Tabelle (Tab. 11) dargestellten Lipidwerten, was bedeutet, dass diese Parameter umso niedriger

liegen, je länger die Nierentransplantation zurückliegt bzw. je älter das Transplantat ist. Nicht aufgeführte Werte zeigten keine signifikanten Korrelationen.

Tab. 11: Korrelation der Zeit nach Nierentransplantation mit Lipidstoffwechselwerten

	Cholesterol	Triglyzeride	VLDL	Apo B	Lp(a)
Spearman	-0,195	-0,193	-0,211	-0,188	-0,250
P	0,006	0,006	0,003	0,008	0,016

Da die Fettparameter durch eine Therapie mit Lipidsenkern beeinflusst werden, wurden die Patienten ohne lipidsenkende Therapie noch einmal gesondert auf Korrelationen getestet.

Hier zeigt sich ebenfalls eine signifikante, positive Korrelation der Dialysedauer mit den Triglyzeriden (Spearman 0,218; $p < 0,02$).

Dahingegen konnten signifikante Korrelationen zwischen Transplantatalter und Fettstoffwechselwerten nur noch für die Triglyzeride (Spearman -0,191; $p < 0,05$) und das Lp(a) (Spearman -0,294; $p < 0,05$) nachgewiesen werden.

3.7.2 Nierenfunktion

Die folgenden Tabellen (Tab. 12 und 13) stellen die Fettwerte dar, die signifikant mit den Nierenfunktionsparametern korrelieren (positiv). Nicht aufgeführte Werte weisen weder eine positive noch eine negative Korrelation auf.

Tab. 12: Korrelation der Kreatininwerte mit Lipidparametern

	Cholesterol	LDL	atherogene Risikoratio	Triglyzeride	VLDL	Apo B
Spearman	0,289	0,302	0,289	0,264	0,228	0,327
p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000

Tab. 13: Korrelation der Harnstoffwerte mit Lipidparametern

	Cholesterol	LDL	atherogene Risikoratio	Triglyzeride	VLDL	Apo B
Spearman	0,305	0,277	0,262	0,297	0,252	0,340
p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Testet man nur Patienten, die keine lipidsenkende Therapie erhielten, ergeben sich signifikante Korrelationen derselben Fettparameter mit den Nierenparametern (siehe Tabellen 14 und 15).

Tab. 14: Korrelation der Kreatininwerte mit Lipidparametern (ohne lipidsenkende Therapie)

	Cholesterol	LDL	atherogene Risikoratio	Triglyzeride	VLDL	Apo B
Spearman	0,301	0,306	0,325	0,253	0,284	0,330
p	0,001	0,001	0,000	0,007	0,002	0,000

Tab. 15: Korrelation der Harnstoffwerte mit Lipidparametern (ohne lipidsenkende Therapie)

	Cholesterol	LDL	atherogene Risikoratio	Triglyzeride	VLDL	Apo B
Spearman	0,245	0,242	0,279	0,284	0,229	0,319
p	0,009	0,01	0,003	0,002	0,015	0,001

3.8 Rejektionsgruppen

3.8.1 Gruppencharakterisierung

Die 105 Patienten der Gruppe 1 waren im Mittel $48,3 \pm 11,4$ Jahre alt und hatten bisher keine Abstoßungsreaktion erlitten. Unter ihnen befanden sich 29 Frauen (27,6 %) und 76 Männer (72,4 %).

Insgesamt 65 Patienten der Gruppe 2, davon 19 Frauen (29,2 %) und 46 Männer (70,8 %), hatten bis zum Untersuchungszeitpunkt eine Transplantatabstoßungsperiode gehabt. Ihr mittleres Alter betrug $45,6 \pm 10,8$ Jahre.

In die dritte Gruppe wurden all jene Patienten eingeordnet, bei denen 2 und mehr Rejektionen nachgewiesen wurden. Von den 7 Frauen (22,6 %) und 24 Männern (77,4 %), deren mittleres Alter bei $40,6 \pm 11$ Jahren lag, hatten 25 Patienten (80,6 %) zwei Abstoßungsreaktionen, 3 Patienten (9,7 %) hatten 3 Abstoßungen, 2 Patienten (6,5 %) hatten 4 Abstoßungen und ein Patient (3,2 %) erlitt sogar 5 Abstoßungen.

Die Patienten der Gruppe 3 waren signifikant jünger als die Patienten der Gruppen 1 ($p < 0,001$) und 2 ($p < 0,05$).

3.8.2 Dialysedauer und Zeit nach Nierentransplantation

Sowohl die Dialysedauer als auch der zeitliche Abstand zur Nierentransplantation zeigten im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede. Die Werte sind in der unten folgenden Tabelle (Tab. 16) dargestellt.

Tab. 16: Dialysedauer und Zeit nach Nierentransplantation (NTX) in den Rejektionsgruppen

	Gruppe 1 (keine Rejektion)	Gruppe 2 (1 Rejektion)	Gruppe 3 (2 und mehr Rejektionen)
Dialysedauer in Jahren	1,7 ± 1,6 (Min. 0,1; Max. 7,7)	1,5 ± 2 (Min. 0,4; Max. 11,8)	1,3 ± 1,3 (Min. 0,5; Max. 6,6)
Zeit nach NTX in Jahren	7,6 ± 5,3 (Min. 1,0; Max. 27,4)	8,5 ± 4,9 (Min. 0,5; Max. 22,9)	8,4 ± 2,9 (Min. 2,6; Max. 13,5)

Dialysedauer und Zeit nach Nierentransplantation bei Patienten mit Fettstoffwechselstörung

Vergleicht man o. g. Parameter nur bei Patienten mit Fettstoffwechselstörung in den 3 Rejektionsgruppen, so lassen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich finden (siehe folgende Tab. 17).

Tab. 17: Dialysedauer und Zeit nach Nierentransplantation (NTX) in den Rejektionsgruppen bei Patienten mit Fettstoffwechselstörung

	Gruppe 1(keine Rejektion)	Gruppe 2 (1 Rejektion)	Gruppe 3 (2 und mehr Rejektionen)
Dialysedauer in Jahren	2,2 ± 1,7 (Min. 0,1; Max. 7,7)	2,1 ± 2,0 (Min. 0,4; Max. 11,8)	1,5 ± 0,8 (Min. 0,5; Max. 3,7)
Zeit nach NTX in Jahren	8,4 ± 4,8 (Min. 1,0; Max. 25,0)	8,6 ± 4,9 (Min. 1,3; Max. 22,9)	8,9 ± 2,8 (Min. 2,6; Max. 13,4)

3.8.3 Lipid- und Lipoproteinparameter

Die folgende Tabelle (Tab. 18) gibt eine Übersicht über die Höhe der Lipid- und Lipoproteinparameter in den Rejektionsgruppen.

Tab. 18: Lipid- und Lipoproteinparameter in den Rejektionsgruppen; p1 = zwischen Gruppe 1 und 2; p2 = zwischen Gruppe 1 und 3; p3 = zwischen Gruppe 2 und 3; ns = nicht signifikant

	Gruppe 1 (keine Rejektion)	Gruppe 2 (1 Rejektion)	Gruppe 3 (2 und mehr Rejektionen)	p1	p2	p3
Cholesterol in mg/dl	246,9 ± 51,5	253,5 ± 51,8	276,5 ± 55,3	ns	ns	ns
HDL in mg/dl	52,5 ± 17,4	53,6 ± 17	50,6 ± 17,4	ns	ns	ns
LDL in mg/dl	164,8 ± 43,2	164,5 ± 41,8	192,4 ± 50,8	ns	0,01	0,01
Atherogene Risikoratio	5,2 ± 2,1	5,4 ± 2,8	5,9 ± 1,8	ns	ns	ns
Triglyzeride in mg/dl	194 ± 126 (Min. 60; Max. 835)	199 ± 215 (Min. 56; Max. 1494)	239 ± 97 (Min. 57; Max. 407)	ns	ns	ns
VLDL in mg/dl	24 ± 23 (Min. 3; Max. 154)	29 ± 38 (Min. 3; Max. 271)	27 ± 18 (Min. 11; Max. 75)	ns	ns	ns
Apo B in mg/dl	135,2 ± 45,8	140,6 ± 52,9	152,7 ± 40,5	ns	ns	ns
Apo AI in mg/dl	156,7 ± 33,5	162,1 ± 24,8	157,9 ± 26,1	ns	ns	ns
Apo AII in mg/dl	36,3 ± 8,9	36,6 ± 7,3	38,4 ± 8,7	ns	ns	ns
Lp(a) in mg/dl	43 ± 42 (Min. 1; Max. 227)	70 ± 61 (Min. 1; Max. 211)	24 ± 58 (Min. 1; Max. 162)	0,05	ns	ns

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich nur für 2 Parameter des Lipidstoffwechsels, für LDL und Lp(a).

3.8.4 Nierenfunktion

Die Harnstoff- und Kreatininwerte waren bei den Patienten mit 2 und mehr Abstoßungen (Gruppe 3) signifikant höher als die der Patienten der beiden anderen Gruppen, siehe folgende Tabelle (Tab. 19).

Tab. 19: Harnstoff- und Kreatininwerte in den Rejektionsgruppen; p1 = zwischen Gruppe 1 und 2; p2 = zwischen Gruppe 1 und 3; p3 = zwischen Gruppe 2 und 3; ns = nicht signifikant

	Gruppe 1 (keine Rejektion)	Gruppe 2 (1 Rejektion)	Gruppe 3 (2 und mehr Rejektionen)	p1	p2	p3
Harnstoff in mmol/l	7,9 ± 4,1 (Min. 3,8; Max. 24,8)	8,5 ± 4,9 (Min. 2; Max. 25,5)	14,5 ± 7,2 (Min. 5,5; Max. 28,9)	ns	0,001	0,001
Kreatinin in µmol/l	114 ± 71 (Min. 42; Max. 711)	115 ± 77,2 (Min. 70; Max. 417)	195 ± 111,9 (Min. 86; Max. 634)	ns	0,001	0,001

Nierenfunktion bei Patienten mit Fettstoffwechselstörung

Vergleicht man die Harnstoff- und Kreatininwerte der einzelnen Rejektionsgruppen nur bei Patienten mit Fettstoffwechselstörung, so ergeben sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen der ersten und dritten bzw. zweiten und dritten Rejektionsgruppe (siehe folgende Tab. 20).

Tab. 20: Harnstoff- und Kreatininwerte in den Rejektionsgruppen; p1 = zwischen Gruppe 1 und 2; p2 = zwischen Gruppe 1 und 3; p3 = zwischen Gruppe 2 und 3; ns = nicht signifikant

	Gruppe 1 (keine Rejektion)	Gruppe 2 (1 Rejektion)	Gruppe 3 (2 und mehr Rejektionen)	p1	p2	p3
Harnstoff in mmol/l	10,2 ± 4,5 (Min. 4,3; Max. 24,8)	11,0 ± 5,4 (Min. 4,4; Max. 25,5)	16,6 ± 7,1 (Min. 5,5; Max. 28,0)	ns	0,001	0,01
Kreatinin in µmol/l	139,8 ± 81,4 (Min. 69; Max. 711)	167,2 ± 86,2 (Min. 70; Max. 417)	234,3 ± 119,8 (Min. 115; Max. 634)	ns	0,001	0,01

3.8.5 Immunsuppression

Keine der 3 Rejektionsgruppen zeigt eine signifikante Abweichung der Verteilung der Art der Immunsuppression der Patienten im Vergleich mit dem Gesamtkollektiv auf (siehe folgende Tab. 21).

Tab. 21: Immunsuppression in den Rejektionsgruppen

	CyA-Gruppe	CyA/STE-Gruppe	STE-Gruppe	Gesamt	p
Gruppe 1 (keine Rejektion)	16	60	29	105	ns
	76,2 %	49,2 %	50 %	52,2 %	
	15,2 %	57,1 %	27,6 %	100 %	
Gruppe 2 (1 Rejektion)	5	40	20	65	ns
	23,8 %	32,8 %	34,5 %	32,3 %	
	7,7 %	61,5 %	30,8 %	100 %	
Gruppe 3 (2 und mehr Rejektionen)	0	22	9	31	ns
	0	18 %	15,5 %	15,4 %	
	0	71 %	29 %	100 %	
Gesamt	21	122	58	201	ns
	100 %	100 %	100 %	100 %	
	10,4 %	60,7 %	28,9 %	100 %	

3.8.6 BMI

Hier lagen die mittleren Werte der 3 Gruppen sehr nah beieinander, die nur geringen Unterschiede waren nicht signifikant. Gruppe 1: $25,3 \pm 4,1$; Gruppe 2: 25 ± 3 ; Gruppe 3: $25,8 \pm 5,6$.

3.9 BMI-Gruppen

3.9.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Zur Gruppe 1 mit einem BMI von < 25 (75) gehörten insgesamt 100 Patienten (49,8 %). Von ihnen waren 71 männlichen und 29 weiblichen Geschlechts, das mittlere Alter lag bei $45,1 \pm 11,7$ Jahre. Ihr mittlerer BMI-Wert betrug $22,3 \pm 2$.

79 Patienten (39,3 %) wurden der Gruppe 2 mit einem BMI zwischen 25 und 30 (75) zugeordnet, 64 Männer und 15 Frauen. Sie waren $47,4 \pm 10,7$ Jahre alt, ihr BMI betrug $26,9 \pm 1,2$.

Mit 22 Patienten (10,9 %), davon 11 Männer und 11 Frauen, war die Gruppe 3 mit einem BMI von > 30 (75) die kleinste Gruppe. Das Alter der Patienten betrug $47,1 \pm 12,4$ Jahre, der BMI lag im Mittel bei $33,5 \pm 3,3$.

Es zeigt sich, dass die Alters- und Geschlechtsverteilung zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ist.

3.9.2 Dialysedauer und Zeit nach Nierentransplantation

Der Medianwert der Dialysedauer lag in Gruppe 1 bei $1,7 \pm 1,8$ Jahren (Min. 0,1 Jahre, Max. 11,8 Jahre), in Gruppe 2 bei $1,2 \pm 1,2$ Jahren (Min. 0,2 Jahre, Max. 5,6 Jahre) und in der dritten Gruppe bei $1,7 \pm 2,5$ Jahren (Min. 0,4 Jahre, Max. 9,0 Jahre). Die Patienten der Gruppen 1 und 3 wurden signifikant länger dialysiert als die Patienten der Gruppe 2 ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$).

Bei der Auswertung der Zeit zwischen Transplantation und Untersuchungszeitpunkt in den einzelnen BMI-Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Bei den Patienten der Gruppe 1 war die Transplantation im Median $7,6 \pm 5,3$ Jahre her (Min. 0,5 Jahre, Max. 27,4 Jahre), bei Gruppe 2 $7,7 \pm 4,5$ Jahre (Min. 1,1 Jahre, Max. 19,6 Jahre) und bei Gruppe 3 $8,2 \pm 4,1$ Jahre (Min. 2,2 Jahre, Max. 19,2 Jahre).

3.9.3 Lipid- und Lipoproteinparameter

In der folgenden Tabelle (Tab. 22) werden die Mittel- und Medianwerte der Lipid- und Apoproteinparameter in den 3 BMI-Gruppen dargestellt.

Tab. 22: Verteilung der Lipid- und Lipoproteinparameter in den BMI-Gruppen; p1 = zwischen Gruppe 1 und 2; p2 = zwischen Gruppe 1 und 3; p3 = zwischen Gruppe 2 und 3; ns = nicht signifikant

	Gruppe 1 (BMI < 25)	Gruppe 2 (BMI 25 – 30)	Gruppe 3 (BMI > 30)	p1	p2	p3
Cholesterol in mg/dl	247,4 ± 45,9	254 ± 55,2	280,2 ± 67,1	ns	0,05	ns
HDL in mg/dl	55,6 ± 18,9	51 ± 14,8	44,3 ± 14,2	ns	0,05	ns
LDL in mg/dl	164 ± 40,7	169,5 ± 44,8	189,9 ± 58,2	ns	ns	ns
Atherogene Risikoratio	4,9 ± 2	5,5 ± 2,5	6,8 ± 2,3	ns	0,001	0,05
Triglyzeride in mg/dl	180 ± 107 (Min. 56; Max. 532)	201 ± 192 (Min. 76; Max. 1494)	298 ± 176 (Min. 96; Max. 835)	ns	0,01	0,01
VLDL in mg/dl	24 ± 20 (Min. 3; Max. 116)	30 ± 34 (Min. 4; Max. 271)	39 ± 35 (Min. 7; Max. 154)	ns	0,01	0,01
Apo B in mg/dl	130,6 ± 37,2	141 ± 51,8	175,6 ± 58	ns	0,01	0,01
Apo AI in mg/dl	158,8 ± 34,3	158,9 ± 25,1	156,4 ± 23,4	ns	ns	ns
Apo AII in mg/dl	36,5 ± 8,2	37,9 ± 7,3	33,7 ± 11,7	ns	ns	ns
Lp(a) in mg/dl	44 ± 46 (Min. 2; Max. 227)	69 ± 64 (Min. 4; Max. 211)	19 ± 48 (Min. 6; Max. 162)	ns	ns	ns

Im Gruppenvergleich fällt auf, dass signifikante Unterschiede nur im Vergleich mit der dritten Gruppe bestehen.

3.9.4 Nierenfunktion

Sowohl bei den Kreatinin- als auch bei den Harnstoffwerten der 3 Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Harnstoffwerte: Gruppe 1: $9,7 \pm 5,5$ mmol/l (Min. 2 mmol/l, Max. 28 mmol/l); Gruppe 2: $8,4 \pm 4,8$ mmol/l (Min. 4,3 mmol/l, Max. 27,7 mmol/l); Gruppe 3: $8,7 \pm 7,1$ mmol/l (Min. 3,8 mmol/l, Max. 28,9 mmol/l).

Kreatininwerte: Gruppe 1: $128 \pm 108,8$ μ mol/l (Min. 42 μ mol/l, Max. 711 μ mol/l); Gruppe 2: $119 \pm 48,2$ μ mol/l (Min. 70 μ mol/l, Max. 307 μ mol/l); Gruppe 3: $135,5 \pm 71$ μ mol/l (Min. 70 μ mol/l, Max. 335 μ mol/l).

4. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Querschnittsanalyse zeigen, wie vielfältig die Beziehungen zwischen Fettstoffwechsel, Nierentransplantatfunktion und Immunsuppression sind. Die Hyperlipidämie bei nierentransplantierten Patienten ist eine bekannte Komplikation und multifaktoriell bedingt. Der Einfluss des Fettstoffwechsels auf die renale Funktion wurde vielfach untersucht und beschrieben und wird noch immer kontrovers diskutiert. Faktoren wie z. B. die Immunsuppression, die Transplantatabstoßung und die Dialysedauer vor der Transplantation beeinflussen sowohl den Lipidstoffwechsel als auch die Nierenfunktion und wurden in dieser Arbeit hinsichtlich ihrer Beziehung zu beiden untersucht (19, 43, 52, 64, 66).

Die von uns untersuchten Patienten wiesen zu über 80 % eine Gesamtcholesterol- und LDL-Erhöhung auf, die Hälfte der Patienten hatte erhöhte Triglyzeridwerte. Dahingegen fanden wir bei fast 90 % unserer Patienten HDL-Werte im Normbereich. Auch in der Literatur sind erhöhte Cholesterol- und LDL-Spiegel, zum Teil verbunden mit erhöhten VLDL- und Triglyzeridspiegeln, und HDL-Werte im Normbereich bei Nierentransplantierten beschrieben (19, 43, 52, 74, 89).

Unser Kollektiv wies in ca. 60 % eine Erhöhung des Apo B auf. Erhöhungen dieses Apoproteins und Erniedrigungen von Apo AI und AII sind bei Nierentransplantierten mehrfach gefunden worden (68, 88, 89). Goldstein und Mitarbeiter (32) untersuchten die Fettstoffwechselfparameter von 30 nierentransplantierten Kindern und verglichen sie mit denen der 14 gesunden Kontrollen. Sie fanden bei den Patienten mit einer Spenderniere erhöhte Apo AI- und Apo AII-Werte. Andere Autoren hingegen konnten das für erwachsene Patienten nicht bestätigen. Die Apo E-Genotypen-Verteilung bei den von uns untersuchten Fällen entsprach etwa der Verteilung in der Bevölkerung Deutschlands.

Unsere Untersuchungen zeigen, dass bei den Patienten erhöhte Harnstoff- und Kreatininwerte mit einer erhöhten atherogenen Risikoratio sowie erhöhten Cholesterol-, LDL-, Triglyzerid-, VLDL- und Apo B-Werten einhergehen. Dieser Zusammenhang besteht unabhängig von der Therapie mit einem Lipidsenker. Normolipämische Patienten wiesen signifikant niedrigere Kreatinin- und Harnstoffwerte auf als Patienten mit hyperlipämischer Stoffwechsellaage.

Grützmaker (34) untersuchte 72 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz hinsichtlich ihrer Lipidstoffwechseleränderungen. Er fand VLDL- und Cholesterolerhöhungen sowie HDL-Erniedrigungen bei schlechterer Kreatininclearance, während das LDL nicht erhöht war. Apo B und Apo AI zeigten bei den niereninsuffizienten Patienten keine Verschlech-

terung mit fortschreitender Einschränkung der Nierenfunktion, hingegen ließ sich eine Erniedrigung des Apo AII gegenüber den 31 gesunden Probanden feststellen.

Einerseits zeigen Patienten mit nachgewiesener Hyperlipidämie in verschiedenen Studien höhere Nierenfunktionsparameter (19, 86), andererseits konnte z.B. Ponticelli (66) keine Beziehungen zwischen Cholesteroll- und Triglyzeridwerten und den Kreatininspiegeln finden, als er 76 nierentransplantierte Patienten in einem Zeitraum von bis zu 3 Jahren untersuchte und bei ihnen zum Teil monatliche Laborkontrollen durchführte. Bumgardner (13), der 182 Fälle retrospektiv 1 Jahr nach der Transplantation auswertete, und Isoniemi (47), der 128 Patienten mit einem Nierentransplantat prospektiv untersuchte, fanden ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen einer hyperlipämischen Stoffwechsellage und einer renalen Funktionseinschränkung bei ihren Patienten. Muntner (61) zeigte jedoch in einer prospektiven Studie an 12.728 gesunden Probanden, die weder einen Lipidsenker einnahmen noch Kreatininerhöhungen aufwiesen, dass HDL-Erniedrigungen und Triglyzeriderhöhungen einen signifikanten Anstieg des Serumkreatinins nach sich ziehen. In weiteren Studien an niereninsuffizienten Patienten führten Cholesteroll-, LDL- und Apo B-Erhöhungen zu einer zunehmenden Verschlechterung der Nierenfunktion (61).

Nierenfunktion und Fettstoffwechsel werden beide von der immunsuppressiven Therapie nierentransplantierte Patienten beeinflusst, das konnten verschiedene Studien aufzeigen (13, 40, 47, 52, 66, 84).

Bei unserem Patientengut ließ sich ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der Art der Immunsuppression und der Inzidenz der Hyperlipidämie finden. Wir konnten feststellen, dass in der Gruppe der Patienten, die sowohl mit Steroiden als auch mit CyA behandelt wurden, signifikant mehr Patienten eine hyperlipämische Stoffwechsellage aufwiesen als im gesamten Patientenkollektiv. Dazu passen auch die ermittelten Lipidparameter, die in der CyA/STE-Gruppe immer höher lagen (bis auf HDL) als in den beiden anderen Immunsuppressivgruppen. Interessanterweise wiesen die Patienten, die eine CyA-Monotherapie erhielten, signifikant seltener eine Fettstoffwechselstörung auf als das Gesamtkollektiv. Ihre Werte für Cholesteroll, LDL und Apo B lagen signifikant unterhalb derer der CyA/STE- und teilweise auch der STE-Gruppe.

Die mögliche Rolle der Immunsuppression bei der Entstehung und Ausprägung der Hyperlipidämie nierentransplantierte Patienten ist nach wie vor wichtig, da die Atherosklerose immer noch die Hauptursache der Mortalität dieser Patientengruppe darstellt (47). In der Literatur werden die Fettstoffwechselveränderungen unter Steroid- und CyA-Therapie und ihre Dosisabhängigkeit weiterhin kontrovers diskutiert. Während die einen

Autoren unter beiden Immunsuppressiva eine Hyperlipidämie beobachten, fanden andere keinen bzw. nur für einen Wirkstoff einen Effekt (13, 16, 23, 40, 47, 58, 84). In verschiedenen Studien wurden LDL-, Cholesterol-, Triglyzerid- und z. T. auch Lp(a)-Erhöhungen sowohl unter CyA- als auch unter Steroidtherapie beobachtet, während AZA keinen Einfluss auf den Lipidstoffwechsel zu haben scheint (11, 19, 22, 40, 43, 52, 86, 88).

Ponticelli (66) untersuchte in der schon erwähnten Studie prospektiv 76 nierentransplantierte Patienten über 3 Jahre und fand eine signifikante positive Korrelation zwischen Triglyzeridwerten und der Steroiddosis.

Die prospektive Studie an 128 nierentransplantierten Patienten von Isoniemi und Mitarbeitern (47) stellte hingegen keine signifikanten Korrelationen der CyA- und Steroiddosis mit den Cholesterol- sowie Triglyzeridwerten fest.

Andere Studien, z. B. von Bumgardner (13) sowie Black und Wilcken (11), konnten ebenfalls keine Korrelationen zwischen Cholesterol- bzw. Lp(a) und den CyA- und Steroiddosen finden.

Mehrfach finden sich in der Literatur Hinweise, dass CyA per se die Cholesterol- und Triglyzeridwerte erhöht (40, 52, 84). Einige Autoren berichten auch über signifikant höhere Cholesterolspiegel bei Patienten unter CyA/STE-Therapie im Vergleich mit Patienten unter AZA/STE-Therapie (23). In einer Arbeit von Raine (43) z. B. wurden Patienten hinsichtlich ihrer Lipidwerte unter CyA-Mono-, CyA/STE- und AZA/STE-Therapie verglichen. Es zeigten sich signifikant höhere Cholesterolwerte unter CyA-Mono- und CyA/STE-Therapie gegenüber der AZA/STE-Gruppe. Zudem war das LDL bei 45 % der Patienten unter CyA-Monotherapie erhöht, in der CyA/STE-Gruppe nur bei 28 % der Patienten.

Vathsala (84) unternahm eine prospektive Longitudinalstudie mit 566 Patienten, die eine Nierentransplantation erhielten. Es wurden Nieren- und Fettparameter in regelmäßigen Abständen kontrolliert und hinsichtlich des immunsuppressiven Regimes der Patienten ausgewertet. Er fand signifikante Korrelationen zwischen Steroiddosis und Cholesterolwerten, aber nicht zwischen Steroiddosis und Triglyzeridwerten. Beim Vergleich der Cholesterolwerte von Patienten der Immunsuppressivgruppen AZA/STE und CyA/STE über einen Zeitraum von 3 Jahren nach der Transplantation konnte er keine signifikanten Unterschiede feststellen. Ähnlich wie in unserem Kollektiv stellte hier die Gruppe der Patienten unter CyA-Monotherapie nur einen sehr kleinen Teil des Gesamtkollektivs (1,8 %). Obwohl Vathsala in der CyA-Monogruppe signifikant niedrigere Cholesterolwerte als in beiden anderen Immunsuppressivgruppen fand, war das Vorliegen einer Lipidstoffwechselstörung in allen 3 Gruppen nicht unterschiedlich verteilt. Er zieht daraus die

Schlussfolgerung, dass vor allem die Steroide für die Ausprägung einer Hyperlipidämie nach der Nierentransplantation verantwortlich sind.

Hodel (43) verglich die Lipidwerte von nierentransplantierten Patienten unter AZA/STE bzw. CyA-Monotherapie. Er fand keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit und dem Schweregrad der Hyperlipidämie.

Wahrscheinlich ist das seltenere Auftreten einer Fettstoffwechselstörung bei unseren Patienten unter CyA-Monotherapie sowie ihre zum Teil besseren Lipidparameter einem Selektionseffekt zuzuschreiben, da nur Patienten mit einer stabilen, sehr guten Transplantatfunktion CyA ohne Steroide erhalten. Dies trifft auf nur 10,4 % unseres Patientenkollektivs zu. Eher unwahrscheinlich ist, dass CyA lediglich im Zusammenwirken mit einer Steroidtherapie die Lipidparameter erhöht; hierfür gibt es keine Hinweise in der Literatur.

Die Nierenfunktionsparameter unserer Patienten zeigten eine Beziehung zu der Art der immunsuppressiven Therapie. Wir konnten feststellen, dass Patienten mit einer Therapie aus CyA und Steroiden signifikant höhere Harnstoff- und Kreatininwerte aufwiesen als Patienten, die mit jeweils nur einem der beiden genannten Immunsuppressiva behandelt wurden. Auch hier muss an einen Selektionseffekt gedacht werden, da Patienten mit schlechterer Transplantatfunktion und eventuell vorausgegangenen Abstoßungskrisen eine stärkere Immunsuppression erhalten – so fällt eine genaue Differenzierung schwer.

In der schon oben erwähnten Untersuchung von Vathsala (84) wiesen hyperlipämische Patienten, die mit CyA und Steroiden behandelt wurden, signifikant höhere Kreatininwerte auf als normolipämische Patienten unter dem gleichen Immunsuppressivaregime. Die Kreatininwerte korrelierten zusätzlich positiv mit den Cholesterold- und Triglyzeridwerten. Bei den Patienten der AZA/STE-Gruppe seiner Studie korrelierten die Kreatininwerte jedoch nur mit den Triglyzeridwerten.

Es verwundert nicht, dass unsere Patienten mit 2 und mehr Abstoßungskrisen höhere Nierenfunktionsparameter aufwiesen als jene mit nur einer bzw. keiner Rejektion. Diese Beziehung war unabhängig vom Vorliegen einer Fettstoffwechselstörung.

Mit steigender Rejektionsanzahl fanden wir zum Teil signifikant höhere LDL-Werte bei den Patienten (eingeschränkt auch für Lp(a)). Vergleicht man jedoch die Rejektionshäufigkeit von nierentransplantierten Patienten mit und ohne Fettstoffwechselstörung, so finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Weiterhin wird die Rolle der Hyperlipidämie als möglicher Risikofaktor für die Transplantatabstoßung und damit die Erforderlichkeit ihrer Behandlung kontrovers diskutiert (35, 37, 38). Pathogenetisch scheint die Transplantatrejektion unter anderem mit einer Atherosklerose der Gefäße einherzugehen, die durch eine vorliegende Fettstoffwechselstörung verstärkt bzw. ausgelöst werden kann (19). Eine besondere Rolle kommt hier dem LDL in seiner oxidierten Form zu, was vor allem in *in vitro* Studien gezeigt werden konnte (19, 22, 28).

Dimény (19) verglich in einer Querschnittsstudie die Fettwerte von 46 Nierentransplantierten mit und ohne chronischer Rejektion, deren Transplantation im Mittel 4 Jahre zurücklag. Die Patienten mit einer chronischen Transplantatrejektion wiesen höhere Triglyzerid-, Cholesterol-, LDL- und VLDL-Werte auf als diejenigen mit gesundem Transplantat. Der Schweregrad der Rejektion zeigte eine signifikante positive Korrelation mit den genannten Lipidwerten.

Eine weitere Arbeit von Dimény und Mitarbeitern (22) stellt die Ergebnisse einer prospektiven Untersuchung an 151 nierentransplantierten Patienten dar, die über 2 Jahre nach der Transplantation beobachtet wurden und in dieser Zeit 4 festgelegte Laborkontrollen erhielten neben einer Blutabnahme vor der Transplantation. Fast alle erhielten postoperativ eine Triple-Therapie. Die Studie zeigt einen direkten Zusammenhang zwischen der Höhe des Cholesterols und des LDL vor der Transplantation und der Anzahl der Abstoßungsereignisse bei den Patienten nach erfolgter Verpflanzung. Weiterhin spielte das Spender- und Empfängeralter eine Rolle.

Hillebrand (38) hingegen konnte keinen Einfluss von Cholesterol bzw. Triglyzeriden auf die Transplantatabstoßung feststellen. Er untersuchte retrospektiv 450 Patienten, die in einem Zeitraum von 13 Jahren ein Nierentransplantat erhielten.

In der schon erwähnten Arbeit von Bumgardner (13) wird ebenfalls kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Hyperlipidämie und der Anzahl der Rejektionen gefunden.

Guijarro und Mitarbeiter (35) konnten ein erhöhtes Risiko für ein Transplantatversagen bei Triglyzeridspiegeln über 200 mg/dl und HDL-Spiegeln unter 35 mg/dl feststellen, für LDL und Gesamtcholesterol jedoch fanden sie keine Beziehungen zu Abstoßungsereignissen. Ihr Patientenkollektiv bestand aus 706 nierentransplantierten Fällen, an denen sie eine Kohortenstudie mit langer Nachbeobachtungszeit vornahmen.

Die retrospektive Querschnittsstudie von Wissing et al (90) an 442 nierentransplantierten Patienten zeigt im Gruppenvergleich signifikante Beziehungen zwischen Transplantatversagen und erhöhten Cholesterolwerten, v. a. bei männlichen Patienten. Sie teilten die

Patienten nach dem Vorliegen von Rejektionen innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation und dem Cholesterolverwert zum Zeitpunkt 1 Jahr nach der Nierenspende in 4 Gruppen ein. Alle Patienten erhielten neben einer eventuellen zusätzlichen AZA-Therapie Steroide und CyA. Bei den Patienten mit Rejektionen wiesen diejenigen höhere Kreatininwerte auf, die auch eine Hyperlipidämie hatten.

Insgesamt wurde bei unserer Untersuchung in allen 3 Rejektionsgruppen, also auch bei Patienten ohne bisherige Abstoßung, am häufigsten eine immunsuppressive Therapie mit Steroiden und CyA verordnet. Somit ergaben sich hier keine signifikanten Unterschiede. In der Gruppe mit mehrmaligen Abstoßungsereignissen war die Kombination von CyA mit Steroiden tendenziell noch häufiger, was mit dem klinischen Erfordernis einer stärkeren Immunsuppression bei diesen immunologischen Risikopatienten zu erklären ist.

Keinen Zusammenhang fanden wir zwischen der Dialysedauer bzw. dem Transplantatalter und dem Auftreten von Abstoßungsreaktionen. Dies war für das Transplantatalter auch nicht zu erwarten, da einerseits zwar die Wahrscheinlichkeit, eine Rejektion zu erleiden, mit der Lebensdauer des Transplantates ansteigt (wenn auch nicht linear), andererseits aber Patienten ohne Rejektion in einer Querschnittsstudie durch die erhöhte Transplantatüberlebensdauer der Patienten überrepräsentiert sind.

Ob die Dialysedauer einen Einfluss auf Fettstoffwechseleränderungen nach der Transplantation hat, ist bisher noch nicht abschließend geklärt. Wir stellten fest, dass die Dialysedauer bei Patienten mit und ohne Fettstoffwechselstörung etwa gleich lang war. Je länger unsere Patienten vor der Nierentransplantation dialysiert wurden, umso höhere Triglyzeridwerte wiesen sie auf, unabhängig von der späteren Therapie mit einem fett-senkenden Präparat.

Etliche Studien konnten belegen, dass es unter der Hämodialyse zum Anstieg der Triglyzeride, der VLDL und auch des Lp(a) kommt, während die HDL-Werte erniedrigt sind und das Cholesterol meistens im Normbereich liegt. Nach der Transplantation verändert sich das Muster der Lipidwerte und zeigt nun vor allem Cholesterol-, LDL-, Apo B-, Apo AI- und Apo AII-Erhöhungen mit HDL-Erniedrigungen (52, 74).

Zwischen dem Transplantatalter und den Lipidparametern unseres Patientenkollektivs ließ sich ein interessanter Zusammenhang herausarbeiten: Je länger die Nierentransplantation zurücklag, desto günstiger war die Fettstoffwechsellage der Patienten. Das traf bei Patienten unter der Behandlung mit Lipidsenkern auf die Cholesterol-, Triglyzerid-,

VLDL-, Apo B- und Lp(a)-Werte zu. Patienten ohne Therapie wiesen nur noch signifikant negative Korrelationen für die Triglyzerid- und Lp(a)-Spiegel auf. Beim Vergleich von Patienten mit und ohne Fettstoffwechselstörung fanden wir jedoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Transplantalters.

In einer Multicenterstudie in Norwegen wurden 406 nierentransplantierte Patienten durch Aakhus und Mitarbeiter (2) untersucht, um die Prävalenz und Schwere der Hyperlipidämie zu ermitteln. Alle Patienten unterzogen sich einer einmaligen Laborkontrolle, u. a. zur Erhebung des Lipidstatus, nach 12 Stunden Nahrungskarenz. Sie konnten keine Beziehungen zwischen dem Gesamtcholesterol- sowie dem Triglyzeridwert und dem Transplantalter feststellen, fanden jedoch umso höhere HDL-Werte, je länger die Nierenverpflanzung zurücklag.

Zwischen den 3 Apo E-Gruppen, in die wir unsere Patienten aufteilten, wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Lipid- und Lipoproteinparameter gefunden, mit Ausnahme des Apo AII. Hier hatten Patienten mit dem Allel E2 einen signifikant höheren Wert als die übrigen Patienten. Patienten mit dem Allel E4 hatten im Vergleich mit den anderen den höchsten Cholesterol- und niedrigsten HDL-Wert und damit die höchste Risikoratio, jedoch waren diese Unterschiede nicht signifikant. Vergleicht man die Apo E-Genotypen zwischen Patienten mit und ohne Lipidstoffwechselstörung, so finden sich keine signifikanten Unterschiede, auch wenn bei normolipämischen Patienten die Genotypen 2/2 und 2/3 etwas häufiger vorkamen als bei hyperlipämischen, bei denen wir vermehrt die Genotypen 3/4 und 4/4 vorfanden.

Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem Apo E-Genotyp und der Nierenfunktion bei unserem Patientengut nachweisen, wenn auch die Patienten der Gruppe 3 (3/4 und 4/4) die höchsten Kreatininwerte aufwiesen.

In allen 3 Rejektionsgruppen zeigt sich eine ähnliche Verteilung der Apo E-Genotypen, so dass bei unseren Patienten keine Beziehung zwischen Rejektionshäufigkeit und Apo E-Genotyp angenommen werden kann.

Boer und Mitarbeiter (12) untersuchten im Rahmen der Europäischen Atherosklerose-Studie den Einfluss des Apo E-Polymorphismus auf Lipide und Lipoapoproteine an gesunden Studenten. Sie teilten die Probanden nach den jeweiligen Allelen in 3 Gruppen ein und schlossen jene mit dem Genotyp 2/4 aus (identisch unserer Aufteilung), so dass insgesamt 1448 Fälle untersucht wurden. Gefunden wurden signifikant höhere Cholesterol-, Triglyzerid- und Apo B-Werte bei den Patienten mit den Genotypen 3/4 bzw. 4/4. Dahingegen zeigten die untersuchten Studenten hinsichtlich des BMI keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich.

In einer Studie von Kardie et al. (48) wurde der Zusammenhang zwischen dem Apo E-Genotyp und dem Auftreten einer Koronaren Herzerkrankung an 330 Patienten im Alter von 20 bis 60 Jahren untersucht. In die Studie wurden nur Patienten der 3 Genotypen 2/3, 3/3 und 3/4 eingeschlossen, wobei die Gruppe mit dem Genotyp 3/3 als Referenzgruppe angesehen wurde. Bei den Männern fanden sie signifikant höhere Triglyzeridwerte bei den Patienten mit dem Allel E2 bzw. E4 im Vergleich mit der Referenzgruppe, das HDL bei Patienten der Genotypgruppe 3/4 lag signifikant niedriger als das der Referenzpatienten. Die Apolipoproteine AI und B, das Cholesteroll und der BMI unterschieden sich dahingegen nicht signifikant.

In einer weiteren Arbeit wurden die Beziehungen zwischen Apo E und der Atherosklerose der Carotiden untersucht. Cattin und Mitarbeiter (15) nahmen 260 Patienten in eine randomisierte Studie auf und führten an ihnen eine Laborkontrolle zur Ermittlung des Apo E-Genotyps und der Fettparameter durch. Alle Patienten, die eine lipidsenkende Therapie erhielten, wurden vorher selektiert. Sie teilten die Patienten nach dem Apo E-Genotyp in 3 Gruppen ein und verwendeten dabei das gleiche System, was auch dieser Arbeit zugrunde liegt. Sie konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen für den BMI finden, aber die Patienten mit dem Allel E4 wiesen signifikant höhere Cholesteroll-, LDL- und Risikoratiowerte auf als die Patienten der beiden anderen Apo E-Gruppen.

Auch der BMI ist häufig als Einflussfaktor auf Nieren- und Fettstoffwechsel untersucht worden. Zwischen dem BMI und der Nierenfunktion konnten wir keinen Zusammenhang bei unseren Patienten feststellen. Eine Arbeit von Holley et al. ergab, dass ein BMI über 30 zu einer verminderten Funktion des Nierentransplantats und einem schlechteren Transplantatüberleben führt (19).

Patienten unseres Kollektivs mit Übergewicht zeigten signifikant höhere Cholesteroll-, Triglyzerid-, VLDL- und Apo B-Werte sowie eine höhere atherogene Risikoratio und niedrigere HDL-Werte als Patienten mit Normalgewicht. Beim Vergleich der Patienten mit und ohne Fettstoffwechselstörung ergaben sich keine Unterschiede bezüglich des BMI. Weder beim Vergleich der BMI-Werte zwischen den einzelnen Apo E-, Rejektions- noch den Immunsuppressivagruppen zeigten sich signifikante Unterschiede.

Merion und Mitarbeiter (58) werteten retrospektiv die Untersuchungsergebnisse von 263 nierentransplantierten Patienten aus, die über einen Zeitraum von 1 bis 4 Jahren nach der Verpflanzung beobachtet wurden. Das Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der Adipositas

auf die Ergebnisse nach der Transplantation zu untersuchen. Adipositas wurde nach Davidson definiert als 120 % des Idealgewichts, was auf 15 % des Kollektivs zutraf. Es wurden u. a. die Cholesterolverte von adipösen und normalgewichtigen nierentransplantierten Patienten verglichen, hier konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Ebenso zeigten beide Gruppen keine Unterschiede in der Immunsuppression und bei der Anzahl der akuten Abstoßungsereignisse.

Nicholas und Mitarbeiter (59) konnten feststellen, dass eine Adipositas über 110 % des Körperidealgewichts signifikant häufiger mit einer Hyperlipidämie im 4. Jahr nach der Nierentransplantation einhergeht als 2 Jahre nach der Verpflanzung.

In der schon beschriebenen Studie von Ponticelli fand man keine Korrelationen zwischen Lipidparametern und dem Körpergewicht (66).

Aakhus et al. (2) fand bei der Auswertung von 406 Patienten mit einem Nierentransplantat eine signifikante Beziehung zwischen hohen Triglyzerid- und Cholesterospiegeln und einem hohen BMI sowie einer erniedrigten Kreatininclearance. Zusätzlich zeigten Patienten mit einem hohen BMI niedrigere HDL-Spiegel. Diese Ergebnisse konnten von anderen Studien bestätigt werden: adipöse Patienten haben signifikant höhere Cholesterol- und Triglyzeridwerte als normalgewichtige (13, 51, 84).

Insgesamt 43 % unseres Patientenkollektivs wurden zum Zeitpunkt der Lipidstatuserhebung mit einem Lipidsenker therapiert, von ihnen erhielten über 90 % einen HMG-CoA-Reduktasehemmer (vor allem Pravastatin). Interessant war, dass trotz Therapie über 50 % der Patienten Cholesterolverte von über 250 mg/dl aufwiesen. Eine Aussage bezüglich der Effektivität der lipidsenkenden Therapie bei unseren Patienten ist jedoch aufgrund der hier durchgeführten Analyse als Querschnittsuntersuchung mit einmaliger Laborerhebung nicht möglich.

Die Langzeitergebnisse nach Nierentransplantation zeigen, dass die Hauptursache der Morbidität und Mortalität der Patienten kardiovaskuläre Erkrankungen sind (64, 84, 86). Damit sollte auch die Hyperlipidämie als ein wesentlicher Risikofaktor bei diesen Patienten mit einer Dosisreduktion der Steroide, Gewichtsabnahme sowie ggf. lipidsenkender Therapie, vorzugsweise mit HMG-CoA-Reduktasehemmern, behandelt werden (64, 81, 86).

Pollock und Mitarbeiter (65) z.B. konnten zeigen, dass Simvastatin, ein HMG-CoA-Reduktasehemmer, bei Nierentransplantierten sehr effektiv wirkt und gut vertragen wird. Er untersuchte insgesamt 192 nierentransplantierte Patienten in einer Longitudinalstudie mit prospektiver Erhebung von biochemischen, klinischen und Lipidparametern. Die

Cholesterolverte konnten unter der Therapie von 5 bis 10 mg Simvastatin täglich um 16,5 % gesenkt werden.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Traindl und Mitarbeiter (81) für das Lovastatin. Sie untersuchten 12 Patienten mit einem funktionierenden Nierentransplantat, die nach 12-monatiger Diät immer noch Cholesterolspiegel von über 250 mg/dl aufwiesen. Alle Patienten erhielten danach über 6 Monate 20 mg Lovastatin täglich, darunter sanken die Triglyzeridspiegel um 33 %, die Cholesterolspiegel um 27 % und die LDL-Spiegel um 35 %. Das HDL stieg leicht an, erreichte aber keine statistische Signifikanz. Zusätzlich sanken auch die Lp(a)-Spiegel im Mittel um 39 %. Nebenwirkungen traten bei keinem der Patienten auf.

Bei der Auswertung und Beurteilung dieser Arbeit muss man die zugrunde liegende Patientenanzahl von 201 Fällen berücksichtigen. Eine weitere mögliche Fehlerquelle ist ein durch die Patienten nicht eingehaltener Nüchterstatus bei der Blutabnahme zur Bestimmung der Lipidwerte. Auffällig war hier z.B. die sehr große Schwankungsbreite der Triglyzeridwerte, die bei einigen Patienten eine Nahrungsaufnahme vor der Laboruntersuchung vermuten lässt. Leider wurde durch einen Laborfehler nur bei weniger als der Hälfte der Patienten der Lp(a)-Wert bestimmt, so dass die Auswertung hinsichtlich dieses Parameters zurückhaltend beurteilt werden muss. Ebenso ist darauf hinzuweisen, dass es sich bei dieser Arbeit lediglich um eine Querschnittsuntersuchung handelt mit nur einer Blutabnahme pro Patient.

Die Ergebnisse dieser Querschnittsstudie zeigen, dass der Fettstoffwechsel nach der Nierentransplantation durch sehr unterschiedliche Faktoren beeinflusst wird. Zwischen Hyperlipidämie und Transplantatfunktion scheint ein deutlicher Zusammenhang zu bestehen, der wahrscheinlich entscheidend von der Immunsuppression mitbestimmt wird. Damit sollte die Hyperlipidämie als Risikofaktor nicht nur für die kardiovaskuläre Morbidität der Patienten und sondern auch für die Nierentransplantatfunktion ernst genommen und effektiv behandelt werden. Der hyperlipidämiefördernde Einfluss von Immunsuppressiva wie den Steroiden und dem CyA konnte auch in der Literatur in großen Studien immer wieder nachgewiesen werden, so dass die Herausforderungen für die Zukunft der Transplantationsmedizin in der Entwicklung potenter und lipidstoffwechselneutraler, immunsuppressiver Wirkstoffe liegen. Weitere große prospektive Studien mit langem follow-up an nierentransplantierten Patienten sind erforderlich, um die Langzeitwirkung einer lipidsenkenden Therapie zu untersuchen und ihren Effekt auf das Transplantatüberleben zu klären.

5. Zusammenfassung

Der Lipidstoffwechsel bei nierentransplantierten Patienten und seine Beeinflussung durch verschiedene Faktoren ist nach wie vor Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Neben der Beziehung erhöhter Lipidparameter zur kardiovaskulären Morbidität der Patienten rückt mehr und mehr ihre Auswirkung auf die Transplantatfunktion und der Zusammenhang mit Rejektionskrisen in den Fokus der Forschung.

Wir untersuchten in einer Querschnittsanalyse die Lipid- und Apoproteinparameter von 201 nierentransplantierten Patienten unserer Klinik, die sich dafür einer Blutabnahme nach 12 Stunden Nahrungskarenz unterzogen. Die so ermittelten Laborwerte wurden zu anderen Faktoren wie Immunsuppression, Transplantatfunktion, Rejektionshäufigkeit, BMI, Dialysedauer und Transplantatalter in Beziehung gesetzt und ausgewertet.

Von den untersuchten Patienten wiesen 80 % eine Gesamtcholesterol- und LDL-Erhöhung auf, die Hälfte zeigte erhöhte Triglyzeridwerte, während die HDL-Spiegel bei fast allen im Normbereich lagen. Bei 60 % war das Apo B und bei 70 % das Lp(a) erhöht. Die Verteilung der Apo E-Genotypen wies keine Abweichungen von der Verteilung in der Normalbevölkerung Deutschlands auf.

Unsere normolipämischen Patienten zeigten niedrigere Nierenfunktionsparameter als Patienten mit hyperlipämischer Stoffwechsellage. In der Literatur sind die Beziehungen zwischen Nierenfunktion und Fettstoffwechsel nach Nierentransplantation sehr unterschiedlich beschrieben worden. Ein bedeutender Einflussfaktor für beide Stoffwechsel ist die Immunsuppression, vor allem die gleichzeitige Therapie mit CyA und Steroiden führt zu einer Verschlechterung der Lipidstoffwechsellage, was wir an unserem Patientengut auch zeigen konnten. Die erhöhten Kreatinin- und Harnstoffwerte unter einer Kombinations-therapie im Vergleich mit Patienten, die nur eines der beiden Immunsuppressiva erhielten, könnten auch durch eine Selektion der Patienten mit häufigeren Abstoßungen erklärt sein - hier fällt eine genaue Differenzierung schwer. Patienten mit mehreren Abstoßungskrisen erhielten häufiger eine Triple-Therapie und wiesen schlechtere Nierenwerte auf. Obwohl unsere Patienten mit steigender Rejektionsanzahl höhere LDL-Werte zeigten, ist die Rejektionshäufigkeit beim Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Fettstoffwechselstörung in unserer Untersuchung nahezu gleich.

Weitere Beziehungen bestehen zwischen dem Lipidstoffwechsel und der Dialysedauer, dem BMI sowie dem Transplantatalter. Der Apo E-Genotyp stand bei unseren Patienten in keinem signifikanten Zusammenhang mit dem Lipid- und Nierenstoffwechsel.

In der Literatur wird die Rolle der Hyperlipidämie als möglicher Risikofaktor für die Transplantatabstoßung und das Transplantatüberleben weiterhin kontrovers diskutiert. Die Ergebnisse der Studien sind recht uneinheitlich. Unsere Untersuchung gibt weitere deutliche Hinweise auf das Risikopotential der Hyperlipidämie für die Nierentransplantatfunktion. Sie macht den Bedarf an großen, prospektiven Studien mit langem follow-up an nierentransplantierten Patienten deutlich. Weiterhin bleibt für die Zukunft zu hoffen, dass lipidstoffwechselneutrale Immunsuppressiva ohne schädigende Wirkung auf die renale Funktion gefunden werden, die eine suffiziente Prophylaxe von Rejektionskrisen ermöglichen.

6. Literaturverzeichnis

1. National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults
Circulation 1994; 89(3): 1333-1445
2. Aakhus S., Dahl K., Wideroe T. E.
Hyperlipidemia in renal transplant patients
J Intern Med 1996; 239(5): 407-415
3. Anitschkow N.
Über die Veränderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller
Cholesterinsteatose
Beiträge zur pathologischen Anatomie und allgemeinen Pathologie 1913(56):
379-404
4. Aro A., Soimakallio S., Voutilainen E. et al.
Serum lipoprotein lipid and apoprotein levels as indicators of the severity of
angiographically assessed coronary artery disease
Atherosclerosis 1986; 62: 219-225
5. Assmann G., Schulte H.
The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: Prevalence of
hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the
relationship to coronary heart disease
Am Heart J 1988; 116: 1713-1724
6. Austin M. A., Hokanson J. E.
Epidemiology of triglycerides, small dense Low-Density Lipoprotein and
Lipoprotein (a) as risk factors for coronary heart disease
Med Clin North Am 1994; 78(1): 99-112

6: Literaturverzeichnis

7. Avogaro P., Cazzolato G., Bittolo Bon G., Quinci G. B.
Are apolipoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis?
Lancet 1979; 28: 901-903
8. Bartens W., Wanner C.
Lipoprotein (a): new insights into an atherogenic lipoprotein
Clin Investig 1994; 72(8): 558-567
9. Betteridge D. J., Kahn M.
Review of new guidelines for management of dyslipidemia
Baillieres Clin Endocrinol Metab 1995; 9(4): 867-890
10. Bittar A. E., Ratcliffe P. J., Richardson A. J.
The prevalence of hyperlipidemia in renal transplant recipients
Transplantation 1990; 59(6): 987-992
11. Black I. W., Wilcken D. E.
Decreases in apolipoprotein (a) after renal transplantation. Implications for
lipoprotein (a) metabolism
Clin Chem 1992; 38(3): 353-357
12. Boer J. M. A., Ehnholm C., Menzel H.-J. et al.
Interactions between lifestyle-related factors and the apo E-polymorphism
on plasma lipids and apolipoproteins – the EARS study
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 1675-1681
13. Bumgardner G. L., Wilson G. A., Tso P. L. et al.
Impact of serum lipids on long-term graft and patient survival after renal
transplantation
Transplantation 1995; 60(12):1418-1421

6: Literaturverzeichnis

14. Castelao A. M., Barbera M. J., Blanco A. et al.
Lipid metabolic abnormalities after renal transplantation under Cyclosporine and Prednisone immunosuppression
Transplant Proc 1992; 24(1): 96-98
15. Cattin L., Fisicaro M., Tonizzo M. et al.
Polymorphism of the apolipoprotein E gene and early carotid atherosclerosis defined by ultrasonography in asymptomatic adults
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 91-94
16. Corboy J., Sutherland W. H., Walker R. J. et al.
Cholesteryl ester transfer in patients with renal failure or renal transplants
Kidney Int 1994; 46(4): 1147-1153
17. Dahlen G. H., Guyton J. R., Attar M. et al.
Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography
Circulation 1986; 74(4): 758-765
18. De Lorenzo F., Mukherjee M., Kadziola Z. et al.
Association of overall adiposity rather than body mass index with lipids and procoagulant factors
Thromb Haemost 1998; 80: 603-606
19. Dimény E.
Metabolic factors and outcome of organ transplantation
Scand J Urol Nephrol 1994; Suppl. 159
20. Dimény E., Fellström B., Larsson E. et al.
The role of lipoprotein abnormalities in chronic vascular rejection after kidney transplantation
Transplant Proc 1995; 27(3): 2036-2039

6: Literaturverzeichnis

21. Dimény E., Tufveson G., Lithell H. et al.
The influence of pretransplant lipoprotein abnormalities on the early results of renal transplantation
Eur J Clin Invest 1993; 23(9): 572-579
22. Dimény E., Wahlberg J., Lithell H., Fellström B.
Hyperlipidemia in renal transplantation - risk factor for long-term graft outcome
Eur J Clin Invest 1995; 25(8): 574-583
23. Divakar D., Bailey R. R., Frampton C. M. et al.
Hyperlipidemia in stable renal transplant recipients
Nephron 1991; 59(3): 423-428
24. Downey P., Maiz A., Vaccarezza A. et al.
Renal transplantation and dislipidaemia: Characterization of a population and treatment with diet and low dose Lovastatin
Transplant Proc 1995; 27(2): 1803-1805
25. Dreikorn K.
Meilensteine in der Geschichte der Nierentransplantation
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 1986; 15(7): 297-308
26. Druke T. B., Abdulmassih Z., Lacour B. et al.
Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation
Kidney Int Suppl 1991; 31: 24-28
27. Durrington P. N., Hunt L., Ishola M. et al.
Serum apolipoproteins AI and B and lipoproteins in middle aged men with and without previous myocardial infarction
Br Heart J 1986; 56: 206-212

6: Literaturverzeichnis

28. Fellström B.
The effects of lipids on graft outcome
Transpl Proc 1999; 31(*Suppl. 7a*): 14S-15S

29. Fulton B., Markham A.
Focus on Mycophenolate Mofetil
Drugs 1996; 51(2): 278-298

30. Ginsberg H. N.
Lipoprotein metabolism and its relationship to atherosclerosis
Med Clin North Am 1994; 78(1): 1-20

31. Goldberg I. J.
Lipoprotein metabolism in normal and uremic patients
Am J Kidney Dis 1993; 21(1): 87-90

32. Goldstein S., Duhamel G., Laudat M. H. et al.
Plasma lipids, lipoproteins and apolipoproteins AI, AII and B in renal transplanted children: What risk for accelerated atherosclerosis?
Nephron 1984; 38: 87-92

33. Groth C. G.
Landmarks in clinical renal transplantation
Surg Gynecol Obstet 1972; 134(2): 327-328

34. Grützmacher P., März W., Peschke B. et al.
Lipoproteins and apolipoproteins during the progression of chronic renal disease
Nephron 1988; 50: 103-111

6: Literaturverzeichnis

35. Guijarro C., Massy Z. A., Kasiske B. L.
Clinical correlation between renal allograft failure and hyperlipidemia
Kidney Int 1995; 48(Suppl. 52): S56-S59
36. Havel R. J.
Biology of cholesterol, lipoproteins and atherosclerosis
Clin Exp Hypertens A 1989; 11(5-6): 887-900
37. Heidenreich S., August C., Lang D.
Langzeitprobleme bei nierentransplantierten Patienten
Med Klin 2000; 95: 261-266
38. Hillebrand G. F., Schlosser S., Schneeberger H. et al.
No clinical evidence of hyperlipidemia as a risk factor for chronic renal
allograft failure
Transpl Proc 1999; 31: 1391-1392
39. Hixson J. E., Vernier D. T.
Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and
cleavage with HhaI
J Lipid Res 1990; 31(3): 545-548
40. Hohage H., Arlt M., Brückner D. et al.
Effects of Cyclosporin A and FK 506 on lipid metabolism and fibrinogen in
kidney transplant recipients
Clin Transplantation 1997; 11: 225-230
41. Holdaas H., Hartmann A., Stenstrom J. et al.
Effect of Fluvastatin for safely lowering atherogenic lipids in renal transplant
patients receiving Cyclosporine
Am J Cardiol 1995; 76: 102A-106A

6: Literaturverzeichnis

42. Hopkins P. N., Williams R. R.
A survey of 246 suggested coronary risk factors
Atherosclerosis 1981; 40(1): 1-52
43. Hörl W. H., Riegel W., Wanner C. et al.
Endocrine and metabolic abnormalities following kidney transplantation
Klin Wochenschr 1989; 67: 907-918
44. Hricik D. E.
Posttransplant hyperlipidemia: the treatment dilemma
Am J Kidney Dis 1994; 23(5): 766-771
45. Inkeles S., Eisenberg M. P. H., Eisenberg D.
Hyperlipidemia and coronary atherosclerosis: a review
Medicine Baltimore 1981; 60(2): 110-123
46. Irish A. B., Simons L. A., Savdie E. et al.
Lipoprotein(a) levels in chronic renal disease states, dialysis and transplantation
Aust N Z J Med 1992; 22(3): 243-248
47. Isoniemi H., Tikkanen M., Häyry P. et al.
Lipid profiles with triple drug immunosuppressive therapy and with double drug combinations after renal transplantation and stable graft function
Transplant Proc 1991; 23(1 Pt 2): 1029-1031
48. Kardina S. L. R., Haviland M. B., Ferrell R. E., Sing C. F.
The relationship between risk factor levels and presence of coronary artery calcification is dependent on apolipoprotein E genotype
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 427-435

6: Literaturverzeichnis

49. Kirste G.
Stand und Entwicklung der Nierentransplantation
Zentralbl Chir 1993; 118(3): 113-117
50. Kostner G. M., Avogaro P., Cazzolato G. et al.
Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction
Atherosclerosis 1981; 38: 51-61
51. Krauss R., Winston M.
Obesity – impact on cardiovascular disease
Circulation 1998; 98: 1472-1476
52. Kronenberg F., Dieplinger H., König P., Utermann G.
Lipoprotein metabolism in renal replacement therapie - a review
Isr J Med Sci 1996; 32(6): 371-389
53. Lye W. C., Hughes K., Leong S. O. et al.
Abnormal Lipoprotein(a) and lipid profiles in renal allograft recipients: Effects of treatment with Pravastatin
Transplant Proc 1995; 27(1): 977-978
54. Maher V. M., Brown B. G., Marcovina S. M. et al.
Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of Lipoprotein (a)
JAMA 1995; 274(22): 1771-1774
55. Mahley R. W.
Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology
Science 1988; 240: 622-630

6: Literaturverzeichnis

56. Margolis S.
Clinical-review: diagnosis and management of abnormal plasma lipids
J Clin Endocrinol Metab 1990; 70(4): 821- 825
57. Markell M. S., Armenti V., Danovitch G., Sumrani N.
Hyperlipidemia and glucose intolerance in the postrenal transplant patient
J Am Soc Nephrol 1994; 4(1): 37-47
58. Markell M. S., Sumrani N., DiBenedetto A., Friedman E. A.
Effect of early hyperlipidemia on graft and patient survival in cyclosporine-treated renal transplant patients
Am J Kidney Dis 1993; 22(1): 233-239
59. Merion R. M., Twork A. M., Rosenberg L. et al.
Obesity and renal transplantation
Surg Gynecol Obstet 1991; 172(5): 367-376
60. Moorhead J. F.
Lipids and progressive kidney disease
Kidney Int Suppl 1991; 31: S35-S40
61. Muntner P., Coresh J., Clinton Smith J. et al.
Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study
Kidney Int 2000; 58: 293-301
62. Nelson J., Beaugard H., Gelinas M. et al.
Rapid improvement of hyperlipidemia in kidney transplant patients with a multifactorial hypolipidemic diet
Transplant Proc 1988; 20(6): 1264-1270

6: Literaturverzeichnis

63. Noma A., Yokosuka T., Kitamura K.
Plasma lipids and apolipoproteins as discriminators for presence and severity of angiographically defined coronary artery disease
Atherosclerosis 1983; 49: 1-7
64. Olbricht C. J.
Pathophysiologie und Therapie von Lipidstoffwechselstörungen bei Nierenerkrankungen
Klin Wochenschr 1991; 69(11): 455-462
65. Pollock C. A., Mahony J. F., Ong C. S. et al.
Hyperlipidemia in renal transplant recipients: Does it matter and can we treat it?
Transplant Proc 1995; 27(3): 2152-2153
66. Ponticelli C., Barbi G. L., Cantaluppi A.
Lipid disorders in renal transplant recipients
Nephron 1978; 20: 189-195
67. Pschyrembel - Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage
Walter de Gruyter Berlin New York 1994
68. Raine A. E. G., Margreiter R., Brunner F. P. et al.
Report on management of renal failure in Europe
Nephrol Dial Transplant 1992; Suppl. 2: 7-35
69. Riesen W. F., Mordasini R.
Hyperlipidemia in renal failure: Phenotypes and pathogenetic mechanisms
Contr Nephrol 1984; 41: 312-320

6: Literaturverzeichnis

70. Scanu A. M.
Physiopathology of plasma lipoprotein metabolism
Kidney Int 1991; 39(*Suppl. 31*): S3-S7
71. Scanu A. M., Fiess G. M.
Lipoprotein (a) - heterogeneity and biological relevance
J Clin Invest 1990; 85: 1709-1715
72. Schmitz G., Lackner K. J.
Lipid-lowering therapy - implications for the prevention of atherosclerosis
Basic Res Cardiol 1994; 89(*Suppl. 1*): 185-198
73. Schwandt P., Richter W. O.
Handbuch der Fettstoffwechselstörungen
Schattauer Verlag Stuttgart New York 1995
74. Segarra A., Chacon P., Martin M. et al.
Serum lipoprotein (a) levels in patients with chronic renal failure - evolution after renal transplantation and relationship with other parameters of lipoprotein metabolism: a prospective study
Nephron 1995; 69(*1*): 9-13
75. Sirtl C., Jesch F.
Anästhesiologisches Notizbuch, 3. Auflage
Wiss. Verl.-Abtlg. Abbott GmbH Wiesbaden
76. Steinmetz A., Utermann G.
Lipoprotein (a) als Risikofaktor für Arteriosklerose
Internist 1992; 33: 24-30

6: Literaturverzeichnis

77. Surdacki A., Wieczorek-Surdacka E., Sulowicz W., Dubiel J. S.
Effect of having a functioning cadaveric renal transplant on cardiovascular mortality risk in patients on renal replacement therapy
Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 1218-1223
78. Sutherland W. H., Corboy J., Walker R.J. et al.
Cell cholesterol transport to plasma in blood from patients with renal failure or a kidney transplant
Nephrol Dial Transplant 1995; 10(3): 358-365
79. Telci A., Salmayenli N., Aydin A. E. et al.
Serum lipids and apolipoprotein concentrations and plasma fibronectin concentrations in renal transplant patients
Eur J Clin Chem Biochem 1992; 30(12): 847-850
80. The Lipid Research Clinics Program Epidemiology Committee
Plasma lipid distributions in selected North American populations: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study
Circulation 1979; 60(2): 427-439
81. Traindl O., Reading S., Franz M. et al.
Treatment of hyperlipidemic kidney graft recipients with Lovastatin: Effect on LDL-cholesterol and Lipoprotein (a)
Nephron 1992; 62: 394-398
82. Tribble D. L.
Lipoprotein oxidation in dyslipidemia: Insights into general mechanisms affecting lipoprotein oxidative behavior
Curr Opin Lipidol 1995; 6(4): 196-208
83. Utermann G.
The mysteries of Lipoprotein (a)
Science 1989; 246: 904-910

6: Literaturverzeichnis

84. Vathsala A., Weinberg R. B., Schoenberg L. et al.
Lipid abnormalities in cyclosporine-prednisone-treated renal transplant recipients
Transplantation 1989; 48(1): 37-43
85. Walden C. C., Hegele R. A.
Apolipoprotein E in Hyperlipidemia
Ann Intern Med 1994; 120(12): 1026-1036
86. Wanner C., Bartens W., Galle J.
Clinical utility of antilipidemic therapies in chronic renal allograft failure
Kidney Int 1995; 48(Suppl. 52): S60-S62
87. Wanner C., Frommherz K., Hörl W. H.
Hyperlipoproteinemia in chronic renal failure: pathophysiological and therapeutic aspects
Cardiology 1991; 78(3): 202-217
88. Webb A. T., Plant M., Reaveley D. A. et al.
Lipid and lipoprotein (a) concentrations in renal transplant recipients
Nephrol Dial Transplant 1992; 7: 636-641
89. Wheeler D. C., Morgan R., Thomas D. M. et al.
Factors influencing plasma lipid profiles including Lipoprotein (a) concentrations in renal transplant recipients
Transpl Int 1996; 9: 221-226
90. Wissing K. M., Abramowicz D., Broeders N. et al.
Hypercholesterolemia is associated with increased kidney graft loss caused by chronic rejection in male patients with previous acute rejection
Transplantation 2000; 70(3): 464-472

6: Literaturverzeichnis

91. Wüthrich R. P.
Nierentransplantation, 2. Auflage
Springer Verlag 1995

7. Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich, die vorliegende Dissertationsarbeit selbst und ohne die Hilfe Dritter verfasst zu haben.

Sie stellt keine Kopie anderer Arbeiten dar.

Sämtliche benutzten Hilfsmittel sowie Literaturzitate sind von mir in dieser Arbeit vollständig angegeben worden.

Uta Späth

Berlin, den 31. Juli 2002

8. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Uta Späth
Geburtsname: Dietze
Geburtsdatum: 29.01.1973
Geburtsort: Dresden
Anschrift: Köhlerstr. 31,
12205 Berlin
Familienstand: verheiratet seit 5. Juli 1996 mit Dipl.-Ing. F. Späth,
Sohn Tilman F.
Eltern: Dr. G. Dietze, Internistin
H. Dietze, Mikrobiologe

Bildungsweg:

1979 - 1991 Schulbesuch in Stendal, Abschluss:
Allgemeine Hochschulreife
1992 - 1999 Medizinstudium an der Humboldt-Universität
zu Berlin
1995 I. Staatsexamen
1998 II. Staatsexamen
1999 III. Staatsexamen

Berufstätigkeit:

1999 - 2000 Augenabteilung des Krankenhauses Neukölln Berlin,
beschäftigt als Ärztin im Praktikum
seit 01/2001 Augenabteilung des Vivantes Klinikums Neukölln
Berlin, beschäftigt als Assistenzärztin