

Untersuchung der Nierenfunktion bei herztransplantierten Kindern

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Frey, Monika
aus Baiersbronn-Röt

Gießen 2009

Aus dem Medizinischen Zentrum für Kinderheilkunde
Abteilung Kinderkardiologie
Leiter: Prof. Dr. D. Schranz
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH
Standort Gießen

Gutachter: PD Dr. Jürgen Bauer

Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang Weidner

Tag der Disputation: 19.07.2010

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1 Einleitung	5
1.1 Historische Entwicklung der Herztransplantation	5
1.2 Charakterisierung des Cyclosporin A	8
2 Patienten und Methoden	11
2.1 Patientenkollektiv	11
2.2 Präoperative Situation	12
2.3 Therapieschema zur Immunsuppression	13
2.4 Datensammlung	14
2.5 Labormethoden	15
2.6 Verwendete Normwerte	17
2.7 Statistik.....	20
3 Ergebnisse	21
3.1 Nierenwerte in der Gesamtgruppe	21
3.1.1 Elektrolyte.....	21
3.1.2 Eiweiß.....	25
3.1.3 Kreatinin im Serum	29
3.1.4 Harnstoff und Harnsäure im Serum	30
3.1.5 TRP und TmP/GFR.....	31
3.1.6 Glomeruläre Filtrationsrate GFR	31
3.2 Nierenwerte im Vergleich	34
3.2.1 Postoperative Situation.....	34
3.2.2 Präoperative Situation	38
3.2.3 Zeit nach Transplantation	41
3.2.4 Nierenfunktion zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (frühe Längsschnittuntersuchung).....	51
3.2.5 Späte Längsschnittuntersuchung.....	57
3.3 Sonographische Untersuchung der Nieren.....	70
4 Diskussion	72
4.1 Nierenwerte in der Gesamtgruppe	72
4.1.1 Serumelektrolyte	72
4.1.2 Urinelektrolyte	74
4.1.3 Eiweiß.....	78
4.1.4 Harnsäure.....	82

4.1.5	Harnstoff.....	83
4.1.6	Kreatinin und GFR.....	84
4.2	Nierenwerte im Vergleich.....	90
4.2.1	Postoperative Situation.....	90
4.2.2	Präoperative Situation.....	93
4.2.3	Zeit nach Transplantation.....	97
4.2.4	Nierenfunktion zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (frühe Längsschnittuntersuchung).....	101
4.2.5	Späte Längsschnittuntersuchung.....	103
5	Zusammenfassung.....	106
6	Literaturverzeichnis.....	111
7	Anhang.....	120
7.1	Danksagung.....	120
7.2	Erklärung.....	120

1 Einleitung

Die Herztransplantation ist ein 1967 erstmals am Menschen angewandtes Verfahren zur Therapie von Herzerkrankungen im Endstadium. Seither wurde diese Therapieoption in vielen Zentren weltweit angewandt und weiterentwickelt. Trotz zunehmender Erfahrung mit der Methode treten noch immer neue Schwierigkeiten und Folgeprobleme auf.

So haben schon frühe Untersuchungen ergeben, dass auch das transplantierte Herz, wie andere solide Organe, eine Immunantwort mit Bildung von Antikörpern und sensibilisierten T-Lymphozyten im Empfängerorganismus hervorruft, aus der ohne entsprechende Behandlung die Zerstörung des Transplantats resultiert. Histologische Untersuchungen solcher akut abgestoßener Organe zeigten charakteristische Merkmale: Nekrose, zelluläre Infiltration, interstitielle Hämorrhagie und Ödem. Die akute Transplantatabstoßung wurde üblicherweise mit möglichst großer Übereinstimmung in der Histokompatibilität von Spender- und Empfängerorganismus, mit Induktion von spezifischer Toleranz für die Histokompatibilitätsantigene und mit Verminderung der Immunantwort mittels immunsuppressiver Therapie zu vermeiden versucht. Insbesondere die medikamentöse Beeinflussung des Immunsystems des Empfängers wurde weiter erforscht. Mit Cyclosporin A (CSA) ist seit 1980 ein kompetentes Medikament in die Klinik eingeführt, das nicht das Immunsystem insgesamt schädigt, sondern nur essentielle Reaktionsschritte der Immunantwort unterbricht. Dadurch bleibt das Ausmaß der Immunsuppression besser steuerbar.

Die Langzeittherapie mit Immunsuppressiva birgt aber eine Reihe von Nebenwirkungen in sich, die zum Teil noch gar nicht bekannt oder absehbar sind. Bei Erwachsenen sind in den verschiedenen Transplantationszentren schon sehr viele Studien durchgeführt worden, um die verschiedenen Probleme näher zu untersuchen und Vorgehensweisen zu verbessern, v.a. an nierentransplantierten, aber auch an herz- und lebertransplantierten Patienten. Für Kinder liegen bisher wesentlich weniger Untersuchungen vor, was auch mit der deutlich geringeren Zahl der durchgeführten Transplantationen und dem späteren Beginn von Herztransplantationen bei Kindern zusammenhängt.

1.1 Historische Entwicklung der Herztransplantation

Die Idee, ein nicht funktionsfähiges Organ durch ein „neues“ Organ zu ersetzen, ist schon sehr alt. Für das Herz wurde der erste Versuch einer Transplantation 1905 von Carrel und Guthrie [1] unternommen, die einem Hund ein Spenderherz als heterotope Transplantation am

Hals einpflanzen. Diese Lokalisation ist im übrigen auch heute noch ein in Tierversuchen gängiges Verfahren, da so der Zugang zum Transplantat für verschiedene Untersuchungen recht einfach möglich ist.

Als in den 50er-Jahren die Entwicklung auf dem Gebiet der Herzchirurgie rasante Fortschritte machte, ergaben sich auch für die Herztransplantation neue Möglichkeiten. In Russland gelang Demikhov [2] eine thorakale heterotope Herztransplantation bei einem Hund, mit der er zeigen konnte, dass das transplantierte Herz in der Lage ist, den Kreislauf des Tieres selbständig aufrechtzuerhalten.

Auch Fortschritte in der technischen Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine waren Voraussetzung für die Weiterentwicklung der Transplantationschirurgie.

1960 führten Shumway und Lower [3] erfolgreich orthotope Transplantationen von Hundeherzen durch, wobei u.a. die Bedeutung der Hypothermie für die bessere Erhaltung des Spenderorgans deutlich wurde, die dann die Voraussetzung für den Transport von Spenderorganen über längere Strecken und somit die Zusammenarbeit zwischen mehreren Kliniken darstellte.

Die erste Herztransplantation am Menschen war 1964 (in Ermangelung eines menschlichen Spenderherzens) die Übertragung eines Schimpansenherzens auf einen 68-jährigen Mann mit Linksherzversagen durch James Hardy und Kollegen [4]. Zwar verstarb der Patient kurz darauf an Herzversagen, da das kleinere Schimpansenherz die große Nachlast nicht bewältigen konnte, doch diese Transplantation zeigte die klinische Machbarkeit und auch die Möglichkeit der Nutzung spezieisfremder Organe und war so von großem Interesse.

Wenige Jahre später, im Dezember 1967, folgte die erste orthotope Herztransplantation eines Allografts beim Menschen, durchgeführt von Christian Barnard [5] in Kapstadt. Der Patient überlebte nur 18 Tage, die Todesursache war eine Pneumonie. Einige Tage später gelang Adrian Kantrowitz [6] die Transplantation des Herzens eines anenzephalen Babys auf einen zweieinhalb Wochen alten Säugling mit Ebstein-Anomalie, der allerdings 6 Stunden später verstarb. Auch ein erwachsener Transplantatempfänger überlebte die Operation nur 10 Stunden. Trotzdem erweckten diese Fälle starkes Interesse (allerdings wurden auch viele kritische Stimmen laut) und in 1968 wurden in mehr als 60 Zentren mehr als 100 Herztransplantationen, meist mit nur mäßigem Erfolg, durchgeführt. Auch die erste Herzlungentransplantation durch Cooley et al [7] 1968 verlief erfolglos.

Als Hauptprobleme erwiesen sich Abstoßung wegen mangelhafter Immunsuppression und inadäquate Methoden zur Feststellung einer Abstoßungsreaktion, weswegen die Aktivitäten um die Herztransplantation allmählich wieder nachließen [8]. Interessanterweise war genau das Problem der Abstoßung schon im 14. Jahrhundert durch Gasparo Tagliacozzi als Gegenargument gegen Transplantationen angeführt worden [9], er bezeichnete es damals als

„force and power“ des Individuums.

Anfängliche Versuche der pharmakologischen Beeinflussung der Immunantwort des Transplantatempfängers mit 6-Mercaptopurin, Methotrexat und später Azathioprin waren noch nicht zufriedenstellend. Kombinationstherapien von Azathioprin und Corticosteroiden sowie teilweise Antithymozyten-Globulin (ATG) waren wegen einer Vielzahl von Kontraindikationen für viele Patienten nicht anwendbar, was diese von vorneherein von einer Transplantation ausschloss [10].

Erst mit der Entdeckung des Cyclosporin A als potentem Immunsuppressivum durch Borel [11, 12] in den Jahren 1970 bis 1980 und der Entwicklung einer Methode, perkutan transvenös endomyokardiale Biopsien zu gewinnen, um Abstoßungsreaktionen zu diagnostizieren, gab es erneut verstärktes Interesse an der Herztransplantation und viele Zentren nahmen die Arbeit wieder auf.

1984 implantierte Bailey [13] einem Neugeborenen mit hypoplastischem Linksherzsyndrom das Herz eines Pavians. Es war die erste Xenografttransplantation, bei der Cyclosporin als Immunsuppressivum verwendet wurde. Obwohl die ABO-Blutgruppen von Spender und Empfänger nicht übereinstimmten, überlebte „Baby Fae“ 21 Tage, bis das Spenderherz abgestoßen wurde.

Vor allem bei Erwachsenen wurden zahlreiche Transplantationen durchgeführt, die Zahl der Herztransplantationen bei Kindern nahm jedoch nur sehr langsam zu. Zu Beginn wurden nur ältere Kinder transplantiert. Der jüngste Transplantatempfänger war 1984 ein 8 Monate altes Mädchen, das sich anschließend normal entwickelte [8]. Seither wird auch bei pädiatrischen Patienten die Herztransplantation als zunehmend anerkannte Therapie von kindlichen Herzfehlern im Endstadium an vielen Zentren weltweit durchgeführt. Vor allem Säuglinge in den ersten zwölf Lebensmonaten werden transplantiert. Die Überlebensraten der pädiatrischen Patienten liegen noch unter denen bei Erwachsenen. Die Entwicklung der Kinder und ihre Lebensqualität sind als weitgehend normal anzusehen.

Ursachen für die verzögerte Etablierung der orthotopen Herztransplantation bei Kindern sind unter anderem ein begrenzter Spenderpool, das Fehlen überzeugender Daten bezüglich der Erhaltung des Myokards bei Neugeborenenherzen, die nicht absehbaren Langzeitauswirkungen der Immunsuppression sowie ethische Einwände [14].

Trotz insgesamt beachtlicher Fortschritte der Transplantationsmedizin bleiben weiterhin viele Fragen offen, gerade auch bezüglich der Langzeitprognose von kindlichen Transplantatempfängern. Viele Faktoren müssen hierbei berücksichtigt werden, als Beispiele seien die Problematik lebenslanger Immunsuppression (Medikamentennebenwirkungen, Infektionsrisiko, Entwicklung von Malignomen,...), das Abstoßungsrisiko, die Entwicklung von atherosklerotischen Veränderungen am transplantierten Herz und nicht zuletzt psychische

und gesellschaftliche Probleme genannt.

Auf eine Komplikation, die sich recht häufig im Rahmen der Transplantation ergibt, über die jedoch in Bezug auf pädiatrische Patienten noch wenig Studien veröffentlicht wurden, soll im Folgenden näher eingegangen werden: Die Auswirkungen der Immunsuppression auf die Nierenfunktion der herztransplantierten Kinder, beschrieben am Patientenkollektiv des Kinderherzzentrums Gießen.

In verschiedenen Studien und Veröffentlichungen wurde bisher vor allem für Erwachsene gezeigt, dass sich die Nierenfunktion im Rahmen einer Organtransplantation (sowohl Nieren-, Knochenmark- als auch Herztransplantation) mit all ihren Konsequenzen im Laufe der Jahre nach Transplantation häufig zunehmend verschlechtert. Beschrieben wurden die verschiedenen Verläufe des Nierenversagens: akut, subakut oder chronisch, zum Teil wurden herztransplantierte Patienten dialysepflichtig und mussten für eine Nierentransplantation angemeldet werden. Als Ursachen hierfür werden unterschiedliche Faktoren und ein Zusammenwirken dieser diskutiert. Einen viel beachteten, aber nicht endgültig geklärten Einfluss haben die zur Immunsuppression eingesetzten Calcineurininhibitoren (wie Cyclosporin A und Tacrolimus). Zu Beeinträchtigungen der Nierenfunktion kann es außerdem im Rahmen der Operation kommen, z.B. durch verminderte Nierenperfusion während der Zeit an der Herz-Lungen-Maschine. Aber auch eine schon präoperativ über mehr oder weniger lange Zeit eingeschränkte Herzfunktion aufgrund der Grunderkrankung und andere nephrotoxische Medikamente können für die Nierenschädigung verantwortlich gemacht werden. Auch bei pädiatrischen Patienten können alle diese Einflussfaktoren vorliegen. Die Langzeitauswirkungen auf die kindliche Niere bleiben noch abzuwarten. Der erste am Kinderherzzentrum Gießen herztransplantierte Patient war zum Untersuchungszeitpunkt 12 Jahre alt (er wurde im Alter von 22 Monaten transplantiert), bei der weiter zunehmenden Lebenserwartung von Transplantatempfängern, die bei Kindern ja noch größer als bei Erwachsenen sein kann, gilt es Langzeitschäden über Jahrzehnte zu vermeiden.

Ein wichtiger Ansatzpunkt hierbei ist die lebenslange Therapie mit immunsuppressiven Medikamenten, unter denen Cyclosporin A und Tacrolimus in Bezug auf die Schädigung der Nierenfunktion an erster Stelle genannt werden müssen.

1.2 Charakterisierung des Cyclosporin A

Die Entdeckung der immunsuppressiven Wirkung des Cyclosporin A und seine Einführung in die klinische Anwendung 1980 hat das Gebiet der Organtransplantation revolutioniert.

Cyclosporin A ist ein aus dem Pilz *Tolypocladium inflatum* Gams extrahiertes lipophiles zyklisches Peptid aus elf Aminosäuren [15]. Es wird in der Leber metabolisiert und zu mehr als 90 % über die Leber ausgeschieden. Nur weniger als 10 % der Ausscheidung erfolgen renal [16].

Wirkungsmechanismus [15, 17]:

Die exakte immunologische Wirkungsweise des Cyclosporin A ist noch nicht endgültig geklärt. Cyclosporin hemmt reversibel T-Zell-vermittelte Alloimmun- und Autoimmunantworten, indem es die Produktion und Sekretion des Helferzellfaktors Interleukin 2 und anderer Lymphokine hemmt. Es beeinflusst weitgehend selektiv die T-Lymphozyten in Form von Hemmung der Aktivität von T-Helferzellen und zytotoxischen T-Zellen und Verstärkung der T-Suppressorzellaktivität. Außerdem reduziert Cyclosporin die Zahl der Thymozyten und bricht die T-Zell-Reifung im Thymus ab. Dies geschieht sowohl direkt über T-Zell-Rezeptoren als auch indirekt über Hemmung der Lymphokinproduktion. Auf die B-Zell-, Makrophagen- und Granulozytenfunktion hat Cyclosporin A keine direkte Wirkung, was bedeutet, dass Cyclosporin A nicht gegen die nicht-T-Zell-vermittelte Abstoßung wirksam ist.

Nebenwirkungen [16, 18]:

Die häufigste Nebenwirkung des Cyclosporin A ist der dosisabhängige und reversible Anstieg von Serumkreatinin und -harnstoff, der aber auf Dosisreduktion anspricht. Bei Langzeittherapie kann es zur interstitiellen Nierenfibrose kommen. Weitere unerwünschte Wirkungen sind der dosisabhängige und reversible Anstieg von Bilirubin und Leberenzymen im Serum, Hypertrichosis, Gingivitis hypertrophicans, Tremor, Müdigkeit, gastrointestinale Beschwerden (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall), Parästhesien, arterielle Hypertonie (die vor allem bei herztransplantierten Patienten auftritt). Zu den selteneren Nebenwirkungen des Cyclosporin A gehören Kopfschmerz, Akne, Hautausschlag, Hyperglykämien, Anämie, Hyperurikämie, Gewichtszunahme, Gesichtssödeme, Magenulzera, Konvulsionen, reversible Dysmenorrhoe oder Amenorrhoe, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Muskelschwäche, Malignome und lymphoproliferative Störungen (teils benigne und reversibel).

Die Nephrotoxizität von Cyclosporin A wurde erst bei der klinischen Erprobung der Substanz entdeckt, da die untersuchten Versuchstiere nicht in gleichem Maße empfänglich sind wie der Mensch [16]. Wegen fehlender gut geeigneter Tiermodelle sind auch die Kenntnisse über pathophysiologische Grundlagen der Nephrotoxizität begrenzt. Nach der Klinik unterscheidet man drei Formen:

- Akute Nephrotoxizität: dies kommt bei Patienten ohne wesentliche vorhergehende Nierenschädigung in den ersten sieben Tagen nach Therapiebeginn vor und ist durch

einen Anstieg der Retentionswerte unter hohen Cyclosporin-Blutspiegeln gekennzeichnet (Überdosierungsfolge). Unter Dosisreduktion tritt schnell Besserung ein. Durch blutspiegelorientierte Therapieführung ist diese Komplikation vermeidbar.

- Interaktive Nephrotoxizität: Cyclosporin und andere (potentiell) nephrotoxische Faktoren addieren bzw. potenzieren sich in ihrer nephrotoxischen Wirkung, auch schon bei wesentlich niedrigeren Blutspiegeln. Ursache hierfür ist vermutlich eine erhöhte Suszeptibilität des vorgeschädigten Tubulussystems, wobei der Vorschädigung wiederum mehrere Ursachen wie Medikamente (Aminoglykoside, Amphotericin B, nichtsteroidale Antiphlogistika etc.), Infektionen oder Ischämie im Rahmen der Vorerkrankung oder intraoperativ zugrunde liegen können. Diese Schädigungsmechanismen bedingen einen Circulus vitiosus, da die stärker geschädigte Niere mehr und mehr empfindlich auf das weiter zugeführte Cyclosporin reagiert. Bei einigen Patienten kann dies deshalb im Laufe der Jahre zu chronischer Nierenschädigung führen.
- Chronische Nephrotoxizität: Unter langdauernder Cyclosporin-Behandlung entwickelt sich bei fast allen Patienten eine Reduktion der Nierenfunktion um ungefähr 20 %, die sich aber nach Absetzen der Therapie meist normalisiert. Bei manchen Patienten (10 – 15 % der blutspiegelorientiert Therapierten) entsteht eine progrediente Verschlechterung der Nierenfunktion, deren Progressionstendenz trotz massiver Dosisreduktion häufig nicht aufgehalten werden kann. Morphologisch handelt es sich bei der chronischen Form um eine interstitielle renale Fibrose mit chronischen Gefäßveränderungen.

Angaben zu dem im Kinderherzzentrum Gießen verwendeten Protokoll zur Immunsuppression sind im folgenden Abschnitt „Patienten und Methoden“ genauer aufgeführt.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass der derzeitige empirische Ansatz einem schmalen Weg zwischen effektiver Immunsuppression und Medikamententoxizität folgt. Es werden empirische Kombinationen von Immunsuppressiva verwandt, um die therapeutische Wirkung zu verbessern und die toxischen Wirkungen zu reduzieren.

Die vorliegende Untersuchung hat zum Ziel, die Nierenfunktion bei einem Kollektiv von 49 herztransplantierten Kindern des Kinderherzzentrums Gießen zu beschreiben. Es soll versucht werden, ursächliche Voraussetzungen (wie z.B. die präoperative Situation der Patienten während der Wartezeit auf die Herztransplantation oder die Schwere der Situation peri- und früh postoperativ), die auf die Entwicklung der Nierenfunktion Einfluss nehmen, herauszuarbeiten und Langzeitverläufe darzustellen.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Diese Studie umfasst 64 Kinder, bei denen im Zeitraum zwischen Juni 1988 und Juli 1998 am Kinderherzzentrum Gießen eine Herztransplantation durchgeführt wurde. Bei allen Eingriffen handelte es sich um eine orthotope Transplantation von kindlichen Spenderherzen. Als Hauptgründe für die Transplantation sind das hypoplastische Linksherzsyndrom (36 Patienten, entsprechend 56,25 %) sowie die dilatative Kardiomyopathie (18 Patienten, entsprechend 28,13 %) zu nennen. Einige Kinder litten an Endokardfibroelastose mit hochgradiger linksventrikulärer Funktionsstörung und Aortenstenose, univentrikulärem Herz, Transposition der großen Arterien oder einer Kombination mit zusätzlichen Herzfehlern.

Viele Kinder wurden schon bald nach der Geburt zur Transplantation angemeldet, der jüngste Patient war bei seiner Anmeldung gerade einen Tag, der älteste 15 Jahre alt (Mittelwert 526 Tage). Bei Transplantation war der jüngste Patient 2 Tage alt, der älteste 15,6 Jahre (Mittelwert 579 Tage). Die Wartezeit bis zur Transplantation betrug zwischen 0 und 361 Tagen (Mittelwert 53 Tage). Da insgesamt wenig Spenderorgane zur Verfügung stehen und eine sorgfältige Auswahl des passenden Organs stattfinden muss, wurden diese teilweise recht langen Wartezeiten in Kauf genommen.

Auch aufgrund der unterschiedlichen Altersverteilung der Patienten schwankten die Körpergewichte der Transplantatempfänger zwischen minimal 2700 g und maximal 50,0 kg (Mittelwert 8,03 kg), wobei nur 8 der 64 Kinder bei Transplantation schwerer als 10 kg waren. Die Körpergewichte von Spender und Empfänger entsprachen einer Spender/Empfänger-Ratio von 0,6 – 3,0, was in Einzelfällen aufgrund des zu großen Spenderherzens bei relativ zu kleinem Empfängerthorax postoperativ einige Tage Intensivtherapie mit offenem Thorax notwendig machte.

Ein Hauptproblem nach Transplantation ist die Abstoßung des Transplantats. Im beschriebenen Kollektiv kam es insgesamt zu 59 Episoden einer Abstoßung bei 39 Patienten (61 %). Die Diagnosestellung wurde vor allem von der Klinik bestimmt (Verschlechterung des Allgemeinzustands, Trinkschwäche, Blässe, Schwitzen, Herzfrequenzänderungen u.a.), außerdem von EKG, Echokardiographie und Indium-111-Antimyosin-Szintigraphie. Zur definitiven Diagnosesicherung wurde die Myokardbiopsie oder die Rückbildung der Symptomatik unter einer Abstoßungstherapie verwendet. Da im Säuglingsalter die Myokardbiopsie eine recht invasive Diagnostik darstellt, wurde besonders in diesem Alter die Indikation sehr streng gestellt. Abstoßungen traten vor allem in den ersten acht Wochen nach der Transplantation auf. Nach Diagnosestellung einer zellulären Abstoßung wurde eine

Therapie mit Prednison ausschleichend über 5 Tage eingeleitet. Bei Nichtansprechen innerhalb der ersten 12 Stunden wurde zusätzlich ATG (Antithymozyten-Globulin) oder ALG (Antilymphozytenglobulin) verabreicht. Seltener trat eine humorale Abstoßung auf, dies war nur bei Neugeborenen der Fall. Diese wurde mittels Prednisongabe und Erhöhung der Cyclosporin- und Azathiopridosen behandelt. Bei einem Patienten wurde zusätzlich die Gabe von Cyclophosphamid und zweimalige Plasmapherese notwendig, bei einem anderen Patienten wurde bei fehlender Besserung über 3 Monate Methotrexat eingesetzt.

14 (21,9 %) Patienten verstarben bis dato nach der Transplantation, davon 5 an therapierefraktärem Rechtsherzversagen und 6 an einer Abstoßungsreaktion. Jeweils ein Kind erlag einer Lungenembolie, einer Infektion bzw. Multiorganversagen. Die Todesfälle traten größtenteils innerhalb der ersten Stunden oder Tage nach Transplantation auf. Ein Patient verstarb nach 6 Monaten, ein Patient nach einem Jahr sowie ein Patient 4 Jahre nach der Transplantation.

Die Spenderorgane stammten aus ganz Europa und wurden über Eurotransplant in Leiden/Niederlande vermittelt. Durch teilweise längere Transportwege lagen die Ischämiezeiten zwischen 80 und 403 Minuten (Mittelwert 237 Minuten).

Die Untersuchung der Nierenfunktion im Rahmen dieser Studie konnte bei 49 der im genannten Zeitraum transplantierten 64 Patienten durchgeführt werden, da 14 Patienten verstorben waren und ein Patient nicht regelmäßig nachverfolgt werden konnte. Diagnosen, Alters- und Gewichtsverteilung sowie Wartezeiten und Ischämiezeiten in der untersuchten Subpopulation entsprachen prozentual den für die Gesamtpopulation der Transplantierten angegebenen Werten.

2.2 Präoperative Situation

Aufgrund von angeborenen Herzfehlern, die ohne intensivmedizinische Therapie oft nicht mit dem Überleben vereinbar sind, verbrachten viele Kinder die Wartezeit auf die Transplantation im Krankenhaus (z.T. in Gießen, z.T. in anderen Kinderkliniken). Dies war vor allem für Neugeborene wegen der Notwendigkeit einer kontinuierlichen Prostaglandin-Therapie bei duktusabhängigem Vitium der Fall.

Durch Auswertung der Krankenakten von stationären Aufenthalten während der präoperativen Zeit wurde der Zustand der Patienten retrospektiv analysiert. Dabei kam der Katecholaminabhängigkeit während der Wartezeit auf die Transplantation, der Notwendigkeit einer präoperativ längerfristigen oder kontinuierlichen Diuretikatherapie,

Beatmungspflichtigkeit, eventuellen Komplikationen wie kardialer Dekompensation und Reanimationspflichtigkeit oder Notwendigkeit der Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems besondere Bedeutung zu.

2.3 Therapieschema zur Immunsuppression

Zur Immunsuppression fand bei dem untersuchten Patientenkollektiv eine Kombination von Cyclosporin A, Azathioprin und Prednison Anwendung.

Die im Kinderherzzentrum Gießen transplantierten Kinder erhielten, sobald ein passendes Spenderorgan gefunden war, einige Stunden präoperativ 5 mg/kgKG Cyclosporin A und 1 mg/kgKG Azathioprin oral. Die erste Dosis Prednison (10 mg/kgKG i.v.) wurde intraoperativ gegeben, kurz bevor das transplantierte Herz an den Empfängerkreislauf angeschlossen wurde.

Postoperativ wurde zunächst eine Kombinationstherapie aus den drei Immunsuppressiva Cyclosporin A, Azathioprin und Prednison durchgeführt. In den ersten Tagen wurde Cyclosporin A als Dauertropfinfusion mit einer Menge von 1 – 2 mg/kgKG/h gegeben, wobei meist schon am vierten Tag auf die orale Darreichungsform als 10 – 20 mg/kgKG/d p.o. in drei Einzeldosen übergegangen werden konnte. Auch die übrigen Medikamente wurden sobald wie möglich als orale Medikation verabreicht. Die Prednisondosis (initial 3 mg/kgKG/d) wurde schon in den ersten postoperativen Tagen langsam reduziert und über die nächsten Monate vollständig ausgeschlichen. Dies konnte bei Säuglingen innerhalb der ersten drei Monate postoperativ erreicht werden, bei älteren Kindern gelang es innerhalb des ersten Jahres.

Azathioprin, früh postoperativ mit 1 mg/kgKG/d i.v. in 1 – 2 Einzeldosen (ED) gegeben, dann mit 2 mg/kgKG/d p.o. in 1 ED spät postoperativ fortgeführt, wurde nur bei einigen Patienten nach einem Jahr abgesetzt, die innerhalb der ersten sechs Lebenswochen transplantiert wurden. Bei ihnen wurde die Immunsuppression als Cyclosporin-Monotherapie weitergeführt. Alle anderen Patienten wurden mit durchschnittlich 1 mg/kgKG/d Azathioprin p.o. weiterbehandelt.

Die Dosierung des Cyclosporin A wurde in den ersten sechs Monaten nach Transplantation auf einen Talspiegel („trough blood level“, d.h. Bestimmung vor nächster Anwendung) von 200 – 300 ng/ml eingestellt, was mittleren Cyclosporin-Dosen von 8 – 10 mg/kgKG/Tag entsprach. Die angestrebten Talspiegel wurden ein halbes Jahr nach Transplantation auf 150 ng/ml und nach einem Jahr auf 100 ng/ml gesenkt, entsprechend 5 – 10 mg/kgKG/d in 2 – 3 Einzeldosen.

In einigen Fällen musste die Cyclosporin-Gabe postoperativ aufgeschoben werden, bis sich

die Nierenfunktion auf Kreatininwerte < 2 mg/dl stabilisiert hatte. Patienten, die nur eine unzureichende Urin-Ausscheidung aufwiesen oder schon zuvor Zeichen der Niereninsuffizienz hatten, bekamen Cyclosporin A in einer niedrigeren Dosierung.

Bei einzelnen Patienten wurde zeitweise eine Immunsuppression mit Tacrolimus anstelle des Cyclosporin A durchgeführt, z.B. bei Nebenwirkungen unter Cyclosporin A wie Cephalgien und Akne oder Zahnfleischwucherungen. Dies wurde nicht in die Berechnungen einbezogen, da es insgesamt nur eine sehr geringe Zahl der Patienten betraf und auch hier entweder nur eine sehr kurzzeitige Unterbrechung der Cyclosporin-Therapie zur Folge hatte oder außerhalb des für die Untersuchung relevanten Zeitrahmens stattfand.

2.4 Datensammlung

Die Daten dieser Untersuchung, die die aktuelle Nierenfunktion der herztransplantierten Kinder beschreiben, wurden zwischen November 1997 und November 1998 bei den vierteljährlichen Routinekontrollen, zu denen die Patienten in der kinderkardiologischen Ambulanz vorgestellt wurden, erhoben. Hierdurch ergaben sich zwangsweise unterschiedliche Zeitabstände zwischen Transplantation und Untersuchungszeitpunkt. Die Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt außerdem in sehr unterschiedlichem Alter (siehe Kapitel 3.2.4 und Tabellen 3.7 und 3.8).

Am Untersuchungstag wurden Blut- und Urinproben gewonnen, die noch am selben Tag im Zentrallabor analysiert wurden. Folgende Werte wurden jeweils aus Blut und Spontanurin bestimmt:

Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium, Phosphat, Magnesium, Gesamtprotein, Albumin, β_2 -Mikroglobulin, Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure. Außerdem wurden eine Cyclosporin-Spiegelbestimmung als Talspiegel durchgeführt sowie aktuelle Größe, Gewicht und Blutdruck der Kinder gemessen.

Von 22 Kindern existierten Daten aus einer Erhebung im März und April 1996, die unter den gleichen Bedingungen gewonnen und in diese Arbeit mit aufgenommen wurden. Außerdem konnten zwischen März und Juni 2006 bei 46 von 49 Patienten der Hauptuntersuchung erneut oben genannte Nierenfunktionsparameter bestimmt werden (siehe Kapitel 3.2.5), sodass ein Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren vorliegt.

Ein Verlauf der Werte zwischen der Erhebung in 1996 und der Hauptuntersuchung 1997/98 wird unten als frühe Längsschnittuntersuchung (Kapitel 3.2.4) beschrieben, es wurden 22 Kinder erfasst. In den Vergleich zwischen Hauptuntersuchung und Nachuntersuchung im Jahr

2006 konnten 46 Kinder eingeschlossen werden, er wird als späte Längsschnittuntersuchung bezeichnet (Kapitel 3.2.5).

Sonographische Untersuchungen der Niere werden in diesem Rahmen ebenfalls beschrieben. Es handelt sich größtenteils um Routinesonographien, die im oben genannten Zeitraum bei den Transplantierten durchgeführt wurden. In Einzelfällen handelt es sich um Kontrollen bei vorbekanntem pathologischem Befund.

Die prä-, peri- und früh postoperative Situation der Kinder wurde retrospektiv anhand der Patientenakte ausgewertet, wobei die Zeit auf der Intensivstation besondere Bedeutung fand.

2.5 Labormethoden

Die Blutproben wurden im Rahmen der Routineuntersuchungen in den entsprechenden Probengefäßen gewonnen. Da die Uringewinnung gerade bei den kleineren Kindern und Säuglingen schwierig ist, wurde auf eine Urinsammlung verzichtet. Stattdessen wurde für alle Analysen Spontanurin verwendet, was in den meisten Fällen der zweite Morgenurin war. Der Urin wurde sofort nach Gewinnung in ein mit 500 µl Tris-Pufferlösung vorbereitetes Röhrchen gegeben und zusammen mit den Blutproben ins Zentrallabor gebracht, wo beides innerhalb weniger Stunden analysiert wurde.

Bei den Laboranalysen fanden die Routine-Meßmethoden Anwendung, die im Folgenden kurz dargestellt werden. Auch die bei der Ergebnisauswertung zugrunde gelegten Normwerte seien in diesem Zusammenhang erwähnt.

Für die Bestimmung der Werte von Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium, Phosphat und Magnesium im Serum und im Urin wurde eine indirekte ionenspezifische Messung am BM Hitachi 917 klinisch-chemischen Analysator (Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim) durchgeführt. Die Messung des Gesamtproteins beruhte auf photometrischer Messung ebenfalls unter Verwendung des BM Hitachi 917 Analysators. Bei der Bestimmung von Albumin im Serum fand die Bromocresol-Grün-Methode Anwendung.

Verlässliche Albuminwerte im Urin können nur aus frischen Proben gemessen werden (mittels Behring Nephelometer Analysator, Dade Behring Marburg GmbH, Marburg), weshalb tiefgekühlte Urinproben nicht verwendet wurden.

Das β_2 -Mikroglobulin Kit (LD Labor Diagnostika, Heiden) ist ein Latex-verstärkter Immunoassay, der als zuverlässige Alternative zu den bisher verwendeten RIAs und EIAs betrachtet werden kann. β_2 -Mikroglobulin wird dabei aus frischem Serum bzw. im

alkalisierten Urin (pH-Wert zwischen 6 und 8 durch Zugabe von Tris-Pufferlösung) quantitativ im nephelometrischen Immunoassay bestimmt. Die Alkalisierung des Urins ist notwendig, weil β_2 -Mikroglobulin im sauren Urin nicht stabil ist und schon nach kurzer Zeit falsch niedrige Werte gemessen würden. Zur Alkalisierung wurden vorbereitete Urinröhrchen mit 500 μ l Tris-Pufferlösung verwendet. Die systemische Gabe von Bikarbonat zur Urinalkalisierung, was von einigen Autoren [19] wegen des bereits in der Blase beginnenden Zerfalls von β_2 -Mikroglobulin empfohlen wird, wurde im Rahmen dieser Untersuchungen als zu invasiv angesehen und war deshalb nicht durchführbar.

Die Messungen von Harnstoff und Harnsäure, sowohl aus Serum als auch aus Urin, wurden mit Hilfe des Analysenautomats BM Hitachi 917 durchgeführt. In beiden Fällen handelt es sich um enzymatische Tests.

Für die Kreatininmessung in Serum und Urin wurde mit der HiCo Kreatinin Jaffé-Methode am BM Hitachi 917 die gebräuchlichste Methode angewandt. Diese Modifikation der Original-Jaffé-Methode nach Bartels et al [20] verfügt über eine höhere Empfindlichkeit und bessere Präzision. Bei diesem kinetischen Test wird das Rate-Blanking verwendet, um Störungen durch Bilirubin zu minimieren.

Der Cyclosporin-Spiegel wurde in unserem Labor grundsätzlich mittels Cyclosporin Monoklonal Assay (Abbott 1998: TDx/TDxFLx Cyclosporin; Abbott GmbH Diagnostika, Wiesbaden-Delkenheim) aus Vollblut bestimmt. Dabei handelt es sich um einen Test beruhend auf dem Prinzip des Fluoreszenzpolarisationsimmunoassays (FPIA).

Die Berechnung der Kreatinin-Clearance als Wert für die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) erfolgte unter Anwendung der Schwartz-Formel [21, 22]:

$$k * \text{Größe} / \text{Plasmakreatinin} \quad [\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2 \text{ KOF}] \quad (\text{Formel 1})$$

k = altersentsprechende Konstante mit k = 0,45 für Neugeborene und Kinder bis 2. Lebensjahr, k = 0,55 für 2. – 12. Lj. und Mädchen bis zum 21. Lj., k = 0,7 für jugendliche Jungen mit beginnender Pubertät (13. – 21. Lj.),

Größe in cm, Plasmakreatinin in mg/dl.

Mit Hilfe der Konstante k wird der Einfluss von Muskelmasse und Alter in die Formel eingebracht.

Zur Berechnung der fraktionellen Exkretion von Natrium (FE_{Na}), Kalium (FE_K) und β_2 -Mikroglobulin (FE_{β_2Mg}) wurde folgende Formel verwendet (am Beispiel der FE_{Na}):

$$FE_{Na} [\%] = (U_{Na} * P_{Krea}) / (P_{Na} * U_{Krea}) * 100 \quad (\text{Formel 2})$$

U_{Na} = Natrium im Urin [mmol/l], P_{Na} = Natrium im Plasma [mmol/l],
 U_{Krea} = Kreatinin im Urin [mg/dl], P_{Krea} = Kreatinin im Plasma [mg/dl]

Die tubuläre Phosphatrückresorption berechnet sich nach folgender Formel:

$$TRP [\%] = 100 * (1 - (Urin_Phosphat / Urin_Kreatinin) * (Serum_Kreatinin / Serum_Phosphat))$$

(Formel 3)

Die Normalwerte sind altersabhängig und liegen für Kinder bei 85 – 97 %, für Erwachsene bei 80 – 95 %.

Anhand der Formel

$$TmP/GFR [\text{mmol/l}] = \text{Serum_Phosphat} - (Urin_Phosphat / Urin_Kreatinin) * \text{Serum_Kreatinin}$$

(Formel 4)

wurde das tubuläre Transportmaximum für Phosphat berechnet [23]. Hierfür werden Normalwerte von 1,2 – 2,6 mmol/l für Kinder von 6 Monaten bis 6 Jahren und von 0,6 – 1,7 mmol/l für Erwachsene angegeben, die Normalwerte sind stark von Alter und Geschlecht abhängig.

2.6 Verwendete Normwerte

Gemessene Werte:

Natrium i.S. 135 – 145 mmol/l

Kalium i.S. NG: 3,6 – 6 mmol/l
 Sgl.: 3,8 – 5,4 mmol/l
 Kinder: 3,4 – 5,4 mmol/l
 Erw.: 3,5 – 5,0 mmol/l

Chlorid i.S. 97 – 108 mmol/l

Calcium i.S.	> 2. Lt.:	2,0 – 2,6 mmol/l	
Phosphor i.S.	NG:	1,6 – 3,1 mmol/l	
	KK:	1,5 – 2,1 mmol/l	
	SK:	0,9 – 1,6 mmol/l	
Magnesium i.S.	Sgl.:	0,66 – 0,95 mmol/l	[24]
	bis 10 Lj.:	0,78 – 0,99 mmol/l	
	Erw.:	0,66 – 0,90 mmol/l	
Protein i.S.	reife NG:	48 – 73 g/l	[24]
	1. – 6. Mon.:	47 – 70 g/l	
	7. – 12. Mon.:	51 – 72 g/l	
	1. – 4. Lj.:	61 – 75 g/l	
	5. – 7. Lj.:	52 – 78 g/l	
	8. – 15. Lj.:	58 – 76 g/l	
	Erw.:	61 – 82 g/l	
i.U.		< 120 mg/l	
Albumin i.S.	FG:	30 – 42 g/l	
	NG:	32 – 48 g/l	
	KK:	40 – 50 g/l	
	SK/Erw.:	35 – 50 g/l	
i.U.		< 20 mg/l	
β_2 -Mikroglobulin i.S.		1,1 – 2,4 mg/l	[25]
	i.U.	< 0,3 mg/l	[26]
Kreatinin i.S.	reifes NG 1. Lw.:	0,5 ± 0,1 mg/dl	[21]
	2 – 8 Wo.:	0,4 ± 0,1 mg/dl	
	8 Wo. – 24 Mon.:	0,4 ± 0,1 mg/dl	
	2 – 10 J.:	0,55 mg/dl	
	11 – 16 J.:	0,7 mg/dl	
	männl. 16 – 20 J.:	0,9 ± 0,2 mg/dl	
	weibl. 16 – 20 J.:	0,7 ± 0,2 mg/dl	

Harnstoff i.S. NG:	14 – 25 mg/dl	[24]
Sgl.:	20 – 30 mg/dl	
KK:	24 – 38 mg/dl	
Kinder:	24 – 40 mg/dl	
Erw. männl.:	18 – 42 mg/dl	
Erw. weibl.:	13 – 35 mg/dl	

Harnsäure i.S. NG:	2,6 – 6,0 mg/dl	[24]
Sgl.:	1,0 – 1,6 mg/dl	
Kinder:	2,0 – 6,0 mg/dl	
Erw. männl.:	3,4 – 8,0 mg/dl	
Erw. weibl.:	2,4 – 6,5 mg/dl	

Berechnete Werte:

FE _{Na}	1,0 ± 0,9 %	[27]
FE _K	5,6 – 16,4 %	[27]
FE _{Mg}	2,7 – 5,9 %	[33]
FE β ₂ -Mikroglobulin	< 0,36 %	[25]

GFR reifes NG 1. Woche:	40,6 ± 14,8 ml/min/1,73 m ² KOF	[21]
reifes NG 2 – 8 Wochen:	65,8 ± 24,8 ml/min/1,73 m ² KOF	
reifes NG > 8 Wochen:	95,7 ± 21,7 ml/min/1,73 m ² KOF	
2 – 12 Jahre:	133 ± 27 ml/min/1,73 m ² KOF	
13 – 21 Jahre männlich:	140 ± 30 ml/min/1,73 m ² KOF	
13 – 21 Jahre weiblich:	126 ± 22 ml/min/1,73 m ² KOF	

Protein/Kreatinin i.U. < 120 mg/g Kreatinin

Albumin/Kreatinin i.U. < 24 mg/g Kreatinin

β₂-Mikroglobulin/Kreatinin i.U. < 0,2 mg/g Kreatinin [26]

Calcium/Kreatinin i.U.	NG:	0,4 mg/mg Kreatinin	[27]
	> 4 Wo.:	0,22 mg/mg Kreatinin	
Phosphat/Kreatinin i.U.		> 0,8 mg/mg Kreatinin	
Tubuläre Phosphatrückresorption (TRP)	Kinder:	85 – 97 %	
	Erw.:	80 – 95 %	
Tubuläres Transportmaximum für Phosphat (TmP/GFR)			[23]
	6 Mon. – 6 J.:	1,2 – 2,6 mmol/l	
	Erw.:	0,6 – 1,7 mmol/l	

Die verwendeten Normwertbereiche wurden größtenteils von den im Zentrallabor der Universitätsklinik Gießen angegebenen Normwerten übernommen. Teilweise wurden auch Werte aus den Angaben von Sitzmann [24] verwendet. Bei von diesen beiden Angaben abweichenden Quellen ist dies in der obigen Auflistung bei dem entsprechenden Parameter vermerkt.

2.7 Statistik

Für den Vergleich von im Weiteren genauer beschriebenen Untergruppen der Studienpopulation wurde der U-Test nach Mann-Whitney für unverbundene Stichproben verwendet. Der Vergleich von Ergebnissen eines Patienten zu zwei verschiedenen Zeitpunkten wurde mittels Wilcoxon-Test, einem nichtparametrischen Test für paarige Stichproben, errechnet. Als Signifikanzschwelle wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ festgelegt. Die Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme der PC-Programme Microsoft Access und Microsoft Excel.

3 Ergebnisse

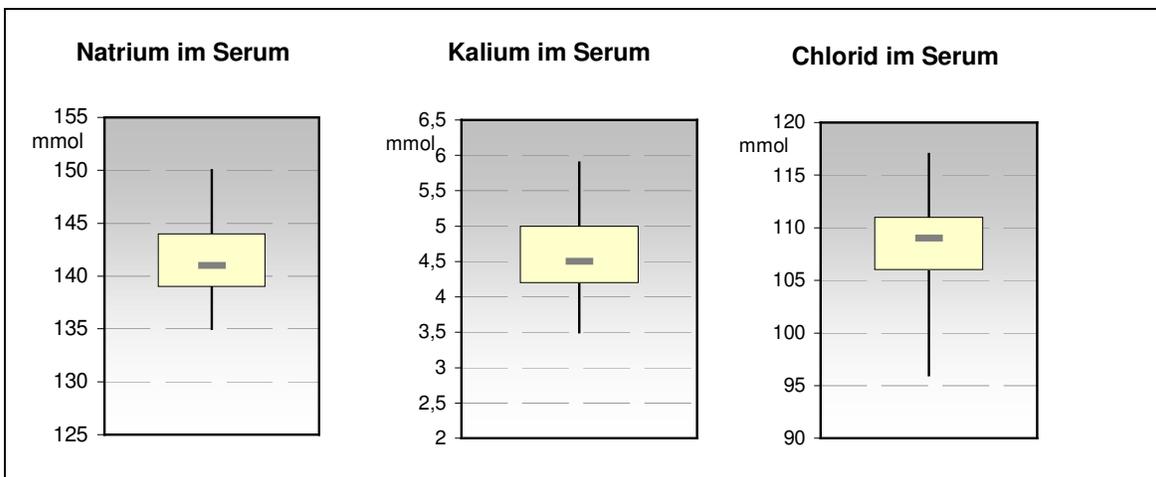
3.1 Nierenwerte in der Gesamtgruppe

3.1.1 Elektrolyte

Für die Serumelektrolyte Natrium, Kalium und Calcium fanden sich Werte im Normbereich. Phosphat schwankte gering um den Normbereich. Zehn Patienten (20,41 %) hatten leicht erniedrigte (1,3 bzw. 1,4 mmol/l), 5 Patienten (10,2 %) leicht erhöhte Phosphatwerte, die sich zwischen 1,7 und 2,3 mmol/l bewegten und damit maximal 12,5 % oberhalb des oberen Normwertes lagen. Für Mittelwert und Standardabweichung ergaben sich Werte von $1,62 \pm 0,27$ mmol/l (Abbildung 3.1).

Chlorid war bei 26 von 49 Patienten (53,06 %) erhöht (mit bis zu 8,33 % über dem Normbereich), der Mittelwert lag bei 108,35 mmol/l, die Standardabweichung bei 4,34 mmol/l (Abbildung 3.1).

Magnesium im Serum zeigte einen Mittelwert von 0,73 mmol/l (Median 0,72 mmol/l) mit einer Standardabweichung von 0,08 mmol/l und einer Streubreite zwischen 0,56 und 0,96 mmol/l. Die Serummagnesiumwerte lagen bei 32 Patienten (65,31 %) unterhalb des altersentsprechenden Normbereiches, erhöhte Werte fanden sich bei keinem Patienten. Bezogen auf den mittleren Normwert der jeweiligen Altersnormbereiche fanden sich Werte, die im Mittel 84,23 % (Median 81,36 %) der Norm betragen. Der am weitesten nach unten abweichende Magnesiumwert lag bei 63,28 % der Altersnorm, der höchste Wert bei 111,8 % (Abbildung 3.1). Hier muss jedoch angemerkt werden, dass viele Kinder aufgrund der bekannten Hypomagnesiämie unter Cyclosporin mit oralen Magnesiumpräparaten substituiert wurden.



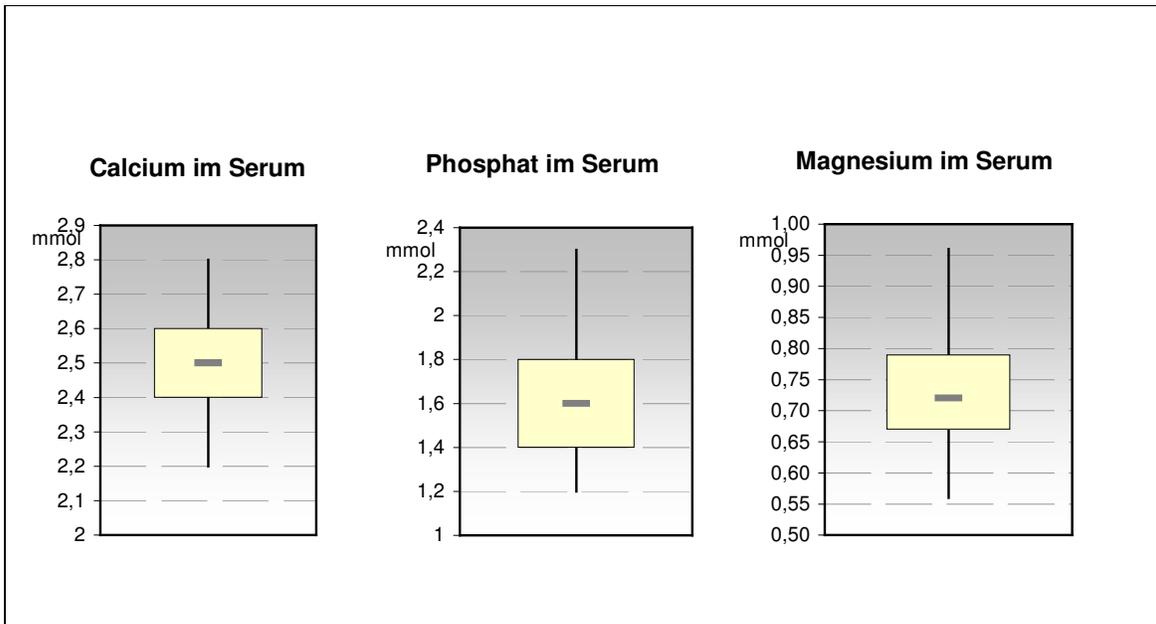


Abbildung 3.1: Verteilung der Serumelektrolyte in der Gesamtgruppe als box-and-whisker-plot mit Minimalwert, unterem Quartil, Median, oberem Quartil und Maximalwert.

Aufgrund der Abhängigkeit der renalen Elektrolytausscheidung von der unterschiedlichen Elektrolytzufuhr über die Nahrung wurden die im Urin gemessenen Elektrolytwerte zur genaueren Beurteilbarkeit im Fall des Natrium, Kalium und Magnesium als fraktionelle Exkretion (FE) nach oben genannter Formel (Formel 2) (z.B. für die renale Natriumausscheidung als $FE_{Na} [\%] = (U_{Na} \cdot P_{Krea}) / (P_{Na} \cdot U_{Krea}) \cdot 100$) berechnet. Im Fall des Calcium und Phosphat wurden die gemessenen Werte als Calcium- bzw. Phosphat-Kreatinin-Quotient auf die renale Kreatininausscheidung bezogen. Durch Einbeziehung des Kreatininwertes erhält man so ein weniger von der Elektrolytzufuhr abhängiges Ergebnis als bei alleiniger Angabe der im Urin gemessenen Elektrolytwerte. Außerdem finden sich für die genannten Elektrolyte in der Literatur fast nur Normwerte bezogen auf 24h-Sammelurin und wegen starker Schwankungsbreite in den einzelnen Urinportionen kaum Normwerte für Messungen im Spontanurin. Die Gewinnung von Sammelurin war, wie oben ausgeführt, in dieser Untersuchung jedoch methodisch nicht durchführbar.

Für die fraktionelle Exkretion von Natrium (FE_{Na}) wurde ein Mittelwert von 1,01 % mit einer Standardabweichung von 1,2 % und ein Median von 0,75 % berechnet. Der Minimalwert betrug 0,04 %, der Maximalwert 7,55 % (Abbildung 3.2). Es fand sich noch ein zweiter deutlich erhöhter Wert von 4,64 %. Die beiden Ausreißerwerte entsprachen (unter Verwendung eines Normbereiches von $1 \pm 0,9$ %) 397,4 % bzw. 244,2 % des oberen

Normwertes. Betroffen waren dieselben Patienten, die auch bei der FE_K , FE_{Mg} und der kreatininbezogenen Calciumausscheidung jeweils die höchsten Werte aufwiesen. Patienten mit erhöhter FE_{Na} zeigten im Vergleich mit Patienten mit verminderter FE_{Na} , und noch deutlicher im Vergleich mit den Patienten, die eine normale FE_{Na} hatten, zusätzlich erhöhte Serumkreatininwerte. Es fand sich bei den erhöhten FE_{Na} -Werten ein Kreatinin von im Mittel 38,92 % über der Altersnorm, bei den verminderten FE_{Na} -Werten von 23,77 % und bei den normalen FE_{Na} -Werten von 18,07 % über der Altersnorm.

Die Berechnung der fraktionellen Exkretion von Kalium (FE_K) ergab in 73,47 % (36 Patienten) erhöhte, in 6,12 % (3 Patienten) verminderte Werte. Die Werte zeigten eine große Schwankungsbreite und lagen bei einem zugrunde gelegten Normbereich von 5,6 – 16,4 % zwischen 1,91 und 181,48 %, was einer Abweichung von bis zum 10-fachen der oberen Normgrenze entspricht. Der Mittelwert lag bei 30,35 %, die Standardabweichung bei 30,09 % und der Median bei 24,47 % (Abbildung 3.2). Der größte Teil der erhöhten FE_K -Werte bewegte sich in einem Bereich von im Mittel 63,6 % über der Norm. Sechs Patienten zeigten mit Werten zwischen 45,45 und 181,48 % sehr deutlich erhöhte Ergebnisse (entsprechend 277,13 bis 1106,59 % über der oberen Normgrenze). Diese hohen FE_K -Werte kamen bis auf eine Ausnahme durch eine sehr geringe renale Kreatininausscheidung zustande. Sowohl die Kaliumwerte in Urin und Serum als auch die Serumkreatininwerte waren bei diesen Kindern nicht auffällig (nur der Patient mit der höchsten FE_K wies zusätzlich ein um 40 % über der Normgrenze liegendes Serumkreatinin auf). Vermehrte renale Kaliumausscheidung war die Ursache für die FE_K -Erhöhung in einem Fall. Da bei diesem Patienten aber ein normales Kreatinin in Serum und Urin gemessen wurde und auch die FE_{Na} normwertig war, ist nicht von einer relevanten Nierenfunktionseinschränkung auszugehen.

Die Werte für die fraktionelle Magnesiumexkretion (FE_{Mg}) bewegten sich in dieser Studie zwischen 0,43 und 461,04 % mit einem Mittelwert von 16,58 und einem Median von 5,04 % (Standardabweichung 66,04 %) (Abbildung 3.2). Bei einem Patienten wurde eine extrem erhöhte Magnesiumausscheidung von 213 mmol/l gemessen, entsprechend erhöht war auch die FE_{Mg} mit 461,04 %. Die beiden bereits bei anderen Parametern aufgefallenen Patienten wiesen auch für die FE_{Mg} deutlich höhere Werte als die übrige Population auf (36,13 bzw. 85,56 %), was bei ihnen bei durchschnittlichem Magnesiumwert im Urin auf der geringen Kreatininausscheidung im Urin beruhte (wie bereits bei der FE_K beschrieben). Betrachtet man die Ergebnisse für die FE_{Mg} ohne Berücksichtigung des größten Ausreißerwertes, lag der Mittelwert noch bei 7,12 %, der Median unverändert bei 5,02 % und die Standardabweichung bei 12,72 %. Die Werte streuten zwischen 0,43 und 85,56 %.

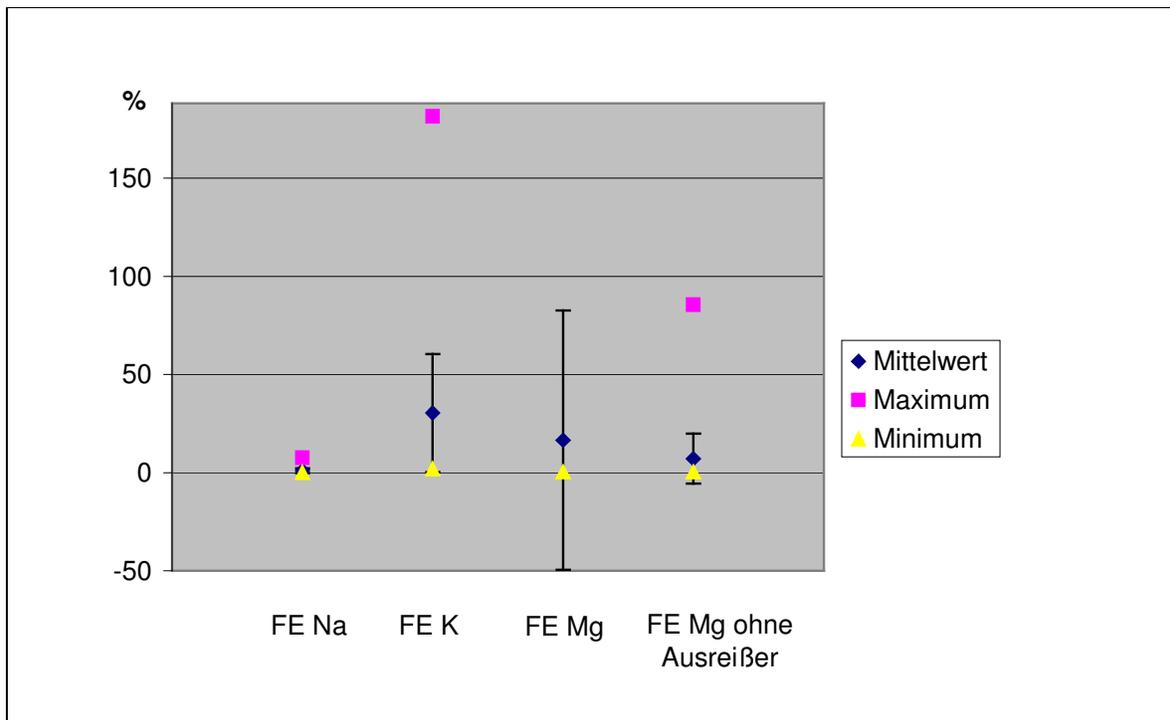


Abbildung 3.2: Verteilung der fraktionellen Elektrolytexkretionen (FE) von Natrium, Kalium und Magnesium in der Gesamtgruppe (für Magnesium außerdem dargestellt ohne den größten Ausreißerwert).

Die Werte für den Calcium-Kreatinin-Quotienten streuten zwischen 0 und 3,21 mg/mg Kreatinin, der Mittelwert lag bei 0,19 mg/mg Kreatinin mit einer Standardabweichung von 0,52 mg/mg Kreatinin (Abbildung 3.3). Der Median fand sich (aufgrund von zwei unten beschriebenen erhöhten Ausreißerwerten) mit 0,07 mg/mg Kreatinin deutlich niedriger als der Mittelwert.

Der Calcium-Kreatinin-Quotient lag bei 45 Patienten (91,84 %) deutlich unter dem Normwert von 0,22 mg/mg Kreatinin. Das Mittel dieser erniedrigten Werte lag bei 0,074 mg/mg Kreatinin, der Median bei 0,06 mg/mg Kreatinin und die Standardabweichung bei 0,05 mg/mg Kreatinin.

Bei zwei Patienten wurde eine erhöhte kreatininbezogene Calciumausscheidung mit einem Maximalwert von 3,21 mg/mg Kreatinin nachgewiesen, was einem 13,6-fach erhöhten Wert entspricht. Der zweite erhöhte Wert betrug 2,07 mg/mg Kreatinin, entsprechend einer 8,4-fachen Erhöhung über der Norm.

Der Phosphat-Kreatinin-Quotient war, ausgehend von einem Normalwert von > 0,8 mg/mg Kreatinin, bei 15 Patienten (30,61 %) vermindert. Der Minimalwert lag bei 0,03 mg/mg Kreatinin, entsprechend 96,25 % unterhalb der Norm. Im Mittel fand sich eine

Erniedrigung des Phosphat-Kreatinin-Quotienten um 41,5 %. Der Phosphat-Kreatinin-Quotient wies einen Mittelwert von 1,75 mg/mg Kreatinin auf (Standardabweichung 2,42 mg/mg Kreatinin, Median 1,34 mg/mg Kreatinin). Der Maximalwert lag mit 17,41 mg/mg Kreatinin, gemessen bei dem Patienten, der bereits mit erhöhtem Calcium-Kreatinin-Quotient aufgefallen war, deutlich höher als die übrigen Werte, die sich zwischen 3,74 und 0,03 mg/mg Kreatinin bewegten (Abbildung 3.3).

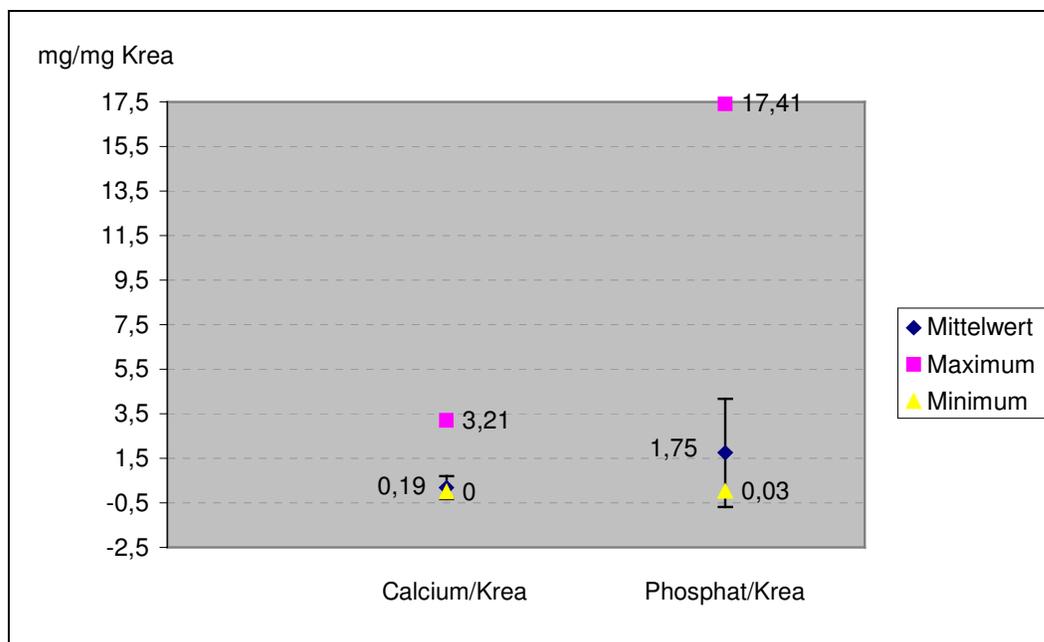


Abbildung 3.3: Verteilung des Calcium-Kreatinin-Quotienten und des Phosphat-Kreatinin-Quotienten (mg/mg Kreatinin) in der Gesamtgruppe.

3.1.2 Eiweiß

Gesamteiweiß im Serum

In keinem Fall zeigte sich eine Hypoproteinämie, bei 15 Kindern (30,61 %) jedoch eine geringe Hyperproteinämie mit 2,67 bis 22,67 % oberhalb der altersentsprechenden Norm.

Um eine genaue Beurteilung der Werte zu erreichen, wurde die Population in Altersgruppen eingeteilt. Nach Angaben von Sitzmann [24] ist für Säuglinge vom 1. – 6. Lebensmonat ein Normwert von 47 – 70 g/l anzunehmen. In dieser Altersgruppe wurden ausschließlich Normwerte gemessen, ebenso bei den 7 – 12 Monate alten Patienten, wo der Normwert bei 51 – 72 g/l liegt. In der Altersgruppe vom 1. – 4. Lebensjahr (Normwerte zwischen 61 und

75 g/l) fiel in 10 von 23 Fällen (43,48 %) eine Hyperproteinämie auf mit einem Maximalwert von 92 g/l (entsprechend 22,67 % über der oberen Normgrenze). Die erhöhten Werte lagen im Schnitt bei 81,1 g/l und waren damit durchschnittlich um 8,13 % erhöht. Der Mittelwert der gesamten Altersgruppe lag mit 75,5 g/l gerade oberhalb der Normgrenze.

Für die 5 – 7-Jährigen (n = 11) fanden sich durchgehend Werte innerhalb der Normgrenzen von 52 – 78 g/l, der Mittelwert lag bei 72,36 g/l. Vier von sechs Patienten (66,67 %) der 8 – 15-Jährigen zeigten eine leichte Hyperproteinämie mit bis zu 81 g/l (entsprechend 6,58 % über der oberen Normgrenze). Insgesamt lagen die Werte im Mittel bei 76,83 g/l, also um 1,1 % über der oberen Normgrenze. Für 3 Patienten waren die Normwerte für Erwachsene (61 – 82 g/l) anzuwenden, hier wurde in einem Fall (33,33 %) ein erhöhter Wert von 85 g/l (3,66 % über der oberen Norm) gemessen. Die Werte dieser Altersgruppe lagen im Mittel bei 79,33 g/l.

Albumin im Serum

Auch die Albuminwerte waren weitgehend ausgeglichen. Zwei Patienten wiesen (bezogen auf altersadaptierte Normwerte von 32 – 48 g/l für Säuglinge, 40 – 50 g/l für Kleinkinder und 35 – 50 g/l für Schulkinder und Erwachsene) eine leichte Hypoalbuminämie auf. Der niedrigste Wert lag mit 28 g/l bei einem Säugling um 12,5 % unter dem unteren Normwert. Im Mittel fand sich in dieser Altersgruppe ein Albuminwert von 40,17 g/l. Bei den Kleinkindern wurde ein mit 39 g/l leicht erniedrigter Wert gemessen, außerdem fand sich bei 2 Patienten eine leichte Hyperalbuminämie von 51 g/l. Der Mittelwert betrug hier 45,5 g/l und wies damit auf ausgeglichene Albuminwerte hin. Weitere 5 Patienten mit leicht erhöhten Albuminwerten waren in der Gruppe der Schulkinder und Erwachsenen zu finden (25 %). Der Maximalwert dieser Altersgruppe lag bei 53 g/l (6 % über der oberen Normgrenze), der Mittelwert bei 46,65 g/l. Erniedrigte Werte kamen in dieser Gruppe nicht vor.

β_2 -Mikroglobulin im Serum

β_2 -Mikroglobulin im Serum ergab einen Mittelwert von 2,76 mg/l mit einer Standardabweichung von 1,01 mg/l und war in 24 Fällen erhöht (48,98 %). Bei einem zugrunde gelegten Normalwert von 1,1 – 2,4 mg/l [25] fanden sich 16-mal Werte von 3 mg/l, bei 8 weiteren Patienten lagen die Ergebnisse noch höher, der Maximalwert in dieser Population lag bei 6 mg/l (2,5-fach erhöht) und wurde bei einem Patienten gemessen.

Gesamteiweiß im Urin

Bezüglich der Absolutwerte der Gesamtproteinausscheidung im Urin ergaben sich bei 25 Kindern erhöhte bis deutlich erhöhte Ergebnisse. Der Mittelwert für Protein im Urin betrug

228,47 mg/l mit einer Standardabweichung von 412,35 mg/l und einem Median von 122 mg/l. 25 Patienten (51,02 %) hatten Werte oberhalb des Normwertes von < 120 mg/l bei einem Maximalwert von 2804 mg/l. Im Mittel lagen die pathologisch erhöhten Werte 3,2-fach über der Norm.

Albumin im Urin

Für die Albuminausscheidung ergab sich ein ähnliches Bild mit einer mittleren Albuminausscheidung von 55,67 mg/l und, bei einer breiten Streuung zwischen 2 und 1410 mg/l, einer Standardabweichung von 203,58 mg/l. Der Median betrug 9,15 mg/l (Normalwert < 20 mg/l). Ohne Berücksichtigung des Maximalwertes von 1410 mg/l (um die pathologischen Werte in ihrer Höhe besser einschätzen zu können) lagen die übrigen der bei insgesamt 13 Patienten (26,53 %) erhöhten Werte im Mittel bei 83,43 mg/l und damit 4,17-fach über der Norm.

β_2 -Mikroglobulin im Urin

Bei der Messung der renalen Ausscheidung von β_2 -Mikroglobulin fand sich in 39 Fällen (81,25 %) kein Nachweis von β_2 -Mikroglobulin im Urin. Vier Patienten hatten eine Ausscheidung von 0,02 mg/l, ein Patient von 0,1 mg/l, sodass insgesamt 91,67 % der Proben unauffällige Werte ergaben (Normwert < 0,3 mg/l im Spontanurin). In den verbleibenden 4 Proben (8,33 %) wurde eine Konzentration von 1 mg/l gemessen, entsprechend dem 3,3-fachen der Norm. Der Mittelwert errechnet sich mit 0,087 mg/l, die Standardabweichung mit 0,28 mg/l.

Eiweiß-Kreatinin-Quotienten

Da die Eiweißausscheidung im Spontanurin von verschiedenen Faktoren wie der Urinmenge, der körperlichen Belastung und vielen weiteren Einflüssen abhängig ist, wurden, um eine bessere Aussage zu erhalten, die Absolutwerte von Gesamtprotein, Albumin und β_2 -Mikroglobulin auf die renale Kreatininausscheidung bezogen. Hier fand sich eine noch auffälligere Konstellation als bei den oben genannten Daten.

Der Normwert für den Protein-Kreatinin-Quotienten wurde mit < 120 mg/g Kreatinin zugrunde gelegt. Der in der Population berechnete Protein-Kreatinin-Quotient hatte einen Mittelwert von 860,95 mg/g Kreatinin (Median 286,67 mg/g Kreatinin), eine Standardabweichung von 2578,04 mg/g Kreatinin und ein Maximum von 18220 mg/g Kreatinin (Tabelle 3.1). 45 Patienten (91,84 %) wiesen einen erhöhten bis deutlich erhöhten Protein-Kreatinin-Quotienten auf.

Betrachtet man den Maximalwert von 18220 mg/g Kreatinin als Ausreißer, lag der

Maximalwert der übrigen Population bei 2916,67 mg/g Kreatinin, der Mittelwert bei 499,3 mg/g Kreatinin und die Standardabweichung bei 613,28 mg/g Kreatinin. Nur 4 Patienten (8,16 %) wiesen ein normales Ergebnis bezüglich des Protein-Kreatinin-Quotienten auf.

Ein ähnliches Bild zeigte sich für den Albumin-Kreatinin-Quotienten. Bei 20 Patienten (41,67 %) zeigte sich ein mäßig bis deutlich über der Norm von 24 mg/g Kreatinin liegender Albumin-Kreatinin-Quotient. Unter Verwendung eines strengeren Normwertes von < 20 mg/g Kreatinin aus anderer Quelle [27] lägen sogar 58,33 % der Werte im pathologischen Bereich. Der Mittelwert lag bei 150,35 mg/g Kreatinin, die Standardabweichung bei 590,57 mg/g Kreatinin und der Median bei 21,86 mg/g Kreatinin (Tabelle 3.1). Auch hier fand sich, wie für den Protein-Kreatinin-Quotienten, beim selben Patienten ein Ausreißerwert von 4000 mg/g Kreatinin. Unter Ausschluss dieses Wertes ergab sich ein Mittelwert von 68,44 mg/g Kreatinin, eine Standardabweichung von 184,85 mg/g Kreatinin sowie ein Maximalwert von 1258,93 mg/g Kreatinin.

Der Quotient aus β_2 -Mikroglobulin und Kreatinin war nur in 4 Fällen (8,16 %) erhöht, mit einem maximalen Wert von 20,0 mg/g Kreatinin (was einer hundertfachen Erhöhung über die obere Normgrenze von 0,2 mg/g Kreatinin entspricht) und einem weiteren Ausreißerwert von 16,67 mg/g Kreatinin. Die übrigen beiden pathologischen Werte waren mit 1,47 und 2,38 mg/g Kreatinin im Mittel 10-fach erhöht. Insgesamt fand sich ein Mittelwert von 0,85 mg/g Kreatinin, ein Median von 0 mg/g Kreatinin und eine Standardabweichung von 3,68 mg/g Kreatinin (Tabelle 3.1). Die beiden auffällig erhöhten Werte wurden wieder bei denselben Patienten gemessen, die auch eine vermehrte Protein- und Albuminausscheidung aufwiesen.

Für die fraktionelle Exkretion von β_2 -Mikroglobulin befand sich der größte Teil der Werte im Normbereich (Norm < 0,36 %), nur 3 Patienten (6,12 %) hatten erhöhte Werte, wovon ein Wert mit 0,48 % leicht erhöht war. Zwei Werte waren deutlich erhöht, in einem Fall mit 3,89 %, entsprechend fast dem 10-fachen der Norm. Es wurde ein Wertebereich zwischen 0 und 3,89 %, ein Mittelwert von 0,14 % (Median 0 %) und eine Standardabweichung von 0,6 % ermittelt. Auch hier handelte es sich bei den pathologischen Werten erneut um die bereits bei Protein-Kreatinin-Quotient und Albumin-Kreatinin-Quotient auffällig gewordenen Patienten.

	Protein/Kreatinin	Albumin/Kreatinin	β_2 -Mikroglobulin/ Kreatinin
Mittelwert	860,95	150,35	0,85
Standardabweichung	2578,04	590,57	3,68
Median	286,67	21,86	0
Minimalwert	0	0,98	0
Maximalwert	18220	4000	20

Tabelle 3.1: Verteilung des Protein-Kreatinin-Quotienten, des Albumin-Kreatinin-Quotienten und des β_2 -Mikroglobulin-Kreatinin-Quotienten in der Gesamtgruppe (alle Werte in mg/g Kreatinin).

3.1.3 Kreatinin im Serum

Das Serumkreatinin war bei fast allen Kindern (42 Patienten, entsprechend 85,7 %) erhöht (Abbildung 3.4), z.T. bis auf 214,29 % der altersentsprechenden oberen Normgrenze. Mittelwert und Median in der Gesamtpopulation ohne Berücksichtigung des Alters der Patienten lagen jeweils bei 0,7 mg/dl, die Standardabweichung bei 0,2 mg/dl.

Unterteilt man die Gesamtpopulation in die durch die Normwertverteilung vorgegebenen Altersgruppen, erhält man für die Gruppe der unter Zweijährigen einen Kreatinin-Mittelwert von 0,57 mg/dl (Standardabweichung 0,08 mg/dl) und somit Werte, die im Mittel um 0,07 mg/dl oder 14 % oberhalb der oberen Normgrenze lagen. Der Streubereich lag zwischen 0,4 und 0,7 mg/dl. Fünf von 12 Patienten (41,67 %) dieser Altersgruppe wiesen normale Werte auf.

Für die Altersgruppe der 2 – 10-Jährigen ergaben sich Kreatininwerte zwischen 0,5 und 1,0 mg/dl, der Mittelwert lag bei 0,68 mg/dl (Median 0,7 mg/dl, Standardabweichung 0,1 mg/dl) und damit um 0,13 mg/dl oder 23,64 % oberhalb der zugrunde gelegten Norm von 0,55 mg/dl. Hier wurden bei nur 2 von 32 Patienten (6,25 %) altersentsprechende Werte gefunden.

Der Gruppe der 11 – 16-Jährigen gehörten nur 3 Patienten an. Ihre Kreatininwerte lagen mit 1,0 mg/dl, 1,0 mg/dl und 1,5 mg/dl alle im pathologischen Bereich, und zwar um 42,86 % bis 114,29 % über der Norm von 0,7 mg/dl (Mittelwert 1,17 mg/dl, Median 1,0 mg/dl, Standardabweichung 0,24 mg/dl).

Jeweils ein Patient fiel in die Gruppe der über 16-jährigen männlichen bzw. weiblichen Jugendlichen, beide hatten Kreatininwerte von 1,2 mg/dl. Dies bedeutete eine Überschreitung der altersentsprechenden Normwerte um 0,1 mg/dl (9,09 %) im Falle des männlichen Patienten, im Falle der weiblichen Patientin eine Überschreitung um 0,3 mg/dl (33,33 %).

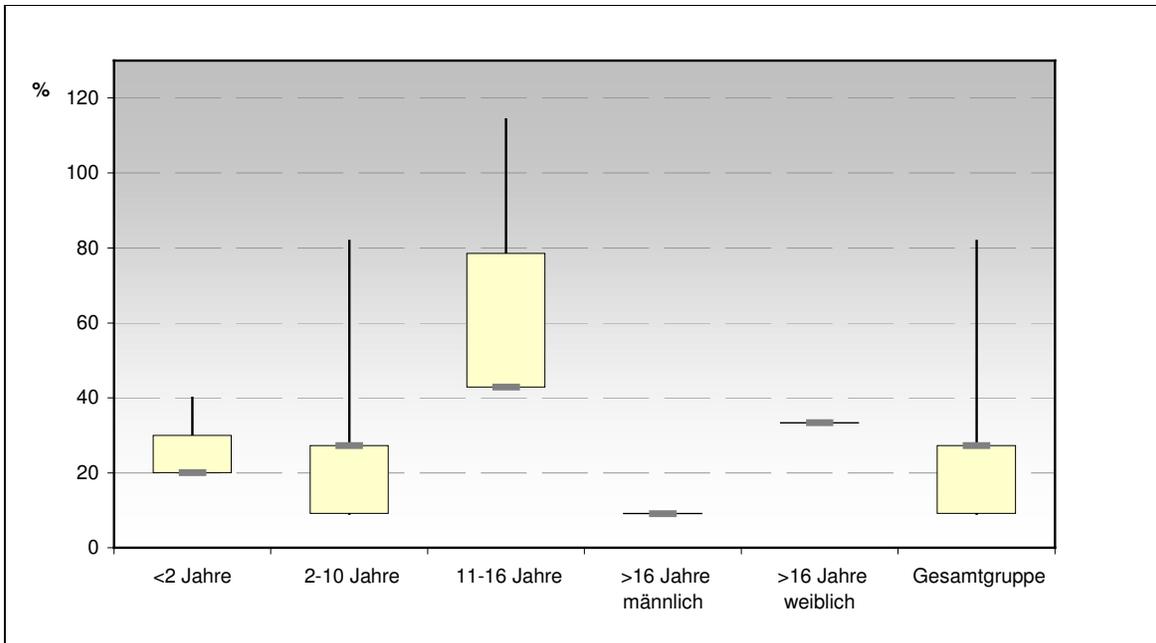


Abbildung 3.4: Verteilung des Serumkreatinin in Prozent über der Altersnorm (aufgeschlüsselt nach durch die Normwertverteilung vorgegebenen Altersgruppen und als Gesamtgruppe dargestellt) als box-and-whisker-plot mit Minimalwert, unterem Quartil, Median, oberem Quartil und Maximalwert.

3.1.4 Harnstoff und Harnsäure im Serum

Die Werte für Harnstoff schwankten zwischen 27 und 86 mg/dl um einen Mittelwert von 47,9 mg/dl (Standardabweichung 15,13 mg/dl, Median 45 mg/dl). Bei 32 Patienten (65,31 %) fanden sich erhöhte Harnstoffwerte mit einer Abweichung von bis zu 123,68 % über dem Normbereich.

Für Harnsäure wurden Werte zwischen 3,3 und 9,5 mg/dl (Mittelwert 6,12 mg/dl, Standardabweichung 1,33 mg/dl, Median 5,9 mg/dl) gemessen. 27 Patienten (55,10 %) zeigten erhöhte Werte, die mit bis zu 58,33 % z.T. deutlich oberhalb der Norm lagen. Bei Zugrundelegung der von Sitzmann [24] vorgeschlagenen sehr niedrigen Normwerte für Säuglinge (1,0 – 1,6 mg/dl) ergaben sich sogar Werte, die dem 4,75-fachen (oder 375 %) der oberen Normgrenze entsprachen.

3.1.5 TRP und TmP/GFR

Zwei weitere Parameter (neben β_2 -Mikroglobulin) zur Beurteilung der Tubulusfunktion sind die tubuläre Phosphatrückresorption TRP und das tubuläre Transportmaximum für Phosphat TmP/GFR.

Für die TRP wird ein Normalwert im Kindesalter von 85 – 97 %, im Erwachsenenalter von 80 – 95 % angenommen. Die Ergebnisse in der untersuchten Population schwankten bis auf einen Ausreißer von –24,89 % zwischen 62,83 und 99,52 %. Der Mittelwert lag bei 82,03 %, die Standardabweichung bei 8,76 % ohne Berücksichtigung des Ausreißerwertes. 29 Patienten (59,18 %) wiesen verminderte TRP-Werte auf, der Mittelwert dieser pathologischen Daten lag bei 72,62 %.

Das tubuläre Transportmaximum für Phosphat (TmP/GFR) beträgt normalerweise für Kinder zwischen 6 Monaten und 6 Jahren 1,2 – 2,6 mmol/l, für Erwachsene 0,6 – 1,7 mmol/l. Hier fanden sich Werte, die bei einem Mittelwert von 1,29 mmol/l (Standardabweichung 0,35 mmol/l, Median 1,27 mmol/l) eher im unteren Bereich der Norm lagen. Bei 13 Patienten (26,53 %) fanden sich auch erniedrigte Ergebnisse. Der Mittelwert der pathologischen Werte lag bei 0,96 mmol/l. Bei demselben Patienten, bei dem die TRP einen Ausreißerwert ergab, fand sich auch für das TmP/GFR ein weit unterhalb der Norm liegender Wert von -0,45 mmol/l. Die Schwankungsbreite lag zwischen -0,45 und 2,15 mmol/l.

3.1.6 Glomeruläre Filtrationsrate GFR

Die GFR-Werte waren bezogen auf altersentsprechende Normwerte und unter Verwendung der oben beschriebenen Schwartz-Formel ([21]; Formel 1) bei 45 Patienten (91,84 %) erniedrigt.

Von folgenden Normalwertbereichen (in ml/min/1,73 m² KOF) wurde ausgegangen [21]:

- Reifes NG 1. Woche: 40,6 ± 14,8 (25,8 – 55,4)
- Reifes NG 2 – 8 Wochen: 65,8 ± 24,8 (41 – 90,6)
- Reifes NG > 8 Wochen: 95,7 ± 21,7 (74 – 117,4)
- 2 – 12 Jahre: 133 ± 27 (106 – 160)
- 13 – 21 Jahre männlich: 140 ± 30 (110 – 170)
- 13 – 21 Jahre weiblich: 126 ± 22 (104 – 148)

In der Gruppe der 0 – 2-Jährigen (Bis auf zwei Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt 7 Wochen alt waren, waren alle anderen Kinder dieser Gruppe > 8 Wochen alt. Es wurde zur besseren Übersichtlichkeit deshalb der Normwert für die > 8 Wochen alten Kinder zugrunde

gelegt.) ergaben sich ein Minimalwert von 37,29 ml/min/1,73 m² KOF, ein Maximalwert von 75,6 ml/min/1,73 m² KOF und ein Mittelwert von 57,75 ml/min/1,73 m² KOF (Median 59,31 ml/min/1,73 m² KOF). Die Standardabweichung betrug 11,39 ml/min/1,73 m² KOF. Es fanden sich bei einer Gesamtzahl von 12 Patienten nur bei einem Patienten eine normale GFR, 11 Kinder (91,67 %) hatten zwischen 0,27 % und 49,1 % unter der Altersnorm liegende Werte (Abbildung 3.5).

In der mit 32 Patienten größten Gruppe der 2–12-Jährigen lag der Mittelwert bei 84,46 ml/min/1,73 m² KOF mit einer Streuung zwischen 68,75 und 107,25 ml/min/1,73 m² KOF und einer Standardabweichung von 9,48 ml/min/1,73 m² KOF (Median 82,16 ml/min/1,73 m² KOF). In dieser Gruppe lag die GFR nur bei zwei Patienten (6,25 %) im Normbereich, außerdem mit Werten von 106,7 und 107,25 ml/min/1,73 m² KOF nur gerade im unteren Bereich. Die pathologischen Werte lagen im Mittel 21,74 % unterhalb des unteren Normwertes der Altersgruppe, der Minimalwert sogar 35,14 % darunter (Abbildung 3.5).

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden insgesamt vier Jugendliche untersucht, die Trennung nach Geschlecht in dieser Altersgruppe erfolgte wegen der unterschiedlichen Normwerte für Mädchen und Jungen. Erfasst wurden zwei männliche Jugendliche über 12 Jahre, bei einem war die GFR mit 119,7 ml/min/1,73 m² KOF normwertig, im anderen Fall mit 103,25 ml/min/1,73 m² KOF um 6,14 % unter der unteren Normgrenze (Mittelwert 111,48 ml/min/1,73 m² KOF, Standardabweichung 8,23 ml/min/1,73 m² KOF).

Des Weiteren wurden zwei weibliche Jugendliche über 12 Jahren untersucht, beide wiesen deutlich erniedrigte GFR-Werte auf, die mit 59,4 und 73,79 ml/min/1,73 m² KOF 42,88 % bzw. 29,05 % unter der alters- und geschlechtsspezifischen Norm lagen (Mittelwert 66,6 ml/min/1,73 m² KOF, Standardabweichung 7,2 ml/min/1,73 m² KOF) (Abbildung 3.5).

Somit fanden sich in der Gesamtpopulation (neben vier GFR-Werten innerhalb des Normbereichs) Werte, die zwischen 0,27 und 49,61 % unterhalb der jeweiligen unteren Normgrenze lagen (Median 23,24 %) (Abbildung 3.6).

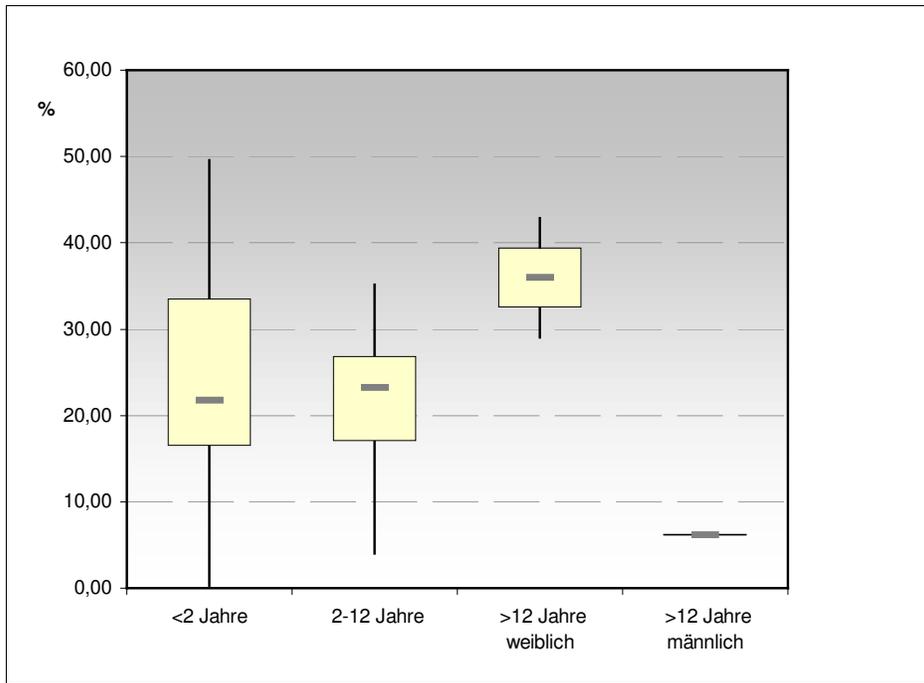


Abbildung 3.5: Verteilung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) in Prozent unter der Altersnorm (aufgeschlüsselt nach durch die Normwertverteilung vorgegebenen Altersgruppen) als box-and-whisker-plot mit Minimalwert, unterem Quartil, Median, oberem Quartil und Maximalwert.

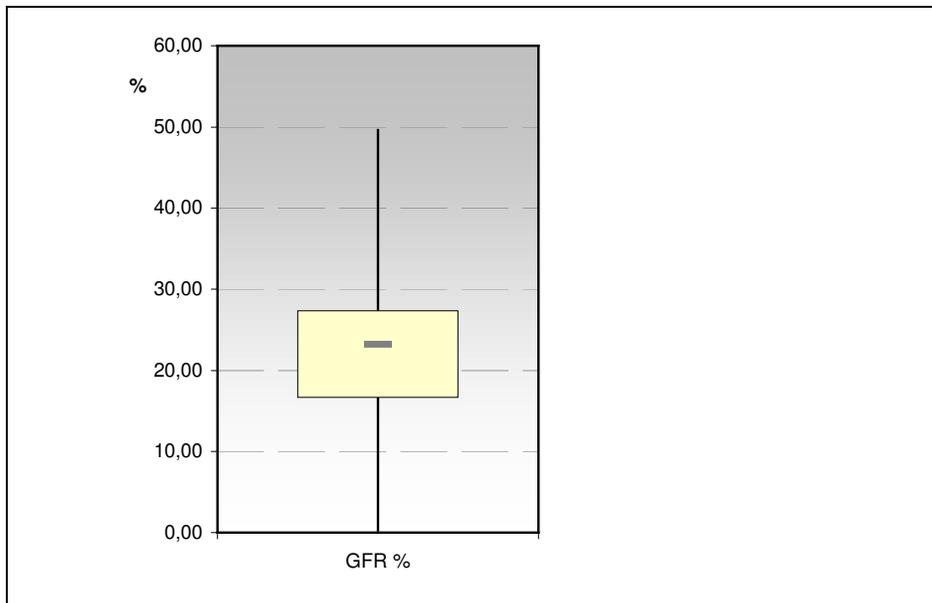


Abbildung 3.6: Verteilung der GFR in Prozent unter der Altersnorm (zusammengefasst für die Gesamtgruppe) als box-and-whisker-plot mit Minimalwert, unterem Quartil, Median, oberem Quartil und Maximalwert.

3.2 Nierenwerte im Vergleich

3.2.1 Postoperative Situation

Die 49 untersuchten Patienten wurden retrospektiv nach der Intensität der sofort nach Transplantation notwendigen Therapie in zwei Gruppen unterteilt.

Als Einschlusskriterien in die erste Gruppe wurde eine postoperative Therapie mit Dobutamin von ≥ 10 Tagen, Dopamin ≥ 7 Tagen und/oder Suprenin von ≥ 5 Tagen gewählt. Alle Patienten, bei denen die Katecholamintherapie postoperativ schneller beendet werden konnte, wurden der zweiten Gruppe zugeteilt. Die Gruppengrößen betragen 19 Patienten in der ersten Gruppe ($n_1 = 19$) und 30 Patienten in der zweiten Gruppe ($n_2 = 30$). Weitere Einflussgrößen wurden für die Gruppeneinteilung nicht herangezogen. Es zeigten sich bei Auswertung der übrigen postoperativen Therapiefaktoren (Dauer der Prostaglandintherapie, Dauer der Furosemidtherapie und kumulative Furosemiddosis, Beatmungsdauer) und der operativen Faktoren wie Gesamtschämiezeit, Dauer der extrakorporalen Zirkulation und Dauer des Kreislaufstillstands, folgende Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 3.2):

Im Gruppenvergleich fiel in Gruppe 1 eine längere postoperative Furosemid-Therapiedauer auf, verbunden mit einer höheren kumulativen Furosemiddosis und einer höheren gewichtsbezogenen Furosemiddosis während der Akuttherapie nach Transplantation. Diese Unterschiede waren jeweils statistisch signifikant. Die Mittelwerte für die Furosemid-Therapiedauer lagen bei 29,32 bzw. 16,14 Tagen in Gruppe 1 bzw. Gruppe 2, die Mediane bei 24 bzw. 14,5 Tagen bei Standardabweichungen von 13,72 bzw. 7,91 Tagen. In Gruppe 1 betrug die minimale postoperative Furosemid-Therapiedauer 10 Tage, die maximale 61 Tage, im Vergleich dazu war die Therapiedauer in Gruppe 2 mit Zeiten zwischen 6 und 38 Tagen kürzer.

Für die kumulative Furosemiddosis ließen sich Mittelwerte von 457,16 bzw. 206,46 mg, sowie Standardabweichungen von 360,63 bzw. 129,37 mg, Minimalwerte von 47 bzw. 59 mg und Maximalwerte von 1490 bzw. 524 mg für die jeweiligen Gruppen berechnen. Bezogen auf das Körpergewicht der Patienten entspricht dies einer kumulativen Furosemiddosis von im Mittel 88,46 mg/kgKG in Gruppe 1 bzw. von 44,36 mg/kgKG in Gruppe 2 (Median 75,23 bzw. 35,53 mg/kgKG und Standardabweichung 65,91 bzw. 36,92 mg/kgKG). Die Werte streuten in Gruppe 1 zwischen minimal 6,53 und maximal 265,48 mg Furosemid/kgKG, in Gruppe 2 zwischen 3,64 und 145,56 mg/kgKG.

Berechnet man die mittleren gewichtsbezogenen Furosemid-Tagesdosen (kumulative Furosemiddosis/Körpergewicht/Dauer der Furosemidtherapie), ergaben sich in Gruppe 1 ein Mittelwert von 2,85 und ein Median von 2,98 mg/kgKG/d bei einer Standardabweichung von

1,29 mg/kgKG/d und einer Streubreite zwischen 0,65 und 5,19 mg/kgKG/d. In Gruppe 2 fand sich ein (statistisch nicht signifikant) niedrigerer Mittelwert von 2,49 mg/kgKG/d, ein Median von 2,56 mg/kgKG/d, eine Standardabweichung von 1,22 mg/kgKG/d sowie ein Range zwischen 0,28 und 6,01 mg/kgKG/d.

Die Patienten der Gruppe 1 mussten postoperativ außerdem länger maschinell beatmet werden, die Beatmungsdauer in dieser Gruppe lag zwischen 2 und 49 Tagen, im Mittel wurden die Patienten 13,89 Tage beatmet (Median 12 Tage, Standardabweichung 10,4 Tage). Die Patienten der Gruppe 2 konnten im Mittel bereits nach 5,15 Tagen extubiert werden (Median 4 Tage, Standardabweichung 3,74 Tage, Bereich 1 – 20 Tage).

Die Unterschiede im Gruppenvergleich waren für die eben genannten Einflussfaktoren Furosemid-Therapiedauer, kumulative gewichtsbezogene Furosemiddosis und Beatmungsdauer statistisch signifikant (U-Test von Mann-Whitney, Tabelle 3.3).

Bezüglich der operativen Faktoren Gesamtischämiezeit, Dauer der extrakorporalen Zirkulation (EKZ-Zeit) und Kreislaufstillstandzeit sowie der postoperativen Prostaglandintherapie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In Gruppe 1 lag die minimale Gesamtischämiezeit bei 81 min, die maximale bei 403 min, der Mittelwert errechnete sich auf 242,95 min. In Gruppe 2 betrug die Gesamtischämiezeit im Mittel 236,85 min mit einer Streubreite zwischen 120 und 373 min. Auch für die EKZ-Zeit ergaben sich in beiden Gruppen ähnliche Zeiten, in Gruppe 1 betrug der Mittelwert 230,38 min, in Gruppe 2 207,78 min. Die Werte bewegten sich zwischen 88 und 409 min in Gruppe 1, und zwischen 135 und 305 min in Gruppe 2. Zwischen 17 und 51 min (Mittelwert 37,64 min) dauerte der intraoperative Kreislaufstillstand in Gruppe 1, fast genauso lange in Gruppe 2 mit einer Dauer zwischen 20 und 44 min und einem Mittelwert von 36,14 min.

Ein Vergleich der beiden Gruppen bezüglich der oben beschriebenen (im Mittel 4,62 Jahre nach Transplantation gemessenen) Nierenfunktionsparameter ergab die folgenden Ergebnisse: Unter Zuhilfenahme des U-Tests nach Mann-Whitney konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen für die Protein- und Albuminausscheidung im Urin, auch bezogen auf die Kreatininausscheidung als Protein-Kreatinin-Quotient und Albumin-Kreatinin-Quotient, und für das tubuläre Transportmaximum für Phosphat gefunden werden. Für die übrigen der untersuchten (und oben für die Gesamtpopulation ausführlich beschriebenen) Werte fand sich (bei einem Konfidenzintervall von $\alpha = 0,05$) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2, sodass hier nur die signifikant unterschiedlichen Werte genauer beschrieben werden sollen (Tabelle 3.2 und 3.3).

Im Einzelnen betrug die Proteinausscheidung in der Gruppe 1 im Mittel 391,53 mg/l bei einer

Standardabweichung von 616,33 mg/l (Median 180 mg/l, Bereich 0 – 2804 mg/l), in Gruppe 2 im Mittel 125,2 mg/l bei einer Standardabweichung von 98,14 mg/l (Median 100 mg/l, Bereich 0 – 426 mg/l). Es wurde eine renale Albuminausscheidung von im Mittel 125,58 mg/l in Gruppe 1 und 13,73 mg/l in Gruppe 2 gemessen (Standardabweichung 319,52 mg/l, Median 17 mg/l, Bereich 2 – 1410 mg/l für Gruppe 1 bzw. Standardabweichung 19,14 mg/l, Median 5,7 mg/l, Bereich 2 – 96 mg/l für Gruppe 2).

Eine genauere Beurteilung der Eiweißausscheidung erlaubte der Bezug der jeweiligen Messwerte auf die gleichzeitig gemessene Kreatininausscheidung. In Gruppe 1 ergaben sich Protein-Kreatinin-Quotienten zwischen 0 und 18220 mg/g Kreatinin mit einem Mittelwert von 1640,85 mg/g Kreatinin (Median 339,47 mg/g Kreatinin) und einer Standardabweichung von 3992,73 mg/g Kreatinin. Für Gruppe 2 wurden Werte zwischen 15,83 und 1869,23 mg/g Kreatinin berechnet, der Mittelwert lag bei 370,35 mg/g Kreatinin (Median 271,12 mg/g Kreatinin), die Standardabweichung bei 360,36 mg/g Kreatinin. Der Albumin-Kreatinin-Quotient betrug in Gruppe 1 im Mittel 356,77 mg/g Kreatinin (Median 30,92 mg/g Kreatinin) mit einer Standardabweichung von 927,95 mg/g Kreatinin und einer Streuung zwischen 6,48 und 4000 mg/g Kreatinin. In Gruppe 2 lagen der Mittelwert bei 26,5 mg/g Kreatinin, der Median bei 19,41 mg/g Kreatinin, die Standardabweichung bei 21,95 mg/g Kreatinin und die Werte streuten zwischen 0,98 und 93,2 mg/g Kreatinin. Die hohen Standardabweichungen dieser Quotienten in Gruppe 1 kamen jedoch vor allem durch einen Ausreißer zustande. Berücksichtigt man den Maximalwert des Protein-Kreatinin-Quotienten von 18220 mg/g Kreatinin nicht, würde sich die errechnete Standardabweichung deutlich auf einen Wert von noch 841,87 mg/g Kreatinin vermindern, ebenso würde der Mittelwert auf 719,78 mg/g Kreatinin reduziert. Nach Ausklammern des Maximalwertes (4000 mg/g Kreatinin) des Albumin-Kreatinin-Quotienten reduzierte sich auch hier die Standardabweichung. Es ergäbe sich ein Wert von 291,61 mg/g Kreatinin, der Mittelwert würde noch 142,46 mg/g Kreatinin betragen.

Für das tubuläre Transportmaximum für Phosphat (TmP/GFR) wurde in der Gruppe 1 mit Mittelwert und Median 1,2 mmol/l ein signifikant niedrigerer Wert als in Gruppe 2 (Mittelwert 1,35 mmol/l, Median 1,36 mmol/l) gefunden. Die Standardabweichung betrug 0,48 bzw. 0,21 mmol/l in Gruppe 1 bzw. Gruppe 2, die Werte streuten in Bereichen von –0,45 bis 2,15 bzw. 1 bis 1,81 mmol/l in den jeweiligen Gruppen (Tabelle 3.2).

	GRUPPE 1				GRUPPE 2			
	Mittelwert	Standard- abweichung	Bereich	Median	Mittelwert	Standard- abweichung	Bereich	Median
Protein i.U. [mg/l]	391,35	616,33	0 – 2804	180	125,5	98,14	0 – 426	100
Albumin i.U. [mg/l]	125,58	319,52	2 – 1410	17	13,73	19,14	2 – 96	5,7
Protein-Kreatinin- Quotient [mg/g Krea]	1640,85	3992,73	0 – 18220	339,47	370,35	360,36	15,38 – 1869,23	271,12
Albumin-Kreatinin- Quotient [mg/g Krea]	356,77	927,95	6,48 – 4000	30,92	26,5	21,95	0,98 – 93,2	19,41
TmP/GFR [mmol/l]	1,2	0,48	-0,45 – 2,15	1,2	1,35	0,21	1 – 1,81	1,36
Furosemid- Therapiedauer postop. [Tage]	29,32	13,72	10 – 61	24	16,14	7,91	6 – 38	14,5
kumulative Furosemiddosis postop. [mg]	457,16	360,63	47 – 1490	288	206,46	129,37	59 – 524	169,5
gewichtsbezogene kumulative Furosemiddosis postop. [mg/kgKG]	88,46	65,91	6,53 – 265,48	75,23	44,36	36,92	3,64 – 145,56	35,53
Beatmungsdauer [Tage]	13,89	10,4	2 – 49	12	5,15	3,74	1 – 20	4

Tabelle 3.2: Gruppenvergleich postoperative Situation.

Vergleich der zwischen Gruppe 1 (postoperativ schlechtere Situation) und Gruppe 2 (postoperativ bessere Situation) signifikant unterschiedlichen Parameter, dargestellt als Mittelwert, Standardabweichung, Streubereich und Median.

	GRUPPE 1 Mittelwert	GRUPPE 2 Mittelwert	Mann-Whitney-Test u-Wert
Protein i.U. [mg/l]	391,35	125,5	2,62
Albumin i.U. [mg/l]	125,58	13,73	2,12
Protein-Kreatinin-Quotient [mg/g Krea]	1640,85	370,35	1,7
Albumin-Kreatinin-Quotient [mg/g Krea]	356,77	26,5	2,33
TmP/GFR [mmol/l]	1,2	1,35	1,76
Furosemid-Therapiedauer postop. [Tage]	29,32	16,14	3,74
kumulative Furosemiddosis postop. [mg]	457,16	206,46	3,2
gewichtsbezogene kumulative Furosemiddosis postop. [mg/kgKG]	88,46	44,36	2,72
Beatmungsdauer [Tage]	13,89	5,15	3,76

Tabelle 3.3: Gruppenvergleich postoperative Situation.

Statistischer Vergleich der Mittelwerte von Gruppe 1 (postoperativ schlechtere Situation) und Gruppe 2 (postoperativ bessere Situation) mittels Mann-Whitney-Test (dargestellt sind nur die Parameter mit statistisch signifikanten Unterschieden; Konfidenzintervall $\alpha = 0,05$).

Einfluss auf die Nierenfunktion zum Untersuchungszeitpunkt nimmt nicht nur die postoperative Situation der Transplantierten, sondern u.a. auch bereits der Zustand der Kinder vor der Herztransplantation und die Zeitspanne zwischen der Transplantation und der aktuellen Untersuchung der Nierenfunktionsparameter. Auf diese Einflussfaktoren soll im Folgenden eingegangen werden.

3.2.2 Präoperative Situation

Die Patienten wurden entsprechend ihrem Zustand vor der Herztransplantation in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 fasst die Patienten zusammen, deren präoperativer Verlauf wenig problematisch war, Gruppe 2 diejenigen mit deutlichen präoperativen Schwierigkeiten. Als konkrete Einschlusskriterien für die Gruppe 2 wurden Katecholaminabhängigkeit während der Wartezeit auf die Herztransplantation (Dopamingabe, Dobutamin-Dauerinfusion von mindestens 10 Tagen, Suprarenin-gabe), Notwendigkeit einer präoperativ längerfristigen oder kontinuierlichen Diuretikatherapie, maschinelle Beatmung über mehrere Tage oder während der gesamten Wartezeit, Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems (LVAD = left ventricular assist device) sowie ein schlechter

Allgemeinzustand definiert. Unter diesen Voraussetzungen waren 28 Patienten (57,1 %) der Gruppe 1 ($n_1 = 28$) und 21 Patienten (42,9 %) der Gruppe 2 ($n_2 = 21$) zuzuordnen.

In Gruppe 1 war nur in Einzelfällen (5 von 28 Patienten, 17,86 %) kurzzeitig eine Katecholamingabe notwendig, 6 Patienten (21,43 %) wurden mit Furosemid behandelt, bei einem Patienten musste zusätzlich kurzfristig Spironolacton gegeben werden. 20 der 28 Patienten (71,43 %) dieser Gruppe kamen präoperativ ganz ohne Diuretika und Katecholamine aus. Maschinelle Beatmung war bei keinem der Patienten aus Gruppe 1 notwendig, ein Kind wurde wegen Apnoen auf der Intensivstation überwacht.

Definitionsgemäß waren alle Patienten der Gruppe 2 präoperativ mit Katecholaminen behandelt. Es wurde stets Dobutamin gegeben, mehr als die Hälfte der Patienten (13 von 21, 61,9 %) benötigte zusätzlich Dopamin und/oder Suprenin. Ebenfalls wurden alle Patienten längerfristig mit Furosemid behandelt, bei Einzelnen mussten außerdem weitere Diuretika wie Etacrynsäure und Spironolacton gegeben werden. Eine präoperative Abhängigkeit von maschineller Beatmung bestand bei 18 Patienten (85,71 %). Dies wurde häufig im Rahmen von akuter Verschlechterung oder im Rahmen einer Reanimation notwendig. Teilweise musste die Eigenatmung aber auch längerfristig unterstützt werden, ein Kind wurde wegen Apnoen mit CPAP-Atemhilfe behandelt. Reanimationsereignisse traten bei 7 Patienten (33,33 %) ein, bei einigen davon auch mehrfach und mit protrahiertem Verlauf. Aufgrund zunehmender kardialer Insuffizienz wurde zwei Patienten ein mechanisches Kreislaufunterstützungssystem (LVAD) zur Überbrückung bis zur Herztransplantation implantiert. Weitere Komplikationen, die auch im Zusammenhang mit der schlechten linksventrikulären Funktion, low cardiac output und kardiogenem Schock zu sehen sind, waren Krampfanfälle bei zwei Patienten (9,52 %), prärenales Nierenversagen mit Kreatininanstieg und bei einem Patient ein Koronararterienverschluss mit Infarkt. Außerdem wurden in der Wartezeit auf die Herztransplantation in Gruppe 2 eine Beinvenenthrombose mit folgender Lysetherapie, ein Mediateilinfarkt, Infektionen und massive Nachblutungen im Rahmen einer LVAD-Implantation beobachtet.

Ein statistischer Vergleich der präoperativen Daten (z.B. genaue Dauer der Katecholamintherapie und der Beatmung oder kumulative Furosemiddosis) zwischen den beiden beschriebenen Gruppen ist in dieser Arbeit nicht möglich. Da einige Kinder präoperativ in anderen Kliniken betreut wurden, lag uns hierzu kein detailliertes Zahlenmaterial vor.

Bei der Untersuchung der Nierenfunktionsparameter im Gruppenvergleich konnten zum jetzigen Untersuchungszeitpunkt kaum signifikante Unterschiede gemessen werden. Nur im Vergleich der Serumchloridwerte zeigten sich statistisch signifikant höhere Werte in der

Gruppe 1, bei einem u-Wert von $u = 1,8$. Der Mittelwert für Serumchlorid betrug in Gruppe 1 109,25 mmol/l (Standardabweichung 4,2 mmol/l; minimal 97, maximal 117 mmol/l; Median 109 mmol/l), in Gruppe 2 107,14 mmol/l (SD 4,23 mmol/l; minimal 96, maximal 115 mmol/l; Median 108 mmol/l). Für das Serumkreatinin, den Calcium-Kreatinin-Quotienten und den Phosphat-Kreatinin-Quotienten im Urin ließen sich u-Werte von $u > 1,0$ berechnen, sodass hier mit einer Konfidenz von noch $> 85 \%$ höhere Werte in der zweiten Gruppe angenommen werden können.

Im Einzelnen befand sich das Serumkreatinin in Gruppe 1 im Mittel bei 0,69 mg/dl mit einer Standardabweichung von 0,21 mg/dl (Median 0,6 mg/dl, Bereich 0,5 – 1,5 mg/dl). In Gruppe 2 ergab sich ein Mittelwert von 0,72, eine Standardabweichung von 0,19, ein Median von 0,7 und ein Bereich zwischen 0,4 und 1,2 mg/dl.

Für den Calcium-Kreatinin-Quotienten im Urin lag der Mittelwert in Gruppe 1 bei 0,16 mg/mg Kreatinin, in Gruppe 2 bei 0,22 mg/mg Kreatinin. Die Werte bewegten sich zwischen minimal 0 und maximal 2,07 mg/mg Kreatinin in Gruppe 1 bzw. zwischen 0,02 und 3,21 mg/mg Kreatinin in Gruppe 2. Die Standardabweichung betrug 0,37 bzw. 0,67 mg/mg Kreatinin, der Median 0,08 bzw. 0,05 mg/mg Kreatinin in Gruppe 1 bzw. 2.

Der Phosphat-Kreatinin-Quotient zeigte in Gruppe 1 einen Mittelwert von 1,63 mg/mg Kreatinin (Median 1,61, SD 1,02, Bereich 0,03 – 3,74 mg/mg Kreatinin), in Gruppe 2 von 1,91 mg/mg Kreatinin (Median 1,21, SD 3,5, Bereich 0,26 – 17,41 mg/mg Kreatinin).

Alle übrigen Parameter wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2 auf. Insbesondere auch die im oben aufgezeigten Vergleich der postoperativen Situation der Patienten aufgefallenen Werte wie Protein und Albumin im Urin, Protein-Kreatinin-Quotient, Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin und TmP/GFR ergaben in beiden Gruppen ähnliche Ergebnisse.

Gruppenunterschiede bezüglich der Nierenfunktion können somit nicht abgeleitet werden, die präoperative Situation der Patienten scheint, nach diesen Ergebnissen zu urteilen, keinen Einfluss auf die Nierenfunktion zu haben.

Zwischen den beiden genannten (nach der präoperativen Situation definierten) Gruppen konnte (bei Annahme eines Konfidenzintervalls von 95 %, $p < 0,05$) kein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf den direkt postoperativen Verlauf festgestellt werden. Dies wurde anhand der Dauer der Behandlung mit Katecholaminen, Prostaglandin und Furosemid, der kumulativen postoperativen Furosemiddosis sowie der postoperativen Beatmungsdauer analysiert. In Gruppe 2 fielen jedoch eine etwas längere postoperative

Dobutamintherapie und eine längere Beatmungsabhängigkeit auf. Bei u-Werten im Mann-Whitney-Test von $u = 1,41$ bzw. $u = 1,23$ war dies bei $p < 0,05$ zwar nicht signifikant, lag aber noch innerhalb des 90 %-Konfidenzintervalls.

Bezüglich der operativen Einflussfaktoren Gesamtschämiezeit des Transplantates, Dauer des Kreislaufstillstands und Gesamtdauer der extrakorporalen Zirkulation fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Aufgrund dieser zuletzt genannten Annahme, dass die Gruppen 1 und 2 sich weder in ihrem peri- noch akut postoperativen Verlauf signifikant unterscheiden, kann also geschlossen werden, dass der peri- und akut postoperative Verlauf keinen Einfluss auf die Nierenfunktionsparameter zum Untersuchungszeitpunkt hatte. Die Ergebnisse aus dem Gruppenvergleich der nach der präoperativen Situation definierten Gruppen sind also nur von der präoperativen Situation beeinflusst.

3.2.3 Zeit nach Transplantation

Im folgenden Abschnitt wird beschrieben, in wie weit sich die Nierenfunktion durch den zeitlichen Abstand zur Herztransplantation veränderte. Die Patientenpopulation wurde erneut in zwei Gruppen eingeteilt, als cut-off-Punkt wurde willkürlich ein Abstand zwischen Transplantationsdatum und Untersuchungsdatum von 1000 Tagen (2,74 Jahre) definiert. Der ersten Gruppe wurden die Patienten zugeteilt, deren Transplantation länger als 1000 Tage vor der aktuellen Untersuchung der Nierenfunktionsparameter lag. Entsprechend umfasste Gruppe 2 die Patienten, bei denen die Nierenfunktion in einem Zeitraum von weniger als 1000 Tagen nach Transplantation untersucht wurde. Gruppe 1 wurden 20 Patienten, Gruppe 2 29 Patienten zugeteilt.

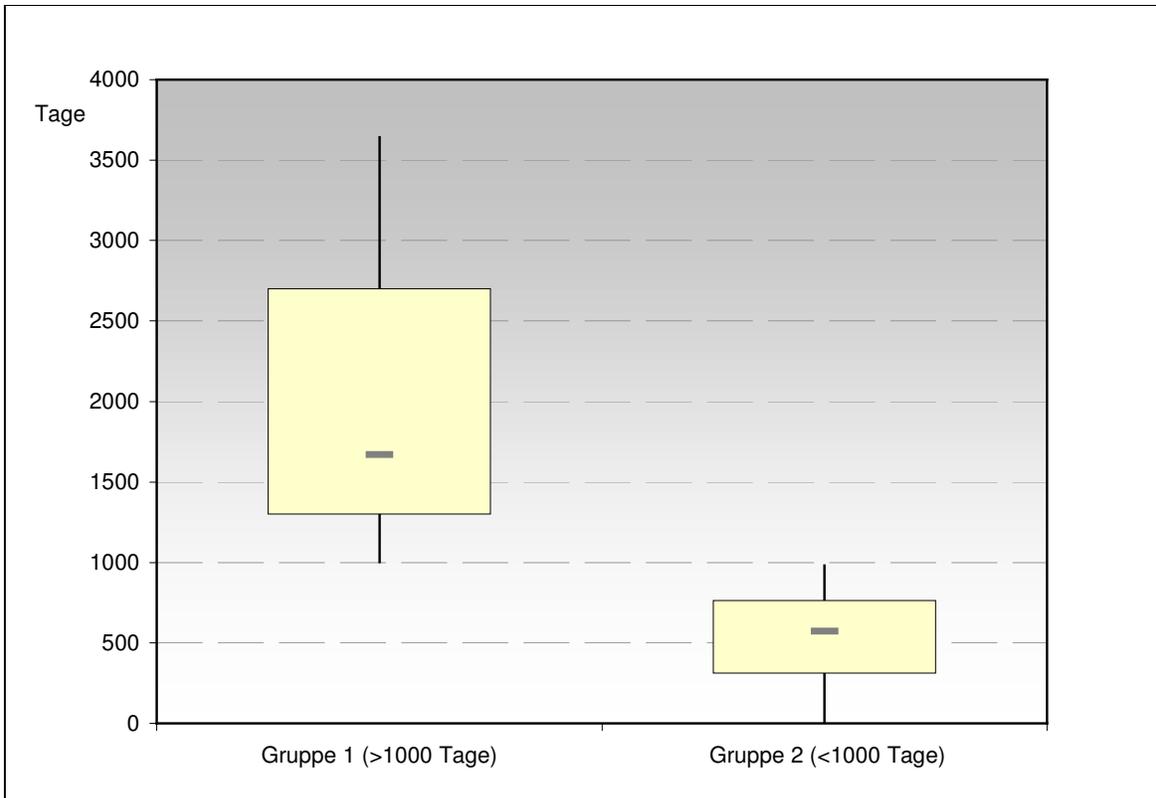


Abbildung 3.7: Zeitlicher Abstand zwischen Transplantation und Untersuchungszeitpunkt (in Tagen). Vergleich zwischen Gruppe 1 (Untersuchungszeitpunkt mehr als 1000 Tage nach Transplantation) und Gruppe 2 (Untersuchungszeitpunkt weniger als 1000 Tage nach Transplantation) als box-and-whisker-plot mit Minimalwert, unterem Quartil, Median, oberem Quartil und Maximalwert.

In Gruppe 1 lag die Herztransplantation zum Untersuchungszeitpunkt im Mittel 2002,05 Tage zurück (Median 1670 Tage, Standardabweichung 812,63 Tage), längstenfalls lagen 3642 Tage, kürzestenfalls 1004 Tage zwischen Transplantation und Untersuchungszeitpunkt. In Gruppe 2 betrug der mittlere Zeitabstand 518,34 Tage mit einer Standardabweichung von 306,32 Tagen, der Median lag bei 573 Tagen. Der maximale Abstand zwischen Herztransplantation und Untersuchung der Nierenfunktion betrug 981 Tage, der minimale 5 Tage (Abbildung 3.7 und Tabelle 3.4).

	Mittelwert	Standardabweichung	Bereich	Median
Gruppe 1	2002,05	812,63	1004 – 3642	1670
Gruppe 2	518,34	306,32	5 – 981	573

Tabelle 3.4: Zeitlicher Abstand zwischen Transplantation und Untersuchungszeitpunkt (in Tagen). Tabellarischer Vergleich zwischen Gruppe 1 (Untersuchungszeitpunkt mehr als 1000 Tage nach Transplantation) und Gruppe 2 (Untersuchungszeitpunkt weniger als 1000 Tage nach Transplantation).

Da viele Kinder bereits im Säuglingsalter transplantiert worden waren, einige aber auch erst im Kindes- oder Jugendalter, ergaben sich hieraus deutliche Gruppendifferenzen bezüglich des Alters der Kinder zum Zeitpunkt der Untersuchung, die Kinder in Gruppe 1 waren im Mittel älter (Abbildung 3.8 und Tabelle 3.5). Sofern dies wegen altersspezifischer Normwerte Einfluss auf die Laborergebnisse hatte, wurde bei der Beschreibung der einzelnen Werte darauf eingegangen.

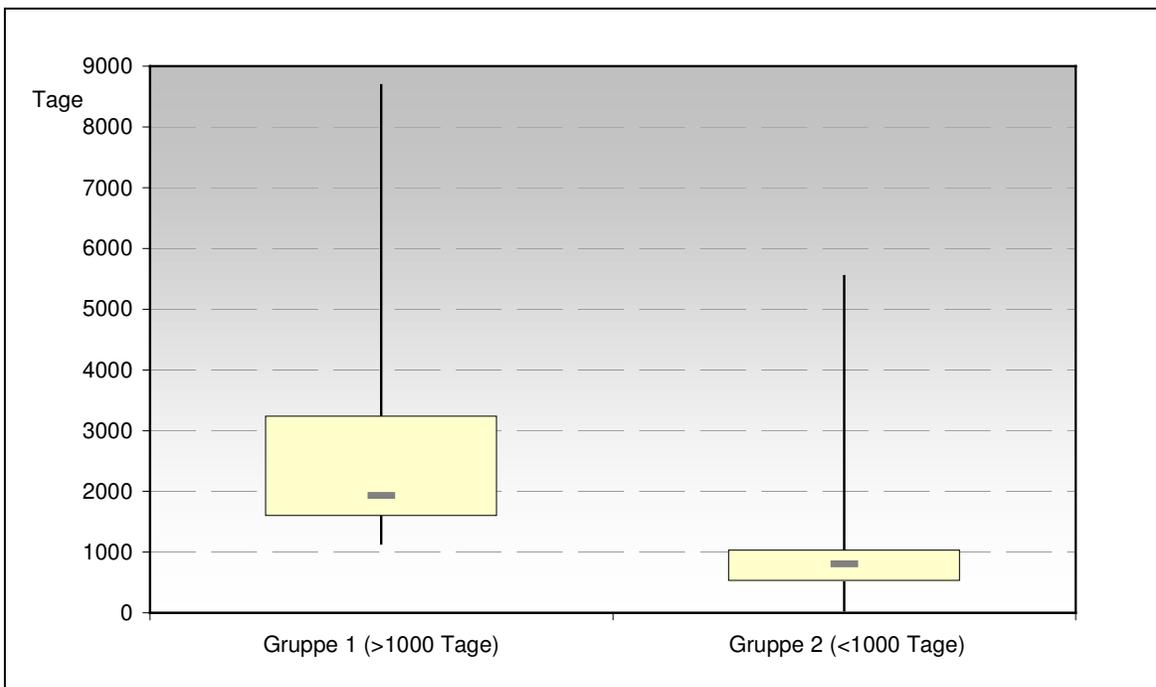


Abbildung 3.8: Alter zum Untersuchungszeitpunkt (in Tagen).

Vergleich zwischen Gruppe 1 (Untersuchungszeitpunkt mehr als 1000 Tage nach Transplantation) und Gruppe 2 (Untersuchungszeitpunkt weniger als 1000 Tage nach Transplantation) als box-and-whisker-plot mit Minimalwert, unterem Quartil, Median, oberem Quartil und Maximalwert.

	Mittelwert	Standardabw.	Bereich	Median
Gruppe 1	2769,15	1912,1	1141 – 8684	1930
Gruppe 2	986,59	1037,1	45 – 5544	805

Tabelle 3.5: Alter zum Untersuchungszeitpunkt (in Tagen). Tabellarischer Vergleich zwischen Gruppe 1 (Untersuchungszeitpunkt mehr als 1000 Tage nach Transplantation) und Gruppe 2 (Untersuchungszeitpunkt weniger als 1000 Tage nach Transplantation).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden beschriebenen Gruppen ergaben sich für das Gesamteiweiß im Serum, Albumin im Serum, die Albuminausscheidung im Urin, das Kreatinin im Serum, die FE_K , den Calcium-Kreatinin-Quotienten, den Phosphat-Kreatinin-Quotienten und die TRP (Tabelle 3.6). Bezüglich der Serumelektrolyte, der Gesamteiweißausscheidung im Urin, des β_2 -Mikroglobulin in Serum und Urin, des Harnstoff, der Harnsäure, der FE_{Na} , der $FE_{\beta_2\text{-Mikroglobulin}}$, der GFR (unter Berücksichtigung der altersbezogenen Normwerte), der Kreatinin-Quotienten von Gesamtprotein, Albumin und β_2 -Mikroglobulin sowie des TmP/GFR konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen 1 und 2 festgestellt werden.

<p>Statistisch signifikante Gruppenunterschiede für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamteiweiß im Serum • Albumin im Serum • Albumin im Urin • Kreatinin im Serum • FE_K • Calcium-Kreatinin-Quotient • Phosphat-Kreatinin-Quotient • TRP

Tabelle 3.6: Parameter mit statistisch signifikanten Gruppenunterschieden zwischen Gruppe 1 (Untersuchungszeitpunkt mehr als 1000 Tage nach Transplantation) und Gruppe 2 (Untersuchungszeitpunkt weniger als 1000 Tage nach Transplantation).

Die Parameter, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigten und bei denen somit eine Abhängigkeit von der Länge der Zeit nach der Herztransplantation angenommen werden könnte, sollen im Folgenden genauer beschrieben werden:

In Gruppe 1 fanden sich mit einem Mittelwert von 76,15 g/l, einem Median von 77 g/l und einer Standardabweichung von 4,4 g/l (Range 68 – 85 g/l) signifikant höhere Werte für das Serumprotein als in Gruppe 2, wo der Mittelwert bei 71 g/l, der Median bei 72 g/l und die Standardabweichung bei 9,09 g/l (Range 50 – 92 g/l) lag. Unter Berücksichtigung der alterskorrigierten Normwerte zeigten sich in Gruppe 1 bei 9 von 20 Patienten (45 %) erhöhte Gesamtproteinwerte. Diese lagen im Mittel um 5,58 % oberhalb der oberen Normgrenze, die prozentuale Erhöhung schwankte zwischen 2,63 und 11,84 %, der Median lag bei 5,33 %, die Standardabweichung bei 2,53 %. In Gruppe 2 waren 7 von 29 (24,14 %) Werten erhöht, im Mittel um 9,52 % oberhalb der oberen Normgrenze (Median 8 %, Standardabweichung 6,51 %, Range 2,67 – 22,67 %).

Für das Serumalbumin lag der Mittelwert in Gruppe 1 bei 47,21 g/l (Median 47 g/l, Standardabweichung 3,82 g/l), in Gruppe 2 bei 44,07 g/l (Median 44 g/l, Standardabweichung 5,03 g/l). Die Werte schwankten zwischen 39 und 53 g/l in Gruppe 1 bzw. zwischen 28 und 51 g/l in Gruppe 2. Vier von 19 (21,05 %) Patienten aus Gruppe 1 zeigten erhöhte Albuminwerte, in Gruppe 2 lagen die Werte bei 2 von 29 (6,9 %) Patienten oberhalb der oberen Normgrenze. Außerdem wiesen 3 Patienten in Gruppe 2 (10,34 %) leicht erniedrigte Werte für Serumalbumin auf. Die prozentuale Erhöhung war in beiden Gruppen nicht sehr ausgeprägt. Es fand sich in Gruppe 1 eine mittlere Erhöhung von 4 % oberhalb der oberen Normgrenze, in Gruppe 2 von 2 %.

Bei der Albuminausscheidung im Urin ergaben sich deutlichere Abweichungen von der Norm, die erneut in Gruppe 1 ausgeprägter waren. Hier lag der Mittelwert für Albumin im Urin bei 111,94 mg/l, die Standardabweichung aufgrund eines Ausreißerwertes von 1410 mg/l (wie oben in der Gesamtdarstellung beschrieben) bei 311,52 mg/l, der Median bei 19,7 mg/l. Ohne Berücksichtigung des Ausreißerwertes streuten die Werte zwischen 2 und 256 mg/l. In Gruppe 2 betrug der Mittelwert 18,81 mg/l, der Median 5,8 mg/l und die Standardabweichung 39,82 mg/l. Die Streubreite lag hier bei 2 – 200 mg/l. 47,37 % der Werte in Gruppe 1 (9 von 19 Patienten) lagen oberhalb der Norm, im Mittel um 1038,33 % (Abbildungen 3.9 und 3.10) bei einer Standardabweichung von 2117,69 % und einem Median von 161,5 %. Bedingt durch den oben genannten Ausreißerwert betrug die Streubreite 37 bis 6950 % über der Normgrenze. Vernachlässigte man diesen Ausreißerwert, lag der

nächstniedrigere Maximalwert bei 1180 % über der Normgrenze, es ergaben sich noch ein Mittelwert von 299,38 % sowie ein Median von 129,5 %. In Gruppe 2 fanden sich bei 4 von 29 Patienten (13,79 %) (Abbildung 3.9) erhöhte Albuminwerte im Urin, die prozentuale Erhöhung betrug im Mittel 352,63 % (Median 250,75 %) (Abbildung 3.10). Hier lag der Minimalwert um 9 %, der Maximalwert um 900 % oberhalb der Norm.

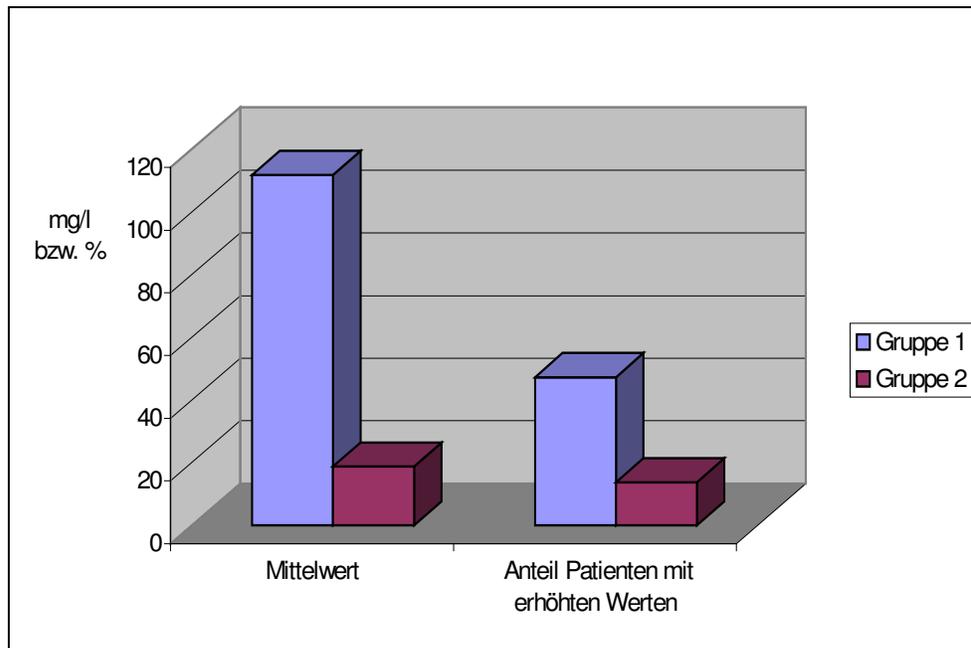


Abbildung 3.9: Vergleich der Albuminausscheidung zwischen Gruppe 1 (Untersuchungszeitpunkt mehr als 1000 Tage nach Transplantation) und Gruppe 2 (Untersuchungszeitpunkt weniger als 1000 Tage nach Transplantation): Mittelwert und prozentualer Anteil von Patienten mit erhöhter Albuminausscheidung im Gruppenvergleich.

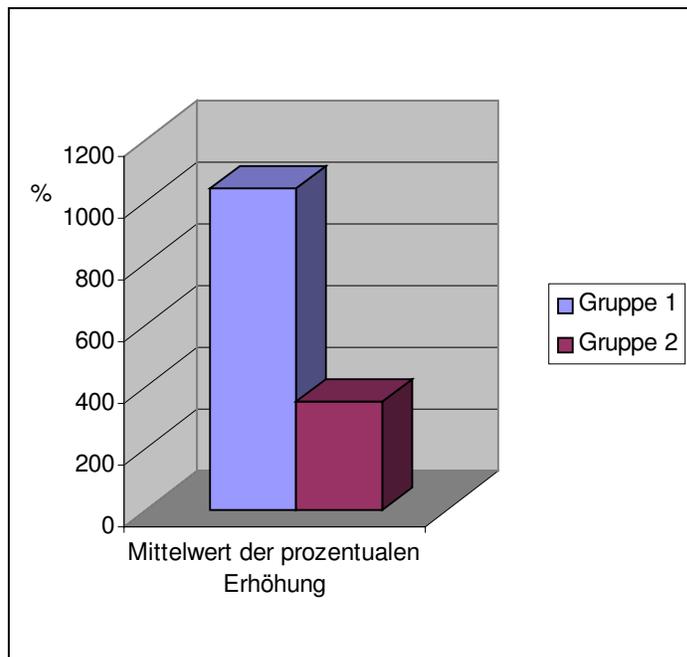


Abbildung 3.10: Vergleich der Albuminausscheidung zwischen Gruppe 1 (Untersuchungszeitpunkt mehr als 1000 Tage nach Transplantation) und Gruppe 2 (Untersuchungszeitpunkt weniger als 1000 Tage nach Transplantation): Mittelwert der prozentualen Erhöhung über die Norm im Gruppenvergleich.

Zunächst ohne Berücksichtigung der altersentsprechenden Normwerte zeigten die Werte für Serumkreatinin folgende Verteilung: In Gruppe 1 fand sich ein Mittelwert von 0,82 mg/dl, ein Median von 0,7 mg/dl und eine Standardabweichung von 0,23 mg/dl. Die Werte streuten zwischen minimal 0,6 und maximal 1,5 mg/dl. Der Mittelwert in Gruppe 2 betrug 0,62 mg/dl (Median 0,6 mg/dl) bei einer Standardabweichung von 0,12 mg/dl und einem Range von 0,4 bis 1 mg/dl. Die signifikant höheren Werte in der ersten Gruppe wären sowohl durch das höhere Durchschnittsalter der Patienten in dieser Gruppe (und damit im Rahmen des Normalen) als auch durch die längere Zeit nach Transplantation mit Cyclosporin-Dauertherapie zu erklären.

Bezieht man die unterschiedlichen altersbezogenen Normwerte mit ein, lagen die Werte in Gruppe 1 bei allen Patienten (100 %) oberhalb der altersentsprechenden Normgrenze, und zwar im Mittel um 34,52 % darüber. Der Median der prozentualen Erhöhung betrug 27,27 %, die Standardabweichung 24,58 %, die Werte bewegten sich zwischen minimal 9,1 % und maximal 114,29 % über der Norm. Im Vergleich dazu zeigte sich in Gruppe 2 bei 22 von 29 Patienten (75,86 %) ein erhöhtes Serumkreatinin. Die Werte waren im Mittel um 23,36 % erhöht (Median 20 %, Standardabweichung 14,75 %), sie lagen zwischen 9,1 und 63,64 %

oberhalb der oberen Normgrenze (Abbildung 3.11). Dieser Unterschied erwies sich im Mann-Whitney-Test als statistisch signifikant. Es muss also davon ausgegangen werden, dass der längere Zeitraum nach Transplantation mit der Erhöhung des Serumkreatinins im Zusammenhang steht.

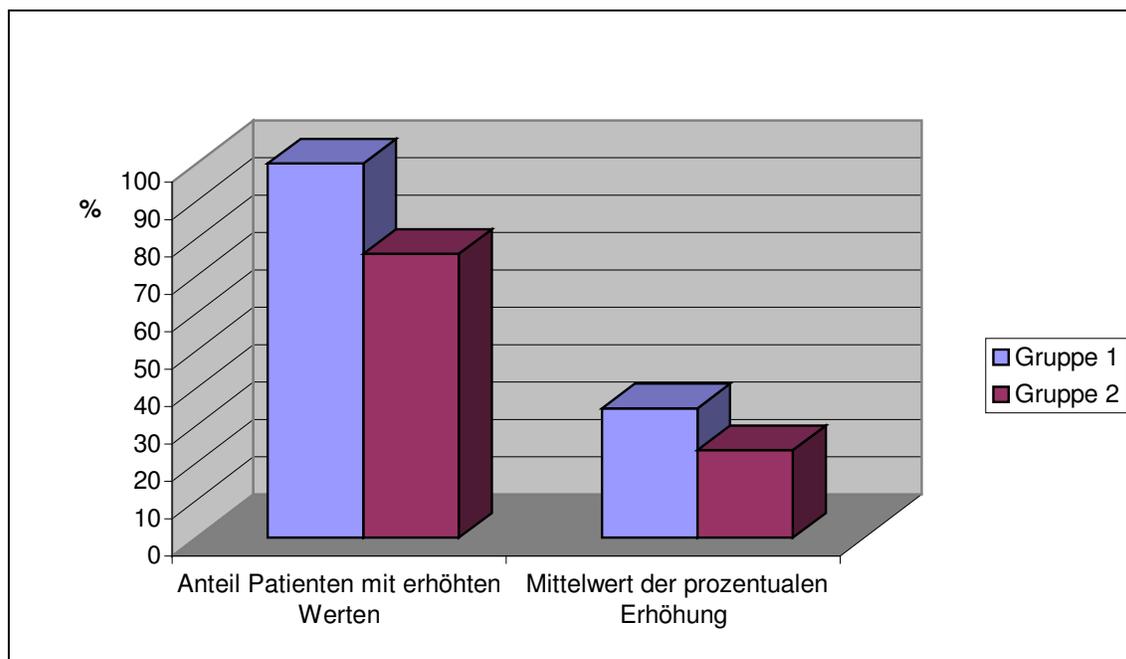


Abbildung 3.11: Vergleich des Serumkreatinin zwischen Gruppe 1 (Untersuchungszeitpunkt mehr als 1000 Tage nach Transplantation) und Gruppe 2 (Untersuchungszeitpunkt weniger als 1000 Tage nach Transplantation):

Prozentualer Anteil von Patienten mit erhöhten Kreatininwerten und Mittelwert der prozentualen Erhöhung über die Norm im Gruppenvergleich.

Die Werte für die fraktionelle Kaliumexkretion FE_K schwankten in der ersten Gruppe zwischen 1,91 und 37,1 % mit einem Mittelwert von 20,15 %, einem Median von 22,63 % und einer Standardabweichung von 9,86 %. In Gruppe 2 fand sich ein Minimalwert von 3,97 %, ein Maximalwert von 181,48 % und ein Mittelwert von 37,39 %. Der Median lag bei 25,93 %, die Standardabweichung betrug 36,62 %. Auch die prozentuale Erhöhung der FE_K war in Gruppe 2 deutlich stärker ausgeprägt als in Gruppe 1. In Gruppe 1 wiesen 13 von 20 Patienten (65 %), in Gruppe 2 dagegen 23 von 29 Patienten (79,31 %) erhöhte Werte auf. Im Mittel lagen die erhöhten Werte für die FE_K in Gruppe 1 um 60,85 % oberhalb der oberen

Normgrenze, in Gruppe 2 um 174,12 % darüber (Abbildung 3.12). Die Medianwerte betragen 67,62 bzw. 100,91 %, die Standardabweichungen 34,01 bzw. 231,36 %, die Werte bewegten sich zwischen 3,6 und 126,22 % bzw. 2,93 und 1006,59 % in Gruppe 1 bzw. 2.

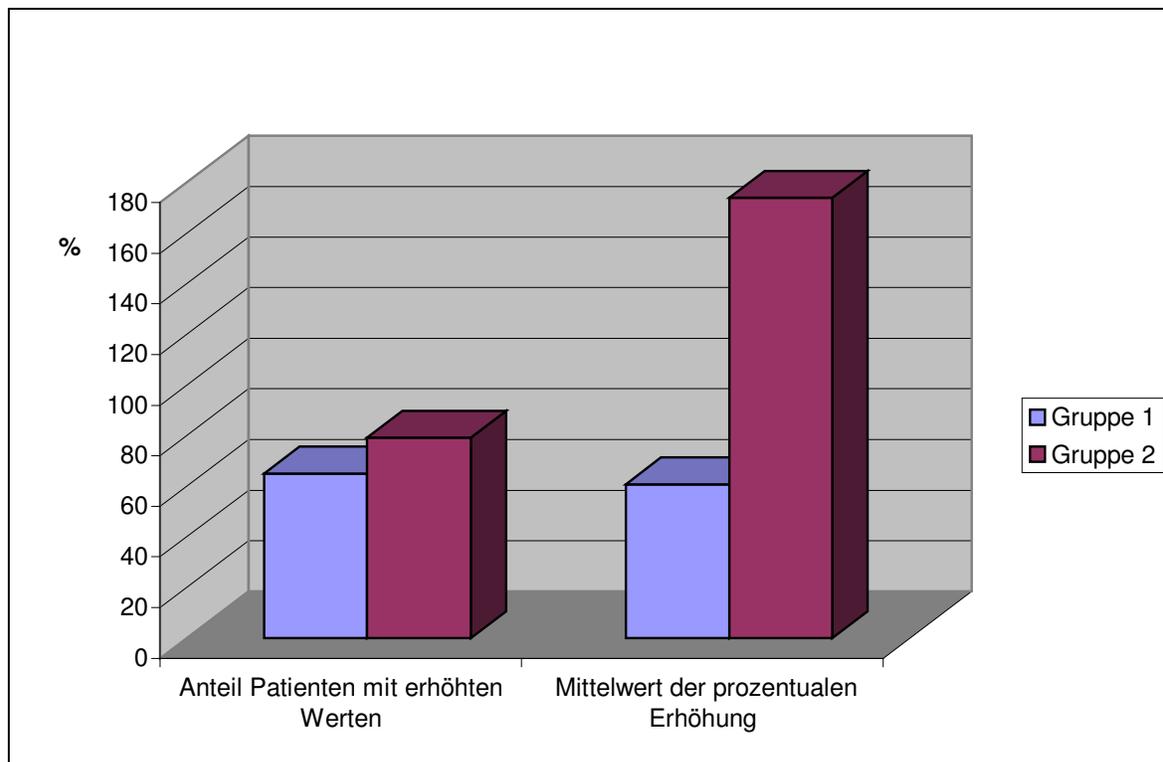


Abbildung 3.12: Vergleich der fraktionellen Kaliumexkretion zwischen Gruppe 1 (Untersuchungszeitpunkt mehr als 1000 Tage nach Transplantation) und Gruppe 2 (Untersuchungszeitpunkt weniger als 1000 Tage nach Transplantation):
Prozentualer Anteil von Patienten mit erhöhten FEK-Werten und Mittelwert der prozentualen Erhöhung über die Norm im Gruppenvergleich.

Ebenfalls ein signifikanter Unterschied mit pathologischen Werten ausschließlich in Gruppe 2 fiel bei der Untersuchung des Calcium-Kreatinin-Quotienten auf. 4 Patienten (13,79 %) aus Gruppe 2 zeigten eine erhöhte kreatininbezogene Calciumausscheidung. In Gruppe 1 lag der Calcium-Kreatinin-Quotient im Mittel bei 0,06 mg/mg Kreatinin, die Standardabweichung betrug 0,05 mg/mg Kreatinin, der Range 0,01 – 0,21 mg/mg Kreatinin. In Gruppe 2 fanden sich Werte zwischen 0 und 3,21 mg/mg Kreatinin, der Mittelwert betrug 0,27 mg/mg Kreatinin, die Standardabweichung 0,66 mg/mg Kreatinin. Die erhöhten Werte in Gruppe 2 lagen im Mittel um 556,82 % oberhalb der Normgrenze, der Median betrug

431,82 %, die Standardabweichung 573,28 %, die erhöhten Werte streuten zwischen 4,55 und 1359,1 % über der Norm.

Auch bezüglich des Phosphat-Kreatinin-Quotienten fanden sich in Gruppe 2 höhere Werte als in Gruppe 1. Der Mittelwert in Gruppe 1 betrug 0,91 mg/mg Kreatinin (Median 0,86 mg/mg Kreatinin), die Standardabweichung 0,63 mg/mg Kreatinin, der Range 0,03 – 2,8 mg/mg Kreatinin. In Gruppe 2 fand sich ein mittlerer Wert für den Phosphat-Kreatinin-Quotienten von 2,33 mg/mg Kreatinin (Median 1,75 mg/mg Kreatinin), eine Standardabweichung von 2,97 mg/mg Kreatinin und ein Range von 0,3 bis 17,41 mg/mg Kreatinin. Betrachtet man Gruppe 2 ohne den Ausreißerwert von 17,41 mg/mg Kreatinin ergaben sich ein Mittelwert von 1,79 mg/mg Kreatinin, ein Median von 1,74 mg/mg Kreatinin, eine Standardabweichung von 0,85 mg/mg Kreatinin und ein Range von 0,3 bis 3,74 mg/mg Kreatinin. Wenn man auch diese Werte als prozentuales Überschreiten der Normgrenze berechnete, fanden sich in Gruppe 1 bei 9 Patienten (45 %) Werte die im Mittel um 51,81 % erhöht waren (Median 51,25 %), bei einer Standardabweichung von 28,17 % und einer Streubreite zwischen 3,75 und 96,25 %. In Gruppe 2 zeigten 5 Patienten (17,24 %) erhöhte Werte, im Mittel um 30,75 % (Median 28,75 %) oberhalb der Normgrenze gelegen. Die Standardabweichung berechnete sich hier auf 18,35 %, die Werte lagen zwischen minimal 5 und maximal 62,5 % über der Norm. Es lagen in Gruppe 2 also statistisch signifikant höhere Werte für den Phosphat-Kreatinin-Quotienten vor, die prozentuale Erhöhung über die Normgrenze ist in Gruppe 1 jedoch ausgeprägter, ebenso der Anteil der Patienten mit pathologischen Werten.

Für die tubuläre Phosphatrückresorption TRP ergaben sich in Gruppe 1 Werte zwischen 62,83 und 99,52 %, der Mittelwert betrug 84,93 % (Median 84,86 %), die Standardabweichung 9,06 %. In Gruppe 2 verteilten sich die Werte zwischen minimal –24,89 % und maximal 94,88 %. Der Mittelwert lag hier mit 76,34 % (Median 78,8 %) signifikant niedriger als in Gruppe 1, die Standardabweichung errechnete sich auf 20,65 %. In der Betrachtung der prozentualen Abweichungen von der Norm fanden sich in Gruppe 1 bei 10 Patienten (50 %) verminderte TRP-Werte, in Gruppe 2 bei 20 Patienten (68,97 %). Die Werte lagen in Gruppe 1 im Mittel um 8,24 % (Median 3,58 %), in Gruppe 2 um 17,12 % (Median 11,05 %) unterhalb der unteren Normgrenze, die Standardabweichungen betragen 8,31 bzw. 26,34 %.

Für die GFR konnte, wie oben genannt, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Dennoch sollen die Ergebnisse dieses wichtigen Parameters der Nierenfunktion hier kurz genannt werden. Die Darstellung erfolgt als prozentuale Abweichung von der unteren altersentsprechenden Normgrenze. In Gruppe 1 wiesen 19 von 20 (95 %) Patienten eine verminderte GFR auf, in Gruppe 2 waren es 24 von

29 (82,76 %) Patienten. Die GFR-Werte in Gruppe 1 lagen im Mittel um 22,52 % (Median 23,65 %) unterhalb der unteren Normgrenze, die Standardabweichung betrug 9,01 %, die Abweichungen unter die Norm bewegten sich in einem Bereich von 6,14 bis 42,88 %. In Gruppe 2 ließen sich ähnliche prozentuale Abweichungen berechnen, der Mittelwert betrug hier 21,23 % unter der unteren Normgrenze (Median 21,99 %), die Standardabweichung 10,05 % und die Streubreite 0,27 – 42,23 %.

3.2.4 Nierenfunktion zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (frühe Längsschnittuntersuchung)

Von 22 der 49 Patienten der Hauptuntersuchung lagen bereits Daten aus einer früheren Erhebung der Nierenfunktionsparameter vor. Sie wurden im März und April 1996 unter den gleichen Bedingungen wie die Werte dieser Untersuchung gewonnen und sollen im folgenden Abschnitt mit den aktuell erhobenen Werten unter der Fragestellung des Langzeitverlaufs der Nierenfunktion des einzelnen Patienten verglichen werden (frühe Längsschnittuntersuchung). Die Patienten, die in diesen Vergleich eingehen sind sämtlich Kinder, die zwischen Juni 1988 und Januar 1996 transplantiert wurden, es befinden sich viele Patienten der „ersten Generation“ der herztransplantierten Kinder in Gießen darunter.

Die erste Untersuchung erfolgte zwischen 62 und 2835 Tagen, im Mittel 991 Tage (2,72 Jahre), nach der Herztransplantation. Die Daten der aktuellen Untersuchung wurden im Mittel 1688 Tage (4,62 Jahre) postoperativ erhoben (minimal 720 und maximal 3643 Tage nach der Herztransplantation). Damit fand die Zweituntersuchung durchschnittlich 697 Tage (1,91 Jahre) nach der Erstuntersuchung statt (Tabelle 3.7).

Das Alter der untersuchten Patienten betrug bei der früheren Datenerhebung im Durchschnitt 1410 Tage (3,86 Jahre). Das jüngste Kind war 64 Tage alt, das älteste 4951 Tage (13,56 Jahre). Entsprechend waren die Patienten zum zweiten Untersuchungszeitpunkt im Mittel 2107 Tage (5,77 Jahre) alt (Tabelle 3.8).

	Mittelwert	Standard- abweichung	Bereich	Median
frühere Untersuchung	991	874	62 – 2835	751,5
aktuelle Untersuchung	1688	894	720 – 3643	1513,5

Tabelle 3.7: Zeitlicher Abstand (in Tagen) zwischen Transplantation und den Untersuchungszeitpunkten der früheren und der aktuellen Untersuchung.

	Mittelwert	Standard- abweichung	Bereich	Median
frühere Untersuchung	1410	1351	64 – 4951	907
aktuelle Untersuchung	2107	1364	722 – 5544	1624

Tabelle 3.8: Alter der Kinder (in Tagen) zu den Untersuchungszeitpunkten der früheren und der aktuellen Untersuchung.

Im Folgenden soll nicht auf die absoluten Messwerte für die jeweiligen Parameter, sondern auf die prozentualen Abweichungen vom altersentsprechenden Normwert eingegangen werden. Es wurde von jedem Patienten die Differenz dieser prozentualen Abweichungen aus beiden Untersuchungsergebnissen gebildet und verglichen. So ergibt sich, trotz veränderter Normwerte mit zunehmendem Alter des Kindes, eine bessere Vergleichbarkeit der Werte über die Zeit. Allerdings hat dieses Vorgehen den Nachteil, dass im Einzelfall durch den Sprung in die nächste Altersstufe bei tatsächlichem Abfall eines Wertes (wie z.B. der GFR) eine scheinbare Verbesserung vorgetäuscht wird. In dieser Untersuchung wurde dies nicht gesondert berücksichtigt, es waren nur ganz vereinzelte Werte betroffen.

Dargestellt werden die Verläufe der folgenden Parameter:

Kreatinin im Serum, Gesamteiweiß-, Albumin- und β_2 -Mikroglobulin-Ausscheidung im Urin, glomeruläre Filtrationsrate, Protein-, Albumin-, Calcium- und Phosphat-Kreatinin-Quotient sowie Tmp/GFR (Abbildung 3.13 und Tabelle 3.9).

Für das Serumkreatinin fand sich bei zwei Patienten eine Verbesserung, bei den übrigen 20 Patienten jedoch eine Verschlechterung der Werte. Die Verbesserung entsprach einem Abfall des Serumkreatinins von im Mittel 27,44 Prozentpunkten. Die Verschlechterung zeigte sich als Anstieg des Serumkreatinins um minimal 2,27 und maximal 85,72 Prozentpunkte mit einem Mittelwert von 32,26 Prozentpunkten.

Die Gesamteiweißausscheidung im Urin verbesserte sich bei 9 Patienten, verschlechterte sich bei 10 Patienten und blieb bei einem Patienten unverändert zur Voruntersuchung. Bei zwei Patienten lagen aus der früheren Untersuchung keine Werte vor. Es fand sich eine Verbesserung der Proteinausscheidung um im Mittel 168,34 Prozentpunkte mit einem Minimalwert von 25 und einem Maximalwert von 354,17 Prozentpunkten Verbesserung zur Voruntersuchung. Bei den Patienten, deren Proteinausscheidung sich verschlechtert hatte, betrug die Verschlechterung zwischen 12,5 und 2191,67 Prozentpunkte, im Mittel

298,25 Prozentpunkte, der Median lag (aufgrund des bereits in anderen Vergleichen erwähnten Ausreißerwertes) bei 62,5 Prozentpunkten Verschlechterung.

Für die Albuminausscheidung im Urin ergab sich ein ähnliches Bild mit besseren Werten in 7 Fällen und Verschlechterung in 11 Fällen, von 4 Patienten fehlten die Werte aus der Voruntersuchung. Die Verbesserung betrug im Mittel 192,5 Prozentpunkte (minimal 28, maximal 536,5 Prozentpunkte), die Verschlechterung im Mittel 660,18 Prozentpunkte. Auch hier lag der Median durch den Ausreißerwert bedingt mit 28,5 Prozentpunkten deutlich niedriger, die Werte bewegten sich bei der Zweituntersuchung zwischen 2,5 und 6812,5 Prozentpunkten über denen aus der Erstuntersuchung.

Eine Abnahme der β_2 -Mikroglobulin-Ausscheidung wurde bei 15 Patienten gefunden, dagegen fand sich bei nur 3 Patienten, im Sinne einer Verschlechterung, eine Zunahme der Werte. Bei je 2 Patienten blieb die β_2 -Mikroglobulin-Ausscheidung unverändert bzw. war wegen fehlender Werte zu einem Untersuchungszeitpunkt nicht vergleichbar. Im Mittel nahm die β_2 -Mikroglobulin-Ausscheidung um 189,78 Prozentpunkte ab (Median 23,33 Prozentpunkte), minimal um 3,33, maximal um 1403,33 Prozentpunkte. Unter den Patienten, die eine Verschlechterung der β_2 -Mikroglobulin-Ausscheidung bei der Zweituntersuchung zeigten, waren die Werte um minimal 6,67 und maximal um 273,33 Prozentpunkte angestiegen, der Mittelwert betrug 98,78, der Median 13,33 Prozentpunkte.

Für die glomeruläre Filtrationsrate wurde bei nur einem Patienten eine Verbesserung festgestellt, der GFR-Wert war um 7,82 Prozentpunkte, bezogen auf die altersentsprechenden Normwerte, angestiegen. Bei einem Patienten fand sich eine unveränderte GFR. Die übrigen 20 Patienten zeigten im Mittel eine Verschlechterung um 17,74 Prozentpunkte, im Maximalfall mit 61,23 Prozentpunkten eine deutliche Verschlechterung der GFR. Der Minimalwert lag bei 0,34, der Median bei 14,02 Prozentpunkten.

Der Protein-Kreatinin-Quotient hatte sich im Verlauf bei 11 Patienten verbessert, die mittlere Verbesserung betrug 389,17 Prozentpunkte (Median 131,42 Prozentpunkte), die Verbesserungsrate schwankte zwischen 16,96 und 1453,42 Prozentpunkten. 8 Patienten zeigten einen zunehmenden Protein-Kreatinin-Quotienten, die Werte waren hier um durchschnittlich 480,76 Prozentpunkte (Median 135,9 Prozentpunkte, Streubreite zwischen 30,5 und 1867,17 Prozentpunkten) angestiegen.

Jeweils 9 Patienten hatten im Verlauf eine Verschlechterung bzw. eine Verbesserung des Albumin-Kreatinin-Quotienten aufzuweisen, bei 4 Patienten fehlten die vergleichbaren Werte aus der Erstuntersuchung. Die Verschlechterung zeigte sich in einem Anstieg des Albumin-Kreatinin-Quotienten um im Mittel 626,95 Prozentpunkte. Der Median des Anstiegs berechnete sich aufgrund eines Ausreißerwertes auf nur 39,54 Prozentpunkte, die Werte

bewegten sich zwischen 17,04 und 4958,71 Prozentpunkten. In der Gruppe der verbesserten Werte fanden sich im Mittel 536,15 Prozentpunkte (Median 376,37 Prozentpunkte) rückläufige Werte für den Albumin-Kreatinin-Quotienten, hier schwankten die Werte zwischen 111,96 und 1156,09 Prozentpunkten.

Sowohl Calcium-Kreatinin- als auch Phosphat-Kreatinin-Quotient ergaben bei der Zweituntersuchung größtenteils schlechtere Ergebnisse. 13 Patienten zeigten eine Abweichung vom Normwert des Calcium-Kreatinin-Quotienten mit durchschnittlich um 42,66 Prozentpunkte geringerer relativer Calciumausscheidung im Vergleich zur Voruntersuchung (Median 45,45 Prozentpunkte, Streubreite zwischen minimal 4,55 und maximal 86,36 Prozentpunkten). Bei 7 Patienten war der Calcium-Kreatinin-Quotient angestiegen, die Verbesserung betrug im Mittel 14,93 Prozentpunkte (Median 9,09 Prozentpunkte, Streubreite zwischen minimal 4,54 und maximal 40,91 Prozentpunkten). Jeweils bei einem Patienten war der Calcium-Kreatinin-Quotient unverändert bzw. fehlte die Angabe aus der Erstuntersuchung.

Der Phosphat-Kreatinin-Quotient hatte sich bei nur 5 Patienten im Sinne einer ausreichend hohen relativen Phosphatausscheidung gebessert, er war im Mittel um 80 Prozentpunkte angestiegen. Der Median lag bei 52,5 Prozentpunkten, die Höhe des Anstiegs des Phosphat-Kreatinin-Quotienten bewegte sich zwischen 7,5 und 200 Prozentpunkten. Weiter abgefallen war der Phosphat-Kreatinin-Quotient bei 15 Patienten und zwar um durchschnittlich 80,08 Prozentpunkte (Median 62,5 Prozentpunkte). Hier streuten die Werte zwischen 3,75 und 216,25 Prozentpunkten Reduktion zur Erstuntersuchung.

Vergleichbar mit dem Phosphat-Kreatinin-Quotienten waren die Ergebnisse des tubulären Transportmaximum für Phosphat (TmP/GFR). Es wiesen ebenfalls 15 Patienten (nicht durchgehend dieselben wie beim Phosphat-Kreatinin-Quotienten) eine Verschlechterung des tubulären Phosphattransportes auf, bei 3 Patienten zeigte sich eine Verbesserung, bei 2 Patienten waren die Werte unverändert. Die Verschlechterung betrug im Mittel 25,87 Prozentpunkte (Median 25,21 Prozentpunkte), minimal 0,87 und maximal 55,79 Prozentpunkte. Die Verbesserung betrug im Mittel 21,71 Prozentpunkte, der Median errechnete sich hier auf 3,86 Prozentpunkte. Die minimale Verbesserung lag um 1,58 Prozentpunkte höher als in der Erstuntersuchung, die maximale Verbesserung um 59,86 Prozentpunkte.

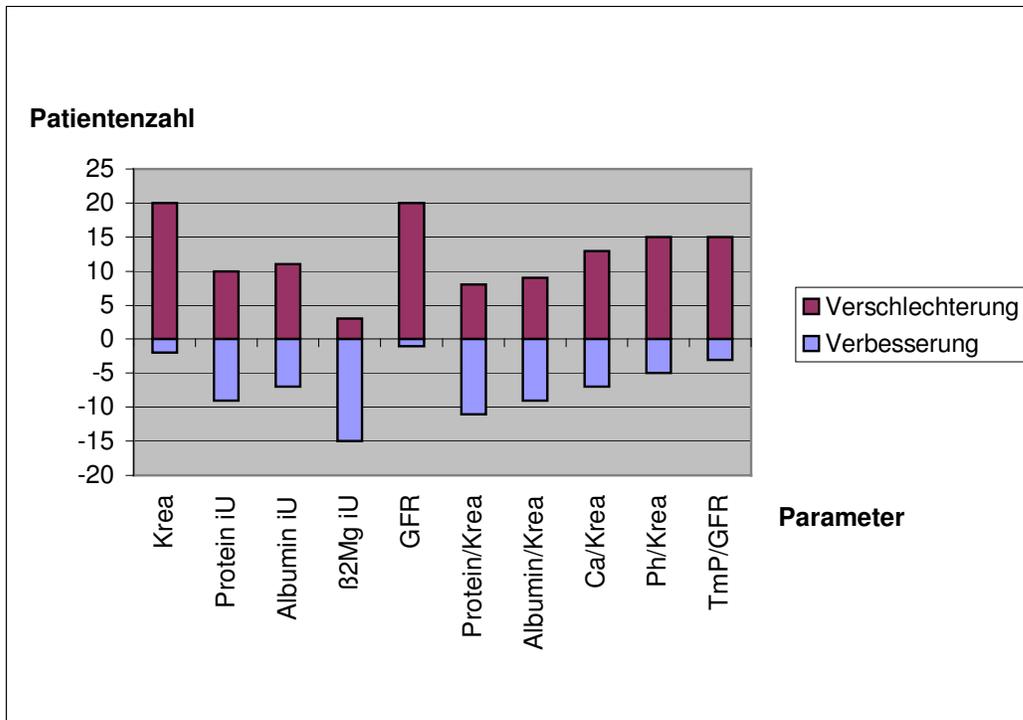


Abbildung 3.13: Anzahl der Patienten mit Verbesserung (Balken unterhalb der x-Achse) bzw. Verschlechterung (Balken oberhalb der x-Achse) der genannten Parameter zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten.

Die dargestellten Veränderungen der Nierenfunktionsparameter über die Zeit wurden mittels Wilcoxon-Test statistisch verglichen. Der Wilcoxon-Test untersucht, ob die Differenz zwischen den Medianen zweier Stichproben von Null verschieden ist, also ob sich die Mediane der zu vergleichenden Daten statistisch signifikant von einander unterscheiden.

Für die oben beschriebenen Parameter konnte die Nullhypothese unter Zugrundelegung eines Signifikanzniveaus von $\alpha = 0,05$ für Protein- und Albuminausscheidung im Urin und für die Protein- und Albumin-Kreatinin-Quotienten beibehalten werden. Für diese Parameter sind also zwischen Erst- und Zweituntersuchung keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Die Nullhypothese musste für alle übrigen Parameter verworfen werden. Serumkreatinin, β_2 -Mikroglobulin-Ausscheidung im Urin, GFR, Calcium- und Phosphat-Kreatinin-Quotienten und TmP/GFR unterschieden sich bei der Zweituntersuchung signifikant von den bei der Erstuntersuchung gemessenen Werten (in Tabelle 3.9 mit * markiert).

	Kreatinin im Serum *		Protein im Urin		Albumin im Urin		β ₂ -Mikroglobulin im Urin *		GFR *	
Anzahl Verbesserung	2		9		7		15		1	
Anzahl Verschlechterung		20		10		11		3		20
keine Veränderung (± 0)	0		1		0		2		1	
missing value	0		2		4		2		0	
Verbesserung (+)/ Verschlechterung (-) in Prozentpunkten	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Minimum	20,78	2,27	25	12,5	28	2,5	3,33	6,67	7,82	0,34
Maximum	34,09	85,72	354,17	2191,67	536,5	6812,5	1403,33	273,33	7,82	61,23
Mittelwert	27,44	32,26	168,43	298,25	192,5	660,18	189,78	97,78	7,82	17,74
Median	27,44	30,68	133,34	62,5	128	28,5	23,33	13,33	7,82	14,02
Standardabweichung	6,66	21,41	116,68	637,4	156,68	1945,9	366,48	124,16	0	17,38

	Protein-Kreatinin-Quotient		Albumin-Kreatinin-Quotient		Calcium-Kreatinin-Quotient *		Phosphat-Kreatinin-Quotient *		TmP/GFR *	
Anzahl Verbesserung	11		9		7		5		3	
Anzahl Verschlechterung		8		9		13		15		15
keine Veränderung (± 0)	0		0		1		0		2	
missing value	3		4		1		2		2	
Verbesserung (+)/ Verschlechterung (-) in Prozentpunkten	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Minimum	16,96	30,5	111,96	17,04	4,54	4,55	7,5	3,75	1,58	0,87
Maximum	1453,42	1876,17	1156,09	4958,71	40,91	86,36	200	216,25	59,86	55,79
Mittelwert	389,17	480,76	536,15	626,95	14,93	42,66	80	80,08	21,71	25,87
Median	131,42	135,9	376,37	39,54	9,09	45,45	52,5	62,5	3,68	25,21
Standardabweichung	454,11	676,66	395,64	1536,44	12,56	28,05	67,18	60,17	26,99	14,96

Tabelle 3.9: Vergleich zwischen den Untersuchungszeitpunkten der frühen Längsschnittuntersuchung:

In der oberen Tabellenhälfte ist die Patientenzahl, bei der eine Verbesserung bzw. eine Verschlechterung eintrat, aufgetragen. In der unteren Tabellenhälfte ist dargestellt, um wie viel Prozent der jeweilige Parameter sich verbessert bzw. verschlechtert hat (als Minimum, Maximum, Mittelwert, Median und Standardabweichung).

* = statistisch signifikanter Unterschied, Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$.

3.2.5 Späte Längsschnittuntersuchung

Im Mittel 7,87 Jahre (5,39 – 8,55 Jahre) nach der in den Kapiteln 3.1 bis 3.2.3 beschriebenen Hauptuntersuchung wurde zwischen März und Juni 2006 bei 46 der 49 Patienten (94 %) erneut die Nierenfunktion überprüft (Tabelle 3.10). Ein Kind war zwischenzeitlich verstorben, zwei waren für die Nachuntersuchung nicht erreichbar. Leider konnten nicht alle Parameter bei jedem Kind bestimmt werden, weshalb bei den betroffenen Parametern jeweils die Zahl der tatsächlich Untersuchten genannt wird.

Die neuerliche Untersuchung erfolgte im Mittel 10,91 Jahre nach Herztransplantation (Range 3,53 – 18,05 Jahre) (Tabelle 3.11).

Das Alter der Patienten lag zum aktuellen Untersuchungszeitpunkt zwischen 6,80 und 31,44 Jahren, im Mittel bei 13,01 Jahren (Median 11,69 Jahre, Standardabweichung 5,04 Jahre) (Tabelle 3.12).

	Mittelwert	Standardabweichung	Bereich	Median
Abstand frühere Untersuchung – aktuelle Untersuchung	2872	245	1967 – 3122	2961

Tabelle 3.10: Zeitlicher Abstand (in Tagen) zwischen Hauptuntersuchung und aktueller Nachuntersuchung.

	Mittelwert	Standardabweichung	Bereich	Median
frühere Untersuchung	1688	894	720 – 3643	1513,5
aktuelle Untersuchung	3983	1095	1287 – 6589	3795,5

Tabelle 3.11: Zeitlicher Abstand (in Tagen) zwischen Transplantation und den Untersuchungszeitpunkten der Hauptuntersuchung und der aktuellen Nachuntersuchung.

	Mittelwert	Standardabweichung	Bereich	Median
frühere Untersuchung	2107	1364	722 – 5544	1624
aktuelle Untersuchung	4749	1839	2482 – 11475	4268

Tabelle 3.12: Alter der Kinder (in Tagen) zu den Untersuchungszeitpunkten der Hauptuntersuchung und der aktuellen Nachuntersuchung.

Im Folgenden sollen die aktuellen Nierenfunktionsparameter der Nachuntersuchung kurz dargestellt (Abbildungen 3.18 und 3.19) und mit den früheren Daten der Hauptuntersuchung verglichen werden (Tabelle 3.13).

Elektrolyte

Bezüglich der Serumelektrolyte Natrium, Kalium, Calcium und Phosphat ergaben sich, wie bereits in der Hauptuntersuchung, weiterhin Normwerte. Die Magnesiumkonzentration im Serum lag mit einem Mittelwert von 0,78 mmol/l bei 21,74 % der Patienten unterhalb des altersentsprechenden Normbereiches, bei 71,74 % im Normbereich und bei 6,52 % der Patienten oberhalb des Normbereiches. Allerdings ist hier auch wieder zu berücksichtigen, dass bei einigen Patienten Magnesium oral substituiert wurde.

Eiweiß

Die Werte für das Gesamteiweiß im Serum bewegten sich zwischen 66 und 90 g/l um einen Mittelwert von 74,5 g/l. 25 % der Gesamteiweißwerte lagen über der oberen alterskorrelierten Normgrenze. Die Normgrenze wurde im Mittel um 4,9 % überschritten (Streubreite 1,32 – 10,53 %).

Albuminwerte im Serum waren nur von 10 Patienten des Kollektivs verfügbar, sie lagen zwischen minimal 18 und maximal 46 g/l, der Mittelwert betrug 38,6 g/l. Bei 3 Kindern (30 %) fiel eine Hypoalbuminämie auf. Die verminderten Werte lagen zwischen 8,57 und 48,57 % unter der unteren Normgrenze (Mittelwert 26,67 %). Alle übrigen Werte (70 % der Patienten) fanden sich innerhalb des Normbereichs.

Das Gesamteiweiß im Urin wurde bei 24 Patienten gemessen und ergab einen Mittelwert von 253,88 mg/l (Streubreite zwischen 60,7 und 1040 mg/l, Standardabweichung 291 mg/l, Median 132,4 mg/l). 15 Patienten (62,5 %) wiesen erhöhte Werte auf. Die Werte lagen im Mittel um 111,57 % über der oberen Normgrenze.

Ähnliches zeigte sich für das Albumin im Urin, das von 21 Patienten vorlag. Die Werte streuten zwischen 10 und 1071 mg/l um einen Mittelwert von 144,2 mg/l (Standardabweichung 271,68 mg/l, Median 39,8 mg/l). Der Mittelwert lag hier noch deutlicher über der Norm als beim Gesamteiweiß, im Mittel um 621 %. Auch ohne Berücksichtigung von zwei extremen Ausreißerwerten von 1071 und 742,6 mg/l betrug der Mittelwert noch 63,93 mg/l (219,65 % über der Norm).

Bezieht man die renale Gesamteiweiß- und Albuminausscheidung auf die parallel gemessene Kreatininausscheidung als Protein-Kreatinin-Quotient bzw. Albumin-Kreatinin-Quotient ergaben sich die folgenden Befunde:

Der Protein-Kreatinin-Quotient lag zum aktuellen Untersuchungszeitpunkt im Mittel bei

644,5 mg/g Kreatinin. Einen Normwert von < 120 mg/g Kreatinin zugrunde gelegt, bedeutete dies eine mittlere Überschreitung der Normgrenze um 437,08 %. Die Werte bewegten sich zwischen 60,16 und 5347,59 mg/g Kreatinin bei einer Standardabweichung von 1104,99 mg/g Kreatinin und einem Median von 237,64 mg/g Kreatinin (Abbildung 3.14). 19 der 24 untersuchten Patienten (79,17 %) wiesen einen erhöhten Protein-Kreatinin-Quotienten auf, nur bei 5 Patienten lag er im Normbereich.

Der Albumin-Kreatinin-Quotient lag bei 17 Patienten (80,95 %) über der Normgrenze von 24 mg/g Kreatinin, 4 Patienten (19,05 %) hatten normale Werte. Die Werte streuten zwischen minimal 8,42 und maximal 2065,18 mg/g Kreatinin, der Mittelwert betrug 271,52 mg/g Kreatinin (Standardabweichung 524,66, Median 51,76 mg/g Kreatinin) (Abbildung 3.14). Somit wurde die Normgrenze im Mittel um 1031,33 % überschritten.

Insbesondere 5 Patienten waren für beide Quotienten sehr auffällig. Jedoch auch nach Herausnahme dieser Ergebnisse lagen die Mittelwerte für den Protein-Kreatinin-Quotienten und den Albumin-Kreatinin-Quotient mit 212,38 bzw. 68,92 mg/g Kreatinin noch deutlich über dem Normalwert (um 76,98 bzw. 187,17 %).

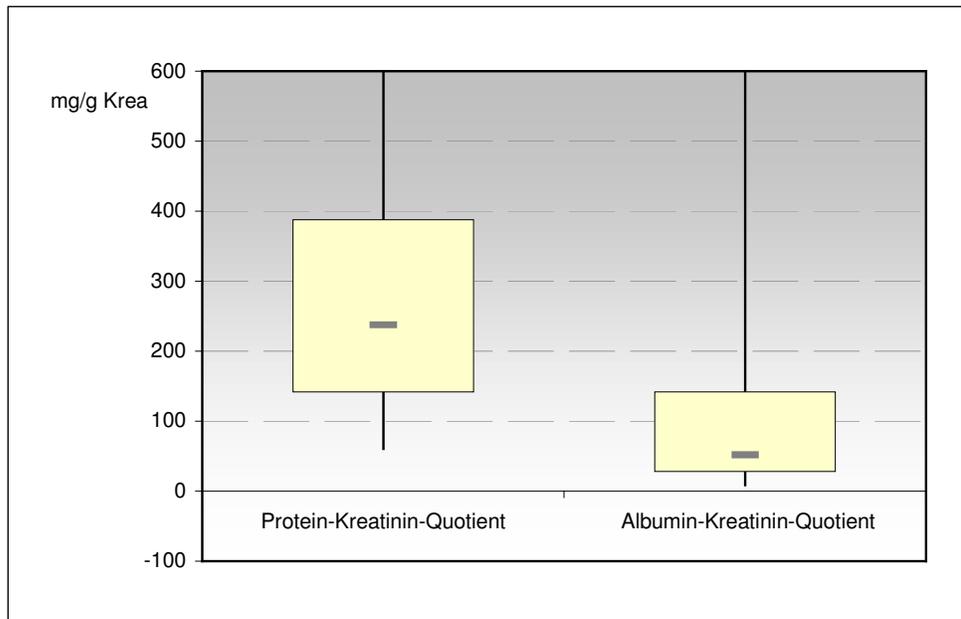


Abbildung 3.14: Verteilung des Protein-Kreatinin-Quotienten und Albumin-Kreatinin-Quotienten (in mg/g Kreatinin) in der Nachuntersuchung. Darstellung als box-and-whisker-plot mit Minimalwert, unterem Quartil, Median, oberem Quartil und Maximalwert.

Kreatinin im Serum

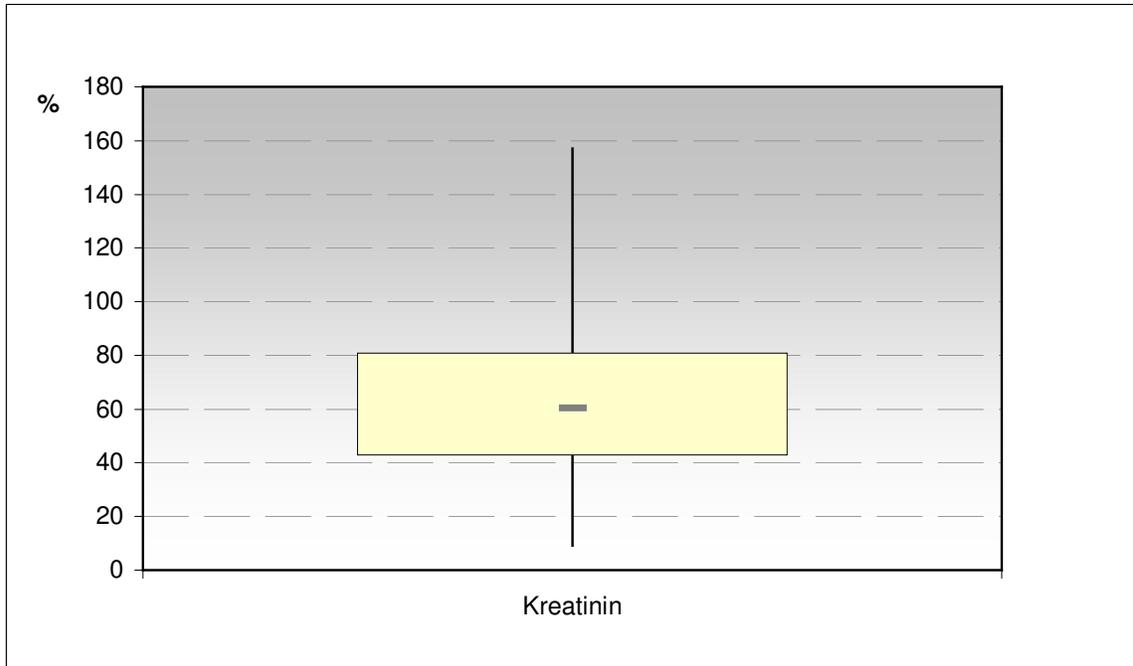
In der Gesamtgruppe der 46 Patienten zeigten sich Kreatininwerte von 0,7 bis 2 mg/dl. Der Mittelwert betrug 1,15 mg/dl, die Standardabweichung 0,29 mg/dl und der Median 1,1 mg/dl. Aufgrund der Altersabhängigkeit der Kreatinin-Normwerte wurden die bereits oben beschriebenen altersspezifischen Normwerte zugrunde gelegt, nach denen die Gesamtgruppe in 4 Untergruppen zu unterteilen war.

Zur Gruppe der 2 – 10-Jährigen gehörten 11 Kinder. Bei einem Normwert von 0,55 mg/dl lag das Kreatinin in dieser Gruppe im Mittel bei 0,94 mg/dl mit einer Streubreite von 0,7 bis 1,1 mg/dl (Standardabweichung 0,13 mg/dl, Median 0,9 mg/dl). Kein Kreatininwert befand sich im Normbereich, sondern die Werte bewegten sich zwischen 27,27 und 100 % über der Normgrenze, im Mittel um 70,25 % oberhalb des Normwertes.

Bei den 11 – 16-Jährigen fand sich bei allen 27 Patienten ebenfalls kein altersentsprechend normaler Wert (Normgrenze 0,7 mg/dl). Das Kreatinin lag hier zwischen 0,8 und 1,8 mg/dl mit einem Mittelwert von 1,13 mg/dl und einer Standardabweichung von 0,23 mg/dl. Prozentual bedeutete dies eine Normwertüberschreitung von im Mittel 60,85 Prozentpunkten, minimal 14,29 und maximal 157,14 Prozentpunkten.

Für die über 16-Jährigen wurde bei Mädchen ein Normbereich von 0,5 bis 0,9 mg/dl und bei Jungen von 0,7 bis 1,1 mg/dl verwendet. Weder bei den Mädchen noch bei den Jungen fanden sich Werte innerhalb des Normbereichs. Es wurden 3 weibliche Patienten untersucht, deren Werte zwischen 1,5 und 2,0 mg/dl lagen (Mittelwert 1,7 mg/dl, Standardabweichung 0,22 mg/dl). Dies entspricht einer Streuung zwischen 66,67 und 122,22 % über der oberen Normgrenze, sowie einem Mittelwert von 88,89 % über der oberen Norm.

Die Kreatininwerte der 5 männlichen Patienten dieser Altersgruppe bewegten sich zwischen 1,2 und 1,9 mg/dl, der Mittelwert betrug 1,4 mg/dl, die Standardabweichung 0,25 mg/dl. Somit lagen die Werte im Mittel um 27,27 % über der oberen Normgrenze (9,09 bis 72,73 %). Noch einmal bezogen auf die Gesamtgruppe fanden sich bei keinem der 46 Patienten Kreatininwerte innerhalb des altersentsprechenden Normbereiches. Die Werte lagen um 9,09 bis 157,14 Prozentpunkte über der Norm, im Mittel um 61,27 % (Median 60,39 %) (Abbildung 3.15).



**Abbildung 3.15: Serumkreatinin in der Nachuntersuchung aller 46 Patienten:
Prozentuale Abweichung von der Norm (unter Verwendung der altersspezifischen Normwerte).
Darstellung als box-and-whisker-plot mit Minimalwert, unterem Quartil, Median, oberem
Quartil und Maximalwert.**

Harnstoff und Harnsäure im Serum

Die Harnstoffwerte schwankten bei den 45 untersuchten Patienten (bei einem Patienten war kein Harnstoffwert verfügbar) zwischen 26 und 107 mg/dl, der Mittelwert betrug 53,91 mg/dl. Bei 35 Patienten (77,78 %) lagen, bezogen auf die altersspezifischen Normwerte, erhöhte Werte vor. Es fanden sich Harnstoffwerte von bis zu 167,5 % über dem oberen Normwert, im Mittel lagen die Werte 52,17 % über der Norm (Abbildung 3.16).

Ein ähnliches Bild ergab sich für die Harnsäure. Bei mittleren Werten von 7,41 mg/dl wiesen 30 der 44 Untersuchten (68,18 %) erhöhte Harnsäurewerte auf. Die Werte bewegten sich zwischen einem Minimalwert von 3,2 mg/dl und einem Maximalwert von 12 mg/dl. Die erhöhten Werte lagen zwischen 1,67 und 100 % über der oberen altersentsprechenden Normgrenze, im Mittel um 39,55 % darüber (Abbildung 3.16).

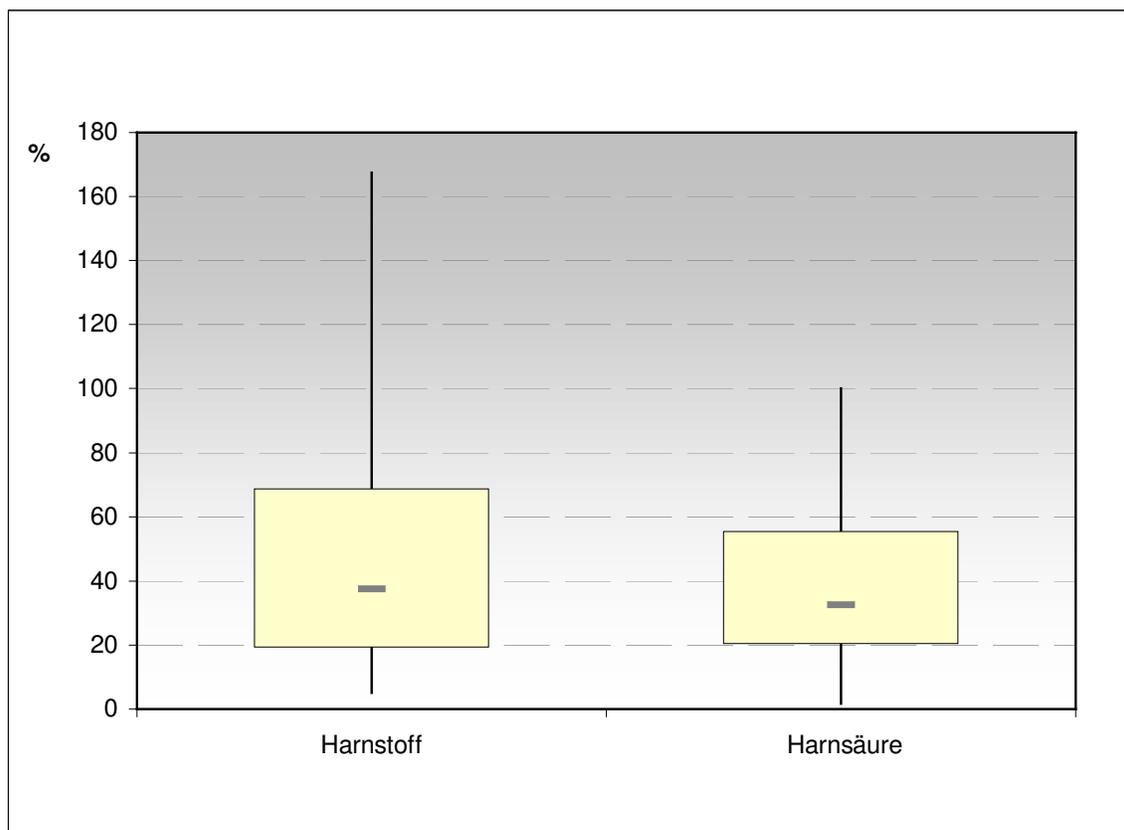


Abbildung 3.16: Harnstoff und Harnsäure in der Nachuntersuchung:

Prozentuale Abweichung von der oberen altersentsprechenden Normgrenze. Darstellung als box-and-whisker-plot mit Minimalwert, unterem Quartil, Median, oberem Quartil und Maximalwert.

Glomeruläre Filtrationsrate GFR

Die GFR wurde wie bereits oben beschrieben mit der Schwartz-Formel berechnet. Es konnte in der neuerlichen Untersuchung bei 37 Patienten die GFR berechnet werden. Aufgrund der alters- und geschlechtsspezifischen Normalwerte wurden die Patienten in entsprechende Gruppen aufgeteilt.

Bei 3 Patienten (8,11 %) lag die GFR noch im Normbereich, allerdings auch bei diesen deutlich im unteren Bereich der Norm. Die übrigen 34 Patienten (91,89 %) wiesen eine verminderte GFR auf. Die Absolutwerte der GFR bewegten sich (bezogen auf alle Altersgruppen) zwischen 40,64 und 123,67 ml/min/1,73 m² KOF um einen Mittelwert von 78,57 ml/min/1,73 m² KOF (Standardabweichung 20,25 ml/min/1,73 m² KOF, Median 76,53 ml/min/1,73 m² KOF).

Zugunsten einer besseren Übersichtlichkeit sollen hier vor allem die prozentualen Abweichungen von den altersentsprechenden Normwerten dargestellt werden (Abbildung 3.17). Insgesamt lag die GFR im Mittel um 26,52 % unter den unteren altersentsprechenden Normgrenzen.

Nur bezogen auf die 34 pathologischen Werte lag der Mittelwert der GFR um 29,43 % unter der Norm, die minimale Abweichung betrug 0,67 %, die maximale Abweichung 61,66 % unter der Norm (Standardabweichung 16,24 %, Median 30,06 %). Die pathologischen Werte verteilten sich relativ gleichmäßig über die Altersgruppen.

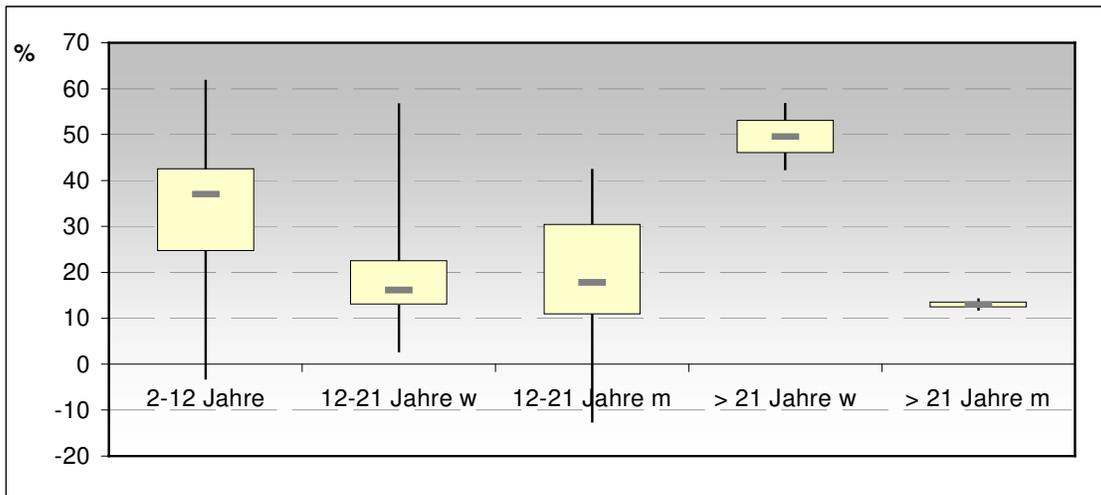


Abbildung 3.17: GFR in der Nachuntersuchung:

Prozentuale Abweichung der GFR unter die untere Normgrenze (aufgeschlüsselt nach durch die Normwertverteilung vorgegebenen Altersgruppen). Darstellung als box-and-whisker-plot mit Minimalwert, unterem Quartil, Median, oberem Quartil und Maximalwert.

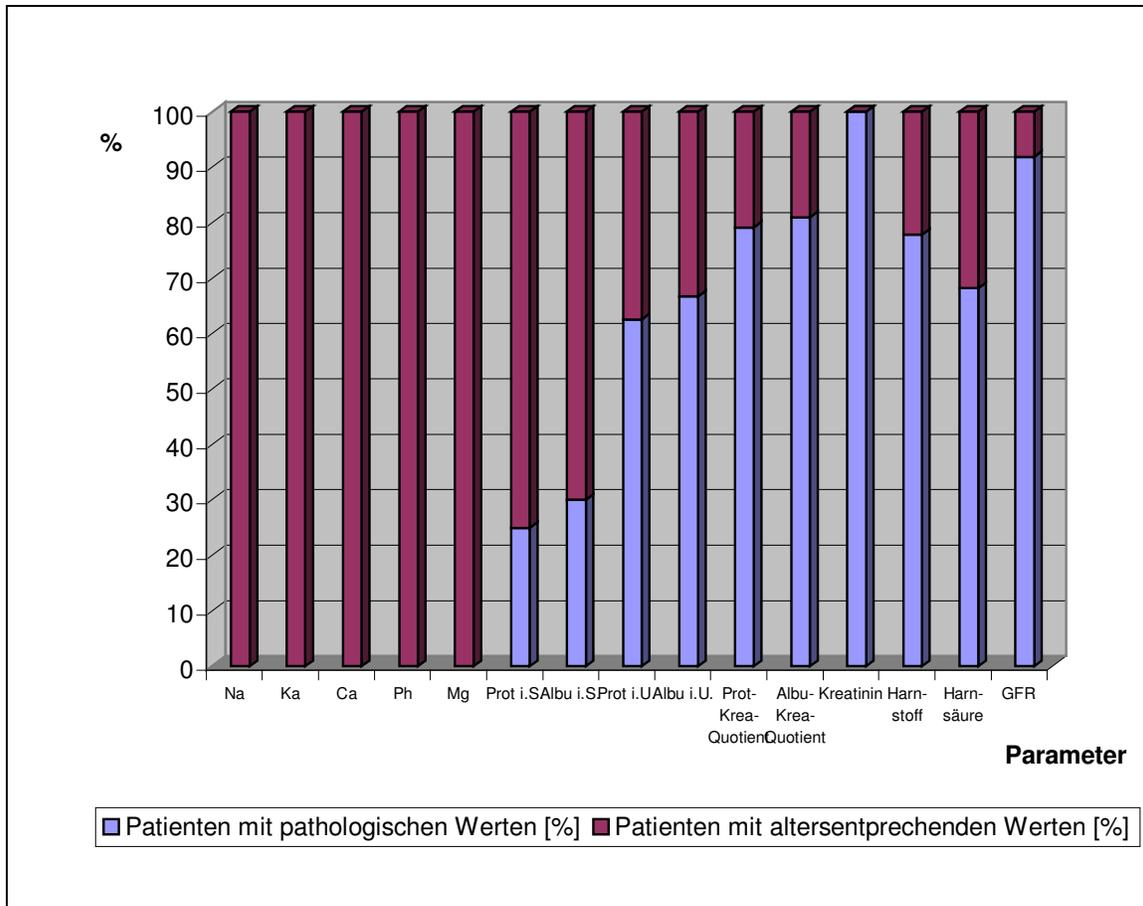


Abbildung 3.18: Übersicht über die Nierenfunktionsparameter in der Nachuntersuchung: Prozentualer Anteil von Patienten mit pathologischen und mit altersentsprechenden Werten für den jeweiligen Parameter.

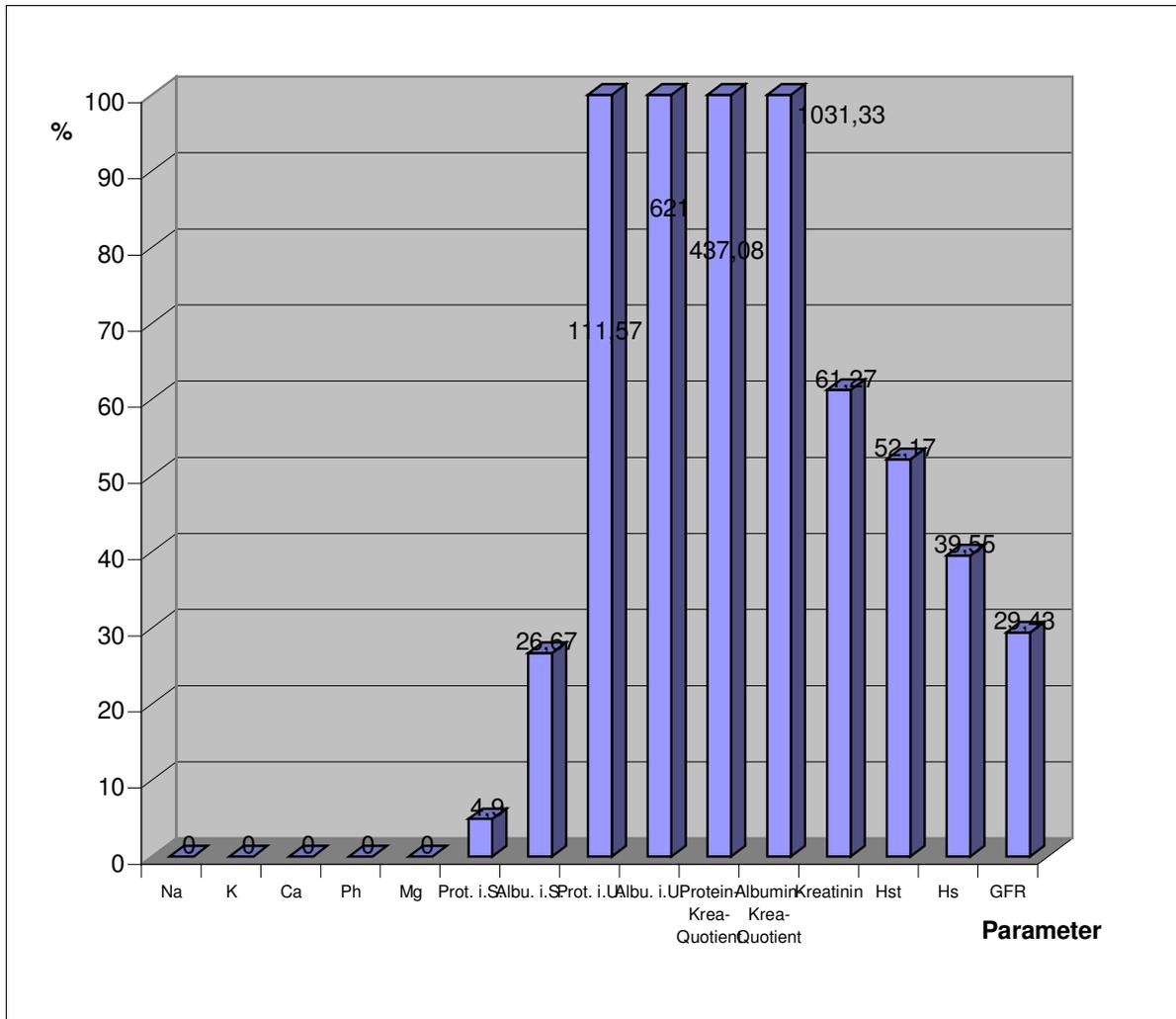


Abbildung 3.19: Übersicht über die Nierenfunktionsparameter in der Nachuntersuchung: Mittlere prozentuale Abweichung über bzw. unter die altersentsprechende Normgrenze des jeweiligen Parameters.

Wie bereits im Kapitel 3.2.4 (frühe Längsschnittuntersuchung) dargestellt, mussten auch beim aktuellen Vergleich der Nierenfunktionsparameter (späte Längsschnittuntersuchung) einige Werte unter zu Hilfenahme ihrer prozentualen Abweichungen vom Normwert verglichen werden. Ein Vergleich der Absolutwerte der Hauptuntersuchung und der Nachuntersuchung war wegen der altersabhängig unterschiedlichen Normwerte für Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure und GFR nicht möglich. Viele Kinder waren in der neuen Untersuchung einer anderen Altersgruppe zuzuordnen, sodass höhere Absolutwerte noch in den altersentsprechenden Normbereich fielen. Durch Vergleich der prozentualen Abweichungen von der Norm wurde diese Fehlerquelle ausgeschaltet.

Verglichen wurden die Gesamteiweiß- und Albuminausscheidung im Urin, sowie die Protein- und Albumin-Kreatinin-Quotienten, das Serumkreatinin, Harnstoff, Harnsäure und GFR (Tabelle 3.13).

Die Gesamteiweißausscheidung im Urin verbesserte sich im Vergleich zur Voruntersuchung bei 10 Patienten (41,66 %), im Mittel um 421,75 g/l bei einer Standardabweichung von 791,91 g/l, im Median um 122,50 g/l. Die Streubreite lag zwischen Verbesserungen um 0,80 und 2735,30 g/l. Allerdings kam es bei 14 Patienten (58,33 %), bei denen Werte von beiden Untersuchungszeitpunkten vorlagen, zu einer Verschlechterung. Die Gesamteiweißausscheidung nahm bei ihnen im Mittel um 249,18 g/l zu. Der Median zeigte eine Verschlechterung von 69,35 g/l, die Werte lagen zwischen 19,00 und 957,00 g/l über denen der Voruntersuchung, die Standardabweichung betrug 329,44 g/l.

Eine Verbesserung der Albuminausscheidung im Urin zeigte sich bei 6 der 21 Untersuchten (28,57 %), eine Verschlechterung bei 15 Patienten (71,43 %). Die Albuminwerte bei den Patienten mit Verbesserung der Albuminausscheidung lagen im Mittel 242,00 g/l unter den Werten der Voruntersuchung. Die Reduktion betrug zwischen 1,50 und 1367,20 g/l. Der Median der Verbesserungen lag bei 15,20 g/l, die Standardabweichung bei 503,50 g/l. Die schlechter gewordenen Albuminwerte lagen im Mittel um 176,29 g/l über den vorherigen, bei einer Standardabweichung von 292,70 g/l und einer Streubreite von 2,70 bis 1041,80 g/l. Der Median zeigte einen Albuminanstieg um 39,30 g/l.

Bezogen auf die Kreatininausscheidung lag die Gesamteiweißausscheidung als Protein-Kreatinin-Quotient bei 15 Patienten (62,50 %) unterhalb der Voruntersuchung. Es fiel eine Reduktion von 14,80 bis 16749,41 g/l mit einem Mittelwert von 1562,6 g/l auf (Standardabweichung 4141,46 g/l, Median 190,28 g/l). Nur 9 Patienten (37,50 %) wiesen eine Verschlechterung im Sinne eines zunehmenden Protein-Kreatinin-Quotienten auf, dieser hatte zwischen 40,56 und 5060,92 g/l zugenommen, im Mittel um 997,98 g/l (Standardabweichung 1517,41 g/l, Median 201,79 g/l).

Der Albumin-Kreatinin-Quotient dagegen verhielt sich wie die Albuminausscheidung mit einer Verbesserung bei 6 Patienten (28,57 %) und einer Verschlechterung bei 15 Patienten (71,43 %). Die gebesserten Werte hatten im Mittel um 241,68 g/l abgenommen (Streubreite zwischen 0,26 und 1221,45 g/l, Standardabweichung 439,74 g/l, Median 46,24 g/l). Die Zunahme bei den verschlechterten Werten betrug im Mittel 327,77 g/l (Streubreite zwischen 3,39 und 1986,26 g/l, Standardabweichung 561,00 g/l, Median 73,57 g/l).

Werte für das Serumkreatinin lagen bei allen 46 nachuntersuchten Patienten vor. Hier fand sich von allen verglichenen Werten die auffälligste Konstellation mit einer Verbesserung des

Kreatinin bei nur 6 Patienten (13,04 %) und einer Verschlechterung bei 40 Patienten (86,96 %).

Die Werte lagen im Falle der Verbesserung um 9,09 bis 33,77 Prozentpunkte unterhalb der Voruntersuchung, im Mittel um 20,13 Prozentpunkte. Die Standardabweichung betrug 8,96 %, der Median 18,83 %. Bei den übrigen 40 Patienten waren die Kreatininwerte im Mittel um 45,74 Prozentpunkte angestiegen. Die geringste Verschlechterung betrug 1,30 Prozentpunkte, die stärkste 148,04 Prozentpunkte. Die Standardabweichung lag bei 32,04 %, der Median bei 33,76 %.

20 Patienten (44,44 %) wiesen in der neuerlichen Untersuchung eine Verbesserung ihrer Harnstoffwerte auf, und zwar im Mittel um 39,75 Prozentpunkte bei einer Streubreite zwischen 1,71 und 105,48 Prozentpunkten, einer Standardabweichung von 28,53 % und einem Median von 38,29 %. Bei einem Patienten (2,22 %) war der Harnstoff im Serum unverändert, bei 24 Patienten (53,33 %) war es zu einer Verschlechterung gekommen. Die Zunahme betrug im Mittel 52,29 Prozentpunkte, minimal 3,33 und maximal 175,39 Prozentpunkte. Die Standardabweichung lag bei 41,51, der Median bei 49,87 Prozentpunkten.

Für die Harnsäure fand sich bei 12 Patienten (27,27 %) eine Verbesserung, bei 32 Patienten (72,73 %) eine Wertverschlechterung. Die Verbesserung betrug durchschnittlich 111,36 Prozentpunkte mit Werten zwischen 3,34 und 297,92 Prozentpunkten unter den zuvor gemessenen Werten. Die Standardabweichung betrug 109,85 Prozentpunkte. Die Werte waren im Median um 55,21 Prozentpunkte besser. Bei den Patienten mit einer Verschlechterung der Harnsäurewerte lagen die neuen Werte zwischen 0,77 und 110,00 Prozentpunkte höher als die alten Werte, der Mittelwert betrug 33,8, die Standardabweichung 24,09 und der Median 29,17 Prozentpunkte.

Für die GFR fand sich bei 13 der 37 verglichenen Werte (35,14 %) eine Verbesserung, im Mittel um 10,05 Prozentpunkte, bei einer Standardabweichung von 8,41 Prozentpunkten und einer Streubreite zwischen 0,59 und 25,7 Prozentpunkten. Der Median lag bei 6,07 Prozentpunkten. Bei 24 Patienten (64,86 %) war es im Vergleich zur Voruntersuchung zu einer Verschlechterung der GFR gekommen. Die Werte waren um 0,78 bis 91,09 Prozentpunkte, im Mittel um 19,36 Prozentpunkte, höher (Standardabweichung 18,90, Median 13,52 Prozentpunkte).

Um die Signifikanz der beschriebenen Veränderungen statistisch werten zu können, wurden sie mittels Wilcoxon-Test verglichen. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ gewählt.

Die Nullhypothese, dass sich die Werte zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten nicht signifikant verändert haben, konnte für die Gesamteiweißausscheidung im Urin, den Protein-Kreatinin-Quotienten, den Albumin-Kreatinin-Quotienten, sowie Harnstoff und Harnsäure beibehalten werden. Für die Parameter renale Albuminausscheidung, Serumkreatinin und GFR wurde die Nullhypothese verworfen, es konnte ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Für alle drei genannten Parameter bedeutete dies eine signifikante Verschlechterung der aktuellen Werte im Vergleich zu den früheren Werten.

	Protein im Urin		Albumin im Urin*		Protein-Kreatinin-Quotient		Albumin-Kreatinin-Quotient	
Anzahl Verbesserung	10		6		15		6	
Anzahl Verschlechterung		14		15		9		15
keine Veränderung (± 0)	0		0		0		0	
missing value	22		25		22		25	
Verbesserung (+)/ Verschlechterung (-) als Absolutwerte	+	-	+	-	+	-	+	-
Minimum	0,80	19,00	1,50	2,70	14,80	40,56	0,26	3,39
Maximum	2735,30	957,00	1367,20	1041,80	16749,41	5060,92	1221,45	1986,26
Mittelwert	421,75	249,18	242,00	176,29	1562,60	997,98	241,68	327,77
Median	122,50	69,35	15,20	39,30	190,28	201,79	46,24	73,57
Standardabweichung	791,91	329,44	503,50	292,70	4141,46	1517,41	439,74	561,00

	Kreatinin im Serum *		Harnstoff		Harnsäure		GFR *	
Anzahl Verbesserung	6		20		12		13	
Anzahl Verschlechterung		40		24		32		24
keine Veränderung (± 0)	0		1		0		0	
missing value	0		1		2		9	
Verbesserung (+)/ Verschlechterung (-) in Prozentpunkten	+	-	+	-	+	-	+	-
Minimum	9,09	1,30	1,71	3,33	3,34	0,77	0,59	0,78
Maximum	33,77	148,04	105,48	175,39	297,92	110,00	25,70	91,09
Mittelwert	20,13	45,74	39,75	52,29	111,36	33,80	10,05	19,36
Median	18,83	33,76	38,29	49,87	55,21	29,17	6,07	13,52
Standardabweichung	8,96	32,04	28,53	41,51	109,85	24,09	8,41	18,90

Tabelle 3.13: Vergleich zwischen den Untersuchungszeitpunkten der späten Längsschnittuntersuchung:

In der oberen Tabellenhälfte ist die Patientenzahl, bei der eine Verbesserung bzw. eine Verschlechterung eintrat, aufgetragen. In der unteren Tabellenhälfte ist dargestellt, wie stark der jeweilige Parameter sich verbessert bzw. verschlechtert hat (als Minimum, Maximum, Mittelwert, Median und Standardabweichung). Für Protein und Albumin im Urin sind die Veränderungen als Absolutwerte in g/l, für Protein-Kreatinin- und Albumin-Kreatinin-Quotient in mg/g Kreatinin und für Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure und GFR als prozentuale Veränderung dargestellt.

* = statistisch signifikanter Unterschied, Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$.

3.3 Sonographische Untersuchung der Nieren

Bei sonographischen Untersuchungen der Nieren aller 49 Patienten zum Zeitpunkt der Hauptuntersuchung wurde vor allem auf Zeichen für eine Nephrokalzinose geachtet, die Echogenität des Parenchyms wurde beschrieben, das Nierenvolumen ausgemessen und auf Hinweise für eine Abflussstauung untersucht. Es fanden sich die folgenden Befunde:

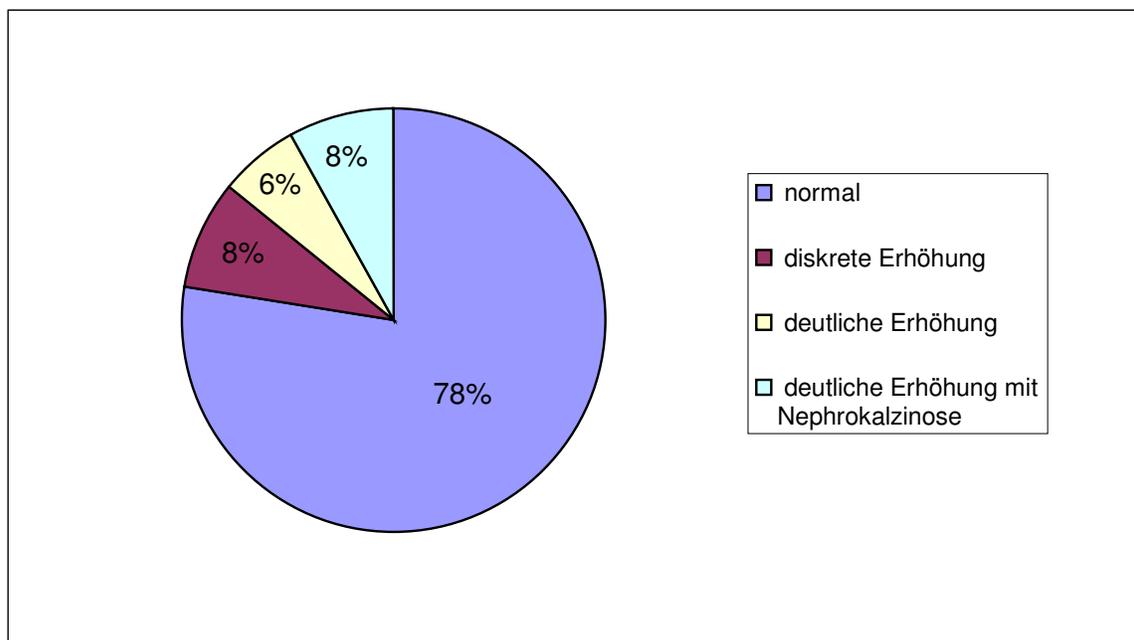


Abbildung 3.20: Unterschiede in der Echogenität des Nierenparenchyms in der Gesamtgruppe zum Zeitpunkt der Hauptuntersuchung.

38 Patienten (77,6 %) hatten keine Auffälligkeiten bezüglich der Echogenität. Einer von diesen war in einer Voruntersuchung zwei Jahre zuvor mit einer Nephrokalzinose links aufgefallen, die sich jetzt nicht mehr darstellte. 4 Patienten (8,2 %) zeigten eine diskrete Echogenitätsvermehrung was nur in einem Fall als diskrete Nephrokalzinose interpretiert wurde. Sieben Patienten (14,3 %) zeigten eine deutliche Erhöhung der Echogenität, davon fünf (10,2 %) beidseits (Abbildung 3.20). Bei einem von ihnen wurde der Verdacht auf ein Konkrement geäußert. Vier dieser Patienten (57,1 %) mit Echogenitätsvermehrung hatten eine Nephrokalzinose. Dabei konnten bei einem Kind zwei Konkremente dargestellt werden, alle anderen Untersuchungen blieben ohne Konkrementnachweis. Zum Untersuchungszeitpunkt konnte bei den vier Patienten mit Nephrokalzinose keine Hyperkalzämie oder vermehrte

renale Calciumausscheidung festgestellt werden, ihre Laborwerte für Serumcalcium, Serumphosphat sowie der Calcium-Kreatinin-Quotient befanden sich im mittleren Bereich der Norm und unterschieden sich nicht von den Mittelwerten der gesamten untersuchten Population.

Bei einem Patienten, bei dem die Nephrokalzinose mit Nachweis zweier Konkremeente gesehen wurde, fiel eine einseitige Erweiterung des Nierenbeckenkelchsystems mit einer Parenchymverschmälerung auf, die sich bei einer Verlaufskontrolle in Rückbildung befand. Drei weitere Patienten (6,1 %) zeigten leicht- bis mittelgradige Erweiterungen des Nierenbeckenkelchsystems, bei einem von ihnen assoziiert mit einer diskreten Echogenitätsvermehrung ohne eindeutigen Nachweis einer Nephrokalzinose und ohne Konkrementnachweis.

Bezüglich der Nierenvolumina ergaben sich bei allen Kindern gewichtsentsprechende Werte, bei 4 Patienten (8,2 %) lagen die Nierenvolumina jedoch deutlich im unteren Normbereich. Eine mäßige Größendiskrepanz zwischen rechter und linker Niere wurde bei 4 Patienten (8,2 %) gefunden, die Nierengröße befand sich aber auch hier für beide Nieren noch im Normbereich.

Somit konnten sonographisch nur in Einzelfällen pathologische Befunde erhoben werden. Eine Korrelation dieser sonographisch sichtbaren morphologischen Veränderungen mit auffälligen funktionellen Einschränkungen der Nierenfunktion ergab sich nicht.

4 Diskussion

Eine normale Nierenfunktion erfordert die Aufrechterhaltung unterschiedlichster Funktionen wie renaler Blutfluss, glomeruläre Filtration, Sekretion und Reabsorption im proximalen und distalen Tubulus, sowie die Fähigkeit zu Konzentration und Dilution des Urins. Kein einzelner Labortest spiegelt all diese Funktionen wieder und einige Nierenerkrankungen betreffen eine Funktion mehr als andere. Auch nicht-renale Faktoren können Einfluss auf die physiologische Nierenfunktion nehmen.

Bei Patienten nach Organtransplantation ist die Einschränkung der Nierenfunktion ein seit langem bekanntes Problem. Insbesondere an Nierentransplantierten wurde bereits eine Vielzahl von Untersuchungen durchgeführt. Ein Schwerpunkt lag meist auf dem Einfluss der Immunsuppressiva auf die Nierenfunktion. In dieser Studie wurden auch weitere mögliche Einflussfaktoren wie die prä- und postoperative Situation der Patienten und die Auswirkungen des zeitlichen Abstandes zur Transplantation (in die wiederum die unterschiedlichsten Faktoren hineinspielen) untersucht.

4.1 Nierenwerte in der Gesamtgruppe

4.1.1 Serumelektrolyte

Für die Serumelektrolyte konnte gezeigt werden, dass Natrium, Kalium, Calcium und Phosphat zum Untersuchungszeitpunkt im Normbereich lagen oder nur bei einzelnen Patienten leicht verschoben waren. Die Erhöhung der Serumchloridwerte bei mehr als der Hälfte der Patienten entspricht den Ergebnissen von Mason [28], wo ein leichter Anstieg des Serumchlorids und Serumkaliums zusammen mit leicht reduzierten Bikarbonatspiegeln gefunden und im Rahmen einer metabolischen Azidose unter temporär erhöhten CSA-Spiegeln interpretiert wurde. Unter Reduktion der Cyclosporindosis war eine Normalisierung der Befunde eingetreten. In dieser Untersuchung konnte dieser Zusammenhang nicht hergestellt werden, da keine Blutgasanalyse durchgeführt und außerdem auf eine Abgleichung mit den CSA-Spiegeln zum Untersuchungszeitpunkt verzichtet worden war.

Auffällig viele Kinder (65,31 %) wiesen eine Hypomagnesiämie auf. Auch dies ist ein bekanntes Phänomen unter Cyclosporintherapie und wird durch einen verstärkten renalen Magnesiumverlust erklärt. Das glomerulär filtrierte Magnesium wird physiologischerweise zu 20 – 30 % im proximalen Tubulus reabsorbiert, ein geringerer Anteil noch in distalen Nephronbezirken. Im Urin werden bei Gesunden nur 3 – 5 % der filtrierten Magnesiummenge

ausgeschieden. Bei gestörter Tubulusfunktion kommt es somit zu einer verminderten Reabsorption und verstärkter Magnesiumausscheidung mit konsekutiver Hypomagnesiämie. Krull et al [29] zeigten in Clearance-Untersuchungen an nierentransplantierten Kindern, dass es früh nach der Transplantation zu einem signifikanten Abfall des Serummagnesium zusammen mit hoher fraktioneller Magnesium-Clearance kam. Zu denselben Ergebnissen kam auch eine Untersuchung von Allen et al [30]. Das Serummagnesium normalisierte sich unter Substitution innerhalb von 4 Monaten allmählich. Die renale Magnesiumausscheidung blieb weiterhin leicht erhöht. Zwei Jahre später konnten Krull et al an auffälligen Werten nur noch eine doppelt so hohe fraktionelle Magnesium-Clearance bei den Transplantierten (sowohl bei den mit Cyclosporin als auch bei den mit Azathioprin behandelten Patienten) im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen, was sich durch die niedrigere GFR erklärte. Eine Korrelation mit den CSA-Spiegeln bestand nicht, die Autoren fanden nur ungenügende Evidenz, um die Hypomagnesiämie als durch Cyclosporin verursacht zu erklären. Wahrscheinlicher erschien ihnen eine tubuläre Schädigung und hohe Furosemiddosen nach Transplantation als Ursache für die vermehrte Magnesiumausscheidung. Allen fand jedoch eine direkte Korrelation zwischen steigenden CSA-Spiegeln und sinkenden Serummagnesiumwerten und umgekehrt steigende Serummagnesiumwerte bei Reduktion der Cyclosporintherapie.

Auch June et al [31] und Barton et al [32] fanden nach Knochenmark- bzw. Nierentransplantation bei nahezu allen Patienten unter Cyclosporintherapie eine signifikante Hypomagnesiämie, die größtenteils substitutionsbedürftig war. Des Weiteren wurde in beiden Studien eine deutlich erhöhte Magnesiumausscheidung im Urin sowie eine deutlich erhöhte fraktionelle Magnesiumexkretion gemessen. Die Befunde ließen auf eine renal-tubuläre Genese schließen, andere mögliche Ursachen wie Elektrolytverschiebung auch der anderen Elektrolyte, osmotische Diurese oder weitere nephrotoxische Pharmaka konnten die Autoren ausschließen. Außerdem zeigte sich in der Studie von Barton et al eine signifikante Korrelation zwischen Serummagnesium und Serumkreatinin, was die renale Genese der Hypomagnesiämie bestätigte. In den jeweiligen Vergleichsgruppen, die mit Methotrexat bzw. Azathioprin behandelt wurden, konnten die Veränderungen der Magnesiumverwertung nicht festgestellt werden. Eine Korrelation zwischen Magnesium und den parallel gemessenen CSA-Spiegeln bestand laut Barton nicht, auch hatte die Behandlung mit Furosemid keinen signifikanten Einfluss auf das Magnesium (verglichen mit Patienten ohne Furosemidtherapie). Nozue et al [33] dagegen fanden Hinweise für eine nicht-renale Entstehung der Hypomagnesiämie unter Cyclosporin. Sie untersuchten 5 Kinder, die wegen nephrotischem Syndrom kurzzeitig mit Cyclosporin behandelt wurden. Neben der Hypomagnesiämie zeigte sich bei ihnen ein Abfall der Magnesiumausscheidung im Urin, die fraktionelle Exkretion von

Magnesium war normal geblieben, ebenso das Serumkreatinin. Diese Ergebnisse stehen im genauen Gegensatz zu den Ergebnissen von Krull, June und Barton [29, 31, 32]. Eine mögliche Erklärung für diese divergenten Ergebnisse könnte laut Nozue et al [33] die Kurzzeittherapie in seiner Patientenpopulation sein. Als Pathomechanismus der Hypomagnesiämie fanden sie eine signifikant erhöhte Magnesiumkonzentration in mononukleären Blutzellen, was als Cyclosporin-induzierter Shift vom Extra- in den Intrazellulärraum beschrieben wurde. Ebenfalls nicht-renale Ursachen für den Abfall des Serummagnesium schlussfolgerten Palestine et al [34] aus ihren Untersuchungsergebnissen an nierengesunden Uveitis-Patienten unter Cyclosporintherapie. Es zeigte sich wie in der Studie von Nozue ein Abfall des Magnesiumspiegels im Serum und gleichzeitig eine signifikant verminderte renale Magnesiumausscheidung mit zunächst noch normaler fraktioneller Magnesiumexkretion. Diese stieg im Verlauf von drei Monaten signifikant an, parallel mit einem signifikanten Anstieg des Serumkreatinin. Auch die Tatsache, dass Chlorid, Calcium und Phosphat im Serum unter Cyclosporintherapie unverändert blieben, obwohl sie genau wie Magnesium im proximalen Tubulus reabsorbiert werden, ließ die Autoren an nicht-tubuläre Mechanismen der Hypomagnesiämie denken. Die Befunde der Nierenfunktionsparameter passten zu einer milden chronisch renalen Insuffizienz, die allerdings keinesfalls für Cyclosporin spezifisch sei.

4.1.2 Urinelektrolyte

Von der Bestimmung der Elektrolyte im Urin kann keine verlässliche Aussage erwartet werden, da eine starke Abhängigkeit von der Elektrolytzufuhr über die Nahrung besteht und außerdem die Ausscheidung tageszeitlichen Schwankungen unterliegt und uns kein 24h-Sammelurin zum Ausgleich der Werte vorlag. Aussagekräftiger ist deshalb die fraktionelle Exkretion (FE), die Elektrolytausscheidung wird dabei auf die Kreatininausscheidung und die Serumkonzentrationen des jeweiligen Salzes und des Kreatinin bezogen (siehe Formel 2). Die Elektrolytausscheidung wird im Tubulussystem der Niere gesteuert, tubuläre Funktionsstörungen lassen sich also an einer veränderten fraktionellen Exkretion erkennen.

Im glomerulären System erfolgt die freie Filtration von Natrium, Chlorid, Kalium und Phosphor, im Tubulussystem werden diese Elektrolyte fast vollständig resorbiert. Nur ein geringer Anteil von ca. 1 % wird im Urin ausgeschieden, abhängig von der Zufuhr.

Für die fraktionelle Exkretion von Natrium (FE_{Na}) als Parameter für die proximal tubuläre Funktion, wird ein Normwert von $1 \pm 0,9$ % angenommen [27]. In dieser Studie ergab die FE_{Na} mit einem Mittelwert von 1,01 % somit ein im mittleren Normbereich liegendes

Ergebnis. 18 Patienten zeigten Ergebnisse die unter 0,5 % lagen, 6 Patienten zeigten Werte über 1,6 %. Hierunter befanden sich auch zwei Ausreißerwerte mit bis zum vierfachen der oberen Normgrenze. Zur Interpretation der von der Norm abweichenden FE_{Na} -Werte finden sich in der Literatur jedoch sehr unterschiedliche Angaben. Rascher und Steiß [27] werteten Ergebnisse $< 1 \%$ als Hinweis für ein prärenales Nierenversagen, Ergebnisse $> 3 \%$ deuteten auf akutes Nierenversagen hin. Auch andere Autoren sahen in einer erhöhten FE_{Na} ein Indiz für ein akutes Nierenversagen. Die Grenzwerte wurden jedoch unterschiedlich gesetzt. Tapiarombo et al [35] veröffentlichten 1997 eine Studie an kranken Frühgeborenen zur Festlegung eines FE_{Na} -Grenzwertes, ab dem von einem akuten Nierenversagen ausgegangen werden muss, und legte diesen bei $> 4 \%$ fest. Als zusätzliche Voraussetzung für die Diagnosestellung Nierenversagen soll neben der erhöhten FE_{Na} ein erhöhter Serumkreatininwert vorliegen. Bereits ein FE_{Na} -Wert $> 1 \%$ im Zusammenhang mit verminderter glomerulärer Filtrationsrate wurde von Hilberman und Myers et al [36] als pathologisch bewertet. Zum selben Ergebnis kommen Nonoguchi et al [37], die FE_{Na} -Werte $< 1 \%$ bei Patienten mit normaler Kreatinin-Clearance fanden. Bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion kam es zu einem Anstieg der FE_{Na} (mit Werten über 1 %) proportional zur Verschlechterung der Nierenfunktion. Rossi et al [38] entwickelten FE_{Na} -Referenzwerte für Kinder unterschiedlicher Altersstufen. Sie konnten zeigen, dass die Untersuchung von Spontanurin mit gleichzeitiger Bestimmung des Serumkreatinin vergleichbar verlässliche Ergebnisse erbringt wie die aufwändigeren Clearance-Bestimmungen. Die Normwerte für FE_{Na} wurden in deutlich niedrigeren Bereichen als z.B. bei Rascher und Steiß festgelegt. Für Neugeborene ergab sich ein Mittelwert von 0,23 %, für Kinder zwischen 2 und 12 Monaten von 0,48 % und für über Einjährige von 0,67 %. Steiner [39] führte die Bedeutung der klinischen Situation bei der Interpretation der FE_{Na} -Werte aus, zu bedenken seien insbesondere die zugeführte Natrium- und Flüssigkeitsmenge. Auch bei nicht-azetonämischen Patienten kann durch Volumenmangel oder hohe Salzzufuhr eine erhöhte FE_{Na} gemessen werden. Typisch ist die erhöhte fraktionelle Natriumexkretion im Rahmen der akuten tubulären Nekrose. Volumenmangel kann auch bei verminderten FE_{Na} -Werten ursächlich sein. Ebenso kommen niedrige FE_{Na} -Werte bei akuter interstitieller Nephritis (z.B. arzneimittelinduziert) oder Herzinsuffizienz, sowie auch postoperativ nach kardialen Eingriffen, mit hämodynamisch bedingt reduzierter GFR vor. Da bei den in unserer Studie gemessenen FE_{Na} -Werten keine Angaben zum Hydratationszustand der Kinder und zur Salzzufuhr bekannt waren ist die Interpretation laut Steiner nur begrenzt möglich.

In einer Untersuchung von Morales et al [40, 41] an Nierentransplantierten konnten FE_{Na} -Werte $< 1 \%$ während Phasen mit schlechter Nierenfunktion gefunden werden, gleichzeitig wurde ein erhöhtes Serumkreatinin gemessen. In einer Folgestudie [42] beurteilte

derselbe Autor FE_{Na} -Werte $< 1\%$ in der frühen Periode nach Nierentransplantation als Diagnosekriterium für Cyclosporin-Nephrotoxizität und als Indikation, die Cyclosporindosis zu reduzieren oder auf alternative Immunsuppressiva auszuweichen, um einer chronischen Cyclosporin-Nephrotoxizität vorzubeugen. Die Kreatininwerte unterschieden sich in dieser Untersuchung im Gruppenvergleich zwischen Patienten mit FE_{Na} -Werten über bzw. unter 1% nicht.

Der Vergleich zwischen den FE_{Na} -Werten und dem parallel gemessenen Kreatinin zeigte in unserer Studie eine mögliche Korrelation. In der Gruppe der Patienten, die eine erhöhte FE_{Na} aufwiesen, fanden sich höhere Kreatininwerte und eine stärkere prozentuale Abweichung des Kreatinin über die Altersnorm hinaus als bei den Patienten mit verminderter FE_{Na} . Diese Kreatininerhöhung war noch stärker ausgeprägt als bei den Patienten mit normaler fraktioneller Natriumexkretion (siehe Kapitel 3.1.1). Die Kreatininwerte waren jedoch meist nicht stark erhöht, klinisch bestand zum Untersuchungszeitpunkt kein Hinweis auf ein Nierenversagen, sodass aus diesen Befunden keine Aussage im Sinne der oben zitierten Studien abgeleitet werden sollte.

Bis auf einzelne z.T. deutlich erhöhte Werte (siehe Ergebnisteil) bewegte sich die fraktionelle Exkretion von Magnesium unserer Patienten zwischen $0,43$ und $12,66\%$ mit einem Median von $5,02\%$. Definierte Normalwerte für diesen Parameter liegen nicht vor, wir verwendeten den von Nozue et al [33] an einer gesunden Kontrollgruppe ermittelten Bereich zwischen $2,7$ und $5,9\%$ als Referenz. Unsere Ergebnisse lagen im Median also eher im oberen Referenzbereich, der Mittelwert lag bereits darüber. Dies deckt sich mit den Befunden von Krull [29], Nozue [33], Barton [32] und Palestine [34], wie bereits oben im Rahmen des Serummagnesium diskutiert.

Calcium wird aufgrund seiner Bindung an Plasmaproteine nur zu 60% glomerulär filtriert. Der größte Teil wird im Tubulussystem, v.a. im proximalen Tubulus und im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife, resorbiert. So wird nur eine geringe Menge, bedarfsabhängig und hormonell gesteuert, im Urin ausgeschieden. Hieraus erklärt sich, dass Messungen der Calciumausscheidung im Spontanurin keine Aussagekraft haben. Die Calciumausscheidung wird deshalb als Calcium-Kreatinin-Quotient in Relation zur parallel gemessenen Kreatininausscheidung angegeben. Die in unserer Population eher niedrigen Werte für den Calcium-Kreatinin-Quotienten lassen bei gleichzeitig normalen Calciumwerten im Serum keine Rückschlüsse auf eine Nierenfunktionsstörung zu. Auffällig waren dagegen zwei deutlich erhöhte Ausreißerwerte. Diese fanden sich bei denselben Patienten, die auch erhöhte FE_{Na} - und FE_K -Werte aufwiesen. Wie dort bereits angemerkt, fielen diese Kinder

durch eine sehr geringe renale Kreatininausscheidung auf, die im Zusammenhang mit einer tendenziell höheren Calciumausscheidung zu den pathologischen Calcium-Kreatinin-Quotienten führte. Das parallele Auftreten von erhöhter Calciumausscheidung und erhöhter Natriumausscheidung ist bekannt. Sonographisch konnte bei beiden Patienten eine Nephrokalzinose ausgeschlossen werden. Kruse et al [43] untersuchten gesunde Kinder, um im Rahmen eines Screenings auf Hyperkalziurie Referenzwerte für die renale Calcium-Ausscheidung festzulegen. Die gefundenen Referenzwerte lagen in einem Bereich zwischen 0,005 und 0,174 mg/mg Kreatinin und damit deutlich unter dem hier verwendeten Normwert von 0,22 mg/mg Kreatinin [27]. Kruse hatte allerdings erst Kinder ab dem 6. Lebensjahr in die Untersuchung einbezogen, in unserer Population wurden viele jüngere Patienten untersucht. Die Bestimmung des Calcium-Kreatinin-Quotienten aus Spontanurin (zweiter Morgenurin) hatte sich auch in Kruses Studie als hilfreich, ausreichend genau und praktikabler als die 24-Stunden Urinsammlung erwiesen.

Der höchste Phosphat-Kreatinin-Quotient trat bei dem gleichen Patienten auf, bei dem auch bereits erhöhte Werte für FE_{Na} , FE_K und Calcium-Kreatinin-Quotient aufgefallen waren. Dies war erneut bedingt durch die geringe Kreatininausscheidung, aber auch durch eine im Vergleich mit den anderen Patienten im oberen Bereich liegende Phosphatausscheidung. Da Phosphat nur im proximalen Tubulus resorbiert wird, und ab einem Schwellenwert von > 1 mmol/l filtriertem Phosphat eine Phosphaturie entsteht, könnte dies im Zusammenhang mit den übrigen pathologischen Werten ein Hinweis für eine Tubulusfunktionsstörung sein.

Die sensitivste und verlässlichste Methode zur Bestimmung des renalen Phosphathandling ist das tubuläre Transportmaximum für Phosphat TmP/GFR . Es definiert die renale Schwellenkonzentration für Phosphat. Verschiedene Autoren [44, 45, 46, 23] konnten zeigen, dass die Bestimmung der tubulären Phosphatreabsorption mittels Spontanurinproben (nach nächtlichem Fasten) und paralleler Messung von Serumphosphat und -kreatinin nach der Formel

$$TmP/GFR [mmol/l] = Serum_Phosphat - (Urin_Phosphat/Urin_Kreatinin * Serum_Kreatinin)$$

(Formel 4)

sensitive und verlässliche Ergebnisse erbringt. Auf eine orale oder parenterale Phosphatbelastung zur Bestimmung der maximalen Phosphatreabsorption bzw. Gewinnung von Sammelurin kann ohne Qualitätseinbußen verzichtet werden, da die mittels Formel berechneten Werte und die nach Phosphatbelastung gemessenen TmP/GFR -Werte sehr gut korrelieren. Bezüglich der Verwendung des Nomogramms nach Walton und Bijvoet kamen Stark [45] und Brodehl [23] zu unterschiedlichen Aussagen. Brodehl fand das Nomogramm in seinen Untersuchungen als den direkten Messungen von TmP/GFR gleichwertig, Stark

hingegen sieht Einschränkungen bei Verwendung desselben Nomogramms für verschiedene Altersstufen. Alon und Hellerstein [44] bemerkten eine Überschätzung des TmP/GFR unter Verwendung des Nomogrammes. Beide Autoren befürworteten deshalb die direkte Messung, zumal sie technisch wenig aufwändig auch im ambulanten Bereich durchführbar ist. Auch wir haben uns für die Messung von TmP/GFR aus Spontanurin nach der oben genannten Formel 4 entschieden, eine Phosphatbelastung erfolgte nicht. Allerdings wurden die Patienten nicht gezielt auf die Einhaltung einer definierten Fastenperiode vor Gewinnung des Urins hingewiesen, sodass die für die genaue Vergleichbarkeit mit oben genannten Studien erforderlichen Bedingungen nicht vollständig eingehalten wurden. Da es sich bei unseren Urinproben jedoch meist um den zweiten Morgenurin handelte und die Patienten nüchtern zur Untersuchung kamen ist von einer ausreichenden Fastenzeit auszugehen. Es fanden sich in unserem Kollektiv TmP/GFR-Werte, die im Mittel im unteren Normbereich lagen, bei 26,53 % der Patienten lagen die Werte unterhalb der unteren Normgrenze. Trotz dieser erniedrigten renalen Phosphatschwelle wurde keine relevante Reduktion der Serumphosphat Spiegel beobachtet. Dies steht im Gegensatz zur Aussage von Rossi et al [38], die einen linearen Zusammenhang zwischen Serumphosphat und TmP/GFR festgestellt hatten. Palestine [34] dagegen fand bei mit Cyclosporin behandelten Uveitis-Patienten keine signifikanten Veränderungen des TmP/GFR bei ebenfalls stabilen Serumphosphatspiegeln. In unserer Untersuchung fiel ein Patient mit einem stark verminderten TmP/GFR-Wert auf, bei ihm war bereits aufgrund des hohen Phosphat-Kreatinin-Quotienten eine tubuläre Schädigung vermutet worden. Klinische Hinweise für eine Störung im Knochenstoffwechsel bestanden nicht.

4.1.3 Eiweiß

Die Eiweißausscheidung im Urin ist, neben der Molekülgröße der Proteine, von der glomerulären Funktion abhängig. Es besteht aufgrund der unterschiedlichen Ausscheidung der kleineren Proteine eine starke Variabilität der Gesamteiweißausscheidung, sodass zusätzlich die Messung der Albuminausscheidung sinnvoll ist. Diese ergibt bei einer Störung der glomerulären Funktion trotz kompensatorisch verstärkter tubulärer Rückresorption erhöhte Werte. Albumin gilt als zuverlässiger Indikator einer selektiven glomerulären Schädigung. Eine primäre Schädigung der Tubuluszellen kann sich, bedingt durch verminderte Proteinrückresorption, in einer vermehrten Ausscheidung von tubulären Proteinen wie z.B. β_2 -Mikroglobulin zeigen.

Eine exaktere Aussage über die Wertigkeit der gemessenen Eiweißausscheidung erhält man indem man den Absolutwert des jeweiligen Proteins in Bezug zur Kreatininausscheidung

setzt, da dadurch die intraindividuelle Variabilität geringer wird [47], insbesondere bei Verwendung von Spontanurinproben anstelle von 24h-Sammelurin. Gerade bei grenzwertiger Eiweißmenge, wie z.B. bei einer Mikroalbuminurie, ist der Albumin-Kreatinin-Quotient die exaktere Alternative.

In unserer Population fiel bei 51 % der Patienten eine erhöhte Gesamteiweißausscheidung auf, die Albuminausscheidung war noch bei 13 Patienten (26,53 %) erhöht. Dass die Zahl der Patienten mit pathologischer renaler Eiweißausscheidung tatsächlich noch höher liegt, zeigt sich an den berechneten Eiweiß-Kreatinin-Quotienten. Fast alle Kinder (91,48 %) wiesen einen erhöhten Quotienten aus Gesamteiweiß und Kreatinin auf, der Albumin-Kreatinin-Quotient lag bei 41,67 % der Kinder, zum Teil sehr deutlich, über der Norm. Diese vermehrte Albuminausscheidung deutet v.a. auf eine Schädigung im Bereich der Glomeruli hin. Die Serumwerte für Albumin und Gesamteiweiß lagen bei den betroffenen Patienten sämtlich im altersentsprechenden Normbereich, ein Eiweißverlust im Sinne eines nephrotischen Syndroms bestand nicht.

In einer Vergleichsstudie zwischen herztransplantierten Erwachsenen, die entweder mit Cyclosporin oder mit Azathioprin behandelt wurden, untersuchten Myers et al [48] die glomeruläre Funktion nach mindestens 12 Monaten Therapiedauer. In der Azathioprin-Gruppe wurde keine Albuminurie gefunden, ca. 50 % der mit Cyclosporin Behandelten wiesen dagegen eine mäßig ausgeprägte Albuminurie auf. In einer Folgestudie derselben Autoren [49] bestätigten sich diese Befunde, es zeigte sich sogar eine progressive Schädigung der Glomeruli mit zunehmender Proteinurie unterschiedlichen Ausmaßes. Dies wurde bei einigen Patienten auch noch nach Absetzen des Cyclosporin beobachtet, was für eine fixierte Schädigung sprach. Die parallel erhöhte IgG-Ausscheidung ließ eine zunehmende Einschränkung der glomerulären Barriere vermuten, die von der Molekülgröße abhängig war. Histologische Untersuchungen zeigten bei den mit Cyclosporin Behandelten neben atrophischen tubulären Veränderungen eine glomeruläre Sklerose oder ischämische Veränderungen der Glomeruli, was sich klinisch in der progredienten Albuminurie äußerte. Auch Alonso [50] konnte diese Befunde bestätigen. Sie deckten sich jedoch nicht mit Ergebnissen der Studie von Ruggenti et al [51]. Diese führten Nachuntersuchungen an herztransplantierten Erwachsenen unter Cyclosporin-Dauertherapie durch, die zunächst nach mindestens zwei Jahren unter Therapie und dann nach weiteren drei Jahren wiederholt wurden. Bezüglich der Proteinausscheidung wurden zu beiden Untersuchungszeitpunkten vergleichbare Werte gemessen. Die Patienten, die bereits bei der ersten Untersuchung proteinurisch waren, zeigten keinen signifikanten Anstieg der Eiweißwerte im Urin. Es fielen bei der zweiten Untersuchung auch keine neuen Patienten mit einer Proteinurie auf. Eine deutlich stärkere Zunahme der Albuminurie fanden Hartmann et al [52], ebenfalls bei

herztransplantierten Erwachsenen. Über einen Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren stiegen die Albuminwerte im Urin von 22 ± 27 auf $102 \pm 100 \mu\text{g}/\text{min}$. Greenberg [53] berichtete dagegen von nur minimaler Proteinurie, was allerdings nicht nach Albumin und anderen Proteinen unterschieden wurde.

Aufgrund der konstanten täglichen Produktion mit stabiler Serumkonzentration und der fast ausschließlichen Ausscheidung über glomeruläre Filtration besteht eine Korrelation zwischen β_2 -Mikroglobulin im Serum und der GFR. Änderungen der β_2 -Mikroglobulin-Serumkonzentration stammen allermeist aus Veränderungen der Nierenfunktion. Fernandez et al [54] konnten in einer Studie an Kindern nach kardiochirurgischem Eingriff zeigen, dass serielle Messungen von β_2 -Mikroglobulin in Serum und Urin sensitiver für die frühe Diagnose der Nierenschädigung sind als die traditionellen Parameter für die Nierenfunktion wie Kreatinin oder Kreatinin-Clearance. β_2 -Mikroglobulin eignet sich als niedermolekulares Protein gut für die Untersuchung der reabsorptiven Funktion des Tubulussystems. Wenn die proximale tubuläre Reabsorption gestört ist, die bei Gesunden mehr als 99,9 % des gefilterten β_2 -Mikroglobulin ausmacht, folgt eine vermehrte β_2 -Mikroglobulin-Ausscheidung im Urin. Ursachen hierfür können z.B. Ischämie (in unserer Population u.a. perioperativ möglich, was in den unten genannten Vergleichen der prä- und postoperativen Situationen untersucht wurde) oder Toxineinwirkung wie z.B. Cyclosporin sein.

Greenberg et al [55] berichteten von erwachsenen Herztransplantierten unter Cyclosporintherapie, die regelmäßig stark erhöhte β_2 -Mikroglobulin-Werte im Urin, oft 1000-fach über dem Normalen, aufwiesen. Die Autoren konnten, im Gegensatz zu der unten genannten Studie von Portman [25], anhand des β_2 -Mikroglobulin weder zwischen normaler oder abnormaler Nierenfunktion unterscheiden, noch war eine Entwicklungsprognose der Nierenfunktion abzuleiten. Zu denselben Ergebnissen kamen Bäckman et al [56], die die Nierenfunktion an Nierentransplantierten nachuntersuchten. Serum- β_2 -Mikroglobulin war (im Gegensatz zu den Patienten unter Azathioprintherapie) bei allen mit Cyclosporin behandelten Patienten erhöht, auch bei denen mit normalem Serumkreatinin, was die Autoren mit der Nephrotoxizität des Cyclosporin oder einer möglichen Stimulation des Immunsystems durch die Fremdantigene des Transplantates begründeten. Gerade während Abstoßungsepisoden fanden sie erhöhte β_2 -Mikroglobulin-Serumkonzentrationen.

Erez et al [57] untersuchten β_2 -Mikroglobulin-Serumkonzentration und Nierenfunktion an Herztransplantierten, Patienten mit chronischem Nierenversagen und einer gesunden Kontrollgruppe. Im Vergleich zwischen Herztransplantationspatienten mit guter Nierenfunktion und Kontrollgruppe sowie in einem zweiten Vergleich zwischen Herztransplantationspatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten mit

chronischem Nierenversagen zeigten sich bei den Transplantatempfängern signifikant höhere β_2 -Mikroglobulin-Spiegel als in den jeweiligen Vergleichsgruppen, obwohl keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kreatininwerten bestanden. Die Autoren schlussfolgerten deshalb eine erhöhte Produktion an β_2 -Mikroglobulin als Ausdruck einer verstärkten Aktivität des Immunsystems, wie schon von Bäckman [56] erwähnt.

Portman et al [25] untersuchten die fraktionelle Exkretion von β_2 -Mikroglobulin ($FE_{\beta_2\text{-Mikroglobulin}}$) an Kindern mit verschiedenen Nierenerkrankungen und konnten zeigen, dass die $FE_{\beta_2\text{-Mikroglobulin}}$ bei tubulären Schädigungen deutlich höher lag als bei glomerulärer Schädigung. Sie fanden bei Mittelwerten von 4,27 % in der Gruppe der tubulären Schädigungen und 0,104 % in der Gruppe der glomerulären Schädigungen einen statistisch signifikanten Unterschied. Werte oberhalb des Normbereichs traten nicht nur in der erstgenannten Gruppe auf, bei Patienten mit glomerulärer Erkrankung und pathologischen $FE_{\beta_2\text{-Mikroglobulin}}$ -Werten stellten sich in weiteren Untersuchungen jedoch immer zusätzliche tubulo-interstitielle Läsionen heraus. Die Bestimmung des β_2 -Mikroglobulin im Urin bzw. die $FE_{\beta_2\text{-Mikroglobulin}}$ (wobei die $FE_{\beta_2\text{-Mikroglobulin}}$ eine größere Reproduzierbarkeit der Werte aufwies als die alleinige Bestimmung von β_2 -Mikroglobulin im Urin) erwies sich als verlässliche nicht-invasive Methode solch eine tubuläre Beteiligung zu diagnostizieren. Des Weiteren fanden die Autoren einen Zusammenhang zwischen $FE_{\beta_2\text{-Mikroglobulin}}$ und GFR, Patienten mit erniedrigter GFR hatten höhere $FE_{\beta_2\text{-Mikroglobulin}}$ -Werte. Anhand des Serum- β_2 -Mikroglobulin sei eine Differenzierung zwischen tubulärer und glomerulärer Läsion nicht möglich, auch könnten aus dem Serum- β_2 -Mikroglobulin keine zuverlässigen Rückschlüsse auf die GFR gezogen werden.

Murray und Ferris [58] dagegen sahen in einer ansteigenden Serumkonzentration von β_2 -Mikroglobulin bei gleichzeitig abnehmender GFR einen sensitiven Indikator der renalen Dysfunktion, womöglich sensitiver als Serumkreatinin. Einschränkend wirkte sich allerdings aus, dass Serum- β_2 -Mikroglobulin u.a. auch bei entzündlichen oder immunologischen Erkrankungen und Malignomen erhöhte Werte zeigte.

Letzteres konnte bei den in unserer Studie untersuchten Kindern ausgeschlossen werden. Die Werte für β_2 -Mikroglobulin im Serum waren bei fast der Hälfte der Patienten erhöht, lagen jedoch meist nur mäßig über der Norm. Gleichzeitig fanden sich, wie oben beschrieben, pathologische GFR-Werte bei der Mehrzahl der Patienten, was sich mit der These von Murray und Ferris decken und eine Einschränkung der Nierenfunktion anzeigen würde. Betrachtet man die renale β_2 -Mikroglobulin-Ausscheidung sind die Ergebnisse unserer Patienten weniger auffällig: 4 Patienten zeigten pathologisch erhöhte β_2 -Mikroglobulin-Werte im Urin. Sie wiesen ebenfalls erhöhte β_2 -Mikroglobulin-Kreatinin-Quotienten auf, drei dieser vier Patienten hatten außerdem eine erhöhte fraktionelle β_2 -Mikroglobulin-Exkretion. Zwei von

ihnen waren bereits mit pathologischen Werten für die renale Elektrolytausscheidung aufgefallen, was den Verdacht auf eine tubuläre Schädigung weiter erhärtete. Die beiden anderen Patienten hatten im Vergleich nur mäßig erhöhte Werte für den β_2 -Mikroglobulin-Kreatinin-Quotienten, bei ihnen fanden sich keine weiteren Hinweise für eine Einschränkung der tubulären Nierenfunktion.

Einschränkend muss gesagt werden, dass β_2 -Mikroglobulin im nicht-alkalischen Milieu sehr instabil ist. So könnte eine niedrige β_2 -Mikroglobulin-Ausscheidung z.T. auch durch längeres Verweilen des Urins in der Blase und bereits dort beginnenden Abbau des β_2 -Mikroglobulin bedingt sein. Dadurch gingen wichtige Hinweise für eine tubuläre Funktionsstörung verloren. Wir versuchten in unserer Patientenpopulation dieses Problem durch Verwendung des zweiten Morgenurins, der nur eine kurze Verweildauer in der Blase hatte, und sofortige Alkalisierung zu umgehen.

4.1.4 Harnsäure

Die renale Verarbeitung der filtrierte Harnsäure erfolgt nach ähnlichen Mechanismen wie die der Elektrolyte mit Sekretion und Resorption im proximalen Tubulus. Im Urin werden ca. 10 % der filtrierte Menge ausgeschieden. Unter Cyclosporintherapie wird ein Defekt des proximalen Tubulus angenommen [59], wodurch es zu einer verminderten tubulären Sekretion von Harnsäure mit konsekutivem Anstieg der Serumkonzentration kommt [15, 60, 61]. Eine weitere Erklärung für die höheren Harnsäure-Serumwerte wäre auch eine verstärkte tubuläre Harnsäure-Reabsorption [28]. Hoyer et al [62] führten eine Vergleichsstudie zwischen Transplantierten mit Cyclosporin- oder Azathioprintherapie, Patienten mit chronischem Nierenversagen und Patienten mit normaler Nierenfunktion durch. Es zeigte sich in der Cyclosporin-Gruppe die höchste Harnsäure-Serumkonzentration, die niedrigste Harnsäure-Clearance-Rate, die niedrigste fraktionelle Harnsäure-Exkretion und die höchste fraktionelle tubuläre Harnsäure-Reabsorption. Dies verdeutlicht die Unfähigkeit der Nieren von mit Cyclosporin Behandelten, die tubuläre Reabsorption bei hohen Serumharnsäurespiegeln zu reduzieren. Nach Absetzen der Cyclosporintherapie und Umstellung auf Azathioprin stellten Versluis et al [61] signifikant rückläufige Harnsäurewerte fest, gleichzeitig war auch das Kreatinin rückläufig und die Kreatinin-Clearance stieg signifikant an.

Die Hyperurikämie blieb nach Angaben von Mason [28] allermeist asymptomatisch und normalisierte sich nach Beendigung der Cyclosporintherapie. Trotzdem fand sich in der Gruppe der mit Cyclosporin behandelten Nierentransplantatempfänger eine höhere Gicht-Inzidenz als in der Gruppe der mit Azathioprin Behandelten. Die Hyperurikämie trat gehäuft

bei gleichzeitiger Einnahme von Diuretika auf. Auch Palestine et al [34] und Lin et al [63] fanden diesen Zusammenhang zwischen hohen Harnsäurewerten unter Cyclosporin- und Diuretikatherapie bei ihren Patienten. Allerdings wurden diese Studien an Erwachsenen durchgeführt. In unserem pädiatrischen Kollektiv zeigten sich bei 55,10 % der Patienten erhöhte Serumharnsäurewerte, was wie oben beschrieben, unter Cyclosporintherapie bekannt ist. Es bestanden jedoch keine klinischen Anzeichen für eine Gicht. Auch in der Literatur wurde bei den herztransplantierten Kindern trotz häufig erhöhter Harnsäurewerte kein Fall von Gicht berichtet. Da pathophysiologisch ein Zusammenhang mit der Tubulusfunktion besteht, handelte es sich bei unseren von der Hyperurikämie betroffenen Patienten oft, aber nicht ausschließlich, um diejenigen, die auch mit pathologischer fraktioneller Elektrolytexkretion und β_2 -Mikroglobulin-Ausscheidung aufgefallen waren.

4.1.5 Harnstoff

Bei 32 Patienten (65,31 %) wurden in unserer Untersuchung erhöhte Harnstoffwerte gemessen, z.T. lagen sie mehr als 100 % über dem altersentsprechenden oberen Normwert. Viele der Patienten hatten parallel gemessen auch erhöhte Harnsäurewerte, eine eindeutige Korrelation konnte hier jedoch nicht festgestellt werden. Dies könnte, wie oben ausgeführt, ein weiterer Hinweis für eine tubuläre Schädigung sein. Allerdings muss bei der Interpretation der Harnstoffwerte bedacht werden, dass sie u.a. von Proteinzufuhr, Katabolismus und Diurese abhängig sind und deshalb nur begrenzte Aussagekraft über die tatsächliche Nierenfunktion haben. Erst bei einem Verlust von 25 – 30 % der funktionsfähigen Nephrone tritt ein merklicher Harnstoffanstieg auf [64, 65].

Zu einem Anstieg der Serumharnstoffkonzentration kann es durch eingeschränkte glomeruläre Filtration oder vermehrte tubuläre Reabsorption bei Störungen im proximalen Tubulus kommen. Diese Tubulusdefekte sind, wie auch bei der Harnsäure erwähnt, unter Therapie mit Cyclosporin bekannt, sie werden als dosisabhängig und reversibel bei Dosisreduktion bzw. Beendigung der Therapie beschrieben [18]. Ein weiterer Erklärungsansatz für ansteigende Harnstoff- (und auch Kreatinin-) Werte bei Transplantierten ist die Wirkung des Cyclosporin auf die renale Hämodynamik. Durch Vasokonstriktion kommt es zu einer Reduktion der Nierenperfusion mit konsekutiv verminderter GFR und dadurch Anstieg der Serumwerte von Harnstoff und Kreatinin [66]. Auch Laskow et al [67] favorisierten eine Erklärung über die vaskulären Auswirkungen des Cyclosporin: Die erhöhte Harnstoff-Reabsorption sei aufgrund von passiver Diffusion und „solvent drag“ im Rahmen von verstärkter Natrium- und Wasser-Reabsorption bei Cyclosporin-bedingter Sympathikusstimulation zu sehen. Oder aber es sei ein Abfall des peritubulären

hydrostatischen Drucks aufgrund des erhöhten renal-vaskulären Widerstandes für die vermehrte Reabsorption von Harnstoff verantwortlich. Die Hypothese einer tubulären Schädigung konnte von diesen Autoren, auch im Zusammenhang mit weiteren Ergebnissen, nicht belegt werden. Cruz und Perazella [68] bestätigten diese These. Bei Patienten mit akutem Nierenversagen in der postoperativen Phase nach Herztransplantation fanden sie bei erhöhten Harnstoffwerten auch eine deutlich erhöhte Harnstoff-Kreatinin-Ratio und eine verminderte renale Natriumausscheidung, was als eine schwere renale Minderperfusion bei intakter Tubulusfunktion interpretiert wurde.

4.1.6 Kreatinin und GFR

Bei einem großen Teil (42 Patienten, 85,71 %) unserer Patienten fielen erhöhte Serumkreatininwerte auf. Die Kreatininkonzentration im Serum ist ein brauchbarer Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion. Das im Muskelstoffwechsel gebildete Kreatinin wird bei Patienten mit normaler Nierenfunktion fast vollständig durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Nur unbedeutende Mengen werden metabolisiert, tubulär sezerniert oder über die Darmschleimhaut abgegeben. Vor allem bei der Beurteilung der Serumkreatininwerte von Kindern ist die Abhängigkeit vom Alter und der Körperkonstitution zu beachten, ein direkter Rückschluss von der Serumkreatininkonzentration auf die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist somit sehr schwierig.

Aufgrund des „Kreatinin-blinden Bereichs“ bei einer Nierenfunktionseinschränkung bis auf ca. 50 % der normalen GFR wird der Kreatininwert erst dann zu einem empfindlichen Indikator, wenn die GFR um mindestens die Hälfte vermindert ist. Allerdings wird bei eingeschränkter Nierenfunktion mit zunehmender Serumkreatininkonzentration der Wert der GFR überschätzt, da Kreatinin dann neben der glomerulären Filtration vermehrt auf den oben beschriebenen alternativen Wegen aus dem Serum eliminiert wird. Als weiterer Faktor, der zu einer vermehrten Sekretion von Kreatinin führt, wurde von Germain et al [69] die Proteinurie angeführt. Da eine Proteinurie bei unseren Patienten häufig auftrat, besteht hier eine weitere Möglichkeit zur Fehleinschätzung der wahren Nierenfunktion anhand des Serumkreatininwertes. Auch kommt es nach Untersuchungen von Clermont, Brion und Schwartz [70] bei Serumkreatininwerten von < 0,55 mg/dl, wie sie im pädiatrischen Bereich typischerweise vorkommen, aus labortechnischen Gründen insbesondere in nicht-pädiatrischen Labors häufig zu einer Überschätzung des Kreatinin von ca. 0,1 mg/dl. Die Autoren schlugen deshalb vor, diese 0,1 mg/dl vor Berechnung der GFR zu subtrahieren um eine systematische Unterschätzung der GFR von 20 – 40 % zu vermeiden. Dies wurde in unserer Untersuchung nicht notwendig, da es sich bereits um entsprechende pädiatrische

Labormethoden handelte.

Anstieg des Serumkreatinin und Abfall der GFR sind bekannte Nebenwirkungen unter Cyclosporintherapie und entstehen am ehesten, wie oben bereits für den Harnstoff beschrieben, durch Veränderungen in der renalen Hämodynamik (Vasokonstriktion) [71, 72]. Verschiedene ursächliche Mechanismen für diese vasomotorischen Veränderungen wurden beschrieben und kontrovers diskutiert, u.a. Sympathikusstimulation und Veränderungen im Prostaglandin-Thromboxan-System [28, 73]. Es wurden bereits viele Untersuchungen zum Einfluss des Cyclosporin auf die Nierenfunktion durchgeführt, die meisten an erwachsenen Patienten nach Nieren- oder Herztransplantation. Besonders in Vergleichsstudien zwischen Azathioprin- und Cyclosporintherapie [74, 75] zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Serumkreatinin und Abfall der GFR bei allen Patienten unter Cyclosporintherapie, bei erhaltener Nierenfunktion in der Azathioprin-Gruppe. Viele Autoren berichteten von einem rasch nach Beginn der Cyclosporintherapie unterschiedlich steilen Anstieg des Serumkreatinin innerhalb der ersten 6 bis 18 Therapiemonate. In Ausnahmefällen resultierte daraus eine Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit, sehr viel häufiger wurde ein progredienter Anstieg des Kreatinin mit parallelem Abfall der GFR beobachtet [53, 75, 76, 77, 78]. Im Langzeit-follow-up von Lindelöw et al [79] bei Erwachsenen bis zu 9 Jahren nach Transplantation zeigte sich ein Abfall der GFR von im Mittel 66 ± 17 ml/min/1,73m² KOF vor Herztransplantation auf 52 ± 19 ml/min/1,73m² KOF nach einem Jahr und schließlich 37 ± 17 ml/min/1,73m² KOF nach 9 Jahren. Dies entspricht einem durchschnittlichen GFR-Abfall von 44 % und damit dem Zehnfachen dessen, was bei einem gesunden Erwachsenen in dieser Zeit zu erwarten gewesen wäre. 20 % der Patienten entwickelten eine schwere renale Dysfunktion mit GFR-Werten unter 20 ml/min/1,73m² KOF. Parallel fiel ein Anstieg der Kreatininwerte bis 1,78 mg/dl nach 9 Jahren auf. Während des Beobachtungszeitraums sank der CSA-Spiegel um 19 %, eine Korrelation der GFR-Werte mit der Cyclosporindosis oder den Cyclosporinspiegeln bestand nicht. Im Vergleich hierzu berichteten Greenberg et al [76] von fast der doppelten Reduktion der CSA-Spiegel, die Verschlechterung der Nierenfunktion war jedoch vergleichbar mit der von Lindelöw gemessenen, was gegen die Theorie einer dosisabhängigen Nephrotoxizität sprach.

Andere Untersuchungen ergaben zwar ebenfalls einen initialen Kreatininanstieg, später pendelten sich die Werte dann jedoch auf einem stabilen Plateau ein, eine weitere Progredienz wurde von diesen Autoren nicht beschrieben [55, 80, 81, 82, 83, 84]. Denselben Verlauf für die GFR beschrieben Laine et al [85] bei Erwachsenen mit Stabilisierung der Werte nach den ersten 6 Monaten. Einschränkend bemerkten sie allerdings, dass sich die Werte meist auf sehr niedrigem Niveau stabilisiert hatten.

Bantle et al [86] beobachteten nach längerer Therapiedauer mit Cyclosporin sogar eine

signifikante Verbesserung des renalen Plasmaflusses und ansteigende GFR-Werte. Die Cyclosporindosen waren reduziert worden, was als mögliche Ursache der Verbesserung der Nierenfunktion genannt wurde. Es wurden aber auch Studien veröffentlicht, die zu dem Ergebnis kamen, dass es unter Cyclosporin zu keinem signifikanten Anstieg des Serumkreatinin kam. Burke et al [87] fanden bei Nierentransplantierten eine nur mäßige Kreatininerhöhung, die im Verlauf und auch unter höheren Cyclosporindosen stabil blieb und keine Hinweise für eine progrediente Nephropathie zeigte. Auch Snider et al [88] berichteten von stabilen Kreatininwerten unter Cyclosporintherapie nach Nierentransplantation, sie vermuteten dass die Verwendung von im Vergleich zu anderen Studien niedrigeren Cyclosporindosen in ihrer Population die Ursache für die normalen Kreatininwerte sein könnte. Zu demselben Ergebnis kamen Robitaille et al [89] bei pädiatrischen Patienten nach Herztransplantation. Sie fanden nach 6 Monaten und nach 3 Jahren stabile Werte für die Kreatinin-Clearance und sahen auch niedrige Cyclosporindosen als Ursache für die gut erhaltene Nierenfunktion. Die Ergebnisse von Heering et al [90] bei Nierengesunden unter Cyclosporin decken sich bezüglich des Kreatinin zwar mit den zuletzt genannten Autoren. Heering stellte bei seinen Patienten (unter engmaschiger Kontrolle der CSA-Spiegel) jedoch trotz nicht signifikantem Kreatininanstieg eine deutliche Einschränkung der GFR und des renalen Plasmaflusses (RPF) fest. Es musste also weiterhin von einer Cyclosporin-induzierten chronischen, womöglich irreversiblen, Toxizität ausgegangen werden, auch wenn regelmäßige Kontrollen des Serumkreatinin Werte im Normbereich ergaben.

Ob tatsächlich eine Korrelation zwischen CSA-Spiegel und Nierenfunktion besteht, bleibt weiterhin Gegenstand der Diskussion. Hornung et al [91] fanden in ihrer Studie an herztransplantierten Kindern eine signifikante Korrelation zwischen höheren frühpostoperativen CSA-Spiegeln (erste 2 Monate) und einer GFR-Verschlechterung während des ersten Jahres nach Herztransplantation. In den folgenden Jahren war jedoch kein Zusammenhang zwischen GFR und CSA-Spiegeln mehr nachweisbar. Die bereits eingetretene Funktionsstörung war allerdings auch unter Reduktion der Cyclosporindosis nicht mehr reversibel. Die Autoren plädierten aufgrund dieser Ergebnisse für möglichst niedrige CSA-Spiegel auch in den ersten Wochen nach der Transplantation, um die Nierenfunktion langfristig zu erhalten.

Bilik et al [92] führten Verlaufskontrollen an mit Cyclosporin behandelten Kindern unterschiedlicher Altersgruppen nach Lebertransplantation durch. In allen Altersgruppen kam es zu einem Anstieg des Serumkreatinin. Dieser war bei den jüngeren Patienten im ersten Jahr nach Lebertransplantation am ausgeprägtesten, Patienten zwischen 11 und 17 Jahren zeigten erst im zweiten und dritten Jahr einen signifikanten Kreatininanstieg. Auch die GFR verschlechterte sich im Verlauf des ersten Jahres in allen Altersgruppen, bei den unter

5-Jährigen trat danach keine weitere Verschlechterung mehr auf. Die älteren Kinder zeigten jedoch auch in den folgenden Jahren eine fortschreitende Abnahme der GFR, wenn auch langsamer als im ersten Jahr nach Transplantation. Einen Zusammenhang mit den verwendeten Cyclosporindosen oder -spiegeln konnten diese Autoren nicht bestätigen. Ihre Daten postulierten, dass jüngere Kinder, im Vergleich zu den älteren, deren Verlauf eher dem bei Erwachsenen ähnelt, von schwerer Nephrotoxizität verschont bleiben.

Bezüglich der Kreatininwerte stimmen diese Ergebnisse tendenziell mit unseren überein, allerdings wurden unterschiedliche Einteilungen der Altersgruppen verwendet. Bezüglich des Schweregrades der GFR-Verschlechterung ist in unserer Population dagegen kein Unterschied zwischen Patienten verschiedenen Alters festzustellen, in allen Altersklassen zeigte sich eine GFR-Verschlechterung ähnlichen Ausmaßes.

Die einzige Studie, die die GFR-Werte nicht nur als Absolutwerte sondern als GFR% (d.h. bezogen auf Prozent des altersentsprechenden Normwertes) angab, ist die Untersuchung an herztransplantierten Kindern von Pradhan et al [93]. Nur mit dieser Methode werden die altersentsprechenden Normwerte berücksichtigt, und es wird ein direkter Vergleich zwischen den verschiedenen Altersgruppen möglich. Auch unsere GFR-Werte wurden in dieser Weise angegeben und verglichen. Im Vergleich zu Pradhan, der die GFR% auf den Mittelwert des jeweiligen Normwertes bezog, verwendeten wir die untere Normwertgrenze als Bezugspunkt, was augenscheinlich „bessere Werte“ zur Folge hat.

Pradhan et al beschrieben eine konstante GFR bei Kindern unter 2 Jahren. Wenn dies als GFR% ausgedrückt wurde, entsprach es jedoch einem signifikanten GFR-Abfall über die Jahre in allen Altersklassen. Die Autoren fanden zum Zeitpunkt der Herztransplantation bei 78 % der Kinder eine normale altersbezogene GFR (GFR%) von > 75 %, bei 15 % eine GFR% zwischen 50 und 75 %, was als milde Nierenfunktionsstörung definiert wurde und bei 6,5 % der Kinder eine GFR% unter 50 %. Der Anteil der Kinder mit normaler Nierenfunktion nahm über die folgenden Jahre ab, nach einem Jahr waren es noch 45 %, nach 2 Jahren 29 % und nach 5 Jahren nur 14 %. Parallel nahm der Anteil der Patienten mit einer GFR% < 50 % deutlich zu und lag bei 15 bzw. 21 % nach einem bzw. zwei Jahren. Ein Patient entwickelte nach 8 Jahren ein Nierenversagen und musste einer Nierentransplantation unterzogen werden.

Insgesamt war im Mittel 4,62 Jahre nach Herztransplantation bei 91,84 % unserer Patienten eine pathologisch verminderte GFR festgestellt worden. Die vier Patienten mit altersentsprechender GFR verteilten sich gleichmäßig über die Altersgruppen, auch ihre GFR-Werte bewegten sich allerdings deutlich im unteren Normbereich. Bei drei von ihnen war auch das Serumkreatinin normwertig. Bei einem Patienten lag das Serumkreatinin trotz normaler GFR signifikant über der Norm. Die übrigen vier Patienten mit

altersentsprechendem Kreatininwert hatten eine mäßig verminderte GFR. Es fiel jedoch auf, dass die GFR-Werte bei ihnen nicht so stark reduziert waren wie bei den Patienten mit erhöhtem Serumkreatinin. Nach diesen Ergebnissen kann auf eine ausreichende Korrelation zwischen Serumkreatinin und GFR geschlossen werden. Das Serumkreatinin ist allerdings kein verlässlicher Marker für die glomeruläre Filtration, sodass weitere Verfahren zur Bestimmung oder Abschätzung der GFR diskutiert werden sollen.

Eine sehr genaue Messung der glomerulären Filtration ist über die Clearance-Bestimmung von Inulin möglich. Dies ist jedoch wegen intravenöser Inulingabe, exakter Urinsammelperioden und regelmäßiger Blutentnahmen ein sehr aufwändiges Verfahren, was seine Anwendung im pädiatrischen Bereich stark einschränkt. Bei normaler Nierenfunktion erreicht die Clearance des endogenen Kreatinin eine sehr gute Annäherung an die GFR mit einer Korrelation von ca. 94 %. Sie ist jedoch unter anderem von der Nahrungszufuhr abhängig. Bei eingeschränkter GFR neigt die Kreatinin-Clearance dazu, die GFR zu überschätzen. Die Ursache ist die bereits oben ausgeführte zusätzliche tubuläre Sekretion des Kreatinin bei verminderter GFR [21, 69, 94]. Schwartz et al [21] fanden jedoch auch bei so niedrigen GFR-Werten von unter 21 ml/min/1,73m² KOF nie eine stärkere Überschätzung der GFR mittels der Kreatinin-Clearance (verglichen anhand der Inulin-Clearance) als maximal 20 %.

Allerdings sind auch zur Ermittlung der Kreatinin-Clearance exakte Urinsammlungen notwendig. Da dies besonders bei kleinen Kindern kaum möglich ist, wird es als wichtiger Faktor für die bei Kindern schlechte Reproduzierbarkeit der endogenen Kreatinin-Clearance genannt [95]. Beide erwähnten Verfahren wurden in unserer Untersuchung nicht angewandt. Eine deutliche methodische Vereinfachung (die auch zur Ermittlung unserer GFR-Werte herangezogen wurde) ergibt sich aus der Verwendung der Schwartz-Formel [22] zur Berechnung der GFR aus Körperlänge und Serumkreatinin sowie einer altersspezifischen Konstante k ($GFR = k \cdot L / \text{Serumkreatinin}$; Formel 1). Diese Formel hat sich bei Kindern mit normalem Körperbau als ausreichend genau erwiesen und hat den Vorteil der sofortigen Verfügbarkeit eines hinlänglichen GFR-Wertes unter Vermeidung der Urinsammlung. Sie ergibt eine bessere Einschätzung der GFR als das Serumkreatinin alleine, da über die Körperlänge und die Konstante k auch die Muskelmasse des Patienten Eingang in die Berechnung findet. Bei Patienten mit starken Abweichungen von einem normalen Körperbau sind allerdings ausführlichere Verfahren zur Messung der GFR notwendig. Schwartz wies auch auf den geringeren prozentualen Anteil an Muskelmasse bei kardiologischen Patienten hin, die Konstante k war hier nicht in jedem Fall verlässlich.

Eine Arbeitsgruppe um Skinner [94] widersprach der ausreichenden Genauigkeit der mittels Formeln geschätzten GFR. Sie bestimmten bei Kindern nach Chemotherapie mit potentiell nephrotoxischen Medikamenten die GFR über die Clearance von ⁵¹Cr-EDTA, was ein

wesentlich praktikableres und ebenso genaues Verfahren darstellte wie die Inulin-Clearance. Parallel wurde die GFR über Formeln, die eine Relation zwischen Körperlänge und Serumkreatinin darstellen, berechnet (Schwartz-Formel, Counahan-Barratt-Formel [96] sowie modifizierte Counahan-Barratt-Formel [97]). Ergebnisse der modifizierten Counahan-Formel kamen der gemessenen GFR am nächsten, es bestanden aber starke intraindividuelle Unterschiede zwischen den unterschiedlich bestimmten GFR-Werten. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass zwischen den gemessenen und den berechneten GFR-Werten inakzeptabel weite Differenzen bestehen, die eine Verwendung der aus den Formeln berechneten Werte für Forschung oder klinische Entscheidungen ausschließen. Die Bestimmung der GFR mittels endogener Kreatinin-Clearance wurde in diese Studie nicht einbezogen. Diese Methode wurde von Aufricht et al [95] als den Berechnungen mittels Schwartz-Formel als deutlich unterlegen beschrieben, insbesondere wegen der großen intraindividuellen Streubreite, die zu einem großen Teil aus Fehlern bei der Urinsammlung resultierte.

Wie in unserer Untersuchung zeigte sich bei der Mehrzahl der Nierenfunktionsuntersuchungen bei Patienten unter Cyclosporintherapie ein Abfall der GFR, unabhängig von der verwendeten Bestimmungsmethode [49, 77, 98]. Typischerweise wurde in den ersten Monaten nach der Transplantation ein stärkerer GFR-Abfall beobachtet als im späteren Verlauf. Dies ging häufig parallel mit dem bereits oben beschriebenen Kreatininanstieg einher. Es soll weiter unten im Rahmen des Vergleichs der Werte einiger unserer Patienten zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten noch einmal darauf eingegangen werden.

Kritisch anzumerken bleibt, dass ein reeller Vergleich zwischen den GFR-Ergebnissen der einzelnen Studien aufgrund der unterschiedlichen verwendeten Methoden kaum möglich war. Bereits die Bestimmungsmethoden variierten von exakter Messung mittels z.B. Inulin-clearance, über Verwendung der endogenen Kreatinin-Clearance bis zur Berechnung mit verschiedenen Formeln. Und auch die Interpretation der Ergebnisse, insbesondere unter Berücksichtigung der Normwerte für verschiedene Altersstufen, wurde sehr unterschiedlich gehandhabt. Um Letzteres vergleichbarer zu machen wurden in unserer Untersuchung, wie oben beschrieben, die GFR-Werte als GFR% angegeben. Ohne Bezug der Werte auf das jeweilige Alter des Kindes könnte es leicht zu einer Verschleierung eines progredienten GFR-Abfalls kommen, da bei Kindern bei ausbleibender Ausreifung der Nieren bereits ein konstanter GFR-Wert eine Verschlechterung der Nierenfunktion anzeigen kann.

4.2 Nierenwerte im Vergleich

4.2.1 Postoperative Situation

Bislang wurden nur sehr wenige Untersuchungen zum Einfluss der direkt postoperativen Situation auf den langfristigen Verlauf der Nierenfunktion veröffentlicht, noch geringer ist die Zahl der Studien hierzu an Kindern.

Zur Klärung der Frage, inwiefern die postoperative Situation der transplantierten Kinder langfristige Auswirkungen auf die Nierenfunktion hat, verglichen wir Kinder mit (insbesondere hämodynamisch) kritischer versus stabiler postoperativer Situation (Gruppe 1 versus Gruppe 2). Wie oben beschrieben, zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede nur für die Parameter Protein- und Albuminausscheidung im Urin, Protein-Kreatinin-Quotient und Albumin-Kreatinin-Quotient, und für das tubuläre Transportmaximum für Phosphat (TmP/GFR). Für diese Parameter fanden sich in Gruppe 1 die auffälligeren Werte.

Operative Faktoren wie Ischämiezeit, Dauer des kardiopulmonalen Bypass und Dauer des Kreislaufstillstandes konnten als Einflussfaktoren ausgeschlossen werden, es gab hierfür keine Unterschiede zwischen den Gruppen 1 und 2.

Zur Illustration soll ein direkt postoperativer Verlauf aus unserer Patientenpopulation geschildert werden: Eine 4½ Monate alte Patientin entwickelte wenige Stunden nach Herztransplantation eine Anurie, die über mehrere Tage eine fast kontinuierliche Dialysetherapie und im weiteren Verlauf eine Peritonealdialyse über 10 Tage notwendig machte. Aufgrund der schlechten renalen Situation wurde die Cyclosporintherapie zunächst durch die Gabe von Antithymozyten-Globulin (ATG) ersetzt. Die Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine war erst am 3. postoperativen Tag möglich, der Säugling wurde bis zum 5. postoperativen Tag viermal reanimationspflichtig. Gerade diese kritische Kreislaufsituation, auf deren Basis es zum akuten postoperativen Nierenversagen kam, könnte eine ischämische Nierenschädigung zur Folge haben. Bei der Nachuntersuchung im Alter von 3 1/12 Jahren fand sich mit 0,7 mg/dl ein leicht erhöhter Serumkreatininwert, auch Harnstoff und Harnsäure waren mäßig erhöht. Die GFR lag bei diesem Mädchen mit 72,29 ml/min/1,73 m² KOF um 31,8 % unter der unteren altersentsprechenden Normgrenze, was im Vergleich mit den anderen Patienten eher einer stärkeren GFR-Reduktion entsprach. Ebenfalls pathologisch erhöht war die renale Proteinausscheidung. Die Elektrolytausscheidung und die Werte für β_2 -Mikroglobulin und FE β_2 -Mikroglobulin lagen dagegen im Normbereich. Diese Befunde sprechen insgesamt für eine glomeruläre, nicht für eine tubuläre Nierenschädigung. Unter Berücksichtigung der geschilderten postoperativen Situation der Patientin ist die aktuelle Nierenfunktion durchaus als Spätfolge einer

ischämischen Nierenschädigung zu beurteilen.

Akutes Nierenversagen gilt als häufige Komplikation nach kardiochirurgischen Eingriffen, je nach Studie werden Inzidenzen von 0 – 30 % genannt [68], eine moderate renale Insuffizienz tritt sogar in 25 – 46 % der Fälle auf. Nach Herztransplantation ist die Wahrscheinlichkeit ein akutes Nierenversagen zu entwickeln höher als nach anderen Herzoperationen, was u.a. auf die Cyclosporintherapie zurückgeführt wurde. Allerdings schien diese frühe Form der renalen Dysfunktion nach Aussage von Cruz und Perazella [68] nicht für eine chronische Nephrotoxizität prädisponierend zu sein.

Aus der frühen Zeit nach Herztransplantation lagen uns nicht ausreichend statistisch verwertbare Nierenfunktionsparameter des Studienkollektivs vor, um sie mit den aktuell gewonnenen Werten zu vergleichen. Es sollen deshalb nicht die direkt postoperativen Nierenwerte als Ausgangsdaten zugrunde gelegt werden, sondern, wie oben beschrieben, die hämodynamische Situation der Patienten in der postoperativen Phase.

Hierzu fanden sich in der Literatur keine vergleichbaren Studienansätze. Unter der Annahme, dass ein hoher Katecholamin- und Diuretikabedarf sowie Beatmungspflichtigkeit Ausdruck einer schlechten hämodynamischen Situation mit konsekutiv reduzierter Nierenperfusion sind, sollen unsere Ergebnisse mit Literaturstellen verglichen werden, die den Langzeitverlauf nach Herztransplantation und postoperativ eingeschränkter Nierenfunktion beschreiben.

Greenberg et al [55] verglichen Patienten nach Herztransplantation unter Cyclosporintherapie, nach Herztransplantation unter Azathioprintherapie und Patienten mit anderer Herzoperation unter Verwendung von kardiopulmonalem Bypass. Bereits akut postoperativ waren die Nierenwerte der Cyclosporin-Gruppe am schlechtesten. Auch in längerfristigen Nachuntersuchungen kam es zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, nach zwei Jahren hatten (trotz Dosisreduktion) nur noch 4 % der Patienten dieser Gruppe eine normale Nierenfunktion. Auch in der Azathioprin-Gruppe verschlechterte sich die Nierenfunktion, jedoch deutlich weniger ausgeprägt. Die Autoren schlussfolgerten, dass Cyclosporin zwar der bedeutendste Faktor für die Verschlechterung der Nierenfunktion sein muss, dass aber auch die Posttransplantationssituation eine gewisse Rolle zu spielen scheint. Dies wurde durch die signifikant niedrigere Inzidenz und geringere Schwere der Nierenfunktionsverschlechterung in der Azathioprin-Gruppe und seine absolute Seltenheit in der Nichttransplant-Gruppe begründet.

In einer Studie an pädiatrischen Herz- und Lebertransplantatempfängern fand Alonso [50] neben präoperativen Faktoren auch postoperative Faktoren, die zur Verschlechterung der Nierenfunktion beitrugen. Aufgrund noch instabiler Graftfunktion kam es zu einer wechselnden renalen Perfusion, diese könne die Cyclosporin-bedingten

Mikrozirkulationsstörungen verstärken. Ein signifikant erhöhtes Serumkreatinin im ersten Jahr nach Transplantation erwies sich als Risikofaktor, um auf lange Sicht eine irreversible Nierenschädigung zu erleiden.

Elf Kinder nach Multiorganversagen in Folge eines kardiochirurgischen Eingriffs wurden von Heying et al [99] 12 – 76 Monate postoperativ für verschiedene Organsysteme nachuntersucht. Die Nierenfunktion war bei 9 Patienten normal, zwei Patienten mit Fontan-Operation hatten ein leicht erhöhtes Serumkreatinin und eine reduzierte Kreatinin-Clearance. β_2 -Mikroglobulin in Serum und Urin lag bei allen Patienten im Normbereich. Da es sich bei beiden auffälligen Kindern um Patienten mit Fontan-Operation handelte, diskutierte der Autor, ob die besondere Hämodynamik des Fontan-Kreislaufs Ursache der Nierenfunktionsverschlechterung sein könnte.

Zu ähnlichen Ergebnissen wie Heying kamen Shaw et al [100], die die Nierenfunktion von Kindern mit post-kardiochirurgischem Nierenversagen nach 1 – 5 Jahren nachverfolgten. Drei von 11 Überlebenden wiesen signifikante Nierenfunktionsveränderungen auf, allerdings wurden normale Serumkreatininwerte gemessen. Die Veränderungen zeigten sich als reduzierte GFR in einem Fall und tubuläre Proteinurie (v.a. vermehrte Ausscheidung von Alpha-1-Mikroglobulin) in zwei Fällen.

Bailey et al [101] konnten bei ihrer pädiatrischen Patientenpopulation nach Herztransplantation keine Anzeichen einer späten renalen Dysfunktion feststellen, obwohl drei der Kinder vor Herztransplantation ein akutes Nierenversagen hatten und postoperativ dialysepflichtig waren.

In unserem Patientenkollektiv schien die schlechtere postoperative Situation, im Gegensatz zu den Befunden von sowohl glomerulärer als auch tubulärer Funktionsstörung der oben zitierten Autoren, eine Einschränkung v.a. der glomerulären Funktion zur Folge zu haben. Und zwar nicht im Sinne einer verminderten glomerulären Filtrationsleistung sondern einer signifikant stärkeren Proteinurie und Albuminurie in Gruppe 1. Aus histologischen Untersuchungen bekannt ist die Entstehung einer glomerulären Sklerose unter Cyclosporintherapie, die sich klinisch u.a. als erhöhte Proteinausscheidung äußert. Da aber alle unsere Patienten mit Cyclosporin behandelt wurden, müssen weitere Faktoren zur Schädigung der Glomeruli beigetragen haben, um die unterschiedlich ausgeprägte Proteinurie zwischen den Patienten mit guter bzw. schlechter postoperativer Situation zu erklären. Aus diesen Untersuchungsergebnissen ist zu schließen, dass die instabile Kreislaufsituation nach der Herztransplantation ein wichtiger Einflussfaktor sein muss, der über eine schlechte renale Perfusion und renale Ischämie eine glomeruläre Schädigung bedingt. Weitere Einflüsse, die aus unseren Daten nicht genauer zu differenzieren sind, waren die längere Dauer der Furosemidtherapie, verbunden mit höheren kumulativen Dosen und höheren

gewichtsbezogenen Dosen. Auch die signifikant längere Abhängigkeit von der maschinellen Beatmung (die allerdings im direkten Zusammenhang mit der Kreislaufinstabilität stand) könnte ein zusätzlicher Einflussfaktor für eine später schlechtere Nierenfunktion sein.

In Gruppe 1, der Gruppe mit der schlechteren postoperativen Situation, fanden wir signifikant niedrigere Werte für das tubuläre Transportmaximum für Phosphat (TmP/GFR). Dies stellt einen Marker für die tubuläre Nierenfunktion dar. Wie schon für die Gesamtgruppe beschrieben lagen aber auch hier keine pathologisch verminderten Serumphosphatwerte vor, sodass insbesondere auch wegen Fehlen von weiteren Hinweisen auf eine Tubulusschädigung von keiner klinischen Relevanz ausgegangen werden kann. Die von Shaw [100] beschriebene Mikroglobulinurie als aussagekräftigeren Ausdruck einer (z.B. ischämisch bedingten) tubulären Funktionsstörung bestätigte sich bei unseren Patienten nicht, die β_2 -Mikroglobulin-Werte unterschieden sich im Gruppenvergleich nicht signifikant.

4.2.2 Präoperative Situation

Untersucht wurde in unserer Studie außerdem, ob die präoperative Situation der Patienten Einfluss auf die Nierenfunktion hatte. Es ist hinreichend bekannt, dass eine schlechte kardiale Situation mit konsekutiv eingeschränkter Nierenperfusion auch die glomeruläre Funktion beeinträchtigt. Nicht nur die kardiale Grunderkrankung, sondern auch akute Ereignisse wie Reanimationssituationen oder die Abhängigkeit von Kreislaufunterstützungssystemen (LVAD u.a.) können eine Minderperfusion der Nieren bedingen. Über eine renale Ischämie kommt es zu Zellschädigungen und bei anhaltender Minderperfusion zur tubulären Nekrose einzelner Nephrone. Nach Verbesserung der kardialen Pumpleistung, im Falle unserer Patienten also nach der Herztransplantation, ist diese Nierenfunktionseinschränkung häufig reversibel. Dies konnte von verschiedenen Autoren an einer deutlichen Verbesserung der glomerulären Filtrationsleistung nach erfolgreicher Herztransplantation gezeigt werden ([85, 89, 102], siehe unten). Diese Aussagen beruhen allerdings bei den meisten Studien auf Untersuchungen im unmittelbaren Verlauf nach der Transplantation. Ob die Nierenfunktion trotz schlechterer Ausgangsbedingungen auch langfristig besser erhalten werden kann wurde bislang kaum untersucht.

In unserer Untersuchung konnte die Nierenfunktion vor der Herztransplantation leider nicht evaluiert werden, u.a. da einige Kinder die Wartezeit in auswärtigen Kliniken verbracht hatten und uns hierüber keine detaillierten Labordaten vorlagen. Es kann deshalb an dieser Stelle keine Aussage darüber gemacht werden, ob sich eine präoperativ eingeschränkte Nierenfunktion nach der Herztransplantation eventuell erholt hat. Insgesamt gibt es kaum Untersuchungen zu dieser Fragestellung. Phan et al [102], die sowohl prä- als auch post-

Transplantation Nierenfunktionsuntersuchungen bei Kindern mit Herztransplantation durchführten, konnten nach der Transplantation zunächst eine Verbesserung der Nierenfunktion feststellen. Vor der Transplantation wiesen 42 % der Kinder eine reduzierte GFR auf, bei der Verlaufsuntersuchung nach im Mittel 33 Monaten nach Transplantation lag die Rate nur noch bei 7,3 %. Im ersten Jahr war die GFR signifikant angestiegen, danach stabil geblieben. Die Autoren erklären dies durch die verbesserte Nierenperfusion bei verbesserter kardialer Funktion. Auch Robitaille et al [89] berichteten bei ihren herztransplantierten pädiatrischen Patienten von einer postoperativen Verbesserung der Nierenfunktion, gemessen mittels Kreatinin und geschätzter GFR. Bei vier Patienten, die vor Herztransplantation eine mittelschwere bis schwere Nierenfunktionseinschränkung zeigten, kam es nach der Transplantation zu einer dramatischen Erholung der Nierenfunktion innerhalb des ersten Monats nach Transplantation. Die GFR stabilisierte sich im Verlauf weiter, auch nach einer Nachbeobachtungszeit zwischen 17 und 69 Monaten fanden sich Werte im Normbereich, die hämodynamische Situation blieb unverändert gut.

Hornung et al [91] konnten diese postoperative Verbesserung der Nierenfunktion an ihrem der o.g. Studie entsprechenden Patientenkollektiv nicht feststellen. Sie beschrieben Kinder, die bereits vor Herztransplantation eine eingeschränkte GFR hatten, deren Nierenfunktion sich jedoch größtenteils nach Wiederherstellung einer ausreichenden Perfusion nicht erholte. Es zeigte sich dagegen im ersten Jahr ein Abfall der GFR, der sich später verlangsamte. Eine Korrelation zwischen den GFR-Werten vor und nach Herztransplantation bestand nicht. Dies entsprach auch den Befunden von Phan [102]. In seiner Population fand sich nur ein Kind, das vor Herztransplantation eine normale GFR, in der Folgeuntersuchung dann jedoch eine pathologische GFR aufwies. Eine schlechte renale Ausgangssituation scheint sich nach diesen wenigen Untersuchungen nicht auf lange Sicht auf die Nierenfunktion auszuwirken.

Mehr Studien gibt es zum Problem des akuten postoperativen Nierenversagens nach Herzoperationen bzw. nach Herztransplantation. Phan [102] berichtete von einer hohen Inzidenz an akuter Niereninsuffizienz nach der Transplantation. Eine schlechte GFR vor Herztransplantation schien mit einem erhöhten Risiko, postoperativ ein akutes Nierenversagen zu entwickeln, assoziiert zu sein. Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens bei Erwachsenen nach Herztransplantation sind laut Macris et al [103] und Cruz und Perazella [68] ein erhöhtes Serumkreatinin zum Zeitpunkt der Transplantation oder eine verminderte Kreatininclearance (< 55 ml/min) im Jahr zuvor, jegliche stationäre Aufenthalte vor Herztransplantation und eine perioperative kardiovaskuläre Funktionseinschränkung. Macris bewertete die Risikofaktoren mit je einem Punkt, für Patienten mit mindestens zwei Punkten lag das Risiko eine schwere renale Dysfunktion zu entwickeln bei 87 %, Patienten mit weniger als zwei Punkten zeigten in

keinem Fall diese Problematik. Van Gelder et al [104] konnten diese Risikofaktoren nicht sicher bestätigen. In ihrer Untersuchung zeigte sich keine Korrelation zwischen den GFR-Werten vor Herztransplantation und dem postoperativen Auftreten eines akuten Nierenversagens. Aus allen diesen Untersuchungen liegen allerdings keine Angaben zur Nierenfunktion im Langzeitverlauf vor, beschrieben wurden insbesondere die Einflüsse auf die akut postoperative Nierenfunktion.

Shaw et al [100] untersuchten das Outcome von pädiatrischen Patienten, die nach einer Herzoperation (keine Transplantation, größtenteils Eingriffe wegen zyanotischer Herzfehler) ein akutes Nierenversagen entwickelt hatten und postoperativ dialysepflichtig wurden. Die Nierenfunktion der Überlebenden wurde nach 1 bis 5 Jahren nach dem akuten Ereignis nachuntersucht. Es fand sich bei allen ein normales Serumkreatinin, normale Urinergebnisse im Stäbchentest und normale sonographische Befunde. Ein Kind hatte eine signifikant verminderte GFR. Die genauere Urinuntersuchung ergab bei 2 Patienten eine tubuläre Proteinurie bei normwertigem Serumkreatinin und unauffälligem Stäbchentest. Die Autoren fordern deshalb regelmäßige Nachuntersuchungen der Nierenfunktion, die weitergehender sein müssen als nur Serumkreatinin und Urinanalyse mittels Stäbchentest. Dies sollte in unserer Studie aufgegriffen werden.

Nierenfunktionsparameter unserer Patienten von vor der Herztransplantation standen für diese Untersuchung zwar nicht zur Verfügung, es ist dennoch bei den Kindern, die durch kardiale Probleme deutlich beeinträchtigt waren, von einer schlechteren renalen Perfusion auszugehen. Dies wird ebenfalls von Alonso [50] angenommen, der u.a. eine eingeschränkte Nierenfunktion vor Herztransplantation als hohes Risiko ansieht, langfristig eine irreversible Nierenschädigung zu erleiden. Als für Nierenschäden prädisponierende Umstände vor der Transplantation nennt er alle Faktoren, die eine chronische renale Ischämie verursachen wie z.B. Hypotension und Notwendigkeit von positiv inotroper Medikation. Peri- und postoperative Faktoren haben ebenfalls eine Bedeutung, auf die bereits in der Diskussion der postoperativen Situation eingegangen wurde. Aus Fallbeschreibungen unserer Patienten wurde deutlich, dass einige Patienten während der Wartezeit auf die Herztransplantation in sehr schlechtem Allgemeinzustand und kreislaufinstabil waren. Diese präoperative (insbesondere kardiale) Situation sollte durch die Einteilung in zwei Gruppen, von denen, wie im Ergebnisteil beschrieben, eine Gruppe die Patienten mit wenig problematischem präoperativem Verlauf, die andere die Patienten mit präoperativ komplikationsreicher Situation und Katecholaminpflichtigkeit bzw. weiteren intensiven Therapiemaßnahmen einschließt, ausgedrückt werden.

Einflüsse aus der peri- und akut postoperativen Situation auf diesen Gruppenvergleich konnten, wie bereits im Ergebnisteil (Kapitel 3.2.2) aufgeführt, ausgeschlossen werden. Die

beobachteten Gruppenunterschiede müssen also durch präoperative Faktoren verursacht sein. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestanden nur für das Serumchlorid. Dies war in Gruppe 1, der Gruppe mit der besseren Ausgangssituation, erhöht und hat sicherlich keine klinische Aussage und Bedeutung.

Mit einem zugrunde gelegten Konfidenzintervall von noch 85 % unterschieden sich auch das Serumkreatinin, der Calcium-Kreatinin-Quotient und der Phosphat-Kreatinin-Quotient, die Werte lagen in Gruppe 2 höher. Wie bereits oben beschrieben hat die unterschiedliche Calcium- und Phosphatausscheidung keine verlässliche Aussagekraft bezüglich einer zugrunde liegenden Nierenfunktionsstörung. Es könnte lediglich ein Hinweis auf eine tubuläre Funktionsstörung sein. Für die übrigen Parameter, die eine Tubulusschädigung anzeigen, waren jedoch keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festzustellen. So fanden sich z.B. für β_2 -Mikroglobulin, FE_{Na} und TmP/GFR keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse zwischen Gruppe 1 und 2.

Die geringen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Serumkreatinin könnten auf eine etwas stärkere Einschränkung der Nierenfunktion bei den Kindern der Gruppe 2 hinweisen. Allerdings bestätigten sich diese Unterschiede im Gruppenvergleich der GFR nicht, sodass eine klinisch relevante Nierenfunktionseinschränkung als Folge der schlechten hämodynamischen Ausgangssituation ausgeschlossen werden konnte. Dies steht im Einklang mit den Befunden von Phan [102], der wie oben beschrieben, bei Kindern mit vor Herztransplantation reduzierter Nierenfunktion sogar einen Anstieg der GFR in den folgenden Monaten feststellte. Auch Schüler et al [105] berichteten von ausreichend erhaltener Nierenfunktion bei 86 % ihrer kindlichen Herztransplantatempfänger nach einer Nachbeobachtungszeit von im Mittel 29 Monaten, obwohl 77,7 % der Patienten präoperativ katecholaminpflichtig waren.

Ergänzend soll erwähnt werden, dass neben der hämodynamischen Situation als weitere präoperative Einflussfaktoren auch die verwendeten Medikamente eine Rolle spielen können. Von Schleifendiuretika und auch Katecholaminen sind negative Auswirkungen auf die Nierenfunktion bekannt. In Gruppe 2 wurden alle Patienten während der Wartezeit auf die Herztransplantation mit Katecholaminen und Diuretika behandelt, in Gruppe 1 war dies nur in Ausnahmefällen und kurzzeitig notwendig. Eine retrospektive Gewichtung der verschiedenen Einflussfaktoren ist jedoch nicht möglich.

Zusammenfassend kann aufgrund der fehlenden Gruppenunterschiede gesagt werden, dass die präoperative Situation keinen Einfluss auf die spätere Nierenfunktion unserer Patienten hatte.

4.2.3 Zeit nach Transplantation

Die Angaben in der Literatur zum Verlauf der Nierenfunktion über die Jahre nach Herztransplantation sind sehr unterschiedlich und reichen von verbesserter Nierenfunktion früh nach Herztransplantation über initiale Verschlechterung mit nachfolgender Stabilisierung bis zu progredienter Verschlechterung und terminalem Nierenversagen nach einigen Jahren.

Ob und wie der zeitliche Abstand zur Herztransplantation die Nierenfunktion unserer Patienten beeinflusste soll in diesem Abschnitt erörtert werden. Hierzu wurde die oben beschriebene Gruppeneinteilung unserer Patientenpopulation nach zeitlichem Abstand zur Transplantation vorgenommen. Gruppe 1 umfasste die Patienten, die vor mehr als 1000 Tagen transplantiert worden waren, Gruppe 2 die innerhalb der zurückliegenden 1000 Tage Transplantierten.

Die für die Serumkonzentrationen von Gesamteiweiß und Albumin errechneten Gruppenunterschiede waren zwar statistisch signifikant, die Abweichungen vom altersentsprechenden Normwert (Hyperproteinämie und Hyperalbuminämie) waren allerdings nicht ausgeprägt und von keiner klinischen Bedeutung.

Anders die renale Albuminausscheidung, die mit erhöhten Werten bei 47,37 % der Patienten in Gruppe 1 deutlich pathologischer ausfiel als in Gruppe 2. Auch lagen die Werte, wie im Ergebnisteil ausgeführt, z.T. weit oberhalb der altersentsprechenden Normgrenzen, was in Gruppe 1 ebenfalls auffälliger war als in Gruppe 2. Die Gesamteiweißkonzentration im Urin unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Da der Protein-Kreatinin-Quotient und der Albumin-Kreatinin-Quotient keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 aufwiesen, ist die Wertigkeit der auffälligeren Albuminurie in Gruppe 1 auch kritisch zu sehen. Eine Tendenz, wenn auch statistisch nicht signifikant, zu verstärkter Albuminurie bei länger zurückliegender Herztransplantation war anhand unserer Daten jedoch unverkennbar.

Myers et al [49] berichteten aus ihrer Längsschnittuntersuchung an erwachsenen Herztransplantatempfängern von einer progredienten Proteinurie bei parallel abnehmender Filtrationsleistung. Als Ursache wurde eine zunehmende Einschränkung der gröÙenselektiven glomerulären Barriere angenommen. Ein Anstieg der Albuminwerte im Urin über 5 Jahre nach Herztransplantation wurde auch von Hartmann et al [52] beobachtet. Diese Ergebnisse decken sich gut mit den Befunden aus unserem Gruppenvergleich. Dagegen zeigten Patienten aus einer Studie von Ruggenti et al [51], die bei einer ersten Untersuchung der Nierenfunktion 2 Jahre nach Herztransplantation eine Proteinurie aufwiesen, in der Folgeuntersuchung nach weiteren 3 Jahren keine Verschlechterung, neue Fälle von Proteinurie waren nicht hinzugekommen. In dieser Patientenpopulation war es aber auch zu keiner anhaltenden Verschlechterung der GFR gekommen, sodass eventuell davon

ausgegangen werden muss, dass eine Beeinträchtigung der glomerulären Filtrationsleistung und der glomerulären Barriere parallel auftreten.

In unserer Patientenpopulation lag auch das Serumkreatinin in Gruppe 1 signifikant höher als in Gruppe 2. In Gruppe 1 ergab sich bei allen Patienten ein pathologischer Wert, in Gruppe 2 bei 75,86 %. Selbst nach Bezug auf die altersentsprechenden Normwerte blieb ein signifikanter Unterschied bestehen, sodass die physiologische Erhöhung der Kreatininwerte mit zunehmendem Alter und zunehmender Muskelmasse nicht die Ursache für die höheren Werte in Gruppe 1 sein konnte.

Für die glomeruläre Filtrationsrate konnten keine signifikant unterschiedlichen Werte zwischen den beiden Gruppen gefunden werden. In beiden Gruppen lagen die GFR-Werte jedoch bei einem großen Teil der Patienten unter der unteren Normgrenze, im Mittel um ca. 22 %. Dies war in Gruppe 1 mit 95 % im Vergleich zu Gruppe 2 mit 82,76 % der Patienten etwas ausgeprägter, wenn auch nicht statistisch signifikant. Aufgrund der höheren Sensitivität der GFR im Vergleich zum Kreatinin, eine eingeschränkte Nierenfunktion anzuzeigen, hätte bei diesen GFR-Werten noch kein Anstieg des Serumkreatinin erwartet werden müssen.

Bei den GFR-Werten in unserer Untersuchung handelte es sich um mittels Schwartz-Formel berechnete Werte, die nach Meinung einiger Autoren [21, 89, 94] zu einer Überschätzung der realen GFR führen. Ob die GFR unserer Patienten tatsächlich noch stärker eingeschränkt war, und es deshalb parallel zu einem Anstieg des Serumkreatinin gekommen war, ließ sich in dieser Studie nicht beurteilen, da exakte GFR-Messungen mittels 24-Stunden-Sammelurin nicht durchgeführt werden konnten.

Aufgrund dieser nicht konsistenten Gruppenunterschiede bezüglich des Kreatinin und der GFR muss eine Verschlechterung der glomerulären Funktion mit zunehmender Zeit nach Herztransplantation zwar angenommen werden, eine eindeutige Korrelation zwischen dem Zeitabstand zur Transplantation und der Nierenfunktion ließ sich anhand des hier geschilderten Gruppenvergleichs aber nicht nachweisen. Da es sich hierbei um einen Vergleich zwischen verschiedenen Patienten handelte, die aufgrund der individuellen prä-, peri- und postoperativen Verläufe zusätzlichen Einflussgrößen unterlagen, sollen in den folgenden beiden Kapiteln intraindividuelle Vergleiche angeschlossen werden.

Ein denkbarer Einflussfaktor, der eine schlechtere Nierenfunktion in Gruppe 1 bedingen könnte, wäre die höhere kumulative Cyclosporindosis aufgrund der länger zurück liegenden Herztransplantation. Weiterhin könnten nephrotoxische Medikamente additiv die Nierenfunktion verschlechtern. Derartige Einflüsse waren für unsere Studienpopulation jedoch nicht beobachtet worden.

Die Erfahrungen in anderen Transplantationszentren mit der Nierenfunktion im Verlauf nach Herztransplantation sind sehr unterschiedlich. Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass sich die Nierenfunktion bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen eher langsamer verschlechtert [102, 105]. Follow-up-Erfahrungen über Jahrzehnte fehlen allerdings noch, der langfristige Erhalt der Nierenfunktion ist bei der höheren Lebenserwartung von Kindern sicher bedeutsamer als bei Erwachsenen.

Die Mehrzahl der Nierenfunktionsuntersuchungen nach Herztransplantation kommen zu dem Ergebnis, dass es zwar innerhalb der ersten Monate nach Transplantation zu einem signifikanten Anstieg von Serumkreatinin und meist signifikantem Abfall der GFR kommt, anschließend wird dann von einer Stabilisierung der Werte berichtet [51, 74, 80, 81, 82, 87, 88, 98, 106]. Häufig wurde dies auch erst durch eine Reduktion der Cyclosporindosis und Cyclosporinspiegel erreicht.

Ruggenti et al [51] berichteten sogar von einem leichten aber signifikanten GFR-Anstieg bei einer Follow-up-Untersuchung 5 Jahre nach Herztransplantation. Die GFR-Werte lagen allerdings zu beiden Untersuchungszeitpunkten unterhalb der Normwerte. In der Studie von Starnes et al [106] an herztransplantierten Kindern wird auch von einem initialen Kreatininanstieg mit anschließender Stabilisierung berichtet, die GFR-Werte blieben dabei über 4 Jahre unverändert. Ähnlich konnten auch Bailey et al [101] bei ihrer pädiatrischen Patientenpopulation keine Anzeichen einer späten renalen Dysfunktion feststellen, obwohl drei der Kinder vor Herztransplantation ein akutes Nierenversagen hatten und postoperativ dialysepflichtig waren.

Merrill et al [107] fanden über einen Zeitraum von 45 Monaten nur minimale Anzeichen für eine Verschlechterung der Nierenfunktion, was die Autoren auf die kurze Follow-up-Zeit zurückführten. Sie vermuteten dennoch ein späteres Eintreten von Nierenfunktionseinschränkungen.

Weniger optimistisch wird der Verlauf von Autoren gesehen, die in ihren Studien eine progrediente Verschlechterung der Nierenfunktion feststellten [49, 92, 108, 109]. Zwar verlief der Kreatinin-Anstieg bzw. GFR-Abfall später nicht mehr so rasch wie in den ersten Monaten nach Transplantation, es war jedoch eine weitere Verschlechterung zu beobachten. Greenberg berichtete aus mehreren Folgestudien an Erwachsenen [53, 55, 76] auch von annäherndem Erreichen eines Plateaus der GFR-Werte innerhalb der ersten 18 Monate, ein langsamer aber kontinuierlicher weiterer Anstieg wurde aber dennoch beschrieben. Das Plateau lag bereits auf so niedrigem Niveau, dass nach 4 Jahren noch 3 bzw. 2 oder 0 % (unterschiedliche Ergebnisse in den oben genannten Studien) der Patienten eine normale Nierenfunktion hatten. Nach spätestens 5 Jahren wiesen alle Patienten eine Nierenschädigung auf. In einer Längsschnittuntersuchung von Myers et al [49] über 4 Jahre zeigte sich unter

Cyclosporintherapie trotz reduzierter Cyclosporindosis und verbesserter kardialer Leistung eine persistierende Einschränkung der glomerulären Filtration bei gleichzeitig ansteigendem renal-vaskulärem Widerstand und verstärkter Proteinurie. Auffällig war, dass sich bei seriellen Messungen der GFR starke intraindividuelle Schwankungen der Werte zeigten, histologisch konnte jedoch eine progrediente Obliteration der Mikrogefäße beobachtet werden. Die Autoren vermuteten deshalb eine Kompensation durch die verbleibenden funktionsfähigen Nephrone um eine ausreichende GFR aufrecht zu erhalten. Eine kaum reversible, progrediente renale Schädigung wurde aber nicht angezweifelt.

Signifikante Gruppenunterschiede zeigten sich in unserer Untersuchung außerdem für die fraktionelle Exkretion von Kalium (FE_K), den Calcium-Kreatinin-Quotienten, den Phosphat-Kreatinin-Quotienten und die tubuläre Phosphatrückresorption (TRP). Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Parametern fielen hier in Gruppe 2 die pathologischeren Werte auf.

Für den Phosphat-Kreatinin-Quotienten relativierte sich dieser Unterschied jedoch, da die Berechnung der prozentualen Abweichung von der oberen Normgrenze in Gruppe 1 die auffälligeren Werte ergab und somit keine eindeutigen Schlussfolgerungen gezogen werden konnten. Auch die signifikant unterschiedliche TRP ist nur bedingt als relevant anzusehen. TmP/GFR , was der aussagekräftigere Parameter für den renalen Phosphattransport ist, zeigte keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, es kann also bei gleichzeitig normwertigem Serumphosphat keine Störung der tubulären Phosphatverarbeitung in Gruppe 2 postuliert werden.

Eine Erklärung für die pathologische FE_K bei unauffälliger Serumkonzentration für Kalium sowie für den pathologischen Calcium-Kreatinin-Quotienten in Gruppe 2 fand sich in unserer Studie nicht. Auch in der Literatur ist keine derartige Konstellation z.B. im Rahmen einer tubulären Nierenschädigung beschrieben. Weitere Hinweise für eine in Gruppe 2 ausgeprägtere Beeinträchtigung der Tubulusfunktion (wie z.B. erhöhte Ausscheidung von β_2 -Mikroglobulin oder erhöhte $FE_{\beta_2\text{-Mikroglobulin}}$) fehlen, eine stärkere Tubulusschädigung mit längerem Abstand zur Herztransplantation konnte in unserer Untersuchung also nicht nachgewiesen werden.

4.2.4 Nierenfunktion zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (frühe Längsschnittuntersuchung)

Im Gegensatz zu dem zuletzt beschriebenen Vergleich, wo die Nierenfunktion in Abhängigkeit von der Zeit nach Herztransplantation als Querschnittsuntersuchung dargestellt wurde, soll im folgenden Abschnitt der Verlauf der Nierenfunktion unserer Patienten im Längsschnitt diskutiert werden. Verglichen wurden Nierenfunktionsparameter der jetzigen Untersuchung mit Werten aus einer früheren Studie, die unter denselben Bedingungen gewonnen worden waren. Im Mittel lagen 697 Tage (1,91 Jahre; Streubreite 581 – 912 Tage) zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten. Aus diesem intraindividuellen Vergleich lassen sich verlässlichere Aussagen über eine eventuelle Beeinträchtigung der Nierenfunktion über die Jahre nach Herztransplantation gewinnen, da eine unterschiedliche Beeinflussung der Werte durch den prä-, peri- und postoperativen Verlauf ausgeschlossen ist.

Wie im Ergebnisteil ausgeführt ergaben sich für mehrere Parameter signifikante Veränderungen bei der Zweituntersuchung, bis auf die renale β_2 -Mikroglobulin-Ausscheidung handelte es sich ausschließlich um Verschlechterungen. Gesamteiweiß und Albumin im Urin hatten sich bei der aktuellen Untersuchung im Vergleich zur Voruntersuchung nicht signifikant verändert, genauso wenig die Protein- und Albumin-Kreatinin-Quotienten. Dies spricht, wie bereits im letzten Kapitel angesprochen, wo Albumin im Urin in der Gruppe der länger zurückliegend Transplantierten signifikant höher gemessen worden war, gegen eine zunehmende Schädigung der glomerulären Barriere. Auch Ruggenti et al [51] fanden in ihrer Population bei vorbestehender Proteinurie keine weitere Verschlechterung. Dennoch darf nicht übersehen werden, dass die Eiweißausscheidung bei vielen unserer Kinder pathologisch erhöht war, die hier geschilderten Ergebnisse sprachen nur gegen eine deutliche Progression des Befundes.

Die β_2 -Mikroglobulin-Ausscheidung im Urin hatte sich zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten signifikant verringert, bei 15 Patienten (75 %) konnte bei der Zweituntersuchung eine deutliche Verbesserung von im Mittel 189,78 % (Median 23,33 %) festgestellt werden. Dies deutet auf eine Erholung der tubulären Reabsorptionsleistung hin, zumal die β_2 -Mikroglobulin-Werte im Urin bei der Zweituntersuchung größtenteils im Normbereich lagen.

Wie auch im Querschnittsvergleich stieg das Kreatinin von der ersten zur zweiten Untersuchung signifikant an, im Mittel um 32,26 %. Ein Kreatinin-Anstieg wurde bei 91 % der Kinder beobachtet. Fast dasselbe Bild ergab sich für die GFR. Hier zeigte sich auch bei 91 % eine Verschlechterung im Sinne eines GFR-Abfalls um im Mittel 17,74 %. Die Veränderungen waren statistisch signifikant. Eine Tendenz, dass besonders die Patienten, bei

denen ein größerer Zeitabstand zwischen den beiden Untersuchungen lag die stärkere Verschlechterung der glomerulären Funktion aufwies, konnte nicht festgestellt werden. Um hierzu genauere Aussagen machen zu können war unsere Patientenpopulation mit 22 Patienten jedoch zu klein. Insgesamt ist aus diesen Daten aber eine zunehmende Einschränkung der glomerulären Funktion zu erkennen, was im Querschnittsvergleich insbesondere bezüglich der GFR nicht feststellbar war, sich jedoch mit den oben genannten Literaturangaben, insbesondere von Greenberg und Myers [53, 55, 76, 49], deckte. Auch Sachdeva et al [110] bemerkten in ihrer Follow-up-Studie an herztransplantierten Kindern eine zunehmende Einschränkung der GFR. Nachdem es im ersten Jahr nach Transplantation zu einem Rückgang der Prävalenz der Nierenfunktionseinschränkung gekommen war, fanden sie in den folgenden 7 Jahren eine Progredienz. Zeigten ein Jahr nach Transplantation noch 17 % aller Patienten eine Einschränkung der Nierenfunktion, so waren es nach 7 Jahren bereits 38,7 %.

Bantle et al [86] fanden in ihrer Longitudinalstudie an Nierentransplantierten eine leichte Verbesserung der Nierenfunktion. Bei Patienten, die zum ersten Untersuchungszeitpunkt eine um 27 % reduzierte GFR hatten, war es nach 23 Monaten zu einem leichten GFR-Anstieg gekommen, parallel war die tägliche Cyclosporindosis reduziert worden.

Ein Problem bei der gewählten Darstellung der Ergebnisse von Kreatinin und GFR ist, dass es bei einzelnen Kindern durch Gültigwerden eines höheren altersentsprechenden Normwertbereichs bei der Zweituntersuchung zu einer scheinbaren Verbesserung der Werte kommen kann. Dies betraf in unserer Studie aber nur einzelne Kinder und wirkte sich nicht relevant aus. Wie schon an früherer Stelle bemerkt, ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien nur zu einem gewissen Grad möglich, da jeweils unterschiedliche Patientenpopulationen mit z.B. unterschiedlicher Altersverteilung oder unterschiedlichen Verläufen untersucht wurden. Außerdem waren die Follow-up-Zeiträume unterschiedlich gewählt und es waren unterschiedliche Methoden zur Bestimmung der Nierenfunktion verwendet worden.

Bezüglich der renalen Calcium- und Phosphatausscheidung war es im Verlauf auch zu einer Verschlechterung gekommen. Der Calcium- und der Phosphat-Kreatinin-Quotient ergaben bei der jetzigen Untersuchung bei der Mehrzahl der Patienten schlechtere Werte, im Falle des Phosphat-Kreatinin-Quotienten sogar um durchschnittlich 80 %. Gleiches trifft für das tubuläre Transportmaximum von Phosphat (TmP/GFR) zu, auch hier wurde bei 75 % der Kinder eine Verschlechterung der Werte um im Mittel 25,87 % beobachtet. Diese Befunde könnten auf eine Schädigung des Tubulussystems zurückzuführen sein. Für einen relevanten Tubulusdefekt fehlen aber weitere Anhaltspunkte, so fand sich z.B. keine Verschlechterung

des renalen Handling der übrigen Elektrolyte. Außerdem spricht die oben genannte Reduktion der β_2 -Mikroglobulin-Ausscheidung, die ein sensibler Parameter für Tubulusschädigungen ist, gegen eine zunehmende Einschränkung der tubulären Funktion. Erfahrungen anderer Autoren mit der Calcium- und Phosphat-Ausscheidung bei Herztransplantierten konnten in der Literatur nicht gefunden werden, sodass eine endgültige Interpretation dieser Ergebnisse offen bleiben muss.

Zusammenfassend ist bei unseren Patienten erneut, wie bereits beim Vergleich der Patienten die zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Herztransplantation untersucht worden waren, auch aus dem hier geschilderten frühen Längsschnittvergleich von einer zunehmenden Einschränkung der glomerulären Funktion auszugehen. Es lagen außerdem Hinweise für eine gestörte tubuläre Funktion vor, die im Zusammenhang mit den übrigen Befunden allerdings nicht als relevante Schädigung interpretiert werden konnten.

4.2.5 Späte Längsschnittuntersuchung

Zwischenzeitlich war bei den regelmäßigen ambulanten Nachuntersuchungen der herztransplantierten Kinder der Verdacht auf eine zunehmende Einschränkung der Nierenfunktion geäußert worden. Wir ergänzten deshalb diese Studie durchschnittlich 7,87 Jahre nach der Hauptuntersuchung um eine weitere Verlaufskontrolle der Nierenfunktionsparameter.

In der neuerlichen Untersuchung (im Sinne einer späten Längsschnittuntersuchung) der 46 erreichbaren Kinder wurde eine signifikante Zunahme der Albuminausscheidung im Urin festgestellt. Dies war im vorher beschriebenen Längsschnittvergleich noch nicht signifikant gewesen und könnte ein Hinweis auf eine zunehmende glomeruläre Schädigung sein. Unterstützt wird diese Annahme zusätzlich von oben beschriebenem Gruppenvergleich zwischen Kindern, die länger bzw. kürzer als 1000 Tage nach Transplantation untersucht worden waren (siehe auch Kapitel 3.2.3 und 4.2.3). Die Albuminurie war in der Gruppe mit längerem Abstand zur Herztransplantation im Mittel deutlich stärker ausgeprägt.

Auch im Vergleich der Albumin-Kreatinin-Quotienten in der aktuellen Erhebung kam es bei 15 Kindern (71,43 %) zu einer Verschlechterung, diese war statistisch jedoch nicht signifikant.

Wie bereits weiter oben zitiert, decken sich diese Ergebnisse gut mit Studien unter anderem von Myers et al [49]. Sie fanden in einer Nachbeobachtungszeit von über 48 Monaten eine zunehmende Proteinurie. Dagegen zeigte sich im Untersuchungskollektiv von Dello Stroligo et al [111] in einem Zeitraum von bis zu 9 Jahren bei 72 % der Kinder keine Proteinurie, bei

10 % eine milde Proteinurie und bei weiteren 10 % eine moderate Proteinurie. Die Messung erfolgte allerdings ausschließlich mittels Teststreifen, was die Wertigkeit und Vergleichbarkeit einschränkt. Außerdem wurde in diesen Studien nicht zwischen Albumin und Gesamteiweiß differenziert.

Für eine zunehmende Funktionseinschränkung der Glomeruli sprach außerdem die signifikante Verschlechterung der Parameter Serumkreatinin und GFR.

Der Kreatininanstieg war im jetzigen Untersuchungszeitraum noch ausgeprägter als zwischen den beiden früheren Untersuchungszeitpunkten. Aktuell waren die schlechter gewordenen Werte im Mittel um 45,74 Prozentpunkte angestiegen, im früheren Vergleich im Mittel um 32,26 Prozentpunkte.

Für die GFR zeigte sich, wie auch im früheren Längsschnittvergleich, eine signifikante Verschlechterung. Diese betrug aktuell im Mittel 19,36 Prozentpunkte und war im früheren Vergleich mit im Mittel 17,74 Prozentpunkten ähnlich ausgeprägt gewesen.

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen anderer Untersucher, die über längere Nachbeobachtungszeiträume ebenfalls eine zunehmend schlechtere GFR bzw. einen Kreatininanstieg dokumentierten. Hier sind insbesondere die bereits oben zitierten Beobachtungen von Sachdeva et al [110], Myers et al [49] und Greenberg et al [76] zu nennen, wobei Myers allerdings darauf hinweist, dass die GFR nicht verlässlich die tatsächlichen strukturellen Veränderungen der Niere wiedergibt. Verbleibende gut perfundierte Nephronen schienen für die zunehmende Zahl an funktionslosen oder funktionseingeschränkten Nephronen zu kompensieren und täuschten so eine scheinbar geringere glomeruläre Schädigung vor.

Eine noch stärkere Verschlechterung der glomerulären Funktion wird von Pradhan et al [93] berichtet. In seiner Patientenpopulation war es in den ersten 2 Jahren nach Herztransplantation zu einem mittleren GFR-Abfall um 30 Prozentpunkte gekommen. Nach einem Jahr hatten 55 %, nach 2 Jahren 71 % und nach 5 Jahren 86 % der Kinder eine pathologische GFR. Je früher die Kinder transplantiert wurden, desto stärker war der Abfall der GFR. Als pathologisch war in dieser Studie eine GFR von unter 75 % der altersentsprechenden Normwerte definiert worden. In unserer Untersuchung wurden die Normwerte zwar etwas anders festgelegt, insgesamt handelt es sich jedoch um ähnliche Ergebnisse.

Allerdings gibt es auch Untersuchungen, die in ihren Patientenpopulationen eine Stabilisierung der Nierenfunktion über die Zeit feststellen konnten. Hier sei beispielhaft die bereits oben genannte Untersuchung von Ruggenti et al [51] genannt. Viele Studien sind jedoch an erwachsenen Transplantatempfängern durchgeführt worden, sodass eine direkte

Vergleichbarkeit mit unserer pädiatrischen Patientenpopulation fraglich ist. So auch die Untersuchung von Diez Ojea et al [112], sie fanden eine Verschlechterung der Nierenfunktion (definiert als $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2 \text{ KOF}$) bei 56 % der Transplantierten. Auch bei ihnen kam es nach einer initialen Verschlechterung der Nierenfunktion, gemessen als Serumkreatininanstieg und GFR-Abfall, im ersten Jahr nach Transplantation zu einer Stabilisierung oder sogar Verbesserung.

Dello Strologo et al [111] untersuchten die Nierenfunktion bei 50 herztransplantierten Kindern retrospektiv mittels Schwartz-Formel über einen Zeitraum von bis zu 9 Jahren nach Herztransplantation. Nach einer deutlichen GFR-Verbesserung im ersten Monat nach Transplantation verschlechterte sich die Nierenfunktion bei den meisten Patienten innerhalb der ersten 3 Jahre, hielt sich dann aber bei allen auf stabilem Niveau, auch bei denjenigen mit eingeschränkter Nierenfunktion. Als Normgrenze wurde von den Autoren eine $GFR < 80 \text{ ml/min/1,73m}^2 \text{ KOF}$ angenommen. Nur ein Patient erreichte eine GFR unter $60 \text{ ml/min/1,73m}^2 \text{ KOF}$, bei keinem kam es zu einem Nierenversagen. Insgesamt hatten am Ende des Untersuchungszeitraums noch 72 % der Kinder eine normale Nierenfunktion.

Schlussfolgernd konnte mit dieser Folgeuntersuchung der Nierenfunktion im Mittel 7,87 Jahre nach der Hauptuntersuchung der Trend zu einer zunehmenden Verschlechterung der glomerulären Funktion weiter bestätigt werden. Die Ergebnisse erhärteten die Befunde der weiter oben genannten Quer- und Längsschnittsvergleiche.

5 Zusammenfassung

Die Herztransplantation bei Kindern ist zwar inzwischen eine anerkannte Therapieoption, birgt aber noch viele offene Probleme, insbesondere aufgrund der lebenslangen Immunsuppression. In der vorliegenden Studie wurden an einem Kollektiv von 49 in Gießen transplantierten Kindern die Auswirkungen der Herztransplantation auf die Nierenfunktion untersucht.

Hierfür wurden Nierenfunktionsparameter in Serum und Urin bestimmt. Diese konnten einerseits als Querschnittsuntersuchung innerhalb des Kollektivs verglichen werden. Durch Gewinnung von Proben zu insgesamt drei unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten wurde aber auch eine Verlaufsbeobachtung der Nierenfunktion des einzelnen Patienten über mehrere Jahre möglich. Untersucht wurden außerdem die Auswirkungen der prä- und postoperativen Situation der Kinder, sowie der Einfluss der Zeit nach Transplantation auf die Nierenfunktion.

In der Gesamtgruppe fanden sich keine relevanten Veränderungen der Serumelektrolyte (unter Substitution mit Magnesium) oder der Serumeiweißwerte. Die Elektrolytausscheidung im Urin, jeweils bezogen auf die Kreatininausscheidung oder als fraktionelle Exkretion dargestellt, zeigte jedoch z.T. erhebliche Abweichungen von der Norm. Insbesondere für die erhöhte fraktionelle Natriumexkretion wurde dies (auch in Kombination mit einem erhöhten Serumkreatinin) als Indiz für eine gestörte Nierenfunktion gewertet.

Ähnlich stellte sich die Situation für die renale Eiweißausscheidung dar. Die Eiweiß-Kreatinin-Quotienten waren bei vielen Kindern erhöht, was auf eine glomeruläre Schädigung hindeutet und auch von anderen Autoren in unterschiedlichem Ausmaß beschrieben wurde.

Die Werte für Harnsäure und Harnstoff waren bei mehr als der Hälfte der Patienten erhöht, was einen Hinweis für eine tubuläre Störung darstellt.

Mehr als 4/5 der Kinder unserer Population wiesen erhöhte Serumkreatininwerte und eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate auf. Die meisten Untersucher kamen zu einem ähnlichen Ergebnis, allerdings mit unterschiedlicher Progredienz der Befunde über die Nachbeobachtungszeit. Beachtet werden müssen hierbei jedoch die verschiedenen Methoden, die GFR zu bestimmen. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse ist häufig nicht möglich. In unserer Untersuchung hat sich die Verwendung der Schwartz-Formel als ausreichend genau und praktikabel bewährt. Der Bezug auf die altersentsprechenden Normwerte war wichtig, die Vergleichbarkeit zwischen allen Altersgruppen ergab sich aus der Darstellung als GFR%.

Eine postoperativ schlechte Situation der Patienten zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einer erhöhten renalen Eiweißausscheidung (was hinweisend auf eine glomeruläre Schädigung ist) und einem erniedrigten tubulären Transportmaximum für Phosphat (hinweisend auf eine tubuläre Schädigung). Einen Einfluss der Gesamtsituation nach der Herztransplantation auf die spätere Nierenfunktion fanden auch andere Autoren.

Es ist anzunehmen, dass die instabile Kreislaufsituation nach der Herztransplantation, verbunden mit einer schlechten renalen Perfusion, insbesondere eine glomeruläre Schädigung bedingt. Auch während der Intensivtherapie vermehrt eingesetzte Medikamente wie Furosemid können die Nierenfunktion negativ beeinflussen.

Die präoperative Situation der Patienten schien (trotz signifikanter Gruppenunterschiede für einzelne Parameter, die jedoch kein typisches Muster einer Nierenfunktionseinschränkung ergaben) keinen relevanten Einfluss auf die spätere Nierenfunktion zu haben.

Die Literaturangaben zum Verlauf der Nierenfunktion über die Jahre sind sehr unterschiedlich. Sie reichen von einer verbesserten Nierenfunktion früh nach Herztransplantation über eine initiale Verschlechterung mit nachfolgender Stabilisierung bis zu progredienter Verschlechterung und terminalem Nierenversagen nach einigen Jahren.

In unserer Studie war ein längerer zeitlicher Abstand zur Transplantation mit schlechteren Ergebnissen für das Serumkreatinin und die Albuminausscheidung im Urin verbunden. In der Längsschnittuntersuchung konnte die Verschlechterung der Nierenfunktion über die Zeit noch deutlicher gezeigt werden. Es fiel eine signifikante Zunahme des Serumkreatinin, eine Abnahme der GFR sowie eine Verschlechterung der Calcium- und Phosphat-Kreatinin-Quotienten und des tubulären Transportmaximum für Phosphat auf. Auch die spätere Längsschnittuntersuchung nach im Mittel fast 8 Jahren bekräftigte diese Ergebnisse. Zusätzlich zeigten sich dann z.T. deutliche Verschlechterungen der Eiweiß-Kreatinin-Quotienten, von Harnstoff und Harnsäure. Die Kreatininwerte lagen bei allen Patienten über der altersentsprechenden Norm, die GFR bei über 90 % der Patienten unterhalb der Normgrenze. Hiermit wurde in mehreren Follow-up-Untersuchungen ein Trend zu einer zunehmenden Verschlechterung der glomerulären Funktion gezeigt. Die tubuläre Funktion war weniger betroffen.

Um den pädiatrischen Patienten, die aufgrund des jungen Alters bei Herztransplantation noch eine längere Lebensspanne mit dem Transplantat und unter Cyclosporin-Dauertherapie vor sich haben, langfristig eine gute Nierenfunktion zu erhalten, sind regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion notwendig. Routinekontrollen des Serumkreatinin und Stäbchentest des Urins

sind hierfür nicht ausreichend sensitiv. Nur mit erweiterten Urinuntersuchungen und Bestimmung der GFR, was auch im ambulanten Bereich problemlos durchführbar ist, kann eine Verschlechterung der Nierenfunktion frühzeitig erkannt und entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden.

Summary

Although heart transplantation in children has become a well-established option of therapy, it is still fraught with many unsolved problems, especially due to lifelong immunosuppression. In this study, the impact of heart transplantation on renal function was investigated in a group of 49 children transplanted at the paediatric heart centre of Gießen.

Therefore, parameters of renal function were measured in plasma and urine. First of all, these parameters were compared within the whole group of patients as a cross-sectional study. Moreover, collecting samples at three different stages of time allowed for an observation and examination of the kidney function of each patient over several years. In addition, the effect of the pre- and postoperative situation of the children, as well as effects on renal function in relation to the time passed since the transplantation were examined.

In the total population, no relevant changes in plasma electrolytes (while magnesium was substituted) or plasma proteins were found. However, excretion of electrolytes in urine, each referring to urine creatinine or described as fractional excretion, partly showed considerable deviation from standard values. Especially in case of elevated fractional excretion of sodium (also in combination with elevated plasma creatinine), this was interpreted as an indicator of impaired renal function.

A similar situation could be shown for renal excretion of proteins. The protein-creatinine-ratio was elevated in many children, a fact that indicates glomerular damage and was also described by other authors in different extents.

Values of uric acid and urea were raised in more than half of the patients, which is an indication for tubular dysfunction.

More than 4/5 of the children of our cohort showed elevated plasma creatinine levels and a reduced glomerular filtration rate. Most researchers came to a similar conclusion, though with

different rates of progression of the findings over the time of follow-up.

However, different methods of evaluating GFR have to be taken into consideration. Often, a direct comparison of the results is not possible. In our study, the use of the Schwartz formula proved to be sufficiently exact and feasible. Relating the findings to the age-related standard values was important; comparability between all age-groups was obtained by representing the results as GFR%.

A postoperatively impaired situation of the patients was shown to be significantly related to raised renal protein excretion (which is an indicator for glomerular dysfunction) and with a reduced tubular maximum phosphate reabsorption TmP/GFR (indicating tubular dysfunction). An influence of the overall situation after the heart transplantation on the future renal function is also seen by other authors. It can be concluded that unstable circulation after cardiac transplantation, associated with impaired renal perfusion, particularly causes a glomerular damage. Drugs, like frusemide, that are used more frequently during postoperative intensive care can also influence kidney function negatively.

Despite significant differences between groups concerning some parameters, which, however, didn't show a typical pattern for deterioration of kidney function, the preoperative situation of the patients seemed to have no relevant influence on future renal function.

Statements in the literature on the changes in renal function over the years vary a lot. It ranges from improved renal function early after the heart transplantation to initial deterioration with following stabilization to progressive deterioration and end-stage renal failure after some years. In our study, a longer time interval between transplantation and evaluation was shown to correlate with poorer results for plasma creatinine and albumin excretion in urine. In the longitudinal evaluation, the deterioration of kidney function over time could be demonstrated even more clearly. A significant increase of plasma creatinine, a decrease of GFR as well as a deterioration of calcium- and phosphate-creatinine-ratio and of tubular phosphate reabsorption was noticed. The later longitudinal evaluation after an average of nearly eight years also confirmed these results. Additionally, a clear deterioration of protein-creatinine-ratios, of urea and uric acid had turned out by then. Creatinine values of all patients were elevated above age-related standard, GFR was below standard value in more than 90 % of the patients. Thus a tendency to an increasing deterioration of glomerular function was shown in several follow-up evaluations. Tubular function was affected less.

Regular follow-up of kidney function is necessary in order to preserve a normal kidney

function for the paediatric patients, who, because of their young age at the time of transplantation, have a longer time of life with the transplant and under continuous cyclosporine therapy before them.

Routine checks of plasma creatinine and dipstick of urine are not sensitive enough for this. Only by extended urine examination and evaluation of GFR, which can easily be performed under outpatient conditions, deterioration of renal function can be detected early and appropriate measures can be taken.

6 Literaturverzeichnis

1. Carrel A, Guthrie CC. The transplantation of veins and organs. *Am J Med* 1905;10:1101
2. Demikhov VP. Experimental transplantation of vital organs. *Trans Basil Haigh (New York Consultants' Bureau)* 1962:126
3. Lower RR, Shumway NE. Studies on orthotopic transplantation of the canine heart. *Surg Forum* 1960;11:18-19
4. Hardy JD, Chavez CM, Kurrus FD, Neely WA, Eraslan A, Turner MD, Fabian LW, Labecki TD, Jackson M. *JAMA* 1964;188(13):1132-1140
5. Barnard CN. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967;41:1271-1274
6. Kantrowitz A, Haller JD, Joos H, Cerruti MM, Carstensen HE. Transplantation of the heart in an infant and an adult. *Am J Cardiol* 1968;22:782-790
7. Cooley DA, Bloodwell RD, Hallman GL, Nora JJ, Harrison GM, Leachman RD. Organ transplantation for advanced cardiopulmonary disease. *Ann Thorac Surg* 1969;8:30-46
8. Cooley DA. Pediatric heart transplantation in historical perspective. *J Heart Lung Transplant* 1991;10(5/2):786-790
9. Balsara RK. Heart transplantation – historical highlights. *In Heart transplantation in children*, Dunn JM, Donner RM (Hrsg.), 1990, Futura Publishing Company, Inc., Mount Kisco, NY:1-5
10. Herreros J, Echevarria JR, Flórez S. Immunosuppression in heart transplantation. *Transplantation* 1995;6(2):75-80
11. Borel JF. Cyclosporine: Historical perspectives. *Transplant Proc* 1983;15(4 Suppl. 1):2219-2229
12. Borel JF. Immunosuppressive Properties of Cyclosporin A (Cy-A). *Transplant Proc* 1980;12(2):233
13. Bailey LL, Nehlsen-Cannarella SL, Concepcion W, Jolley WB. Baboon-to-human cardiac xenotransplantation in a neonate. *JAMA* 1985;254(23):3321-3329
14. Mavroudis C. Infant orthotopic cardiac transplantation. *In Heart transplantation in children*, Dunn JM, Donner RM (Hrsg.), 1990, Futura Publishing Company, Inc., Mount Kisco, NY:97
15. Kahan BD. Drug therapy – Cyclosporine – . *N Engl J Med* 1989;321(25):1725-1738
16. Wonigeit K. Pharmakokinetik von Cyclosporin A und Bedeutung der

- Blutspiegelmessung für die Therapie. Internist 1985;26:534-542
17. Lake KD, Kilkenny JM. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of immunosuppressive agents. *Pediatric Transplantation* 1992;4(2):205-221
 18. Fachinformation Sandimmun® Oportol. Sandoz AG, Nürnberg April 1995
 19. Stadius van Eps LW, Schardijn GHC. Value of determination of β_2 -microglobulin in toxic nephropathy and interstitial nephritis. *Wiener klin Wochenschrift* 1984;96(18):673-678
 20. Bartels H, Bohmer M, Heierli C. Serum creatinine determination without protein precipitation. *Clin Chim Acta* 1972;37:193-197
 21. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Ped Clin North Am* 1987;34(3):571-590
 22. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann Jr. CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58(2):259-263
 23. Brodehl J, Krause A, Hoyer PF. Assessment of maximal tubular phosphate reabsorption: comparison of direct measurement with the nomogram of Bijvoet. *Pediatr Nephrol* 1988;2(2):183-189
 24. Sitzmann FC. Normalwerte, 2. Auflage, Hans Marseille Verlag GmbH München 1986
 25. Portman RJ, Kissane JM, Robson AM. Use of β_2 -microglobulin to diagnose tubulointerstitial renal lesions in children. *Kidney Int* 1986;30(1):91-98
 26. Boege F, Harnproteine. *In Labor und Diagnose*, Thomas L (Hrsg.), 5. Auflage, TH-Books 1998:393-410
 27. Rascher W, Steiß JO. Urindiagnostik. *Monatsschr Kinderheilkd* 1996;144:1265-1274
 28. Mason J. The pathophysiology of Sandimmune (cyclosporine) in man and animals. *Pediatr Nephrol* 1990;4:554-574
 29. Krull F, Hoyer PF, Offner G, Brodehl J. Renal handling of magnesium in transplanted children under cyclosporin A treatment. *Eur J Pediatr* 1988;148:148-151
 30. Allen RD, Hunnisett AG, Morris PJ. Cyclosporin and magnesium. *Lancet* 1985;1:1283
 31. June CH, Thompson CB, Kennedy MS, Nims J, Thomas ED. Profound hypomagnesemia and renal magnesium wasting associated with the use of cyclosporine for marrow transplantation. *Transplantation* 1985;39(6):620-624
 32. Barton CH, Vaziri ND, Martin DC, Choi S, Alikhani S. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in renal transplant recipients receiving cyclosporine. *Am J Med*

- 1987;83:693-699
33. Nozue T, Kobayashi A, Kodama T, Uemasu F, Endoh H, Sako A, Takagi Y. Pathogenesis of cyclosporine-induced hypomagnesemia. *J Pediatr* 1992;120(4):638-640
 34. Palestine AG, Austin HA, Nussenblatt RB. Renal tubular function in cyclosporine-treated patients. *Am J Med* 1986;81:419-424
 35. Tapia-Rombo CA, Velasquez-Jones L, Fernandez-Celis JM, Alvarez-Vazquez E, Salazar-Acuña AH, Villaganez-Chavez A. Usefulness of fractional excretion of sodium in critically ill pre-term newborns. *Arch Med Res* 1997;28(2):253-257
 36. Hilberman M, Myers BD, Carrie BJ, Derby D, Jamison RL, Stinson EB. Acute renal failure following cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;77(6):880-888
 37. Nonoguchi H, Takayama M, Owada A, Ujiie K, Yamada T, Nakashima O, Sakuma Y, Koike J, Terada , Marumo F, Tomita K. Role of urinary arginine vasopressin in the sodium excretion in patients with chronic renal failure. *Am J Med Sci* 1996;312(5):195-201
 38. Rossi R, Danzebrink S, Linnenbürger K, Hillebrand D, Grüneberg M, Sablitzky V, Deufel T, Ullrich K, Harms E. Assessment of tubular reabsorption of sodium, glucose, phosphate and amino acids based on spot urine samples. *Acta Paediatr* 1994;83:1282-1286
 39. Steiner RW. Interpreting the fractional excretion of sodium. *Am J Med* 1984;77:699-702
 40. Morales JM, Andres A, Alcazar JM, Prieto C, Diaz de Tueste I, Ruilope LM, Rodicio JL. Usefulness of fractional excretion of sodium as index of cyclosporine nephrotoxicity in renal transplantation. *Transplant Proc* 1988;20(3 Suppl 3):691-699
 41. Morales JM, Andres A, Prieto C, Ruilope LM, Alcazar JM, Oliet A, Praga M, Rodicio JL. Fractional excretion of sodium represents an index of cyclosporine nephrotoxicity in the early post-transplant period. *Transplant Proc* 1987;19(5):4005-4007
 42. Morales JM, Andres A, Hernández E, Prieto C, Ortuño T, Montoyo C, Moreno F, Rodriguez-Paternina E, Farías J, Rodicio JL. Fractional excretion of sodium is an early predictor of cyclosporine nephrotoxicity after renal transplantation. *Transplant Proc* 1990;22(4):1728-1729
 43. Kruse K, Kracht U, Kruse U. Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 1984;143:25-31
 44. Alon U, Hellerstein S. Assessment and interpretation of the tubular threshold for

- phosphate in infants and children. *Pediatr Nephrol* 1994;8(2):250-251
45. Stark H, Eisenstein B, Tieder M, Rachmel A, Alpert G. Direct measurement of TP/GFR: a simple and reliable parameter of renal phosphate handling. *Nephron* 1986;44(2):125-128
 46. Al-Harbi N, Annobil SH, Abbag F, Adzaku F, Bassuni W. Renal reabsorption of phosphate in children with sickle cell anemia. *Am J Nephrol* 1999;19(5):552-554
 47. Hofmann W, Guder WG. Präanalytische und analytische Faktoren bei der Bestimmung von IgG, Albumin, α_1 -Mikroglobulin und Retinol-bindendem Protein im Urin mit dem Behring Nephelometer System (BNS). *Lab med* 1989;13:470-478
 48. Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perlroth M. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984;311(11):699-705
 49. Myers BD, Sibley R, Newton L, Tomlanovich SJ, Boshkas C, Stinson E, Luetscher JA, Whitney DJ, Krasny D, Coplon NS, Perlroth MG. The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. *Kidney Int* 1988;33:590-600
 50. Alonso EM. Long-term renal function in pediatric liver and heart recipients. *Pediatr Transplant* 2004;8:381-385
 51. Ruggenti P, Perico N, Amuchastegui CS, Ferrazzi P, Mamprin F, Remuzzi G. Following an initial decline, glomerular filtration rate stabilizes in heart transplant patients on chronic cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1994;24(4):549-553
 52. Hartmann A, Andereassen AK, Holdaas H, Simonsen S, Geiran O, Berg KJ. Five years follow-up of renal glomerular and tubular functions in heart transplant recipients receiving cyclosporine therapy. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:972-976
 53. Greenberg A. Renal failure in cardiac transplantation. *Cardiovasc Clin* 1990;20:189-198
 54. Fernandez F, de Miguel MD, Barrio V, Mallol J. Beta-2-microglobulin as an index of renal function after cardiopulmonary bypass surgery in children. *Child Nephrol Urol* 1988-89;9(6):326-330
 55. Greenberg A, Egel JW, Thompson ME, Hardesty RL, Griffith BP, Bahnson HT, Bernstein RL, Hastillo A, Hess ML, Puschett JB. Early and late forms of cyclosporine nephrotoxicity: studies in cardiac transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1987;9(1):12-22
 56. Bäckman L, Ringdén O, Björkhem I, Lindbäck B. Increased serum β_2 -microglobulin during rejection, cyclosporine-induced nephrotoxicity and cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Transplantation* 1986;42(4):368-371
 57. Erez E, Aravot D, Erman A, Sharoni E, van Oyk DJ, Raanani E, Abramov D, Sulkes J, Vidne BA. Increased production of $\beta(2)$ -microglobulin after heart

- transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:538-541
58. Murray B, Ferris TF. Blood and urinary chemistries in the evaluation of renal function. *Sem Nephrol* 1985;5(3):208-223
 59. Weinberg JM. Issues in the pathophysiology of nephrotoxic renal tubular cell injury pertinent to understanding cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 1985;17(4 Suppl. 1):81-90
 60. Mason J. Renale Nebenwirkungen von Cyclosporin (Sandimmun®)/The actions of ciclosporin on the kidney. *Z Hautkr* 1991;66(Suppl):41-45
 61. Versluis DJ, Wenting GJ, Jeekel J, Weimar W. Cyclosporine A-related proximal tubular dysfunction: impaired handling of uric acid. *Transplant Proc* 1987;19(5):4029-4030
 62. Hoyer PF, Lee IJ, Oemar BS, Krohn HP, Offner G, Brodehl J. Renal handling of uric acid under cyclosporin A treatment. *Pediatr Nephrol* 1988;2(1):18-21
 63. Lin HY, Rocher LL, McQuillan MA, Schmaltz S, Palella TD, Fox IH. Cyclosporine-induced hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 1989;321(5):287-292
 64. Hofmann W, Guder WG. Moderne Methoden zur Proteindifferenzierung im Urin. *Lab med* 1989;13:336-344
 65. Neumeister B, Besenthal I, Liebich H. Niere, Stoffwechselendprodukte. *In Klinikleitfaden Labordiagnostik*, 1. Auflage, Gustav Fischer Verlag 1998:132-138
 66. Mason J. Renal side-effects of cyclosporine. *Transplant Proc* 1990;22(3):1280-1283
 67. Laskow DA, Curtis JJ, Luke RG, Julian BA, Jones P, Deierhoi MH, Barber WH, Diethelm AG. Cyclosporine-induced changes in glomerular filtration rate and urea excretion. *Am J Med* 1990;88:497-502
 68. Cruz DN, Perazella MA. Acute renal failure after cardiac transplantation: a case report and review of the literature. *YJBM* 1996;69(5):461-468
 69. Germain MJ, Lipkowitz GS, Guarnera J, Fiorentino J. A comparison of different methods of estimating glomerular filtration rate in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1993;55(1):203-205
 70. Clermont MJ, Brion LP, Schwartz GJ. Reliability of plasma creatinine measurement in infants and children. *Clin Pediatr* 1986;25(11):569-572
 71. Wolf A, Clemann N, Friauff W, Ryffel B, Cordier A. Role of reactive oxygen formation in the cyclosporine-A-mediated impairment of renal functions. *Transplant Proc* 1994;26(5):2902-2907
 72. Myers BD. What is cyclosporine nephrotoxicity? *Transplant Proc* 1989;21(1):1430-1432
 73. Van Buren DH, Burke JF, Lewis RM. Renal function in patients receiving long-term

- cyclosporine therapy. *J Am Soc Nephrol* 1994;4 (Suppl 1):S17-S22
74. Modry DL, Oyer PE, Jamieson SW, Stinson EB, Baldwin JC, Reitz BA, Dawkins KD, McGregor CGA, Hunt SA, Moran M, Myers B, Shumway NE. Cyclosporine in heart and heart-lung transplantation. *CJS* 1985;28(3):274-280
 75. Tanlanovich S, Golbetz H, Perlroth M, Stinson E, Myers BD. Limitations of creatinine in quantifying the severity of cyclosporine-induced chronic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1986;8(5):332-337
 76. Greenberg A, Thompson ME, Griffith BJ, Hardesty RL, Kormos RL, El-Shahawy MA, Janosky JE, Puschett JB. Cyclosporine nephrotoxicity in cardiac allograft patients – a seven-year follow-up. *Transplantation* 1990;50(4):589-593
 77. Bertani T, Ferrazzi P, Schieppati A, Ruggenti P, Gamba A, Parenzan L, Mecca G, Perico N, Imberti O, Remuzzi A, Remuzzi G. Nature and extent of glomerular injury induced by cyclosporine in heart transplant patients. *Kidney Int* 1991;40:243-250
 78. Pattison JM, Petersen J, Kuo P, Valentine V, Robbins RC, Theodore J. The incidence of renal failure in one hundred consecutive heart-lung transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1995;26(4):643-648
 79. Lindelöw B, Bergh CH, Herlitz H, Waagstein F. Predictors and evolution of renal function during 9 years following heart transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(5):951-957
 80. Lewis RM, Van Buren CT, Radovancevic B, Frazier OH, Janney RP, Powers PL, Golden DL, Giannakis JG, Macris MP, Kerman RH, Kahan BD. Impact of long-term cyclosporine immunosuppressive therapy on native kidneys versus renal allografts: serial renal function in heart and kidney transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1991;10:63-70
 81. Almond PS, Gillingham KJ, Sibley R, Moss A, Melin M, Leventhal J, Manivel C, Kyriakides P, Payne WD, Dunn DL, Sutherland DER, Gores PF, Najarian JS, Matas AJ. Renal transplant function after ten years of cyclosporine. *Transplantation* 1992; 53(2):316-323
 82. Pahl E, Fricker FJ, Trento A, Griffith B, Hardesty R, Gold L, Lawrence K, Beerman L, Fischer D, Neches W. Late follow-up of children after heart transplantation. *Transplant Proc* 1988;20(1 Suppl 1):743-746
 83. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Eight-year results of cyclosporine-treated patients with cardiac transplants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:500-509
 84. Rice JE, Shipp AT, Carlin JB, Vidmar SI, Weintraub RG. Late reduction in cyclosporine dosage does not improve renal function in pediatric heart transplant

- recipients. *J Heart Lung Transplant* 2002;21(10):1109-1112
85. Laine J, Jalanko H, Leijala M, Sairanen H, Holmberg C. Kidney function in cyclosporine-treated pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1997;16(12):1217-1224
 86. Bantle JP, Paller MS, Boudreau RJ, Olivari MT, Ferris TF. Long-term effects of cyclosporine on renal function in organ transplant recipients. *J Lab Clin Med* 1990;115(2):233-240
 87. Burke JF, Pirsch JD, Ramos EL, Salomon DR, Stablein DM, Van Buren DH, West JC. Long-term efficacy and safety of cyclosporine in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 1994; 331(6):358-363
 88. Snider J, Francis DMA, Kincaid-Smith P, Walker RG. Long-term graft survival and renal function in cyclosporin-treated renal allograft recipients: lack of evidence of nephrotoxicity. *Clin Transplantation* 1993;7:25-27
 89. Robitaille P, Chartrand S, Stanley P, Chartrand C. Long-term assessment of renal function under cyclosporine in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1991;10:460-463
 90. Heering P, Kutkuhn B, Kreuzpaintner G, Reinhard T, Sundmacher R, Grabensee B. Untersuchungen zur Nierenfunktion nierengesunder Patienten unter Ciclosporin. *Klin Wochenschr* 1991;69:880-886
 91. Hornung TS, De Goede CG, O'Brien C, Moghal NE, Dark JH, O'Sullivan JJ. Renal function after pediatric transplantation: the effect of early cyclosporin dosage. *Pediatrics* 2001;107(6):1346-1350
 92. Bilik R, Superina RA, Hu X. Long-term effect of cyclosporine on renal function in children after liver transplantation. *Transplant Proc* 1993;25(4):2578-2579
 93. Pradhan M, Leonard MB, Bridges ND, Jabs KL. Decline in renal function following thoracic organ transplantation in children. *Am J Transplant* 2002;2(7):652-657
 94. Skinner R, Cole M, Pearson ADJ, Keir MJ, Price L, Wyllie RA, Coulthard MG, Craft AW. Inaccuracy of glomerular filtration rate estimation from height/plasma creatinine ratio. *Arch Dis Child* 1994;70:387-390
 95. Aufricht C, Balbisi A, Gerdov C, Müller T, Lothaller MA, Balzar E. Formula-Kreatininclearance als Ersatz der 24-Stunden-Kreatininclearance bei nierentransplantierten Kindern. *Klin Pädiatr* 1995;207:59-62
 96. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barrett TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 1976;51:875-878
 97. Morris MC, Allanby CW, Toseland P, Haycock GB, Chantler C. Evaluation of a

- height/plasma creatinine formula in the measurement of glomerular filtration rate. *Arch Dis Child* 1982;57:611-615
98. McDiarmid SV, Ettenger RB, Fine RN, Busuttil RW, Ament ME. Serial decrease in glomerular filtration rate in long-term pediatric liver transplantation survivors treated with cyclosporine. *Transplantation* 1989;47(2):314-318
 99. Heying R, Seghaye MC, Grabitz RG, Kotlarek F, Messmer BJ, von Bernuth G. Mid-term follow-up after multiple system organ failure following cardiac surgery in children. *Acta Paediatr* 1999;88(2):1238-1243
 100. Shaw NJ, Brocklebank JT, Dickinson DF, Wilson N, Walker DR. Long-term outcome for children with acute renal failure following cardiac surgery. *Int J Cardiol* 1991;31(2):161-165
 101. Bailey LL, Assaad AN, Trimm RF, Nehlsen-Cannarella SL, Kanakriyeh MS, Haas GS, Jacobson JG. Orthotopic transplantation during early infancy as therapy for incurable congenital heart disease. *Ann Surg* 1988;208(3):279-286
 102. Phan V, West LJ, Stephens D, Hébert D. Renal complications following heart transplantation in children: a single-center study. *Am J Transplant* 2003;3(2):214-218
 103. Macris MP, Ford EG, Van Buren CT, Frazier OH. Predictors of severe renal dysfunction after heart transplantation and intravenous cyclosporine therapy. *J Heart Transplant* 1989;8(6):444-449
 104. Van Gelder T, Balk AH, Zietse R, Hesse C, Mochtar B, Weimar W. Renal insufficiency after heart transplantation: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(9):2322-2326
 105. Schüler S, Warnecke H, Fleck E, Hetzer R. Herztransplantation im Kindesalter. *ZKardiologie* 1989;78:220-227
 106. Starnes VA, Stinson EB, Oyer PE, Valentine H, Baldwin JC, Hunt SA, Shumway NE. Cardiac transplantation in children and adolescents. *Circulation* 1987;76(Suppl 5):V43-V47
 107. Merrill WH, Frist WH, Stewart JR, Boucek RJ, Dodol DA, Eastburn TE, Bender jr. HW. Heart transplantation in children. *Ann Surg*, 1991;231(5):393-400
 108. Baum D, Bernstein D, Starnes VA, Oyer P, Pitlick P, Stinson E, Shumway N. Pediatric heart transplantation at Stanford: results of a 15-year experience. *Pediatrics* 1991;88(2):203-214
 109. Myers BD, Newton L, Oyer P. The case against the indefinite use of cyclosporine. *Transplant Proc* 1991;23(1):41-42
 110. Sachdeva R, Blaszkak RT, Ainley KA, Parker JG, Morrow WR, Frazier EA.

- Determinants of renal function in pediatric heart transplant recipients: long-term follow-up study. *J Heart Lung Transplant* 2007;26(2):108-113
111. Dello Strologo L, Parisi F, Legato A, Pontesilli C, Pastore A, Ravà L, Tozzi AE, Rizzoni G. Long-term renal function in heart transplant children on cyclosporine treatment. *Pediatr Nephrol* 2006;21:561-565
 112. Diez Ojea B, Gago González E, Díaz Corte C, Díaz Molina B, Dieguez L, Ortega Suárez F, Álvarez Grande J. Study of the renal function in nonrenal organ transplantation. *Transplant Proc* 2006;38:2985-2988

7 Anhang

7.1 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn PD Dr. Jürgen Bauer für die langjährige Betreuung dieser Untersuchung. Außerdem danke ich den Kinderkrankenschwestern der kardiologischen Ambulanz der Kinderklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen, ohne ihren Einsatz bei der Gewinnung des Untersuchungsmaterials wäre diese Untersuchung nicht möglich gewesen.

7.2 Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.