

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
Klinik für Nephrologie und Rheumatologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. B. Grabensee

**Langzeitverlauf bei Adulter Polyzystischer Nierendegeneration
nach Nierentransplantation**
– eine Matched-Pair-Studie –

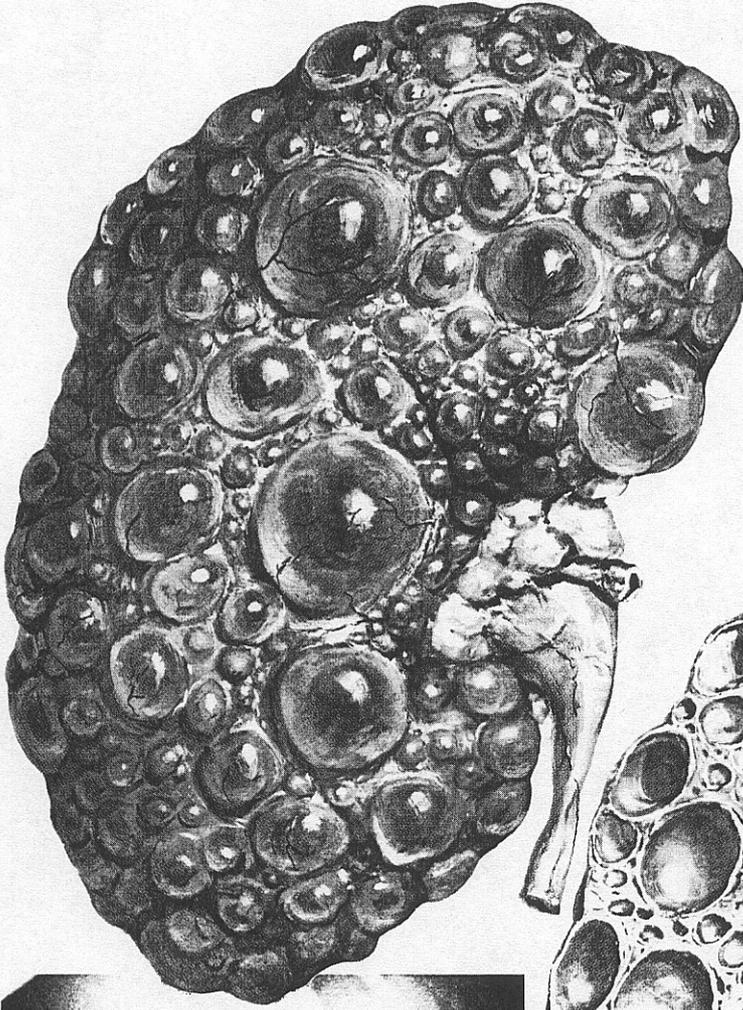
DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

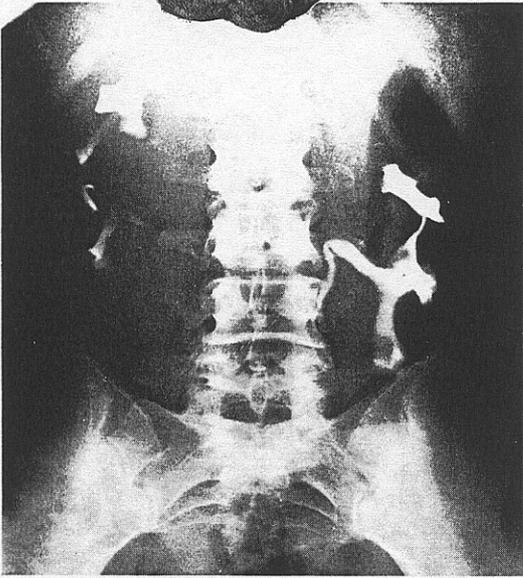
Ulrike Faber

2000

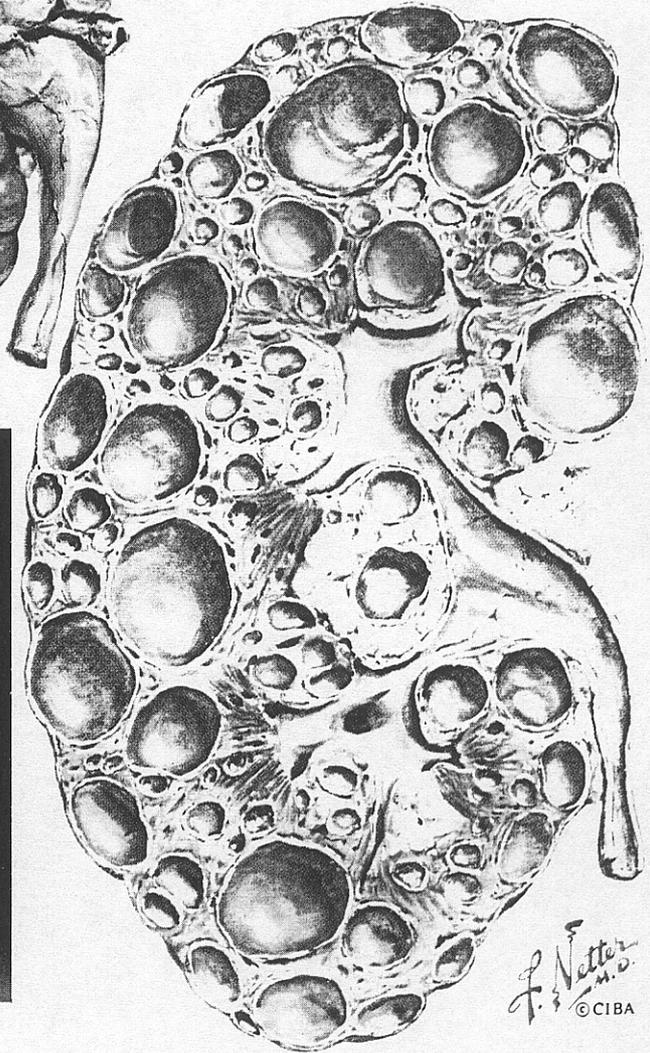
Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez. Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häussinger
Dekan
Referent: Prof. Dr. Bach
Korreferent: Prof. Dr. Grabitz



Zystenniere:
Oberflächen-
ansicht



Intravenöses Pyelogramm:
bilaterale Zystenniere



Niere im
Schnitt

F. Netter
M.D.
© CIBA

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Hereditäre Zystennierenerkrankungen	1
1.2. APKD-Adulte Polycystic Kidney Disease.....	2
1.2.1. Definition.....	2
1.2.2. Epidemiologie.....	3
1.2.3. Genetik.....	3
1.2.4. Pathogenese und Pathophysiologie	5
1.2.5. Symptome.....	7
1.2.6. Diagnose	8
1.2.7. Differentialdiagnose zystischer Nierenkrankheiten.....	11
1.2.8. Renale und Extrarenale Komplikationen	13
1.2.9. Verlauf, Prognose und Therapie	17
1.2.10. Screening.....	19
1.3. Fragestellung.....	20

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientengruppe.....	21
2.2. Studienart.....	22
2.3. Kontrollgruppe.....	22
2.4. Datenerhebung	23
2.4.1. Studienende.....	24
2.5. Untersuchungsparameter.....	26
2.6. Statistik	27

3. Ergebnisse

3.1. Vergleichbarkeit der Studiengruppen.....	29
3.1.1. Altersmittel.....	29
3.1.2. Art der Nierenersatztherapie vor Transplantation.....	30
3.1.3. Klinikaufenthalt zur Nierentransplantation.....	30
3.1.4. Art des Nierentransplantates.....	30
3.1.5. Mismatches.....	30
3.1.6. Ischämiezeiten.....	31
3.1.7. Posttransplantative Dialysepflicht.....	32
3.1.8. Posttransplantative Immunsuppression.....	32

3.2. Transplantatfunktion.....	33
3.2.1. Nierenfunktionsparameter im Serum	33
3.2.1.1. Kreatinin im Serum	33
3.2.1.2. Harnstoff-N im Serum	34
3.2.2. Polyglobulie.....	34
3.2.3. Hypertonie.....	35
3.2.4. Anzahl der stationären Aufenthalte	36
3.2.5. Akutes Nierenversagen und Rejektionen.....	37
3.2.6. Transplantatfunktionsverlust	37
3.2.7. Explantation.....	39
3.2.8. Wiederaufnahme der Dialyse.....	39
3.3. Mortalität.....	40
3.4. Morbidität.....	43
3.4.1. Harnwegsinfekte	43
3.4.2. Myokardinfarkte.....	43
3.4.3. Klappenvitien.....	43
3.4.4. Aneurysmata.....	44
3.4.5. Benigne und Maligne Tumoren.....	44
3.5. Extrarenale Manifestation der APKD	45

4. Diskussion

4.1. Charakteristika der Patientengruppe.....	47
4.2. Transplantatfunktion.....	50
4.3. Mortalität.....	52
4.4. Morbidität.....	54
4.5. Extrarenale Manifestationen der APKD.....	57
4.6. Schlußfolgerungen.....	59

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis.....

7. Danksagung.....

8. Lebenslauf.....

1. EINLEITUNG

1.1. Hereditäre Zystennierenerkrankungen

Zystische Veränderungen in der Niere treten im Rahmen zahlreicher Krankheitsbilder auf. Zu den hereditären Erkrankungen, die mit Zystenbildung der Nieren einhergehen, zählen die autosomal dominant und die autosomal rezessiv vererbte Form der Polyzystischen Nierenerkrankung. Dabei tritt die dominant vererbte Form (ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease) deutlich häufiger auf, manifestiert sich überwiegend im mittleren Lebensalter und führt nach jahre- bis jahrzehntelangem progredientem Verlauf in den meisten Fällen zur terminalen, d.h. dialysepflichtigen Niereninsuffizienz.

Im Gegensatz dazu kommt es bei der deutlich selteneren ARPKD (autosomal recessiv polycystic kidney disease, Synonyme: *Potter I-Niere*, Schwammniere), die mit einer Prävalenz von 1: 6.-55.000 Einwohner auftritt, in den meisten Fällen bereits bei oder kurz nach der Geburt zum Nierenversagen. Die mittlere Lebenserwartung der betroffenen Kinder liegt bei 6 Jahren. Unbedingt unterschieden werden muss zwischen der ARPKD und der Manifestation der ADPKD in der Kindheit (ca. 2% der ADPKD-Fälle), die sich in ihrem Verlauf deutlich weniger dramatisch darstellt. Erwähnt werden muss in diesem Zusammenhang, dass auch bei der ARPKD verschiedene Formen beschrieben werden. Mit diesen werden unterschiedliche Manifestationsalter sowie Verlaufsformen und Prognosen charakterisiert: die perinatale, neonatale, infantile und die juvenile Form. Dabei gilt: je niedriger das Manifestationsalter, desto schlechter die Prognose.

Von den genannten hereditären Formen der PKD muss man außerdem eine Reihe anderer angeborener oder erworbener Erkrankungen unterscheiden, die mit Zystenbildung der Nieren einhergehen.

Am häufigsten werden wohl überwiegend harmlose solitäre oder multiple Nierenzysten diagnostiziert, die meist keiner Therapie bedürfen.

Es werden desweiteren zahlreiche Syndrome unterschieden, die mit Zystenbildung in den Nieren assoziiert sind. Beim *Bourneville-Pringel-Syndrom*, der tuberösen Sklerose, z.B. findet sich neben zerebralen Gliawucherungen mit konsekutiven Epilepsien, Angiofibromen im Gesichtsbereich und ungleichmäßigen Fibromen in mehr als 50% der Fälle eine Nierenbeteiligung. Bei der *von-Hippel-Lindau'schen Krankheit* bestehen gleichzeitig mit den Nierenzysten Hämangioblastome des Kleinhirns und der Retina. Dieses Krankheitsbild wird auch zu den sich renal und kutan manifestierenden Syndromen gezählt, da es typischerweise neben der Ausbildung von Nierentumoren auch zu rotbraunen Maculae in Gesicht und am Nacken kommen kann.

Bei der Markschwammniere handelt es sich um eine angeborene Erweiterung der Sammelrohre, die meist aufgrund der typischen Nephrokalzinose im Röntgenbild zufäl-

lig diagnostiziert wird und in selteneren Fällen zur terminalen Niereninsuffizienz führt. Bei der angeborenen Nephronophthise mit medullärer Zystenbildung unterscheidet man ähnlich wie bei der PKD die juvenile (autosomal-rezessiver Erbgang) von der adulten Form (autosomal-dominanter Erbgang). Beide führen sehr häufig zur Dialysepflicht. Selten sind das benigne zystische Nephrom wie auch das zystisch wachsende Nierenzellkarzinom.

Erwähnenswert bleiben noch die unter jahrelanger Niereninsuffizienz oder Dialysetherapie entstehenden erworbenen Nierenzysten (ACKD = acquired cystic kidney disease). Bei jeder chronischen Schrumpfnierenbildung kann es potentiell zu sekundärer Zystenbildung kommen, die auch hin und wieder zu klinischen Komplikationen wie Zystenruptur, Makrohämaturie oder Steinbildung führen können. Von einigen Autoren werden sie auch als Präkanzerosen gedeutet.

1.2. APKD - Adulte Polycystic Kidney Disease

1.2.1. Definition

Die APKD (adult polycystic kidney disease) ist eine erblich bedingte Systemerkrankung, die überwiegend im Erwachsenenalter zur Ausprägung kommt und sich durch Zystenbildung und andere morphologische Veränderungen sowohl an den Nieren als auch an anderen Organsystemen manifestiert. Die Progression und der Verlauf der Erkrankung kann sich individuell und auch innerhalb einer Familie mit mehreren Betroffenen völlig verschieden darstellen, von relativ langer Symptomarmut bis hin zu rapidem Verlust der Nierenfunktion. Im Verlauf sind immer beide Nieren gleichermaßen betroffen. Die Niereninsuffizienz schreitet langsam, bei meist lange gut erhaltener Wasserdiurese und ausreichender Erythropoetinproduktion voran, bis sie aus dem Stadium der kompensierten Retention heraus dekompenziert und in die terminale Insuffizienz mündet. Die extrarenale Beteiligung bestimmt die Klinik der betroffenen Patienten entscheidend. Je nach Autor entwickeln sich bei bis zu 75% der APKD-Patienten Leberzysten, in ca. 10% Pankreaszysten und sehr selten auch Milzzysten (<5%). Kolondivertikel lassen sich bei ca. 80% der APKD-Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz nachweisen. Auch das kardio- und zerebrovaskuläre System kann betroffen sein. Mehr als 80% der Patienten zeigen eine arterielle Hypertonie, in 5-10% werden Aneurysmata der basalen Hirnarterien beobachtet, die meist durch zerebrale Blutungsereignisse auch ohne Kenntnis einer vorliegenden APKD auffallen (GABOW P.A. 1990 UND 1993).

Entsprechend der bisher bekannten, für die Phänotypen und die Klinik verantwortlichen Genorte und -produkte unterscheidet man mittlerweile drei verschiedene Formen der APKD: PKD Typ 1, PKD Typ 2 und die non-PKD1-/non-PKD2-Form, die

sich durch einen etwas unterschiedlichen Verlauf charakterisieren lassen. Sonomorphologisch sind die Nieren der Typ 1-Erkrankung jedoch nicht von denen der Typ 2 zu unterscheiden (DE AMEIDA ET AL. 1999, HATEBOER ET AL. 1999).

1.2.2. Epidemiologie

Die APKD kommt weltweit, bei allen Rassen, Sozialschichten, in beiden Geschlechtern und in allen Altersabschnitten vor. Sie gehört mit einer Prävalenz von 1: 1000 zu den häufigsten Erbkrankheiten des Menschen. In den USA ist das Syndrom doppelt so häufig wie Multiple Sklerose, zehnmal häufiger als die Sichelzellanämie und zwanzigmal so häufig wie die Zystische Fibrose (GABOW P.A. ET AL. 1996). In USA und Europa muß in 5-10% der terminalen Niereninsuffizienzen die APKD als Ursache angesehen werden und nimmt damit Platz drei der Ursachenrangfolge ein (KLINGEL ET AL. 1993, ZEIER ET AL. 1996, ZAK 1999). Nach den Veröffentlichungen des bundesdeutschen Projektes *Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie (QuaSi-Niere)* für das Jahr 1996 lag der Anteil der Patienten mit Zystennieren bei Neubeginn einer Nierenersatztherapie bei 16% und damit nach dem Typ II-Diabetes an zweiter Stelle (FREI ET AL. 1996). Bei Kindern, die neu ins Nierenersatztherapie-Programm aufgenommen werden müssen, liegt der Anteil der zystischen Nierenerkrankungen als Ursache bei ca. 4,5 - 12%. Grantham geht 1990 von ca. fünf Millionen betroffenen Patienten weltweit aus (GRANTHAM 1990). Die Behandlungskosten für alle Patienten mit zystischen Nierenerkrankungen wird in den USA auf jährlich mehr als 1 Milliarde DM geschätzt.

1.2.3. Genetik

Bei der Identifizierung des zugrundeliegenden genetischen Defektes halfen umfangreiche molekularbiologische Analysen merkmalsstragender Familien.

1985 konnte die Gruppe um Reeders mit einer *Linkage-Analyse* das Gen auf eine Region auf dem kurzen Arm des Chromosoms 16 (16p13.3) einschränken (REEDERS ET AL. 1985). Anschließend wurden polymorphe DNA-Marker bekannter Basensequenz eingesetzt, die halfen, einen ca. 52 kb großen Genlocus zu ermitteln, das PKD1-Gen, das bei ca. 85-90% der APKD-Patienten die Erkrankung weitergibt. 1994 konnte PKD1 durch das *European Polycystic Kidney Disease Consortium* sequenziert werden. Sein Genprodukt ist das 4304 Aminosäuren lange Polycystin 1. Als Membranglykoprotein werden diesem Funktionen in der Zell-Zell- sowie Zell-Matrix-Interaktion zugesprochen, was für die korrekte Entwicklung und Aufrechterhaltung der Nierenarchitektur von Bedeutung zu sein scheint (KLINGEL ET AL. 1995). Es wurde in zahlreichen menschlichen Geweben identifiziert, so u.a. in Leber, Pankreas, Brustdrüse, Astrozyten des Gehirns sowie Endo- und Myokard. Ong et al. konnten das Protein in allen Abschnitten des Nephrons bei der

fetalen Maus nachweisen, jedoch bei erwachsenen Mäusen nur im distalen Tubulus sowie in den Sammelrohren (ONG ET AL. 1999). Polycystin spielt also bei der renalen Entwicklung und im Rahmen von Reparaturmechanismen mit gesteigerter Zellproliferation eine Rolle (SCHWENGER ET AL. 1998). Ein interessantes Phänomen im Zusammenhang mit den veränderten Zellmembraneigenschaften in Gegenwart von Polycystin untersuchten Vareesangthip et al.. Sie stellten bei 15 APKD-Patienten eine deutliche Insulinresistenz fest. Die gleichzeitig beobachtete, kompensatorische Hyperinsulinämie wies auf eine normale Funktion der β -Zellen des Pankreas hin und verhinderte eine diabetische Stoffwechsellage der Patienten (VAREESANGTHIP ET AL. 1997).

Ein zweites Gen, PKD2, konnte 1993 auf dem Chromosom 4 (4q21-23) lokalisiert werden, ebenfalls mit Hilfe von Southern-Blot und polymorpher DNA-Marker aus der kodierten Region des für PKD2 vermuteten Bereichs (KIMBERLEY ET AL. 1993). 1996 konnte das Gen erfolgreich kloniert werden (MOCHIZUKI ET AL. 1996). Es umfasst mehr als 68 kb und ist in ca. 15% der Fälle mit APKD assoziiert. Das abgeleitete Genprodukt - das sogenannte Polycystin 2 - besteht aus 968 Aminosäuren, hat strukturelle Ähnlichkeit mit Polyzystin 1 sowie im weitesten Sinne mit spannungsabhängigen Calciumkanäle. Es ist demnach ebenfalls ein integrales Membranprotein und scheint funktionell am transmembranen Transport beteiligt zu sein.

Eine Störung jedes einzelnen dieser beiden in ihrer Funktion unterschiedlichen Genprodukte, die möglicherweise doch der Gegenwart des anderen bedürfen, führt zu einem weitgehend einheitlichen Krankheitsbild. Einige Autoren allerdings differenzieren und vermuten ein fortgeschritteneres Lebensalter, rund 20 Jahre, bei Erstdiagnose und auch bei Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz im Fall von APKD 2-Patienten (PARFREY ET AL. 1990). Neuere Studien unterscheiden immer deutlicher zwischen einem Typ 1 und einem Typ 2 der APKD (HATEBOER ET AL. 1999), wobei dem Typ 2 die bessere Prognose zugesprochen wird, was die renale Funktion angeht.

Manche Autoren sprechen mittlerweile von mindestens drei beteiligten Genorten. Erste Veröffentlichungen zu einem möglichen dritten Genort, der sich für die Pathogenese der APKD bzw. für eine dritte, sogenannte non-PKD1-/non-PKD2-Form als verantwortlich erweisen könnte, liegen bereits vor (DAOUST ET AL. 1995, DE ALMEIDA ET AL. 1995 UND 1999, QIAN ET AL. 1997).

Das Gen für die autosomal rezessiv vererbte Form der hereditären Zystennieren konnte 1994 auf dem Chromosom 6 (6p21.1-p12) lokalisiert werden (ZERRES ET AL. 1984).

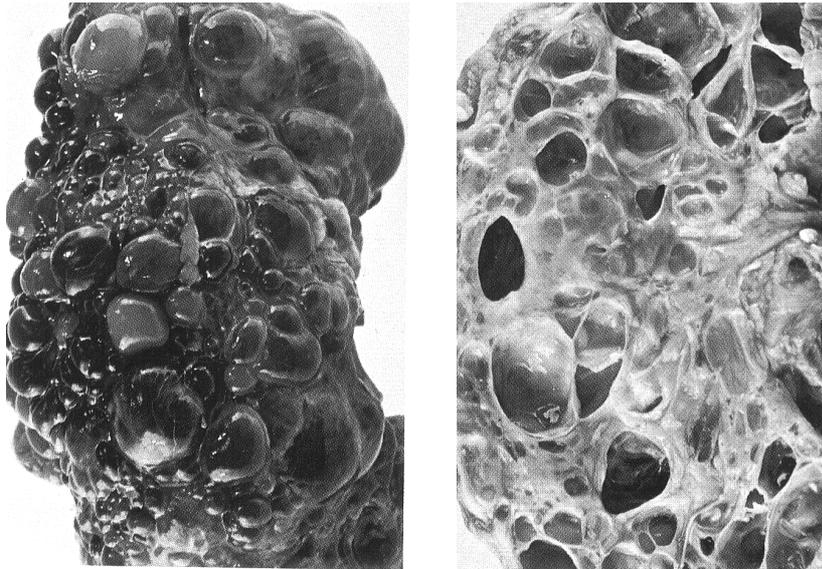


Abb.1: Makroskopische Darstellung Polyzystischer Nieren (adulter Typ)
 Aus: Curran R.C., Jones E.L.; Farbatlas der makroskopischen Pathologie, Springer-Verlag 1976

1.2.4. Pathogenese und Pathophysiologie

Bei der zystischen Nierendegeneration sind in der Regel beide Nieren von den morphologischen Veränderungen betroffen. Sie können enorme Größen annehmen von bis zu 40x25x20 cm und ein Gewicht von 7-8 kg erreichen, wobei die typische Bohnenform verloren geht (physiologische Maße einer Niere: 12 cm Länge, 6 cm Breite, 3 cm Dicke, 160 g schwer) (Abb. 1). Behinderungen anderer Organsysteme durch dieses Größenausmaß werden jedoch eher selten beschrieben (FRIED ET AL. 1998). Bis zu mehrere hundert, prall elastische Zysten können allein in einem Organ zu finden sein. Sowohl das Mark als auch die Nierenrinde sind gleichermaßen betroffen. Prinzipiell jeder Abschnitt des Nephrons kann zystisch transformiert sein, insbesondere aber Glomeruli und Henlesche Schleife (Abb. 2). Die Zysten sind zumeist mit klarer Flüssigkeit gefüllt, sogenanntem Tubulusharn. Zugrunde liegt ein kompliziertes Zusammenspiel aus Sekretions- und Rückresorptionsprozessen. Vermutlich führt auch eine Fehlfunktion der Natrium-Kalium-ATPase zu einem vermehrten Natrium- und Flüssigkeitseinstrom in das Zysteninnere und damit zu einer Größenzunahme derselben (WILSON ET AL. 1993, RITZ ET AL. 1993). Die Größe der Einzelzyste kann von wenigen Millimetern bis zu 10 cm und mehr variieren, so dass mehrere hundert Milliliter Flüssigkeit enthalten sein können. Ihr Inneres ist mit einschichtigem Plattenepithel oder kubischem Epithel ausgekleidet. Zu Beginn der Erkrankung ist zunächst nur ein geringer Anteil der Nephrone zystisch verändert (GRANTHAM ET AL. 1987). Ob die primär vorhandenen Zysten mit Fortschreiten der Erkrankung lediglich größer werden oder ob auch die Gesamtzahl zunimmt, ist nicht eindeutig zu sagen.

Pathogenetisch wurden früher vorwiegend gestörte Basalmembraneigenschaften mit abnormer Elastizität und partieller Obstruktion der Nephrone mit konsekutiver lokaler

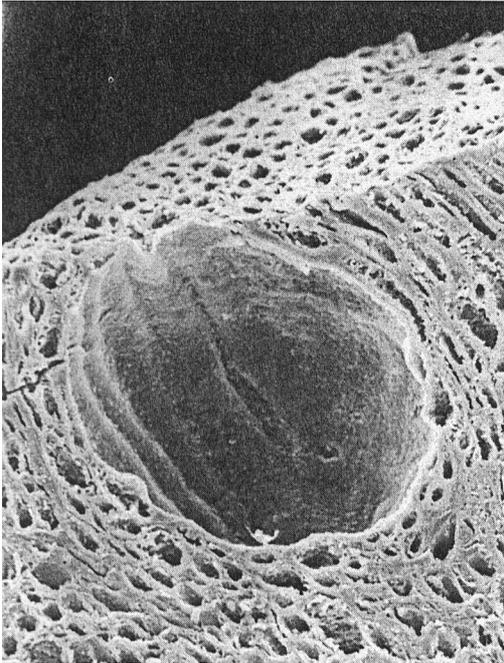


Abb. 2: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Zyste (500 µm Durchmesser), umgeben von normalem Parenchym, in der Nierenrinde einer jungen Frau mit ADPKD.

Aus: Gabow P.A. et al., Polycystic Kidney Disease in Diseases of the Kidney, Little, Brown and Co-Verlag 1996

Erweiterung der Tubuli diskutiert. Vermutlich liegen jedoch kompliziertere Zusammenhänge zugrunde wie eine gestörte Interaktion zwischen Ureterknospe und metanephrogenem Blastem, was zu einer Anlagestörung der Nierenarchitektur z.B. im Bereich der Sammelrohre führt (ZERRES ET AL. 1984). Die Zysten stellen das Ergebnis von Proliferation des Tubulusepithels, der interstitiellen Zellen der Umgebung sowie der extrazellulären Matrix dar (MARTINEZ ET AL. 1995). Bei der ARPKD hingegen sind primär die Sammelrohre, weniger die Nephrone betroffen. Wilson et al. beschreiben, dass die Zystenepithelzellen von ADPKD-Patienten Antigene tragen, die mit Hyperproliferation assoziiert sind, dass es zu einer gesteigerten Expression von Wachstumsfaktoren (epithelial cell growth factor) kommt und dass die Epithelzellen sensitiver gegenüber Wachstumsfaktoren zu reagieren scheinen (WILSON ET AL. 1993). Trotz der gesteigerten Wachstumsprozesse, die sich mikroskopisch auch eindeutig als polyploide Wucherungen der Zystenwände nachweisen lassen, wird kein erhöhtes malignes Entartungsrisiko der Nieren beobachtet. Gleiches gilt auch für die Leber, sollte sie am Krankheitsprozeß beteiligt sein.

Eine Vielzahl von Studien über mögliche pathogenetische Faktoren der PKD liegen vor. Die Rolle des Protoonkogens *c-myc* bei Induktion und Progression des Syndroms wird ebenso diskutiert wie der Einfluß des Testosterons auf die Flüssigkeitssekretion in die Zysten, was die insgesamt schlechtere Prognose für Männer begründen könnte (TRUDEL ET AL. 1998, SANDHU ET AL. 1997). Ein endgültiges Modellsystem zum Zystenwachstum in der menschlichen Niere existiert jedoch bisher weder *in-vitro* noch im Tierexperiment. Im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz zeigen sich in der Histologie typische Veränderungen in Form von hochgradiger stenosierender Arteriosklerose und zellarmer interstitieller Fibrose, weniger jedoch segmentale Glomerulosklerose (KOCH/ RITZ ET AL. 1999).

1.2.5. Symptome

Zahlreiche Studien befassen sich mit der Häufigkeit und Verteilung von Symptomen, die typisch sind und auf das Vorliegen einer APKD hinweisen. Die Tatsache, dass über 32% der betroffenen Patienten asymptomatisch bleiben, erleichtert die frühzeitige Diagnose nicht. Frauen und Betroffene höheren Alters ($38,1 \pm 14$ Jahre) scheinen häufiger symptomatisch zu sein (MILUTINOVIC 1984).

Das relativ unspezifische Symptom des **Flanken- und Rücken- oder auch Abdominalschmerzes** wird mit Abstand am häufigsten beklagt. Es handelt sich dabei meist um einen passageren oder auch dauerhaften dumpfen, quälenden Schmerz, der die Patienten vermehrt zur Analgetikaeinnahme veranlaßt. Die Ursache und der Mechanismus der Schmerzentstehung sind vermutlich in Zusammenhang mit dem ausgedehnten Zystenwachstum zu sehen. Es kommt zu Verdrängung anderer abdomineller und retroperitonealer Organe sowie zu einer massiven Dehnung der Nierenkapsel. Beschrieben wird eine deutliche Symptomlinderung durch kleinere operative Eingriffe wie die perkutane Zystenpunktion oder die minimal invasive laparoskopische Zystendekortikation (FRANG ET AL. 1988, ELZINGA ET AL. 1992 UND 1993). Nachteil dieser entlastenden Verfahren ist der wenig dauerhafte Erfolg, da sich neue Zysten nachbilden, und die sich daraus ergebende Notwendigkeit der Wiederholung der Eingriffe (LIFSON ET AL. 1998). Der Flankenschmerz kann jedoch auch erstes Symptom einer Zysteninfektion sein. Diese stellt bereits eine Komplikation der APKD dar, die harmlos oder fulminant verlaufen kann. Bei häufig rezidivierenden, schweren Verläufen kann die Indikation zur Nephrektomie die Folge sein.

Je nach Autor ist ein Patientenanteil von 30–50% beschrieben, der bei Erstdiagnose eine **Mikro- oder Makrohämaturie** zeigt. Im Verlauf der Erkrankung bietet sogar über ein Drittel der Patienten diese Symptomatik. Die Ursache liegt meist in einer Zystenruptur, die Blutung ist selbstlimitierend und bedarf in den überwiegenden Fällen lediglich einer konservativen Therapie mit Bettruhe und Flüssigkeitszufuhr. Höchst selten sind Transfusionen oder die Nephrektomie nötig.

Proteinurie und Mikroalbuminurie sind ebenfalls typische Befunde, jedoch meist nicht sehr ausgeprägt, d.h. weniger als 1g/ 24 Stunden. Sie gehen oft mit größeren Nierenvolumina sowie höheren arteriellen Mitteldruckwerten einher (CHAPMAN ET AL. 1994, GONZALO ET AL. 1996). Bei einer großen Proteinurie im Rahmen eines nephrotischen Syndroms muss eine zusätzliche glomeruläre Beteiligung bioptisch ausgeschlossen werden (SCHWENGER ET AL. 1998).

Die Zahl der Patienten mit einer **Hypertonie** ist in der Gruppe der APKD-Patienten deutlich höher als bei Patienten mit anderen nephrologischen Erkrankungen. Gabow spricht dabei von einer Häufigkeit von 50 - 75%. Oftmals tritt der Bluthochdruck bereits vor der Einschränkung der Nierenfunktion auf, d.h. bei normaler Glomerulumfiltrationsrate (GABOW ET AL. 1990 UND 1993). Die Art und das Ausmaß der Nierenveränderung scheinen eine Rolle zu spielen. Durch Zerstörung von Nierentubuli kann es zu Störungen des Elektrolythaushaltes, gestörter Natriumexkretion und expansiver Zunahme des Plasmavolumens kommen. Die Verlegung intrarenaler Gefäße durch Größenzunahme der intraparenchymatösen Zysten mit konsekutiver Abnahme der renalen Perfusion im Sinne einer bilateralen renalen Ischämie hat die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) zur Folge (*Goldblatt-Mechanismus*). Chapman et al. konnten sogar bei APKD-Patienten mit normaler Nierenfunktion erhöhte Reninaktivität und Aldosteronspiegel im Plasma nachweisen (CHAPMAN ET AL. 1990, GABOW ET AL. 1990, PARFREY ET AL. 1995, RITZ ET AL. 1993, ZEIER ET AL. 1994). Man muss also von einem kausalen Zusammenhang zwischen RAAS, APKD und Hypertonus ausgehen. Marcelli et al. zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Hypertonus und dem Fortschreiten des chronischen Nierenleidens bei Patienten mit Zystennieren (MARCELLI ET AL. 1995).

Verschiedene Autoren beschreiben außerdem eine mit Zystennieren assoziierte **Polyzythämie**. Im Stadium der Niereninsuffizienz läßt sich bei vielen APKD-Patienten eine uneingeschränkte Erythropoetinbildung nachweisen, mit doppelt so hohen Erythropoetinpiegeln im Serum wie bei Patienten, die aus anderer Ursache terminal niereninsuffizient sind. Auch in den Zysten selbst fanden sich hohe Erythropoetinlevel (PAVLOVIC ET AL. 1987, ECKARDT ET AL. 1989, FRIMAN ET AL. 1990, ZEIER ET AL. 1996).

1.2.6. Diagnose

Die Diagnostik der APKD stützt sich im wesentlichen auf die Anamnese, v.a. die Familienanamnese, die körperliche Untersuchung, Laboruntersuchungen sowie bildgebende Verfahren wie die Sonographie, i.v.-Urogramm, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT). Seltener müssen Biopsien und histologische Untersuchungen zur Diagnosesicherung hinzugezogen werden. Welche Methode primär zum Einsatz kommt, hängt von der individuellen Situation des Patienten ab, seiner Klinik und seiner Familienanamnese. Ein positiver Palpationsbefund der zystisch veränderten und vergrößerten Niere ist zu Beginn der Erkrankung eher selten zu erwarten und ist zudem nicht besonders spezifisch für die APKD. Das gleiche gilt für die zur Verfügung stehenden Routinelaborparameter wie Nierenretentionswerte und Serumelektrolyte. Eine pathologische Erhöhung von Harnstoff, Kreatinin und beispiels-

weise Kalium zeigt sich im Blut erst, wenn eine gewisse renale Funktionseinschränkung bereits besteht.

Unter den bildgebenden Verfahren ist die Sonographie die Methode der Wahl (Abb. 3A). Sie stellt das handlichste, für den Patienten am wenigsten belastende, auch im Kindesalter und bei Schwangeren anwendbare und billigste Verfahren dar. Selbst Zysten mit einem Durchmesser von weniger als 0,5 cm sind auch in noch normwertig großen Nieren zu erkennen. Bei Patienten jünger als 30 Jahre mit positiver Familienanamnese

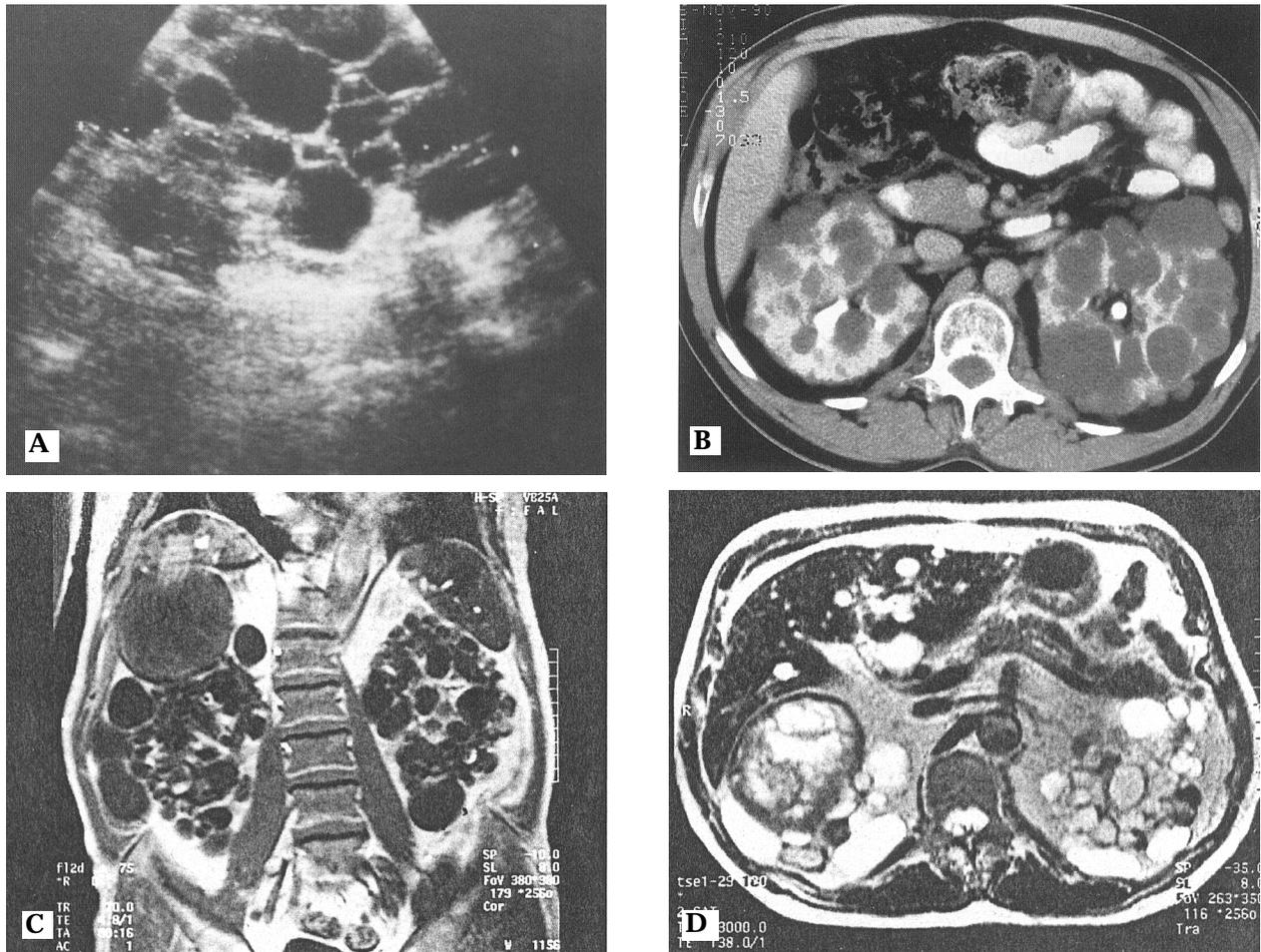


Abb. 3

A: Sonographischer Längsschnitt einer Niere, kongenitale unilaterale multizystische Nierendegeneration, normales Serumkreatinin, Längsdurchmesser des polyzystischen Bereichs ca. 15 cm, Organ nicht mehr als Niere zu identifizieren. Aus: Zoller W.G. et al., Einführung in die Ultraschalldiagnostik, Karger-Verlag 1994.

B: CT mit KM, Polyzystische Nierendegeneration, große Niere mit multiplen Zysten und reduziertem Parenchym. Aus: Fuchs W.A., Radiologie, Hans Huber-Verlag 1996.

C: MRT bei bilateraler ADPKD, koronare, T1-gewichtete Darstellung, ohne Hinweis auf frische (hyperintense) Zysteneinblutung.

D: MRT bei bilateraler ADPKD, transversale, T2-gewichtete Darstellung, ältere, ausgedehnte Zystenblutungen sind an den signalarmen Arealen (Hämosiderin) erkennbar. Aus: Franz, Risler, Nephrologie für Klinik und Praxis, ecomed-Verlag 1996

ist der Nachweis zweier Zysten unilateral schon stark hinweisend (SCHWENGER ET AL. 1998). Auch andere im Rahmen der APKD besonders zu beachtende Organsysteme sind per Ultraschall gut einsehbar. Die Sensitivität liegt für die Früherkennung bei 20jährigen bei ca. 90% (KOCH/ RITZ ET AL. 1999).

Die Computertomographie scheint gegenüber der Sonographie geringfügig sensitiver zu sein. Sie findet daher keinen Einsatz im primären Routinescreening. Gleiches gilt für das MRT. Beide Verfahren finden ihre Anwendung bei speziellen Fragestellungen wie z.B. bei der Suche nach Komplikationen als Folge von Zystenrupturen oder -blutungen (Abb. 3B-D) Das MRT bietet dabei mit der Möglichkeit der Differenzierung zwischen frischen und alten Hämorrhagien und Pus einen entscheidenden Vorteil gegenüber dem CT.

Neuerdings werden auch sogenannte *gene-linkage-Analysen* in der Diagnostik eingesetzt. So können Genträger noch vor dem ersten Auftreten von Zysten identifiziert werden. Dabei liegt die Sensitivität (richtig positives Ergebnis) des Tests bei ca. 95%. Die Möglichkeit, entsprechende Untersuchungskits käuflich erwerben zu können und so den Nachweis des PKD1- oder -2-Gens auf Chromosom 16 bzw. 4 zu führen, stellt eine neuartige Erweiterung des zur Verfügung stehenden diagnostischen Werkzeuges dar. Konkrete Aussagen können dabei über den Genotyp gemacht werden, jedoch weniger über Konsequenzen und Prognosen, die sich für den Patienten aus dem Befund ergeben. Daher findet diese Methode weniger in der Routinediagnostik als vielmehr in speziellen Einzelfällen ihre Anwendung, z.B. bei Patienten mit hochpositiver Familienanamnese oder unter der Fragestellung, ob Mitglieder einer PKD-positiven Familie als potentielle Organspender in Betracht kommen.

Mit der Biopsie von Niere und Leber können zu einem sehr frühen Zeitpunkt morphologische Veränderungen der Basalmembran nachgewiesen werden, die Hinweis auf eine beginnende PKD geben können. Dies dient v.a. der Differenzierung zwischen ADPKD, welche auch im Kindesalter auftreten kann, und ARPKD (Abb. 4). Der Nachweis einer kongenitalen Leberfibrose dient dabei der Festigung der Diagnose einer ARPKD.

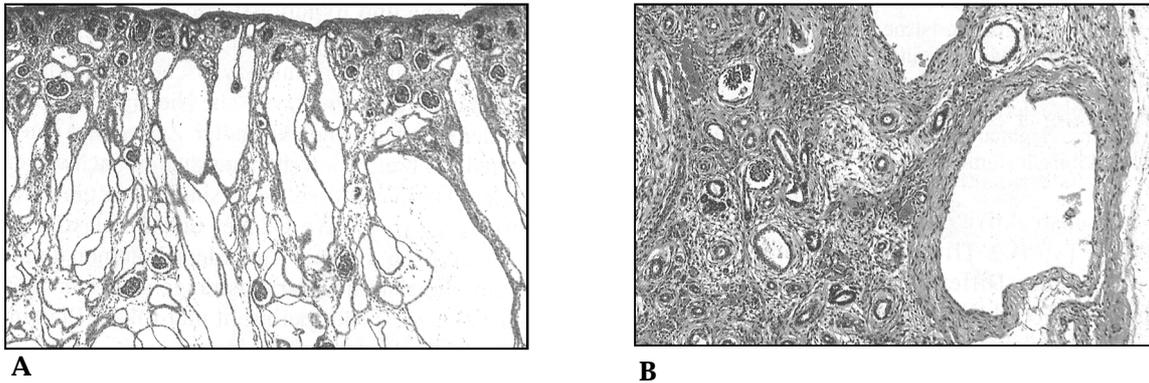


Abb. 4:

A: ARPKD - Unter der Nierenoberfläche eine Schicht von erhaltenem Nierenparenchym. Das darunterliegende Nierenparenchym ist stark zystisch umgewandelt mit vereinzelt noch erhaltenen eingeschlossenen Glomeruli.

B: ADPKD - In Mark und Rinde unterschiedlich große Zysten, mit abgeflachtem Epithel. Ferner sieht man erhaltenes, aber stärker druckatrophisches Nierenparenchym (Glomeruli und Tubuli). HE-Färbungen. Aus: Thomas C., Histopathologie, Schattauer-Verlag 1998

1.2.7. Differentialdiagnose zystischer Nierenerkrankungen

Die systematische Einteilung angeborener zystischer Nierenerkrankungen ist nicht ganz unumstritten, was die Differentialdiagnose zum Teil nicht erleichtert. Eine der ersten Einteilungen nahm Potter nach dem histologischen Bild der Nieren vor. Als sogenannte *Potter Typ I*-Niere bezeichnete er die kindliche Verlaufsform der Polyzystischen Nierenerkrankung, als *Potter Typ III* die Erwachsenenform derselben. Die multizystischen Nierendysplasien (MCDK, multicystic dysplasia of the kidney) wurden eingeteilt in *Potter Typ IIa* für vergrößerte und *Potter Typ IIb* für verkleinerte Nieren. Diese Nomenklatur hat sich, wenn auch heute noch gelegentlich verwendet, nicht in allen Bereichen bewährt, da die histologischen Veränderungen, die unter Potter III zusammengefasst werden, nicht pathognomonisch für die adulte Form der Polyzystischen Nierendegeneration sind, sondern auch bei zystischen Nierenerkrankungen im Rahmen von Syndromen vorkommen.

Bei der Kinderuntersuchung im Rahmen der Differenzierung zwischen ARPKD und ADPKD stellt die Sonografie der Eltern einen wichtigen Untersuchungsschritt dar. Denn bleibt der Nierenultraschall der Eltern unauffällig, müsste man eine Spontanmutation als Ursache einer ADPKD annehmen.

Zur Diagnosefindung sind also primär eine sorgfältige (Familien-) Anamnese, die im Vordergrund stehende Klinik, der Verlauf, einfache apparative Diagnostikverfahren sowie mittlerweile die Molekulargenetik die wegweisenden Hilfsmittel. In Tabelle 1 - modifiziert nach P.A. Gabow, K.M. Koch, G. Schönweiß - wurden diesbezüglich einige der wichtigsten Diagnostikleitpunkte zusammengestellt (GABOW ETAL. 1996, KOCH ET AL. 1999, SCHÖNWEIß 1996).

DD	polyzystische Nierendegeneration		Nephrophthise-Komplex (NPH)		solitäre Zyste	Multicycstic Dysplasia of the kidney MCDK	
	ADPKD	ARPKD	Adulte Form medullary-cyst disease ADMCKD	Juvenile Form NPH Typ I		Potter IIa	Potter IIb
Erbmodus	autos.-dom.	autos.-rezess.	autos.-dom.	autos.-rezess.	---	embryonale Anlagestör. nicht genet. determ.	
Genort	16p13.3	6p21.1-p12	?	2q12-q13	---		
Hypertonie	sehr oft	häufig	zunehmend im Verlauf		nein	selten	
Hämaturie	fast immer		kommt vor		gelegentlich	selten	
Flankenschmerz	oft		selten		fast nie	selten	
Sono	Nieren groß, multiple Zysten		Nierengröße normal bis klein, kleinzystische Veränderungen, vermehrte Echogenität		Nierengröße normal	Niere groß Niere klein traubenartige Zysten perihilär	
Niereninsuff.	nahezu immer	häufig	häufig		nein	nur segmentaler Befall	
Dialysepflicht	40. - 60. Lj.	Kindesalter	ca. 30. Lj.	ca. 13. Lj.	---	---	
Typisch	extrarenale Manifestation: Leber-, Milz-, Pankreaszysten, Hirnaneurysmata, Sigma - divertikel, Hernien	kongenitale Leberfibrose mit portaler Hypertension	Tamm-Horsfall-Protein, Anämie Polydipisie, Polyurie, Wachstumsretard., Salzverlust - nephritis extrarenale keine extrarenale Manifestation		Zufallsbefund	oft i.R. von Syndromen, bds. Befall nicht lebensfähig, malignen Entartung möglich	
Zysten	Tubuli	Sammelrohre	Sammelrohre, BM-Verdickung			Tubulusanlagestör.	
fam. Häufung	fast immer nachweisbar	fast immer nachweisbar	sehr häufig nachweisbar		nein	nein	

Tab. 1: wichtigste Leitpunkte zur Differentialdiagnose zystischer Nierenkrankheiten modifiziert nach G. Schönweiß, Zystische Nierenkrankheiten in Dialysefibel, abakiss-Verlag 1996 und P.A. Gabow et al., Polycystic Kidney Disease in Diseases of the Kidney, Little, Brown and Co-Verlag 1996 und Koch et al., Klinische Nephrologie, Urban&Fischer-Verlag 1999

1.2.8. Renale und Extrarenale Komplikationen

Infektionen des harnbildenden und harnableitenden Systems bestimmen immer wieder die Krankengeschichten der Zystennierenpatienten. Dabei scheint nicht so sehr das Syndrom der Zystennieren als solches einen Risikofaktor darzustellen, sondern vielmehr das weibliche Geschlecht, die Niereninsuffizienz und das Vorhandensein von Kathetermaterial. Es handelt sich zumeist um Infektionen der Harnblase, um Pyelonephritiden und um Zysteninfektionen, die vornehmlich durch gramnegative und nosokomiale Keime wie *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiellen*, *Staphylococcus albicans* und *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis* und Anaerobier verursacht werden. Erste Symptome sind dabei oft dysurische Beschwerden und ein diffuser abdomineller oder ein typisch einseitig lokalisierter Flankenschmerz. Die Abgrenzung der Pyelonephritis (PN) von der Zysteninfektion gelingt meist durch den positiven Nachweis von Leukozyten im Urin und durch nachweisliches Bakterienwachstum in der Urinkultur. Desweiteren führt eine antimikrobielle Therapie im Falle einer PN zum Abklingen der Infektionszeichen. Hingegen muß bei einer Therapierefrakterität von einer Zysteninfektion ausgegangen werden. Da die meisten Zysten keinen Anschluß an das Tubulussystem haben, können viele Antibiotika das Zysteninnere durch glomeruläre Filtration nicht erreichen. Mit lipophilen Antibiotika wie z.B. neueren Gyrasehemmern (Norfloxacin, Ciprofloxacin), mit Sulfamethoxazol oder mit Trimethoprim lassen sich aber relativ effektive Medikamentenspiegel in der Zystenflüssigkeit erzielen (BENNETT ET AL. 1985). Die perkutane Zystenpunktion und direkte Injektion ist zwar möglich, wenn die betroffene Zyste genau lokalisierbar ist und sich die Möglichkeit der risikofreien Drainage bietet, findet aber im Klinikalltag wenig Anwendung (CHAPMAN ET AL. 1990). Bei rezidivierend schwer verlaufenden Infektionen, die z.B. eine häufige stationäre Versorgung des Patienten mit intravenöser Antibiotikatherapie notwendig machen, oder als ultima ratio bei einer unbeherrschbaren, lebensbedrohlichen Infektion im Sinne einer Pyonephrose bleibt letztlich noch die Nephrektomie.

Nierensteine werden je nach Autor mit einer Häufigkeit von 10-34% bei APKD-Patienten beschrieben. Die Häufigkeit in der Normalbevölkerung im deutschsprachigen Raum liegt bei ca. 5%. Sie können Flanken- und kolikartige Schmerzen und Hämaturie verursachen. Möglicherweise liegen metabolische Abnormitäten im Rahmen der APKD zugrunde wie z.B. niedriger Urin pH, was die Bildung von Harnsäuresteinen begünstigt (TORRES ET AL. 1993). Aber auch eine Harnstase infolge einer durch Zysten behinderten Durchgängigkeit von Nierentubuli kann die Urolithiasis ursächlich mitbedingen. Die Therapie stellt sich bei den meisten APKD-Patienten mit Hilfe von ESWL(extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie) oder der perkutanen Nephrolithotomie nicht anders als bei anderen Patienten dar.

Leberzysten sind je nach Autor bei 29-75% der APKD-Patienten beschrieben (MILUTINOVIC ET AL. 1980, HIGASHIHARA ET AL. 1992, ITAI ET AL. 1995). Sie nehmen mit zunehmendem Patientenalter in ihrer Häufigkeit zu, bei Frauen sind insgesamt mehr und größere Leberzysten zu finden (GABOW ET AL. 1990). Obwohl die Leber monströs vergrößert und mit multiplen Zysten durchsetzt sein kann (Abb. 5), scheint die Parenchymfunktion überwiegend nicht beeinträchtigt zu sein (LEVINE ET AL. 1985, TELENTI ET AL. 1990). Leberenzyme und Bilirubin sind meist normwertig, selten sind Alkalische Phosphatase und Transaminasen erhöht. Bei extremen Ausmaßen der Leber können sich vielmehr mechanische Probleme ergeben. Es kann zur Kompression des intrahepatischen Anteils der Vena cava inferior bis hin zur Thrombose derselben kommen, zum venösen Rückstau in der Leber infolge Abflußbehinderung mit konsekutiver Aszitesbildung, zum Zwerchfellhochstand oder zur Behinderung des Nahrungstransportes durch Obstruktion der Darmpassage. Infektionen der Leberzysten, die Leberfibrose, Gallenwegsobstruktion und seltener der portale Hypertonus sind als Komplikationen beschrieben. Periportale Fibrose, Zirrhose und portaler Hypertonus sind jedoch bei der autosomal rezessiv vererbten Polyzystischen Nierendegeneration (ARPKD) vorherrschende Symptome.

Auch dürfen die Leberzysten einer PKD nicht mit dem Krankheitsbild der autosomal dominant vererbten Polyzystischen Lebererkrankung (PCLD) verwechselt werden, die offensichtlich auch unabhängig von der Nierenerkrankung auftritt (IGLESIAS ET AL 1999).

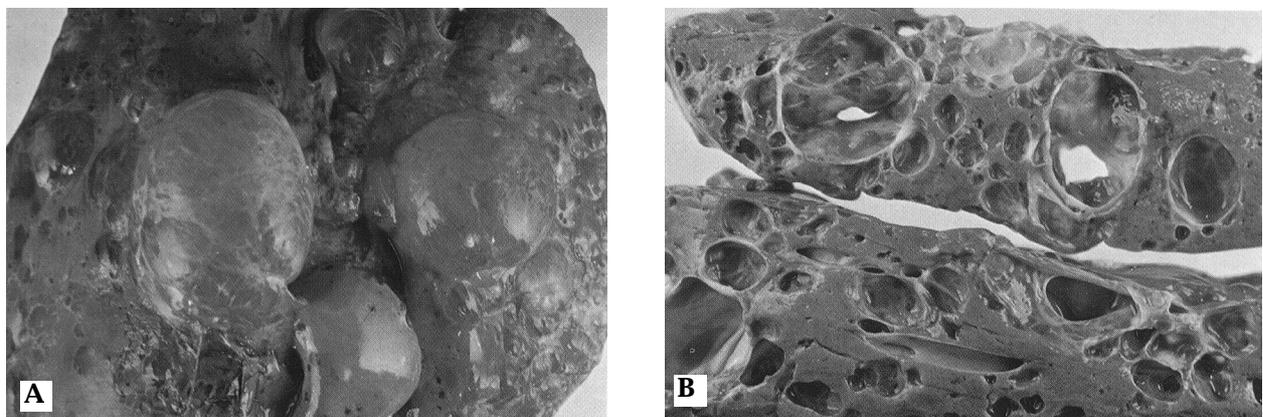


Abb. 5: Makroskopische Darstellung einer Zystenleber

A: Oberflächenansicht, B: Querschnitt

Aus: Curran R.C., Jones E.L.; Farbatlas der makroskopischen Pathologie, Springer-Verlag 1976

Zysten in Pankreas, Milz, Ovarien und einigen anderen Organen finden mit deutlich niedrigeren Prozentangaben in der Literatur Erwähnung (HIGASHIHARA ET AL. 1992, TORRA ET AL. 1997, HA ET AL. 1997), ebenso seltene Komplikationen wie die chronisch obstruktive Pankreatitis infolge ausgedehnter Pankreaszysten (MALKA ET LA. 1998).

Bereits 1904 wurde von Dunger erstmals eine Assoziation zwischen **zerebralen Aneurysmata** und der APKD beschrieben und in der Literatur vielfach bestätigt, wenn auch mit stark schwankenden Angaben zur Prävalenz der intrazerebralen Gefäßveränderungen. Prospektiv angelegte Studien der letzten Jahre, bei denen neurologisch unauffällige APKD-Patienten mittels CCT, MRT, MRA oder konventioneller Angiographie gezielt gescreent wurden, ergeben eine durchschnittliche Manifestation klinisch stummer zerebraler Aneurysmata in 4,5-13,0% der Fälle (CHAPMAN ET AL. 1992, SCHIEVINK ET AL. 1995, IIDA ET AL. 1998). Analysen von zerebralen Autopsiebefunden ergaben sogar einen positiven Nachweis in bis zu 22,5% der Fälle (SCHIEVINK ET AL. 1992). Bei positivem Befund lagen meist mehrere Aneurysmata gleichzeitig vor. Eine familiäre Häufung konnte registriert werden (CHAUVEAU ET AL. 1994). Die Aneurysmaruptur, auch im Rahmen des Hypertonus, ist eine der gefürchtetsten Komplikationen der APKD. Das Rupturrisiko steigt mit zunehmender Grösse des Aneurysmas. Bei einem Durchmesser von ca. 10 mm liegt ein deutlich erhöhtes Risiko vor. Eine Ruptur ist mit einer Mortalität von bis zu 50% assoziiert. Neben intrazerebralen Hämorrhagien in Form von Subarachnoidalblutungen kann es auch zu zerebralen Kompressionen aufgrund der Aneurysmagrösse oder zu Embolisationen - gerade bei häufigem gleichzeitigem Vorliegen von Herzklappenanomalien - mit intrazerebralen Ischämien kommen. Oftmals führt die akute neurologische Symptomatik gerade bei jungen Patienten, die zum Zeitpunkt des Ereignisses noch nichts über eine zugrundeliegende APKD wissen, zur Diagnose derselben. Ein Routinescreening für asymptomatische APKD-Patienten ohne besondere Familienanamnese ist allerdings allgemein nicht vorgesehen (LEVEY ET AL. 1983, FEHLINGS ET AL. 1991, WAKABAYASHI ET AL. 1983), wird aber kontrovers und gerade in Studien neueren Datums besonders für das Verfahren der MRA wieder diskutiert. Mit der Magnetresonanzangiographie können auch Aneurysmata mit einem Durchmesser von weniger als 5 mm diagnostiziert werden. Einige Autoren empfehlen Patienten mit Risikoanamnese oder beruflicher Tätigkeit in Gefahrenbereichen oder Transport eine elektive chirurgische Sanierung ab einer Aneurysmagrösse von über 10 mm (Abb. 6) (HUSTEN ET AL. 1993 AND 1996, MERTA ET AL. 1996, SCHIEVINK ET AL. 1995 AND 1998, IIDA ET AL. 1998, SCHWENGER ET AL. 1998).

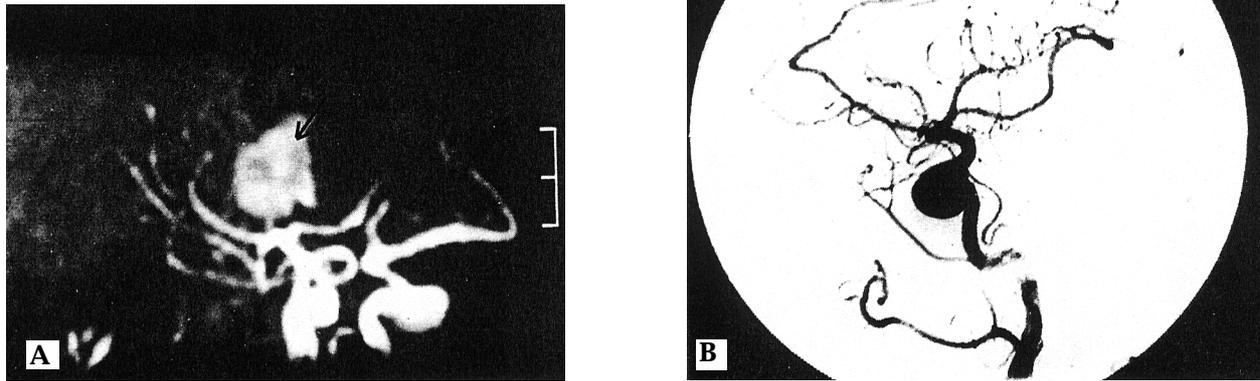


Abb. 6:

A: MRA - großes, intaktes, intrakavernöses Aneurysma der Arteria carotis interna und parieto-occipitale Hämorrhagie (Pfeil)

B: Konventionelle Angiographie mit intrakavernösem Aneurysma der Arteria carotis interna

Aus: Secca A. et al.; ADPKD. Contributions to Nephrology. Basel, Karger, Vol. 115, pp 167-170. MRA and Intracranial Aneurysms in PKD, Rivera M. et al. (Madrid, Spain)

Eine Beteiligung des Intestinums in Form von **Kolondivertikeln** ist wiederholt beschrieben und mittlerweile unbestritten. Je nach Autor wird die Prävalenz mit 30 - 80% beschrieben. Und auch die Komplikation der Kolonperforation scheint sich bei APKD-Patienten unter Dialysetherapie und auch nach Nierentransplantation überproportional häufig zu ereignen (SCHEFF ET AL. 1980, MCCUNE ET AL. 1992, GABOW 1993).

Eine kardiale Beteiligung wird oft in Form eines **Mitralklappenprolapses** beobachtet, der in verschiedenen Studien mit einer Frequenz von bis zu ca. 25% beschrieben wird. Auch andere Klappenpathologien wurden evaluiert. Die Ursache für die relativ hohe Prozentzahl und auch die Frage nach der Genese und den assoziierten Folgen ist noch unklar (SCHWENGER ET AL. 1998). Zudem wird bei einer nicht geringen Zahl der APKD-Patienten eine linksventrikuläre Hypertrophie diagnostiziert, die am ehesten im Zusammenhang mit dem sich früh manifestierenden und langandauernden Hypertonus gesehen werden muss (HOSSACK ET AL. 1988, LEIER ET AL. 1984).

Der Pathomechanismus, dem die ausgedehnte extrarenale Manifestation der APKD zugrunde liegt, ist noch nicht völlig identifiziert. Das Genprodukt des PKD1, das Polycystin, wird jedoch nachweislich auch in der Leber, Pankreas, Brust, Hirn, Haut Endo-, Myokard und im Duodenum ausgeprägt (ONG ET AL. 1999, SCHWENGER ET AL. 1998).

1.2.9. Verlauf, Prognose und Therapie

Die APKD verläuft im allgemeinen langsam progredient und führt in den überwiegenden Fällen zur terminalen Niereninsuffizienz und zur Dialysepflicht. Der schleichende Verlust der tubulären Konzentrationsfähigkeit stellt oft die erste messbare Funktionseinschränkung dar. Warum die zystische Transformation zur terminalen Niereninsuffizienz führt, ist nicht endgültig geklärt. Die reine Druckatrophie des Parenchyms reicht als Erklärungsmodell nicht aus, da chirurgische Interventionen wie Zystenpunktionen oder Operationen nicht zu einer Verzögerung der Progression führen. Histologisch zeigt sich bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz typischerweise eine ausgeprägte vaskuläre Sklerose sowie interstitielle Fibrose. Diese Veränderungen sind überwiegend Folge eines arteriellen Hypertonus, was somit den Bluthochdruck zu einem wichtigen Faktor für das Fortschreiten der Niereninsuffizienz macht.

Eine Heilungsmöglichkeit gibt es derzeit für keine der Formen der Polyzystischen Nierendegeneration. Wurde in den 50er Jahren noch für das Erreichen des Stadiums der ESRD (end-stage renal disease) ein mittleres Alter von 50 Jahren beschrieben, so erreichen heute mehr als 50% der Patienten ein Alter von 58 Jahren ohne Dialysepflicht. Dieser Erfolg geht u.a. auf eine bessere Infekthherapie und eine effektivere Einstellung des Hypertonie zurück. In zahlreichen Studien wurden immer wieder Faktoren bekannt, die sich auf den Verlauf und die Prognose der APKD ungünstig auswirken, wie z.B. ein frühes Einsetzen der Symptomatik, männliches Geschlecht, Hypertonie, rezidivierende Makrohämaturie, Harnwegsinfektionen sowie stark vergrößerte Nieren und auffallend große Zysten. Asymptomatische Patienten, die eine definierte Diagnostik ablehnen, sollten jedoch wenigstens einer regelmäßigen Blutdruckkontrolle zugeführt werden, und Harnwegsinfekte sollten angemessen therapiert werden. Jedoch scheint der Zeitpunkt der endgültigen Terminalität der Niereninsuffizienz nur in einer geringen Korrelation zur Nierengröße und Anzahl der Zysten zu stehen (KOCH/ RITZ ET AL. 1999).

Seit der Identifikation der Gene PKD1 und 2 und den ersten Hinweisen auf PKD3 ordnen immer mehr Autoren den verschiedenen Typen auch unterschiedliche klinische Verläufe zu. Dabei wird PKD Typ 1, der für die Mehrzahl der Fälle verantwortlich ist, als die schwere Form beschrieben. PKD Typ 2 scheint milder zu verlaufen, mit späterem Auftreten der Symptome sowie weniger extrarenalen Komplikationen wie Hypertonie, Harnwegsinfekte oder Hämaturie. PKD 2-Patienten waren bei der Diagnose, beim Erreichen des ESRD oder zum Zeitpunkt des Todes deutlich älter als die PKD 1-Patienten. Außerdem konnte nur in der PKD 2-, nicht aber in der PKD 1-Gruppe ein geschlechterabhängiger Überlebensvorteil für Frauen festgestellt werden (TORRA ET AL.

1998, HATEBOER ET AL. 1999). PKD 3 wird bisher spekulativ als aggressive Verlaufsform bezeichnet. Jedoch machen fließende Übergänge den Rückschluß von Klinik und Verlauf auf den Typ der APKD quasi unmöglich.

Die Analyse der Todesursachen von APKD-Patienten gestaltet sich nicht ganz einfach, da zahlreiche Faktoren zu beachten sind wie z.B. das Patientenalter, das Ausmaß der renalen und extrarenalen Involution, die Dialysepflicht und selbstverständlich die individuellen Umstände der Transplantation. Es zeigen sich bei transplantierten APKD-Patienten z.B. häufiger kardial bedingte Todesfälle sowie Infektionen von Niere, Leber oder Kolondivertikeln (FLOJN ET AL. 1994, FICK ET AL. 1995).

Nicht als Heil-, aber als Überlebensmaßnahmen stehen den Patienten auf Dauer die Dialyse und die Transplantation als Nierenersatzverfahren zur Verfügung. Bei der Mehrzahl der APKD-Patienten ist aufgrund der durch große Leber und Nieren beengten Abdominalsituation die Hämodialyse der Peritonealdialyse vorzuziehen.

Die Nierentransplantation stellt eine sinnvolle, mittlerweile technisch standardisierte und mit guten Langzeitergebnissen nicht mehr wegzudenkende Methode der Nierenersatztherapie dar. Von der prätransplantativen Nephrektomie hat man außer bei massiven, problematischen Nierenvolumina Abstand genommen (KLINGEL ET AL. 1993, KNISPEL ET AL. 1996, PIRSON ET AL. 1996, HADIMERI ET AL. 1997).

Als adjuvante Maßnahmen empfiehlt es sich für die Patienten beispielsweise koffeinhaltige Produkte zu meiden, da Koffein im Verdacht steht, mit dem Zystenwachstum in Assoziation zu stehen. Einige Autoren empfehlen salzarme Diät, da dem Hypertonus ursächlich u.a. eine gestörte Natriumexkretion und somit eine Natriumsensitivität zugrunde liegt (SCHMID ET AL. 1990). Außerdem sollten sämtliche nephrotoxische Einflüsse wie z.B. Medikamente (Nicht-steroidale-Antirheumatika, Mischanalgetika, nephrotoxische Antibiotika etc.) gemieden werden. Ebenso Sportarten, bei denen das Risiko für z.B. stumpfe Abdominaltraumata erhöht ist, um traumatische Zystenrupturen zu vermeiden. Wichtig ist eine konsequente und effektive Blutdruckeinstellung, bevorzugt mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern. Dabei werden Zielwerte von unter 130/ 85 mmHg empfohlen (JOINT NATIONAL COMMITTEE, SIXTH REPORT, 1997). Bei Zysteninfektionen sollte unbedingt frühzeitig mit einem zysten- und gallengängigen Antibiotikum therapiert werden (COLLEEN 1999).

1.2.10. Screening

Die genetische Beratung von Patienten und betroffenen Familien stellt einen wichtigen Punkt in der Betreuung von APKD-Patienten dar. Durch den meist dominanten Vererbungsmodus liegt für jedes Kind eines betroffenen Elternteils eine 50%ige Wahrscheinlichkeit vor, den Gendefekt zu erben und damit selbst zu erkranken.

Darüber und über die diagnostischen Möglichkeiten, einschließlich der *gene-linkage*-Technik und der zur Verfügung stehenden Pränataldiagnostik, sollten betroffene Familien aufgeklärt werden. Das wichtigste pränatale Diagnostikum ist nach wie vor die Sonografie, mit der schon in der ersten Hälfte der Schwangerschaft Veränderungen der Nieren, jedoch nicht die genaue Diagnose, erkannt werden können. Sujansky et al. stellen in ihrer Studie dar, dass bei den Betroffenen ein deutliches Interesse und die Bereitschaft besteht, sich oder ihre Kinder der Pränataldiagnostik oder dem genetischen Screening zu unterziehen. Gleichzeitig würden sich jedoch nur ca. 4% der Eltern bei positivem Befund für einen Schwangerschaftsabbruch entscheiden (SUJANSKY ET AL. 1990).

Wann und in welchem Umfang ein Screening vorgenommen werden sollte, muss immer von der individuellen Situation und den Begleitumständen des Patienten und der Familien abhängen. Eine Entscheidung darüber sollte weniger aus akademischem Interesse, sondern immer unter Berücksichtigung der maximal zu gewinnenden Erkenntnisse und der sich daraus ergebenden klinischen und therapeutischen Konsequenzen für den Patienten gefällt werden.

1.3. Fragestellung

Die Adulte Polyzystische Nierendegeneration geht mit zahlreichen charakteristischen Komplikationen einher, welche dadurch verursacht werden, dass diese angeborene Erkrankung sich nicht nur auf die Nieren beschränkt, sondern auch extrarenale Organsysteme einbezieht. Daher stellte ich die Hypothese auf, dass sich der klinische Verlauf transplantiert APKD-Patienten komplizierter darstellen könnte als bei Patienten, die infolge einer anderen renalen Grunderkrankung nierentransplantiert wurden. Um dies zu testen und die Konsequenzen für die Patienten zu untersuchen, wurden folgende Parameter zwischen einer Gruppe nierentransplantiert APKD-Patienten und einer randomisierten Kontrollgruppe, die aus Patienten bestand, die aus anderen Gründen nierentransplantiert wurden, über einen Zeitraum von 11 Jahren verglichen:

- Ist ein Unterschied in der Transplantatfunktion - charakterisiert durch die Nierenfunktionsparameter Kreatinin und Harnstoff-N - zwischen den beiden Gruppen zu beobachten ?
- Liegt die Anzahl und der Zeitpunkt der Transplantatfunktionsverluste, die Zahl der akuten und chronischen Rejektionen, die Zahl der notwendigen Explantationen und der erneut eingeleiteten Dialysetherapien in der Gruppe der APKD-Patienten über der der Vergleichsgruppe ?
- Führen die extrarenalen Organbeteiligungen der APKD zu einer höheren Anzahl von Krankenhausaufenthalten von transplantierten Patienten ?
- Finden sich Unterschiede in den Mortalitätsraten, den Sterbezeitpunkten und den Todesursachen zwischen beiden Patientengruppen ?
- Führt die Grunderkrankung zu höheren Morbiditätsraten für arterielle Hypertonie, Herzvitien, Myokardinfarkte, Aneurysmata großer, herznaher Gefäße, Harnwegsinfekte und Malignome, insbesondere Nierenzellkarzinome bei transplantierten APKD-Patienten ?
- Wie häufig kommen extrarenale Manifestationen der Adulten Polyzystischen Nierendegeneration - wie Leber-, Milz-, Pankreaszysten, intrakranielle Aneurysmata, Polyglobulie, Hernien, Darmdivertikel - bei transplantierten APKD Patienten vor und wie häufig ergeben sich hieraus Komplikationen im klinischen Verlauf ?

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientengruppe

Unser Patientengut umfaßte alle Patienten, die in den Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf mit dem Bild einer terminalen Niereninsuffizienz infolge einer adulten hereditären Zystennierendegeneration in der Zeit vom 01.01.1986 bis zum 31.10.1996 erstmalig und mindestens einmal nierentransplantiert wurden (n=89). Insgesamt wurden in dem genannten Zeitraum 798 Patienten nierentransplantiert, davon 89 Patienten mit einer APKD, was einen Anteil von 11,2% ausmacht. Hadimeri et al. berichten von einem Anteil von 13%-APKD-Patienten unter den 874 Nierentransplantierten ihrer Studie (HADIMERI ET AL. 1997).

Das mittlere Alter der APKD-Patienten lag 1996 - dem Beginn der Studie - bei $56,5 \pm 8,5$ Jahren; 40 Patienten waren weiblich, 49 männlich (55%).

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der APKD lag das Alter der Patienten bei $41,3 \pm 11,2$ Jahren, das Alter bei Dialysebeginn bei $47,5 \pm 8,1$ Jahre, die durchschnittliche Dialysedauer bis zur Transplantation betrug $4,8 \pm 3,6$ Jahre und das Alter bei der Transplantation im Mittel $51,9 \pm 8,3$ Jahre (Abb. 7).

Bei 13 der 89 APKD-Patienten (14,61%) wurde vor der Transplantation eine Nephrektomie durchgeführt (davon 11 einseitig, 2 beidseits). Vier Patienten wurden im Verlauf der Beobachtungszeit zweimal transplantiert, so dass es sich im genannten Zeitraum um insgesamt 93 Transplantationen in dieser Gruppe handelte.

Bei 38 Patienten (42,7%) ergab die Anamnese Hinweise auf eine familiäre Häufung der Polyzystischen Nierendegeneration.

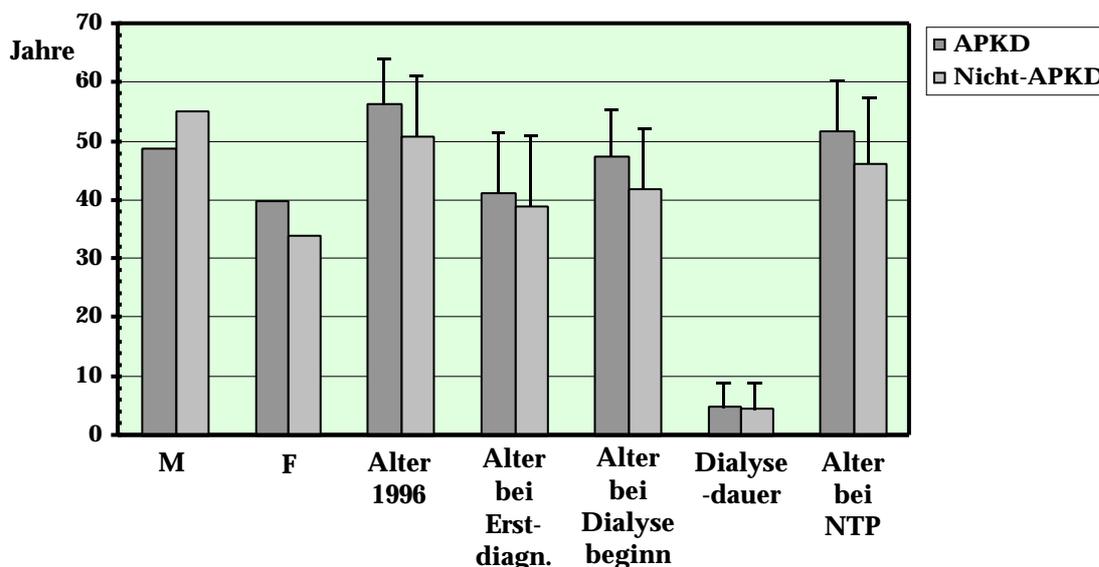


Abb. 7: Anzahl der männlichen (M) und weiblichen (F) Patienten, mittleres Alter bei Studienbeginn (1996), bei Erstdiagnose der nephrologischen Grunderkrankung, bei Dialysebeginn, mittlere Dialysedauer, mittleres Alter zum Zeitpunkt der Transplantation (in Jahren) - für jeweils beide Studiengruppen im Vergleich

2.2. Studienart

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine *Fall-Kontroll-Studie*, d.h. um eine retrospektive, epidemiologische Studie, bei der eine sogenannte Kontrollgruppe so zusammengestellt wird, dass es für jeden Teilnehmer der Fallgruppe einen Patienten in der Kontrollgruppe gibt, der in bezug auf möglichst viele Faktoren vergleichbar ist. Es werden also nach bestimmten Ausschlusskriterien passende Paare gebildet, wobei meist nur eine gewisse Ähnlichkeit und keine wirkliche Homogenität erreicht wird. Bei diesem Verfahren spricht man auch von *Matched-Pair-Technik* (HARMS V. 1992).

2.3. Kontrollgruppe

Als Kontrollgut für unsere Studie wurden Patienten aus dem Kollektiv der ebenfalls zwischen Januar 1986 und Oktober 1996 im Düsseldorfer Zentrum Transplantierten rekrutiert. Dabei wurde jeweils derjenige Patient gewählt:

- a) der chronologisch als nächster nach dem APKD-Patient transplantiert wurde,
- b) bei dem keine APKD oder diabetische Nephropathie als Grunderkrankung vorlag,
- c) bei dem es sich um eine Ersttransplantation handelte.

Aus technischen Gründen musste in seltenen Fällen auf einen in der numerischen Reihenfolge später transplantierten Nicht-APKD-Patienten, der die übrigen oben angegebenen Gesichtspunkte erfüllte, zurückgegriffen werden, um das Vorliegen eines ausreichenden Datenmaterials zu garantieren.

Die Patienten mit diabetischer Nephropathie als Ursache der terminalen Niereninsuffizienz wurden ausgeschlossen, um eine klare Zuordnung der beobachteten Komplikationen im posttransplantativen Verlauf zu gewährleisten.

Das mittlere Alter der Nicht-APKD-Patienten lag 1996 bei $50,8 \pm 11$ Jahren; von den 89 Patienten waren 34 weiblich, 55 männlich (61,8%).

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der jeweiligen nephrologischen Grunderkrankung lag das Alter bei $39,0 \pm 12,0$ Jahren, das Alter bei Dialysebeginn bei $42,0 \pm 11,0$ Jahren, die durchschnittliche Dialysedauer bis zur Transplantation betrug $4,5 \pm 3,9$ Jahre und das mittlere Alter bei Transplantation $46,2 \pm 11,0$ Jahre (Abb. 7).

Bei 8 der 89 Kontrollpatienten (8,9%) wurde vor der Transplantation eine einseitige Nephrektomie durchgeführt. Fünf Patienten wurden im Verlauf der Beobachtungszeit zweimal transplantiert, so dass im genannten Zeitraum insgesamt 94 Transplantationen in dieser Gruppe stattfanden.

Bei nur 4 Patienten ergab die Anamnese eine familiäre Häufung der Nierenerkrankung.

Die nephrologischen Grunderkrankungen, die für die dialyse- und transplantationspflichtige Niereninsuffizienz der Kontrollpatienten verantwortlich waren, lassen sich in der deutlichen Mehrzahl (50,6%) dem weiten Feld der Glomerulonephritiden zuschreiben, wobei von diesen jedoch nur 42,2% bioptisch gesichert wurden. In Nybergs Studie mit 1000 Nierentransplantierten nahmen die chronischen Glomerulonephritiden (GN) einen Anteil von 36% unter den Diagnosen ein (NYBERG ET AL. 1995). Die Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen in unserer Studie ist in Abb. 8 dargestellt.

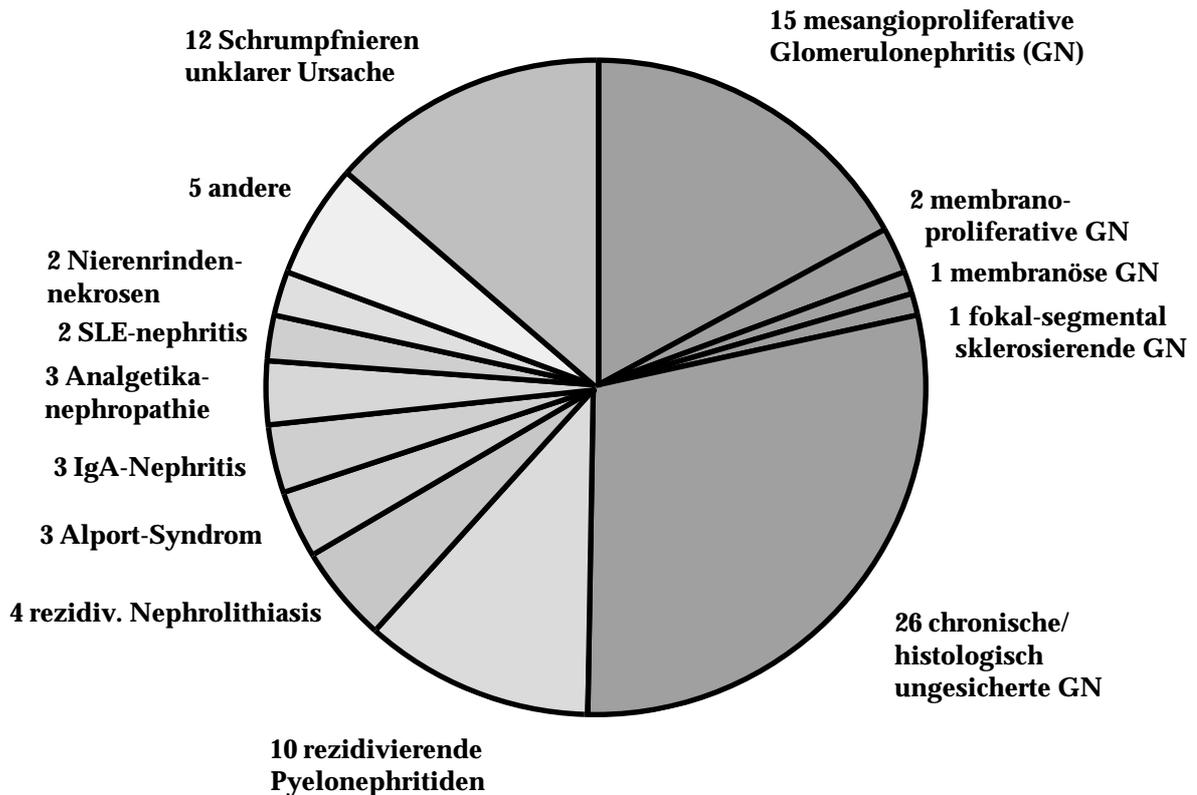


Abb. 8: Verteilung der Grunderkrankungen in der Nicht-APKD-Gruppe
andere: je einmal benigne/ maligne Nephrosklerose, fam. Amyloidose, renal-kongenitale Dysplasie, M. Wegener

2.4. Datenerhebung

Der retrospektive Studienzeitraum betrug insgesamt 11 Jahre, von Januar 1986 bis Januar 1997. Die mittlere Beobachtungsdauer lag - unter Berücksichtigung der Zahl der Patienten, die aus verschiedenen Gründen aus der Studien ausschieden (drop out) - in der Gruppe der Zystennierenpatienten bei 44,8 Monaten (3,7 Jahre) und in der Kontrollgruppe bei 52,2 Monaten (4,4 Jahre).

Die Erhebung der verschiedenen Studienparameter erfolgte für jeden Patienten zu festgelegten Zeitpunkten bzw. für bestimmte Zeiträume: 3./ 6. Monat/ 1./ 3./ 5./ 10. Jahr nach der Nierentransplantation (NTP).

Lagen Einzelwerte zu einem bestimmten Beobachtungszeitpunkt nicht vor, wurde, wenn möglich, auf die jeweils vorausgehenden oder folgenden Daten in den Patientenakten ausgewichen. Andernfalls wurde bei der Auswertung der Parameter mit Hilfe biomathematischer Testverfahren der entsprechende Wert des jeweilig zugeordneten Patienten der Kontrollgruppe in der Rechnung nicht berücksichtigt.

Zur Erhebung der Patientendaten wurden vornehmlich die Aktenbestände des Zentralarchivs der Medizinischen Kliniken sowie der nephrologischen Ambulanz

genutzt. Aber auch der persönliche Besuch von nephrologischen Praxen niedergelassener Kollegen in Düsseldorf, Mettmann und Wuppertal und das Aktenstudium vor Ort dienten der Vervollständigung der Datenlage. Zudem wurde ein Fragebogen entworfen und für 11 gemeinsame Patienten an 9 Praxen in Duisburg, Essen, Kempen, Meerbusch, Mettmann, Neuss und Wuppertal verschickt. Durch Eintragung einzelner Laborparameter und einfaches Ankreuzen konnten wir so Rückschlüsse auf das Befinden und den klinischen Verlauf der außerhalb der Universität weiterbehandelten Patienten ziehen. Dabei verzeichneten wir eine positive Resonanz in ca. 55% der Fälle (Abb. 9).

2.4.1. Studienende

Beendet wurde die Beobachtung des klinischen Verlaufs eines Patienten ausser im Todesfall auch, wenn den Unterlagen ein gesicherter Funktionsverlust des Transplantates zu entnehmen war, der Patient wieder in ein Dialyseprogramm aufgenommen oder sein Transplantat entfernt wurde. Fand die Transplantatexplantation z.B. erst 2 Jahre nach der Wiederaufnahme der Hämodialyse statt, so wurde die Datensammlung mit erneutem Beginn des HD-Programms beendet und nicht bis zur Explantation fortgesetzt, da sämtliche Komplikationen im klinischen Verlauf und Veränderungen physiologischer Parameter nun nicht mehr ausschließlich auf die Umstände der Transplantation zurückzuführen waren, sondern möglicherweise auch kausal mit dem Dialyseverfahren in Zusammenhang gebracht werden mussten. Bei Patienten mit Funktionsverlust des ersten Transplantates, jedoch mit mindestens einer weiteren Transplantation in der Zeit bis zum 31.10.1996, wurde der Verlauf kontinuierlich verfolgt.

Die Anzahl der Teilnehmer der beiden Gruppen nahm also im Verlauf der Studie naturgemäß kontinuierlich ab (Abb. 10).

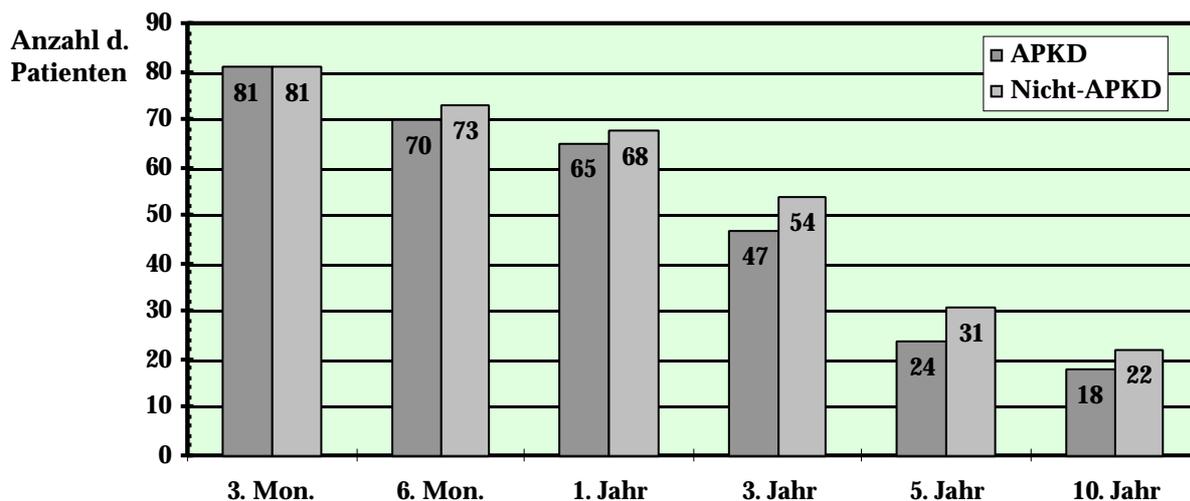


Abb. 10: Anzahl der Studienteilnehmer beider Gruppen zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Transplantation mit funktionierendem Transplantat

Abb. 9: Fragebogen zum klinischen Status



Medizinische Einrichtungen
Klinik für Nephrologie und Rheumatologie
 Direktor: Prof. Dr. B. Grabensee

Dr. med.

MEDIZINISCHE EINRICHTUNGEN DER HEINRICH-HEINE-UNIVERSITÄT DÜSSELDORF
 Medizinische Klinik und Poliklinik
 Klinik für Nephrologie und Rheumatologie
 Herrn PD Dr. med. D. Bach
 Moorenstr. 5
 D-40225 Düsseldorf

behandelnder Arzt:
 Pat.:
 Geb.-Datum:
 Transpl.-Datum:
 verstorben:

Fragebogen zum Transplantationsverlauf (bitte so weit wie möglich ausfüllen)

Status ca. x Mon. post transplantationem (Stand ...):

Gewicht(kg): RR (mmHg) Temperatur: ja nein Ödemneigung: ja nein
 Hb (g/dl) Hk (%) Kreatinin(mg/dl) Harnstoff(mg/dl)

Medikation:(Präparat genügt Dosis nicht nötig)
 Immunsuppression:
 Antihypertensiva:
 Andere:

klin. Verlauf von ... bis ...: (Zutreffendes bitte ankreuzen)
 Infekte (bakt./viral) Pneumonie HWI grippaler Inf.
 Andere:

stationärer Aufenthalt : nein wenn ja, wie oft

Diagnosen:
 Komplikationen:
 OPs:

nephrolog. Probleme: Transplantatfkt: zufriedenstellend rückläufig
 akute Abstoßung chron. Abstoßung

Probleme mit eigenen Nieren:
 anderes:

Untersuchungsbefunde (auffälliges Organ bitte markieren u. Auffälligkeit unten beschreiben)
 Haut Augen Schilddrüse Herz Pulmo Ösophagus Magen Darm
 Leber Milz Pancreas Gefäße Knochen Cerebrum
 Hernien: inguinal umbilical Hiatush. Narbenbruch
 Lymphocele ja nein

Auffälligkeiten:
 Erstmanifestationen:
 Sonstiges:

2.5. Untersuchungsparameter

Zur Charakterisierung der Studiengruppen sowie um die Vergleichbarkeit der Gruppen darzustellen wurden sogenannte Stammdaten für jeden Studienteilnehmer erhoben:

- Geschlecht
- Alter 1996
- nephrologische Grunderkrankung
- Alter bei Erstdiagnose der nephrologischen Grunderkrankung
- Alter bei Dialysebeginn
- Dialyseform (HD, CAPD, HF)
- Dialysedauer
- Alter bei Transplantation
- Art der Nierenspende (Leichen - oder Lebendspende)
- Zahl der Mismatches
- Dauer der kalten und warmen Ischämiezeiten
- Dauer des stationärer Aufenthaltes zur Transplantation
- prätransplantative Nephrektomie
- posttransplantative Dialysedauer
- Art der posttransplantativen Immunsuppression.

Um den posttransplantativen Verlauf der Patienten zu verfolgen, wurden für jeden Patienten zu den oben benannten festgelegten Zeitpunkten nach der Transplantation als Marker für die Transplantatfunktion folgende Parameter erfaßt:

- Kreatinin und Harnstoff-N im Serum (mg/dl)
- Hämoglobin (g/dl)
- Hämatokrit (%)
- Blutdruck (mmHg) sowie gleichzeitig Anzahl der verordneten Antihypertensiva.

Für die oben erwähnten Zeiträume, z.B. für die Zeit zwischen dem 3. bis 6.Mon. post transplantationem, wurden registriert:

- Anzahl der Klinikaufenthalte
- Art und Frequenz von Komplikationen, z.B. Infektionen, Neuauftreten von Malignomen, APKD assoziierte Komplikationen.

Außerdem wurden als Parameter für die Transplantat- und Patientenüberlebenswahrscheinlichkeit erfaßt:

- Anzahl und Art der Transplantationen
- Anzahl der akuten und chronischen Rejektionen des Transplantates
- Auftreten von akutem Transplantatversagen
- Funktionsverlust des Transplantates
- Funktionsdauer des Transplantates
- Ursache des Transplantatfunktionsverlustes
- Transplantatexplantation
- erneutes Aufgreifen der maschinellen Nierenersatztherapie
- Anzahl und Zeitpunkt des Versterbes von Patienten
- Todesursache
- Versterben mit oder ohne funktionstüchtigem Transplantat.

2.6. Statistik

Die erhobenen Daten dieser Studie wurden mit verschiedenen statistischen Testverfahren bearbeitet, um eine exakte Auswertung und signifikante Korrelationen aufzeigen zu können (HARMS, V. 1992).

Mit dem χ^2 -Test, dem sogenannten Vierfeldertest, kann dabei eine signifikante Abhängigkeit zweier Merkmale mit je zwei Ausprägungen voneinander nachgewiesen werden (Tab. 2).

	Merkm ¹	Merkm ²	Zeilensumme
Stichprobe A	a	b	a+b
Stichprobe B	c	d	c+d
Spaltensumme	a+c	b+d	a + b + c + d = n

Tab. 2: Vierfeldertafel für den χ^2 -Test

Berechnung der Testgröße χ^2 :

$$\chi^2 = \frac{(a \cdot b - b \cdot c)^2}{(a + c) \cdot (b + d) \cdot (a + b) \cdot (c + d)} \cdot n$$

Der *Student-t-Test* dient dem Vergleich von Mittelwerten und kann signifikante Unterschiede zwischen zwei Mittelwerten aufzeigen.

Das Konfidenzintervall wurde mit 95% festgelegt, d.h. eine Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ angenommen. Ein hochsignifikanter Zusammenhang bestand bei $p < 0,01$.

Berechnung der Testgröße t:

$$t = \frac{|\bar{d}|}{S_{\bar{d}}} = \frac{\text{Differenz der Mittelwerte}}{\text{mittlerer Fehler der durchschnittlichen Differenz}}$$

$$S_{\bar{d}} = S \cdot \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2}}$$

(n_1 und n_2 entsprechen der Anzahl der Patienten in den beiden zu vergleichenden Stichproben.)

Zur Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten beider Gruppen, aber auch der Nierentransplantate wurden die Überlebenszeiten nach der *Kaplan-Meier-Methode* berechnet, bei der die Informationen aller Patienten so lange berücksichtigt werden, wie diese beobachtet wurden. Zur graphischen Darstellung der Überlebenszeitverteilung diente die Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier, die angibt, nach welcher Zeit noch welcher Anteil der beobachteten Patienten am Leben ist.

Mit dem *Logrank-Test* kann letztlich beurteilt werden, ob die beobachteten Unterschiede in den Überlebenszeitkurven statistisch signifikant sind. Dabei werden zensierte Daten berücksichtigt, d.h. Daten mit zunächst vorläufigem Charakter, weil die betreffenden Patienten noch nicht gestorben sind oder sich der weiteren Beobachtung entzogen haben.

Die Datenverarbeitung und statistische Auswertung wurde mit handelsüblicher Hard- und Software vorgenommen (Macintosh PPC 7200/90, MS Excel 5.0).

3. Ergebnisse

3.1. Vergleichbarkeit der Studiengruppen

Die Funktionsfähigkeit eines Nierentransplantates ist, wie umfangreiche Studien belegen, von zahlreichen verschiedenen Faktoren abhängig. Einige der wichtigsten wurden auch bei unseren Probanden erfaßt und gruppenweise miteinander verglichen, um massive Unterschiede zwischen den Gruppen und somit grobe Studienfehler möglichst ausschließen zu können.

3.1.1. Altersmittel

Beim Vergleich der APKD-Patientengruppe mit der Nicht-APKD-Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Altersdurchschnitt bei der Erstdiagnose der nephrologischen Grunderkrankung.

Jedoch waren die APKD-Patienten zu Beginn der Studie 1996 im Mittel 5,7 Jahre älter als die Patienten der randomisierten Kontrollgruppe (*t-Test*: $p < 0,01$).

Auch zu Beginn der Dialysetherapie waren die APKD-Patienten durchschnittlich 5,5 Jahre älter (*t-Test*: $p < 0,01$).

Die mittlere Dialysedauer bis zur NTP zeigte dagegen beim Vergleich mit Hilfe des *Student-t-Testes* keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Zum Zeitpunkt der Transplantation waren die APKD-Patienten um durchschnittlich 5,7 Jahre älter als die zugeordneten Nicht-APKD-Patienten (*t-Test*: $p < 0,01$) (Tab. 3).

	mittleres Alter bei Studien- beginn 1996 (Jahre)	mittleres Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	mittleres Alter bei Dialyse- beginn (Jahre)	Dialyse- dauer bis NTP (Jahre)	mittleres Alter bei NTP (Jahre)
APKD- Pat.	56,5 ±8,5	41,3 ±11,2	47,5 ±8,1	4,8 ±3,6	51,88 ±8,3
Nicht-APKD Pat.	50,8 ±11,0	39,0 ±12,0	42,0 ±11,0	4,5 ±3,9	46,2 ±11,0
<i>t-Test</i>	$p < 0,01$	$p = \text{n.s.}$	$p < 0,01$	$p = \text{n.s.}$	$p < 0,01$

Tab. 3: Altersmittel in beiden Gruppen zum Zeitpunkt des Studienbeginns, der Erstdiagnose der Grunderkrankung, des Dialysebeginns, der Transplantation und Dauer der Dialysezeit bis zur NTP

3.1.2. Art der Nierenersatztherapie vor NTP

In beiden Gruppen stand vor der Nierentransplantation als Nierenersatzverfahren die Hämodialyse deutlich im Vordergrund. In der Gruppe der APKD-Patienten wurden 83 Patienten hämodialysiert, drei Patienten führten die kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD) durch, einer wurde hämofiltriert, bei zwei Patienten konnte das entsprechende Verfahren nicht evaluiert werden. In der Gruppe der 89 Nicht-APKD-Patienten wurden 85 hämodialysiert und 4 Patienten führten die CAPD durch. Das Verfahren der CAPD kommt im allgemeinen bei Zystennierenpatienten seltener zur Anwendung, da die zystisch vergrößerten Nieren oftmals einen großen Teil der Bauchhöhle einnehmen, was das Gelingen einer Peritonealdialyse erschwert (PIRSON ET AL. 1996) (Tab. 4).

3.1.3. Klinikaufenthalt zur NTP

Der stationäre Aufenthalt der Patienten im Rahmen der Transplantation betrug in der Gruppe der APKD-Patienten durchschnittlich $31,3 \pm 14,5$ Tage und unterschied sich damit in der Dauer nicht signifikant von der in der Kontrollgruppe mit $35,1 \pm 22,8$ Tage (*t*-Test: $p=n.s.$) (Tab. 4).

3.1.4. Art des Nierentransplantates

In der Gruppe der APKD-Patienten wurden 88 Leichennieren transplantiert (98,9%), es gab eine Lebendspende. In der Kontrollgruppe wurden 86 Leichennieren transplantiert (96,6%) und 3 Lebendspenden (Tab. 4).

3.1.5. Mismatches

In der Vorbereitungsphase auf die Transplantation werden routinemäßig in jedem Fall die HLA-Antigene (*human leucocyte antigen*) der Klasse I und II von Spender und Empfänger bestimmt, um eine möglichst weitreichende Übereinstimmung, eine sogenannte "Full-House"-Identität zwischen beiden zu finden. Nicht-Übereinstimmung zwischen einem Allel eines Genortes wird dabei als "mismatch" bezeichnet.

Ein Vergleich der Anzahl der Spender/Empfänger-Mismatches der transplantierten Nieren wurde durchgeführt, um auch von dieser Seite her grobe Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auszuschließen. In der APKD-Gruppe fanden sich 107 Mismatches der Klasse 1 (HLA locus A/B) sowie 29 Mismatches der Klasse 2 (HLA locus DR); in der Kontrollgruppe fanden sich 119 Mismatches der Klasse 1 und 30 der Klasse 2 (Tab. 4).

	APKD	Nicht-APKD
Dialyseform vor NTP		
• Hämodialyse	83	85
• CAPD	3	4
• Hämofiltration	1	
• unbekannt	2	
Klinikaufenthalt zur NTP (Tage)	31,3 ± 14,5	35,1 ± 22,8
Art des Transplantates		
• Leichenniere	88	86
• Lebendspende	1	3
Zahl der Mismatches		
• Klasse 1 (locus A/ B)	107	119
• Klasse 2 (locus DR)	29	30

Tab. 4:
Gegenüberstellung der Anzahl der betroffenen Patienten beider Gruppen bzgl. Dialyseform vor NTP, Dauer des Klinikaufenthaltes zur NTP, Art des Transplantates, Zahl der Mismatches

3.1.6. Ischämiezeiten

Für die initiale Transplantatfunktion ebenfalls entscheidend ist die Dauer der warmen und kalten Ischämiezeiten. Dabei unterscheidet man drei Phasen, deren Definitionen nicht ganz unumstritten sind.

Unter der sogenannten ersten warmen Ischämiezeit versteht man die Zeit vom Sistieren der Durchblutung bis zum Abkühlen der Temperatur auf 4 Grad im ganzen Organ. Zuweilen wird darunter aber auch die maximal tolerable Zeitspanne zwischen dem Exitus des Spenders und der Nierenentnahme verstanden.

Die längstenfalls für des Organ verträgliche Dauer zwischen Nierenentnahme bzw. Kaltperfusion und Wiedereröffnung der Durchblutung im Empfänger bezeichnet man als kalte Ischämiezeit. Bei Eurotransplant liegt diese bei 24-26 Stunden, selten auch bei 36-48 Stunden. Je länger die kalte Ischämiezeit andauert, desto höher ist das Risiko eines akuten Nierenversagens und eventuell auch eines primären Transplantatversagens.

Mit der zweiten warmen Ischämiezeit wird die Zeitdauer der Anastomosenoperation beschrieben, während der es zum Wiedererwärmen des Organ kommt (FREI ET AL. 1996). In unserer Studie ergaben sich bezüglich der Ischämiezeiten keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen (Tab. 5).

	kalte Ischämiezeit	2. warme Ischämiezeit
APKD	25,5 ± 6,5 Stdn.	41,6 ± 11,7 Min.
Nicht-APKD	24,0 ± 7,7 Stdn.	42,6 ± 15,7 Min.
t-Test	p=n.s.	p=n.s.

Tab. 5:
mittlere Dauer von kalter/ 2. warmer Ischämiezeit für beide Gruppen

3.1.7. Posttransplantative Dialysepflicht

Die Notwendigkeit einer posttransplantativen Dialyse kann sich aus verschiedensten Gründen ergeben. So z.B. zur Überbrückung eines akuten, postoperativen Nierenversagens oder zur Unterstützung der Nierenfunktion im Rahmen eines postoperativen Schockgeschehens oder einer Infektion. Die Dauer der postoperativen Dialysepflicht stellte sich in unseren beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich dar. Sie betrug bei den APKD-Patienten im Mittel $8,9 \pm 18,5$ Tage, in der Kontrollgruppe $9,0 \pm 25$ Tage (*t-Test*: $p=n.s.$) (Tab. 6).

3.1.8. Posttransplantative Immunsuppression

Über die Immunsuppression der Patienten nach der Transplantation läßt sich sagen, dass 65 (73,0%) der APKD- und 67 (75,3%) der Nicht-APKD-Patienten dreifach immunsupprimiert wurden mit Cyclosporin A, Azathioprin und Prednison. Eine Zweifachimmunsuppression mit CsA und Imurek erhielten 20 (22,5%) der APKD- und 19 (21,4%) der Nicht-APKD-Patienten. Dabei ist auffällig, dass diese Zweifachtherapie bei den jeweils ersten 6 bzw. 7 Patienten der Studie, d.h. von Juni 1986 bis Februar 1988, sowie bei den 10 bzw. 13 letzten Patienten jeder Gruppe, d.h. von Juni 1995 bis Oktober 1996, durchgeführt wurde. In wenigen Einzelfällen wurde in beiden Gruppen mit einer Kombination aus CsA, Azathioprin, Steroiden, OKT 3 (monoklonale Antikörper), Tacrolimus (FK 506, Makrolid-Lakton) oder Antilymphozytenkonzentrat immunsupprimiert (Tab. 6).

	APKD	Nicht-APKD
posttransplantative Dialysedauer (Tage)	$8,9 \pm 18,5$	$9,0 \pm 25,0$
Art der Immunsuppression - 3-fach (*)	65 Pat.	67 Pat.
- 2-fach (**)	20 Pat.	19 Pat.

Tab. 6: Gegenüberstellung posttransplantativer Dialysedauer und Art der Immunsuppression beider Gruppen

(*) Cyclosporin A, Azathioprin, Prednison, (**) Cyclosporin A, Azathioprin

Insgesamt kann festgehalten werden, dass die randomisierte Kontrollgruppe durchaus zum Vergleich mit der Untersuchungsgruppe geeignet ist.

3.2. Transplantatfunktion

3.2.1. Nierenfunktionsparameter im Serum

Die Nierenretentionswerte Kreatinin und Harnstoff stellen zwei klinisch wichtige Parameter zur Einschätzung der Nierenfunktion und somit auch der Transplantatfunktion dar. Die Serumkonzentrationen beider Substanzen steigen an, wenn die Nierenfunktion abnimmt.

3.2.1.1. Kreatinin im Serum

Kreatinin fällt endogen beim Muskelstoffwechsel an und ist demnach von der individuell vorhandenen Muskelmasse abhängig. Das Serum-Kreatinin stellt ein Maß für die vorhandene Glomerulusfiltration dar. Die Serumkonzentration liegt normalerweise bei 0,5 - 1,2 mg/dl.

Wir erhoben bei jedem Patienten zu festgelegten Zeitpunkten (3.Mon./ 6.Mon./ 1./ 3./ 5./ 10. Jahr) nach der Transplantation den Serum-Kreatininwert. Beim Vergleich der beiden Gruppen zeigten sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede in den Serum-Kreatininwerten. Auch der posttransplantative Verlauf über Jahre zeigte in keiner der beiden Gruppen auffällige Veränderungen in der Transplantatfunktion (Tab. 7).

Da die ersten drei APKD-Patienten, die den Bedingungen entsprechend in die Studie aufgenommen wurden, jeweils zwei Monate bzw. drei Jahre nach NTP verstarben bzw. nach weniger als 5 Jahren post NTP erneut dialysepflichtig wurden und da alle später transplantierten Patienten den exakten Zeitpunkt 10 Jahre post NTP im Rahmen der Datenerhebung noch nicht erlangt hatten, liegen für den Zeitpunkt 10. Jahr nach NTP in der APKD-Gruppe keine Laborwerte vor. In der Kontrollgruppe stellt sich eine vergleichbare Situation dar, da zwei der ersten drei Nicht-APKD-Patienten der Studie vor Erreichen des zehnten Jahrestages nach NTP erneut dialysepflichtig wurden und damit den Bedingungen gemäß aus der Studie ausschieden. Daher kann für das 10. Jahr nach NTP für die Serumkreatininwerte keine verlässliche Aussage gemacht werden.

Zeit post NTP	3. Mon.	6. Mon.	1. Jahr	3. Jahr	5. Jahr
APKD	2,28 ± 2,40	2,29 ± 2,21	2,28 ± 2,43	2,26 ± 2,03	2,34 ± 2,49
Nicht-APKD	2,51 ± 2,26	2,16 ± 2,31	1,92 ± 1,60	1,99 ± 1,31	2,11 ± 1,56
<i>t-Test</i>	p=n.s.	p=n.s.	p=n.s.	p=n.s.	p=n.s.

Tab. 7: mittleres Serum-Kreatinin (mg/dl) für beide Gruppen zu festgelegten Zeitpunkten nach NTP

3.2.1.2. Harnstoff-N im Serum

Harnstoff entsteht als Endprodukt des Eiweißstoffwechsels. Die Serumkonzentration ist anders als die des Kreatinins nicht nur vom Glomerulusfiltrat abhängig, sondern auch von der Diurese und der Höhe der Proteinzufuhr mit der Nahrung bzw. dem Eiweißkatabolismus. Sie ist daher nur bedingt zur Abschätzung der Nierenfunktionseinschränkung geeignet, wird aber routinemaßig als Verlaufsparemeter bestimmt. In Abhängigkeit von der täglichen Eiweißzufuhr liegt die Serumkonzentration von Harnstoff-N bei 6-28 mg/dl (Harnstoff-N x 2,14 = Harnstoff). Bei der Datenauswertung zeigten sich auch hier zu keinem Zeitpunkt nach der Transplantation statistisch signifikante Unterschiede zwischen den verglichenen Patientengruppen. Ebenso wenig zeigte sich im Verlauf der Jahre nach NTP ein signifikanter Anstieg der Harnstoff-N-Serumwerte, was auf eine allgemeine Verschlechterung der Transplantatnieren hinweisen könnte (Tab. 8).

Zeit post NTP	3. Mon.	6. Mon.	1. Jahr	3. Jahr	5. Jahr
APKD	32,68 ± 17,91	30,71 ± 19,35	34,47 ± 26,61	33,36 ± 19,97	36,04 ± 33,62
Nicht-APKD	30,07 ± 17,93	27,43 ± 11,71	26,58 ± 11,41	31,75 ± 17,90	33,1 ± 19,16
t-Test	p=n.s.	p=n.s.	p=n.s.	p=n.s.	p=n.s.

Tab. 8: mittlerer Harnstoff-N (mg/dl) im Serum für beide Gruppen zu festgelegten Zeitpunkten nach NTP

3.2.2. Polyglobulie

Eine posttransplantative Polyglobulie wird von verschiedenen Autoren (FRIMAN ET AL. 1990) immer wieder beschrieben. Da die Erythropoetinbestimmung nicht routinemäßig vorgenommen wird, ist die Erhebung dieses Parameters im Rahmen einer solchen Langzeitstudie mit dem Ziel eines möglichst lückenlosen Datenmaterials als ungünstig zu erachten. Daher erfaßten wir das Hämoglobin (g/dl) und den Hämatokrit (%). Als Normwerte galten: Hb 12-17g/dl, Hkt 35-48%. Es fanden sich über die gesamte Untersuchungszeit weder exzessiv erhöhte Werte noch auffällige Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Jedoch ist hierbei nicht berücksichtigt, dass die überwiegende Mehrheit chronisch niereninsuffizienter und dialysepflichtiger Patienten regelmäßig mit Eisen und Erythropoetin substituiert wird, um bei renaler Anämie einen Zielhämoglobinwerte von ca. 11 g/dl bei Hämodialysepatienten mit Shunt zu erreichen. Aus unseren Daten ist nicht ersichtlich, ob die Patienten mit substituiertem Hämoglobin transplantiert wurden. Posttransplantativ ist davon auszugehen, dass das Transplantat

die Erythropoetinproduktion wieder beinahe vollständig übernimmt und der Anteil der Produktion durch die Eigennieren vernachlässigbar wird (Tab. 9).

	Zeit post NTP	3. Mon.	6. Mon.	1. Jahr	3. Jahr	5. Jahr
Hb (g/dl)	APKD	11,37 ± 1,90	12,97 ± 2,05	13,73 ± 2,51	13,44 ± 2,12	13,72 ± 2,80
	Nicht-APKD	11,44 ± 2,03	12,86 ± 1,95	13,87 ± 2,07	13,79 ± 2,11	13,68 ± 2,18
	t-Test	p=n.s.	p=n.s.	p=n.s.	p=n.s.	p=n.s.
Hkt (%)	APKD	33,97 ± 5,51	38,29 ± 7,31	40,56 ± 6,03	39,75 ± 5,84	39,96 ± 8,01
	Nicht-APKD	33,98 ± 6,09	37,83 ± 5,92	40,83 ± 6,49	40,17 ± 6,32	39,5 ± 6,32
	t-Test	p=n.s.	p=n.s.	p=n.s.	p=n.s.	p=n.s.

Tab. 9: mittlerer Hb (g/dl) und Hkt (%) für beide Gruppen zu festgelegten Zeitpunkten nach NTP

3.2.3. Hypertonie

Für 58 der 89 Zystennierenpatienten (65,2%) wurde bereits vor der NTP eine arterielle Hypertonie beschrieben. In der Kontrollgruppe waren 69 Patienten (77,5%) bereits vor der Transplantation betroffen. In beiden Gruppen manifestierte sich bei je 4 Patienten der Bluthochdruck erst nach der Transplantation.

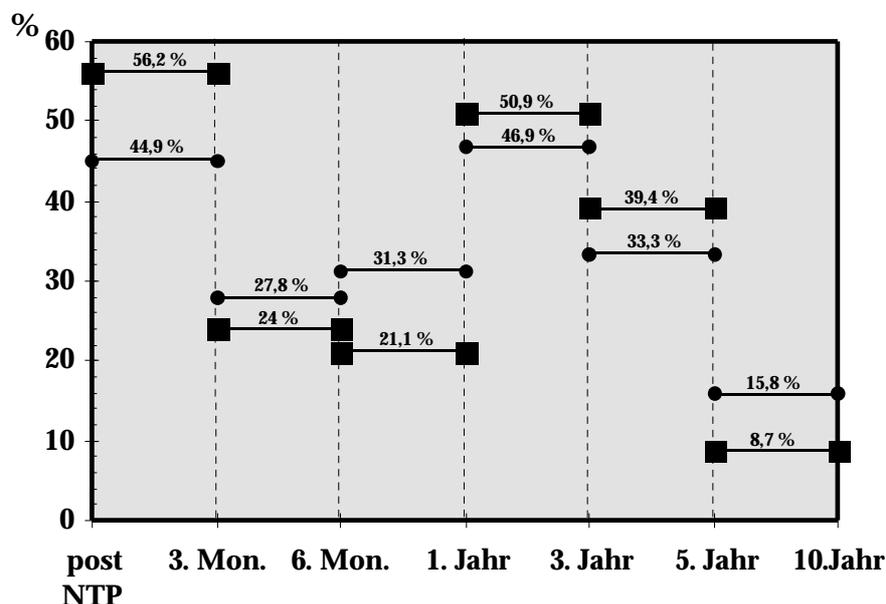
In zahlreichen Studien wird für Zystennierenpatienten im Gegensatz zu anderen nephrologischen Patienten auch nach NTP eine charakteristische Hypertonie beschrieben. Wir erfassten zu den festgelegten Zeitpunkten nach der NTP den arteriellen Mitteldruck. Zudem wurde die Anzahl der zur gleichen Zeit eingenommenen Antihypertensiva registriert, um auszuschließen, dass ein Unterschied in den Druckwerten durch eine höhere Zahl eingenommener Antihypertensiva in einer der beiden Gruppen maskiert wurde. Es konnte zu keinem Zeitpunkt zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied bzgl. des Blutdrucks registriert werden. Ebenso verhielten sich die Werte in beiden Gruppen 3 Monate nach NTP genauso wie 5 Jahre nach NTP (Tab. 10).

Zeit post NTP	APKD	Nicht-APKD	T-Test
3. Mon.	113,7 ± 13,2	112,9 ± 11,3	p=n.s.
Zahl der Antihypertensiva	1,6 ± 1,4	2 ± 1,4	p=n.s.
6. Mon.	115,4 ± 13,3	113,6 ± 17,9	p=n.s.
Zahl der Antihypertensiva	1,9 ± 1,6	2,0 ± 1,4	p=n.s.
1. Jahr	118,8 ± 18,5	114,4 ± 27,7	p=n.s.
Zahl der Antihypertensiva	1,9 ± 1,5	2,0 ± 1,5	p=n.s.
3.Jahr	116,8 ± 14,1	112,8 ± 12,3	p=n.s.
Zahl der Antihypertensiva	2,2 ± 1,5	2,0 ± 1,4	p=n.s.
5.Jahr	111,2 ± 11,2	113,7 ± 11,9	p=n.s.
Zahl der Antihypertensiva	2,4 ± 1,5	1,9 ± 1,5	p=n.s.

Tab. 10: arterieller Mitteldruck (mmHg) und Zahl der eingenommenen Antihypertensiva zu festgelegten Zeitpunkten nach NTP für beide Gruppen

3.2.4. Anzahl der stationären Aufenthalte

Wir erfaßten ausserdem in Abhängigkeit von der Zeit nach der NTP den prozentualen Anteil der Patienten beider Gruppen, die sich mindestens einmal in stationärer Behandlung befanden. Wir registrierten dabei zunächst nur die Tatsache des stationären Aufenthaltes an sich, als Hinweis auf eine Verschlechterung des klinischen Zustandes des Patienten, ohne Berücksichtigung des genauen Anlasses oder der Dauer des Klinikaufenthaltes. Es fiel auf, dass besonders in den ersten drei Monaten nach NTP in beiden Gruppen ein hoher Prozentsatz der Patienten stationär behandelt wurde. Ein zweiter Höhepunkt zeichnet sich für den Zeitraum zwischen dem ersten und dritten Jahr nach NTP ab (Abb. 11).



■ Nicht-APKD-Gruppe
● APKD-Gruppe

Abb. 11: Anteil der Patienten (%), die während der angegebenen Zeiträume min. einmal stationär in Behandlung waren

3.2.5. Akutes Nierenversagen und Rejektionen

36 Patienten der Zystenpatientengruppe (40,5%) erlitten im Verlauf der Beobachtungszeit mindestens ein akutes Nierenversagen (ANV); in der Kontrollgruppe waren es 32 Patienten (36,0%). Das akute Nierenversagen wurde dabei definiert als eine akut auftretende, i.d.R. reversible Niereninsuffizienz mit rückläufiger Urinsekretion und Anstieg der Retentionsparameter.

Mindestens eine akute Abstoßungsreaktion mussten im Laufe der Beobachtungszeit 56 der 89 APKD-Patienten (62,9%) durchmachen, in der Nicht-APKD-Gruppe waren davon 58 Patienten (65,2%) betroffen (χ^2 -Test: $p=n.s.$). Von einer chronischen Rejektion waren hochsignifikant mehr APKD-Patienten betroffen als in der Vergleichsgruppe: 21 Fälle (23,6%) in der APKD-Gruppe versus 10 Kontrollpatienten (11,3%) (χ^2 -Test: $p<0,01$).

Als akute Abstoßungsreaktion im Sinne einer posttransplantativen Komplikation wurden alle Ereignisse innerhalb der ersten 8 Wochen nach NTP definiert, die eine entsprechende Klinik mit z.B. Transplantatschmerzen, Fieber, Oligurie, Hypertonie oder pathologischem Urinsediment boten, und bei denen sich die typischen histopathologischen Merkmale einer interstitiellen oder vaskulären Abstoßung zeigten. Alle Abstoßungsreaktionen, die sich später als 8 Wochen post transplantationem klinisch z.B. durch schleichende Verschlechterung der Transplantatfunktion bemerkbar machten und bei denen die Transplantatbiopsie charakteristische intrarenale Arteriopathien, Glomerulopathien und interstitielle Fibrose zeigte, galten als chronisch.

3.2.6. Transplantatfunktionsverlust (TxFV)

In beiden Gruppen blieb bei jeweils 8 von 89 Transplantierten eine ausreichende Transplantatfunktion vollständig aus, die Patienten blieben chronisch dialysepflichtig. Bei 19 von 81 APKD-Patienten mit positiver Transplantatfunktion (23,5%) kam es im Verlauf der Beobachtungszeit zu einem Funktionsverlust des Transplantates. In der Kontrollgruppe gaben 16 von 81 zunächst gut arbeitenden Transplantatnieren (19,8%) ihre Funktion auf. Die durchschnittliche Funktionsdauer der Transplantate bis zum Funktionsverlust betrug in der APKD-Gruppe 596,7 Tage (ca. 1,6 Jahre) und damit 215,2 Tage (ca. 7,2 Monate) weniger als in der Vergleichsgruppe. In dieser betrug die mittlere Funktionsdauer bis zum Funktionsverlust 811,9 Tage (ca. 2,2 Jahre).

Der Zeitpunkt, zu dem ein Transplantatfunktionsverlust auftrat, differierte deutlich bei beiden Gruppen. Dabei kam es bei den betroffenen Zystennierenpatienten insgesamt früher nach der Transplantation zum Funktionsverlust. Innerhalb des ersten halben Jahres nach NTP hatten sich bereits knapp 50% der 19 Transplantatfunktionsverluste ereignet, während zur gleichen Zeit in der Vergleichsgruppe erst ein Drittel der 16 Funktionsverluste registriert wurde (Tab. 11).

	APKD-Gruppe	Nicht-APKD-Gruppe	
TxFV insgesamt	19 von 81	16 von 81	
TxFV ereignete sich vor Ablauf des:	Anteil der TxFV in APKD-Gruppe	Anteil der TxFV in Nicht-APKD-Gruppe	Differenz
1. Mon. post NTP	21,1 %	18,8 %	- 2,3 %
6. Mon. post NTP	47,4 %	31,3 %	- 16,2 %
1. Jahres post NTP	63,2 %	37,5 %	- 25,7 %
3. Jahres post NTP	84,2 %	68,8 %	- 15,5 %

Tab. 11: Prozentualer Anteil der Transplantatfunktionsverluste (TxFV) für beide Gruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten nach NTP

Die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten, zu den verschiedenen Zeitpunkten nach NTP noch eine positive Transplantatfunktion zu besitzen, wurde mit Hilfe der *Kaplan-Meier-Methode* berechnet (Tab. 12). Mit Hilfe des *Logrank-Tests* konnte gezeigt werden, daß die beobachteten Unterschiede zwischen den Prognosen beider Gruppen nicht statistisch signifikant waren ($p=n.s.$). Die Wahrscheinlichkeitsverteilung ist graphisch nach *Kaplan-Meier* dargestellt (Abb. 13).

Zeit nach NTP	APKD	Nicht-APKD
3. Mon.	85,4	86,5
6. Mon.	81,5	85,8
1. Jahr	78,3	83,6
3. Jahr	68,5	77,9
5. Jahr	66,4	68,6
10. Jahr	62,5	66,0

Tab. 12: Wahrscheinlichkeit einer positiven Transplantatfunktion (%) nach Kaplan-Meier zu verschiedenen Zeitpunkten nach NTP für beide Gruppen

Die Ursachen der Transplantatfunktionverluste stellten sich für die beiden Gruppen wie folgt dar:

APKD:	19	Nicht-APKD:	16
• GN im Transplantat (Tx)	4	• unbeherrschbare Rejektion	7
• venöse Thrombose/ arterielle Embolie im Tx	2	• GN im Tx/Glomerulitis/ Rindennekrose/ Nephrosklerose	4
• Niereninsuffizienz bei chron./ irreversiblen Tubulusschaden	2	• Sepsis	2
• toxischer CsA-Effekt	1		
• <i>Pneumocystis carinii</i> Pneumonie	1		
• Urosepsis	1	• Urosepsis	1
• ohne bioptische Sicherung	8	• ohne bioptische Sicherung	2

3.2.7. Explantationen

In der Gruppe der Zystenpatienten mussten 15 von 89 Transplantatnieren nach Funktionsverlust explantiert werden (16,9%). In der Kontrollgruppe waren es 11 von 89 Transplantatnieren (12,4%) (χ^2 -Test: p=n.s.).

Die Explantation wurde bei 40% der betroffenen APKD-Patienten und bei 45,5% der betroffenen Nicht-APKD-Patienten vor Ablauf des 1. Monats nach der Transplantation durchgeführt. Innerhalb des ersten Jahres nach NTP erfolgten 80% der notwendigen Explantationen in der APKD-Gruppe und 73% der notwendigen Explantationen in der Nicht-APKD-Gruppe.

3.2.8. Wiederaufnahme der Dialyse

Bei 23 von 89 transplantierten Zystennierenpatienten (25,9%) und bei 22 Kontrollpatienten (24,7%) musste die Hämodialyse wieder aufgegriffen werden (χ^2 -Test: p=n.s.).

Dabei musste die maschinelle Nierenersatztherapie in der Gruppe der APKD-Patienten insgesamt etwas früher nach der NTP erneut eingesetzt werden, knapp 48% der betroffenen Zystenpatienten mussten bereits innerhalb der ersten 3 Monate nach der Transplantation wieder hämodialysiert werden. In der Kontrollgruppe nahmen 50% der betroffenen Patienten erst ein halbes Jahr nach NTP wieder an der HD teil (Tab. 13).

Wiederaufnahme der HD vor Ablauf des:	Anteil der APKD-Pat.	Anteil der Nicht-APKD-Pat.	Differenz
1. Mon. post NTP	30,4 %	36,4 %	- 5,9 %
3. Mon. post NTP	47,8 %	45,5 %	+ 2,4 %
6. Mon. post NTP	56,5 %	50 %	+ 6,5 %
1. Jahres post NTP	69,6 %	54,6 %	+ 15,0 %
3. Jahres post NTP	87,0 %	77,3 %	+ 9,7 %

Tab. 13: Prozentualer Anteil der Wiederaufnahme der Hämodialyse (HD) für beide Gruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten nach NTP

3.3. Mortalität

Die Mortalität in der Gruppe der transplantierten Zystennierenpatienten lag bei 18,0%, d.h. 16 von 89 Patienten verstarben. Sie starben im Mittel 21,9 Monate (1,8 Jahre) nach der NTP. 50% der Todesfälle in dieser Gruppe ereigneten sich innerhalb des ersten Jahres nach NTP. 13 der 16 Patienten starben mit funktionstüchtigem Transplantat, 3 mit zum Zeitpunkt des Todes funktionslosem Transplantat.

In der Kontrollgruppe der Nicht-APKD-Patienten lag die Mortalität bei 13,5%, 12 von 89 Patienten verstarben, im Durchschnitt 22,0 Monate (1,8 Jahre) nach NTP. Innerhalb des ersten Jahres nach NTP ereigneten sich bereits 58% der Todesfälle dieser Gruppe. 10 Patienten besaßen zum Zeitpunkt des Versterbens ein funktionstüchtiges Transplantat, 2 Patienten ein funktionsloses.

Für die frühen Todesfälle, d.h. innerhalb des ersten Jahres nach NTP, waren in beiden Gruppen v.a. septische Ereignisse, akute Lungenembolien und andere akute Ereignisse wie paralytischer Ileus oder Hirnblutung verantwortlich. Als Ursachen für die späteren Todesfälle, d.h. mehr als ein Jahr nach NTP, wurden v.a. kardiale Ereignisse und maligne Tumore registriert (Tab. 14).

Todesursachen insgesamt	frühes Versterben (<1J. post NTP)		spätes Versterben (>1J. post NTP)	
	APKD	Nicht-APKD	APKD	Nicht-APKD
insgesamt	8	7	8	5
Sepsis (1)	3	4	0	0
Lungenembolie	2	1	0	0
kardial	2	0	5	2
Malignome (2)	0	0	3	3
andere (3)	1	2	0	0

Tab. 14: primäre Todesursachen für beide Gruppen in Abhängigkeit von der Zeit nach NTP (Anzahl der Betroffenen)

(1) unspezifische Sepsis i.R. einer Tracheobronchitis, i.R. einer CMV-Colitis, i.R. einer Meningoencephalitis, Candidasepsis, (2) infraaurikuläres Plattenepithel-CA, Hirntumor, Mamma-CA, Adeno-CA, Pancoasttumor, Hypopharynx-CA, (3) hypertensive Hirnstammb Blutung, zerebrale Tb-Streuung, paralytischer Ileus

Die Todesursachen und deren Häufigkeit in beiden Gruppen sind in Abb. 12 dargestellt. Auffällig war, dass insgesamt die kardial bedingten Todesfälle in der Gruppe der verstorbenen APKD-Patienten mit 44% deutlich im Vordergrund standen. Auch im Vergleich mit der Kontrollgruppe traten kardiale Todesursachen signifikant häufiger auf. Es handelte sich dabei im einzelnen um Herzstillstand unbekannter Ursache in 4 Fällen, in je einen Fall um hypertensives Herzversagen, Pumpversagen und akute Myokardischämie.

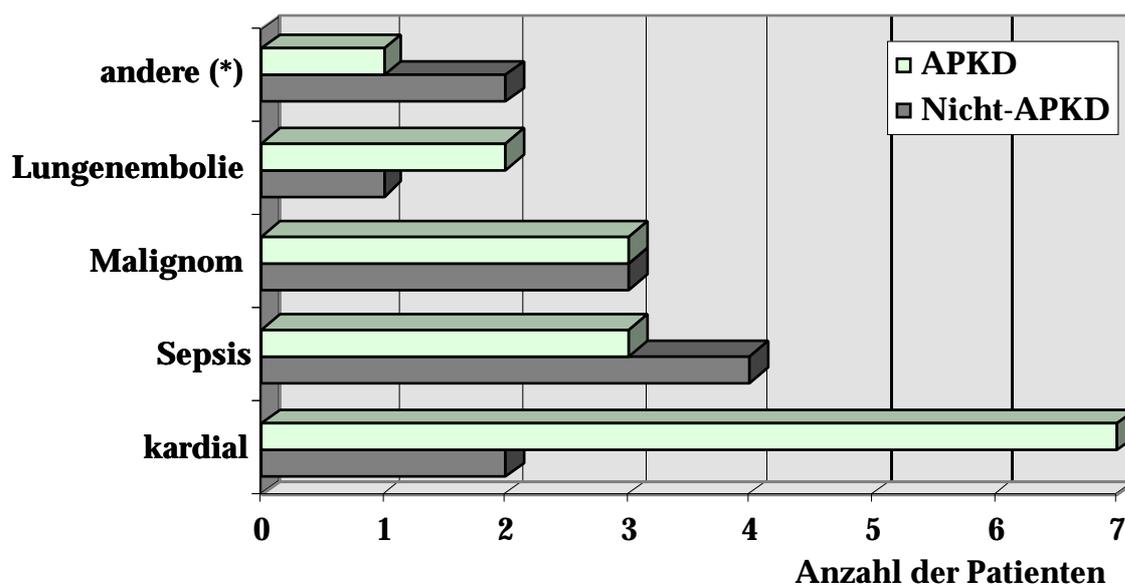


Abb. 12: Todesursachen und deren Häufigkeit in beiden Gruppen
(*) hypertensive Hirnstammb Blutung, cerebrale Tb-Streuung, paralytischer Ileus

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten zu den verschiedenen Zeitpunkten nach NTP wurde für beide Gruppen nach der *Kaplan-Meier-Methode* errechnet (Tab. 15). Mit Hilfe des *Logrank-Tests* konnte gezeigt werden, dass die Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit beider Gruppen nicht statistisch signifikant waren ($p=n.s.$). Die Überlebenszeitverteilung ist graphisch nach *Kaplan-Meier* dargestellt (Abb. 13).

Zeit nach NTP	APKD	Nicht-APKD
3. Mon.	92,1	95,5
6. Mon.	92,0	94,7
1. Jahr	90,6	92,3
3. Jahr	83,6	88,7
5. Jahr	74,7	83,6
10. Jahr	71,1	80,4

Tab. 15: Überlebenswahrscheinlichkeit (%) nach *Kaplan-Meier* zu verschiedenen Zeitpunkten post transplantationem für beide Gruppen

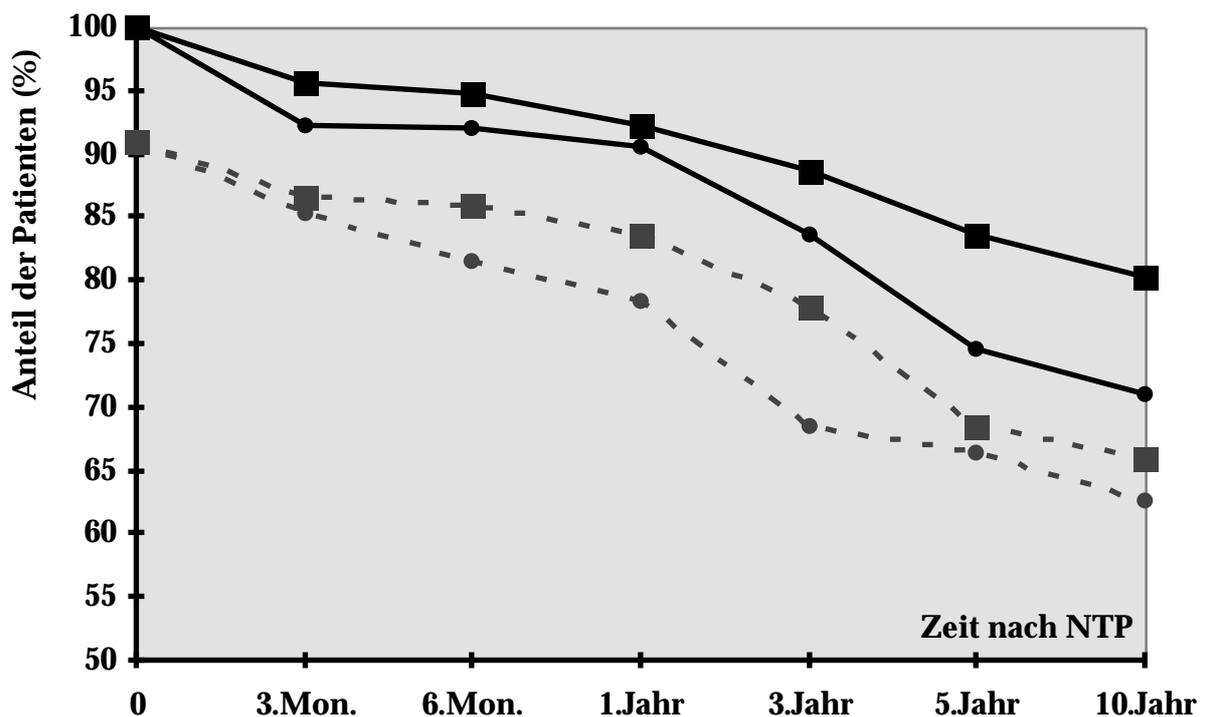


Abb. 13: Prozentualer Anteil lebender Patienten und positiver Transplantatfunktion zu verschiedenen Zeitpunkten nach NTP für beide Gruppen/ nach *Kaplan-Meier*

Legende:

- lebende Nicht-APKD-Patienten
- lebende APKD-Patienten
- ■ - Nicht-APKD-Pat. mit funktionstüchtigem Transplantat
- ● - APKD-Patienten mit funktionstüchtigem Transplantat

3.4. Morbidität

Unter der Vorstellung, dass durch gehäuftes Auftreten von Komplikationen wie Infektionen, Tumore oder andersartige Beteiligung verschiedener Organsysteme die Gesamtprognose des Patienten und des Transplantates beeinflusst wird, erfaßten wir für beide Patientenkollektive die Häufigkeit einzelner Krankheitsbilder mit oder ohne Zusammenhang zu dem Syndrom der APKD.

3.4.1. Harnwegsinfekte

Für alle Transplantierten fiel eine deutlich gesteigerte Inzidenz für Harnwegsinfekte in den ersten 3 Monaten nach NTP auf. Jeweils 27 Patienten (30,3%) waren mindestens einmal betroffen, meist infolge einer Ureterstenose im Bereich der Transplantatanastomose. Differenzen zwischen den zwei verschiedenen Gruppen fielen nicht auf.

3.4.2. Myokardinfarkt

Vier Patienten der APKD-Gruppe sowie 2 Patienten der Kontrollgruppe erlitten bereits vor der Transplantation einen Myokardinfarkt. Ein solches Ereignis registrierten wir nach der NTP für 4 APKD-Patienten (3 Infarkte innerhalb der ersten 3 Monate post NTP, einer vor Ablauf des 3.Jahres post NTP) und für 5 Kontrollpatienten (2 Infarkte <3.Mon. post NTP, 2 Infarkte <3.Jahr post NTP, 1 Infarkt <5.Jahr post NTP).

3.4.3. Klappenvitien

Ermittelt wurde außerdem die Häufigkeit von Klappenvitien, da in der Literatur immer wieder auch eine Assoziation von Mitralvitien, v.a. Mitralinsuffizienz bzw. -prolaps und der APKD beschrieben wird (HOSSACK ET AL. 1988). In unserem Patientengut war der Anteil der APKD-Patienten mit Klappenvitien gegenüber der Kontrollgruppe um 7,8% höher. Die Zahl der Patienten mit einer Mitralinsuffizienz lag mit 14 APKD-Patienten gegenüber 7 der Kontrollgruppe doppelt so hoch (Tab. 16).

	APKD	Nicht-APKD
Gesamtzahl d. Pat. mit Klappenvitien	26 (29,2%)	19 (21,4%)
Mitralinsuffizienz	14	7
Trikuspidalinsuffizienz	3	2
Aortenvitium (*)	9	10
Endokarditis	2	1
Klappenersatz	2	1

Tab. 16:
Anzahl der Patienten beider Gruppen mit Vitien, Endokarditis und Klappenersatz (*) kombiniertes Aortenvitium od. Aortenstenose od. Aorteninsuffizienz

3.4.4. Aneurysmata

In der Gruppe der Zystennierenpatienten wurden in 6 Fällen (5,3%) Aneurysmata großer, herznaher Arterien beschrieben, während in der Kontrollgruppe kein einziger Fall zu finden war. Es handelte sich bei drei APKD-Patienten um ein Leistenaneurysma der Arteria iliaca interna, einmal um ein Bauchaortenaneurysma, in einem Fall um ein Aneurysma der Arteria carotis interna sowie um ein Aneurysma spurium unbekannter Lage.

3.4.5. Benigne und Maligne Tumoren

In beiden Gruppen fanden sich eine Reihe von Patienten mit bereits vor der NTP bekannten sowie nach der Transplantation neu aufgetretenen benignen Tumoren oder Karzinomen (CA). Eine auffällige Häufung wurde in keiner der beiden Gruppen registriert.

Bei **8 APKD-Patienten** fanden sich **maligne Tumore**, 4 davon bereits vor NTP:

vor NTP: 2 Nierenzell-CAs, Plattenepithel-CA im Kopfbereich, Fibrosarkom der Brust

nach NTP: Bronchial-CA, Mamma-CA, Plattenepithel-CA, primär neuroektodermaler Tumor

Bei ebenfalls 8 Patienten der Gruppe traten **benigne Tumore** auf, 5 davon vor NTP:

vor NTP: 2 Adenome der Parathyroidea, Nierenrindenadenom, Meningeom, Sigmaadenom

nach NTP: Prostataadenom, Blasenwandadenom, Morbus Bowen

In der **Kontrollgruppe** fanden sich 7 **maligne Tumore**, 2 davon vor NTP:

vor NTP: Mamma-CA, malignes fibröses Histiocytom

nach NTP: NonHodgkinLymphom im Transplantat, Adeno-CA, Hypopharynx-CA, Nierenzell-CA, Pancoast-Tumor

Bei 12 Patienten dieser Gruppe traten **benigne Tumoren** auf, 4 davon schon vor NTP:

vor NTP: Colonadenom, Cholezystadenom, SD-Adenom, Nierenpapillom

nach NTP: 2 Basaliome, Angiomyolipom im Transplantat, Morbus Bowen, Prostataadenom, Mammafibrom, Osteom, gutartiger Blasentumor.

Außerdem wurde bei 2 Patienten der Kontrollgruppe ein bzw. fünf Jahre nach der Transplantation eine monoklonale Gammopathie diagnostiziert.

3.5. Extrarenale Manifestationen der APKD

Die für die APKD in der Literatur vielfach beschriebenen und charakteristischen extrarenalen Manifestationen in verschiedenen Organsystemen sowie die damit assoziierten Komplikationen fanden sich auch bei den Düsseldorfer APKD-Patienten (Abb. 14).

46,1% der Patienten (41 von 89) zeigten neben Nierenzysten auch multiple Leberzysten, nur bei einer Patientin fanden sich außerdem Milz- und Pankreaszysten (1,1%). In der Kontrollgruppe fanden sich weder Leber- noch Milz- oder Pankreaszysten.

Zu Blutungsereignissen aus Nierenzysten kam es mindestens einmal bei 18 der 89 Patienten (20,2%). Bei sechs der Betroffenen wurde daraufhin eine Zystenoperation durchgeführt (5,3%).

Nur bei einer Zystennierenpatientin wurden Aneurysmata der Hirnbasisgefäße noch vor der Transplantation durch eine spontane Aneurysmaperforation mit intrazerebraler Blutung bekannt. Nach einer erfolgreichen operativen Versorgung der Läsion blieben keinerlei Residuen zurück.

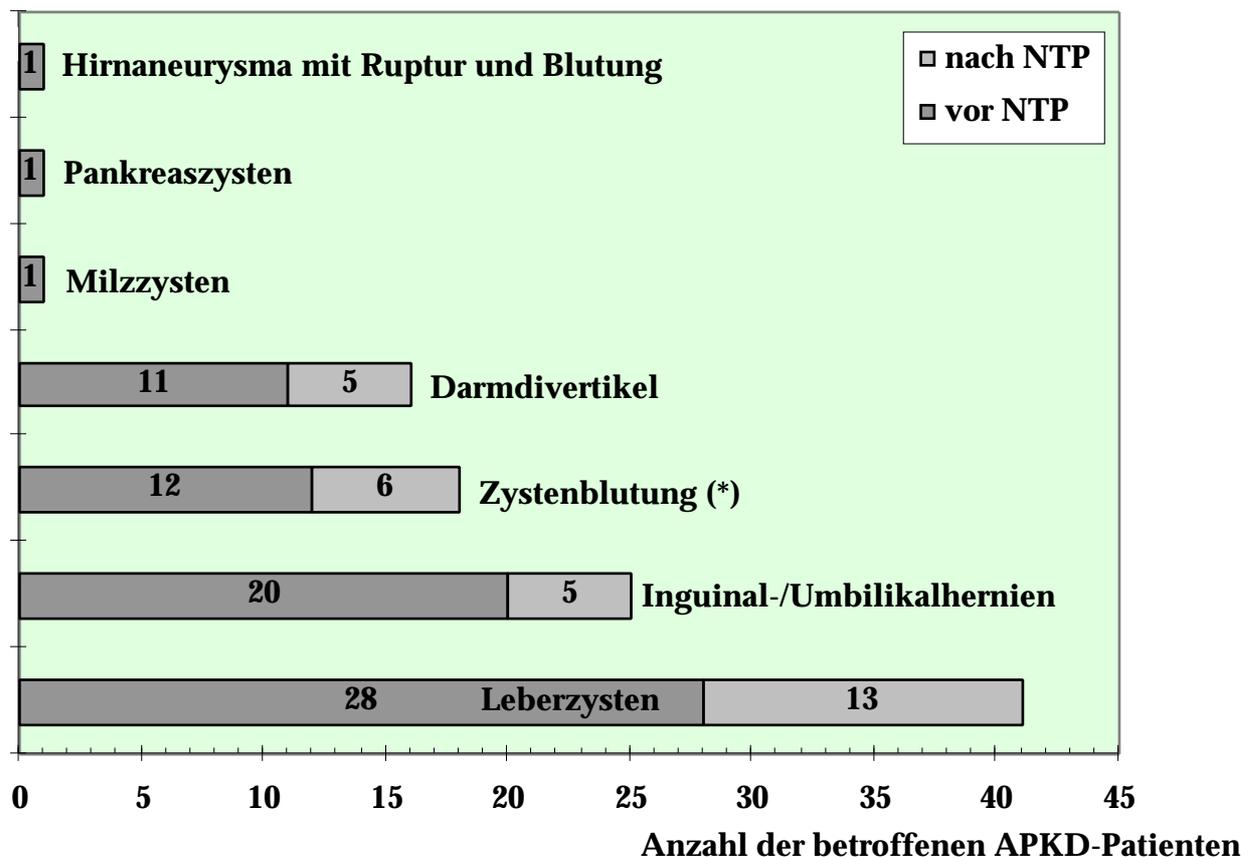


Abb. 14: extrarenale Organmanifestationen der APKD
 (*) min. 1 Blutungsereignis aus Zystennieren

28,1% der 89 APKD-Patienten wiesen anamnestisch mindestens eine Inguinal- oder Umbilikalhernie auf. In der Kontrollgruppe waren es nur knapp 9%.

Dickdarmdivertikel, die im Rahmen der APKD als sehr typisch gelten, kamen bei 16 Patienten (18,0%) vor. Dabei handelte es sich in 6 Fällen um Kolondivertikel, in 10 Fällen um Sigmadivertikel. Unter den 16 Zystenpatienten mit Divertikeln waren 4 Frauen und 12 Männer. In 6 Fällen mit Divertikuloze kam es zu Komplikationen. Dabei kam es bei zwei Patienten mit Kolondivertikeln zu rezidivierenden Divertikulitiden. In vier Fällen trat im Rahmen einer Sigmadivertikuloze eine Sigmaperforation auf, die eine Teilresektion des Darms sowie in 2 Fällen eine Anus-*praeter*-Anlage notwendig machte. Bei einem Patienten kam es nach einer solchen operativen Versorgung zu einer Nahtinsuffizienz, was im weiteren Verlauf eine Operation nach Hartmann unvermeidbar machte. In einem Fall mit bereits vor der Transplantation bekannten Kolondivertikeln und innerhalb des ersten halben Jahres nach NTP rezidivierenden Divertikulitiden wurden ca. 1 Jahr nach NTP außerdem Sigmadivertikel diagnostiziert, die letztlich eine Sigmaresektion zur Folge hatten (Abb. 15).

In der Gruppe der Nicht-Zystenpatienten waren lediglich 5 Patienten mit Divertikeln (5,6%) zu finden, davon 4 mit Sigmadivertikeln und einer mit Kolondivertikeln. Bei zwei Patienten mußte eine Teilresektion vorgenommen werden, dabei erfolgte bei einem Patienten infolge einer Darmperforation eine Anus-*praeter*-Anlage.

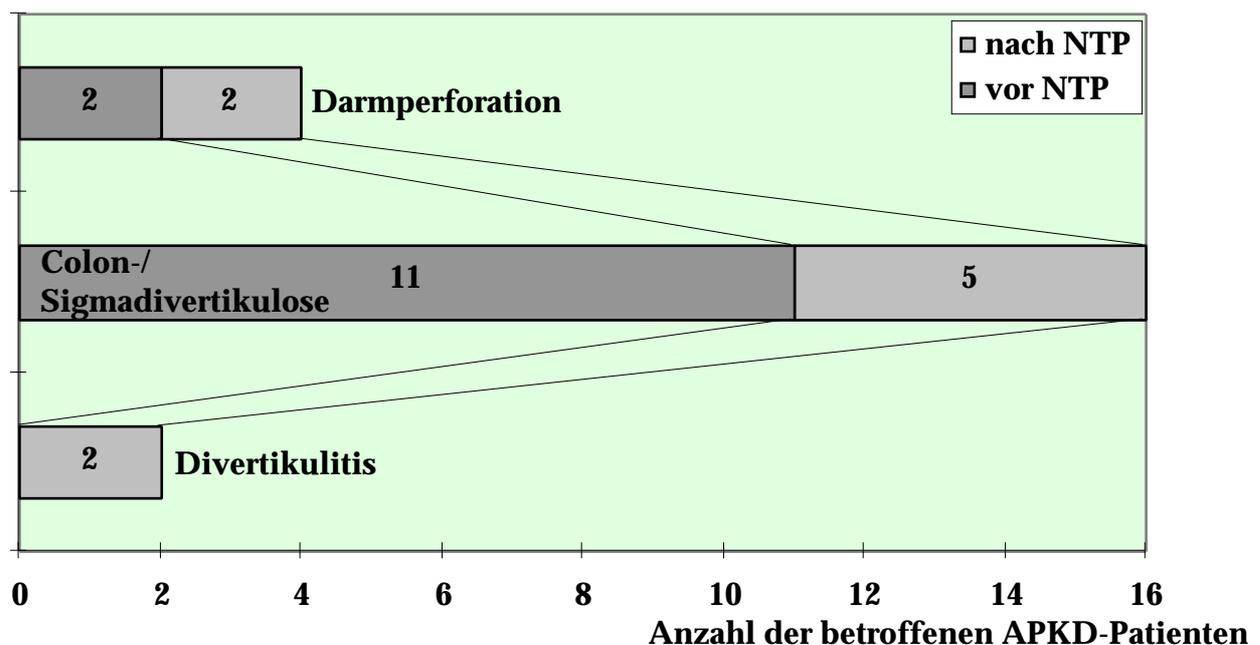


Abb. 15: Komplikationen infolge intestinaler Beteiligung

4. Diskussion

Die Annahme, dass sich aufgrund der renalen und vielfältigen extrarenalen Manifestationen der hereditären adulten polyzystischen Nierendegeneration der post-transplantative Verlauf der Zystennierenpatienten ungünstiger verhalten könnte als der anderer transplantierte Nierenpatienten, soll in dieser Studie diskutiert werden. Dazu wurden zahlreiche laborchemische und klinische Parameter bei 89 transplantierten APKD-Patienten erhoben und mit einer randomisierten Patientengruppe nach dem pair-matched Prinzip verglichen. Dabei interessierten uns v.a. die Häufigkeit und Ursachen für ein Transplantatversagen und die Mortalität der Patienten. Auch die Morbidität sowie Art und Frequenz von postoperativen, syndromassoziierten Komplikationen fand besonderes Augenmerk.

4.1. Charakteristika der Patientengruppe

Wie auch in anderen Studien waren in beiden transplantierten Patientengruppen geringfügig mehr Männer betroffen als Frauen (49 bzw. 55 M./ 40 bzw. 34 F.) (MENDELSSOHN 1988, FITZPATRICK ET AL. 1990, AREND ET AL. 1997, HADIMERI ET AL. 1997).

Das mittlere Alter der APKD-Patienten lag 1996 - dem Zeitpunkt des Studienbeginns - bei $56,5 \pm 8,5$ Jahren und war damit statistisch signifikant höher als das der Nicht-APKD-Patienten ($50,8 \pm 11$ Jahre).

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der APKD lag das Alter der Patienten bei $41,3 \pm 11,2$ Jahren und unterschied sich somit nicht signifikant vom Alter der Kontrollpatienten bei Erstdiagnose der jeweiligen nephrologischen Grunderkrankung ($39,0 \pm 12,0$ Jahre). Damit lag das Alter unserer Patienten bei Diagnose im Mittel um 4 - 6 Jahre höher als das Alter der Patienten in Hadimeris Studie (HADIMERI ET AL. 1997). Dieser beschrieb eine Gruppe von 114 erstmals zwischen 1985 - 93 transplantierte schwedische APKD-Patienten, deren Diagnosealter bei 37 ± 11 Jahren bzw. bei 33 ± 14 Jahren für die Kontrollgruppe lag.

Der Beginn der Dialysetherapie beschreibt den Zeitpunkt der terminalen Niereninsuffizienz der Patienten, der sich hier in der Gruppe der Zystennierenpatienten deutlich später einstellte, was durchaus mit vorliegenden Veröffentlichungen übereinstimmt (PIRSON ET AL. 1996). Das mittlere Alter der APKD-Patienten bei Dialysebeginn lag mit $47,5 \pm 8,1$ Jahren signifikant über dem der Nicht-APKD-Patienten mit $42,0 \pm 11,0$ Jahren. In der Literatur wird das Alter der APKD-Patienten bei Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz (ESRD = end stage renal disease) meist als relativ fortgeschritten

beschrieben im Gegensatz zu anderen Nierenpatienten. Daher wurde früher auch die Transplantation als Alternative zur chronischen Dialysepflicht für solche Patienten als risikoreich eingestuft. In der Studie von Hadimari et al. hingegen waren die Patienten der Untersuchungsgruppen bei Erreichen der ESRD erstens untereinander relativ gleich alt und zweitens mit 51 ± 8 Jahren deutlich älter als in unserer Studie (HADIMARI ET AL. 1997).

Zahlreiche Untersuchungen ergaben, dass die Art und Dauer der prätransplantativen Dialyse keinen Einfluß auf den Langzeiterfolg der Nierentransplantation hat (GORLEN ET AL. 1992, OPELZ 1994, AREND ET AL. 1997). In unseren beiden Gruppen stand wie auch in anderen Studien die Hämodialyse gegenüber z.B. der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse (CAPD) oder der Hämofiltration deutlich im Vordergrund (PIRSON ET AL. 1996). Die Dialysedauer bis zur Transplantation betrug in den Gruppen im Mittel $4,5-4,8 \pm 3,9$ Jahre und lag damit im Vergleich zu anderen Studien relativ hoch (GORLEN ET AL. 1992, HADIMERI ET AL. 1997).

Das mittlere Alter der Düsseldorfer APKD-Patienten bei der Transplantation lag mit $51,9 \pm 8,3$ Jahren etwas über dem in anderen Studien registrierten Alter (FITZPATRICK ET AL. 1990, SINGH ET AL. 1991, FLORIJN ET AL. 1994, AREND ET AL. 1997, HADIMERI ET AL. 1997). Es lag damit signifikant über dem der Nicht-APKD-Patienten, die zum Zeitpunkt der NTP $46,2 \pm 11,0$ Jahre alt waren, was in etwa den Angaben anderer Quellen entspricht. Da aber verschiedene Untersuchungen belegen, dass das Empfängeralter keinen entscheidenden Faktor für den Transplantationserfolg darstellt (GORLEN ET AL. 1992, OPELZ 1994, KNISTPEL ET AL. 1996), kann man den hier beobachteten signifikanten Unterschied zwischen Studien- und Kontrollgruppe bei der endgültigen Analyse der Daten dieser Studie sicher vernachlässigen. Das Spenderalter hingegen scheint ganz wesentlichen Einfluß auf den Erfolg der Transplantation zu haben. So berichten Opelz et al. von einer signifikant schlechteren Funktionsrate nach der Transplantation von Nieren älterer Spender (OPELZ 1994). Dieser Parameter wurde jedoch in unserer Studie nicht erfaßt.

Die prätransplantative bilaterale Nephrektomie gehört nicht mehr zur standardisierten Transplantationsvorbereitung der Zystennierenpatienten, da sich bzgl. der Transplantationserfolge, Patientenüberlebensraten, zystenassoziierten Komplikationen und Blutdruckverhalten keine signifikanten Vor- oder Nachteile ergaben (KLINGEL ET AL. 1993, KNISPPEL ET AL. 1996, PIRSON ET AL. 1996, HADIMERI ET AL. 1997). Mendelssohn et al. berichteten sogar von einigen Fällen mit ausgedehnten, z.T. tödlich verlaufenden Komplikationen nach Nephrektomie wie z.B. postoperative Hypotonien, rezidivierende Blutungen, postoperative Infektionen oder retroperitoneale Abszeßbildungen im Bereich der Operationshöhle (MENDELSSOHN ET AL. 1988).

In unseren Gruppen wurde bei 13 der 89 APKD-Patienten (14,6%) und bei 8 der 89 Kontrollpatienten (8,9%) vor der Transplantation eine Nephrektomie, meist einseitig, durchgeführt. Als Indikationen - auch für Heminephrektomien - galten dabei rezidivierende Zystenblutungen oder -infektionen, therapierefraktäre Hypertonie oder abdomineller Platzmangel bei ausgedehnter Organgröße der Zystenniere.

Bei den insgesamt 178 Transplantierten beider Gruppen wurden 174 Leichennieren (98%) und nur 4 Lebendspenden transplantiert. Hadimeri et al. berichten von einem Anteil von 83% Kadavernierentransplantaten bei 874 Patienten (HADIMERI ET AL. 1997). Opelz betont in seinem Übersichtsartikel noch einmal, dass auch unter der modernen Immunsuppression die Erfolgsrate der Verwandtentransplantation deutlich besser ist als die Transplantation von Leichennieren (OPELZ 1994, PIRSON ET AL. 1996).

Der Einfluß der HLA-Kompatibilität auf das Transplantatüberleben ist vielfach als hochsignifikant beschrieben. Dabei ist die Erfolgsrate um so geringer je größer die Anzahl der unverträglichen HLA-Antigene ist. Bei wiederholter Transplantation steigt der Einfluß des HLA-Musters auf den Erfolg (OPELZ 1994). In unseren beiden Untersuchungsgruppen fand sich ein etwa gleich großer Anteil an Mismatches in den HLA-Klassen 1 (HLA locus A/B) und 2 (HLA locus DR) zwischen Spender und Empfänger, so dass für keine der beiden Gruppen diesbezüglich eine schlechtere Ausgangsbedingung vorlag.

Die Einführung des Cyclosporin A (CsA) in die immunsuppressive Therapie als Basis- und Langzeitpräparat stellte einen großen Fortschritt im Management der Transplantationsmedizin dar. Es blockiert die Aktivierung des IL2-Gens und hemmt die T-Zellproliferation. Die Ergebnisse von Erst-, Zweit- und Dritt-Transplantationen unter CsA-Therapie wurden als hochsignifikant besser beschrieben (OPELZ 1994). Pirson et al. bezifferten einen Anstieg der 3-Jahres-Überlebensrate (3-JÜR) um 13-24% sowie einen Anstieg der 3-Jahres-Transplantat-Überlebensrate (JRÜR) um 22-30% (PIRSON ET AL. 1996). Ein-Jahr-Transplantatüberlebensraten von 90-95% sind keine Ausnahmen mehr. Vor 1983 wurde im allgemeinen mit einer Kombination aus Azathioprin (AZA) und Steroiden therapiert, seit 1983 mit CsA und Steroiden. Seither wurden keine signifikanten Unterschiede mehr im Transplantationsverlust und im Sterberisiko der Patienten in Abhängigkeit von der Art der Immunsuppression beobachtet (FLORIJN ET AL. 1994, AREND ET AL. 1997).

In Düsseldorf wurde überwiegend mit der klassischen Trippeltherapie gearbeitet: ca. 75% Patienten wurden mit CsA, AZA und Prednison immunsupprimiert. Eine Zweifachkombination aus CsA und AZA erhielten ca. 23% der Patienten, v.a. Patienten, die von Juni 1986 bis Februar 1988 sowie von Juni 1995 bis September 1996 transplantiert

wurden. In wenigen Einzelfällen wurde in beiden Gruppen mit Kombinationen von CsA, AZA, OKT 3 (monoklonale Antikörper), FK 506 (Makrolid-Lakton) oder Antilymphozytenglobulin (ALG - polyklonale Immunglobuline) behandelt (POMER 1994).

Es kann zusammenfassend gesagt werden, dass die Gruppe der Patienten mit Polyzystischer Nierendegeneration und die randomisierte Kontrollgruppe in einer ganzen Reihe von Faktoren, die den Erfolg einer Transplantation und das Überleben der Patienten nach der Transplantation beeinflussen, keine wesentlichen oder signifikanten Unterschiede boten. Damit liegt insgesamt eine günstige Ausgangssituation vor, die eine Vergleichsanalyse der beiden Kollektive ohne Gefahr grober, systematischer Fehler zuläßt.

4.2. Transplantatfunktion

Beim Vergleich der renalen Funktionsparameter Serumkreatinin und Serumharnstoff zeigten sich über die Beobachtungsdauer von 11 Jahren keine entscheidenden Einbußen oder signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven (Tab. 7/ 8).

In der APKD-Gruppe waren von 81 Patienten mit zunächst guter Transplantatfunktion 23,5% im Verlauf von einem Transplantatfunktionsverlust betroffen. In der Kontrollgruppe waren es 19,8%. Es lag somit kein signifikanter Unterschied vor (χ^2 -Test, $p=n.s.$). Die Hälfte der Transplantatfunktionsverluste in der APKD-Gruppe ereignete sich im ersten halben Jahr nach NTP und damit etwas früher als in der Vergleichsgruppe. Die mittlere Dauer bis zum Funktionsverlust lag in der Nicht-APKD-Gruppe mit 2,2 Jahren um 7,2 Monate über der in der APKD-Gruppe. Eine eindeutige Erklärung ließ sich dafür nicht finden.

Bei der Analyse der Transplantatüberlebensraten (TÜR) zeigten sich somit zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tab. 12, Abb. 12), was den Aussagen vieler Autoren entspricht (MENDELSON 1988, FITZPATRICK ET AL. 1990, SINGH ET AL. 1991, GORLEN ET AL. 1992, FLORIJN ET AL. 1994, ZEIER ET AL. 1996, PRISON ET AL. 1996, AREND ET AL. 1997, HADIMERI ET AL. 1997):

die 1-JTÜR lag bei 78% (APKD-Pat.) bzw. 84% (Nicht-APKD),

die 5-JTÜR lag bei 66% (APKD-Pat.) bzw. 69% (Nicht-APKD),

die 10-JTÜR lag bei 63% (APKD-Pat.) bzw. bei 66% (Nicht-APKD).

Unsere Ergebnisse stimmten genau mit den Angaben anderer Autoren überein. Opelz et al. beschrieben die 5-Jahres-Transplantatfunktionsrate für 26 verschiedene nephrologische Erkrankungen und nannten für die Gruppe der Polyzystischen Nierenerkrankungen eine 5-Jahres-Funktionsrate von 67% (OPELZ ET AL. 1994). Knispel

et al. untersuchten 47 APKD-Patienten und kamen auf eine 1-JTÜR von 76,6% versus 63,9% in der Kontrollgruppe und eine 5-JTÜR von 68% versus 56,3% (KNISPEL ET AL. 1996).

Von einem akuten Nierenversagen im Verlauf der Beobachtungszeit waren 36 Zystennierenpatienten (40,5%) versus 32 Patienten der Kontrollgruppe (36%) betroffen (χ^2 -Test, $p=n.s.$).

Mindestens eine akute Abstoßungsreaktion ereignete sich im Laufe der Beobachtungszeit bei 56 der 89 APKD-Patienten (63%). In der Nicht-APKD-Gruppe waren 58 Patienten (65,2%) betroffen (χ^2 -Test, $p=n.s.$).

Von einer chronischen Rejektion wurde in 21 APKD-Fällen (23,6%) gesprochen sowie in nur 10 Nicht-APKD-Fällen (11,3%), (χ^2 -Test, $p<0,05$). Eine eindeutige Erklärung dafür fand sich bisher nicht. Welchen Einfluß z.B. die Ischämiezeit letztlich auf das akute Nierenversagen oder eine Abstoßungsreaktion hat, ist oft unklar, da eine Reihe ebenso wichtiger Punkte bzgl. der Transplantatqualität wie z.B. die Spendersituation - hypovolämischer Schock oder ähnliches - meist unbekannt bleiben.

Von einer Transplantatexplantation waren 16,9% der transplantierten APKD-Patienten und 12,4 % der Nicht-APKD-Patienten betroffen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen lag somit nicht vor (χ^2 -Test: $p=n.s.$).

Auch der Anteil der Patienten, bei denen die Hämodialyse wieder aufgegriffen werden musste, war für beide Gruppen nicht signifikant verschieden: es handelte sich um 25,8% der APKD-Patienten und 24,7% der Nicht-APKD-Patienten (χ^2 -Test: $p=n.s.$).

Der Anteil der Hospitalisationen von Patienten als Hinweis auf die Verschlechterung des klinischen Zustandes wurde von verschiedenen Autoren analysiert (GORLEN ET AL. 1992). Christophe et al. stellten für die Gesamtzahl der Klinikaufenthalte und die Dauer der Aufenthalte in Tagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Patientengruppen fest (CHRISTOPHE ET AL. 1996). Zu der gleichen Erkenntnis kamen Singh et al. und sprachen von durchschnittlich 10,9 Krankenhaus-Tagen/Patient/Jahr (SINGH ET AL. 1991). Der Anteil unserer Patienten, die mindestens einmal stationär behandelt werden mussten, zeigte für beide Gruppen einen Höhepunkt in den ersten drei Monaten nach NTP (45% der APKD-Pat., 56% der Nicht-APKD-Pat.) sowie für den Zeitraum zwischen dem 1.-3. Jahr nach NTP (47% der APKD-Pat. und 51% Nicht-APKD-Pat.) (Abb.11).

4.3. Mortalität

Die Mortalität in der Gruppe der transplantierten Zystennierenpatienten lag bei insgesamt 18%, in der Kontrollgruppe bei 13,5% (χ^2 -Test: p=n.s.). Hadimeri et al. berichteten für 114 transplantierte APKD-Patienten eine Mortalität von 22% (HADIMERI ET AL. 1997). Die betroffenen Patienten beider Gruppen starben im Mittel 1,8 Jahre nach der Transplantation, 50-60% der Todesfälle ereigneten sich innerhalb des ersten Jahres nach NTP. 13 der 16 APKD-Patienten und 10 der 12 betroffenen Nicht-APKD-Patienten starben mit funktionstüchtigem Transplantat.

Die beobachteten Überlebensraten (ÜR) der Patienten dieser Studie lagen jedoch deutlich über den in der Literatur zu findenden Angaben:

die 1-JÜR lag bei 91% für APKD- und bei 92% für die Kontrollpatienten,

die 5-JÜR lag bei 74,7% für APKD- und bei 83,6% für die Kontrollpatienten.

Pirson et al. sprachen in ihrer Studie mit 2x106 transplantierten Patienten von einer 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) von 64,8% für APKD-Patienten und 66,1% für Kontrollpatienten (PIRSON ET AL. 1996).

Während Gorlen et al. für 69 transplantierte Patienten von einer 10-JÜR von 55% ausgingen und noch darüber hinaus Zahlen präsentierten, wie eine 15-JÜR von 50% und 20-JÜR von 44%, lag die 10-JÜR in unserer APKD-Gruppe bei 71%, die der Kontrollgruppe bei 80% (GORLEN ET AL. 1992).

Insgesamt fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit unserer beiden Patientengruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten nach NTP (Tab. 15, Abb. 11), was den Erkenntnissen anderer Autoren entspricht (MENDELSSOHN 1988, FITZPATRICK ET AL. 1990, SINGH ET AL. 1991, GORLEN ET AL. 1992, ZEIER ET AL. 1996, PIRSON ET AL. 1996, AREND ET AL. 1997, HADIMERI ET AL. 1997). Eine Stabilisierung der Sterberate nach 5 Jahren (GORLEN ET AL. 1992) oder eine jährliche Sterberate von 3% (FRISK ET AL. 1987) konnten jedoch mit unseren Ergebnissen nicht nachvollzogen werden.

Die Literaturangaben über die Häufigkeitsverteilung von Todesursachen variieren etwas, v.a. in der Frage nach der an erster Stelle stehenden Ursache: kardiale Ereignisse oder Infektionen.

Singh und Gorlen z.B. beschrieben Infektionen als Haupttodesursache (30%) und kardiovaskuläres Geschehen (18%) als zweithäufigste (SINGH ET AL. 1991, GORLEN ET AL. 1992, PIRSON ET AL. 1996). Fick et al. hingegen beobachteten in ihrer Studie etwas neueren Datums in einer Gruppe von 129 verstorbenen APKD-Patienten als primäre Todesursache kardiale Ereignisse (36%) und erst an zweiter Stelle Infektionen (24%), d.h. Sepsis und APKD-assoziierte Infektionen. Neurologisch bedingte Ursachen in Form von rupturiertem Hirnaneurysma (6%), hypertensiver Hirnblutung (5%) und zerebraler Ischämie (1%) wurden ebenfalls beschrieben (MENDELSSOHN ET AL. 1988, FICK ET AL. 1995, ZEIER ET AL. 1996).

Andere Autoren wie Fitzpatrick und Arend unterschieden zwischen frühen Todesursachen, die Todesfälle innerhalb des ersten Jahres post NTP bedingen, und späten. Dabei verantworten überwiegend Infektionen die sog. frühen Todesfälle und kardiale bzw. kardiovaskuläre Ereignisse und Malignitäten die späten (FITZPATRICK ET AL. 1991, AREND ET AL. 1997). Fitzpatrick et al. betonten dabei, dass keine der Todesursachen in der APKD-Gruppe überrepräsentiert war.

Auch wir unterschieden in unserer Studie zwischen frühen und späten Todesursachen. Für frühe Todesfälle, die sich innerhalb des ersten Jahres nach NTP ereigneten, standen in beiden Gruppen eindeutig Infektionen bzw. septische Ereignisse an der Spitze. Spätere Todesfälle waren überwiegend kardial bedingt, gefolgt von Malignomkrankungen (Tab. 14).

In unserer Zystenpatientengruppe standen die kardial bedingten Todesfälle mit einem Anteil von 44% (7 von 16) auch im Vergleich mit 17% der Kontrollgruppe (2 von 12) insgesamt deutlich im Vordergrund. Es handelte sich dabei im einzelnen um Herzstillstand unbekannter Ursache in 4 Fällen, in je einem Fall um hypertensives Herzversagen, Pumpversagen und akute Myokardischämie. Eine eindeutige Erklärung konnte hier noch nicht gefunden werden.

Li Kim Wa et al. wiesen in ihrem Artikel ebenfalls auf das gesteigerte Risiko für APKD-Patienten hin, an einem kardiovaskulär bedingten Tod zu versterben. Sie diskutierten in diesem Zusammenhang die Wichtigkeit der ambulanten 24h-Blutdruckkontrolle, um sogenannte "non-dipper" rechtzeitig zu erkennen und die möglichen Folgen einer nächtlichen Hypertonie besser vermeiden zu können (LI KAM WA ET AL. 1997). Es wird allgemein posttransplantativ eine antihypertensive Einstellung mit ACE-Hemmern empfohlen, um ein Fortschreiten der Intimaproliferation auch der Transplantatgefäße zu vermindern und damit einer vaskulär bedingten Rejektion entgegenzuwirken.

Für Zystennierenpatienten unter chronischer Hämodialysetherapie postulieren Ritz et al. sowie Zeier et al. bessere Überlebensraten gegenüber anderen chronisch Nierenkranken bei gleichem kardiovaskulärem Risikoprofil. Beide betonen, dass der durchschnittlich höhere Hämoglobinwert der APKD-Patienten - im Gegensatz zu der unter Niereninsuffizienten weit verbreiteten renalen Anämie - in gewissem Umfang einem ischämiebedingten Herztod protektiv entgegenwirkt. Die lange gut erhaltene endogene Erythropoetinproduktion bei APKD-Kranken scheint sich positiv auf die unter Urämie noch reduzierte kardiale Ischämietoleranz auszuwirken (RITZ ET AL. 1994, ZEIER ET AL. 1996). Wizemann et al. konnten eindeutig einen Rückgang der belastungsabhängigen myokardialen Ischämiezeichen bei Dialysepatienten mit positiv nachgewiesener koronarer Herzkrankheit unter dem Einfluß von Erythropoetin - z.B. substituiert an der Dialyse - nachweisen (WIZEMANN ET AL. 1992).

4.4. Morbidität

Je nach Autor wird für Zystennierenpatienten eine charakteristische arterielle Hypertonie mit einer Häufigkeit von 50-75% beschrieben (GABOW ET AL. 1990, CHAPMAN ET AL. 1990 UND 1991, GONZALO ET AL. 1996, PARFEY ET AL. 1995, HOSSACK ET AL. 1988). Bei unserem Patientengut lag die Prävalenz bei 69,7% (62 der 89 Pat.). Gleichzeitig waren aber auch 73 der 89 Kontrollpatienten (82%) betroffen. Damit lag bemerkenswerterweise kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven vor (χ^2 -Test, $p=n.s.$), wobei die Anzahl der eingenommenen Antihypertensiva berücksichtigt wurde, um einen maskierenden Effekt durch eine höhere Zahl eingenommener Präparate in einer der beiden Gruppen auszuschließen (Tab. 10). Gabow et al. gaben dabei arterielle Mitteldruckwerte von $105-112 \pm 2$ mmHg an (GABOW ET AL. 1990). In der Düsseldorfer Patientengruppe fand sich ein deutlich höherer arterieller Mitteldruck von $111 \pm 11 - 119 \pm 19$ mmHg. Auch die Anzahl der eingenommenen Antihypertensiva war durchaus mit den Angaben anderer Autoren zu vergleichen (HADIMERI ET AL. 1997).

Dass die Hypertonie einen ganz entscheidenden Einfluss auf die Verschlechterung der Nierenfunktion hat und damit auf die Geschwindigkeit der Progression der Polyzystischen Nierendegeneration, ist mittlerweile unumstritten (GONZALO ET AL. 1996).

Die zerebrale Massenblutung als Folge einer unzureichend diagnostizierten und therapierten Hypertonie wird nicht nur für Zystennierenpatienten vielfach beschrieben (RYU 1990). In unserem Patientengut waren 4 von 89 APKD-Patienten (4,5%) betroffen, in einem Fall mit Todesfolge; in der Kontrollgruppe war kein Patient betroffen.

Eine Assoziation von Klappenvitien und APKD findet vielfach in der Literatur Erwähnung. Autoren wie Hossack et al. und Timio et al. registrierten für 163 bzw. 228 Patienten im Vergleich mit unbeeinträchtigten APKD-Familienmitgliedern und Kontrollpatienten ein statistisch signifikant gehäuftes Vorkommen von Mitral- und Trikuspidalklappenprolaps sowie Mitral-, Aorten- und Trikuspidalinsuffizienz. Dabei beschrieben sie eine Prävalenz für Mitralklappenprolaps von 26% in der APKD-Gruppe gegenüber 2% in der Kontrollgruppe, für Mitralinsuffizienz von 31% gegenüber 8% und für den Trikuspidalprolaps von bis zu 6% gegenüber 1% (HOSSACK ET AL. 1988, TIMIO ET AL. 1992).

In unserem Patientengut lag der Anteil der APKD-Patienten mit Klappenvitien bei 29,2% (26 von 89 Pat.), in der Kontrollgruppe bei 21,3% (19 von 89 Pat.) (χ^2 -Test, $p=n.s.$). Die Zahl der Patienten mit einer Mitralinsuffizienz war mit 14 APKD-Patienten (15,7%) gegenüber 7 der Kontrollgruppe (7,9%) doppelt so hoch und damit signifikant unterschiedlich (χ^2 -Test, $p<0,05$). Die genaue Zahl der Mitralprolapses in beiden Gruppen wurde in dieser Studie nicht registriert. Das Auftreten von Trikuspidalinsuffizienz blieb

ohne gruppenspezifische Auffälligkeiten, 3 APKD- und 2 Nicht-APKD-Patienten waren betroffen.

Eine pathogenetische Erklärung für die gehäufte Assoziation mit Klappenvitien ist bisher nicht eindeutig gefunden. Die Arbeitsgruppe um Ong et al. konnten jedoch einen positive Nachweis von Polycystin im Endothel der Herzklappen erbringen (ONG ET AL. 1999). Im Myokard von Feten und Kindern konnte Polycystin ebenfalls nachgewiesen werden (PEERONE ET AL. 1995, LEIER ET AL. 1984).

Das Auftreten von Myokardinfarkten wird in einigen Studien diskutiert. Für eine Gruppe von 50 dialysepflichtigen APKD-Patienten beschreiben Christophe et al. eine Prävalenz für Infarkte von 10% (CHRISTOPHE ET AL. 1996). Fitzpatrick et al. beobachteten über 23 Jahre bei 6 von 54 APKD-Patienten (Prävalenz: 11,1%), und 11 von 107 Kontrollpatienten (Prävalenz: 10,3%) einen Myokardinfarkt (FITZPATRICK ET AL. 1990).

In unserer Studie lag die Prävalenz für Myokardinfarkte in der Gruppe der APKD-Patienten bei 9,0% (je 4 Infarkte vor/ nach NTP) und in der Kontrollgruppe bei 7,9% (2 Infarkte vor NTP, 5 nach NTP). Prävalenzen ohne signifikante Differenzen diesbezüglich stellten auch Pirson et al. in ihrer Studie mit insgesamt 212 Transplantierten fest (PIRSON ET AL. 1996).

Wiederholt wird in der Literatur auch eine Assoziation von Bauchaortenaneurysmata und APKD beschrieben, wobei ursächlich der Hypertonus wie auch zugrundeliegende Gewebeanomalien diskutiert werden (CHAPMAN ET AL. 1980, MONTOLIU ET AL. 1980, VANMAELE ET AL. 1995). Aber ebenso ein positiver Nachweis von Polycystin in Myozyten könnte die Gefäßbeteiligung erklären. In unserem Patientengut fanden sich 6 Patienten mit Aneurysmata großer, herznaher Arterien, in der Kontrollgruppe kein einziger Fall. Es handelte sich dabei bei drei Patienten um ein Leistenaneurysma der A. iliaca interna und in je einem Fall um ein Bauchaortenaneurysma, ein Aneurysma der A. carotis interna sowie um ein Aneurysma spurium unbekannter Lage. Auch Seltenheiten wie ein im Durchmesser 8 cm großes Milzarterienaneurysma werden zuweilen beschrieben (KANAGASUNDARAM ET AL. 1999).

Für alle Transplantierten fiel eine deutlich gesteigerte Inzidenz für Harnwegsinfekte in der ersten 3 Monaten nach NTP auf. Jeweils 27 Patienten (30,3%) waren mindestens einmal betroffen, meist infolge einer Ureterstenose im Bereich der Transplantatanastomose. Das entspricht der langjährigen Erkenntnis, dass posttransplantative Infektionen der Harnwege mit einer Inzidenz von bis zu 61% zu den häufigsten Komplikationen gehören, die z.B. im Rahmen eines Harnaufstaus mit Bildung einer Hydronephrose eine Gefahr für das Transplantat darstellen können (KRIEGER ET AL. 1977). Hadimeri et al. hingegen registrierten unter ihren 114 transplantierten APKD-Patienten in 8 Jahren Beobachtungszeit keine gesteigerte Inzidenz an Harnwegsinfektionen (HADIMERI ET AL. 1997).

Das Nierenzellkarzinom ist bei Zystennierenpatienten selten und wird lediglich in Einzelfällen beschrieben (OE ET AL. 1980, LEE ET AL. 1987, FITZPATRICK ET AL. 1990, CHRISTOPHE ET AL. 1996, KEITH ET AL. 1994). Das Risiko gilt allgemein als nicht erhöht (ZEIER ET AL. 1996, RITZ ET AL. 1994). Singh et al. beobachteten über 14 Jahre bei 60 Patienten unter Nierenersatztherapie in 10 Fällen Neoplasien, was einer Prävalenz von 16,7% entspricht (SINGH ET AL. 1991). Kliem et al. berichten von 2372 Transplantierten, von denen 154 (6,5%) maligne Tumore entwickelten, 12 von diesen (0,5% der Gesamtpopulation) Nierenzellkarzinome in einer nativen Niere. Dabei waren v.a. Patienten mit sogenannten erworbenen Nierenzysten (ACKD = acquired cystic kidney disease) im Rahmen einer langandauernden Niereninsuffizienz betroffen. Eine Erklärung hierfür ließ sich bisher nicht finden. Das posttransplantative immunsuppressive Regim wurde dabei ursächlich eher ausgeschlossen (KLIEM ET AL. 1997), im Tierversuch ließen sich neoplastische Veränderungen chemisch induzieren (ITO ET AL. 1998). Die Diagnostik in diesem Zusammenhang ist meist schwierig, da die Größe der Nieren und die zahlreichen Zysten den sonographischen Nachweis erschweren und Symptome maskiert werden (Makrohämaturie als Symptom einer schmerzfreien Zystenruptur oder infolge eines Tumoreinbruchs in das Nierenbecken-Kelch-System). Aber auch Raritäten wie z.B. Zystadenokarzinome des Pankreas in Assoziation mit APKD werden beschrieben (NIV ET AL. 1997).

In unseren beiden Gruppen fanden sich einige Patienten mit bereits vor der NTP bekannten sowie nach der Transplantation neu aufgetretenen benignen und malignen Tumoren. Karzinome traten bei 8 APKD-Patienten auf, 4 davon bereits vor (2 Pat. mit Nierenzell-CA), 4 nach NTP. In der Kontrollgruppe fanden sich 7 Malignome, 2 davon vor und 4 nach NTP (1 Pat. mit Nierenzell-CA).

Während man in den 70er Jahren noch davon ausging, dass ein erhöhtes Risiko für Lymphome nach NTP für den Transplantatempfänger bestand (HOOVER ET AL. 1973), konnte sich diese Vermutung in neuerer Zeit nicht mehr bestätigen. Fitzpatrick et al. registrierten jedoch in ihrer Studie bei 2 von 54 APKD-Patienten und bei einem von 107 der Kontrollgruppe eine monoklonale Gammopathie (FITZPATRICK ET AL. 1990). Gleiches wurde bei 2 Patienten unserer Kontrollgruppe ein bzw. fünf Jahre nach der Transplantation diagnostiziert.

4.5. Extrarenale Manifestationen der APKD

Die Angaben zur Häufigkeit von Leberzysten im Rahmen des Syndroms variieren je nach Autor zwischen 29-75% (MILUTINOVIC ET AL. 1980, HIGASHIHARA ET AL. 1992, ITAI ET AL. 1995, FICK ET AL. 1995). 46,1% unserer APKD-Patienten zeigten multiple Leberzysten. Die Zysten scheinen nicht zwangsläufig zu einer Beeinträchtigung der Leberfunktion zu führen (TELENTI ET AL. 1990, LEVINE ET AL. 1985). Infektionen derselben werden selten beschrieben (MENDELSSOHN ET AL. 1988, FITZPATRICK ET AL. 1990, PIRSON ET AL. 1996).

Nur bei einer Patientin unserer Patientengruppe fanden sich sonographisch gesicherte Milz- und Pankreaszysten (1,1%). Damit blieb der Anteil deutlich unter dem in der Literatur genannten. Für Pankreaszysten wird je nach Autor eine Prävalenz von 7,1-16,7% beschrieben (HIGASHIHARA ET AL. 1992, TORRA ET AL. 1997, HA ET AL. 1997), für Milzzysten eine Häufigkeit von 5-6,7% (KLINGEL ET AL. UND HA ET AL. 1997).

In der Kontrollgruppe fanden sich weder Leber- noch Milz- oder Pankreaszysten.

Die Assoziation von intrakraniellen Aneurysmata und APKD und damit ein gesteigertes Risiko für eine Subarachnoidalblutung infolge Aneurysmaperforation ist mittlerweile in vielen Studien bestätigt (CHAPMAN ET AL. 1992, HIGASHIHARA ET AL. 1992, SCHIEVINK ET AL. 1992). Einige neueren Datums gehen sogar von einer Prävalenz von über 13% aus (IDA ET AL. 1998). Die Gefahr für zerebrale Hämorrhagien wird noch durch die häufig hinzukommende Hypertonie gesteigert.

In unserer Studie wurden nur bei einer Patientin Aneurysmata der Hirnbasisgefäße noch vor der Transplantation durch eine spontane Aneurysmaperforation mit intrazerebraler Blutung bekannt.

Der Nutzen von Sceningverfahren zur Frühdiagnose von zerebralen Aneurysmata wie z.B. der Magnetresonanz-Angiographie (MRA) bei asymptomatischen APKD-Patienten wird immer wieder kontrovers diskutiert (LEVEY ET AL. 1983, FEHLINGS ET AL. 1991, WAKABAYASHI ET AL. 1983, HUSTEN ET AL. 1993 AND 1996, IDA ET AL. 1998, SCHIEWING ET AL. 1998). Wie in vielen anderen Zentren auch (PIRSON ET AL. 1996, GABOW ET AL. 1996) werden derzeit in Düsseldorf betroffene Patienten auch prätransplantativ nicht auf Hirngefäßanomalien gescreent, außer wenn sich klinisch der dringende Verdacht darstellt.

Die auffällige Polyglobulie transplantierte Patienten wird zuweilen als Folge einer hohen, unkontrollierten Erythropoetinproduktion der Restnieren beschrieben. In der Diskussion um die Ursachen für periphere, kardiale oder zerebrale Thrombembolien nach Transplantation wird sie oft mitberücksichtigt (FRIMAN ET AL. 1990, RITZ ET AL. 1994,

HADIMERI ET AL. 1997). In unseren Patientengruppen blieben die entsprechenden Laborparameter jedoch unauffällig (Tab. 9).

25 unserer 89 APKD-Patienten (28,1%) wiesen anamnestisch mindestens eine Inguinal- oder Umbilikalhernie auf. In der Kontrollgruppe waren es nur 8 Patienten (9%). Damit entsprechen unsere Ergebnisse der Aussage vieler Autoren, dass der Anteil der APKD-Patienten mit Inguinalhernien signifikant höher ist als in Vergleichskollektiven. Die Angaben zu den Prävalenzen bei Zystennierenpatienten variieren jedoch enorm von 3,3-45% (HA ET AL. 1997, HADIMERI ET AL. 1997, MORRIS-STIFF ET AL. 1997).

Dickdarmdivertikel wurden bei 16 von 89 APKD-Patienten (18,0%) diagnostiziert. Die Prävalenz lag damit deutlich unter den in der Literatur beschriebenen Zahlen. 1980 publizierten Scheff et al. noch eine Divertikelhäufigkeit von 83% bei einem Kollektiv von allerdings nur 12 APKD-Patienten unter 151 Dialysepatienten (SCHEFF ET AL. 1980). Fick et al. sprechen von 21% Kolondivertikeln bei einem Autopsiekollektiv von 129 Patienten (FICK ET AL. 1995). Dominguez Fernandez et al. berichten über 46 transplantierte APKD-Patienten, von denen 53% nachweislich Kolondivertikel hatten. Im Gegensatz zu anderen Autoren und anders, als es unsere Daten vermuten lassen, kommt ihre Arbeitsgruppe wie auch die um Pirson zu dem Schluß, dass keine signifikant höhere Prävalenz für Darmdivertikel bei APKD-Patienten besteht (DOMINGUEZ FERNANDEZ ET AL. 1998, PIRSON ET AL. 1996). In unserer Kontrollgruppe waren lediglich 5 Patienten mit Divertikeln (5,6%) zu finden, was einen signifikant niedrigeren Anteil gegenüber der Studiengruppe (18%) ausmacht (χ^2 -Test, $p < 0,05$). Auffällig ist die Tatsache, dass sowohl Dominguez Fernandez et al. wie auch wir einen deutlich höheren Anteil an Männern registrierten, die von einer Divertikulose betroffenen waren: 12 betroffene Männer versus 4 betroffene Frauen (DOMINGUEZ FERNANDEZ ET AL. 1998).

Die sich aus der Darmbeteiligung ergebenden Komplikationen blieben insgesamt selten und ohne Einfluß auf die Mortalität: bei zwei Patienten traten rezidivierende Divertikulitiden auf, in vier Fällen eine Sigmaperforation, die alle eine Teilresektion des Darms sowie in 2 Fällen eine Anus-*praeter*-Anlage notwendig machten. In einem Fall traten Kolon- und Sigmadivertikel zeitlich versetzt nebeneinander auf. Auch fanden sich weder Zytomegalievirus-Kolitiden noch Dys- oder Neoplasien des Kolons (MC CUNE ET AL. 1992).

Im Rahmen der vorbereitenden Untersuchungen für eine Nierentransplantation bei Patienten mit kongenitaler Polyzystischen Nierendegeneration und nachgewiesenen Dickdarmdivertikeln wird oft noch über eine präventive Dickdarmteilresektion zur Vermeidung der möglichen Komplikationen nachgedacht. Die hier vorliegenden Daten sollten jedoch dazu Anlaß geben, die Indikation zur Operation besonders kritisch zu stellen.

4.6. Schlußfolgerungen

Abschließend ist zusammenzufassen, dass wir mit dieser Studie die anfänglich aufgestellte Hypothese - von einem schlechteren posttransplantativen Verlauf bei APKD-Patienten - widerlegen konnten. Es ließ sich bestätigen, was sich über die Mortalität, Morbidität und damit die Gesamtprognose transplantierten Patienten mit Adulter Polyzystischer Nierendegeneration (APKD) in der Literatur abgezeichnet hatte. Die Gesamtmortalität und das Transplantatüberleben bei 89 APKD-Patienten, die in Düsseldorf zwischen 1986 und 1996 erstmals nierentransplantiert und über einen Zeitraum von 11 Jahren post transplantationem nachkontrolliert wurden, zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zu einer vergleichbaren, nach dem Zeitpunkt der Transplantation randomisierten Patientengruppe, die aus anderer, nicht diabetogener Ursache transplantiert wurde (SINGH AL. 1991, GORLEN ET AL. 1992, ZEIER ET AL. 1996, PIRSON ET AL. 1996, HADIMERI ET AL. 1997). Fitzpatrick et al. zitierten 1990 18 Studien, die einen Zeitraum von 1960 bis 1987 umfaßten und zwischen 1971 und 1990 veröffentlicht wurden, alle mit tendenziell ähnlichen Ergebnissen (FITZPATRICK ET AL. 1990). Die Daten der vorliegenden Studie beschreiben nun genau die Situation des folgenden Jahrzehnts.

Bei der Beurteilung der Todesursachen muss zwischen frühen und späten Ursachen unterschieden werden. Für die Todesfälle innerhalb des ersten Jahres nach der Nierentransplantation waren überwiegend Infektionen bzw. septische Ereignisse verantwortlich zu machen. Insgesamt standen jedoch die kardial bedingten Todesfälle v.a. in der Zystennierengruppe deutlich im Vordergrund.

Die für das Krankheitsbild der APKD typischen extrarenalen Manifestationen traten auch in dieser Untersuchung gehäuft auf, jedoch ohne Einfluß auf den Transplantationserfolg oder das Patientenüberleben zu nehmen (FITZPATRICK ET AL. 1990, CHRISTOPHE ET AL. 1996).

Obwohl sich zeitbedingt die Patientenselektion verändert hat und z.B. deutlich ältere und multimorbide Patienten nierentransplantiert werden, beschreiben Hill et al. einen signifikanten Rückgang der Sterblichkeitsrate für ein, zwei und fünf Jahre nach der Transplantation (HILL ET AL. 1991). Weil gleichzeitig mit der Veränderung des Transplantationsklientels die Erfahrungen im posttransplantativen Management, die frühzeitige Diagnose und Therapie von Infektionen, wie z.B. der Zytomegalieinfektion, und die Erkenntnisse der modernen Immunsuppression - die sogenannte CsA-Ära (HADIMERI 1997) - weiter ausreifen (ARENDE ET AL. 1997), kann es erfreulicherweise zu Ergebnissen wie den unsrigen kommen. Auch in der Hypertoniekontrolle und -therapie liegen mittlerweile äußerst erfolgversprechende Kombinationsschemata vor, deren

Effizienz sich in unserem Datenmaterial eindeutig zeigt. So können Zystennierenpatienten bereits präoperativ dahingehend aufgeklärt werden, dass sie zwar durchaus ein erhöhtes Risiko besitzen, an anderen Organsystemen neben der Niere zu erkranken (FITZPATRICK ET AL. 1990), dass jedoch bzgl. des Transplantationserfolges keine wesentlichen Unterschiede zu anderen terminal niereninsuffizienten Patienten zu erwarten sind.

Die Annahme, dass sich aufgrund der vielfältigen extrarenalen Manifestationen der adulten polyzystischen Nierendegeneration der posttransplantative Verlauf der APKD-Patienten ungünstiger verhalten könnte, läßt sich anhand der Ergebnisse dieser Studie in den wesentlichen Punkten widerlegen. Damit bestätigt und unterstützt unsere Untersuchung die Erkenntnisse früherer Langzeitstudien (FITZPATRICK ET AL. 1990, SINGH ET AL. 1991, U.A.) darin, dass sich bezüglich Morbidität, Mortalität und Transplantatüberleben keine signifikanten Unterschiede zu vergleichbaren Kontrollgruppen darstellen. Somit muss die posttransplantative Gesamtprognose der APKD-Patienten nicht als eingeschränkter angesehen werden.

5. Zusammenfassung

Bei der Adulten Polyzystischen Nierendegeneration (APKD) kommt es neben den morphologischen Veränderungen an den Nieren und der daraus resultierenden Funktionseinschränkung auch typischerweise zu einer Beteiligung des Gastrointestinaltraktes sowie des kardio- und zerebrovaskulären Systems. Wir untersuchten, ob sich der klinische Verlauf nach der Nierentransplantation (NTP) bei Patienten mit APKD prognostisch ungünstiger verhält als bei Patienten (Pat.), die aus anderer Ursache nierentransplantiert wurden.

Zur Beurteilung dieser Fragestellung analysierten wir ein Patientengut von 89 Personen, d.h. alle Patienten, die in den Universitätskliniken Düsseldorf mit dem Bild einer terminalen Niereninsuffizienz infolge einer adulten hereditären Zystennierendegeneration in der Zeit vom 01.01.1986 bis zum 31.10.1996 erstmalig und mindestens einmal nierentransplantiert wurden. Verglichen wurde die Studiengruppe mit einer gleichgroßen Kontrollgruppe, die nach folgenden Kriterien randomisiert wurde: • der chronologisch nächste nach dem APKD-Patienten Transplantierte, • erste Nierentransplantation, • keine APKD oder diabetische Nephropathie als Grunderkrankung. Erhoben wurden der klinische Status sowie zahlreiche Labor- und Funktionsparameter - wie die Serumkonzentrationen von Kreatinin und Harnstoff-N - zu festgelegten Zeitpunkten: 3./ 6. Mon./ 1./ 3./ 5./ 10. Jahr nach NTP.

In der Gruppe der APKD-Patienten kam es in 21 Fällen zu einer chronischen Rejektion, während in der Nicht-APKD-Gruppe nur 10 Patienten betroffen waren (χ^2 -Test, $p < 0,01$). Von jeweils 81 Patienten (91%) mit positiver Transplantatfunktion erlitten 19 APKD-Patienten (23,5%) und 16 Nicht-APKD-Patienten (19,8%) einen Transplantatfunktionsverlust (χ^2 -Test, $p = \text{n.s.}$). Die 1-Jahrestransplantat-Überlebensrate (1-JTÜR) lag bei 78% (APKD-Pat.) bzw. 84% (Nicht-APKD-Pat.), die 5-JTÜR lag bei 66% (APKD-Pat.) bzw. 69% (Nicht-APKD-Pat.), die 10-JTÜR lag bei 63% (APKD-Pat.) bzw. bei 66% (Nicht-APKD-Pat.). Bei der Beurteilung der Transplantatfunktion und des -überlebens zeigten sich also über die Beobachtungsdauer von 11 Jahren erwartungsgemäß leichte Einbußen, aber keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienkollektiven.

Auch die Rate der notwendigen Transplantatexplantationen zeigte sich nicht signifikant verschieden für die verglichenen Gruppen: 16,9% der transplantierten APKD-Patienten und 12,4% der Nicht-APKD-Patienten waren von einer Explantation betroffen (χ^2 -Test, $p = \text{n.s.}$).

Die Mortalität lag bei 18% (16 von 89 APKD-Patienten) bzw. bei 13,5% (12 von 89 Patienten der Kontrollgruppe) (χ^2 -Test, $p = \text{n.s.}$). Die betroffenen Patienten beider Gruppen starben im Mittel 1,8 Jahre nach der NTP, 50-60% der Todesfälle ereigneten sich

innerhalb des ersten Jahres nach NTP. 13 der 16 APKD-Patienten und 10 der 12 betroffenen Nicht-APKD-Patienten starben mit funktionstüchtigem Transplantat.

Die Ein-Jahresüberlebensrate (1-JÜR) in unserer Studie lag bei 91% für APKD- und bei 92% für Kontrollpatienten, die 5-JÜR lag bei 74,7% für APKD- bzw. bei 83,6%, die 10-JÜR in der APKD-Gruppe bei 71%, die der Kontrollgruppe bei 80%.

Bei der Betrachtung der Todesursachen wurde zwischen frühen und späten Ursachen unterschieden. Für frühe Todesfälle, die sich innerhalb des ersten Jahres nach NTP ereigneten, standen in beiden Gruppen eindeutig Infektionen bzw. septische Ereignisse an der Spitze. Spätere Todesfälle waren überwiegend kardial bedingt, gefolgt von Malignomerkrankungen.

In der APKD-Patientengruppe standen die kardial bedingten Todesfälle mit einem Anteil von 44% (7 von 16), auch im Vergleich mit 17% in der Kontrollgruppe (2 von 12) insgesamt deutlich im Vordergrund.

Es fanden sich bei 46,1% der APKD-Patienten Leberzysten; Pankreas- bzw. Milzzysten sowie Hirnaneurysmata bei je einem Patienten. Bei 25 Patienten zeigten sich Inguinal- oder Umbilikalhernien sowie bei 16 Patienten Darmdivertikel. In 6 Fällen mit Divertikulose kam es zu Komplikationen in Form von Entzündungen und Perforationen. Bei 6 APKD-Patienten wurden Aneurysmata großer, herznaher Arterien bekannt. Zu Blutungsereignissen aus Nierenzysten kam es mindestens einmal bei 18 der 89 Patienten (20,2%).

Die für das Krankheitsbild der APKD typischen extrarenalen Manifestationen fanden sich also auch bei unseren Patienten gehäuft, jedoch ohne Einfluss auf den Transplantationserfolg oder das Patientenüberleben zu nehmen.

Insgesamt zeigten sich für die Langzeittransplantatfunktion, die Morbidität und die Mortalität bei APKD-Patienten trotz extrarenaler Organmanifestationen und der damit verbundenen Komplikationen keine statistisch signifikanten Unterschiede zu den verglichenen Nicht-APKD-Patienten. Lediglich die hohe Frequenz von kardial bedingten Todesfällen sowie die Ursache für das gehäufte Auftreten von chronischen Rejektionen in der Gruppe der Zystennierenpatienten blieb ungeklärt.

Unsere Ergebnisse unterstreichen damit die bisherigen Erkenntnisse, die sich in der Literatur finden lassen. Obwohl in den letzten Jahren immer mehr risikobelastete Patienten nierentransplantiert werden, haben sich doch gleichermaßen die Erkenntnisse und Erfahrungen im posttransplantativen Management weiterentwickelt und verbessert. Die posttransplantative Gesamtprognose der Zystennierenpatienten ist also im wesentlichen nicht anders zu erwarten als bei Patienten, die aus anderen Gründen transplantiert wurden.

6. Literaturverzeichnis

Arend, S.M.; Mallat, M.J.K.; Westendorp, R.J.W.; van der Woude, F.J.; van Es, L.A. (1997); Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up; Nephrology Dialysis Transplantation, **12**: 1672-1679

Bennett, W.M.; Elzinga L.; Pulliam J.P.; Rashad A.L.; Barry J.M. (1985); Cyst fluid antibiotic concentration in autosomal-dominant polycystic kidney disease; Am. J. Kidney Dis., **6** (6): 400-404

Chapman, J.R.; Hilson, A.J. (1980); Polycystic kidneys and abdominal aortic aneurysms [letter]; Lancet, **1** (8169): 646-647

Chapman, A.B.; Johnson, A.; Gabow, P.A.; Schrier, R.W. (1990); The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease; N. Engl. J. Med., **323**: 1091-1096

Chapman, A.B.; Thickman, D.; Gabow, P.A. (1990); Percutaneous cyst puncture in the treatment of cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease; Am. J. Kidney Dis., **16**: 252

Chapman, A.B.; Schrier, R.W. (1991); Pathogenesis of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease; Semin. Nephrol., **11** (6): 653-660

Chapman, A.B.; Rubinstein, D.; Hughes, R.; Stears, J.C.; Earnest, M.P.; Johnson, A.M.; Gabow, P.A.; Kaehny, W.D. (1992); Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease; N. Engl. J. Med., **327**: 916-920

Chapman, A.B.; et al. (1994); Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease; J. Am. Soc. Nephrol., **5**: 1349

Chauveau, D.; Pirson, Y.; Verellen-Dumoulin, C.; Macnicol, A.; Gonzalo, A.; Grünfeld, J.P. (1994); Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease; Kidney Int., **45** (4): 1140-1146

Christophe, J.L.; van Ypersele de Strihou, C.; Pirson, Y.; Group, U.C.L.C. (1996); Complications of autosomal dominant polycystic kidney disease in 50 haemodialysed patients. A case-control study.; Nephrology Dialysis Transplantation, **11**: 1271-1276

Colleen, B.Z. (1999); Polycystic Kidney Disease: An Overview and Commentary; Dialysis and Transplantation, **28** (8): 468-474

Daoust, M.C.; Reynolds, D.M.; Bichet, D.G.; Somlo, S. (1995); Evedence for a third genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease; Genomics, **25**: 733-736

de Almeida, S.; de Almeida, E.; Peters, D.; Breuning, M.H. (1995); Autosomal dominant polycystic kidney disease: evidence for the existance of a third locus in a potuguese family; Hum. Genet., **96**: 83-88

de Almeida, E.; Prata M.M.; de Almeida S.; Lavinha J. (1999); Long-term follow-up of a family with autosomal dominant polycystic kidney disease type 3; Nephrology Dialysis Transplantation, **14** (3): 531-634

Dominguez Fernandez, E.; Albrecht, K.H.; Heemann, U.; Kohnle, M.; Erhard, J.; Stoblen, F.; Eigler, F.W. (1998); Prevalence of diverticulosis and incidence of bowel perforation after kidney transplantation in patients with polycystic kidney disease; Transpl. Int., **11** (1): 28-31

Eckardt K.U.; Möllmann M.; Neumann R.; Brunkhorst R.; Burger H.U.; Lonnemann G.; Scholz H.; Keusch G.; Buchholz B.; Frei U. et al. (1989); Erythropoietin in polycystic kidneys; J. Clin. Invest., **84** (4): 1160-1166

Elzinga, L.W.; Barry, J.M.; Bennet, W.M. (1993); Surgical management of painful polycystic kidneys; Am. J. Kidney Dis., **22**: 532

Elzinga, L.W.; Barry, J.M.B.; Bennett, W.M. (1992); Surgery in the management of autosomal dominaat polycystic kidney disease; Am. J. Kidney Dis., **XIX** (No 1 (January)): 89-92

European polycystic kidney disease consortium (1994); The PKD1 gene encodes a 14kb transcript and lies within a duplicated region on chromosom 16.; Cell, **77**: 881-894

Fehlings, M.G.; Gentili, F. (1991); The association between polycystic kidney disease and cerebral aneurysms; Can. J. Neurol. Sci., **18** (4): 505-509

Fick, G.M.; Johnson, A.M.; Hammond, W.S.; Gabow, P.A. (1995); Causes of death in autosomal polycystic kidney disease; J. Am. Soc. Nephrol., **5**: 2048-2056

Fitzpatrick, P.M.; Torres, V.E.; Charboneau, J.W.; Offord, K.P.; Holley, K.E.; Zincke, H. (1990); Long-term outcome of renal transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease; Am. J. Kidney Dis., **XV**(No 6 (June)): 535-543

Florijn, K.W.; Chang P.C.; van der Woude F.J.; van Bockel J.H.; van Saase J.L.C.M. (1994); Long-term cardiovascular morbidity and mortality in autosomal dominant polycystic kidney disease patients after renal transplantation; Transplantation, **57**: 73

Frang, D.; Czvalinga, I.; Polyak, L. (1988); A new approach to the treatment of polycystic kidneys.; Int. Urol. Nephrol., **20**: 13

Frei, U.; Schober-Halstenberg, H.J. (1996); Nierenersatztherapie in Deutschland, Bericht 1996, QuaSi-Niere Berlin, Abb. 11, S. 28

Fried L.F.; Palevsky P.M.; Johnson J.R. (1998); Duodenal obstruction in polycystic kidney disease. Case report and review of the literature; Am. J. Nephrol., **18** (4): 318-320

Friman S.; Nyberg G; Blohme I. (1990); Erythrocytosis after renal transplantation; treatment by removal of the removal of the native kidneys.; Nephrology Dialysis Transplantation, **5** (11): 969-973

Frisk, B.; Persson, H.; Wedel, N.; Andersson, C.; Wijnveen, A.C.; Blohme, I.; Karlberg, I.; Hedman, L.; Brynger, H. (1987); Study of 172 patients at 10 to 21 years after renal transplantation; Transplant. Proc., **19** (5): 3769-3771

Gabow, P.A. (1990); Autosomal polycystic kidney disease - more than a renal disease; Am. J. Kidney Dis., **16**: 403-413

Gabow, P.A.; Chapman, A.B.; Johnson, A.M.; Tangel, D.J.; Duley, I.T.; Kaehny, W.D.; Manco-Johnson, M.; Schrier, R.W. (1990); Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease; Kidney international, **38**: 1177-1180

Gabow, P.A.; Johnson, A.M.; Kaehny, W.D.; Manco-Johnson, M.L.; Duley, I.T.; Everson, G.T. (1990); Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease; Hepatology, **11** (6): 1033-1037

Gabow, P.A. (1993); ADPKD; New Engl. J. Med., **329**: 332-342

Gabow, P.A.; Grantham, J.J. (1996); Polycystic kidney disease. In Gottschalk, C.W.; Schrier, R.W., Diseases of the kidney 1: 521-560. Boston, USA: Little, Brown and Co.

Gonzalo, A.; Gallego, A.; Ortuno, J. (1996); Proteinuria and Hypertension in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease; Nephron, **73**: 359

Gorlen, T.; Abdelnoor, M.; Enger, E.; Halverson, S.; Leivestad, T.; Malm, O.J.; Aarseth, P. (1992); Long term morbidity and mortality after kidney transplantation; Scand. J. Urol. Nephrol., **26**: 397-401

Grantham, J.J.; Geiser, J.L.; Evan, A.P. (1987); Cyst formation and growth in autosomal dominant polycystic kidney disease; Kidney international, **31**: 1145-1152

Grantham, J.J. (1990); Polycystic Kidney Disease: Neoplasia in Disguise; Am. J. Kidney Dis., **25**: 110-116

Ha, S.K.; Park, C.H.; Kna, J.S.; Lee, S.Y.; Lee, J.I.; Kim, S.J.; Seo, J.K.; Lee, H.Y.; Han, D.S. (1997); Extrarenal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease; Yonsei. Med. J., **38** (2): 111-116

Hadimeri, H.; Norden, G.; Friman, S.; Nyberg, G. (1997); Autosomal dominant polycystic kidney disease in a kidney transplant population; Nephrology Dialysis Transplantation, **12** (7): 1431-1436

Harms, V. (1992). Epidemiologische Studien. In V. Harms, Biomathematik, Statistik und Dokumentation 6: 162. Kiel, Germany: Harms Verlag.

Hateboer N.; van Dijk M.A.; Bogdanova N.; Coto E.; Saggar-Malik A.K.; San Millan J.L.; Torra R.; Breuning M.; Ravine D. (1999); Comparison of phenotypes of kidney disease types 1 and 2; Lancet, **353**: 103-107

Higashihara, E.; Aso, Y.; Shimazaki, J.; Ito, H.; Koiso, K.; Sakai, O. (1992); Clinical aspects of polycystic kidney disease; J. Urol., **147** (2): 329-332

Hill, M.N.; Grossman, R.A.; Feldman, H.I.; Hurwitz, S.; Dafoe, D.C. (1991); Changes in causes of death after renal transplantation, 1966 to 1987; Am. J. Kidney Dis., **17** (5): 512-518

Hoover, R.; Fraumeni JF, Jr. (1973); Risk of cancer in renal-transplant recipients; Lancet, **2** (820): 55-57

Hossack, K.F.; Leddy, C.L.; Johnson, A.M.; Schrier, R.W.; Gabow, P.A. (1988); Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease; New Engl. Journal of Medicine, **319** (14): 907-912

Huston, J.3rd.; Torres, V.E.; Wiebers, D.O.; Schievink, W.I. (1996); Follow-up of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease by magnetic resonance angiography; J. Am. Soc. Nephrol., **7** (10): 2135-2141

Iglesias D.M.; Palmitano L.A.; Arrizurieta E.; Kornblihtt A.R.; Herrera M.; Bernath V.; Martin R.S. (1999); Isolated polycystic liver disease not linked to polycystic kidney disease 1 and 2; Dig. Dis. Sci., **44** (2): 385-388

Iida, H.; Naito, T.; Hondo, H.; Demachi, H.; Aoki, S. (1998); [Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease detected by MR angiography: screening and treatment]; Nippon Jinzo Gakkai Shi, **40** (2): 42-47

Itai, Y.; Ebihara, R.; Eguchi, N.; Saida, Y.; Kurosaki, Y.; Minami, M.; Araki, T. (1995); Hepatobiliary cysts in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence and CT findings; AJR Am. J. Roentgenol., **164** (2): 339-3342

Ito F.; Toma H.; Yamaguchi Y.; Nakazawa H.; Onitsuka S.; Hashimoto Y. (1998); A rat model of chemical-induced polycystic kidney disease with multistage tumors; Nephron, **79** (1): 73-79

Kanagasundaram N.S.; Perry E.P.; Turney J.H. (1999); Aneurysm of the splenic artery in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease; Nephrology Dialysis Transplantation, **14** (1): 183-184

Kasiske, B.L.; Guijarro, C.; Massy, Z.A.; Wiederkehr, M.R.; Ma, J.Z. (1996); Cardiovascular disease after renal transplantation; J. Am. Soc. Nephrol., **7** (1): 158-165

Keith, D.S.; Torres, V.E.; King, B.F.; Zincki, H.; Farrow, G.M. (1994); Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease; J. Am. Soc. Nephrol., **4** (9): 1661-1669

Kimberley, W.J.; Kumar, S.; Gabow, P.A.; Kenyon, J.B.; Connolly, C.; Somlo, S. (1993); ADPKD: localization of the second gene to chromosom 4q13-q23.; Genomics, **18**: 467-472

Kliem V.; Kolditz M.; Behrend M.; Ehlerding G.; Pichlmayr R.; Koch K.M.; Brunkhorst R. (1997); Risk of renal cell carcinoma after kidney transplantation; Clin. Transplant., **11** (4): 255-258

Klingel, R.; Peters, D. (1995); PKD1 (Chromosom 16) und PKD2 (Chromosom 4), die Gene der autosomale dominanten Zystennierenerkrankung (ADPKD) kodieren für komplexe Proteine der Zellmembran; Spektrum der Nephrologie, **8** (4): 9-11

Klingel, R.; Wandel, E.; Köhler, H. (1993); Zystische Nierenerkrankungen. In Franz, Risler, Nephrologie in Klinik und Praxis, Landsberg/Lech, BRD: ecomed Verlagsgesellschaft mbH & CoKG: 1-13.

Knispel, H.H.; Klan, R.; Offermann, G.; Miller, K. (1996); Transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease without nephrectomy; Urol. Int., **56** (2): 75-78

Koch, K.M.; Zimmerhackl, L.B.; Zerres, K.; Brandis, M.; Ritz, E.; Zeier, M.; Hildebrandt, F. (1999); Klinische Nephrologie, **1. Aufl.**, Urban&Fischer-Verlag, Kap. 43-45: 437-459

Krieger, J.N.; Tapia, L.; Stubenbord, W.T.; Stenzel, K.H.; Rubin, A.L. (1977); Urinary infection in kidney transplantation; Urology, **9** (2): 130-136

Lee, M.H.; Waxman, M.; Neff, R. (1987); Renal cell carcinoma in a polycystic kidney; Mt. Sinai. J. Med., **54** (5): 433-435

Leier, C.V.; Baker, P.B.; Kilman, J.W.; Wooley, C.F. (1984); Cardiovascular abnormalities associated with adult polycystic kidney disease; Ann. Intern. Med., **100** (5): 683-688

Levey, A.S.; Pauker, S.G.; Kassirer, J.P. (1983); Occult intracranial aneurysms in polycystic kidney disease. When is cerebral arteriography indicated?; N. Engl. J. Med., **308** (17): 986-994

Levine, E.; Cook, L.T.; Grantham, J.J. (1985); Liver cysts in autosomal-dominant polycystic kidney disease: clinical and computed tomographic study; AJR Am. J. Roentgenol., **145** (2): 229-33

Li Kam Wa, T.C.; Macnicol A.M.; Watson M.L. (1997); Ambulatory blood pressure in hypertensive patients with autosomal dominant kidney disease; Nephrology Dialysis Transplantation, **12**: 2075-2080

Lifson B.J.; Teichman J.M.; Hulbert J.C. (1998); Role and long-term results of laparoscopic decortication in solitary cystic and autosomal dominant polycystic kidney disease; J. Urol., **159** (3): 702-706

Malka D.; Hammel P.; Vilgrain V.; Flejou J.F.; Belghiti J.; Bernades P. (1998); Chronic obstructive pancreatitis due to a pancreatic cyst in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease; Gut., **42** (1): 131-134

Marcelli D.; Locatelli F.; Alberti D.; Graziani G.; Buccianti G.; Redaelli B.; Giangrande A. (1995); Hypertension as a factor in chronic renal insufficiency progression in polycystic kidney disease. The Northern Italian Cooperative Study Group; Nephrology Dialysis Transplantation, **10** (6): 15-17

Martinez, J.R.; Grantham, J.J. (1995); Polycystic kidney disease: etiology, pathogenesis, and treatment; Dis. Mon., **41** (11): 693-765

McCune T.R.; Nylander W.A.; Van Buren D.H.; Richie R.E.; MacDonell R.C. Jr.; Johnson H.K.; Shull H. Jr.; Cate C.K.; Helderman J.H. (1992); Colonic screening prior to renal transplantation and its impact on post-transplant colonic complications; Clin. Transplant., **6** (2): 91-96

Mendelssohn, D.C.; Harding, M.E.; Cardella, C.J.; Cook, G.T.; Uldall, P.R. (1988); Management of end-stage autosomal dominant polycystic kidney disease with hemodialysis and transplantation; Clin. Nephrol., **30** (6): 315-319

Merta, M.; Rysava, R. (1996); [Brain disorders in autosomal dominant polycystic kidney disease]; Sb. Lek., **97** (4): 479-485

Milutinovic, J. (1984); Autosomal dominant polycystic kidney disease: symptoms and clinical findings.; Q. J. Med., **53**: 511-522

Milutinovic, J.; Agodoa, L.Y. (1983); Potential causes and pathogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease; Nephron, **33** (2): 139-144

Milutinovic, J.; Fialkow, P.J.; Rudd, T.G.; Agodoa, L.Y.; Phillips, L.A.; Bryant, J.I. (1980); Liver cysts in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease; Am. J. Med., **68** (5): 741-744

Mochizuki, T.; Wu, G.; Hayashi, T.; Xenophontos, S.L.; Veldhuisen, B.; Saris, J.J.; Reynolds, D.M.; Breuning, M.H.; Deltas, C.C.; Peters, D.J.M.; Somlo, S. (1996); PKD 2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membran protein; Science, **272**: 1339-1342

Montoliu, J.; Torras, A.; Revert, L. (1980); Polycystic kidneys and abdominal aortic aneurysms [letter]; Lancet, **1** (8178): 1133-1134

Morris-Stiff, G.; Coles, G.; Moore, R.; Jurewicz, A.; Lord, R. (1997); Abdominal wall hernia in autosomal dominant polycystic kidney disease; Br. J. Surg., **84** (5): 615-617

Niv, Y.; Turani, C.; Kahan, E.; Fraser, G.M. (1997); Association between pancreatic cystadenocarcinoma, malignant liver cysts, and polycystic disease of the kidney; Gastroenterology, **112** (6): 2104-2107

Nyberg G.; Olausson M.; Svalander C.; Norden G. (1995); Original renal disease in a kidney-transplant population; Scand. J. Urol. Nephrol., **29** (4): 393-397

Oe, P.L.; Tan, K.H.; Donner, R.; Scholtmeyer, R.J. (1980); Development of renal carcinoma in a patient with polycystic kidneys undergoing chronic haemodialysis; Eur. Urol., **6** (5): 316-7

Ong, A.C.; Harris, P.C.; Biddolph S., Bowker, C.; Ward C.J. (1999); Characterisation and expression of the PKD-1 protein, polycystin, in renal and extrarenal tissues; Kindney Int., **55** (5): 2091-2116

Opelz, G. (1994); Prognostische Faktoren für den Verlauf nach Nierentransplantation; Urologe, **33**: 377-382

Parfrey, P.S.; Bear, J.C.; Morgan, J.; Cramer, B.C.; McManamon, P.J.; Gault, M.H.; Churchill, D.N.; Singh, M.; Hewitt, R.; S., S. (1990); The diagnosis and prognosis of autosomal polycystic kidney disease; N. Engl. J. Med., **323** (16): 1085-1090

Parfrey, P.S.; Barrett, B.J. (1995); Hypertension in autosomal polycystic kidney disease; Current Opinion Nephrology Hypertension, **4** (4): 460-464

Pavlovic-Kentera V.; Clemons G.K.; Djukanovic L.; Biljanovic-Paunovic L. (1987); Erythropoietin and anemia in chronic renal failure; Exp. Hematol., **15** (7): 785-789

Peerone, R.D.; Grubman, S.A.; Rogers, L.C.; Lee, D.W.; Moy, E.; Murray, S.L.; Torres, V.E.; Jefferson D.M. (1995); Continuous epithelial cell lines from ADPKD liver cysts exhibit characteristics of intrahepatic biliary epithelium; Am. J. Physiol., **269** (3 Pt 1): G335-G345

Pirson, Y.; Christophe, J.L.; Goffin, E. (1996); Outcome of renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease; Nephrology Dialysis Transplantation, **11** (6): 24-28

Pomer, S. (1994); Neue immunsuppressive Therapien bei Nierentransplantation; Urologe, **33**: 370-376

Qian, F.; Germino F.; Cai Y.; Zhang X.; Somlo S.; Germino GG. (1997); PKD1 interacts with PKD2 through a probable coiled-coil domain; Nat. Genet., **16**: 179-183

Reeders, S.T.; Breuning, M.H.; Davies, K.E.; Nicholls, R.D.; Jarman, A.P.; Higgs, D.R.; Pearson, P.L.; Weatherall, D.J. (1985); A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16; Nature, **317**: 542-544

Ritz, E.; Zeier, M.; Geberth, S.; Waldherr, R. (1993); Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) - mechanisms of cyst formation and renal failure; Aust. N.Z. J. Med., **23** (1): 35-41

Ritz, E.; Zeier, M.; Schneider, P.; Jones, E. (1994); Cardiovascular Mortality of Patients with Polycystic Kidney Disease on Dialysis: Is There a Lesson to Learn ?; Nephron, **66**: 125-128

Ryu, S.J. (1990); Intracranial hemorrhage in patients with polycystic kidney disease; Stroke, **21** (2): 291-294

Sandhu S.; Silbiger S.R.; Lei J.; Neugarten J. (1997); Effects of sex hormones on fluid and solute transport in Madin-Darby canine kidney cells; Kidney Int., **51** (5): 1535-1539

Scheff, R.T.; Zuckerman, G.; Harter, H.; Delmez, J.; Koehler, R. (1980); Diverticular disease in patients with chronic renal failure due to polycystic kidney disease; Ann. Intern. Med., **92** (2 Pt 1): 202-204

Schievink, W.I.; Torres, V.E.; Piepgras, D.G.; Wiebers, D.O. (1992); Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease; J. Am. Soc. Nephrol., **3** (1): 88-95

Schievink, W.I.; Huston J.3rd.; Torres, V.E.; Marsh, W.R. (1995); Intracranial cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease; J. Neurosurg., **83** (6): 1004-1007

Schievink, W.I.; Prendergast, V.; Zabramski, J.M. (1998); Rupture of a previously documented small asymptomatic intracranial aneurysm in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. Case report; J. Neurosurg., **89** (3): 479-482

Schmid, M.; Mann, J.F.; Stein, G.; Herter M.; Nussberger, J.; Klingbeil A.; Ritz, E. (1990); Natriuresis-pressure relationship in polycystic kidney disease; J. Hypertens., **8** (3): 277-283

Schönweiss, G. (1996); Zystische Nierenkrankheiten. In G. Schönweiss, Dialysefibel, **2**: 27. abakiss Verlag Bad Kissingen.

Schwenger, V.; Zeier, M. (1998); Polyzystische Nierenerkrankung; Spektrum der Nephrologie, **11** (8): 3-14

Singh, S.; Hariharan, S. (1991); Renal replacement therapy in autosomal dominant kidney disease; Nephron, **57**: 40-44

Sujanski, E.; Kreutzer S.B.; Johnson A.M.; Lezotte D.C.; Schrier R.W.; Gabow P.A. (1990); Attitudes of at-risk and affected individuals regarding presymptomatic testing for autosomal dominant polycystic kidney disease; Am. J. Med. Genet., **35** (4): 510-515

Telenti, A.; Torres, V.E.; Gross JB, Jr.; Van Scoy, R.E.; Brown, M.L.; Hattery, R.R. (1990); Hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease [see comments]; Mayo Clin. Proc., **65** (7): 933-942

Timio, M.; Monarca, C.; Pede, S.; Gentili, S.; Verdura, C.; Lolli, S. (1992); The spectrum of cardiovascular abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease: a 10-year follow-up in a five-generation kindred; Clin. Nephrol., **37** (5): 245-251

Torra, R.; Nicolau, C.; Badenas, C.; Bru, C.; Perez, L.; Estivill, X.; Darnell, A. (1996); Abdominal aortic aneurysms and autosomal dominant polycystic kidney disease; J. Am. Soc. Nephrol., **7** (11): 2483-2486

Torra, R.; Nicolau, C.; Badenas, C.; Navarro, S.; Perez, L.; Estivill, X.; Darnell, A. (1997); Ultrasonographic study of pancreatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease; Clin. Nephrol., **47** (1): 19-22

Torra, R.; Badenas C.; Darnell A.; Nicolau C.; Volpini V.; Revert L.; Estivill X. (1998); Clinical, genetic and molecular studies on autosomal dominant polycystic kidney disease; Med. Clin. (Barc.), **110** (13): 481-187

Torres, V.E. et al. (1993); Renal stone disease in autosomal dominant polycystic kidney disease; Am. J. Kidney Dis., **22**: 513

Trudel M.; Barisoni L.; Lanoix J.; D'Agati V. (1998) Polycystic kidney disease in SBM transgenic mice; role of c-myc in disease induction and progression; Am. J. Path., **152** (1): 219-229

Vanmaele, R.; Witbreuk, M.; De Broe, M.; Van Schil, P.; Lins, R. (1995); Abdominal aortic aneurysm and polycystic kidneys [letter]; Nephron, **69** (1): 107-108

Vareesangthip K.; Tong P.; Wilkinson R.; Thomas T.H. (1997); Insulin resistance in adult polycystic kidney disease; Kidney Intern., **52**: 503-508

Wakabayashi, T.; Fujita, S.; Ohbora, Y.; Suyama, T.; Tamaki, N.; Matsumoto, S. (1983); Polycystic kidney disease and intracranial aneurysms. Early angiographic diagnosis and early operation for the unruptured aneurysm; J. Neurosurg., **58** (4): 488-491

Wang, D.; Strandgaard, S. (1997); The pathogenesis of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease; J. Hypertens., **15** (9): 925-933

Wilson, D.J.; Norman, J.T. (1993); Autocrine, endocrine and paracrine regulation of growth abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease; Eur. J. Cell. Biol., **61** (1): 131-138

Wizemann, V.; Kaufmann, J.; Kramer, W. (1992); Effect of erythropoietin on ischemia tolerance in anemic hemodialysis patients with confirmed coronary artery disease; Nephron, **62** (2): 161-165

Zeier, M.; Geberth, S.; Ritz, E.; Jaeger, T.; Waldherr, R. (1988); Adult dominant polycystic kidney disease - clinical problems; Nephron, **49** (3): 177-183

Zeier, M.; Geberth, S. (1994); [Cystic kidneys (autosomal dominant polycystic kidney disease)]; Ther. Umsch., **51** (12): 801-806

Zeier, M.; Jones, E.; Ritz, E. (1996); Autosomal dominant polycystic kidney disease-the patient on renal replacement therapy; Nephrology Dialysis Transplantation, **11** (6): 18-20

Zerres, K.; Völpel, M.C.; Weiss, H. (1984); Cystic kidneys; Hum. Genet., **68**: 104-135

Zak, C.B. (1999); Polycystic Kidney Disease: An Overview and Commentary; Dialysis & Transplantation, **28** (8): 468-474

7. Danksagung

Besonderer Dank gilt . . .

. . . Herrn Privatdozent Dr. med. D. Bach für die freundliche Überlassung des Themas sowie die stetige persönliche Betreuung.

. . . den Teams des Zentralarchivs, der nephrologischen Ambulanz der Unikliniken Düsseldorf sowie den niedergelassenen Kollegen für ihre Kooperation und Bereitstellung von Patienteninformation und Datenmaterial.

. . . Thorsten für die Hilfe bei Computerproblemen sowie meiner Familie und allen Freunden für die “moralische Unterstützung”.

8. Lebenslauf

Name/ Adresse: Ulrike Faber
Am Sandfeld 5
41564 Kaarst

geboren am: 23.4.1973
in: Düsseldorf

Schulbildung

1979 – 1983 Gemeinschafts-Grundschule Stakerseite, Kaarst
1983 – 1992 Albert-Einstein-Gymnasium Kaarst, Abschluß: Abitur

Hochschulbildung

1992 –1999 Studium der Humanmedizin an der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Sept. 1994 Ärztliche Vorprüfung
Sept. 1995 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 1998 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Mai 1999 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen

Innere Medizin University of California at Davis, USA
Medical School, Cancer Center, Sacramento
Innere Medizin Nephrologische Ambulanz,
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Pädiatrie Frauen- und Kinderklinik Pulsstraße,
DRK Kliniken Westend, Berlin
Anästhesie Johanna-Etienne-Krankenhaus Neuss

Praktisches Jahr

1998 –1999 Klinikum Krefeld, Wahlfach Pädiatrie und
Sane Guruji Hospital, Poona, Indien

Seit August 1999 Ärztin im Praktikum
Klinikum Krefeld gGmbH
Lutherplatz 40, 47805 Krefeld,
Medizinische Klinik III
Direktor: Prof. Dr. med. D. Bach

Langzeitverlauf bei Adulter Polyzystischer Nierendegeneration nach Nierentransplantation – eine Matched-Pair-Studie –

Ulrike Faber

Das Syndrom der Adulten Polyzystischen Nierendegeneration (APKD) manifestiert sich in den überwiegenden Fällen nicht nur renal, sondern auch extrarenal. Durch die Beteiligung z.B. des Gastrointestinaltraktes und des kardio- oder zerebrovaskulären Systems ergeben sich möglicherweise prognostisch unterschiedliche klinische Verläufe nach Nierentransplantation (NTP) bei APKD-Patienten und Patienten (Pat.), die aus anderer Ursache nierentransplantiert wurden.

In dieser retrospektiven matched-pair-controlled Studie wurden alle Pat., die in Düsseldorf mit einer APKD in der Zeit vom 01.01.1986 bis zum 31.10.1996 erstmalig nierentransplantiert wurden, berücksichtigt (n=89). Eine Kontrollgruppe wurde wie folgt randomisiert: - der chronologisch nächste nach dem APKD-Pat. Transplantierte, - erste NTP, - keine APKD oder diabetische Nephropathie als Grunderkrankung.

Der klinische Status sowie zahlreiche Labor- und Funktionsparameter wurden zu festgelegten Zeitpunkten erhoben: 3./ 6.Mon./ 1./ 3./ 5./ 10.Jahr nach NTP. Der Studienzeitraum umfasste insgesamt 11 Jahre. Zur Beurteilung der Transplantatfunktion dienten u.a. Kreatinin und Harnstoff-N im Serum.

Von jeweils 81 Pat. (91%) mit pos. Transplantatfunktion erlitten 19 APKD-Pat. (23,5%) und 16 Nicht-APKD-Pat. (19,8%) einen Transplantatfunktionsverlust (χ^2 -Test, p=n.s.). Die 1-Jahrestransplantat-Überlebensrate (1-JTÜR) lag bei 78% (APKD-Pat.) bzw. 84% (Nicht-APKD-Pat.), die 5-JTÜR bei 66% bzw. 69%, die 10-JTÜR bei 63% bzw. bei 66%. 16 APKD-Pat. (18,0%) und 12 Kontrollpat. (13,5%) verstarben (χ^2 -Test, p=n.s.). Die 1-Jahresüberlebensrate (1-JÜR) betrug 91% für APKD- und 92% für Kontrollpat., die 5-JÜR 74,7% bzw. 83,6%, die 10-JÜR 71% bzw. 80%. Frühe Todesfälle (1. Jahr nach NTP) wurden primär durch Infektionen und Sepsis verursacht. Die kardialen Todesursachen standen in der APKD-Gruppe mit 44% deutlich im Vordergrund. Extrarenale Manifestationen traten gehäuft auf, jedoch ohne Einfluss auf den Transplantationserfolg und das Patientenüberleben. Bei 46,1% Pat. fanden sich Leberzysten, bei je 1 Pat. Pankreas- bzw. Milzzysten sowie Hirnaneurysmata, bei 25 Pat. Abdominalhernien. Von 16 Pat. mit Darmdivertikeln kam es in 6 Fällen zu Komplikationen. Bei 6 Pat. wurden Aneurysmata herznaher Arterien bekannt. Zu Blutungsereignissen aus Nierenzysten kam es bei 18 der 89 Patienten.

Für die Langzeittransplantatfunktion, die Morbidität und die Mortalität zeigten sich bei APKD-Pat. trotz extrarenaler Organmanifestationen keine signifikanten Differenzen zu den Nicht-APKD-Pat.. Obwohl in den letzten Jahren auch stärker risikobelastete APKD-Pat. nierentransplantiert wurden, kam es zu keiner Häufung der posttransplantativen Komplikationen. Wir konnten in dieser Studie zeigen, dass bzgl. des Transplantationserfolges keine wesentlichen Unterschiede zu anderen terminal niereninsuffizienten Patienten zu erwarten sind.

Priv.-Doz. Dr. med. D. Bach

Direktor der Medizinischen Klinik III, Klinikum Krefeld

April 2000

