

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

Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Grabensee

**Einfluss von Candesartan
auf Parameter der renalen Hämodynamik
und auf die Prostaglandinausscheidung
bei 20 Patienten nach Nierentransplantation
mit unterschiedlichen Graden ischämischer Schäden**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Wiebke Grünberg

2004

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof.Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab
Dekan

Referent: PD Dr. med. Gerd R. Hetzel
Koreferent: Prof. Dr. med. K. Grabitz

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Patienten und Methoden	13
2.1	Fragestellung der Arbeit	13
2.2	Studienaufbau	14
2.3	Das Studienmedikament Candesartan	16
2.4	Patienten	18
2.5	Methoden	23
2.5.1	Ablauf des Versuchstages	23
2.5.2	Klinische Messgrößen	24
2.5.3	Inulin- und PAH- Clearance	26
2.5.4	Prostaglandinmetabolite	29
2.5.5	Routine-Laborparameter	30
2.5.6	Statistik	31
3	Ergebnisse	32
3.1	Ergebnisse vor Therapie mit Candesartan	32
3.1.1	Renale Hämodynamik	32
3.1.2	Prostaglandinausscheidung	46
3.2	Ergebnisse nach dreimonatiger Therapie mit Candesartan . .	52
3.2.1	Verträglichkeit des Studienmedikamentes	52
3.2.2	Körpergewicht	52
3.2.3	Arterieller Blutdruck	53
3.2.4	Routine-Laborparameter	55
3.2.5	Renale Hämodynamik	58
3.2.6	Prostaglandinausscheidung	66

Tabellenverzeichnis

2.1	Übersicht über Gruppe 1 (Leichennierenempfänger mit ANV)	20
2.2	Übersicht über Gruppe 2 (Lebendnierenempfänger ohne ANV)	21
2.3	Übersicht über die Kontrollgruppe (Nierenspender)	22
3.1	Einfluss der Aminosäurebelastung auf die Prostaglandinausscheidung in allen 3 Gruppen	49
3.2	Zusammenhang zwischen Vorhandensein einer RFR und Änderung der Prostaglandinausscheidung bei 20 Organempfängern	50
3.3	Zusammenhang zwischen Abfall des Quotienten $\text{TXB}_2/6\text{Keto-PGF}_{1\alpha}$ und Vorhandensein einer renalen Funktionsreserve bei 20 Organempfängern	51
3.4	Arterieller Blutdruck vor und unter Candesartantherapie bei 20 Organempfängern und 10 Kontrollprobanden	54
3.5	Retentionswerte und Elektrolyte in Serum und Urin vor und unter Candesartantherapie in allen 3 Gruppen	56
3.6	Blutbild und venöse BGA vor und unter Candesartantherapie in allen 3 Gruppen	57
3.7	Renale Funktionsreserve bei 20 Organempfängern mit bzw. ohne Änderung der Prostaglandinausscheidung	69

Abbildungsverzeichnis

2.1	Flow Chart des Versuchsablaufes	25
3.1	Initiale Nierenfunktion von 10 Organspendern und 20 Organempfängern vor Candesartan	33
3.2	Initiale Nierenfunktion der 3 einzelnen Gruppen	34
3.3	Renale Funktionsreserve bei 10 Organspendern	37
3.4	Renale Funktionsreserve bei 20 Organempfängern vor Candesartan	38
3.5	Renale Funktionsreserve in Gruppe 1 vor Candesartan	39
3.6	Renale Funktionsreserve in Gruppe 2 vor Candesartan	40
3.7	Individuelle Veränderungen des ERPF von 20 Organempfängern vor Candesartan	42
3.8	Individuelle Veränderungen der GFR von 20 Organempfängern vor Candesartan	43
3.9	Individuelle Veränderungen des ERPF von 10 Organspendern	44
3.10	Individuelle Veränderungen der GFR von 10 Organspendern	45
3.11	Initiale Prostaglandinausscheidung von 20 Organempfängern und 10 Organspendern	46
3.12	Initiale Prostaglandinausscheidung der Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 2	47
3.13	Basale Nierenfunktion von 20 Organempfängern unter Candesartan	58
3.14	Basale Nierenfunktion von Gruppe 1 unter Candesartan	59
3.15	Basale Nierenfunktion von Gruppe 2 unter Candesartan	60
3.16	Fehlende renale Funktionsreserve bei 20 Organempfängern unter Candesartan	61

3.17	Fehlende renale Funktionsreserve in Gruppe 1 unter Candesartan	62
3.18	Fehlende renale Funktionsreserve in Gruppe 2 unter Candesartan	63
3.19	Individuelle Veränderungen des ERPF von 20 Organempfängern unter Candesartan	64
3.20	Individuelle Veränderungen der GFR von 20 Organempfängern unter Candesartan	65
3.21	Basale Prostaglandinausscheidung von 20 Organempfängern unter Candesartan	66
3.22	Einfluss der Aminosäurebelastung auf die Prostaglandinausscheidung bei 20 Organempfängern unter Candesartan	67

Kapitel 1

Einleitung

Am 1.1. 2002 lebten in der Bundesrepublik Deutschland 75.672 Menschen mit einer terminalen Niereninsuffizienz. Dies entspricht einer Prävalenz von 919 Patienten pro 1 Million Einwohner. Die jährliche Neuerkrankungsrate hat in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen und lag 2001 bei 184 pro 1 Million Einwohner.

54.385 der terminal niereninsuffizienten Patienten erhielten eine Nierenersatztherapie in Form der Hämodialyse oder Hämofiltration, 2.803 führten Peritonealdialyseverfahren durch. 18.484 Patienten, das entspricht 24%, waren mit einem funktionstüchtigen Nierentransplantat versorgt. Unter den 2.346 im Jahr 2001 neu vergebenen Transplantaten befanden sich 16% Lebendspenden [97].

Die Nierentransplantation ist ein in der Bundesrepublik Deutschland seit etwa drei Jahrzehnten etabliertes Verfahren. Auf dem heutigen Stand der Wissenschaft stellt sie, sofern die medizinischen Voraussetzungen für diesen Eingriff gegeben sind, das Nierenersatzverfahren der Wahl dar, mit dem eine langfristig weitgehende Normalisierung der Stoffwechselprozesse und eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von über 80% erreicht werden können [90]. Ausserdem bedeutet die Unabhängigkeit von Dialyseverfahren eine Zunahme der Lebensqualität.

Während die Zahl der durchgeführten Transplantationen in den letzten Jahren annähernd gleich geblieben ist, nimmt die Länge der Warteliste von Jahr zu Jahr zu. 2001 standen 9.547 Patienten auf der Warteliste 2.346 Neu-Transplantationen gegenüber. Die Zahl der Neuanmeldungen lag mit 2.802 höher als die Zahl der verfügbaren Organe.

Ein gewisser Teil der Patienten auf der Warteliste hat zuvor bereits ein- oder mehrmals ein Transplantat erhalten. Aufgrund eines Funktionsverlustes des ursprünglichen Spenderorganes wird eine erneute Transplantation notwendig. Kurze Transplantatüberlebensraten verstärken auf diese Weise das Missverhältnis zwischen Organangebot und -nachfrage zusätzlich.

Eine Optimierung der Transplantatüberlebenszeit ist daher sowohl für die Behandlungs- und Lebensqualität der bereits mit Spenderorganen versorgten Patienten als auch für die Situation der Patienten auf der Warteliste von Bedeutung.

Die Einführung neuer immunsuppressiver Substanzen wie Cyclosporin A zu Beginn der 80er Jahre und Tacrolimus und Mycophenolat-Mofetil in der zweiten Hälfte der 90er Jahre hat zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebensraten der transplantierten Organe geführt. Dies resultiert vor allem aus einer Verminderung der in der frühen Posttransplantationsphase stattfindenden akuten Abstoßungsreaktionen, sodass höhere Ein-Jahres-Überlebensraten erzielt wurden. Unmittelbar nach der Transplantation ist das Risiko eines Transplantatverlustes am größten und vermindert sich während des ersten Jahres kontinuierlich, um in der Folgezeit einen konstanten Wert zu erreichen [2, 72, 89].

Ein positiver Einfluss der neuen Immunsuppressiva auf die Langzeittransplantatfunktion ist weniger gesichert. Studien aus den 90er Jahren zeigen keinerlei Verbesserung der Langzeitprognose [24, 107, 119]. Große epidemiologische Studien der letzten Jahre weisen jedoch eindeutige Verbesserungen auch der Langzeitergebnisse nach [90, 45]. Dies ist unter anderem auf eine Verminderung der Anzahl akuter Abstoßungsreaktionen in der Frühphase nach Nierentransplantation zurückzuführen, da sie als ein Risikofaktor auch für späte Transplantatverluste angesehen werden müssen [45]. Andere Autoren führen eine unabhängig vom immunsuppressiven Regime verbesserte allgemeine Patientenbetreuung mit gezielterer Therapie von Infekten und besserer Kontrolle von Hypertonie und vaskulären Risikofaktoren als wesentlich an [91].

Obwohl eine gewisse Prognoseverbesserung nachzuweisen ist, stellt die zunehmende Funktionsverschlechterung vieler Transplantate im Langzeitverlauf mit spätem Transplantatverlust ein unverändertes klinisches Pro-

blem dar. Die in diesem Zusammenhang wichtigste Diagnose ist die der chronischen Transplantatnephropathie, die nach histologischer Untersuchung gestellt wird.

Nach heutiger Auffassung liegen der chronischen Transplantatnephropathie nicht ausschließlich immunologische Faktoren zugrunde [93], sondern auch nicht-immunologische Mechanismen scheinen eine Rolle zu spielen. So konnte gezeigt werden, dass Organe von nicht verwandten Lebendspendern mit schlechter HLA-Kompatibilität ein besseres Langzeitüberleben aufweisen als die von Leichenspendern mit optimaler HLA-Übereinstimmung [116].

Ein im Rahmen der Lebendspende transplantiertes Organ ist wegen der parallel stattfindenden Operationen einem Minimum an Belastungen ausgesetzt. Ein Leichenspende-Organ dagegen erfährt vor und während der Entnahme, der Konservierung und des Transports wesentlich mehr potentiell schädigende Einflüsse. Das deutlich häufigere Auftreten eines akuten Nierenversagens von 25-50% nach Leichenspende-Transplantation versus 10% nach Lebendspende [78, 83] kann als Ausdruck stattgefundener Schäden gewertet werden.

Der beobachtete bessere Langzeitverlauf von Lebendspende-Organen spricht dafür, dass der Vorteil fehlender Belastungen im Rahmen der Transplantation den Nachteil der schlechteren immunologischen Übereinstimmung aufhebt oder sogar überwiegt.

Hyperfiltration Als ein nicht-immunologischer Faktor, der grundsätzlich die Langzeitfunktion von Nieren beeinflussen kann, gilt die Hyperfiltration. Nach der Hypothese von Brenner [16] führt eine aus den unterschiedlichsten Gründen entstandene Reduktion der Nephronmasse in den verbliebenen noch funktionstüchtigen Nephronen zu einer intraglomerulären Druckerhöhung mit Anstieg der glomerulären Filtrationsrate (Hyperfiltration).

Auf diese Weise kann zunächst der Ausfall einzelner Nephrone kompensiert und die Nierenleistung an ihren Ausgangswert angenähert werden. Lang andauernde glomeruläre Hyperfiltration bewirkt jedoch strukturelle Läsionen im Restnierengewebe, die im Sinne eines Circulus vitiosus einen

zusätzlichen Verlust von Nephronen mit konsekutiv weiter zunehmender Hyperfiltration hervorrufen. Auf lange Sicht entsteht so eine progrediente Nierenfunktionsverschlechterung.

Verschiedene Untersuchungen liefern Hinweise, die die Theorie der Hyperfiltration unterstützen. Es konnte gezeigt werden, dass ein Verlust funktionstüchtiger Nephrone zu umfassenden Adaptationsvorgängen im Restnierengewebe und zu Veränderungen der intrarenalen Hämodynamik führt. Über eine Abnahme des Widerstandes in den afferenten und efferenten Arteriolen kommt es zu einer starken Erhöhung des glomerulären Blutflusses. Dies bewirkt einen Anstieg des intraglomerulären Druckes mit Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate [26, 3, 5, 30, 88].

Die intraglomeruläre Druckerhöhung kann in der Folge in den hyperfiltrierenden Nephronen strukturelle Läsionen verursachen wie glomeruläre Hyalinose und Sklerose, Vermehrung der mesangialen Matrix und Verlust von Podozyten-Fortsätzen [16, 108, 5, 30]. Das Überwiegen von glomerulären Läsionen gegenüber arteriolen wird als Folge des stark erhöhten intraglomerulären Druckes interpretiert [5].

Auf diese Weise kann ein *Circulus vitiosus* entstehen aus Hyperfiltration, glomerulärer Schädigung mit weiterer Reduktion der Nephronmasse und zunehmender Arbeitslast für das einzelne verbliebene Nephron. Unabhängig von der ursprünglich zugrundeliegenden Erkrankung wird so eine progrediente Funktionsverschlechterung des Organs bewirkt, die bis zur terminalen Niereninsuffizienz führen kann.

Es existieren Hinweise darauf, dass eine verminderte Zahl von Glomeruli, sei sie genetisch bedingt oder durch äußere Einflüsse entstanden, zur Entwicklung einer arteriellen Hypertonie prädisponiert [55]. Bei Personen mit nachgewiesenem Bluthochdruck ging eine niedrigere Anzahl von Glomeruli mit einem höheren Glomerulus-Volumen einher, sodass das glomeruläre Gesamtvolumen pro Niere etwa dem der Kontrollgruppe vergleichbar war. Histologische Veränderungen waren bei Personen mit Bluthochdruck stärker ausgeprägt als in der Kontrollgruppe. Arteriolosklerose der afferenten Arteriole, Verdickung der Bowman-Kapsel und periglomeruläre Zell-Infiltrate waren signifikant häufiger zu sehen.

Eine der Spätfolgen eines langjährigen arteriellen Hypertonus ist die pro-

gradiente Nierenfunktionsverschlechterung bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz. Im Jahr 2001 war die vaskuläre Nephropathie mit 11% an den zur Dialysepflichtigkeit führenden Erkrankungen beteiligt [97].

Es ist denkbar, dass in diesen Fällen eine verminderte Anzahl von Glomeruli mit nachfolgender Hyperfiltrationsbelastung für das einzelne Nephron vorgelegen hat. Das größere glomeruläre Volumen und die histologischen Schäden bei den Personen mit Bluthochdruck in der oben genannten Studie unterstützen diesen Gedanken.

Auch andere, unterschiedliche Krankheitsbilder wie die Poststreptokokken-Glomerulonephritis, die unilaterale Nierenagenesie oder der vesikoureterale Reflux können im Langzeitverlauf zu den oben beschriebenen histologischen Schäden und Veränderungen der glomerulären Hämodynamik führen [6, 59, 122, 42, 57]. Die Nierenfunktionsverschlechterung zeigt sich durch ansteigende Serum-Kreatininwerte und zunehmende Proteinurie [76].

Hyperfiltration im Nierentransplantat Auch im Nierentransplantat spielt Hyperfiltration und die daraus entstehende glomeruläre Sklerose möglicherweise eine Rolle.

Bei der Versorgung eines Empfängers mit einem zu kleinen Spenderorgan sind niedrigere Transplantatüberlebensraten sowie eine erhöhte Rate an postoperativem akutem Nierenversagen (ANV) und höhere Kreatininwerte bei Entlassung beschrieben [15, 47]. Es konnte gezeigt werden, dass bei Transplantation von Kinderorganen auf Erwachsene, von Frauenorganen auf Männer oder von Organen von Normalgewichtigen auf sehr schwere Patienten eine ungünstigere Langzeitprognose besteht als bei Spendern und Empfängern ähnlicher Körpermasse [117].

In diesen Fällen kann ein relativer Mangel an funktionsfähigen Nephronen vermutet werden, der durch das Körpermassenverhältnis von Spender und Empfänger zustandekommt und das Auftreten von Hyperfiltration begünstigt. Es wurde postuliert, dass hierbei Hyperfiltrationsschäden im Transplantat entstehen können, die für späte Transplantatverluste mitverantwortlich sind [117].

In einer Vielzahl anderer Arbeiten wurde der negative Einfluss der akuten Abstoßungsreaktion und des akuten postoperativen Nierenversagens auf

das Langzeit-Transplantatüberleben beschrieben. Das Auftreten des akuten Nierenversagens korreliert hierbei eng mit der Dauer der vorausgegangenen kalten Ischämiezeit [49, 23, 22, 82, 75, 109].

Es ist vorstellbar, dass im Rahmen der Entzündungsreaktion bei der Abstoßung, des Sauerstoffmangels bei langer kalter Ischämiezeit und während des akuten Nierenversagens Nephrone zugrunde gehen. So könnte ein Zustand reduzierter funktionsfähiger Nephronmasse entstehen, der Hyperfiltration auslöst und sich negativ auf die Langzeitüberlebensraten der Transplantate auswirkt.

Die renale Funktionsreserve Da beim Menschen die Messung von intraglomerulären Drücken nicht möglich ist, kann der Grad der Hyperfiltration einer menschlichen Niere nur indirekt bestimmt werden. Eine Möglichkeit besteht in der Erfassung der renalen Funktionsreserve. Sie ist gekennzeichnet als das Potenzial einer Niere, den renalen Plasmafluss (RPF) und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) unter entsprechenden Umständen von Ruhewerten zu Maximalleistungen steigern zu können. In diesem Fall erreicht die Gesamtheit aller filtrierenden Nephrone ihre oberste Funktionsgrenze.

In durch Hyperfiltration gekennzeichneten Zuständen wird bereits unter Ruhebedingungen ein großer Teil der maximalen Filtrationskapazität der Niere ausgeschöpft. Es ist daher mit einer verminderten Steigerbarkeit von GFR und RPF zu rechnen, sodass sich keine oder nur eine geringe renale Funktionsreserve nachweisen lässt.

Verschiedene physiologische Stimuli sind in der Lage, die Niere an ihre oberste Funktionsgrenze zu führen, z. B. orale Proteinzufuhr, Infusion von Aminosäuren, Glucagon oder Dopamin [14, 102]. In der vorliegenden Studie wurde die Infusion eines Aminosäuregemisches gewählt.

Bis heute ist der Mechanismus, über den Aminosäuren eine renale Hyperfiltration hervorrufen, nicht endgültig geklärt. Übereinstimmung besteht darin, dass es zu einer Abnahme des intrarenalen Widerstandes, und zwar besonders im Bereich des Vas afferens, kommt, sodass der renale Plasmafluss steigt und damit auch die GFR. Der intraglomeruläre Druck, der Ultrafiltrationskoeffizient und die Filtrationsfraktion bleiben stabil [37].

In verschiedenen Versuchen wurde gezeigt, dass eine Blockade sowohl der NO-Synthese als auch der Prostaglandinsynthese oder des Kininsystems die renale Antwort auf Proteinbelastung reduzieren können [56].

Diskutiert wird außerdem die Möglichkeit, dass die Aminosäuren selbst über eine Beeinflussung des tubuloglomerulären Feedbacks eine Vasodilatation der afferenten Arteriole hervorrufen können. Eine Steigerung der Filtration von Aminosäuren führt im proximalen Tubulus zu einer verstärkten Na^+ -gekoppelten Rückresorption derselben über einen Symporter. So sinkt die Na^+ -Konzentration in der distalen Tubulusflüssigkeit, die die Macula densa passiert, und führt hier über das tubuloglomeruläre Feedback direkt zu einer Vasodilatation der afferenten Arteriole [56, 37].

Die maximal erreichbare Filtrationskapazität der Niere ist ein für jedes Individuum festgelegter und reproduzierbarer Wert, der bei Nierengesunden 150–160 ml/min/1,73m² beträgt [14]. Die Höhe der renalen Funktionsreserve ist daher abhängig von der Ruhe-GFR und kann je nach Basalfunktion 10–50% des Ausgangswertes betragen. Für Personen mit einer gesunden Einzelniere wurde eine maximale Filtrationskapazität von 83 ml/min/1,73m² berichtet [14].

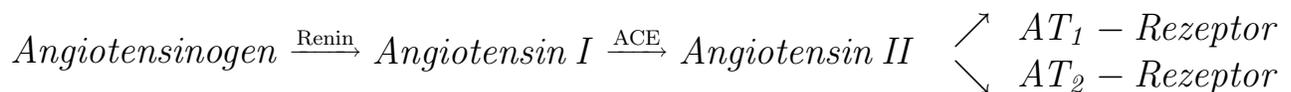
Regulation der intrarenalen Hämodynamik An der Regulation der intrarenalen Hämodynamik und damit auch an den Adaptationsvorgängen bei Verlust von funktionstüchtigen Nephronen sind eine Vielzahl verschiedener Substanzen beteiligt. Hierzu gehören unter anderem NO, Angiotensin II, Bradykinin und renale Prostaglandine.

NO NO wird durch konstitutive (cNOS) und induzierbare (iNOS) NO-Synthasen aus der Aminosäure Arginin gebildet. Intrarenale Syntheseorte sind das Gefäßendothel, die Mesangiumzellen und die glatte Gefäßmuskulatur, aus denen NO nach Stimulation durch Acetylcholin, Bradykinin, ADP oder bei mechanischen Abscherbewegungen freigesetzt wird [98].

Durch Versuche mit Blockade der NO-Synthese lässt sich indirekt die renale Hauptwirkung dieser Substanz herleiten, die in einer Vasodilatation und Abnahme des intrarenalen Widerstandes besteht. Dies betrifft stärker die afferente Arteriole als die efferente und führt so zur Erhöhung des rena-

len Plasmaflusses und in geringem Maße der glomerulären Filtrationsrate. Der intraglomeruläre hydrostatische Druck ändert sich kaum. Auf die kontraktilen Filamente der Mesangialzellen wirkt NO relaxierend, sodass die glomeruläre Filtrationsoberfläche vergrößert wird und sich der Ultrafiltrationskoeffizient K_f (Produkt aus Filtrationsoberfläche und effektiver hydraulischer Permeabilität) geringfügig erhöht [70, 98, 8, 100, 110].

Angiotensin II Angiotensin II ist eine vasokonstriktorische Substanz mit systemischer Wirkung. Es wird in einer Enzymkaskade freigesetzt, bei der zunächst Angiotensinogen durch das in der Niere produzierte Enzym Renin zum Dekapeptid Angiotensin I gespalten wird. Hieraus setzen das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) oder auch verschiedene alternative Aktivierungswege das Oktapeptid Angiotensin II frei, das über die beiden Rezeptorunterarten 1 und 2 (AT₁- und AT₂-Rezeptoren) biologische Wirkung entfaltet [8, 110, 115].



Systemische Wirkungen von Angiotensin II schließen eine generelle Vasokonstriktion der Widerstandsgefäße, eine Erhöhung des Sympathikustonus sowie eine verstärkte Aldosteron- und ADH-Sekretion ein, über die es zur tubulären Rückresorption von Natrium und Wasser, also zu einer Expansion des Plasmavolumens kommt. Alle Effekte von Angiotensin II zielen auf eine Erhöhung des systemischen Blutdruckes ab. Physiologische Stimuli, die die Enzymkaskade in Gang setzen, sind dementsprechend Zustände, die mit einem erniedrigten Blutdruck, einem intravasalen Volumenmangel oder einem verminderten renalen Perfusionsdruck einhergehen.

Intrarenal bewirkt Angiotensin II vorwiegend über AT₁-Rezeptoren eine Vasokonstriktion und Widerstandserhöhung, sodass der RPF sinkt. Aufgrund der überwiegenden Wirkung auf das Vas efferens steigen der intraglomeruläre Kapillardruck und die transglomeruläre hydrostatische Druckdifferenz an, sodass trotz sinkenden renalen Plasmaflusses die GFR nur wenig abnimmt. In den Mesangialzellen bewirkt Angiotensin II eine Kon-

traktion der Filamente und damit Verkleinerung der Filtrationsoberfläche. Der Ultrafiltrationskoeffizient K_f nimmt ab [98, 56, 8, 37].

Bradykinin Bradykinin ist eine Substanz mit intrarenal vasodilatierender Wirkung. Es wird durch die Protease Kallikrein aus Kininogen freigesetzt und durch das Angiotensin-Converting-Enzym abgebaut. Bei der durch Proteinbelastung verursachten renalen Hyperfiltration scheint es eine wichtige Rolle zu spielen [13, 52].



Renale Prostaglandine Neben Thromboxanen und Leukotrienen gehören renale Prostaglandine zu den Eikosanoiden, einer Gruppe von Gewebeshormonen, die Abkömmlinge der Arachidonsäure sind. Diese ungesättigte Fettsäure wird aus Phospholipiden der Zellmembran freigesetzt.

Eikosanoide haben als Gewebeshormone wichtige Funktionen bei der Regulation der Gefäßweite und -permeabilität, der Entstehung von Entzündungsreaktionen und bei der Blutstillung. Sie wirken überwiegend parakrin. Über das Enzym Lipooxygenase werden Leukotriene gebildet, während Prostaglandine und Thromboxane mit Hilfe der Cyclooxygenase aus Arachidonsäure entstehen.



Thromboxan A_2 wird in Thrombozyten produziert und bewirkt eine Vasokonstriktion und Förderung der Thrombozytenaggregation. Im Gegensatz dazu verursacht das vorwiegend in Endothelzellen synthetisierte Prostazyklin (PGI_2) eine Vasodilatation sowie Hemmung der Thrombozytenaggregation. Das Verhältnis der beiden Substanzen zueinander entscheidet darüber, ob im Effektororgan vorwiegend eine Vasokonstriktion oder Vasodilatation als Summationseffekt zustande kommt.

Auch intrarenal üben beide Substanzen ihre antagonistische Wirkung aus und spielen z. B. eine Rolle bei der proteinvermittelten renalen Hyper-

filtration. Im Urin lassen sich TXB_2 als Metabolit des Thromboxan A_2 und $6\text{Keto-PGF}_{1\alpha}$ als Metabolit des Prostazyklins quantitativ nachweisen.

Es konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein einer renalen Funktionsreserve in Nierentransplantierten mit einem Abfall des Quotienten $\text{TXB}_2/6\text{Keto-PGF}_{1\alpha}$ einhergeht und auf diese Weise ein Überwiegen der vasodilatatorischen Komponente anzeigt. Probanden mit paradoxem Abfall der GFR nach einer Proteinbelastung wiesen dagegen eine fehlende Änderung des Quotienten auf [34].

ACE-Hemmer In die genannten Regulationssysteme der intrarenalen Hämodynamik greifen Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) ein. Über eine Verminderung des zirkulierenden Angiotensin II reduzieren sie den Widerstand in der efferenten Arteriole und damit den glomerulären Perfusionsdruck. Dies bewirkt eine Abnahme der GFR und kann bei vorhandener Hyperfiltration diese reduzieren.

Es wurde postuliert, dass auf diese Weise die Entwicklung der glomerulären Sklerose als Hyperfiltrationsschaden verzögert werden kann, da die Erhöhung des intraglomerulären Druckes als hauptsächlich verantwortlich für diesen Pathomechanismus gesehen wird [49, 67]. Beitragen zu diesem Effekt könnte auch der durch ACE-Inhibition verlangsamte Abbau des vasodilatatorischen Bradykinins und eine Modulation der Prostaglandinsynthese.

Entsprechend wurde in einer Vielzahl von Studien mittlerweile ein nephroprotektiver Effekt von ACE-Hemmern, zunächst bei insulinpflichtigen Diabetikern und später bei Patienten mit anderen Nierenerkrankungen wie Glomerulopathien, interstitieller Nephritis und Nephrosklerose, nachgewiesen. Mit ACE-Hemmern behandelte Patienten zeigen eine langsamer progrediente Funktionsverschlechterung ihrer Nieren mit späterem Eintritt der Dialysepflichtigkeit als Patienten unter Placebo. Dies ist eine über den alleinigen Effekt der Blutdrucksenkung hinausgehende Wirkung, wie Vergleiche mit konventionellen Antihypertensiva gezeigt haben [68, 74, 41, 118]. Entsprechend sind ACE-Hemmer in den letzten Jahren in zunehmendem Maße in der Behandlung sowohl der diabetischen als auch der nicht-diabetischen Nephropathie eingesetzt worden [28].

Bei Patienten nach Nierentransplantation wurden ACE-Hemmer lange Zeit nur zögerlich verwendet. Experimentelle Tiermodelle ließen zwar vermuten, dass sie die Progredienz auch der chronischen Transplantatnephropathie verlangsamen könnten [10]. Grund für die Zurückhaltung war bisher das prinzipielle Risiko, bei durch ACE-Hemmer dilatierter efferenter Arteriole einen kritischen Abfall des glomerulären Perfusionsdrucks hervorzurufen. Der gleichzeitige Einsatz von Cyclosporin A, das vasokonstriktorisch auf die afferente Arteriole wirkt, kann diese Situation verstärken. Auch bei funktioneller Einzelniere mit vorgeschalteter Transplantatarterienstenose ist dieses Risiko besonders zu berücksichtigen. In diesem Fall wird die Nierendurchblutung durch ein aktiviertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aufrechterhalten, dessen Blockade die Nierenfunktion stark einschränken kann.

Ebenfalls wird durch ACE-Hemmer die Entstehung einer Hyperkaliämie begünstigt, verstärkt durch die durch CSA hervorgerufene renal tubuläre Azidose.

Eine neuere Studie aus 2000 belegt inzwischen den Einsatz von ACE-Inhibitoren an einer großen Zahl von Patienten nach Nierentransplantation. Zu den positiven Ergebnissen zählt zunächst die gelungene Normalisierung des Blutdruckes. Bedeutende Nebenwirkungen wie akute Nierenfunktionsverschlechterung, Hyperkaliämie und Anämie traten in 9% der Patienten auf und waren nach Absetzen des Medikamentes meist reversibel. Unter engmaschiger Kontrolle von Serum-Kreatinin, -Kalium und -Hämoglobin vor allem in den ersten Therapiewochen wurde die Verwendung von ACE-Inhibitoren bei Nierenempfängern als sicher und effektiv beschrieben [114].

AT₁-Antagonisten Einen anderen Wirkmechanismus als ACE-Hemmer in der Blockade des RAAS nutzt die Substanzklasse der AT₁-Rezeptor-Antagonisten. Nicht die Menge des Vasokonstriktors Angiotensin II wird reduziert, sondern seine biologische Wirkung am AT₁-Rezeptor verhindert. Die bei ACE-Hemmern vorhandene partielle Aktivierung von AT₁-Rezeptoren durch Angiotensin II, das auf alternativen Aktivierungswegen entstanden ist, wird vollständig unterbunden. Sowohl bei ACE-Hemmern als auch bei AT₁-Antagonisten kommt es durch die fehlende Rückkopplung im RAAS zu

einem Anstieg des Reninspiegels. Im Fall der AT₁-Antagonisten erhöht sich zusätzlich die Menge des zirkulierenden Angiotensin II und bewirkt eine verstärkte Aktivierung nicht blockierter AT₂-Rezeptoren [121, 17].

Das Kininsystem bleibt von AT₁-Antagonisten unbeeinflusst, die synergistische Wirkung erhöhter Bradykininspiegel auf die Blutdrucksenkung entfällt also. Auch die renale Prostaglandinsynthese wird möglicherweise nicht in dem Maße moduliert wie durch ACE-Hemmer [121].

Aus den genannten Gründen sind AT₁-Antagonisten in vielen Wirkungen und Nebenwirkungen den ACE-Hemmern ähnlich, ein vergleichbarer Effekt auf die intrarenale Hämodynamik kann jedoch nicht zwangsläufig angenommen werden. Ein ähnliches nephroprotektives Potential bleibt zunächst spekulativ.

AT₁-Antagonisten besitzen ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als ACE-Hemmer. Wegen des fehlenden Einflusses auf das Bradykinin-System kommt es nicht zu dem unter ACE-Hemmer-Therapie auftretenden unproduktiven Reizhusten. In der Blutdrucktherapie von Patienten nach Nierentransplantation kamen sie aus ähnlichen Gründen wie ACE-Hemmer zunächst nur zögerlich zum Einsatz. Unter engmaschigen Kontrollen wurde ihre Anwendung jedoch als sicher und in der Blutdruckeinstellung effektiv beschrieben [27]. Andere Autoren beschäftigten sich mit den Auswirkungen auf die Myokardhypertrophie [60], die Reduktion der Polyglobulie [58] oder die anti-proteinurische Wirkung [19]. Der Stellenwert von AT₁-Antagonisten in der Behandlung nierentransplantierte Patienten ist im Hinblick auf ein mögliches nephroprotektives Potential bisher jedoch nicht eindeutig definiert.

Kapitel 2

Patienten und Methoden

2.1 Fragestellung der Arbeit

Wie eingangs beschrieben, besteht die wissenschaftlich gestützte Hypothese, dass dauerhafte renale Hyperfiltration am Untergang von Nephronen beteiligt ist und eine wichtige Rolle in der Pathogenese der chronischen Nephropathie bei unterschiedlichen zugrundeliegenden Krankheitsbildern spielt. Es ist plausibel anzunehmen, dass dies auch für die Entwicklung der chronischen Transplantatdysfunktion gelten könnte.

Ausgehend von dem mittlerweile anerkannten nephroprotektiven Potenzial von ACE-Hemmern, das u. a. einer Reduktion von Hyperfiltration zugeschrieben wird [49, 67], stellt sich nun die Frage, ob auch AT_1 -Antagonisten mit ihrem ähnlichen Wirkmechanismus und etwas günstigeren Nebenwirkungsprofil solche nephroprotektiven Eigenschaften aufweisen.

Dies ist insbesondere bei Patienten, denen eine Niere transplantiert wurde, noch nicht umfassend untersucht worden. Diese Patienten weisen einige Unterschiede zu Personen mit nativen Nieren auf: sie besitzen eine Einzelniere in heterotoper Lage, die unter dem dauerhaften Einfluss immunsupprimierender Medikamente wie CSA steht, die die renale Hämodynamik erheblich beeinflussen.

Es stellt sich daher zunächst die Frage, ob AT_1 -Antagonisten, die ihre Wirkung über eine Einflussnahme auf das RAAS erzielen, bei Patienten mit transplantiertem Niere sicher und gut verträglich einzusetzen sind, ohne negativen Einfluss auf die Transplantatfunktion.

Weiterhin ist von Interesse, ob AT_1 -Antagonisten eine gute antihyperten-

sive Wirkung bei Patienten mit transplantierte Niere besitzen. In mehreren Studien der vergangenen Jahre konnten die gute antihypertensive Wirkung und die Therapiesicherheit von AT_1 -Antagonisten bestätigt werden [58, 27, 60, 19].

In Hinblick auf die mögliche Entwicklung einer Transplantatdysfunktion stellt sich die Frage, ob in Nierentransplantaten eine dauerhafte und hochgradige Hyperfiltration als wichtige Ursache dieser Transplantatdysfunktion nachzuweisen ist. Der Goldstandard zur Bestimmung von Hyperfiltration beim Menschen ist die Messung der renalen Funktionsreserve, die bei vorhandener Hyperfiltration gegen Null geht.

Da bei Transplantaten mit geringerer relativer Nephronmasse ein rascheres Fortschreiten der Transplantatdysfunktion beschrieben ist [117], stellt sich die Frage, ob in solchen Organen ein höheres Maß an Hyperfiltration nachzuweisen ist. Zu einem Verlust funktionstüchtiger Nephrone können u.a. lange kalte Ischämiezeiten bei der Leichenspende sowie das akute Nierenversagen (ANV) beitragen.

Im Hinblick auf ein mögliches nephroprotektives Potential von AT_1 -Antagonisten stellt sich die Frage, ob es unter Behandlung mit diesen Medikamenten zu einer Reduktion der Hyperfiltration kommt, sodass eine zuvor nicht messbare renale Funktionsreserve wieder nachweisbar wird.

In diesem Zusammenhang interessiert auch, welche Rolle renale Prostaglandine in der Regulation der renalen Funktionsreserve spielen und ob dies durch den Einsatz von AT_1 -Antagonisten moduliert wird.

2.2 Studienaufbau

Zur Beantwortung o.g. Fragen führten wir an der Universitätsklinik Düsseldorf eine prospektive Studie an 20 nierentransplantierten Patienten durch, deren Transplantat klinisch gut funktionierte. Im ersten Jahr nach Transplantation wurden Parameter der renalen Hämodynamik und die renale Prostaglandinausscheidung sowohl vor als auch nach dreimonatiger Gabe des AT_1 -Antagonisten Candesartan untersucht.

10 Patienten hatten ein Leichenspende-Organ erhalten und erlitten postoperativ ein akutes Nierenversagen mit Restitution der Nierenfunktion im

Intervall (Gruppe 1). Bei diesen Patienten ist ein nicht unerheblicher Ischämieschaden und Mangel an funktionstüchtigen Nephronen anzunehmen.

Die übrigen 10 Patienten waren im Rahmen des Lebendspende-Programmes komplikationslos transplantiert worden und zeigten eine postoperativ sofort einsetzende Organfunktion (Gruppe 2), sodass ein möglicher Ischämieschaden hier als gering einzuschätzen ist.

Als Kontrollgruppe dienten die zu den 10 Patienten nach Lebendspende gehörenden uninephrektomierten Spender.

Im vierten bis zwölften Monat nach Transplantation bzw. Nephrektomie erfolgte bei den Probanden eine ausführliche Nierenfunktionsuntersuchung nach einem festgelegten Studienplan, die in genau gleicher Form nach dreimonatiger Einnahme von Candesartan wiederholt wurde. Neben Blutdruck, Körpergewicht und Laborwerten wurden Parameter der renalen Hämodynamik (glomeruläre Filtrationsrate und renaler Plasmafluss) einschließlich der renalen Funktionsreserve und die Ausscheidung von Prostaglandinmetaboliten im Urin gemessen. Im Einzelnen wurde bestimmt:

Klinische Daten: Verträglichkeit des Studienmedikamentes, Blutdruck

Nierenfunktionstests: Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde mit Hilfe der Inulin-Clearance und der renale Plasmafluss (RPF) mit Hilfe der PAH-Clearance bestimmt. Die renale Funktionsreserve war definiert als der Anstieg von Inulin- und PAH-Clearance unter Aminosäureinfusion (AS). In den Urinproben wurde mittels RIA die Menge der renalen Prostaglandine Thromboxan B₂ (TXB₂) als Metabolit von Thromboxan A₂ und 6Keto-Prostaglandin F_{1α} (6Keto-PGF_{1α}) als Metabolit von Prostacyclin bestimmt.

Blutuntersuchungen: Serum: Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff
EDTA-Vollblut: Blutbild, venöse Blutgasanalyse

24h-Sammelurin: Elektrolyte, Berechnung der fraktionellen Na⁺- und K⁺- Ausscheidung

Im Anschluss an diese Untersuchung wurde die Blutdruckmedikation der Patienten um den AT_1 -Rezeptor-Antagonisten Candesartan ergänzt bzw. durch ihn ersetzt. Am folgenden Tag begann die Einnahme von Candesartan (Atacand[®], Astra GmbH, Wedel) in Tablettenform einmal täglich mit einer Initialdosis von 4 mg/Tag. Unter wöchentlichen Kontrollen der Elektrolyte und der Retentionsparameter im Serum wurde in der Folgezeit die Candesartan-Dosis wöchentlich um 4 mg/Tag gesteigert bis zur Erhaltungsdosis von 8 mg/Tag (4 Patienten), 12 mg/Tag (1 Patient) oder 16 mg/Tag (15 Patienten). Im Rahmen der Blutdruckeinstellung unter Candesartan wurden gleichzeitig andere Antihypertensiva abgesetzt oder in der Dosis reduziert (s. Tabellen 2.1 und 2.2).

Nach drei- bis fünfmonatiger Einnahme von Candesartan (Mittel 3,5 Monate) fand eine Kontrolluntersuchung der oben beschriebenen Parameter statt.

Die zehn Nierenspender der Kontrollgruppe wurden gleichzeitig mit den jeweiligen Empfängern untersucht. Sie nahmen danach kein Candesartan ein und erhielten keine Kontrolluntersuchung.

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf genehmigt.

2.3 Das Studienmedikament Candesartan

Candesartan (Atacand[®]) gehört zur Gruppe der AT_1 -Antagonisten und blockiert als solches spezifisch den AT_1 -Rezeptor.

Candesartan wird in Form des inaktiven Ester-Prodrugs Candesartancilexetil verabreicht, das während der Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt durch Ester-Hydrolyse in den aktiven Wirkstoff Candesartan umgewandelt wird, wodurch sich die orale Resorption verbessert. Das Prodrug gelangt nicht ins Blut [64, 79].

Die an der Umwandlung zu Candesartan beteiligten Enzyme befinden sich in der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes. Durch die Bioaktivierung erscheint die Wirksubstanz etwas verzögert im Plasma (Retardierungseffekt) und flutet langsam an, sodass innerhalb von 3–4 Stunden maximale Plasmaspiegel erreicht werden. Abrupte Blutdrucksenkungen werden so gewöhnlich

vermieden. Im Dosisbereich 2–16 mg steigt die Plasmakonzentration und auch die antihypertensive Wirkung direkt proportional zur verabreichten Dosis an. Dieses dosislineare Verhalten gilt sowohl bei Einmal- als auch bei Mehrfachgabe [48].

Candesartan wirkt gleichmäßig über einen Zeitraum von 24 Stunden. Die minimale Blutdrucksenkung 24 Stunden nach Tabletteneinnahme entspricht etwa der maximalen Wirkung innerhalb des Einnahmeintervalls, sodass das Minimum-Maximum-Verhältnis nahe bei 1 liegt. Die orale Einnahme einmal täglich ist für den Therapieerfolg also ausreichend.

Im Blut bindet Candesartan zu 99,8 % an Plasmaproteine, vornehmlich Albumin. Es penetriert nicht in die Erythrozyten [69]. Interaktionen mit anderen stark proteingebundenen Medikamenten wie Propranolol, Nifedipin, Digoxin oder Furosemid konnten nicht festgestellt werden.

Der Hauptteil von Candesartan (ca. 80 % der gegebenen Dosis) wird unverändert über Urin und Fäzes ausgeschieden [69]. Nur ein geringer Anteil wird durch das Cytochrom P-450-Isoenzym CYP2C zu einem inaktiven, nicht toxischen Metaboliten umgewandelt. Eine Wechselwirkung mit anderen Medikamenten, die ebenfalls durch dieses Enzym metabolisiert werden, ist in klinisch relevantem Umfang nicht festgestellt worden. Speziell getestet wurden Digoxin, Warfarin, Glibenclamid und Ethinylestradiol [62].

Nebenwirkungen Candesartan zeichnet sich durch gute Verträglichkeit und eine geringe Rate an Nebenwirkungen aus, die mit der von Placebo vergleichbar ist.

Entsprechend des Wirkmechanismus von AT₁-Rezeptor-Antagonisten kann es jedoch besonders in Kombination mit Diuretika, bei Flüssigkeits- oder Salzverlust zu überschießenden Blutdrucksenkungen kommen. Auch Zustände mit aktiviertem RAAS wie das Vorliegen einer beidseitigen (bei Einzelniere einseitigen) Nierenarterienstenose können übermäßige Blutdruckabfälle und eine Einschränkung der renalen Perfusion bewirken mit Anstieg der Retentionsparameter. Die verminderte Aldosteron-Sekretion kann zu einer Kaliumretention und Hyperkaliämie führen, besonders bei Vorliegen anderer die Hyperkaliämie begünstigender Zustände.

Bei Nierentransplantierten sind daher der duplexsonographische Ausschluss einer Transplantatarterienstenose vor Therapiebeginn sowie engmaschige Kontrollen von Elektrolyten, Retentionsparametern und Blutbild obligat.

2.4 Patienten

Einschlusskriterien Von den Patienten der nephrologischen Ambulanz der Universitätsklinik Düsseldorf wurden Personen mit folgenden Auswahlkriterien in die Studie aufgenommen:

Gruppe 1

- Patienten im 4.–12. Monat nach Leichennierentransplantation, die posttransplantationem für mindestens eine Woche dialysepflichtig waren und zum Untersuchungszeitpunkt eine stabile Transplantatfunktion mit Kreatininwerten unter 2,0 mg/dl aufwiesen
- Unauffällige Duplexsonographie der Transplantatarterie

Gruppe 2

- Patienten im 4.–12. Monat nach Lebendspende-Nierentransplantation mit sofortiger postoperativer Funktionsaufnahme des Organes, die zum Untersuchungszeitpunkt eine stabile Transplantatfunktion mit Kreatininwerten unter 2,0 mg/dl zeigten
- Unauffällige Duplexsonographie der Transplantatarterie

Kontrollgruppe

- Patienten im 4.–12. Monat nach Nephrektomie im Rahmen einer Lebendnierenspende ohne postoperatives akutes Nierenversagen, die eine stabile Nierenfunktion mit Kreatininwerten unter 2,0 mg/dl zeigten

Ausschlusskriterien Nicht rekrutiert oder im Studienverlauf ausgeschlossen wurden Patienten, wenn bei ihnen ein oder mehrere der folgenden Punkte zutrafen:

Gruppe 1 und Gruppe 2

- Vorbehandlung mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Antagonisten
- Transplantatarterienstenose

- bekannte Unverträglichkeit auf die verabreichten Testsubstanzen
- Zustand nach steroidresistenter oder mehr als einer steroidsensiblen Rejektion
- bioptisch gesicherte chronische Rejektion
- Proteinurie > 500 mg/die
- kontinuierlich steigende Serumkreatininwerte in den letzten 4 Wochen vor Untersuchungsbeginn
- Anamnestisch bekannte Schwangerschaft oder Stillzeit
- Fehlendes Einverständnis

Kontrollgruppe

- Vorbehandlung mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Antagonisten
- Bekannte Unverträglichkeit auf die verabreichten Testsubstanzen
- Kontinuierlich steigende Serumkreatininwerte in den letzten 4 Wochen vor Untersuchungsbeginn
- Anamnestisch bekannte Schwangerschaft oder Stillzeit
- Fehlendes Einverständnis

Nach den oben beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien wurden zwischen Oktober 1998 und Mai 2000 insgesamt 10 Leihnierenempfänger, 10 Lebendnierenempfänger und 10 Spender in die Studie aufgenommen. Die klinischen Daten der einzelnen Patienten werden in den folgenden Tabellen kurz vorgestellt.

Pat.	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Geschl. (m/w)	MAP zu Studienbeginn (mmHg)	Serum-Kreatinin zu Studienbeginn (mg/dl)	Nieren-erkrankung	Blutdruck-medikation zu Studienbeginn	Blutdruck-medikation zu Studienende	Candesartan-Tagesdosis (mg/die)	
1	31	60,0	164	w	96	1,3	polycyst. Nierende-generation	Amlodipin, Metoprolol	Candesartan	16	
2	60	96,0	179	m	92	2,1	polycyst. Nierende-generation	Amlodipin, Bisoprolol, Doxazosin	Candesartan	16	
3	58	87,5	177	m	95	1,3	benigne Nephrosklerose	Amlodipin, Metoprolol, Urapidil	Candesartan, Metoprolol	16	
4	54	73,0	165	m	92	1,5	RPGN III (histolog. gesichert)	Amlodipin, Bisoprolol	Candesartan	16	
5	50	72,0	165	w	97	1,4	Schrumpfnieren	Amlodipin, Metoprolol	Candesartan	16	
6	63	73,0	165	m	110	1,2	polycyst. Nierende-generation	Bisoprolol, Clonidin	Candesartan, Bisoprolol, Clonidin, Doxazosin	16	
7	58	57,5	156	w	123	1,1	Schrumpfnieren	Metoprolol, Nitrendipin, Clonidin	Candesartan, Nitrendipin, Clonidin	16	
8	59	72,0	154	w	109	1,3	Reflux-nephropathie	Metoprolol	Candesartan	16	
9	64	85,0	168	m	123	2,1	Schrumpfnieren	Metoprolol	Candesartan	16	
10	40	64,0	170	m	108	1,4	IgA-Nephropathie	Amlodipin, Bisoprolol	Candesartan, Bisoprolol	16	
Total					54 ± 11	74 ± 12	166 ± 8	w=4, m=6	104 ± 12	1,47 ± 0,26	16 ± 0

Tabelle 2.1: Klinische Daten von 10 Leichennierenempfängern mit ANV (Gruppe 1)

Pat.	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Geschl. (m/w)	MAP zu Studienbeginn (mmHg)	Serum-Kreatinin zu Studienbeginn (mg/dl)	Nieren-erkrankung	Blutdruck-medikation zu Studienbeginn	Blutdruck-medikation zu Studienende	Candesartan-Dosis (mg/die)
1	43	53,0	162	w	101	1,2	IgA-Nephropathie	keine	Candesartan	8
2	45	74,0	161	w	79	1,2	chronische Glomerulo-nephritis	Amlodipin, Metoprolol	Candesartan, Amlodipin, Metoprolol	16
3	28	85,0	184	m	97	1,9	V.a. interstitielle Nephritis	Bisoprolol, Doxazosin	Candesartan	12
4	31	62,0	180	m	100	1,5	Schrumpfnieren	Amlodipin, Metoprolol	Candesartan, Metoprolol	8
5	54	79,0	175	m	106	1,4	chronische Glomerulo-nephritis	Metoprolol, Moxonidin	Candesartan, Metoprolol	16
6	28	71,0	160	w	104	1,3	IgA-Nephropathie	Bisoprolol	Candesartan	16
7	47	72,0	183	m	97	1,8	chronische Pyelonephritis	Amlodipin, Metoprolol, Clonidin, Urapidil, Moxonidin	Candesartan, Metoprolol, Clonidin	16
8	65	76,5	165	w	112	1,3	unklare Genese	Metoprolol	Candesartan	16
9	37	70,0	179	m	111	1,5	IgA-Nephropathie	Bisoprolol	Candesartan	8
10	33	97,0	199	m	106	1,7	V.a. chron. GN	Nitrendipin, Metoprolol	Candesartan, Metoprolol	8
Total	41 ± 12	74 ± 12	175 ± 13	w=4, m=6	101 ± 6	1,48 ± 0,23				12 ± 4

Tabelle 2.2: Klinische Daten von 10 Lebendnierenempfängern ohne ANV (Gruppe 2)

Pat.	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Geschl. (m/w)	MAP (mmHg)	Serum- Kreatinin (mg/dl)	Begleit- erkrankungen	Blutdruck- medikation
1	43	83,0	182	m	111	1,5	keine	keine
2	52	66,0	187	m	91	1,4	keine	keine
3	57	63,0	166	w	95	0,8	keine	keine
4	55	78,0	181	m	96	1,3	keine	keine
5	53	80,0	176	w	100	1,3	keine	keine
6	59	90,0	168	m	103	1,1	keine	keine
7	42	48,0	169	w	71	1,2	keine	keine
8	67	91,0	172	m	105	1,4	keine	keine
9	59	64,5	168	w	94	1,3	keine	keine
10	56	76,0	172	w	108	1,1	keine	keine
Total	54 ± 7	74 ± 14	174 ± 7	w=5, m=5	97 ± 8	1,24 ± 0,15		

Tabelle 2.3: Klinische Daten von 10 Nierenspendern (**Kontrollgruppe**)

2.5 Methoden

2.5.1 Ablauf des Versuchstages

Der Ablauf des Versuchstages war für alle drei Patientengruppen sowie vor und nach dreimonatiger Einnahme von Candesartan gleich. Es fand eine viereinhalbstündige Messung der Inulin- und PAH-Clearance statt, davon zwei Stunden ohne und zweieinhalb Stunden mit gleichzeitiger Infusion von Aminosäuren.

Gegen acht Uhr morgens trafen die Probanden nicht nüchtern ein. Sie hatten ein kleines Frühstück, bestehend aus Brot, Butter, Marmelade und Kaffee oder Tee, jedoch ohne stark proteinhaltige Nahrungsmittel zu sich genommen.

Nach Abgabe einer Spontanurin-Probe wurde an beiden Unterarmen bzw. Handrücken je eine Venenverweilkanüle gelegt. Über die eine (bei Transplantierten am Arm ohne Shunt) erfolgte während der Clearancemessung die Infusion der Testsubstanzen, die andere Kanüle diente der Blutabnahme. Zunächst wurden Blutproben für die Routinebestimmungen im Labor sowie für die Plasma-Leerwerte der Inulin- und PAH-Bestimmung gewonnen. Die Einnahme der Morgendosis von Cyclosporin A erfolgte mit Beginn der Clearancemessungen.

Nach Gabe eines Bolus mit 0,67g PAH (Clinalfa AG, Läuelfingen, Schweiz) und 2,5g Inulin (Inutest[®], Fresenius, Graz, Österreich) in 30 ml NaCl 0,9% über zwei Minuten zur Aufsättigung des Plasmas erfolgte eine Dauerinfusion über einen Perfusor mit PAH (0,4 g/h) und Inulin (0,75 g/h) über 300 Minuten zur Aufrechterhaltung konstanter Plasmaspiegel.

Nach einer Vorlaufzeit von 30 Minuten entleerte der Patient seine Harnblase vollständig und verwarf den Urin. Dann begann die Messung der Inulin- und PAH-Clearance über einen Zeitraum von 4,5 Stunden mit drei einstündigen und einer 90-minütigen Urin-Sammelperiode.

Nach den ersten beiden einstündigen Clearanceperioden erfolgte die zusätzliche Infusion von Aminosäuren (aminomel[®] 10 von Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim; Lösung von 19 L-Aminosäuren in elektrolyt- und kohlenhydratfreiem Wasser, Konzentration 100 g/l) mit 25g Aminosäuren/h über 150 Minuten als kontinuierliche Infusion zur Bestimmung der renalen Funktionsreserve.

Während der gesamten Zeit fanden in 30-minütigen Abständen Blutentnahmen in heparinbeschichtete Röhrchen statt (Heparin als Antikoagulans). Unmittelbar nach der Abnahme wurden die Proben bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und der Serum-Überstand bei -10°C bis zur weiteren Verwendung aufbewahrt. Die Urinproben wurden nach genauer Feststellung der Sammelmenge mit einem genormten Messgefäß aliquotiert und ebenfalls bei -10°C eingefroren.

Zur Erzielung einer ausreichenden Diuresemenge erhielten die Probanden schon vor der Bolusgabe 0,9%ige NaCl-Lösung als Dauerinfusion mit 500 ml/h über einen Infusomaten. Ab der Bolusgabe wurde die Infusionsgeschwindigkeit auf 250 ml/h herabgesetzt und mit Beginn der Aminosäure-Infusion durch 5%ige Glucoselösung (Glucose 5 Braun, Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) mit gleicher Infusionsgeschwindigkeit ersetzt. Zusätzlich tranken die Patienten während der gesamten Untersuchungszeit 1,5 l elektrolytarmes Mineralwasser.

Während der gesamten Versuchsdauer wurden Blutdruck und Puls mittels oszillometrischer Messung in viertelstündlichen Abständen dokumentiert.

Eine Übersicht über den Ablauf des Versuchstages gibt Abbildung 2.1.

2.5.2 Klinische Messgrößen

Verträglichkeit des Studienmedikamentes An jedem Untersuchungstag wurde eine eingehende Anamnese bezüglich der Befindlichkeit des Patienten erhoben. Bei der Zweituntersuchung dokumentierten wir insbesondere alle aufgetretenen Krankheitszeichen oder Verschlechterungen des Befindens im Sinne von unerwünschten Nebenwirkungen des Studienmedikamentes.

Blutdruck Der Blutdruck wurde während des gesamten Versuchsablaufes viertelstündlich oszillometrisch gemessen (Dynamap[®]). Mittelwerte wurden sowohl aus sämtlichen Messungen eines Versuchstages gebildet als auch getrennt für die Werte während der Basalclearance-Messung und unter Aminosäurebelastung.

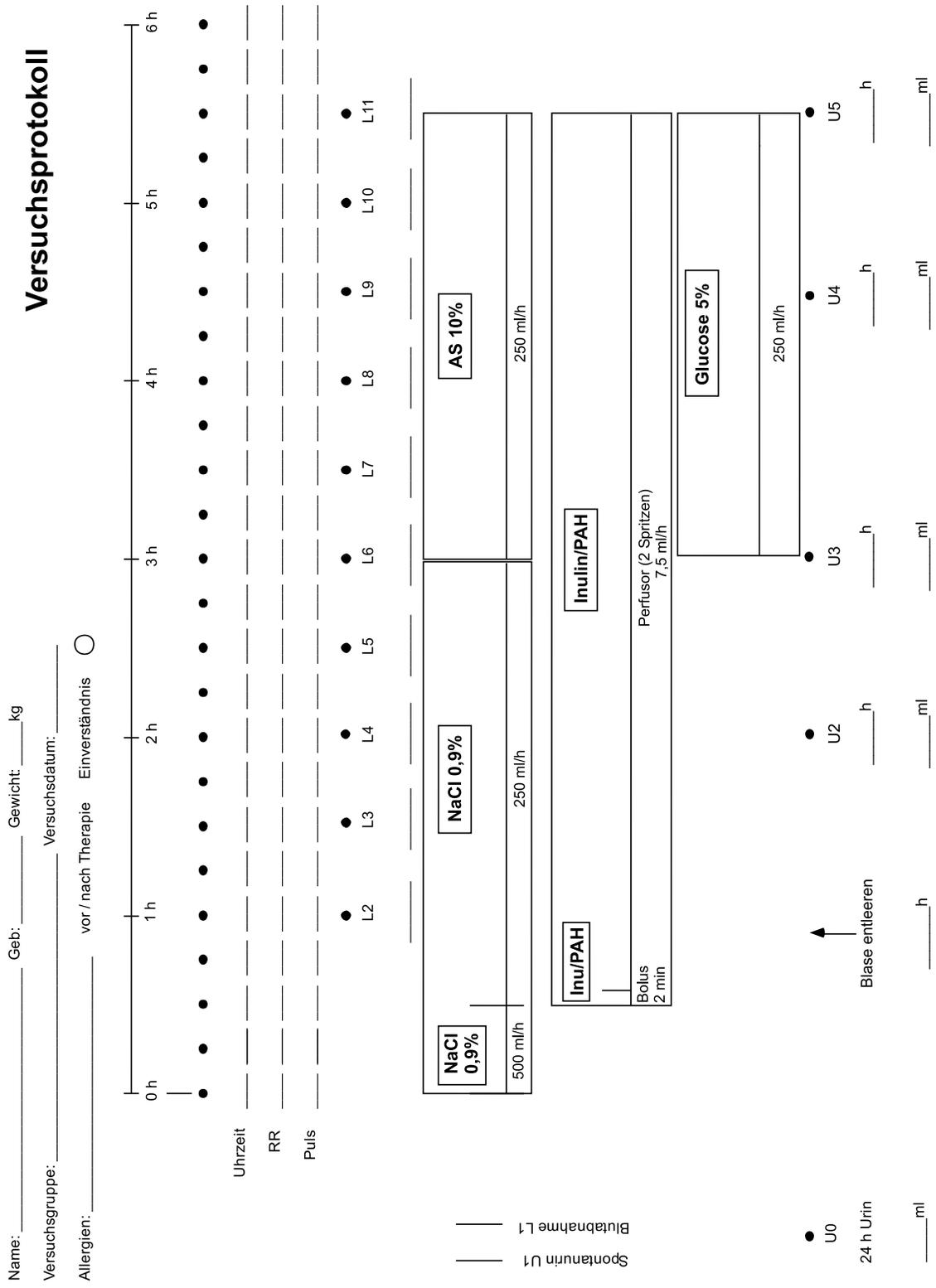


Abbildung 2.1: Flow Chart des Versuchsablaufes

2.5.3 Inulin- und PAH- Clearance

Als Clearance wird ein virtuelles Plasmavolumen bezeichnet, welches in einer bestimmten Zeiteinheit durch die Niere von einer Testsubstanz befreit wird. Hierbei ist die Menge der Testsubstanz, die pro Zeiteinheit dem virtuellen Plasmavolumen entzogen wird, gleich der Menge, die pro Zeiteinheit im Urin ausgeschieden wird. Deshalb ergibt sich die Berechnung jeder Clearance aus folgender Gleichung:

$$C \cdot P = V \cdot U$$

C: Plasmazeitvolumen (Clearance), das von der Testsubstanz gereinigt wird in ml/min

P: Konzentration der Testsubstanz im Plasma in mg/dl

V: Urinzeitvolumen in ml/min

U: Konzentration der Testsubstanz im Urin in mg/dl

Klinisch messbar sind in dieser Gleichung die Plasma- und die Urinkonzentration der Testsubstanz sowie Urinvolumen und Urinsammelzeit. Das Plasmazeitvolumen, die Clearance, wurde in sämtlichen Fällen berechnet als:

$$\text{Clearance } C = \frac{\text{Urinkonzentration } U \cdot \text{Urinvolumen}}{\text{Plasmakonzentration } P \cdot \text{Urinsammelzeit}}$$

Glomeruläre Filtrationsrate und renaler Plasmafluss wurden den Clearances von Inulin und PAH gleichgesetzt und auf eine Standard-Körperoberfläche von 1,73 m² korrigiert. Die durchschnittlichen Clearances vor und nach Aminosäurebelastung wurden aus den jeweils 2 Einzelclearances arithmetisch gemittelt.

Inulin Inulin ist ein natürlicherweise nicht im Körper vorkommendes Fructosepolysaccharid aus Dahlienwurzeln (Molekulargewicht ca. 5000 Dalton). Nach intravenöser Infusion wird es im Glomerulus unbehindert filtriert und vom Tubulussystem weder sezerniert noch rückresorbiert. Das Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit von Inulin gereinigt wird, entspricht also sehr genau

der glomerulären Filtrationsrate. Die Bestimmung der Inulin-Clearance ist der Goldstandard zur Messung der glomerulären Filtrationsrate.

Die Bestimmung von Inulin in 11 Plasma- und 5 Urinproben pro Versuchstag erfolgte nach der Resorzin-Methode nach Roe [99]. Hierbei wird Inulin hydrolytisch zu Fructose gespalten. Durch Zugabe von Resorzin-Lösung wird die Fructosemenge in einen rotbraunen Farbkomplex überführt, dessen Konzentration man photometrisch bei 546 nm messen kann.

Para-Amino-Hippursäure (PAH) Um den renalen Plasmafluss (RPF) bestimmen zu können, benötigt man eine Substanz, die bei der Nierenpassage des Blutes vollständig eliminiert wird. Diese Bedingung erfüllt in guter Näherung die Para-Amino-Hippursäure (PAH), wenn sie in niedrigen Konzentrationen der Niere angeboten wird. Sie wird glomerulär vollständig filtriert und außerdem tubulär sezerniert, jedoch nicht rückresorbiert. Auf diese Weise werden ca. 92% des die Niere durchfließenden Blutes von PAH befreit.

Eine geringe Menge der Substanz bleibt im Plasma zurück, da im Nierenmark PAH-sezernierende proximale Tubuli fehlen [105]. Um diese Abweichung zu berücksichtigen, erhält die mit der PAH-Clearance bestimmte Größe die Bezeichnung „Effektiver renaler Plasmafluss“ (ERPF). Die Bestimmung der PAH-Clearance ist der Goldstandard zur Messung des renalen Plasmaflusses.

Die Bestimmung der PAH in 11 Plasma- und 5 Urinproben pro Versuchstag erfolgte nach der Nachweismethode nach Smith [112]. Chemisch besteht die Para-Amino-Hippursäure aus einem Phenylkern mit zwei Substituenten in Parastellung, einer Aminobenzoyl-Aminoessigsäuregruppe und einer Aminogruppe.

Zunächst wird die Aminogruppe mit Na-Nitrit diazotiert und der Nitritüberschuss mit Amidoschwefelsäure gebunden. Dann entsteht durch Zusatz von bromwasserstoffsäurem α -Naphthylamin zu der diazotierten PAH ein roter Farbkomplex, dessen Konzentration photometrisch bei 546 nm gemessen werden kann.

Abgeleitete Größen

Filtrationsfraktion Die Filtrationsfraktion (FF) bezeichnet das Verhältnis von glomerulärer Filtrationsrate zu effektivem renalen Plasmafluss. Sie wird in Prozent angegeben.

$$FF = \frac{GFR}{ERPF} = \frac{C_{Inulin}}{C_{PAH}}.$$

Renaler Blutfluss Der renale Blutfluss (RBF) wird in ml/min/1,73m² angegeben und wird errechnet als:

$$RBF = \frac{ERPF}{(1 - Hkt)}$$

Mittlerer arterieller Blutdruck Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) wird in mmHg angegeben und wird berechnet als:

$$MAP = \text{diastolischer Blutdruck} + 1/3 \text{ Blutdruckamplitude}$$

Renovaskulärer Widerstand Der renovaskuläre Widerstand (RVW) lässt sich errechnen aus dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) und dem renalen Blutfluss (RBF). Er wird in mmHg/(ml/min) angegeben.

$$RVW = \frac{MAP}{RBF}$$

2.5.4 Prostaglandinmetabolite TXB₂ und 6Keto-PGF_{1α}

Die beiden Prostaglandinmetabolite Thromboxan B₂ (TXB₂) und 6Keto-PGF_{1α} wurden mit Hilfe eines Radioimmunoassays (RIA) quantitativ in den Urinproben U₃ und U₅ aller Probanden bestimmt. Der Quotient der Konzentrationen beider Substanzen, TXB₂/6Keto-PGF_{1α}, gibt Auskunft über die Relation der vasokonstriktorischen (TXB₂) und der vasodilatatorischen Komponente (6Keto-PGF_{1α}) zueinander. Uns interessierten Änderungen dieses Verhältnisses einerseits unter Aminosäurebelastung und andererseits unter Candesartantherapie.

Prinzip der Methode In der zu untersuchenden Probe vorhandenes TXB₂ bzw. 6Keto-PGF_{1α} konkurriert kompetitiv mit Tritium-markiertem TXB₂ bzw. 6Keto-PGF_{1α} um die Bindungsstellen an Kaninchen-Antiserum. Nach Inkubation des Ansatzes über Nacht werden alle kleinmolekularen nicht gebundenen Substanzen an Dextran-beschichtete Aktivkohle adsorbiert und abzentrifugiert. Der klare Überstand wird zur Detektion des β -Strahlers Tritium in Szintillationsflüssigkeit überführt. Durch die beim Zerfall des Tritiums freigesetzten Elektronen entstehen in der Flüssigkeit Lichtquanten, deren Anzahl mit Hilfe eines Photomultipliers bestimmt werden kann.

Je mehr Prostaglandinmetabolite in der zu untersuchenden Probe vorhanden sind, desto weniger Bindungsstellen stehen für das Tritium-markierte TXB₂ bzw. 6Keto-PGF_{1α} zur Verfügung und desto geringer ist die gemessene radioaktive Strahlung.

Die Konzentration der Metabolite in den zu untersuchenden Urinproben kann mit Hilfe einer Eichkurve, die vorab mit Standards bekannter Konzentration erstellt wurde, ermittelt werden. Sie wird in pg/ml angegeben.

Von größerer Aussagekraft als die Konzentration im unterschiedlich stark konzentrierten Endurin ist die Konzentration der Prostaglandinmetabolite im Primärharn. Daher berechneten wir die Konzentration im Primärharn wie folgt:

$$\frac{\text{Konz. im Endurin [pg/ml]} \cdot \text{Sammelmenge [ml]}}{\text{Sammelzeit [min]} \cdot \text{GFR [ml/min]}} = \text{Konz. im Primärharn [pg/ml]}$$

2.5.5 Routine-Laborparameter

Kreatinin im Serum Die Kreatinin-Konzentration wurde nach der Jaffé-Methode kinetisch bestimmt: in alkalischer Lösung bildet Kreatinin mit Pikrinsäure einen Farbkomplex, dessen Entstehungsgeschwindigkeit photometrisch mit einem Autoanalyser (Beckmann) gemessen wird (modifiziert nach Bartels [7]).

Harnstoff im Serum Die Bestimmung der Harnstoff-Konzentration erfolgte als Harnstoff-N nach der Methode von Neumann und Ziegenhorn [85]. Hierbei wird Harnstoff durch Urease zu Ammoniak gespalten, der wiederum α -Ketoglutarat zu Glutamat aminiert. Hierbei wird in äquimolarer Menge NADH zu NAD^+ umgesetzt, was sich photometrisch nachweisen lässt.

Elektrolyte in Serum und 24h-Urin Die Messung der Elektrolyte Na^+ und K^+ erfolgte potentiometrisch mittels ionenselektiver Elektroden durch einen Autoanalyser (Beckmann).

Fraktionelle Natrium- und Kalium-Exkretion Die fraktionelle Exkretion von Natrium und Kalium ist ein Maß für die Ausscheidung dieser Elektrolyte bezogen auf die Kreatininausscheidung im 24h-Urin [65]. Sie wird in Prozent angegeben.

$$FE_{\text{Na/K}} = \frac{U_{\text{Na/K}} \cdot S_{\text{Kreatinin}}}{S_{\text{Na/K}} \cdot U_{\text{Kreatinin}}}$$

FE: fraktionelle Exkretion in % U: Urinkonzentration in mmol/l

S: Serumkonzentration in mmol/l

Parameter der Hämatologie Zu Beginn jedes Versuchstages wurden rote und weiße Blutkörperchen, Hämoglobin, Hämatokrit und Thrombozyten bestimmt. Die Messungen erfolgten mittels Routinemethoden auf einem Autoanalyser (Hitachi 717 Autoanalyser).

Venöse Blutgasanalyse Zu Beginn jedes Versuchstages wurden in unbehandelten Blutproben mit Hilfe eines Autoanalyzers pH-Wert, Kohlendioxid-Partialdruck, Standard-Bicarbonat und Base-excess bestimmt.

2.5.6 Statistik

Die statistische Auswertung aller gemessenen Parameter erfolgte mittels zweiseitigem Student'schen T-Test. Bei Vergleichen zwischen den Patientengruppen und der Kontrollgruppe zum gleichen Untersuchungszeitpunkt wurde der zweiseitige T-Test für unverbundene Stichproben verwendet, bei Vergleich der Parameter innerhalb einer Probandengruppe vor und unter Candesartantherapie kam der zweiseitige T-Test für verbundene Stichproben zur Anwendung. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

Alle Werte werden als Mittelwert der Studiengruppen (arithmetisches Mittel) \pm Standard Error of the Mean (SEM) angegeben.

Die Inulin- und PAH-Clearances wurden pro Versuchstag in jeweils vier Urinproben (U_2 – U_5) mit den dazugehörigen Serumproben gemessen (s. Abb. 2.1 auf S. 25). Die beiden jeweils vor und unter Aminosäureeinfluss ermittelten Clearances wurden arithmetisch gemittelt und als Werte „vor Aminosäuren“ und „unter Aminosäuren“ angegeben.

Prostaglandinmetabolite wurden in je zwei Urinproben an beiden Versuchstagen gemessen (U_3 und U_5), die in der letzten Phase der Basalclearance-Messung bzw. der Aminosäurebelastung gesammelt worden waren. Hier wurden keine Mittelwerte gebildet.

Die viertelstündlich während der Clearancemessung bestimmten Blutdruckwerte wurden arithmetisch gemittelt, einerseits die jeweiligen Werte vor und während Aminosäureinfusion und andererseits alle Werte eines Versuchstages zur Errechnung eines Gesamt-Blutdruckes.

Die übrigen klinischen Werte und Laborparameter wurden bei jedem Probanden zweimal bestimmt, einmal vor und einmal nach dreimonatiger Candesartantherapie.

Kapitel 3

Ergebnisse

3.1 Ergebnisse vor Therapie mit Candesartan

3.1.1 Renale Hämodynamik

Initiale Nierenfunktion

Bei der initialen Clearancemessung vor Aminosäurebelastung zeigten die 10 Probanden nach Nephrektomie im Vergleich zu den 20 Patienten nach Nierentransplantation bei gleichen effektiven renalen Plasmaflüssen (ERPF) (Spender: 216 ± 59 ml/min/ $1,73\text{m}^2$, Empfänger: 187 ± 60 ml/min/ $1,73\text{m}^2$, n.s.) eine signifikant höhere glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (Spender: 56 ± 4 ml/min/ $1,73\text{m}^2$, Empfänger: 43 ± 11 ml/min/ $1,73\text{m}^2$, $p=0,01$). Der daraus resultierende Unterschied in der Filtrationsfraktion (FF) (Spender: $28 \pm 7\%$, Empfänger: $25 \pm 4\%$) erreichte nicht das Signifikanzniveau. Der renovaskuläre Widerstand (RVW) lag bei den Organspendern deutlich niedriger als bei den Organempfängern ($0,27 \pm 0,06$ mmHg/(ml/min) versus $0,42 \pm 0,13$ mmHg/(ml/min), $p=0,02$).

Der Vergleich der Patienten nach Lebendspende-NTP mit den Patienten nach Leichenspende-NTP erbrachte keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des RVW, des ERPF, der GFR und der FF. Der Vergleich der Empfänger-Gruppen 1 und 2 mit der Spendergruppe zeigte signifikante Unterschiede nur für den renovaskulären Widerstand und die glomeruläre Filtrationsrate der Gruppe 1 im Vergleich zur Spendergruppe. Bei höherem RVW lag die GFR der Leichennierenempfänger deutlich niedriger.

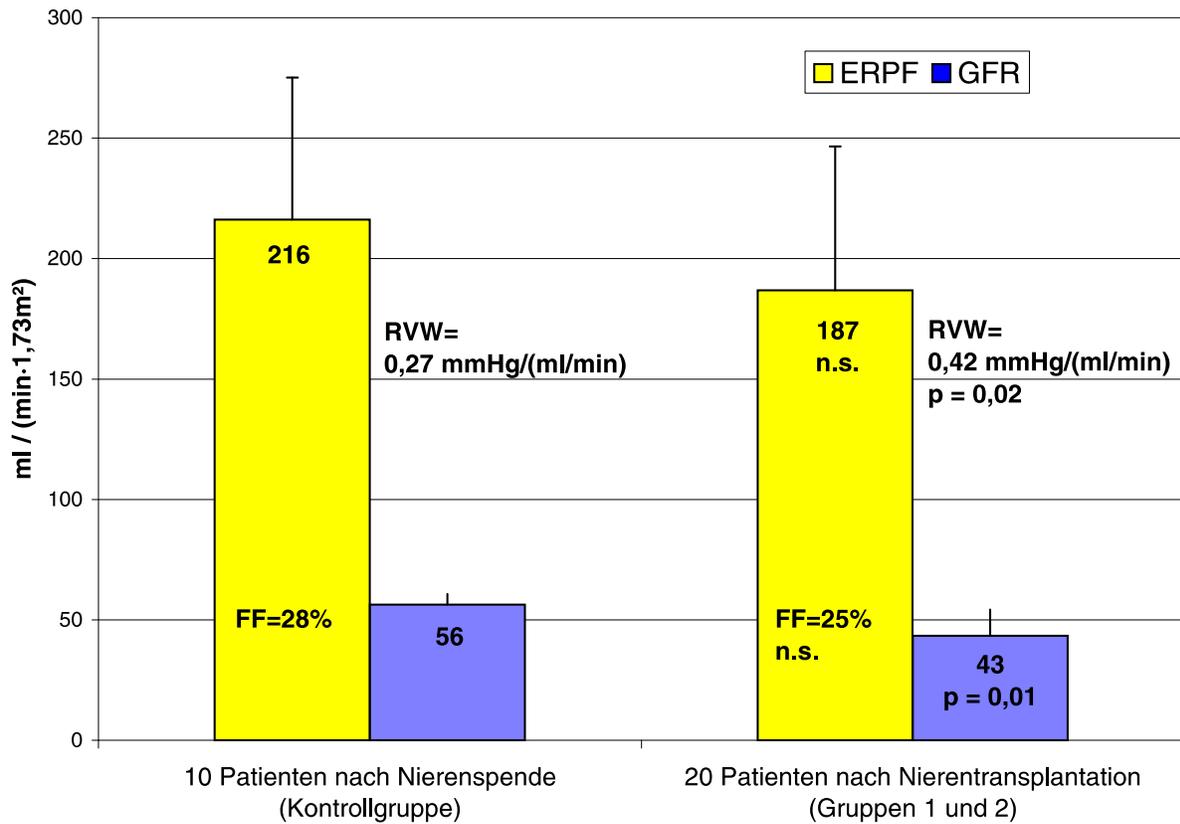


Abbildung 3.1: Initiale Nierenfunktion von **10 Organspendern** und **20 Organempfängern** vor Aminosäureinfusion und vor Therapie mit Candesartan

Die Abbildungen 3.1 und 3.2 stellen diese Ergebnisse dar einmal mit Darstellung der gesamten Empfängergruppe und einmal nach Gruppe 1 und 2 unterschieden. Die angegebenen p-Werte vergleichen die Parameter der jeweiligen Gruppen zum gleichen Untersuchungszeitpunkt miteinander. Die Standardabweichung ist markiert als Strich über der Säule.

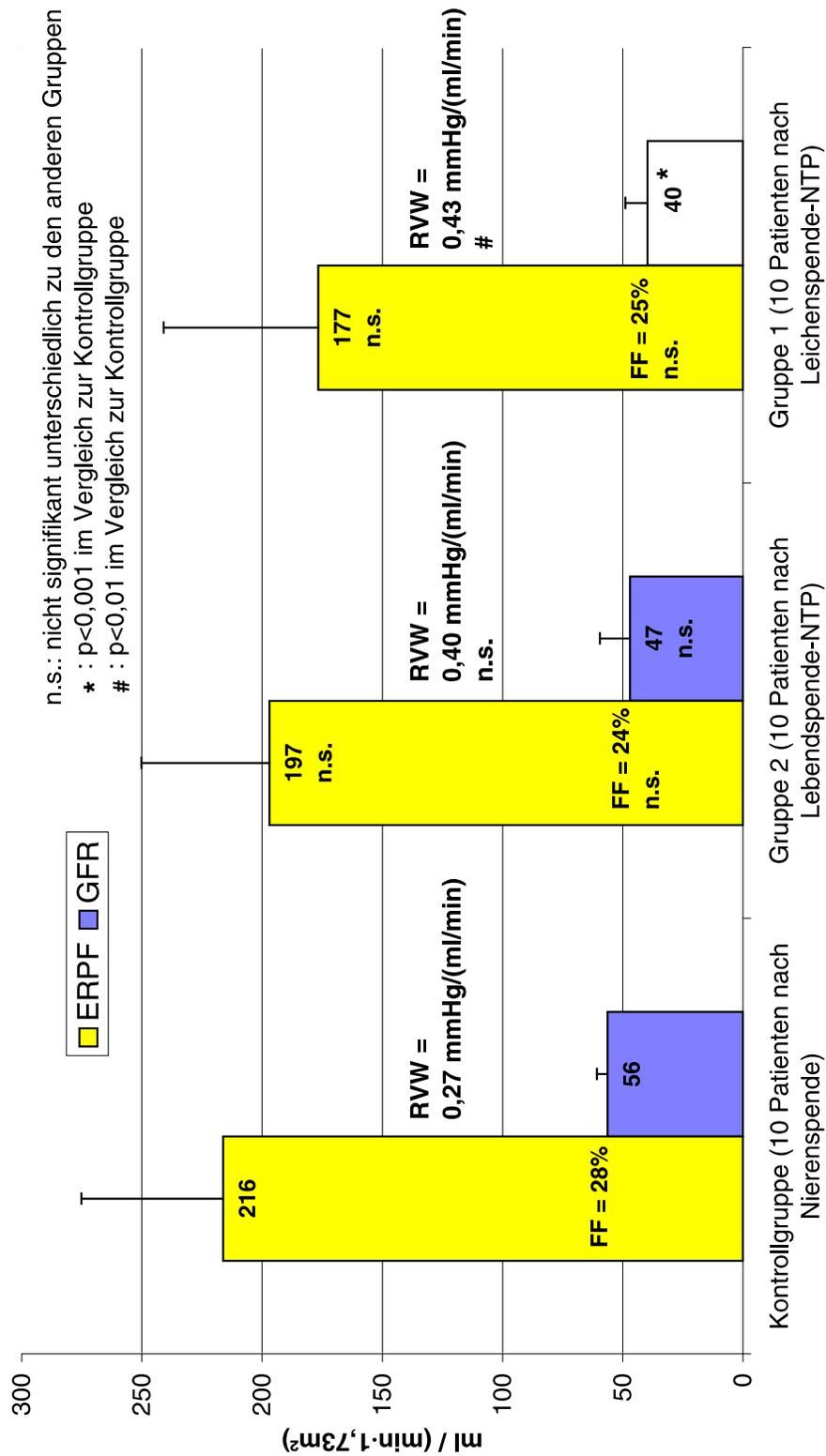


Abbildung 3.2: Initiale Nierenfunktion der **Gruppen 1 und 2** und der **Kontrollgruppe** vor Aminosäureinfusion und vor Therapie mit Candesartan

Nierenfunktion unter Aminosäurebelastung

Blutdruck Unter Aminosäureinfusion war bei den Nierenempfängern ein geringfügiger, signifikanter Anstieg des Blutdruckes zu bemerken. Der Druck stieg systolisch von 139 ± 11 mmHg auf 144 ± 12 mmHg ($p=0,009$) und diastolisch von 83 ± 8 auf 85 ± 9 mmHg ($p=0,03$). Dementsprechend erhöhte sich der arterielle Mitteldruck von 102 ± 8 auf 105 ± 8 mmHg ($p=0,009$).

Bei der Kontrollgruppe war unter Aminosäuren keine Änderung des systolischen, diastolischen oder mittleren arteriellen Blutdruckes zu verzeichnen (RR syst. 128 ± 11 bzw. 129 ± 12 mmHg, RR diast. 83 ± 9 bzw. 82 ± 7 mmHg und MAP 98 ± 8 bzw. 97 ± 8 mmHg, n.s.).

Renale Funktionsreserve Unter Aminosäurebelastung kam es sowohl bei den Nierenspendern als auch bei den Nierenempfängern zu einer signifikanten Zunahme des effektiven renalen Plasmaflusses. Der ERPF stieg bei den Spendern von 216 ± 59 auf 287 ± 56 ml/min/1,73m², $p=0,002$, und bei den Empfängern von 187 ± 60 auf 242 ± 78 ml/min/1,73m², $p=0,002$. Diese Steigerung unter Aminosäuren war auch bei getrennter Betrachtung der beiden Empfängergruppen nachweisbar (Gruppe 1: von 177 ± 64 auf 235 ± 90 ml/min/1,73m², $p=0,01$; Gruppe 2: von 197 ± 53 auf 247 ± 67 ml/min/1,73m², $p=0,06$).

Der Anstieg der GFR erreichte nicht das Signifikanzniveau sowohl bei den Spendern (56 ± 4 versus 62 ± 7 ml/min/1,73m², $p=0,08$) als auch bei den Empfängern (43 ± 11 versus 47 ± 11 ml/min/1,73m², $p=0,07$). Dies traf auch für die getrennte Betrachtung der Gruppen 1 und 2 zu.

Aufgrund des in allen Gruppen proportional stärkeren Anstieges des ERPF im Vergleich zur GFR kam es zu einem hochsignifikanten Abfall der Filtrationsfraktion (Spender: von $28 \pm 7\%$ auf $22 \pm 4\%$, $p=0,01$; Empfänger von $25 \pm 4\%$ auf $21 \pm 4\%$, $p=0,003$). Dies war in abgeschwächter Form auch in den Empfängergruppen 1 und 2 getrennt nachweisbar (Gruppe 1: von $25 \pm 7\%$ auf $21 \pm 5\%$, $p=0,02$ und Gruppe 2 von $24 \pm 2\%$ auf $21 \pm 3\%$, $p=0,07$).

Korrespondierend zu den Änderungen des ERPF fiel der renovaskuläre Widerstand bei den Organspendern signifikant und bei den Organempfängern nicht signifikant ab (Spender: von $0,27 \pm 0,06$ auf $0,20 \pm 0,04$ mmHg/(ml/min), $p=0,007$; Empfänger von $0,42 \pm 0,13$ auf $0,34 \pm 0,09$ mmHg/(ml/min), $p=0,06$). Bei getrennter Betrachtung der Gruppen 1 und 2 wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht.

Entsprechend dieser Veränderungen unter Aminosäurebelastung konnte sowohl bei den Nephrektomierten als auch bei den Transplantierten eine renale Funktionsreserve nachgewiesen werden. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen Organspendern und Organempfängern und auch nicht zwischen den Patienten der Gruppen 1 und 2 in Bezug auf das Ausmaß der renalen Funktionsreserve und die Höhe des renovaskulären Widerstandes. Der relative Anstieg von ERPF und GFR betrug bei den Organspendern $38\% \pm 19\%$ (ERPF) und $11\% \pm 13\%$ (GFR), bei den Patienten nach Leichnientransplantation $32\% \pm 28\%$ (ERPF) und $7\% \pm 10\%$ (GFR) und bei den Patienten nach Lebendnientransplantation $34\% \pm 40\%$ (ERPF) und $16\% \pm 28\%$ (GFR).

Die Abbildungen 3.3 bis 3.6 zeigen die renale Funktionsreserve mit Veränderungen von GFR, ERPF, FF und RVW der einzelnen Gruppen unter Aminosäuregabe. Die angegebenen p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der jeweiligen Werte vor und unter Aminosäureinfusion.

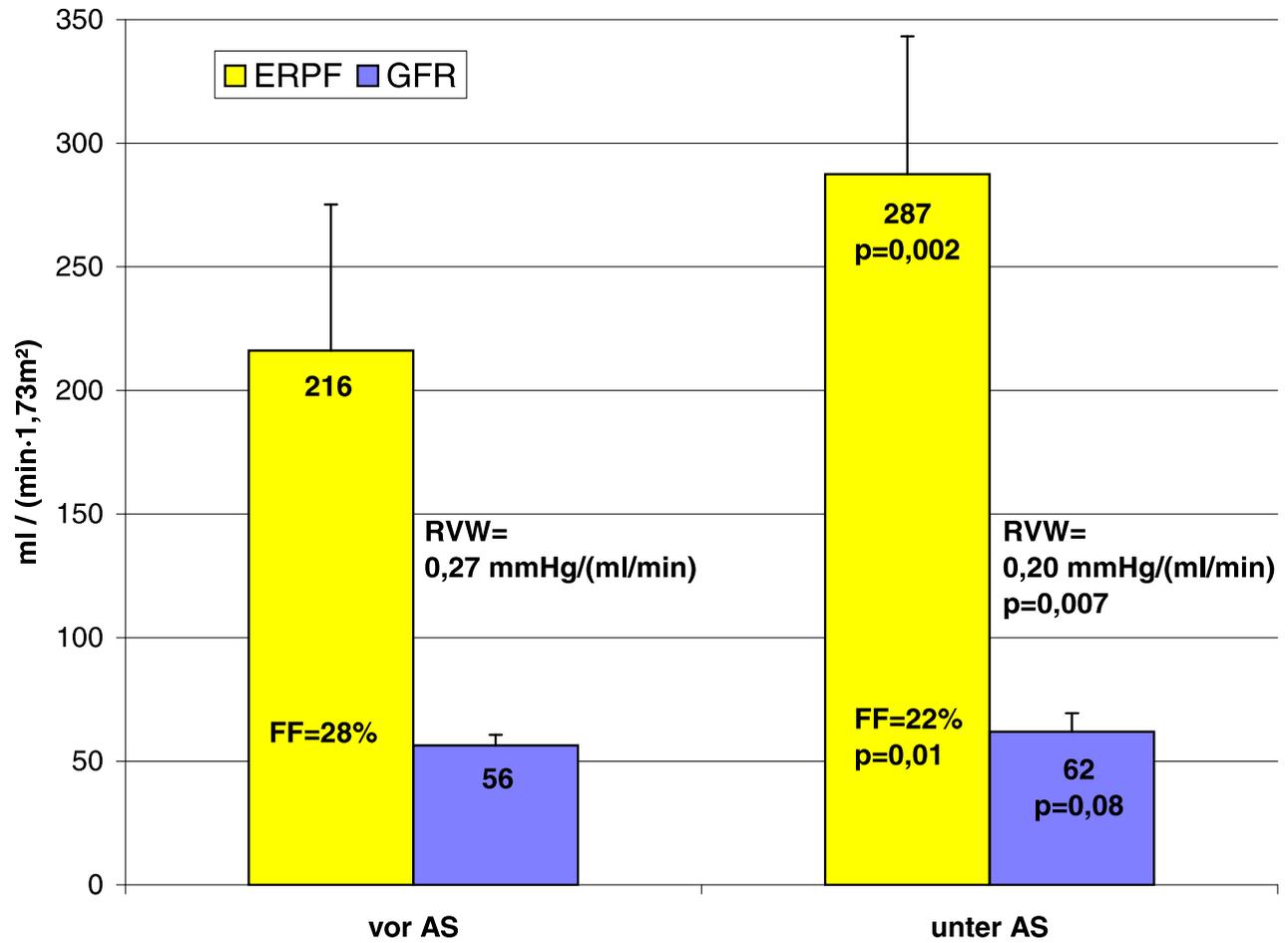


Abbildung 3.3: Renale Funktionsreserve der **Kontrollgruppe** (10 Probanden nach Nephrektomie)

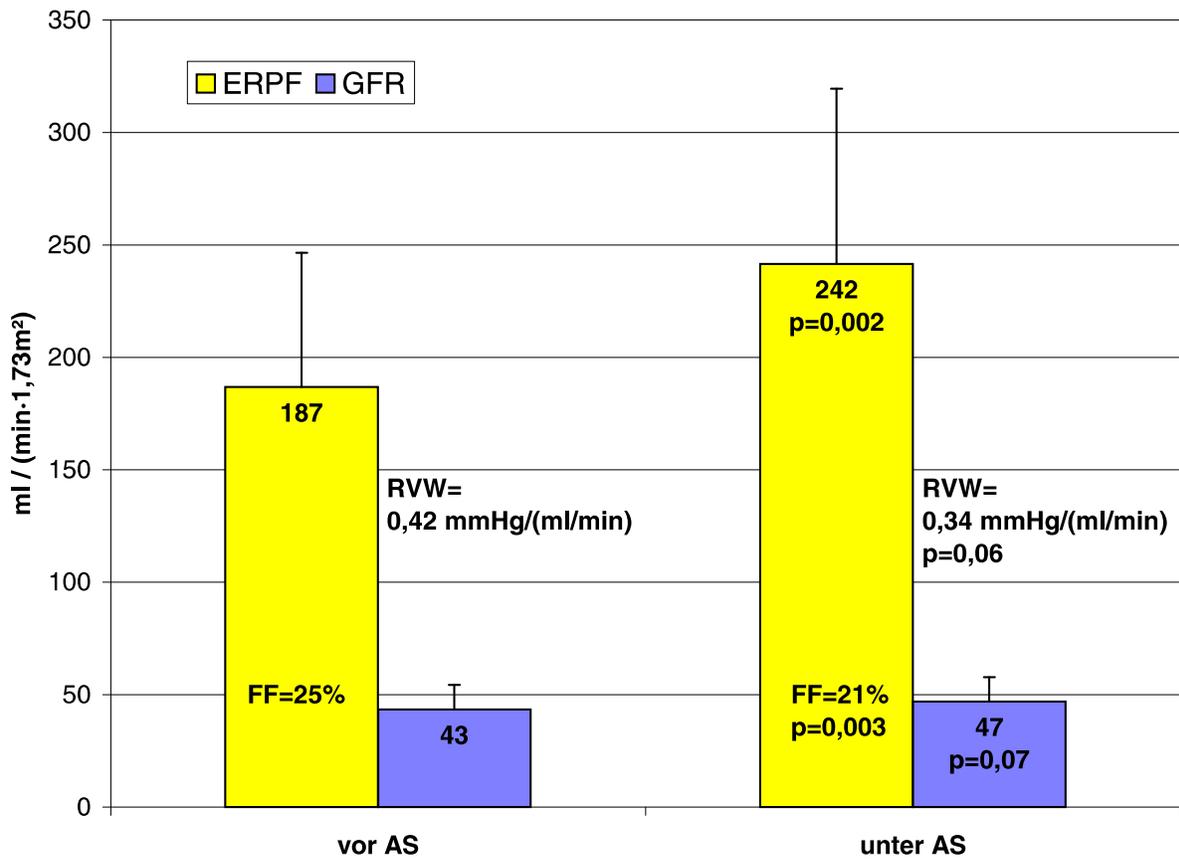


Abbildung 3.4: Renale Funktionsreserve der **Gruppen 1 und 2** (20 Patienten nach Nierentransplantation) vor Therapie mit Candesartan

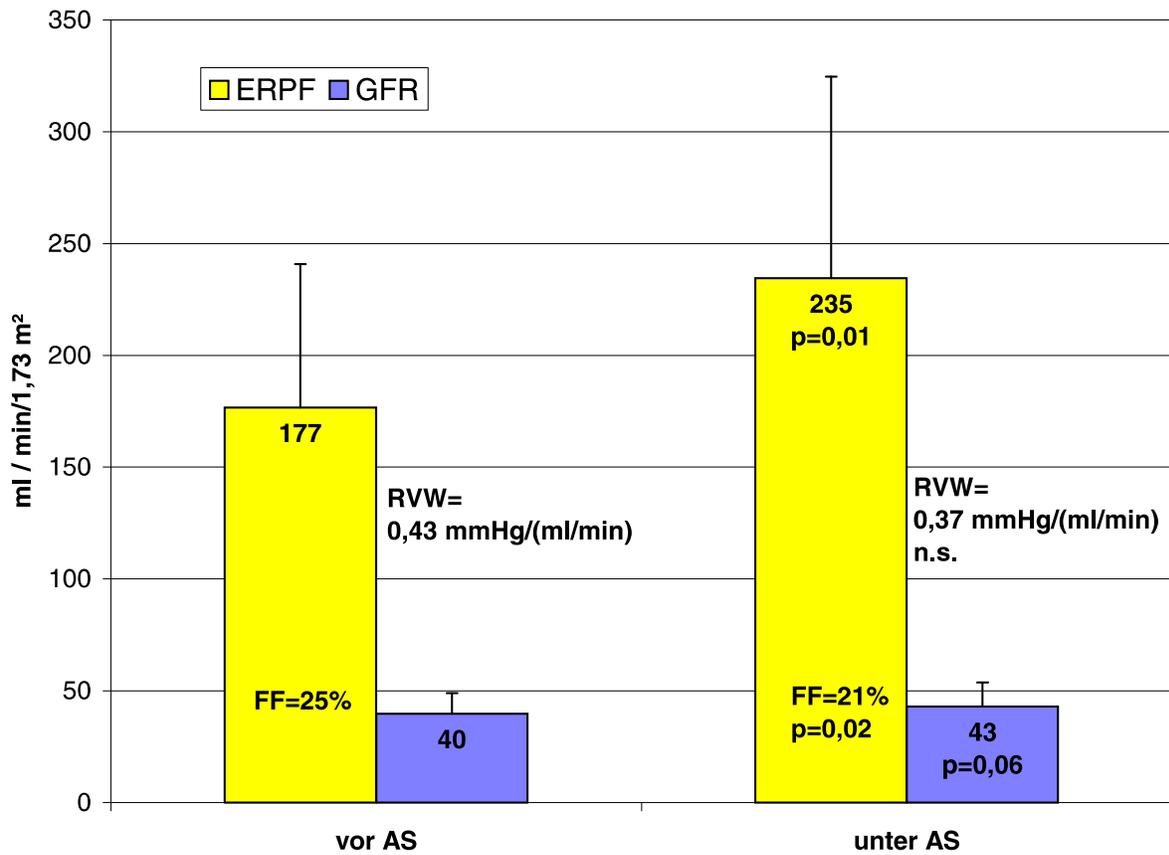


Abbildung 3.5: Renale Funktionsreserve der **Gruppe 1** (10 Patienten nach Leichenspende-NTP mit ANV) vor Therapie mit Candesartan

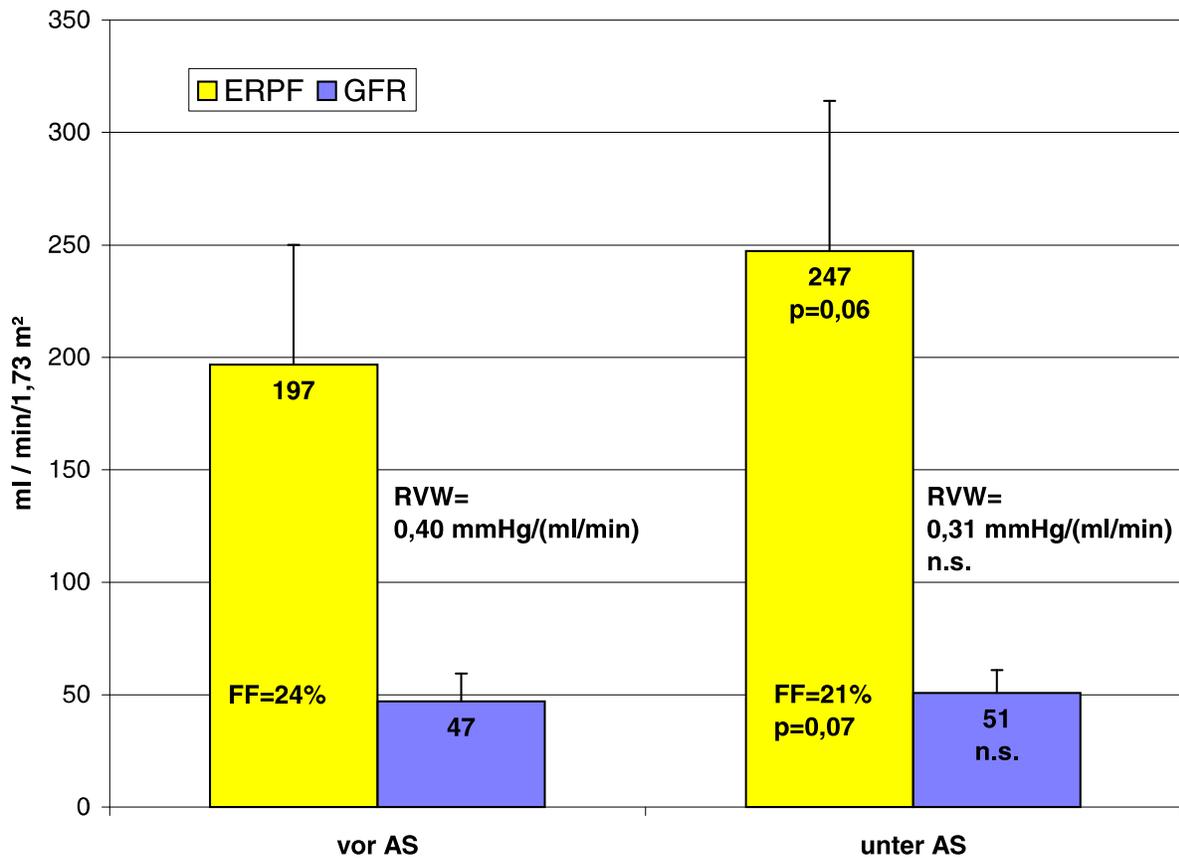


Abbildung 3.6: Renale Funktionsreserve der **Gruppe 2** (10 Patienten nach Lebendspende-NTP) vor Therapie mit Candesartan

Individuelle Unterschiede Es bestanden individuelle Unterschiede in der Änderung der gemessenen Clearances. So zeigten 12 Patienten nach Transplantation einen Anstieg sowohl des ERPF als auch der GFR. Bei 4 Patienten kam es zu einem alleinigen Anstieg des ERPF mit fehlendem Anstieg der GFR und bei weiteren 4 Patienten zu einem fehlenden Anstieg oder sogar Abfall des ERPF und der GFR. Von den 10 Nierenspendern reagierte 8 auf die Aminosäurebelastung mit einer Steigerung von ERPF und GFR. Bei einem Patienten wurde ein Abfall des ERPF bei gleichbleibender GFR und bei einem weiteren Patienten ein Zunahme des ERPF bei Abfall der GFR dokumentiert.

In den Abbildungen 3.7 bis 3.10 sind die Werte für den ERPF und die GFR jedes einzelnen Studienteilnehmers jeweils vor und unter AS gegeneinander aufgetragen. Oberhalb der Winkelhalbierenden liegen daher diejenigen Messwerte, die eine Steigerung des ERPF oder der GFR darstellen.

Die rechnerisch aus diesen Werten ermittelte Regressionsgrade hat für die Organempfänger eine Steigung von 1,22 für den ERPF und von 0,83 für die GFR. Der Korrelationskoeffizient beträgt für den ERPF 0,82 und für die GFR 0,83. Die Steigung ≈ 1 für die GFR-Gerade weist darauf hin, dass das Ausmaß der renalen Funktionsreserve mit steigender basaler Nierenfunktion eher abnimmt. Patienten mit niedriger basaler Nierenfunktion scheinen also unter Ruhebedingungen nur einen geringen Teil ihres Filtrationsmaximums auszuschöpfen und haben daher eine größere renale Funktionsreserve.

Die Abbildungen 3.9 und 3.10 zeigen die individuellen Veränderungen der Clearances der 10 Spender. Die Regressionsgrade hat eine Steigung von 0,77 für den ERPF und von 0,61 für die GFR. Die Korrelationskoeffizienten liegen bei 0,52 (ERPF) und 0,13 (GFR). Berechnet man für die GFR die Regressionsgrade erneut unter Auslassung eines offensichtlich stark abweichenden Messwertes (s. Abb. 3.10), so erhält man eine Steigung von 0,74 bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,47.

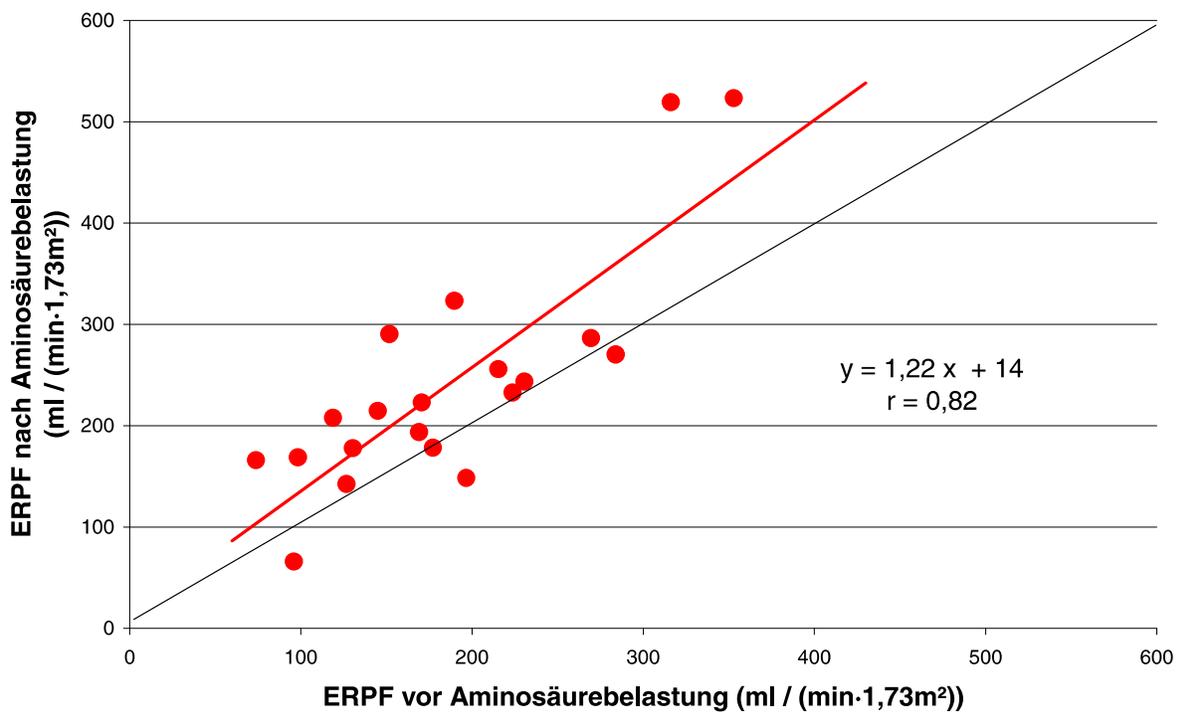


Abbildung 3.7: Individuelle Veränderungen des **ERPF** unter Aminosäurebelastung von **20 Organempfängern** vor Therapie mit Candesartan

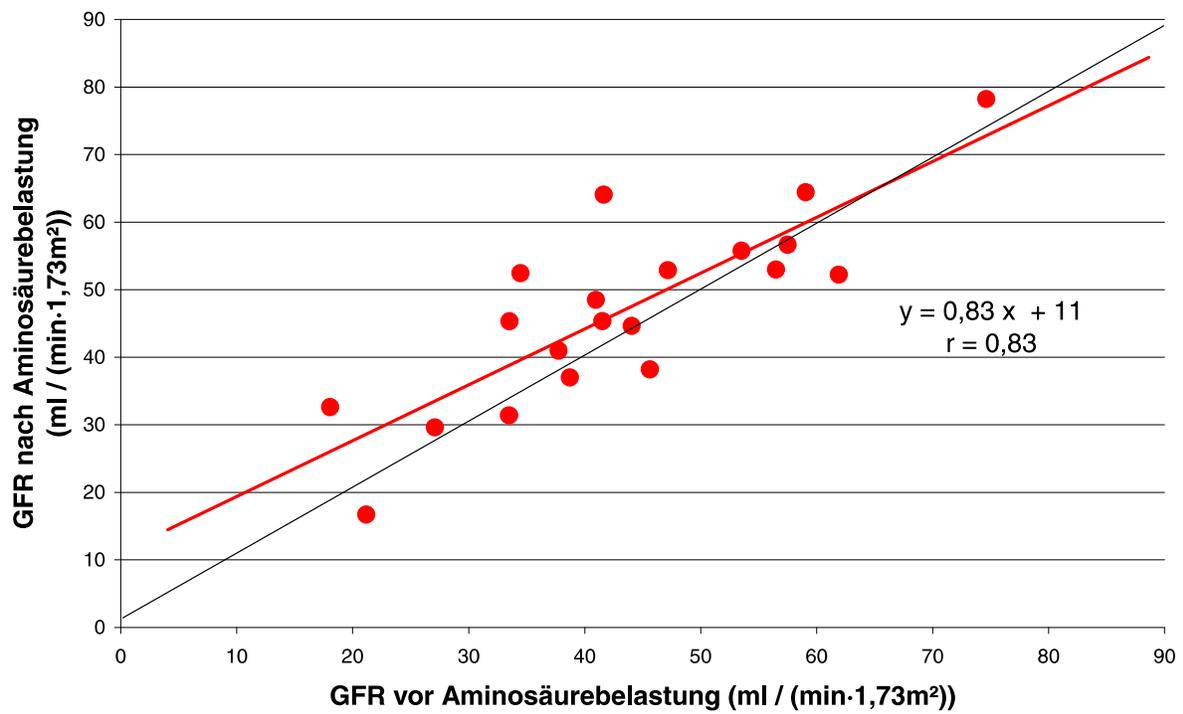


Abbildung 3.8: Individuelle Veränderungen der **GFR** unter Aminosäurebelastung von **20 Organempfängern** vor Therapie mit Candesartan

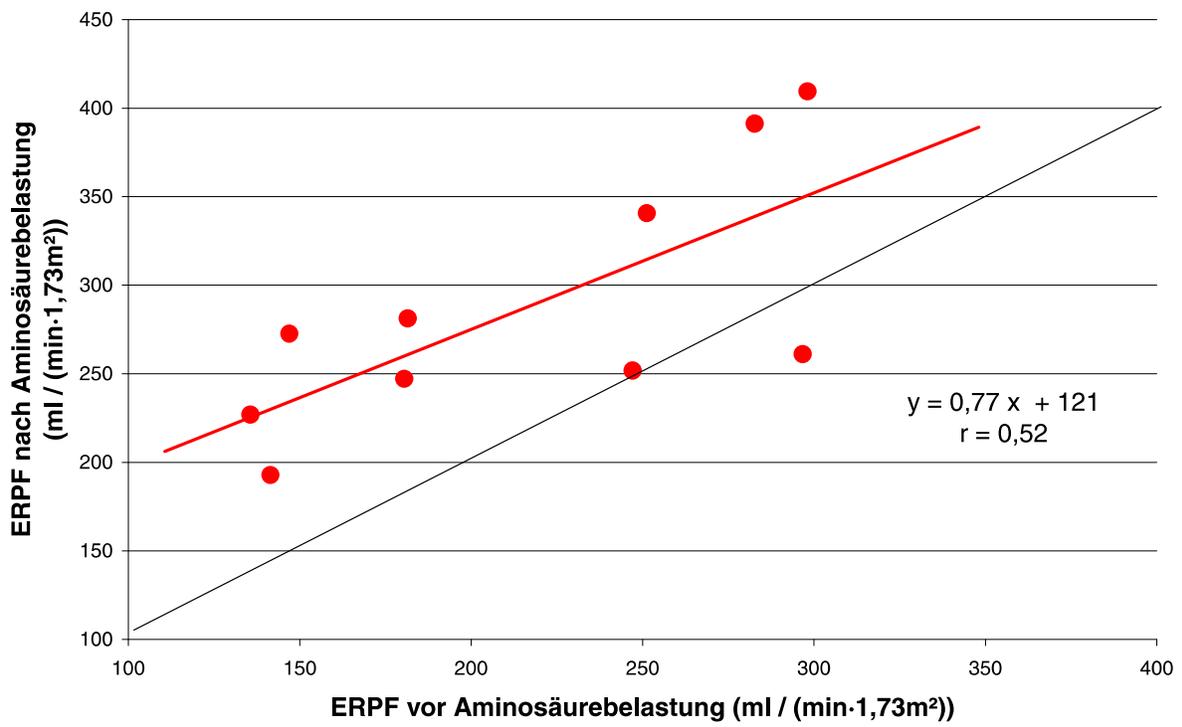


Abbildung 3.9: Individuelle Veränderungen des **ERPF** unter Aminosäurebelastung von **10 Organspendern**

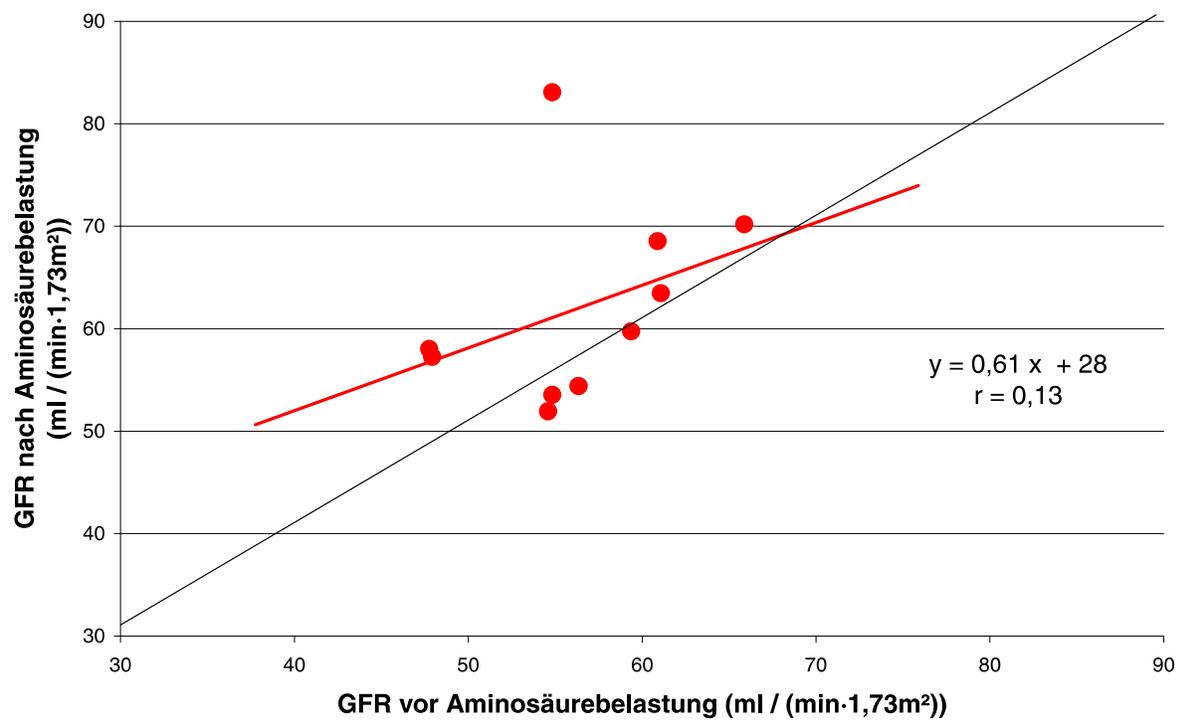


Abbildung 3.10: Individuelle Veränderungen der **GFR** unter Aminosäurebelastung von **10 Organspendern**

3.1.2 Prostaglandinausscheidung

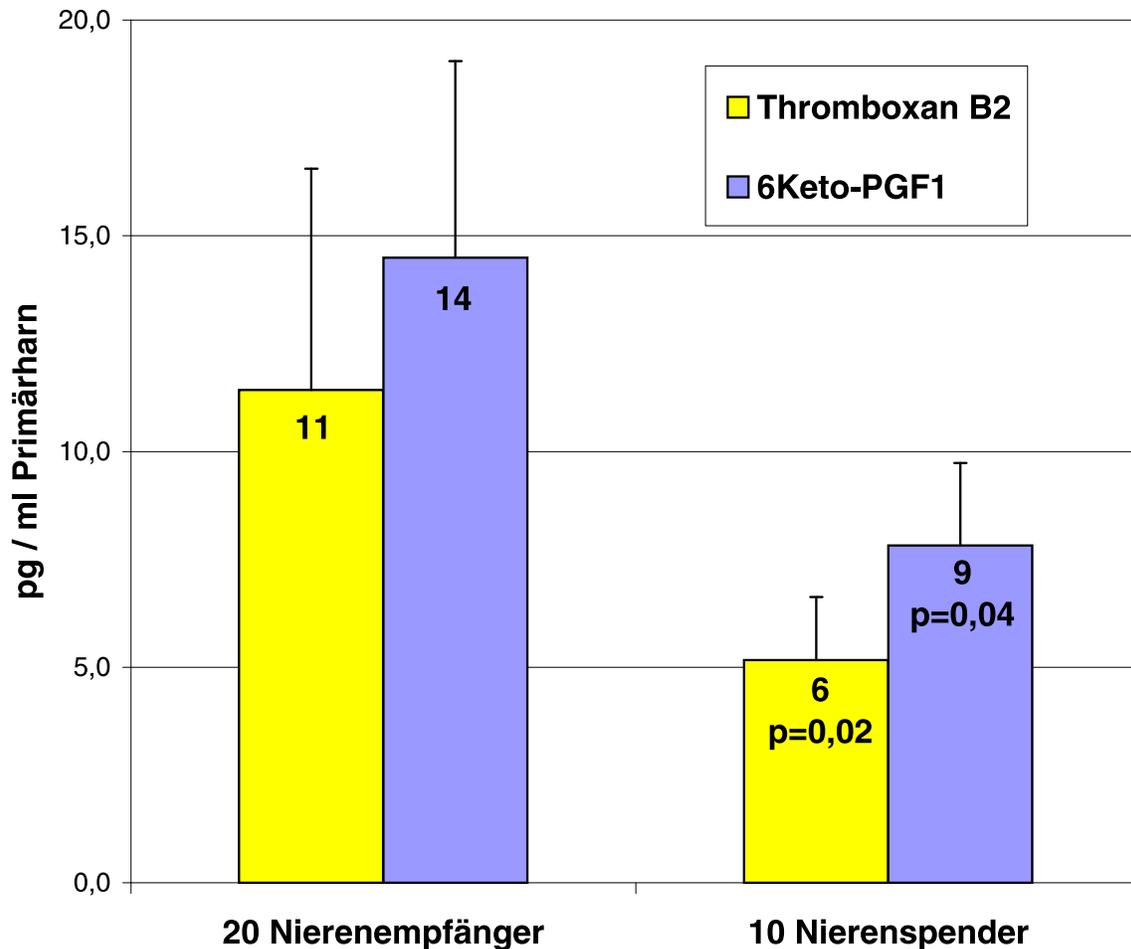


Abbildung 3.11: Initiale Prostaglandinausscheidung von 20 Organempfängern und 10 Organspendern

Initiale Prostaglandinausscheidung Initial zeigten die transplantierten Patienten eine signifikant höhere Ausscheidung der beiden Prostaglandinmetabolite Thromboxan B₂ und 6Keto-PGF_{1α} als die Kontrollprobanden. Sie lag für TXB₂ bei 11 ± 5 pg/ml Primärharn gegenüber 6 ± 2 pg/ml in der Kontrollgruppe (p=0,02) und für 6Keto-PGF_{1α} bei 14 ± 4 pg/ml gegenüber 9 ± 2 pg/ml in der Kontrollgruppe (p=0,004).

Aufgrund der gleichmäßig erhöhten Ausscheidung der beiden Metabolite war der Quotient TXB₂/6Keto-PGF_{1α} nicht verschieden.

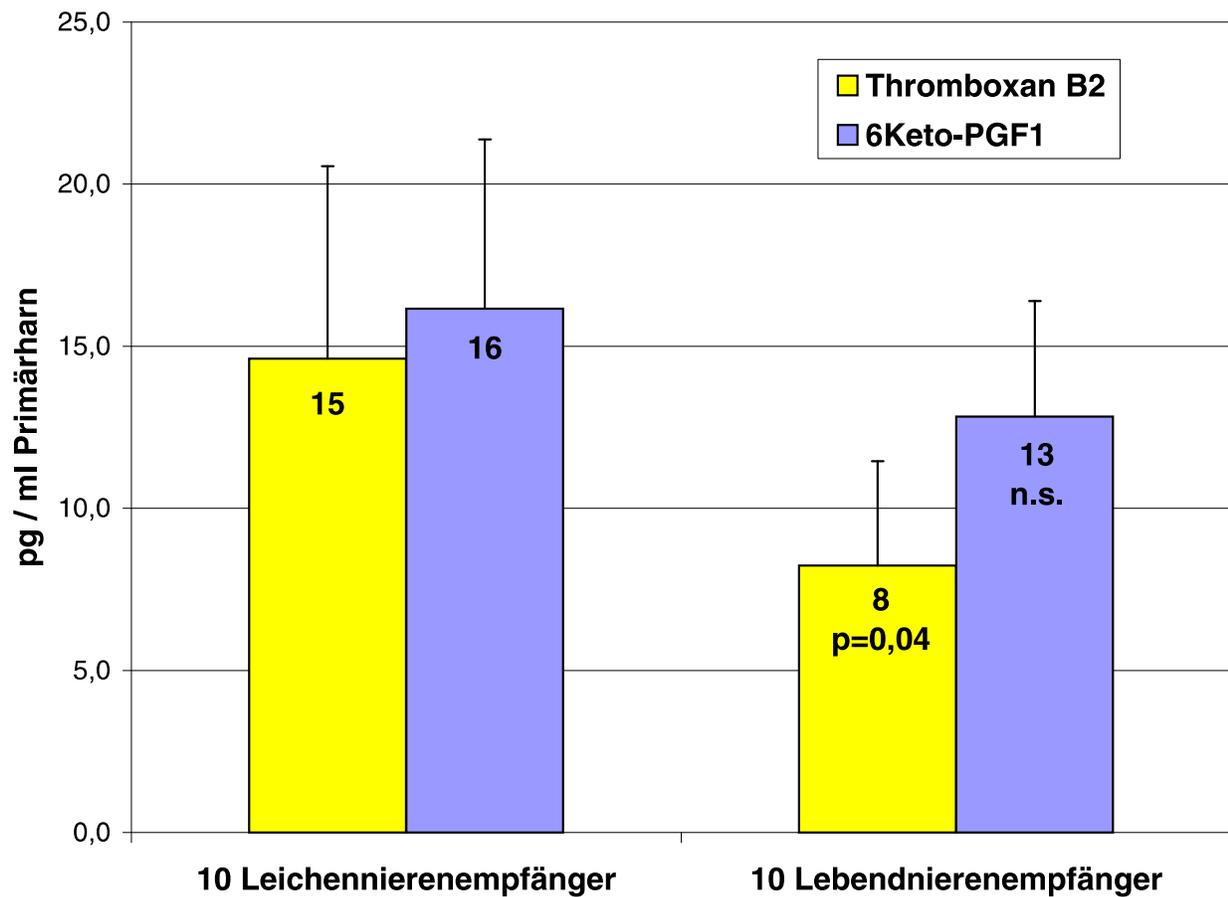


Abbildung 3.12: Initiale Prostaglandinausscheidung von 10 Leichennierenempfängern mit ANV (Gruppe 1) und 10 Lebendnierenempfängern (Gruppe 2)

Die Ausscheidung des vasokonstriktorischen TXB_2 war in der Gruppe der Transplantierten mit Zustand nach ANV signifikant gegenüber den beiden anderen Gruppen erhöht. Sie lag im Mittel bei 15 ± 6 pg/ml gegenüber 8 ± 4 pg/ml bei den Patienten der Gruppe 2 ($p=0,04$) und gegenüber 6 ± 2 bei den Probanden der Kontrollgruppe ($p=0,005$).

Die beiden Abbildungen 3.11 und 3.12 zeigen die initiale Prostaglandinausscheidung aller drei Versuchsgruppen.

Einfluss der Aminosäurebelastung Unter Infusion von Aminosäuren kam es sowohl bei den Organspendern als auch bei den Organempfängern zu einer signifikanten Abnahme der Ausscheidung des vasokonstriktorischen TXB₂. Bei den Spendern fiel sie von 6 ± 2 auf 4 ± 1 pg/ml Primärharn ($p=0,03$), bei den Empfängern von 11 ± 5 auf 8 ± 3 pg/ml ($p=0,02$).

Bei gleichbleibender Konzentration des vasodilatatorischen 6Keto-PGF_{1 α} sank der Quotient TXB₂/6Keto-PGF_{1 α} in der Gruppe der Spender nicht signifikant von $0,70 \pm 0,19$ auf $0,53 \pm 0,13$ ($p=0,057$) und in der Gruppe der Empfänger signifikant von $0,86 \pm 0,42$ auf $0,66 \pm 0,20$ ($p=0,03$).

Bei getrennter Betrachtung der Patientengruppen 1 und 2 war dieser Effekt der Aminosäureinfusion in Gruppe 1 sicher nachweisbar, in Gruppe 2 wurde das Signifikanzniveau verfehlt, siehe Tabelle 3.1.

Unter der Fragestellung, ob ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer renalen Funktionsreserve und einer Änderung der Prostaglandinausscheidung besteht, wurde die Trennung der Patienten in Gruppe 1 und 2 aufgehoben und statt dessen nach Patienten mit und ohne renale Funktionsreserve unterschieden. Nur die 13 Patienten mit renaler Funktionsreserve zeigten einen signifikanten Abfall der TXB₂-Konzentration und des Quotienten unter Aminosäurebelastung (s. Tabelle 3.2).

Bei anderer Aufteilung der Patienten in solche mit und ohne Abfall des Quotienten TXB₂/6Keto-PGF_{1 α} zeigte sich, dass die 13 Patienten mit Abfall des Quotienten in der Lage waren, die GFR signifikant um 11% zu steigern. Die übrigen 7 Patienten wiesen keine nachweisbare renale Funktionsreserve auf (s. Tabelle 3.3).

Ein Zusammenhang zwischen einer Änderung der Prostaglandinausscheidung und dem Vorhandensein einer renalen Funktionsreserve ist somit nachweisbar.

Spender, n = 10			
	vor Aminosäuregabe	nach Aminosäuregabe	p
Quotient TXB ₂ / 6Keto-PGF1α	0,7 ± 0,2	0,5 ± 0,1	n.s. (0,057)
TXB₂ (pg/ml Primärharn)	6 ± 2	4 ± 1	0,031
6Keto-PGF1α (pg/ml Primärharn)	9 ± 2	8 ± 3	n.s.
Gruppe 1, n = 10			
	vor Aminosäuregabe	nach Aminosäuregabe	p
Quotient TXB ₂ / 6Keto-PGF1α	1,1 ± 0,6	0,8 ± 0,2 a	n.s. (0,06)
TXB₂ (pg/ml Primärharn)	15 ± 6 a b	9 ± 2 a	0,03
6Keto-PGF1α (pg/ml Primärharn)	16 ± 4 a	14 ± 4 a	n.s.
Gruppe 2, n = 10			
	vor Aminosäuregabe	nach Aminosäuregabe	p
Quotient TXB ₂ / 6Keto-PGF1α	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,2	n.s.
TXB₂ (pg/ml Primärharn)	8 ± 4 b	7 ± 3 a	n.s.
6Keto-PGF1α (pg/ml Primärharn)	13 ± 4 a	13 ± 4 a	n.s.

a: p < 0,05 im Vergleich zur Kontrollgruppe

b: p < 0,05 im Vergleich zur anderen Patientengruppe

Tabelle 3.1: Einfluss der Aminosäurebelastung auf die renale Prostaglandinausscheidung bei 10 Nierenspendern, 10 Patienten nach Leichennierentransplantation mit ANV (Gruppe 1) und 10 Patienten nach Lebendnierentransplantation (Gruppe 2)

13 Patienten mit Anstieg der GFR unter Aminosäurebelastung			
	vor Aminosäuregabe	nach Aminosäuregabe	p
Quotient TXB ₂ / 6Keto-PGF1 α	1,0 \pm 0,5	0,7 \pm 0,2	0,03
TXB₂ (pg/ml Primärharn)	13 \pm 6	8 \pm 3	0,02
6Keto-PGF1α (pg/ml Primärharn)	13 \pm 3	12 \pm 3	n.s.
7 Patienten ohne Anstieg der GFR unter Aminosäurebelastung			
	vor Aminosäuregabe	nach Aminosäuregabe	p
Quotient TXB ₂ / 6Keto-PGF1 α	0,6 \pm 0,2	0,6 \pm 0,1	n.s.
TXB₂ (pg/ml Primärharn)	9 \pm 3	8 \pm 3	n.s.
6Keto-PGF1α (pg/ml Primärharn)	17 \pm 5	15 \pm 6	n.s.

Tabelle 3.2: Nur 13 Patienten mit Anstieg der GFR unter Aminosäurebelastung zeigen einen Abfall des Quotienten TXB₂/6Keto-PGF_{1 α} .

13 Patienten mit Abfall TXB₂ / 6Keto-PGF₁α unter Aminosäurebelastung			
GFR vor Aminosäurebelastung	GFR nach Aminosäurebelastung	Änderung	p
43 ± 11	48 ± 10	11%	0,01
7 Patienten ohne Abfall von TXB₂ / 6Keto-PGF₁α unter Aminosäurebelastung			
GFR vor Aminosäurebelastung	GFR nach Aminosäurebelastung	Änderung	p
44 ± 10	45 ± 15	1%	n.s.

Tabelle 3.3: Nur 13 Patienten mit Abfall des Quotienten TXB₂/6Keto-PGF₁α weisen eine renale Funktionsreserve unter Aminosäurebelastung auf.

3.2 Ergebnisse nach dreimonatiger Therapie mit Candesartan

3.2.1 Verträglichkeit des Studienmedikamentes

Die Studienmedikation wurde von allen 20 Patienten nach Nierentransplantation gut vertragen. Unerwünschte Nebenwirkungen traten nicht auf.

15 der Patienten erreichten eine Candesartan-Erhaltungsdosis von 16 mg/Tag. 1 Patient nahm 12 mg/Tag und 4 Patienten nahmen 8 mg Candesartan/Tag ein.

Zu Studienbeginn waren als Blutdruckmedikation in 11 Fällen Calcium-Antagonisten vom Nifedipintyp (Amlodipin und Nitrendipin), in 19 Fällen Beta-Blocker (Metoprolol und Bisoprolol), in 4 Fällen Alpha-Blocker (Doxazosin und Urapidil) und 5 mal Antisymphotonika (Clonidin und Moxonidin) verordnet. Im Verlauf der Steigerung der Candesartan-Dosis wurden in 9 Fällen Calcium-Antagonisten, in 11 Fällen Beta-Blocker, 3 mal Alpha-Blocker und 2 mal Antisymphotonika abgesetzt. In den zwei Fällen, in denen keines der ursprünglichen Präparate vollständig abgesetzt werden konnte, wurde die Dosis reduziert.

Die einzelnen Blutdruckmedikationen zu Beginn und zum Ende der Studie sind in den Tabellen 2.1 und 2.2 auf Seite 20 und 21 aufgelistet.

3.2.2 Körpergewicht

Im Verlauf des Studienzeitraumes stieg das Körpergewicht der untersuchten transplantierten Patienten geringfügig, doch signifikant, von 74 ± 9 kg auf 75 ± 9 kg an ($p=0,02$). In gleicher Weise änderte sich der Body-mass-Index (BMI) ($25,5 \pm 2,9$ kg/m² versus $25,9 \pm 2,7$ kg/m², ($p=0,02$)). Es bestand kein Unterschied zwischen den Patienten der Gruppen 1 und 2 (74 ± 9 versus 74 ± 8 kg und $26,7 \pm 2,4$ versus $24,3 \pm 2,9$ kg/m², n.s.).

Körpergewicht und BMI der Kontrollgruppe betragen 74 ± 11 kg bzw. $24,4 \pm 3,4$ kg/m². Damit bestand kein signifikanter Unterschied zu den Organempfängern.

3.2.3 Arterieller Blutdruck

Unter Behandlung mit Candesartan lagen die bei den Organempfängern während der Untersuchungszeit von 5 Stunden im Abstand von 15 Minuten gemessenen Blutdruckwerte im Mittel niedriger als vor Einsatz dieser Substanz. Die Senkung der systolischen Blutdruckwerte von 141 ± 11 auf 134 ± 10 mmHg war statistisch signifikant ($p=0,04$), die Senkung der diastolischen Blutdruckwerte von 84 ± 8 auf 81 ± 8 mmHg erreichte nicht das Signifikanzniveau ($p=0,14$). Der errechnete mittlere arterielle Druck (MAP) fiel im Behandlungszeitraum signifikant von 103 ± 8 auf 99 ± 8 mmHg ($p=0,04$).

Die Probanden der Kontrollgruppe wiesen mit 128 ± 11 mmHg systolisch ($p=0,03$) signifikant niedrigere Werte auf als die Organempfänger. Der diastolische Druck von 82 ± 7 mmHg und der MAP von 97 ± 8 mmHg war jedoch mit den Werten der Organempfänger vor Therapie vergleichbar.

Tabelle 3.4 gibt einen Überblick über die wichtigsten Blutdruckwerte.

Versuchsgruppen	RR systolisch (mmHg)			
	vor Therapie	p (1)	unter Therapie	p (2)
20 Organempfänger	141 ± 11	0,04	134 ± 10	
10 Nierenspender	128 ± 11			0,03
	RR diastolisch (mmHg)			
	vor Therapie	p (1)	unter Therapie	p (2)
20 Organempfänger	84 ± 8	n.s.	81 ± 8	
10 Nierenspender	82 ± 7			n.s.
	MAP (mmHg)			
	vor Therapie	p (1)	unter Therapie	p (2)
20 Organempfänger	103 ± 8	0,04	99 ± 8	
10 Nierenspender	97 ± 8			n.s.

Tabelle 3.4: Arterieller Blutdruck von 20 Organempfängern vor und unter Candesartan-Therapie und von 10 Kontrollprobanden

p(1): Vergleich der Werte der Organempfänger vor und nach dreimonatiger Therapie mit Candesartan

p(2): Vergleich der Werte der Kontrollgruppe mit denen der Organempfänger vor Candesartan-Therapie

3.2.4 Routine-Laborparameter

Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff Zu Studienbeginn zeigten alle Probanden eine gute Nierenfunktion. Der mittlere Kreatininspiegel der Kontrollgruppe lag bei $1,24 \pm 0,15$ mg/dl und war damit mit $p=0,03$ signifikant niedriger als der der Organempfänger von $1,48 \pm 0,23$ mg/dl. Auch der Harnstoffspiegel der Kontrollgruppe von $18,4 \pm 4,3$ mg/dl lag signifikant niedriger als der der Organempfänger von $23,7 \pm 5,0$ mg/dl, $p=0,03$.

Im Verlauf der Behandlung mit Candesartan kam es bei den Organempfängern zu einem leichten, jedoch signifikanten Anstieg des Kreatininspiegels um ca. $0,1$ mg/dl von $1,48 \pm 0,23$ mg/dl auf $1,59 \pm 0,25$ mg/dl ($p=0,02$). Der Harnstoffspiegel stieg nicht signifikant von $23,7 \pm 5,0$ mg/dl auf $26,5 \pm 6,3$ mg/dl ($p=0,06$). Die Gruppen 1 und 2 unterschieden sich hierin nicht (s. Tabelle 3.5).

Elektrolyte Unter Einnahme von Candesartan kam es bei den 20 Organempfängern zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration von $4,3 \pm 0,4$ auf $4,5 \pm 0,4$ mmol/l ($p=0,003$) und zu einem Abfall der Serum-Natrium-Konzentration von $139 \pm 1,7$ auf $138 \pm 2,6$ mmol/l ($p=0,03$) (s. Tabelle 3.5).

Die durchschnittliche Serum-Kalium-Konzentration der Kontrollgruppe betrug $4,2 \pm 0,2$ mmol/l, die Serum-Natrium-Konzentration $138 \pm 1,3$ mmol/l. Beide Werte unterschieden sich nicht signifikant von den Werten der Organempfänger vor Candesartan-Therapie.

Die Gesamtausscheidung von Natrium und Kalium sowie die fraktionelle Natrium- und Kalium-Exkretion im 24h-Urin lag bei allen Gruppen zu Studienbeginn im Normbereich und veränderte sich nicht unter Behandlung mit Candesartan (s. Tabelle 3.5).

	Normbereich	Einheit	20 Transplantierte		p(1)	Kontroll- gruppe	p(2)
			vor Therapie	unter Therapie			
Serum							
Kreatinin	0,5 – 1,1	mg/dl	1,48 ± 0,23	1,59 ± 0,25	0,02	1,24 ± 0,15	0,03
Harnstoff	5 – 28	mg/dl	23,7 ± 5,0	26,5 ± 6,3	0,06	18,4 ± 4,3	0,03
Natrium	135 – 145	mmol/l	139 ± 1,7	138 ± 2,6	0,03	138 ± 1,3	0,08
Kalium	3,5 – 5,0	mmol/l	4,3 ± 0,4	4,5 ± 0,4	0,003	4,2 ± 0,2	n.s.
24h-Urin							
Natrium	130 – 260	mmol/24h	199 ± 53	197 ± 58	n.s.	213 ± 62	n.s.
Kalium	25 – 100	mmol/24h	72 ± 28	64 ± 17	n.s.	95 ± 21	n.s.
Fraktionelle Natrium-Exkretion		%	1,4 ± 0,34	1,5 ± 0,43	n.s.	1,2 ± 0,26	n.s.
Fraktionelle Kalium-Exkretion		%	16,9 ± 4,3	15,2 ± 4,3	n.s.	18,6 ± 4,5	n.s.

Tabelle 3.5: Retentionswerte und Elektrolyte in Serum und 24h-Urin von 20 Organempfängern und 10 Kontrollprobanden

p(1): Vergleich der Werte der 20 Organempfänger vor und nach dreimonatiger Therapie mit Candesartan

p(2): Vergleich zwischen den Werten der Kontrollgruppe und denen der Organempfänger vor Candesartan-Therapie

Blutbild Bei der Erstuntersuchung bestanden keine relevanten Unterschiede zwischen den Organempfängern und der Kontrollgruppe hinsichtlich des Blutbildes.

Unter Behandlung mit Candesartan kam es bei den Transplantatempfängern zu einer Abnahme der Erythrozytenzahl von $4,45 \pm 0,35$ auf $4,16 \pm 0,29$ Mio/ μ l, $p=0,02$, der Hämoglobin-Konzentration von $13,0 \pm 1,0$ auf $12,3 \pm 0,9$ g/dl, $p=0,009$, und des Hämatokrits von $40,8 \pm 2,5$ auf $38,5 \pm 2,5$ %, $p=0,02$ (s. Tabelle 3.6).

Venöse Blutgasanalyse Bei Erstuntersuchung lagen in allen Gruppen die Parameter der venösen Blutgasanalyse im Normbereich und es gab keinen Unterschied zwischen den Werten der 20 Organempfänger und der 10 Kontrollprobanden.

Nach dreimonatiger Therapie mit Candesartan kam es bei den Organempfänger im venösen Blut zu einer geringradigen metabolischen Azidose mit signifikantem Abfall des pH-Wertes von $7,38 \pm 0,03$ auf $7,34 \pm 0,03$, $p=0,012$, der Standard-Bicarbonat-Konzentration von $23,6 \pm 1,4$ auf $22,1 \pm 2,1$ mmol/l, $p=0,0001$, und des Base-excess von $-0,49 \pm 1,89$ auf $-2,04 \pm 2,4$ mmol/l, $p=0,0001$. Der Kohlendioxid-Partialdruck blieb in der dreimonatigen Behandlungsphase konstant (s. Tabelle 3.6).

	Normbereich	Einheit	20 Organempfänger			10 Organspender	
			vor Therapie	unter Therapie	p(1)	p(2)	
Blutbild							
Erythrozyten	4,0 – 5,7	$10^{12}/l$	$4,45 \pm 0,35$	$4,16 \pm 0,29$	0,02	$4,45 \pm 0,34$	n.s.
Hb	12,0 – 18,0	g/dl	$13,0 \pm 1,0$	$12,3 \pm 0,9$	0,009	$13,8 \pm 1,0$	n.s.
Hkt	32,0 – 52,0	%	$40,8 \pm 2,5$	$38,5 \pm 2,5$	0,02	$42,2 \pm 2,7$	n.s.
Venöse BGA							
pH	7,36 – 7,44		$7,38 \pm 0,03$	$7,34 \pm 0,03$	0,012	$7,38 \pm 0,02$	n.s.
Standard-Bicarbonat	22 – 26	mmol/l	$23,6 \pm 1,4$	$22,1 \pm 2,1$	0,0001	$24,3 \pm 1,0$	n.s.
Base-excess	-2 – +2	mmol/l	$-0,49 \pm 1,89$	$-2,04 \pm 2,4$	0,0001	$0,91 \pm 1,46$	n.s.
pCO ₂	35 – 45	mmHg	$41,9 \pm 5$	$43,1 \pm 5,3$	n.s.	$44,5 \pm 3,3$	n.s.

Tabelle 3.6: Blutbild und venöse Blutgasanalyse bei 20 Organempfängern und 10 Kontrollprobanden

p(1): Vergleich der Werte der Organempfänger vor und nach dreimonatiger Candesartan-Therapie

p(2): Vergleich der Werte der Kontrollgruppe mit denen der Organempfänger vor Candesartan-Therapie

3.2.5 Renale Hämodynamik

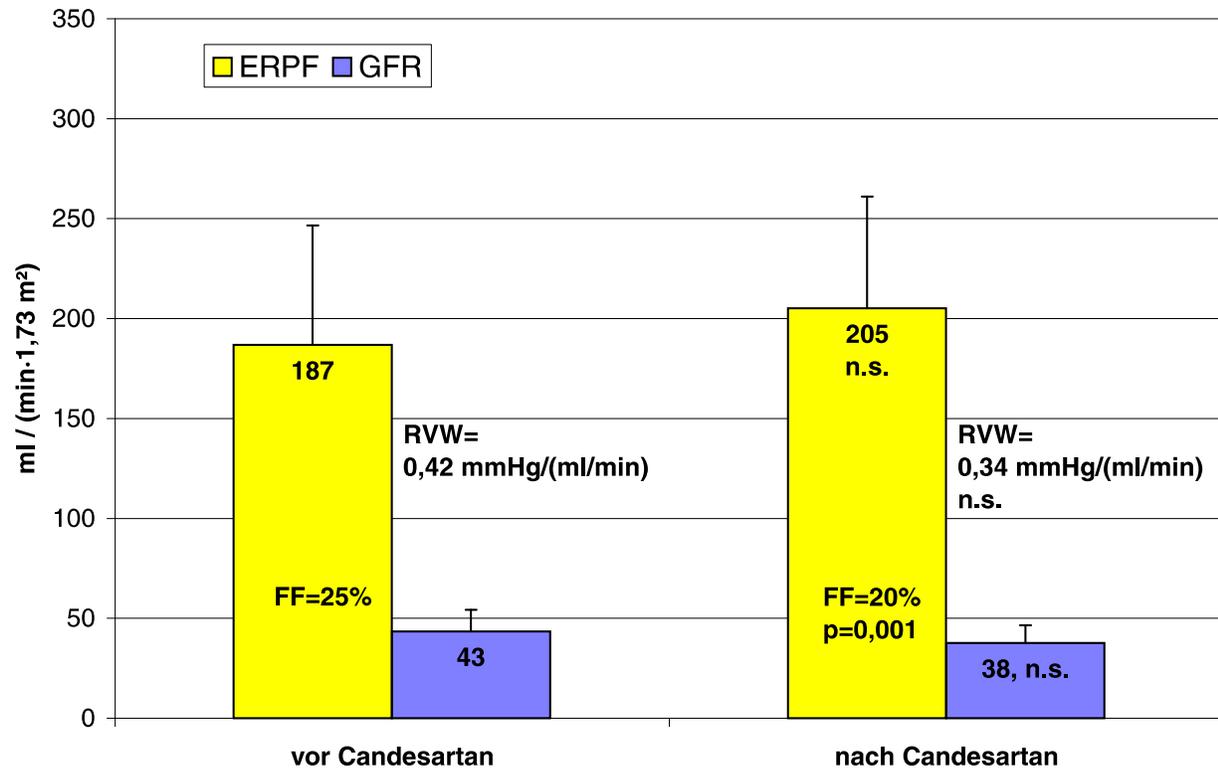


Abbildung 3.13: Vergleich der basalen Nierenfunktion (RVW, ERPF, GFR und FF) von **20 Organempfängern** vor und nach dreimonatiger Therapie mit Candesartan

Die dreimonatige Therapie mit Candesartan führte bei den 20 untersuchten Transplantatempfängern zu einem nicht signifikanten Abfall des renovaskulären Widerstandes von $0,42 \pm 0,13$ mmHg/(ml/min) auf $0,34 \pm 0,11$ mmHg/(ml/min) ($p=0,09$) mit konsekutiver nicht signifikanter Steigerung des effektiven renalen Plasmaflusses von 187 ± 60 auf 205 ± 56 ml/min/1,73m², (n.s.). Da die glomeruläre Filtrationsrate unverändert blieb bzw. nicht signifikant sank (von 43 ± 11 auf 38 ± 9 ml/min/1,73m², n.s.), kam es zu einem hochsignifikanten Abfall der Filtrationsfraktion von $25 \pm 4\%$ auf $20 \pm 5\%$ ($p=0,001$).

Dies war auch bei getrennter Betrachtung der 10 Leichennierenempfänger und der 10 Lebendnierenempfänger nachweisbar. RVW, ERPF und GFR zeigten keine statistisch wahrnehmbaren Veränderungen, während die Fil-

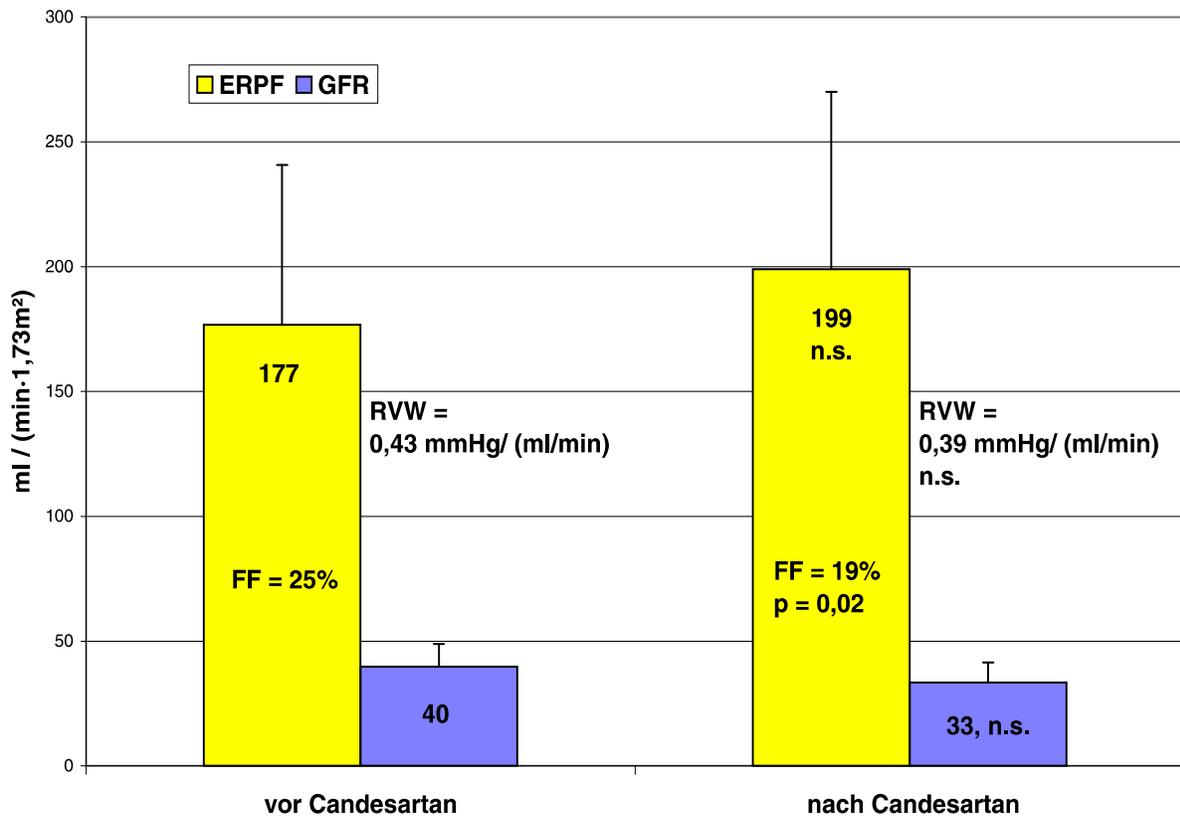


Abbildung 3.14: Vergleich der basalen Nierenfunktion (RVW, ERPF, GFR und FF) von **Gruppe 1** (10 Leichennieren-Empfänger mit ANV) vor und nach dreimonatiger Therapie mit Candesartan

trationsfraktion sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 signifikant abfiel (Gruppe 1: von $25 \pm 7\%$ auf $19 \pm 6\%$, $p=0,02$; Gruppe 2: von $24 \pm 2\%$ auf $20 \pm 4\%$, $p=0,03$).

Die Effekte der dreimonatigen Behandlung mit Candesartan auf die basale Nierenfunktion werden in den Abbildungen 3.13 bis 3.15 deutlich. Die angegebenen p-Werte vergleichen die basale Nierenfunktion jeweils vor und nach dreimonatiger Candesartan-Therapie.

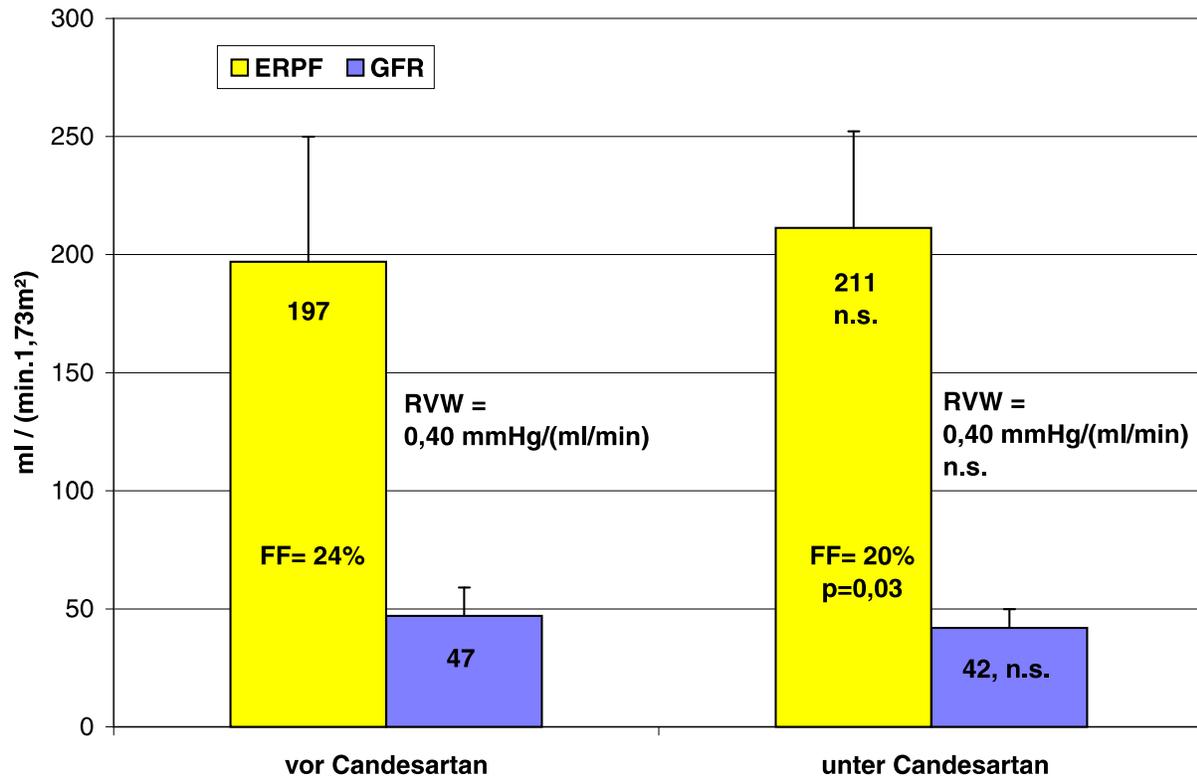


Abbildung 3.15: Vergleich der basalen Nierenfunktion (RVW, ERPF, GFR und FF) von **Gruppe 2** (10 Lebendnieren-Empfänger) vor und nach dreimonatiger Therapie mit Candesartan

Nierenfunktion unter Aminosäurebelastung

Blutdruck Auch unter Candesartantherapie bewirkte die Aminosäureinfusion einen geringfügigen Anstieg des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruckes bei den Organempfängern. Er stieg von 131 ± 12 mmHg auf 137 ± 10 mmHg ($p=0,005$) systolisch und von 79 ± 9 auf 83 ± 8 mmHg diastolisch (n.s.). Der MAP änderte sich von 97 ± 9 auf 101 ± 7 mmHg ($p=0,02$).

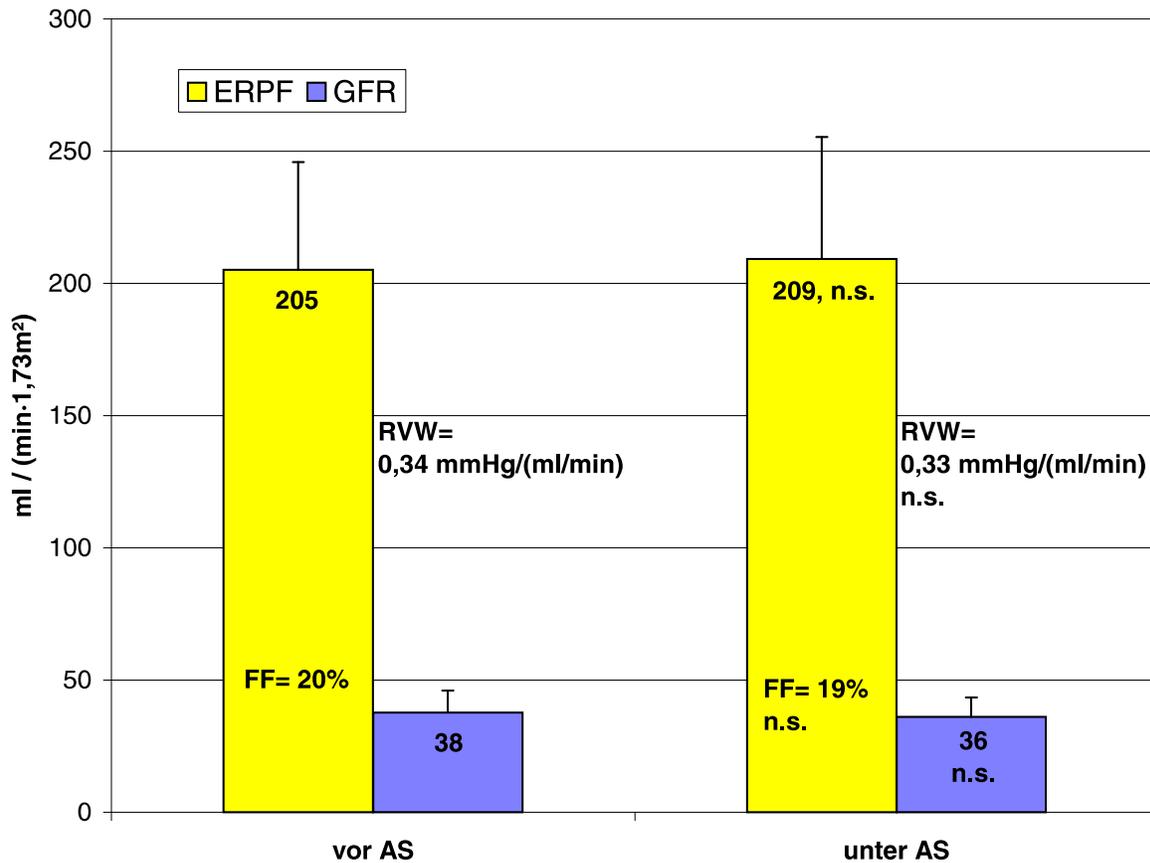


Abbildung 3.16: Fehlende renale Funktionsreserve von **20 Organempfängern** nach dreimonatiger Therapie mit Candesartan

Renale Funktionsreserve Die vor der dreimonatigen Candesartantherapie beobachteten Veränderungen des mittleren RVW und ERPF sowie der mittleren GFR und FF unter Aminosäurebelastung waren unter dieser Therapie nicht mehr nachweisbar. Es kam in keiner der beiden Gruppen zu signifikanten Veränderungen der genannten Parameter bei Infusion von Aminosäuren.

Entsprechend wies die Gesamtheit der Organempfänger unter AT_1 -Rezeptorblockade keine renale Funktionsreserve mehr auf. Dies betraf sowohl die Patienten nach Lebendspende-Transplantation als auch die Patienten nach Leichenspende-Transplantation, wie aus den Abbildungen 3.16 bis 3.18 ersichtlich. Die angegebenen p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der gemessenen Clearances vor und während Aminosäurebelastung.

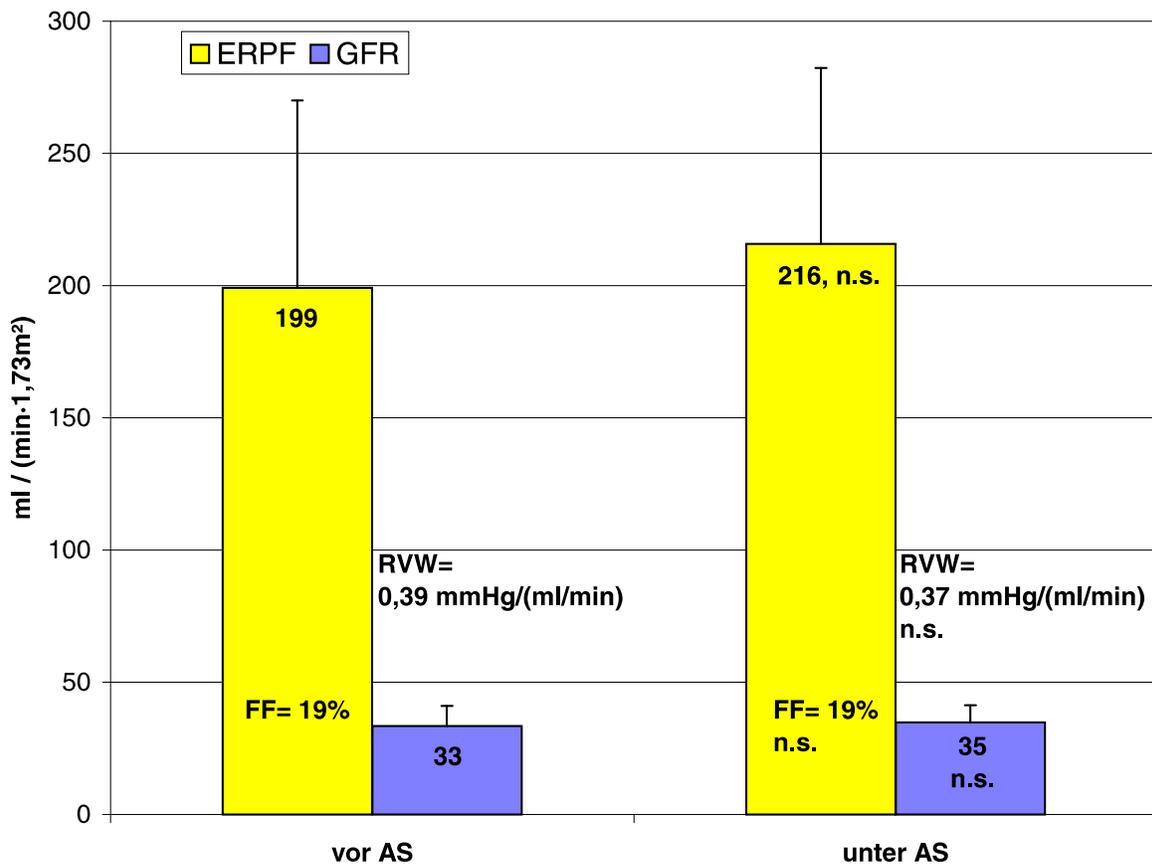


Abbildung 3.17: Fehlende renale Funktionsreserve in **Gruppe 1** (10 Patienten nach Leichenspende-NTP) nach dreimonatiger Therapie mit Candesartan

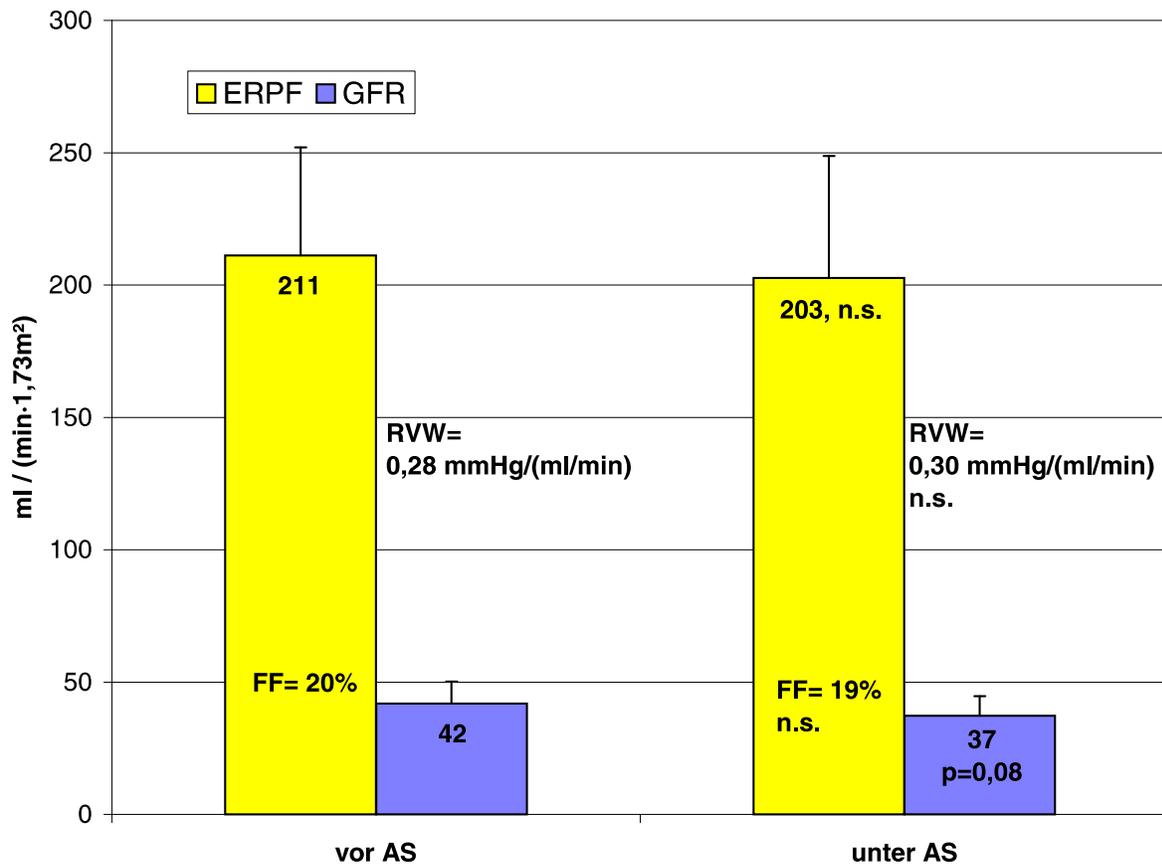


Abbildung 3.18: Fehlende renale Funktionsreserve in **Gruppe 2** (10 Patienten nach Lebendspende-NTP) nach dreimonatiger Therapie mit Candesartan

Individuelle Unterschiede Wie auch vor Therapie mit Candesartan reagierten die Patienten individuell unterschiedlich auf die Belastung mit Aminosäuren. Bei einigen kam es zu einer intrarenalen Vasodilatation mit konsekutiver Steigerung des ERPF. Diese war jedoch deutlich geringer und seltener ausgeprägt als vor AT₁-Rezeptor-Blockade. Vor Therapie reagierten 17 Patienten mit einem mittleren Anstieg des ERPF um $43 \pm 30\%$, nach Therapie nur noch 10 Patienten mit einem mittleren Anstieg des ERPF von $27 \pm 21\%$.

Dies zeigt sich deutlich an den beiden folgenden Abbildungen. Anders als vor Behandlung mit Candesartan liegt nun ein großer Teil der Messwerte sowohl für den ERPF als auch für die GFR unterhalb der Winkelhalbierenden. Also ist es zu keiner Steigerung der Clearances unter Aminosäureeinfluss gekommen.

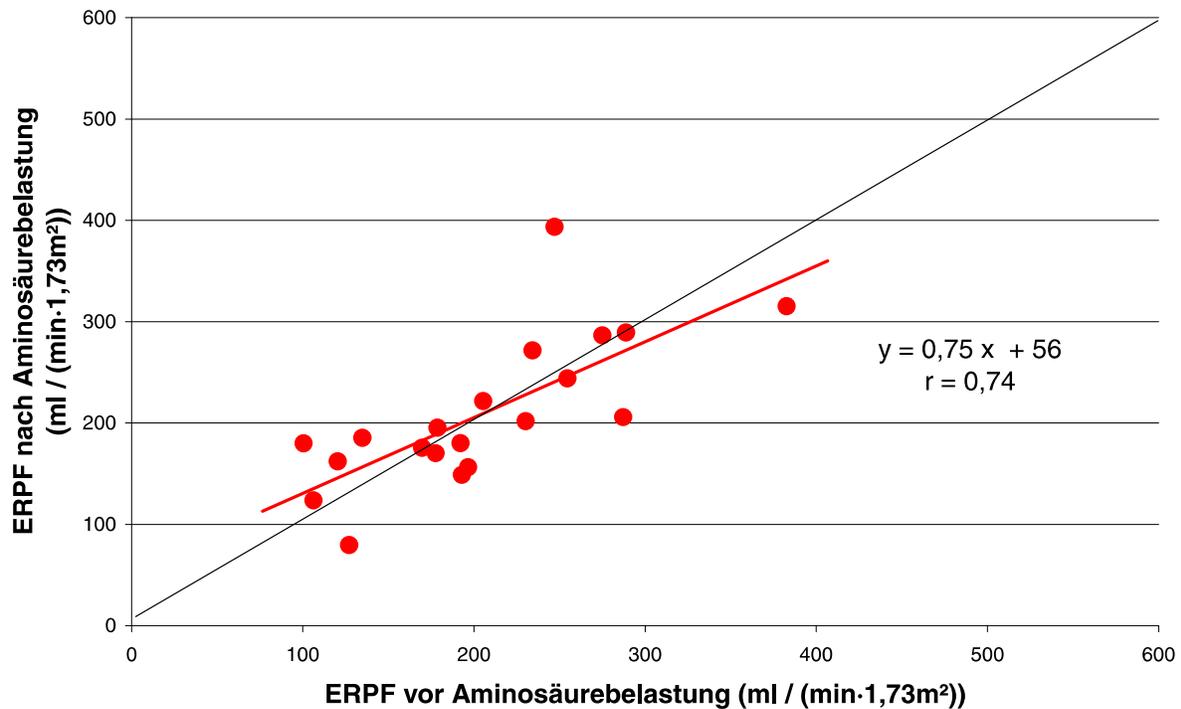


Abbildung 3.19: Individuelle Veränderungen des **ERPF** unter Aminosäurebelastung von 20 Organempfängern nach dreimonatiger Therapie mit Candesartan

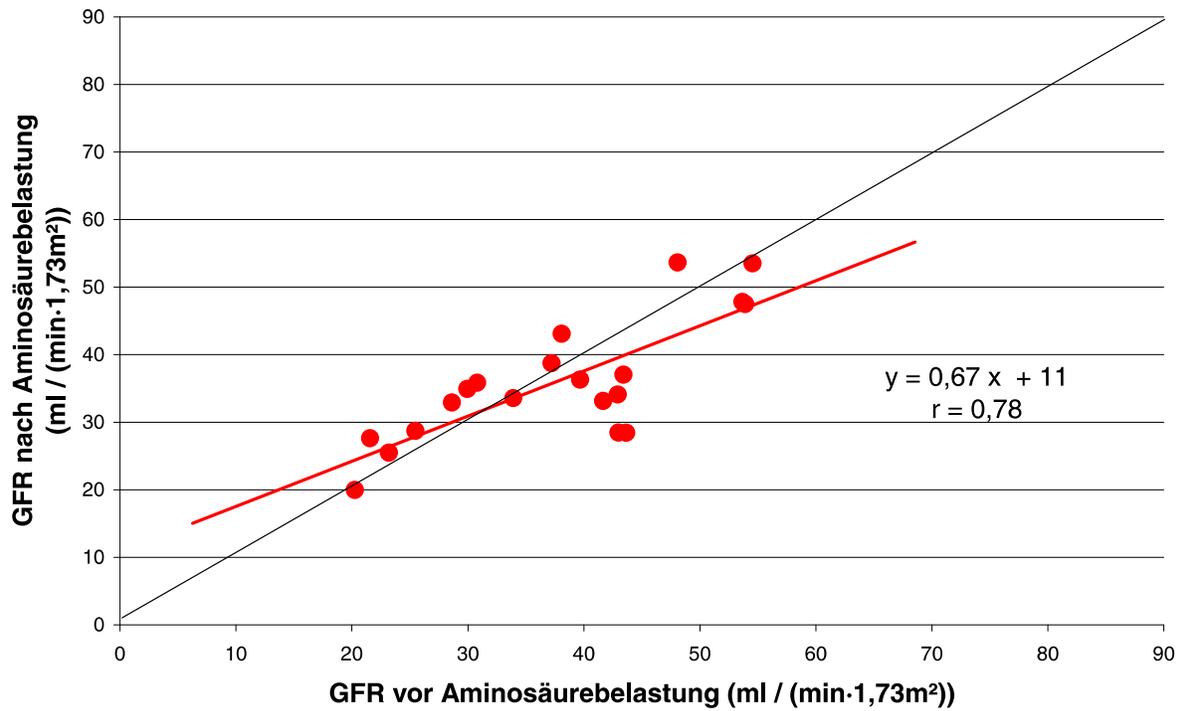


Abbildung 3.20: Individuelle Veränderungen der **GFR** unter Aminosäurebelastung von 20 Organempfängern nach dreimonatiger Therapie mit Candesartan

3.2.6 Prostaglandinausscheidung

Die renale Ausscheidung von TXB_2 und $6\text{Keto-PGF}_{1\alpha}$ variierte unter Candesartantherapie stark von Patient zu Patient. Im Mittel lag die Ausscheidung beider Prostaglandinmetabolite bei den Organempfängern höher als vor dieser Therapie bei allerdings sehr großer Streubreite der einzelnen Messungen.

Die TXB_2 -Konzentration im Primärharn stieg von 11 ± 5 auf 36 ± 39 pg/ml ($p=0,05$), und die $6\text{Keto-PGF}_{1\alpha}$ -Konzentration stieg von 14 ± 4 auf 22 ± 10 pg/ml ($p=0,03$). Der Quotient $\text{TXB}_2/6\text{Keto-PGF}_{1\alpha}$ stieg, jedoch nicht signifikant, von $0,86 \pm 0,42$ auf $1,63 \pm 1,60$ (s. Abb. 3.21).

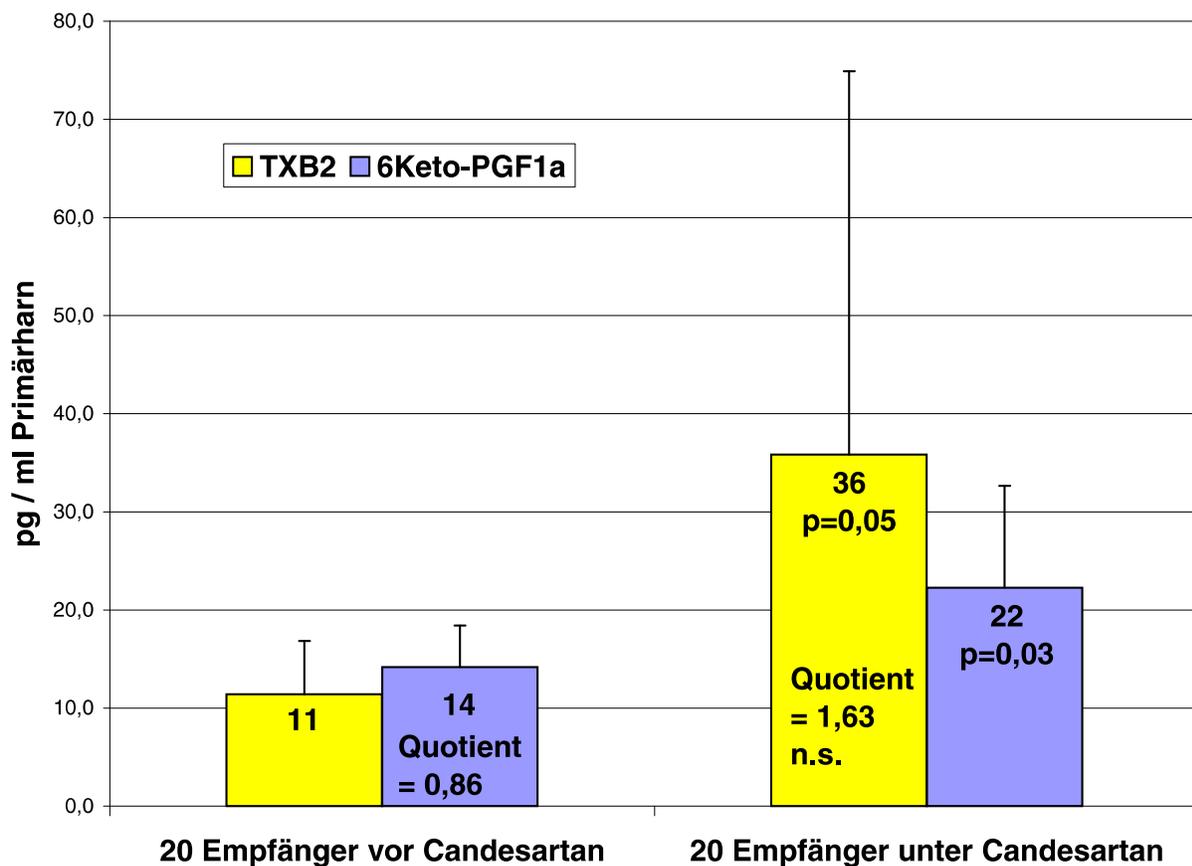


Abbildung 3.21: Vergleich der Prostaglandinausscheidung von 20 Organempfängern vor und nach dreimonatiger Therapie mit Candesartan

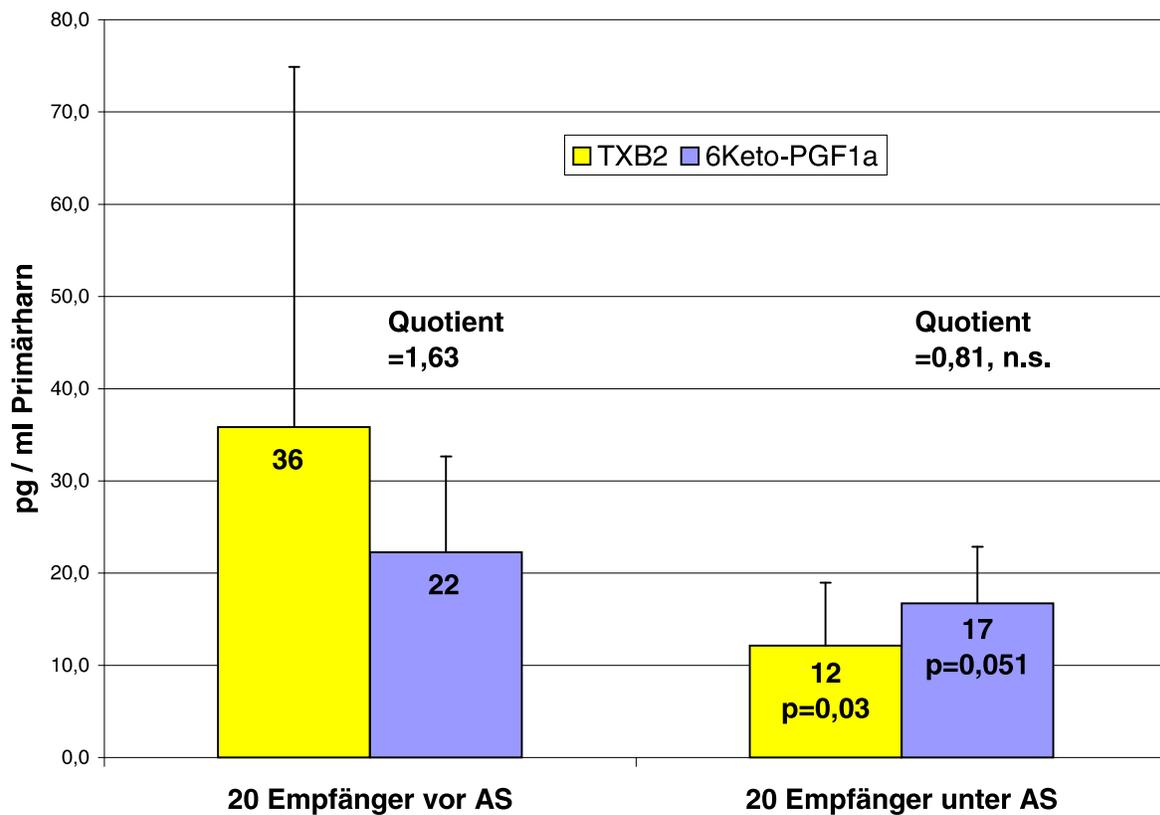


Abbildung 3.22: Einfluss der Aminosäurebelastung auf die renale Prostaglandinausscheidung bei 20 Organempfängern nach dreimonatiger Candesartantherapie

Einfluss der Aminosäuregabe Unter Aminosäurebelastung zeigte sich bei den 20 Patienten nach Nierentransplantation unverändert ein signifikanter Abfall der TXB₂-Konzentration von 36 ± 39 auf 12 ± 7 pg/ml ($p=0,03$). Die 6Keto-PGF_{1 α} -Konzentration im Primärharn änderte sich nicht (22 ± 10 vs. 17 ± 6 pg/ml, n.s.). Der Quotient TXB₂/6Keto-PGF_{1 α} änderte sich ebenfalls nicht ($1,63 \pm 1,60$ vor Aminosäurebelastung vs. $0,81 \pm 0,47$ unter Aminosäuregabe, $p=0,07$), s. Abb. 3.22.

Zwischen den Gruppen 1 und 2 bestanden kein Unterschied in Bezug auf die Höhe der Prostaglandinausscheidung oder die Änderung unter Aminosäuregabe.

Unter Candesartantherapie blieb die individuelle Reaktion der Patienten auf Aminosäureinfusion vergleichsweise konstant. Von 13 Patienten, bei denen es vor Therapie mit Candesartan zu einem Abfall des Quotienten $\text{TXB}_2/6\text{Keto-PGF}_{1\alpha}$ gekommen war, zeigten 12 diese Reaktion auch unter Candesartantherapie. Ebenso blieb bei 5 der 7 Patienten, die initial keine Veränderung des Quotienten unter Aminosäurebelastung aufgewiesen hatten, auch bei der Kontrolluntersuchung der Quotient konstant.

Der zu Beginn deutliche Zusammenhang zwischen dem Abfall des Quotienten $\text{TXB}_2/6\text{Keto-PGF}_{1\alpha}$ und dem Anstieg der GFR war bei der Kontrolluntersuchung jedoch nicht mehr gegeben. Die insgesamt 12 Patienten, bei denen ein Abfall des Quotienten unter Aminosäurebelastung registriert wurde, konnten nun im Gegensatz zur Erstuntersuchung die GFR nicht steigern, wiesen also keine renale Funktionsreserve auf (s. Tabelle 3.7).

vor Therapie mit Candesartan				
	GFR vor Amino- säurebelastung	GFR unter Amino- säurebelastung	Änderung (RFR)	p
Patienten mit Abfall TXB ₂ / 6Keto-PGF _{1α} n = 13	43 ± 11	48 ± 10	+ 11 %	0,01
Patienten ohne Abfall TXB ₂ / 6Keto-PGF _{1α} n = 7	44 ± 10	45 ± 15	+ 1 %	n.s.
unter Therapie mit Candesartan				
	GFR vor Amino- säurebelastung	GFR unter Amino- säurebelastung	Änderung (RFR)	p
Patienten mit Abfall TXB ₂ / 6Keto-PGF _{1α} n = 12	38 ± 9	37 ± 9	- 4 %	n.s.
Patienten ohne Abfall TXB ₂ / 6Keto-PGF _{1α} n = 8	37 ± 9	35 ± 9	- 5 %	n.s.

Tabelle 3.7: Vergleich der renalen Funktionsreserve von 20 Organempfängern mit bzw. ohne Abfall des Quotienten TXB₂/6Keto-PGF_{1α} vor und unter Candesartantherapie

Kapitel 4

Diskussion

Vor Therapie mit Candesartan

Basale GFR Zu Studienbeginn zeigten alle Probanden eine gute Nierenfunktion mit einer basalen GFR von 56 ml/min/1,73m² (Nierenspender) und 43 ml/min/1,73m² (Nierenempfänger). In der Gruppe der Organempfänger lag die basale GFR jedoch insgesamt deutlich niedriger bei höherem RVW als in der Gruppe der Nierenspender. Dieser Unterschied blieb auch unter Aminosäurebelastung bestehen.

Für Cyclosporin A, das von allen Organempfängern eingenommen wurde, ist ein vasokonstriktorisches Effekt vor allem auf das Vas afferens belegt [81, 120, 103], der die niedrigere GFR bei höherem RVW in transplantierten Nieren gegenüber Kontrollen erklären kann. Die Vasokonstriktion ist teilweise als funktionell reversibel anzusehen, wie der Anstieg von RPF und GFR unter Aminosäuren deutlich macht, und teilweise als irreversibel, wie die gegenüber Kontrolle eingeschränkte maximale Filtrationskapazität der transplantierten Nieren zeigt. Zu ähnlichen Ergebnissen und Schlussfolgerungen kamen auch andere Autoren [1].

Neben dem nachgewiesenen vasokonstriktorisches Effekt von CSA sind bei der Interpretation der Unterschiede in der GFR auch immunologische und ischämische Schäden, die sich das Organ im Rahmen der Transplantation zugezogen hat, zu berücksichtigen. Akute Abstoßungsreaktionen und das postoperative akute Nierenversagen führen zu einer Verschlechterung der Langzeitprognose [63, 22, 23, 109, 75, 49] und können daher als Hinweis auf eine erfolgte Nierenschädigung gewertet werden, die die verminderte glomeruläre Filtrationsrate erklären kann.

Die Organempfänger der vorliegenden Studie waren hinsichtlich transplantationsbedingter Schäden in zwei Gruppen aufgeteilt, auf der einen Seite 10 Patienten nach Lebendspende mit optimalen perioperativen Bedingungen und sofortiger Funktionsaufnahme des Organs, auf der anderen Seite 10 Patienten nach Leichenspende mit längerer kalter Ischämiezeit und postoperativem akutem Nierenversagen, also vergleichsweise hohem Grad der Transplantatschädigung. Ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der basalen hämodynamischen Parameter fand sich jedoch nicht.

Renale Funktionsreserve Es ist beim Menschen grundsätzlich nicht möglich, intraglomeruläre Drücke im Bereich einzelner Nephrone zu messen und damit das Risiko für Hyperfiltrationsschäden abzuschätzen. Die Bestimmung hämodynamischer Parameter erfolgt für die gesamte Niere und kann daher nur etwas über den Durchschnitt der Leistung aller Nephrone aussagen. Der Nachweis einer renalen Funktionsreserve schließt daher nicht aus, dass einzelne Nephrone hyperfiltrieren, während andere weniger zur Erbringung der Gesamt-GFR beitragen. Insgesamt aber kann aus dem Vorhandensein einer renalen Funktionsreserve geschlossen werden, dass nicht alle Nephrone einer maximalen Druckbelastung unterliegen, da die vollständige Filtrationskapazität des Organs nicht ausgeschöpft ist.

In der vorliegenden Untersuchung zeigten sowohl die 20 Patienten nach Nierentransplantation als auch die 10 Probanden nach Nierenspende einen signifikanten Anstieg des effektiven renalen Plasmaflusses bei Abfall des renovaskulären Widerstandes und einen tendenziellen Anstieg der glomerulären Filtrationsrate unter Aminosäurebelastung. Sie wiesen also eine renale Funktionsreserve auf und unterliegen unter Ruhebedingungen keiner maximalen Hyperfiltration. Ein Unterschied zwischen den Organempfängern und den Organ Spendern zeigte sich nicht.

Bei den Organempfängern könnte an dem Anstieg von ERPF und GFR auch der unter Aminosäurebelastung von 102 auf 105 mmHg gestiegene mittlere arterielle Blutdruck Anteil haben. Da der Anstieg jedoch niedrig war, ist dieser Einfluss als gering einzuschätzen.

Zwischen den beiden Patientengruppen nach Leichennierenspende und

nach Lebennierenspende bestand hinsichtlich des Ausmaßes der renalen Funktionsreserve kein Unterschied. Auch die Transplantate mit Zustand nach ANV, bei denen es zu einer weitgehenden Restitution der Nierenfunktion im Intervall gekommen war, konnten unter Aminosäurebelastung den ERPF steigern. Sie unterliegen damit keiner persistierenden Hyperfiltration.

Der vasokonstriktorische und nephrotoxische Effekt von CSA ist demnach bei Probanden im ersten Jahr nach Transplantation mit generell guter Nierenfunktion nicht so stark ausgeprägt, dass er die renale Autoregulation vollständig blockieren könnte, wie andere Autoren dies beschrieben haben. Doch auch in diesen Studien wurde über das Vorhandensein einer renalen Funktionsreserve bei einzelnen Patienten berichtet [18, 87, 77, 101].

Teilweise geringe Probandenzahlen und Studienteilnehmer, die einen paradoxen Abfall von GFR und ERPF unter Stimulation zeigten, verhinderten in diesen Studien jedoch den statistisch signifikanten Nachweis einer RFR und führten zu der Schlussfolgerung, eine solche sei nicht vorhanden [18, 87, 77]. Zudem wurden die Probanden teilweise zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten post transplantationem untersucht, sodass die Ergebnisse mit unseren nur bedingt vergleichbar sind.

Bei ähnlichen Untersuchungsbedingungen wie den von uns gewählten (Provokation der RFR mittels Aminosäurebelastung, Untersuchung im ersten Jahr nach der Transplantation) konnte jedoch in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen das Vorhandensein einer renalen Funktionsreserve bei Transplantierten unter CSA-Medikation demonstriert werden [44, 1].

Zusammenhang zwischen der basalen GFR und dem Ausmaß der RFR Von einigen Autoren wurde ein Zusammenhang zwischen der basalen GFR und dem Ausmaß der renalen Funktionsreserve beschrieben [21, 101, 40]. Niedrigere basale Werte gehen hier mit einer verminderten Steigerbarkeit der GFR einher, sodass postuliert wurde, Patienten mit insgesamt schlechterer Nierenfunktion seien bereits unter Ruhebedingungen im Stadium der Hyperfiltration und könnten daher die GFR nicht mehr steigern. Patienten mit guter Nierenfunktion dagegen nutzten unter Ruhebedingungen nicht die volle Filtrationskapazität ihres Organs aus.

Einem solchen Zusammenhang wurde von anderen Autoren allerdings

widersprochen [124, 25, 1]. Auch die vorliegenden Daten sprechen gegen einen solchen Zusammenhang. In einem Bereich der GFR von rund 70 bis rund 30 ml/min/1,73m² liess sich keine Verringerung der renalen Funktionsreserve zeigen. Auch in den niedrigen Bereichen der GFR kam es nicht zu einer Ausnutzung der maximalen Filtrationskapazität der Nieren.

Die Einschlusskriterien unserer Studie berücksichtigten allerdings bewusst nur solche Patienten mit insgesamt guter klinischer Transplantatfunktion. Möglicherweise begründet dies die fehlende Abhängigkeit des Ausmaßes der renalen Funktionsreserve von der basalen GFR, da im Bereich höherer glomerulärer Filtrationsraten häufig ein solcher Zusammenhang nicht nachgewiesen werden konnte. Der bei der Hälfte der Transplantierten bestehende Zustand nach postoperativem ANV erbrachte in der vorliegenden Studie ebenfalls keinen Nachteil für das Ausmaß der RFR.

Individuelle Unterschiede Während das Vorhandensein einer renalen Funktionsreserve eine maximale Hyperfiltration aller Nephrone mit Sicherheit ausschließt, ist das Fehlen einer RFR nicht eindeutig zu interpretieren. Die Möglichkeit der maximalen Hyperfiltration lässt sich in diesem Fall weder nachweisen noch verwerfen. Denkbar sind auch veränderte intrarenale Regulationsmechanismen, die den Anstieg der GFR unter Aminosäureinfusion verhindern, ohne dass bereits Hyperfiltration vorliegt.

In der vorliegenden Untersuchung zeigten einzelne Patienten keine renale Funktionsreserve. 3 Probanden der Kontrollgruppe, 2 Patienten in Gruppe 1 und 5 Patienten in Gruppe 2 konnten den ERPF und die GFR unter Aminosäurebelastung nicht steigern. Eine solche Heterogenität innerhalb von Patientengruppen nach Nierentransplantation wurde auch von anderen Autoren beschrieben [29, 34].

Hinweise darauf, dass bei diesen Patienten die Nephronmasse herabgesetzt sei, fanden sich nicht. Weder im Verhältnis der Körpermassen zwischen Spender und Empfänger noch in der Zahl der akuten Rejektionen unterschieden sie sich von den Patienten mit renaler Funktionsreserve. Auch die eingesetzten Antihypertensiva glichen denen der Probanden mit RFR.

Die Interpretation der individuellen Reaktion auf Aminosäureinfusion ist schwierig. Pharmakologische Effekte von Cyclosporin A, die zu einer

Vasokonstriktion führen, sind grundsätzlich in der Lage, die übliche vasodilatative Antwort der Niere auf Aminosäuregabe abzuschwächen. Alle Organempfänger wurden mit CSA behandelt in Dosen, die vergleichbare, labortechnisch kontrollierte Vollblut-Talspiegel ergaben. Es existieren jedoch Hinweise auf eine membranständige Effluxpumpe in Tubulusepithelien, die die intrazelluläre Konzentration von CSA senken kann. Bei gleichen Vollblut-Talspiegeln könnte also die intrazelluläre Bioverfügbarkeit des Medikamentes von Patient zu Patient stark variieren [46].

Dies könnte eine Mitursache für die bei den einzelnen Patienten unterschiedlich hohen Steigerungsmöglichkeiten von GFR und ERPF sein. Auch die in der Literatur beschriebenen stark divergierenden Ergebnisse zur renalen Funktionsreserve bei nierentransplantierten Patienten unter CSA-Medikation finden hier eine Erklärungsmöglichkeit [18, 87, 77, 101, 1, 34]. Eine übereinstimmende Meinung besteht dagegen zu Organempfängern unter Azathioprin-Medikation, für die in mehreren Studien gleichermaßen das Vorhandensein einer RFR gezeigt werden konnte [18, 87, 101].

Allerdings sind auch Veränderungen in jedem der anderen Regulationssysteme wie z. B. dem renalen Prostaglandinsystem geeignet, die intrarenale Antwort auf Aminosäuregabe zu beeinflussen.

Prostaglandinausscheidung Es wurde beschrieben, dass nierentransplantierte Patienten mit erhaltener renaler Funktionsreserve unter Aminosäurebelastung eine abnehmende Ausscheidung von TXB_2 im Verhältnis zu $6\text{Keto-PGF}_{1\alpha}$ zeigen, und dass dieser Effekt bei Patienten ohne renale Funktionsreserve nicht zu demonstrieren sei [34]. Dies können die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung grundsätzlich bestätigen.

Bei 13 Patienten mit renaler Funktionsreserve und auch in der Kontrollgruppe kam es unter Aminosäurebelastung zu einem signifikanten Abfall von Thromboxan B_2 als Metabolit des vasokonstriktorischen Thromboxan A_2 . Bei gleichbleibender $6\text{Keto-PGF}_{1\alpha}$ -Ausscheidung fiel der Quotient $\text{TXB}_2/6\text{Keto-PGF}_{1\alpha}$ deutlich ab. Dies war bei den 7 Patienten ohne renale Funktionsreserve nicht nachzuweisen. Prostaglandine spielen also offenbar sowohl bei Nierenempfängern als auch bei uninephrektomierten Kontrollpersonen eine Rolle in der proteinvermittelten renalen Vasodilatation und Hyperfiltration.

In der Gruppe der Leichennierenempfänger war die basale Ausscheidung des vasokonstriktorisches Thromboxan B₂ signifikant erhöht gegenüber den Patienten nach Lebendspende und der Kontrollgruppe. Auch der Quotient TXB₂/6Keto-PGF_{1α} lag sowohl vor als auch nach Aminosäurebelastung tendenziell höher als in den anderen Gruppen.

Demnach ist ein Zusammenhang zwischen der renalen Prostaglandinausscheidung und dem Ausmaß des Ischämischadens möglich. Inwiefern die erhöhte Thromboxan B₂-Konzentration jedoch an einer Einschränkung der renalen Funktionsreserve und an einer intrarenalen Widerstandserhöhung beteiligt ist, lässt sich nicht aussagen, da sich in Bezug auf die Höhe der RFR und des RVW keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen 1 und 2 feststellen ließen.

Unter Therapie mit Candesartan

Der Einsatz von AT₁-Rezeptor-Blockern bei Nierentransplantierten ist in den letzten Jahren zunehmend dokumentiert und unter regelmäßigen Kontrollen als sicher beschrieben worden. Spezielle Fragestellungen bereits vorliegender Untersuchungen beziehen sich auf Sicherheit und Effektivität in der Blutdrucksenkung [27, 104], antiproteinurische Effekte [19, 33], die Behandlung der Polyglobulie [58] und die Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie [60].

Untersuchungen zum Einfluss auf die glomeruläre Hämodynamik bei nierentransplantierten Patienten mit klinisch guter Transplantatfunktion ohne Proteinurie unter der besonderen Fragestellung eines möglichen nephroprotektiven Potentials fehlen bisher. Angesichts der Häufigkeit der chronischen Transplantatnephropathie, die die wichtigste Ursache später Transplantatverluste darstellt und mit Immunsuppressiva nur unzureichend behandelbar ist, stellt sich die Suche nach nicht-immunologischen Möglichkeiten der Nephroprotektion als sehr wichtig dar.

Blutdrucksenkung Die Therapie mit Candesartan führte in einer Dosis von meist 16 mg/Tag bei den 20 Nierentransplantierten zu einer effektiven Blutdrucksenkung. Der MAP sank im Studienzeitraum von 103 auf 99 mmHg. Bei 18 Patienten konnten daher andere Antihypertensiva (Beta-

Blocker, Calcium-Antagonisten, Alpha-Blocker und Antisymphotonika) abgesetzt werden. In den zwei Fällen, in denen dies nicht möglich war, wurde die Dosis anderer Antihypertensiva reduziert. Dies ist insofern als positives Ergebnis zu werten, als Patienten nach Nierentransplantation generell eine Population mit schwierig einzustellendem Blutdruck darstellen, wie die häufig bestehende Mehrfachmedikation zeigt. Zu Beginn des Studienzeitraumes nahmen die 20 Patienten insgesamt 39 Blutdruckmedikamente ein, am Ende einschließlich Candesartan nur 34.

Nebenwirkungen Candesartan erwies sich insgesamt als sehr gut verträglich. Im Studienzeitraum kam es zu keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen oder Therapieabbrüchen. Leichtere Nebenwirkungen betrafen einen milden Kreatinin- und Kaliumanstieg, einen geringen Hb-Abfall und eine leichte metabolische Azidose.

Beobachtet wurde ebenfalls eine geringfügige, jedoch signifikante Gewichtszunahme von 74 auf 75 kg bei der Gesamtheit der Organempfänger. Ein Effekt von Candesartan ist hier unwahrscheinlich, eher kommt die Einnahme von Glukokortikoiden zur Immunsuppression durch die Patienten als Erklärung in Betracht. Auch die bessere metabolische Situation nach Transplantation kann zu einer Zunahme von Muskelmasse geführt haben.

Kreatinin Der milde Anstieg des Serum- Kreatinins unter Candesartan-Therapie von 1,48 auf 1,59 mg/dl war statistisch signifikant, jedoch klinisch nicht relevant. Bei keinem der 20 Organempfänger wurde deshalb Candesartan in der Dosis reduziert oder abgesetzt.

Da die GFR unter Candesartan-Therapie gleich blieb, kann dieser Anstieg nicht durch eine verminderte Kreatinin-Clearance erklärt werden. Eher kommt eine vermehrte Produktion von Kreatinin bei gesteigerter Muskelmasse durch die bessere metabolische Situation post transplantationem in Betracht.

Ähnlich ist für die Substanz Losartan in einer prospektiven Studie an 76 nierentransplantierten Patienten gezeigt worden, dass unter Therapie das Kreatinin bis zur 8. Woche geringfügig von 1,64 auf 1,73 mg/dl stieg und anschließend stabil blieb. Nur 3 Patienten beendeten wegen eines Kreatinin-

anstiegs die Einnahme von Losartan [27].

In einer retrospektiven Studie an 177 Organempfängern, die mit ACE-Hemmern oder AT₁-Antagonisten behandelt worden waren, kam es zu keinerlei Änderungen des Serum-Kreatinins. Allerdings erhielten in dieser Studie nur 8 Patienten Losartan [114].

Sowohl in der vorliegenden als auch in den beiden eben genannten Studien war bei allen Patienten vor Gabe von AT₁-Antagonisten das Vorliegen einer Transplantatarterienstenose dopplersonographisch ausgeschlossen worden. Dies hat wahrscheinlich dazu beigetragen, dass stärkere Kreatininanstiege oder Nierenfunktionseinschränkungen als schwerwiegende Komplikationen nicht berichtet wurden. Da Fallbeispiele von akutem Nierenversagen unter AT₁-Rezeptor-Blockade bei Patienten mit unerkannter Nierenarterienstenose existieren [92, 53], kommt der Duplexsonographie vor Therapiebeginn und regelmäßigen klinischen Verlaufskontrollen große Bedeutung zu.

Natrium und Kalium Der geringfügige Anstieg des Serumkaliums bei gleichzeitigem Abfall des Serumnatriums kann als Ausdruck einer erniedrigten Aldosteron-Sekretion unter AT₁-Blockade interpretiert werden. Die fraktionelle Elektrolytausscheidung im Urin änderte sich dagegen unter Candesartantherapie nicht. Ebenfalls war den Patienten die Kochsalzzufuhr nicht vorgeschrieben, sodass die eindeutige Interpretation dieser Ergebnisse schwierig ist.

Der Kaliumanstieg von im Durchschnitt 4,3 auf 4,5 mmol/l führte in keinem Fall zu einer Dosisreduktion oder zum Absetzen von Candesartan. Der Abfall der Natriumkonzentration von 139 auf 138 mmol/l hatte ebenfalls keine klinische Relevanz. Ähnliche Ergebnisse hinsichtlich des Serumkaliums beschreiben andere Autoren [114, 27].

Blutbild Wie schon mehrfach übereinstimmend berichtet, führt sowohl die Gabe von ACE-Hemmern als auch von AT₁-Antagonisten zu einer Abnahme der Erythrozytenzahl, der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokrits bei nierentransplantierten Patienten [58, 54, 9]. Dieser Effekt kann zur Behandlung der post transplantationem auftretenden Polyglobulie ge-

nutzt werden, aber auch eine Anämie induzieren.

Als Ursache der Polyglobulie nach Nierentransplantation wurde zunächst ein erhöhter Serum-Erythropoetin-Spiegel durch übermäßige Erythropoetin-Produktion entweder im Transplantat oder in den im Körper verbliebenen nativen Nieren postuliert. Die Entfernung der nativen Nieren kann somit die Polyglobulie bessern [39]. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Angiotensin II die Erythropoetin-Synthese verstärken kann und auf diesem Wege zu einer Polyglobulie beiträgt [43]. Unter Blockade des RAAS mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Antagonisten fällt dementsprechend der Erythropoetin-Spiegel ab und es normalisiert sich die Produktion von Erythrozyten [96]. Jedoch korreliert nicht in jeder Studie der Abfall des Hämatokrits unter RAAS-Blockade mit abfallenden Spiegeln von zirkulierendem Erythropoetin [58]. Eine Erklärungsmöglichkeit hierfür ist, dass Angiotensin II selbst einen Effekt auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark hat. Diese Zellen exprimieren AT_1 -Rezeptoren [80]. In Anwesenheit von Angiotensin II und Erythropoetin proliferieren sie vermehrt, ein Effekt, der durch AT_1 -Blockade verhindert werden kann [80]. Die Signalübermittlung könnte mit Hilfe der Jak-2-Kinase vor sich gehen, einem Enzym, das aktiviert wird, wenn Erythropoetin an seinen Rezeptor auf Vorläuferzellen der Erythropoese bindet [73]. Auf diese Weise könnte Angiotensin II unabhängig vom Erythropoetin-Spiegel im Blut selbst die Erythropoese stimulieren. Eine AT_1 -Blockade könnte daher durch Verhinderung der Stimulation von Vorläuferzellen der Erythropoese den Hämatokrit erniedrigen [58].

In der vorliegenden Studie kam es zu einem Abfall des Hb von 13,0 auf 12,3 mg/dl und des Hämatokrit von 40,8 auf 38,5 % ohne Zeichen der Hämolyse. Die Werte lagen im unteren Bereich der Norm, ein Therapieabbruch wegen Anämie war in keinem Fall nötig.

Venöse BGA Im Studienzeitraum sanken bei den 20 Organempfängern der pH-Wert von 7,38 auf 7,34, das Standard-Bicarbonat von 23,6 auf 22,1 mmol/l und der Base-excess von -0,49 auf -2,04 mmol/l. Der CO_2 -Partialdruck blieb stabil, sodass formal die Kriterien einer geringgradigen metabolischen Azidose erfüllt sind, ohne dass dies klinisch relevant gewesen wäre. Der un-

ter AT_1 -Blockade erniedrigte Aldosteron-Spiegel trägt über eine Erhöhung des Serum-Kaliums zu dieser metabolischen Azidose bei. Verstärkt wird sie möglicherweise durch eine unter CSA-Medikation auftretende renal-tubuläre Azidose.

Renale Hämodynamik unter Candesartan Unter dreimonatiger Therapie mit Candesartan kam es bei den 20 Patienten nach Nierentransplantation zu deutlichen Veränderungen der glomerulären Hämodynamik. Bei sinkendem renovaskulärem Widerstand stieg der effektive renale Plasmafluss leicht an. Da gleichzeitig die glomeruläre Filtrationsrate stabil blieb, kam es zu einem hochsignifikanten Abfall der Filtrationsfraktion von 25 % auf 20 %.

Ähnliche Ergebnisse einer stabilen GFR bei Absinken der Filtrationsfraktion und des geschätzten intraglomerulären Druckes wurden an 17 Nierentransplantierten erhoben [51]. Ebenso existieren Studien an gesunden Freiwilligen und Patienten mit unkomplizierter Hypertonie, die über eine vorwiegende Steigerung des RPF bei stabiler GFR und Abfall der Filtrationsfraktion berichten [17, 106, 35, 94]. Die Konstellation einer stabilen GFR bei ansteigendem RPF wurde als Hinweis auf eine intraglomeruläre Drucksenkung interpretiert und als nephroprotektiv eingeschätzt [17, 38, 95].

Renale Funktionsreserve unter Candesartan Die Infusion der Aminosäurelösung führte nach dreimonatiger Candesartantherapie im Gegensatz zur Voruntersuchung nun nicht mehr zu Änderungen der glomerulären Hämodynamik. Renovaskulärer Widerstand, effektiver renaler Plasmafluss, glomeruläre Filtrationsrate und Filtrationsfraktion blieben im Mittel völlig unverändert. Es wurde keine intrarenale Vasodilatation und Perfusionssteigerung mehr dokumentiert. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen mit unterschiedlichem Grad der Transplantatschädigung.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen die Autoren Wang und Brooks im Tierversuch. Eine durch Glycin-Infusion zunächst hervorgerufene Perfusionssteigerung liess sich nach Gabe eines Angiotensin-II-Antagonisten nicht mehr nachweisen [123].

Im Gegensatz dazu berichten andere Autoren, dass unter Kontrollbedingungen bei ihren Studienprobanden zunächst keine renale Funktionsreserve bestand, diese aber nach Gabe von Losartan wieder auftrat [71, 61].

10 Patienten mit Herzinsuffizienz wiesen ohne Medikation keinerlei renale Perfusionssteigerung unter Aminosäureinfusion auf bei basalen Werten, die mit denen von gesunden Probanden vergleichbar waren. Nach sechswöchiger Losartantherapie konnte eine mit der von Gesunden vergleichbare renale Funktionsreserve erzielt werden [71].

Das Patientenkollektiv dieser Studie, normotensive Patienten mit asymptomatischer Herzinsuffizienz und regelrechter Nierenfunktion, unterscheidet sich jedoch fundamental von nierentransplantierten Patienten, die eine funktionelle Einzelniere unter dem Einfluss vasoaktiver Medikamente wie CSA besitzen mit basalen Werten für den ERPF und die GFR, die um mehr als die Hälfte niedriger liegen als bei o.g. Patienten mit Herzinsuffizienz. Das RAAS ist bei herzinsuffizienten Patienten möglicherweise in höherem Maße stimuliert als bei Nierentransplantierten, sodass eine Aminosäuregabe keine Vasodilatation bewirken kann und dies erst unter RAAS-Blockade möglich wird. Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit denen an nierentransplantierten Patienten erscheint daher schwierig und ist für die besondere Frage der Nephroprotektion nach Transplantation auch wenig hilfreich.

Bei neun gesunden Probanden führte die Gabe von L-Arginin zu keinerlei vasodilatativer Antwort, im Gegenteil sogar zu einem Abfall der GFR. Nach dreiwöchiger Therapie mit Losartan kam es zu einer Steigerung des ERPF und Abfall des RVW unter L-Arginin-Infusion [61].

Die Tatsache, dass die Infusion von Aminosäuren bei gesunden Probanden keine renale Perfusionssteigerung hervorruft, ist diskrepant zur gängigen Lehrmeinung und spricht dafür, dass L-Arginin als einzelne Aminosäure eventuell nicht geeignet ist, diese sonst übliche Reaktion zu bewirken. Der Vergleich mit unseren Daten, die nach Infusion eines Aminosäuregemisches erhalten wurden, ist daher problematisch.

Formal zeigten die mit Candesartan behandelten 20 Nierenempfänger einen Verlust der renalen Funktionsreserve. Würde dies eine maximale Hyperfiltration und Druckbelastung aller vorhandenen Nephrone anzeigen, hätten die Transplantatempfänger im Studienzeitraum Nephronmasse ver-

lieren müssen, da ERPF und GFR etwa den Basal-Werten vor Candesartantherapie entsprachen. Klinische Hinweise auf eine akute oder chronische Transplantatfunktionsstörung, die einen Verlust intakter Nephrone anzeigen oder bewirken könnte, wurden jedoch bei keinem Patienten im Studienzeitraum beobachtet. Dass Candesartan selbst schädigenden Einfluss auf das Nierenparenchym ausübt, ist wenig wahrscheinlich.

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Ratten, die entweder niere-transplantiert waren oder eine 5/6 Resektion erhalten hatten, deutlich von einer Behandlung mit AT_1 -Antagonisten und gleichermaßen mit ACE-Hemmern profitierten [66, 36, 86]. In Mikropunktions-Studien wurde eine Erniedrigung des glomerulären transkapillären Drucks sowie eine Verminderung der glomerulären Sklerose und Proteinurie nach 10 Wochen Losartan bzw. Enalapril in Ratten mit reduzierter Nephronmasse gefunden [66]. Niere-transplantierte Ratten zeigten unter kombinierter Behandlung mit Mycophenolat Mofetil und Losartan einen Stillstand histologischer Veränderungen und eine Reduktion des intraglomerulären Druckes. Bei alleiniger Behandlung mit einem der beiden Medikamente waren die Effekte in geringerer Ausprägung ebenfalls vorhanden [36].

Es ist also plausibel anzunehmen, dass die AT_1 -Blockade über eine intrarenale Vasodilatation vorwiegend des Vas efferens [113] die Gefäßreaktion unterbindet, die normalerweise den intraglomerulären Druckanstieg nach Aminosäure- oder Eiweissbelastung bewirkt. Der bei den 20 Nierenempfängern dokumentierte signifikante Abfall der Filtrationsfraktion bei leichtem Anstieg des ERPF und stabiler GFR spricht dafür, dass Transplantatnieren unter Ruhebedingungen sowie unter Stoffwechselbelastungen keiner maximalen glomerulären Druckbelastung unterliegen und nicht ihre gesamte Filtrationskapazität ausnutzen. Dies spricht eindeutig für ein nephroprotektives Potenzial von Candesartan.

Zu ähnlichen Ergebnissen und Deutungen kamen andere Autoren, die die Wirkung von ACE-Hemmern auf die renale Hämodynamik bei gesunden Probanden und bei Patienten mit diabetischer Nephropathie untersuchten [20, 32, 11]. Allerdings ist die Studienlage zu diesem Thema kontrovers. Während vorgenannte Autoren für ACE-Hemmer wie auch wir für Candesartan eine Verhinderung der Hyperfiltration unter Eiweissbelastung zeig-

ten, existieren andere Berichte über eine Verstärkung der Hyperfiltration nach Gabe von ACE-Hemmern [111, 12, 101]. Die unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen mit heterogenen Patientenkollektiven, unterschiedlich langer ACE-Hemmer-Therapie und verschiedenen Maßnahmen zur Induktion der Hyperfiltration machen die Interpretation der unterschiedlichen Ergebnisse schwierig.

In jedem Fall besitzt Candesartan als AT_1 -Antagonist Eigenschaften, die es von ACE-Hemmern unterscheidet, sodass ein direkter Vergleich der Medikamente nicht möglich erscheint. So führt Candesartan im Gegensatz zu ACE-Hemmern zu einer Erhöhung zirkulierender Angiotensin II-Spiegel und lässt das Kininsystem unbeeinflusst. Bradykinin, dessen Abbau durch ACE-Hemmung verzögert wird, spielt eine Rolle bei der proteinvermittelten intrarenalen Vasodilatation. Im Experiment konnte gezeigt werden, dass eine Blockade des Kininsystems die intrarenale vasodilatative Antwort auf Proteinbelastung verhindert, während eine Aktivierung des Systems durch ACE-Hemmung zum gegenteiligen Effekt führt [13, 52].

Die in einer Vielzahl von Studien inzwischen belegte nephroprotektive Wirkung von ACE-Hemmern ist auf die Situation unter Candesartan daher nicht ohne weiteres übertragbar. Gleichwohl sprechen die in dieser Studie erhobenen Daten für ein nephroprotektives Potenzial von Candesartan bei Nierentransplantierten. Die Durchführung von randomisierten Studien mit dem Ziel des Vergleichs der Langzeiteffekte von ACE-Hemmern versus AT_1 -Antagonisten bei Nierentransplantierten ist daher angezeigt.

Prostaglandinausscheidung unter Candesartan Neben Angiotensin II und Bradykinin spielen auch Prostaglandine eine wichtige Rolle bei der Regulation der intrarenalen Gefäßweite [50, 84, 4, 35]. Hierbei bestehen offenbar Interaktionen zwischen dem RAAS und Prostaglandinen, unter anderem im Sinne einer negativen Rückkopplung. Es wurde berichtet, dass die Stimulation von AT_1 -Rezeptoren zu einer vermehrten Ausschüttung des vasodilatatorischen PGI_2 führt, das seinerseits die vasokonstriktorisches Effekte von Angiotensin II blockieren kann [84].

Unter Candesartantherapie kam es bei den 20 Nierenempfängern im Mittel zu einer erhöhten Urinausscheidung sowohl des vasokonstriktorisches

TXB₂ als auch des vasodilatatorischen 6Keto-PGF_{1α}, sodass der Quotient TXB₂/6Keto-PGF_{1α} gleich blieb. Dieses Ergebnis steht damit im Gegensatz zu Berichten anderer Autoren [31, 121]. Allerdings handelte es sich in unserer Untersuchung nur um eine einzelne Messung unter Candesartantherapie, und die Streubreite der Werte war groß. Fehlinterpretationen sind somit möglich.

Unter Aminosäuregabe wurde wie auch vor Candesartantherapie ein vorwiegender Abfall des vasokonstriktorischen TXB₂ bei gleichbleibender 6Keto-PGF_{1α}-Ausscheidung dokumentiert, sodass der Quotient TXB₂/6Keto-PGF_{1α} tendenziell sank. Da trotz dieser Änderung der Prostaglandinausscheidung keine intrarenale Vasodilatation auf Aminosäureinfusion mehr erfolgte (ERPF und GFR blieben gleich), scheint unter Candesartantherapie der Zusammenhang zwischen Prostaglandinausscheidung und intrarenaler Vasodilatation aufgehoben. Auf welche Weise die Wirkung der Prostaglandine in diesem Fall blockiert wurde, ist nicht klar. Klinische Vergleichsuntersuchungen zu diesem Thema fehlen bisher.

Candesartan hat sich in der vorliegenden Studie als Substanz gezeigt, die effektiv den Blutdruck senkt und sicher in der Behandlung nierentransplanterter Patienten ist. Der Abfall der Filtrationsfraktion bei gleichzeitig ansteigendem renalen Plasmafluss spricht für eine intraglomeruläre Drucksenkung, die auch in Belastungssituationen bei hoher Proteinzufuhr beibehalten wird. In Analogie zu tierexperimentellen Studien ist daher ein nephroprotektives Potenzial für Candesartan bei Nierentransplantierten anzunehmen und eine frühe Behandlung dieser Patienten mit Candesartan erscheint sinnvoll.

Literaturverzeichnis

- [1] ADLER, JL ; TACK, I ; LLOVERAS, JJ ; TRAN-VAN, T ; ROSTAING, L ; PRADDAUDE, F ; DURAND, D ; SUC, JM: Renal functional reserve in cyclosporin-treated recipients of kidney transplant. In: *Kidney Int* 45 (1994), S. 1657–1667
- [2] AGODOA, LY ; EGGERS, PW: Renal replacement therapy in the united states: data from the united states renal data system. In: *Am J Kidney Dis* 25 (1995), S. 119–133
- [3] ALLISON, MEM ; WILSON, CB ; GOTTSCHALK, CW: Pathophysiology of experimental glomerulonephritis in rats. In: *J Clin Invest* 53 (1974), S. 1402–23
- [4] ARIMA, S ; REN, YL ; JUNCOS, LA ; CARRETERO, OA ; ITO, S: Glomerular prostaglandins modulate vascular reactivity of the downstream efferent arterioles. In: *Kidney Int* 45 (1994), S. 650–658
- [5] AZAR, S ; JOHNSON, MA ; HERTEL, B ; TOBIAN, L: Single-nephron pressures, flows and resistances in hypertensive kidneys with nephrosclerosis. In: *Kidney Int* 12 (1977), S. 28–40
- [6] BALDWIN, DS: Poststreptococcal glomerulonephritis: A progressive disease? In: *Am J Med* 62 (1977), S. 1–11
- [7] BARTELS, H [u. a.]: Serum-Kreatinin und Kreatinin-Clearance. In: *Med. Welt* 84 (1972), S. 479–483
- [8] BATAINEH, A ; RAIJ, L: Angiotensin II, nitric oxide, and end-organ damage in hypertension. In: *Kidney Int* 54, suppl. 68 (1998), S. S14–S19

- [9] BECKINGHAM, IJ ; WOODROW, G ; HINWOOD, M ; RIGG, KM ; MORGAN, AG ; BURDEN, RP ; BROUGHTON-PIPKIN, F: A randomized, placebo-controlled study of enalapril in the treatment of erythrocytosis after renal transplantation. In: *Nephrol Dial Transplant* 10 (1995), S. 2316–2320
- [10] BENEDIKTSSON, H ; CHEA, R ; DAVIDOFF, A ; PAUL, LC: Antihypertensive drug treatment in chronic renal allograft rejection in the rat: Effect on structure and function. In: *Transplantation* 62 (1996), S. 1634–1642
- [11] BÖHLER, J ; BECKER, A ; REETZE-BONORDEN, P ; WOITAS, R ; KELLER, E ; SCHOLLMAYER, P: Effect of antihypertensive drugs on glomerular hyperfiltration and renal haemodynamics. Comparison of captopril with nifedipine, metoprolol and celiprolol. In: *Eur J Clin Pharmacol* 44 (1993), S. S57–S61
- [12] BOCCHICCHIO, T ; SANDOVAL, G ; RON, O ; PEREZ-GROVAS, H ; BORDES, J ; HERRERA-ACOSTA, J: Fosinopril prevents hyperfiltration and decreases proteinuria in post-transplant hypertensives. In: *Kidney Int* 38 (1990), S. 873–879
- [13] BOLIN, P ; JAFFA, AA ; RUST, PF ; MAYFIELD, RK: Acute and chronic responses of human renal kallikrein and kinins to dietary protein. In: *Am J Physiol* 257 (1989), S. F18–F23
- [14] BOSCH, JP: Renal reserve: a functional view of glomerular filtration rate. In: *Seminars in Nephrology* 15 (1995), S. 381–385
- [15] BRENNER, BM ; COHEN, RA ; MILFORD, EL: In renal transplantation, one size may not fit all. In: *J Am Soc Nephrol* 3 (1992), S. 162–169
- [16] BRENNER, BM ; MEYER, TW ; HOSTETTER, TH: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. In: *N Engl J Med* 11 (1982), S. 652–657

- [17] BURNIER, M ; HAGMANN, M ; NUSSBERGER, J ; BIOLLAZ, J ; ARMAGNAC, C ; BROUARD, R ; WAEBER, B ; BRUNNER, H: Short-term and sustained renal effects of angiotensin II receptor blockade in healthy subjects. In: *Hypertension* 25 (1995), S. 602–609
- [18] CAIRNS, HS ; RAVAL, U ; NEILD, GH: Failure of cyclosporine-treated renal allograft recipients to increase glomerular filtration rate following an amino acid infusion. In: *Transplantation* 46 (1988), S. 79–82
- [19] CALVINO, J ; LENS, XM ; ROMERO, R ; SANCHEZ-GUISANDE, D: Long-term anti-proteinuric effect of Losartan in renal transplant recipients. In: *Nephrol Dial Transplant* 15 (2000), S. 82–86
- [20] CHAGNAC, A ; GAFTER, U ; ZEVIN, D ; HIRSCH, Y ; MARKOVITZ, I ; LEVI, J: Enalapril attenuates glomerular hyperfiltration following a meat meal. In: *Nephron* 51 (1989), S. 466–469
- [21] CHAN, AYM ; CHENG, MLL ; KEIL, LC ; MYERS, BD: Functional response of healthy and diseased glomeruli to a large, protein-rich meal. In: *J Clin Invest* 81 (1988), S. 245–254
- [22] COLE, E ; NAIMARK, D ; APRILE, M ; WADE, J ; CATTRAN, D ; PEI, Y ; FENTON, S ; ROBINETTE, M ; ZALTSMAN, J ; BEAR, R ; CARDELLA, C: An analysis of predictors of long-term cadaveric renal allograft survival. In: *Clin Transplant* 9 (1995), S. 282–288
- [23] CONNOLLY, JK ; DYER, PA ; MARTIN, S ; PARROTT, NR ; PEARSON, RC ; JOHNSON, RWG: Importance of minimizing HLA-DR mismatch and cold preservation time in cadaveric renal transplantation. In: *Transplantation* 61 (1996), S. 709–714
- [24] COOK, DJ: Long-term survival of kidney allografts. In: *Terasaki PI (ed): Clinical transplants. Los Angeles, UCLA tissue typing laboratory* (1987), S. 277–285
- [25] DE SANTO, NG ; CAPASSO, G ; P, Anastasio ; COPPOLA, S ; CASTELLINO, P ; LAMA, G ; BELLINI, L: The renal hemodynamic response following a meat meal in children with chronic renal failure and in healthy controls. In: *Nephron* 56 (1990), S. 136–142

- [26] DEEN, WM ; MADDOX, DA ; ROBERTSON, CR ; BRENNER, BM: Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. VII. Response to reduced renal mass. In: *Am J Physiol* 227 (1974), S. 556–562
- [27] DEL CASTILLO, D ; CAMPISTOL, JM ; GUIRADO, L ; CAPDEVILLA, L ; MARINEZ, JG ; PEREIRA, P ; BRAVO, J ; PEREZ, R: Efficacy and safety of losartan in the treatment of hypertension in renal transplant recipients. In: *Kidney Int* 54 (1998), Nr. S 68, S. S135–S139
- [28] DEL VECCHIO, L ; LOCATELLI, F: The renoprotective effect of combined antihypertensive drugs. In: *J Nephrol* 14 (2001), S. 7–14
- [29] DHAENE, M ; SABOT, JP ; PHILIPPART, Y [u. a.]: Renal functional reserve of transplanted kidneys. In: *Nephron* 44 (1986), S. 157–158
- [30] DWORKIN, LD ; HOSTETTER, TH ; RENNKE, HG ; BRENNER, BM: Evidence for a hemodynamic basis for glomerular injury in hypertension. In: *Kidney Int* 21 (1982), S. 229 abstract
- [31] DZAU, V ; SWARTZ, SL: Dissociation of the prostaglandin and renin angiotensin systems during captopril therapy for chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. In: *Am J Cardiol* 60 (1987), S. 1101–1105
- [32] EISENHAEUER, T ; JUNGSMANN, E ; WARNEBOLDT, D ; ANSORGE, G ; SCHERBERICH, J ; TALARTSCHIK, J: Renal functional reserve in Type I diabetics: effect of ACE-inhibition. In: *Klin Wochenschr* 68 (1990), S. 750–757
- [33] ERSOY, A ; DILEK, K ; USTA, M ; YAVUZ, M ; GULLULU, M ; OKTAY, B ; YURTKURAN, M: Angiotensin II receptor antagonist losartan reduces microalbuminuria in hypertensive renal transplant recipients. In: *Clin Transplant* 16 (2002), S. 202–205
- [34] FAGUGLI, RM ; BUONCRISTIANI, U ; SELVI, A ; COZZARI, M ; FEDIELI, L ; BINI, V ; PAPI, F ; FALORNI, A ; PALUMBO, R: Reduction of renal functional reserve in kidney transplant recipients: a possible role of arachidonic acid metabolism alterations. In: *Clin Nephrol* 49 (1998), S. 349–355

- [35] FRICKER, AF ; NUSSBERGER, J ; MEILENBROCK, S ; BRUNNER, HR ; BURNIER, M: Effect of indomethacin on the renal response to angiotensin II receptor blockade in healthy subjects. In: *Kidney Int* 54 (1998), S. 2089–2097
- [36] FUJIHARA, CK ; LOURDES NORONHA, I de ; MALHEIROS ; ANTUNES, GR ; OLIVEIRA, IB de ; ZATZ, R: Combined mycophenolate mofetil and losartan therapy arrests established injury in the remnant kidney. In: *J Am Soc Nephrol* 15 (2000), S. 283–290
- [37] GABBAI, FB ; NICOLA, L de ; GARCIA, GE ; BLANTZ, RC: Role of angiotensin in the regulation of renal response to proteins. In: *Seminars in nephrology* 15 (1995), S. 396–404
- [38] GANSEVOORT, RT ; DE ZEEUW, D ; DE JONG, PE: Long term benefits of the antiproteinuric effect of angiotensin converting enzyme inhibition in nondiabetic renal disease. In: *Am J Kidney Dis* 22 (1993), S. 202–206
- [39] GARVIN, PJ ; REESE, JXC ; LINDSEY, L ; ARIDGE, DL ; DOMOTO, DT ; BALLAL, S: Bilateral nephrectomy for posttransplant erythrocytosis: Indications and results. In: *Clin Transplant* 5 (1991), S. 313–317
- [40] GEORGE, J ; JOHN, GT ; OOMMEN, R ; JACOB, S ; JACOB, CK ; SHASTRY, JCM: Renal functional reserve in kidney donors assessed in different settings using scintigraphy. In: *Nephron* 73 (1996), S. 154–157
- [41] GIATRAS, I ; LAU, J ; LEVEY, AS: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. In: *Ann Intern Med* 127 (1997), S. 337–45
- [42] GOTTSCHALK, CW: Function of the chronically diseased kidney: the adaptive nephron. In: *Circ Res* 28 (1971), Nr. Suppl 2, S. 1–13
- [43] GOULD, AB ; GOODMAN, S ; DEWOLF, R ; ONESTI, G ; SCHWARTZ, C: Interrelation of the renin system and erythropoietin in rats. In: *J Lab Clin Med* 96 (1980), S. 520–525

- [44] GREENE, ER ; AVASTHI, PS: Effect of a high-protein meal on blood flow to transplanted human kidneys. In: *Transplantation* 48 (1989), S. 584–587
- [45] HARIHARAN, S ; JOHNSON, CP ; BRESNAHAN, BA ; TARANTO, SE ; MCINTOSCH, MJ ; STABLEIN, D: Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. In: *N Engl J Med* 342 (2000), S. 605–612
- [46] HAUSER, IA ; KOZIOLEK, M ; HOPFER, U ; THÉVENOD, F: Therapeutic concentrations of cyclosporine A, but not FK 506, increase P-glycoprotein expression in endothelial and renal tubule cells. In: *Kidney Int* 54 (1998), S. 1139–1149
- [47] HAYES, JM ; STEINMÜLLER, DR ; STREEM, SB ; NOVICK, AC: The development of proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in recipients of pediatric donor kidneys. In: *Transplantation* 52 (1991), S. 813–817
- [48] HÜBNER, R ; HÖGEMANN, AM ; SUNZEL, M ; RIDDEL, JG: Pharmacokinetics of candesartan after single and repeated doses of candesartan cilexetil in young and elderly healthy volunteers. In: *J Hum Hypertens* 11, Suppl 2 (1997), S. S19–25
- [49] HETZEL, GR ; KLEIN, B ; BRAUSE, M ; WESTHOFF, A ; WILLERS, R ; SANDMANN, W ; GRABENSEE, B: Risk factors for delayed graft function after renal transplantation and their significance for long term clinical outcome. In: *Transplant International* (2001)
- [50] IMIG, JD: Eicosanoid regulation of the renal vasculature. In: *Am J Physiol Renal Physiol* 279 (2000), Nr. 6, S. F965–981
- [51] INIGO, P ; CAMPISTOL, JM ; LARIO, S ; PIERA, C ; CAMPOS, B ; BESCOS, M ; OPPENHEIMER, F ; RIVERA, F: Effects of losartan and amlodipine on intrarenal hemodynamics and TGF-beta(1) plasma levels in a crossover trial in renal transplant recipients. In: *J Am Soc Nephrol* 12 (2001), S. 822–827

- [52] JAFFA, AA ; VIO, CP ; SILVA, RH [u. a.]: Evidence for renal kinins as mediators of amino acid-induced hyperperfusion and hyperfiltration in the rat. In: *J Clin Invest* 89 (1992), S. 1460–1468
- [53] JOHANSEN, TL ; KJAER, A: Reversible renal impairment induced by treatment with the angiotensin-II-receptor antagonist candesartan in a patient with bilateral renal artery stenosis. In: *BMC Nephrol* 2 (2001), S. 1
- [54] JULIAN, BA ; BRANTLEY, RR ; BARKER, CV ; STOPKA, T ; GASTON, RS ; CURTIS, JJ ; LEE, JY ; PRCHAL, JT: Losartan, an angiotensin II type 1 receptor antagonist, lowers hematocrit in posttransplant erythrocytosis. In: *J Am Soc Nephrol* 9 (1998), Nr. 6, S. 1104–08
- [55] KELLER, G ; ZIMMER, G ; MALL, G ; RITZ, E ; AMANN, K: Nephron number in patients with primary hypertension. In: *N Engl J Med* 348 (2003), S. 101–108
- [56] KING, AJ: Nitric Oxide and the renal hemodynamic response to proteins. In: *Seminars in nephrology* 15 (1995), S. 405–414
- [57] KIPROV, DD ; COLVIN, RB ; MCCLUSKEY, RT: Focal and segmental glomerulosclerosis and proteinuria associated with unilateral renal agenesis. In: *Lab Invest* 46 (1982), S. 275–281
- [58] KLAASSEN, RJ ; GELDER, T van ; RESCHEN-VOS, J ; DEINUM, J ; VELD, AJ Man i. ; WEIMAR, W: Losartan, an angiotensin-II-receptor antagonist, reduces hematocrits in kidney transplant recipients with posttransplant erythrocytosis. In: *Transplantation* 64 (1997), S. 780–782
- [59] KLEINKNECHT, D ; GRÜNFELD, J-P ; GOMEZ, PC ; MOREAU, J-F ; GARCIA-TORRES, R: Diagnostic procedures and long-term prognosis in bilateral renal cortical necrosis. In: *Kidney Int* 4 (1973), S. 390–400
- [60] KLINGBEIL, AU ; MULLER, HJ ; HERMANS, J ; SCHRAMA, E ; RINGERS, J ; DAHA, MR ; BRUIJN, JA ; WOUDE, FJ van d.: Regression of left ventricular hypertrophy by AT1 receptor blockade in renal transplant recipients. In: *Am J Hypertens* 13 (2000), S. 1295–1300

- [61] KOMERS, R ; KOMERSOVA, K ; KAZDOVA, L ; RUZICKOVA, J ; PELIKANNOVA, T: Effect of ACE inhibition and angiotensin AT1 receptor blockade on renal and blood pressure response to L-arginine in humans. In: *J Hypertens* 18 (2000), S. 51–59
- [62] KONDO, T ; YOSHIDA, K ; YOSHIMURA, Y: Study report C-42-721. In: *Data on file* (1995)
- [63] KRAMER, NC ; PETERS, TG ; ROHR, MS ; THACKER, LR ; VAUGHN, WK: Beneficial effect of cyclosporine on renal transplantation. In: *Transplantation* 49 (1990), S. 343–348
- [64] KUBO, K ; KOHARA, Y ; YOSHIMURA, Y ; INADA, Y ; SHIBOUTA, Y ; FURUKAWA, Y [u. a.]: Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. Synthesis and biological activity of potential prodrugs of benzimidazole-7-carboxylic acids. In: *J Med Chem* 36 (1993), S. 2343–9
- [65] KUHLMANN, U ; WALB, D: *Nephrologie, Pathophysiologie - Klinik - Praxis*. 2. Stuttgart, New York : Georg Thieme Verlag, 1994
- [66] LAFAYETTE, RA ; MAYER, G ; PARK, SK ; MEYER, TW: Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. In: *J Clin Invest* 90 (1992), S. 766–771
- [67] LEWIS, BJ ; HELDERMAN, JH: Is it time for ACE inhibitors in chronic allograft nephropathy? In: *Am J Kidney Dis* 35 (2000), S. 154–156
- [68] LEWIS, BJ ; HUNSICKER, LG ; BAIN, RP ; ROHDE, RD: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. In: *N Engl J Med* 329 (1993), S. 1456–62
- [69] LIER, JJ van ; HEININGEN, PNM van ; SUNZEL, M: Absorption, metabolism and excretion of ^{14}C -candesartan and ^{14}C -candesartan cilexetil in healthy volunteers. In: *J Hum Hypertens* 11, Suppl 2 (1997), S. S27–28
- [70] MADRID, MI ; GARCIA-SALOM, M ; TORNEL, J ; GASPARO, M de ; FENOY, FJ: Interactions between nitric oxide and angiotensin II on

- renal cortical and papillary blood flow. In: *Hypertension* 30 (1997), S. 1175–1182
- [71] MAGRI, P ; RAO, MAE ; CANGIANIELLO, S ; BELLIZI, V ; RUSSO, R ; MELE, AF ; ANDREUCCI, M ; MEMOLI, B ; NICOLA, L de ; VOLPE, M: Early impairment of renal hemodynamic reserve in patients with asymptomatic heart failure is restored by angiotensin II antagonism. In: *Circulation* 98 (1998), S. 2849–2854
- [72] MALLICK, NP ; JONES, E ; SELWOOD, N: The european (european dialysis and transplantation association-european renal association) registry. In: *Am J Kidney Dis* 25 (1995), S. 176–187
- [73] MARRERO, M ; SCHLEFFER, B ; PAXTON, WG ; HEERDT, L ; BERK, BC ; DELAFONTAINE, P ; BERNSTEIN, KE: Direct stimulation of Jak/STAT pathway by the angiotensin II AT₁-receptor. In: *Nature* 375 (1995), S. 247–250
- [74] MASCHIO, G ; ALBERTI, D ; JANIN, G ; LOCATELLI, F ; MANN, JFE ; MOTOLESE, M ; PONTICELLI, C ; RITZ, E ; ZUCHELLI, P: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor Benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. In: *N Engl J Med* 334 (1996), S. 939–45
- [75] McLAREN, AJ ; JASSEM, W ; GRAY, DWR ; FUGGLE, SV ; WELSH, KI ; MORRIS, PJ: Delayed graft function: risk factors and the relative effects of early function and acute rejection on long term survival in cadaveric renal transplantation. In: *Clin Transplant* 13 (1999), S. 266–272
- [76] MITCH, WE ; WALSER, M ; BUFFINGTON, GA ; LEMAN, J J.: A simple method for estimating progression of chronic renal failure. In: *Lancet* 2 (1976), S. 1326–8
- [77] MOBB, GE ; VEITCH, PS ; BELL, PRF: Cyclosporin A abolishes renal reserve capacity. In: *Renal Failure* 14(2) (1992), S. 175–181
- [78] MORESO, F ; SERON, D ; GIL-VERNET, S ; RIERA, L ; FULLADOSA, X ; RAMOS, R ; ALSINA, J ; GRINYO, JM: Donor age and delayed

- graft function as predictors of renal allograft survival in rejection free patients. In: *Nephrol Dial Transplant* 14 (1999), S. 930–935
- [79] MORIMOTO, S ; OGIHARA, T: TCV-116: a new angiotensin II type-1 receptor antagonist. In: *Cardiovasc Drug Rev* 12 (1994), S. 153–64
- [80] MRUG, M ; STOPKA, T ; JULIAN, BA ; PRCHAL, JF ; PRCHAL, JT: Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. In: *J Clin Invest* 100 (1997), S. 2310–2314
- [81] MURRAY, BM ; PALLER, MS ; FERRIS, TF: Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats. In: *Kidney Int* 28 (1985), S. 767–774
- [82] NAJARIAN, JS ; GILLINGHAM, KJ ; SUTHERLAND, DER ; REINSMOEN, NL ; PAYNE, WD ; MATAS, AJ: The impact of the quality of initial graft function on cadaver kidney transplants. In: *Transplantation* 57 (1994), S. 812–816
- [83] NANKIVELL, JR ; KING, A ; COMSTOCK, T ; POSNER, M ; MARSHALL, C ; SICA, DA: Cyclosporine's effect on functional reserve in the renal allograft. In: *Transplantation* 71 (2001), S. 515–523
- [84] NAVAR, LG ; INSCHO, EW ; MAJID, SA ; IMIG, JD ; HARRISON-BERNARD, LM ; MITCHELL, KD: Paracrine regulation of the renal microcirculation. In: *Physiol Rev* 76 (1996), Nr. 2, S. 425–536
- [85] NEUMANN, U ; ZIEGENHORN, J: Kinetic enzymatic method for automated determination of glucose in blood and serum. In: *J Clin Chem Clin Biochem* 15 (1977), S. 13–19
- [86] NORIS, M ; AZZOLLINI, N ; PEZZOTTA, A ; MISTER, M ; BENIGNI, A ; MARCHETTI, G ; GAGLIARDINI, E ; PERICO, N ; REMUZZI, G: Combined treatment with mycophenolate mofetil and an angiotensin II receptor antagonist fully protects from chronic rejection in a rat model of renal allograft. In: *J Am Soc Nephrol* 12 (2001), S. 1937–1946

- [87] NUNLEY, JR ; KING, A ; COMSTOCK, T ; POSNER, M ; MARSHALL, C ; SICA, DA: Cyclosporine's effect on functional reserve in the renal allograft. In: *Transplantation* 51 (1991), S. 190–193
- [88] OLSON, JL ; HOSTETTER, TH ; RENNKE, HG ; BRENNER, BM ; VENKATCHALAM, MA: Altered charge and size selective properties of the glomerular wall: a response to reduced renal mass. In: *Kidney Int* 16 (1979), S. 857 abstract
- [89] OPELZ, G: Effect of immunosuppressive therapy on graft half life projections. In: *Transplant Proc* 31 (1999), S. 31s–33s
- [90] OPELZ, G for the collaborative transplant study group: CTS Newsletter 2. (a 2000), June 1
- [91] OPELZ, G for the collaborative transplant study group: Factors influencing long-term graft loss. In: *Transplant Proc* 30 (b 2000), S. 4294–4296
- [92] OSTERMANN, M ; GOLDSMITH, DJ ; DOYLE, T ; KINGSWOOD, JC ; SHARPSTONE, P: Reversible acute renal failure induced by losartan in a renal transplant recipient. In: *Postgrad Med J* 73 (1997), Nr. 856, S. 105–107
- [93] PAUL, L: Chronic allograft nephropathy: an update. In: *Kidney Int* 56 (1999), S. 783–793
- [94] PECHÈRE-BERTSCHI, A ; NUSSBERGER, J ; DECOSTERD, L ; ARMAGNAC, C ; SISSMANN, J ; BOUROUDIAN, M ; BRUNNER, HR ; BURNIER, M: Renal response to the angiotensin II receptor subtype I antagonist irbesartan versus enalapril in hypertensive patients. In: *J Hypertens* 16 (1998), S. 385–393
- [95] PLUM, J ; BÜNTEN, B ; NEMETH, R ; GRABENSEE, B: Effects of the angiotensin II antagonist valsartan on blood pressure, proteinuria and renal hemodynamics in patients with chronic renal failure and hypertension. In: *J Am Soc Nephrol* 9 (1998), S. 2223–2234

- [96] PRATT, MC ; LEWIS-BARNED, NJ ; WALKER, RJ ; BAILEY, RR ; SHAND, BI ; LIVESEY, J: Effect of angiotensin II infusion on plasma erythropoietin in healthy volunteers. 13th international Congress of Nephrology Program Book, Madrid, Spain. (1995), S. 502
- [97] QUASI NIERE: Frei, U und Schober-Halstenberg, HJ. Nierenersatztherapie in Deutschland, Jahresbericht 2001/2002. In: *Quasi Niere* (2002)
- [98] RAIJ, L ; BAYLIS, C: Glomerular actions of nitric oxide. Editorial review. In: *Kidney Int* 48 (1995), S. 20–32
- [99] ROE, JH ; EPSTEIN, JH ; GOLDSTEIN, NP: Photometric method for determination of inulin in plasma and urine. In: *J Biol Chem* 178 (1949), S. 839–845
- [100] ROMERO, JC ; LAHERA, V ; SALOM, MG ; BIONDI, ML: Role of the endothelium-dependent relaxing factor nitric oxide on renal function. In: *J Am Soc Nephrol* 2 (1992), S. 1371–1387
- [101] RONDEAU, E ; PAILLARD, F ; PERALDI, MN ; VIOLET, I ; TASSE, S ; DUSSAULE, JC ; ARDAILLOU, R ; SRAER, JD: Role of the renin-angiotensin system on the renal functional reserve in renal transplant recipients. In: *Kidney Int* 44 (1993), S. 165–172
- [102] RUGIU, C ; OLDRIZZI, L ; MASCHIO, G: Renal reserve in patients with solitary kidneys. In: *Seminars in Nephrology* 15 (1995), S. 468–474
- [103] SABBATINI, M ; NICOLA, L de ; UCCELLO, F ; ROMANO, G ; PAPACCIO, G ; ESPOSITO, V ; SEPE, V ; CONTE, G ; FUIANO, G: Medium-term cyclosporine renal dysfunction and its reversibility in rats. In: *Am J Physiol* 260 (1991), S. F898–905
- [104] SCHMIDT, A ; GRUBER, U ; BÖHMIG, G ; KÖLLER, E ; MAYER, G: The effect of ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy on serum uric acid levels and potassium homeostasis in hypertensive renal transplant recipients treated with CSA. In: *Nephrol Dial Transplant* 16 (2001), S. 1034–1037

- [105] SCHMIDT, RF ; THEWS, G: *Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg, New York : Springer Verlag, 1997
- [106] SCHMITT, F ; NATOV, S ; MARTINEZ, F ; LACOUR, B ; HANNE-DOUCHE, TP: Renal effects of angiotensin I-receptor blockade and angiotensin convertase inhibition in man. In: *Clin Sci* 90 (1996), S. 205–213
- [107] SCHWEITZER, EJ ; MATAS, AJ ; GILLINGHAM, KJ ; PAYNE, WD ; GORES, PF ; DUNN, DL ; SUTHERLAND, DER ; NAJARIAN, JS: Causes of renal allograft loss. In: *Ann Surg* 214 (1991), S. 679–688
- [108] SHIMAMURA, T ; MORRISON, AB: A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. In: *Am J Pathol* 79 (1975), S. 95–101
- [109] SHOSKES, DA ; CECKA, JM: Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection. In: *Transplantation* 66 (1998), S. 1697–1701
- [110] SIGMON, DH ; CARRETERO, OA ; BEIERWALTES, WH: Angiotensin dependence of endothelium-mediated renal hemodynamics. In: *Hypertension* 20 (1992), S. 643–650
- [111] SLOMOWITZ, LA ; HIRSCHBERG, R ; KOPPLE, JD: Captopril augments the renal response to amino acid infusion in diabetic adults. In: *Am J Physiol* 255 (1988), S. F755–762
- [112] SMITH [u. a.]: The measurement of the tubular excretory mass, effective blood flow and filtration rate in normal human kidney. In: *J clin invest* 17 (1938), S. 263–278
- [113] STEINHAUSEN, M ; KUCHERER, H ; PAREKH, N ; WEIS, S ; WIEGMAN, DL ; WILHELM, KR: Angiotensin II control of the renal microcirculation: effect of blockade by saralasin. In: *Kidney Int* 30 (1986), S. 56–61
- [114] STIGANT, CE ; COHEN, J ; VIVERA, M ; ZALTZMAN, JS: ACE inhibitors and angiotensin II antagonists in renal transplantation: an

- analysis of safety and efficacy. In: *Am J Kidney Dis* 35 (2000), S. 58–63
- [115] TAKENAKA, T ; MITCHELL, KD ; NAVAR, GL: Contribution of angiotensin II to renal hemodynamic and excretory responses to nitric oxide synthesis inhibition in the rat. In: *J Am Soc Nephrol* 4 (1993), S. 1046–1053
- [116] TERASAKI, PI ; CECKA, JM ; GJERTSON, DW ; TAKEMOTO, S: High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. In: *N Engl J Med* 333 (1995), S. 333–336
- [117] TERASAKI, PI ; KOYAMA, H ; CECKA, JM ; GJERTSON, DW: The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. In: *Transplantation* 57 (1994), Nr. 10, S. 1450–54
- [118] THE GISEN GROUP: Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, nondiabetic nephropathy. In: *Lancet* 349 (1997), S. 1857–63
- [119] THIEL, G ; BOCK, A ; SPONDLIN, M ; BRUNNER, FP ; MIHATSCH, M ; RUFFI, T ; LANDMANN, J: Long-term benefits and risks of cyclosporine A (Sandimmun) - an analysis at 10 years. In: *Transplant Proc* 26 (1994), S. 2585–2587
- [120] THOMSON, SC ; TUCKER, BJ ; GABBAI, F ; BLANTZ, RC: Functional effects on glomerular hemodynamics of short-term chronic cyclosporine in male rats. In: *J Clin Invest* 83 (1989), S. 960–69
- [121] TIMMERMANS, PB ; WONG, PC ; CHIU, AT ; HERBLIN, WF ; BENFIELD, P ; CARINI, DJ ; LEE, RJ ; WEXLER, RR ; SAYE, JAM ; SMITH, RD: Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. In: *Pharmacol Rev* 45 (1993), S. 205–251
- [122] TORRES, VE ; VELOSA, KE ; KELALIS, PP ; STICKLER, GB ; KURTZ, SB: The progression of vesicoureteral reflux nephropathy. In: *Ann Intern Med* 92 (1980), S. 776–84

- [123] WANG, XY ; BROOKS, DP: Renin-angiotensin system inhibition reduces glycin-induced glomerular hyperfiltration in conscious rats. In: *J Pharm Exp Therapeutics* 261 (1992), S. 96–100
- [124] ZUCCALA, A ; GAGGI, R ; ZUCHELLI, A ; ZUCHELLI, P: Renal functional reserve in patients with a reduced number of functioning glomeruli. In: *Clin Nephrol* 32 (1989), S. 229–234

Publikationen

GR HETZEL, W GRÜNBERG, F ÖZCAN, M BRAUSE, B GRABENSEE, J PLUM: Angiotensin receptor antagonism in patients after renal transplantation: effects on glomerular function and TGF-beta 1 levels. *Transplant Proc* 2001, 33:3370–2

GR HETZEL, W GRÜNBERG, A BOLTRES, A PLUM, B GRABENSEE, J PLUM: Influence of delayed graft function on glomerular hemodynamics and permselectivity in well-functioning renal allografts. *Transplant Proc* 2002, 34:2203–4

Danksagung

Die Arbeit an meiner Promotion hat mir viel Spass gemacht und mich zu weiterem wissenschaftlichen Arbeiten motiviert. Deshalb möchte ich mich bei allen herzlich bedanken, die dazu beigetragen haben:

Prof. Dr. Bernd Grabensee für die Möglichkeit zur Promotion in seiner Abteilung.

PD Dr. Gerd R. Hetzel, meinem Betreuer, für die hervorragende Betreuung, die vielen Ratschläge und guten Ideen, die Zeit zum Diskutieren, wann immer es nötig war, und die Unterstützung an den Versuchstagen.

PD Dr. Jörg Plum für die Unterstützung in wissenschaftlichen Fragen.

meiner Kommilitonin und Mitdotorandin **Anita Boltres**, die einen Großteil der klinischen Versuche durchgeführt hat.

den Mitarbeiterinnen des Nierenlabors, insbesondere **Astrid Stanglmeier**, für den Platz, den sie mir mit viel Humor in ihrem beengten Labor eingeräumt haben, und die Unterstützung in allen Laborfragen.

den Patientinnen und Patienten sowie deren Angehörigen, die sich als Probanden zur Verfügung gestellt und langdauernde Versuche mitgemacht haben.

meinem Vater, **Reinhard Grünberg**, für die Hilfe bei den Excel-Tabellen und das Korrekturlesen und Hinterfragen vieler Passagen.

meinem Freund, **Achim Schmid-Egger**, für die Unterstützung in den Hochs und Tiefs meiner Arbeit.

den Mitarbeitern der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie der Universitätsklinik Düsseldorf für all die kleinen Hilfen, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Lebenslauf

Wiebke Hedwig Wilma Grünberg

geboren am 05. März 1976 in Krefeld

Stäudlenweg 29

89075 Ulm

Werdegang

- | | |
|---------------------|---|
| 06/1995 | Abitur am Ernst-Moritz-Arndt-Gymnasium, Krefeld (1,3) |
| 10/1995–
03/1996 | Studium der Biologie und Chemie für Lehramt Sek. II
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf |
| 04/1996–
09/2002 | Studium der Medizin an der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf |
| 10/2002–
03/2003 | Studium der Medizin an der Universität Ulm |
| 03/1998 | Physikum (sehr gut) in Düsseldorf |
| 03/1999 | 1. Staatsexamen (gut) in Düsseldorf |
| 03/2002 | 2. Staatsexamen (sehr gut) in Düsseldorf |
| 04–07/2002 | PJ-Tertial Neurologie an der Uniklinik Düsseldorf |
| 08–11/2002 | PJ-Tertial Chirurgie am Hôpital Cantonal Fribourg, Schweiz |
| 12/2002–
03/2003 | PJ-Tertial Innere Medizin an der Uniklinik Ulm |
| 05/2003 | 3. Staatsexamen (sehr gut) in Ulm |
| seit 08/2003 | Ärztin im Praktikum im Bezirkskrankenhaus Günzburg,
Abteilung für Neurologie |

Ulm, den 12.01.2004

Wiebke Grünberg

Zusammenfassung

Die chronische Dysfunktion des Nierentransplantats wird außer durch immunologische auch durch nicht-immunologische Faktoren beeinflusst. In tierexperimentellen Untersuchungen können eine lange kalte Ischämiezeit oder ein akutes ischämisches Nierenversagen durch den Untergang einzelner Nephrone zu einer chronischen Hyperfiltration mit maximaler Filtrationsleistung noch intakter Rest-Nephrone führen. Durch den resultierenden erhöhten Filtrationsdruck wird das einzelne Glomerulum chronisch geschädigt, sodass ein Circulus vitiosus mit weiterem Untergang von Nephrone entstehen kann, der zur Niereninsuffizienz beiträgt.

AT₁-Antagonisten führen zu einer intrarenalen Vasodilatation vorwiegend des Vas efferens, sodass der glomeruläre Perfusionsdruck sinkt. Dies könnte auf ein nephroprotektives Potenzial dieser Substanzen hinweisen.

In der vorliegenden Studie wurde bei 20 Patienten mit guter Transplantatfunktion im ersten Jahr nach Nierentransplantation die renale Funktionsreserve (RFR) bestimmt. Sie ist definiert als die Steigerbarkeit von glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und renalem Plasmafluss (RPF) unter geeigneter Stimulation, im vorliegenden Fall durch Infusion eines Aminosäuregemisches. Im Falle der Hyperfiltration ist die RFR reduziert oder aufgehoben. GFR und RPF wurden mit Hilfe der Inulin- und PAH-Clearance ermittelt. Ausserdem wurde die Rolle renaler Prostaglandine in der Regulation der intrarenalen Hämodynamik untersucht durch Bestimmung der Ausscheidung des vasokonstriktorischen Thromboxan B₂ (TXB₂) und des vasodilatatorisch wirksamen 6Keto-PGF_{1α}. Nach dreimonatiger Einnahme des AT₁-Antagonisten Candesartan wurde die Nierenfunktionsuntersuchung wiederholt.

Bei 10 der Patienten (Gruppe 1) war es zu einem postoperativen akuten Nierenversagen nach Leichennierenspende gekommen, 10 der Patienten (Gruppe 2) hatten eine komplikationslose Lebendnierenspende erhalten. Als Kontrollgruppe dienten die 10 dazugehörigen Lebendnierenspende.

Bei der Erstuntersuchung war bei den Organempfängern eine RFR vorhanden. Der RPF stieg unter Aminosäurebelastung von 187 auf 242 ml/min/1,73m² (p=0,002) und die GFR von 43 auf 47 ml/min/1,73m² (p=0,07), die Filtrationsfraktion (FF) sank von 25 % auf 21% (p=0,003). Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2 und zur Kontrollgruppe bestanden nicht. Einzelne Patienten wiesen keine renale Funktionsreserve auf. Bei Patienten mit RFR war ein Abfall der TXB₂-Konzentration im Primärharn bei im Wesentlichen unveränderter 6Keto-PGF_{1α}-Konzentration zu demonstrieren.

Die dreimonatige Candesartan-Einnahme führte zu folgenden Veränderungen: Anstieg des Serum-Kreatinins von 1,48 auf 1,59 mg/dl (p=0,02) und des Serum-Kaliums von 4,3 auf 4,5 mmol/l (p=0,003), Abfall des Hämoglobins von 13,0 auf 12,3 mg/dl (p=0,009), leichte metabolische Azidose (pH von 7,38 auf 7,34, p=0,012; BE von -0,49 auf -2,04 mmol/l, p=0,0001).

In der zweiten Nierenfunktionsuntersuchung waren bei den Organempfängern der RPF tendenziell höher und die GFR tendenziell niedriger als zu Beginn, sodass ein signifikanter Abfall der Filtrationsfraktion von 25% auf 20% (p=0,01) als Hinweis auf eine intrarenale Vasodilatation resultierte. Eine renale Funktionsreserve war nicht nachweisbar.

Dies könnte einerseits auf eine nun bestehende maximale Hyperfiltration hinweisen, die aufgrund eines zwischenzeitlichen Verlustes von Nephronmasse eingetreten wäre. Dies ist wenig plausibel. Andererseits könnte eine unter AT₁-Blockade geänderte intrarenale Hämodynamik den intraglomerulären Druck in Belastungssituationen senken und vor Hyperfiltration schützen. Ein nephroprotektives Potenzial von Candesartan ist daher wahrscheinlich und die frühe Behandlung nierentransplantierte Patienten mit diesem Medikament erscheint sinnvoll.