Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Nephrologie
Direktor: Prof. Dr. med. B. Grabensee

Untersuchung zur Nephrotoxizität von Cyclosporin A (CsA) unter besonderer Berücksichtigung tubulärer Defekte

Dissertation

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

Alexandra Knille, geb: Berentzen

2005

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

gez: Prof. Dr. Raab
Dekan

Referent: Prof. Dr. Heering

Korreferentin: Priv.- Doz. Schannwell

Gewidmet
in Gedenken an
meinen lieben
Onkel Bernd

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....1

2. Zielsetzung der Untersuchung.....9

3. Patienten und Methoden.....11

3.1. Studiendesign

3.2. Patienten

3.3. Ethik

3.4. Methoden

3.4.1. HLA- System

3.4.2. Ischämiezeiten

3.4.3. Cyclosporin A (CsA)

3.4.4. Natrium (Na^{+}), Kalium (K^{+}), Calcium (Ca^{2+}), Chlorid (Cl^{-}), anorganisches Phosphat (P_{anorg}), Gesamtprotein (TP), Albumin (ALB), Harnstoffstickstoff (BUN), Kreatinin (CREA)

3.4.5. Blutgasanalyse (BGA)

3.4.6. Plasmareninaktivität (PRA)

3.4.7. Aldosteron (Aldo)

3.4.8. Angiotensin- converting- enzyme (ACE)

3.4.9. endogene Kreatinin- Clearance korr (ECC_{korr})

3.4.10. Clearanceuntersuchungen

3.4.11. Urin- pH

3.4.12. Belastungsuntersuchungen (Ammoniumchlorid- und Natriumsulfatbelastung)

3.4.13. Nettosäureausscheidung (NAE)

3.4.14. ACE- Genpolymorphismus

3.5. Statistik

4. Ergebnisse.....26

4.1. Eingangskriterien

4.2. Klinische Parameter

4.3. Transplantationsparameter

4.3.1. HLA- Status
4.3.2. Ischämie- Zeiten
4.3.3. Transplantatbiopsien
4.4. Renin- Angiotensin- Aldosteron- System
4.5. Tubulusfunktion
4.5.1.Clearanceuntersuchungen
4.5.2. Nettosäureausscheidung
4.5.3. Urin- pH
4.5.4. Belastungsuntersuchungen
4.5.5. Untersuchung des proximalen Tubulus
4.6. ACE- Genpolymorphismus
4.7. Vergleich der Patienten mit Hypoaldosteronismus (Gruppe C) versus Patienten mit normwertigen Aldosteronkonzentrationen (Gruppe D)
4.8. Vergleich der Patienten mit einem Cyclosporin A- Spiegel ≥ 150ng/ml (Gruppe E) versus Patienten mit einem Cyclosporin A- Spiegel < 150ng/ml (Gruppe F)

5. Diskussion.....68

5.1. Störungen des Renin- Angiotensin- Aldosteron- Systems (RAAS)
5.2. Toxizität des Cyclosporin A (CsA)
5.3. Tubuläre Defekte
5.4. Genetische Aspekte
5.5. Zusammenfassung
5.6. Kritische Betrachtung

6. Abstract.....84

7. Literaturverzeichnis.....87

8. Anhang.....97

8.1. Abkürzungen
8.2. Danksagung
8.3. Lebenslauf

1. Einleitung

Nach Organtransplantationen, auch nach Nierentransplantation, gilt Cyclosporin A (CsA) als das Immunsuppressivum der Wahl. Neben sehr guten immunsuppressiven Eigenschaften werden unter der Therapie verschiedene Nebenwirkungen beobachtet, insbesondere die Nephrotoxizität. Die ursächlichen Wirkmechanismen sind jedoch unklar. In der vorliegenden Untersuchung wurde ein besonderes Augenmerk auf die tubulären Defekte gerichtet.

Cyclosporin A (CsA, Sandimmun®, Firma Novartis®) ist ein cyclisches Polypeptid, welches von dem Pilz Tolypocladium inflatum gams produziert wird. Es wird seit den frühen achtziger Jahren in der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantationen eingesetzt und ist seitdem bedeutend in der Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen [18]. Im Gegensatz zu Kortikoiden oder zytotoxischen Substanzen hat Cyclosporin A eine selektive immunsuppressive Wirkung. Cyclosporin A hemmt selektiv die Interleukin- 2- Produktion und -Freisetzung aus den T- Helfer-Zellen, was zu einer gehemmten Aktivierung der T- Lymphozyten und damit bevorzugten Unterdrückung der zellulären Immunantwort führt [16, 37, 90]. Neben der immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation wird Cyclosporin A auch nach anderen Organtransplantationen und nach Knochenmarkstransplantation eingesetzt [32]. Weitere Indikationen stellen die Therapie von Autoimmunkrankheiten, wie Uveitis [2] und Psoriasis, und die Behandlung primärer Nierenerkrankungen dar.
Als wichtigste Nebenwirkung von Cyclosporin A ist die Nephrotoxizität zu nennen. Initial kommt es zu einer Vasokonstriktion, die bei Fortbestehen zur Schädigung von Tubuli und kleinen Gefäßen führt und sich in einem Anstieg der Retentionsparameter zeigt [31, 44, 73, 76]. Morphologisch

erkennt man eine interstitielle Fibrose [13, 71, 72], klinisch eine arterielle Hypertonie, Hyperkaliämie und metabolische Azidose [1, 9]. Cyclosporin A kann auch neurotoxisch wirken, was sich in Tremor, Parästhesien, Kopfschmerzen, bis hin zu Krampfanfällen äußert. Desweiteren sind das Auftreten einer Gingivahyperplasie und Hirsutismus bekannt. Durch die immunsuppressive Wirkung besteht eine erhöhte Infektanfälligkeit und ein gesteigertes Malignomrisiko.

Unter Cyclosporin A- Therapie wurden Störungen bzw. Veränderungen im Renin- Angiotensin- Aldosteron- System beobachtet [51, 61, 66]. Julien et al [51] untersuchten 21 Patienten nach Herztransplantation sowie 12 Patienten, die eine Spenderleber erhalten hatten und verglichen deren Kreatinin-, Renin-, Aldosteron- und Angiotensinwerte mit denen gesunder Kontrollen und stellten fest, daß die Reninwerte bei den transplantierten Patienten erhöht waren, während die Aldosteronwerte im Normbereich lagen.

Als Ursache der metabolischen Azidose und Hyperkaliämie wurden verschiedene Pathomechanismen diskutiert. Verschiedene Autoren berichteten über das Auftreten eines Pseudohypoaldosteronismus [1, 9, 52, 50], also einer verminderten Aldosteronwirkung bei normalen oder sogar erhöhten Aldosteronspiegeln. Erwähnt wurde dieses Phänomen erstmals durch Cheek DB und Perry IW [21]. Shoker A et al [83] stellten in einem Fallbeispiel eine ansonsten gesunde 21-jährige Patientin vor, die eine hyperkaliämische, hyperchlorämische renal tubuläre Azidose entwickelte. Ihre Ergebnisse ließen auf einen Pseudohypoaldosteronismus, ausgelöst durch eine erhöhte Chloridreabsorption, schließen. De Fronzo RA et al [25] berichteten über 75 Patienten, von denen 23 innerhalb von drei Monaten nach einer Nierentransplantation eine Hyperkaliämie entwickelten. Vier dieser Patienten wurden von ihnen weiter verfolgt. Diese zeigten eine verminderte Antwort auf Mineralocorticoide. Sie vermuteten, daß für das Phänomen des Hypoaldosteronismus bei normalen Aldosteronspiegeln eine Störung der tubulären Funktion verantwortlich war.

Unter Cyclosporin A wurde dieses Bild von anderen Arbeitsgruppen ebenfalls beobachtet [1, 9, 52, 50]. Bantle JP et al [9] untersuchten zehn Patienten, die nierentransplantiert worden waren und mit Cyclosporin A und Prednisolon therapiert wurden. Als Kontrollgruppe betrachteten sie zehn Patienten, die statt Cyclosporin A Azathioprin erhielten. Ihre Daten sprachen dafür, daß durch Cyclosporin A die Plasmareninaktivität reduziert wurde und eine tubuläre Aldosteronrensistenz entstand. Fleming DR, Ouseph R und Herrington J [32] berichteten über zwei Patienten, die nach einer Knochenmarktransplantation eine Hyperkaliämie entwickelten. Sie führten diese auf eine Aldosteronresistenz zurück. Dieses Ergebnis bei nicht nierentransplantierten Patienten, die Cyclosporin erhalten, war interessant, da hier jede Einschränkung der Nierenfunktion eine direkte toxische Cyclosporin A- Wirkung vermuten ließ.

Auch Heering P et al [43] untersuchten nierengesunde Patienten, die aufgrund anderer Erkrankungen Cyclosporin erhielten. Sie wiesen ebenfalls einen hyporeninämischen Hypoaldosteronismus nach. Armanini D et al [5] postulierten einen Mineralocorticoidrezeptordefekt oder -mangel, der zum Syndrom des Pseudohypoaldosteronismus führte. Mineralokortikoidrezeptoren konnten in zwei unterschiedliche Typen unterschieden werden, was tierexperimentell bewiesen wurde [35, 36, 81]. Typ I- Rezeptoren zeigten eine höhere Affinität für Aldosteron, während Typ II-Rezeptoren bevorzugt Glucocorticoide banden. Spezifische Mineralocorticoidrezeptoren sind auch in der menschlichen Niere gefunden worden [33, 69]. Armanini D et al [6] gelang es, diese Rezeptoren auch in zirkulierenden menschlichen Leukozyten nachzuweisen. Sie beschrieben drei Patienten mit Hypoaldosteronismus, wobei der Indexfall von Cheek DB und Perry IW [21] miteingeschlossen war. Alle drei Patienten zeigten eine verminderte oder sogar gar keine Aldosteronbindungsfähigkeit an peripheren Leukozyten.

Zennaro MC [97] hat das Syndrom der Mineralocorticoidrezeptor-Resistenz ausführlich dargelegt. Die molekulare Struktur des humanen Mineralocorticoidrezeptors (hMR) wurde bereits entschlüsselt. Arriza JL et al [8] gelang es, die cDNA des hMR zu klonen. Außerdem sind

verschiedene Isoformen der mRNA identifiziert worden [Zennaro MC et al, 96]. Zennaro MC et al [97] beschrieben die Mineralocorticoidresistenz als primären Hypoaldosteronismus (PHA), welche als erbliche Erkrankung im frühen Kindesalter mit Salzverlust, Gedeihstörung und Dehydratation auftrat. Die Aldosteronkonzentrationen im Plasma und Urin waren erhöht, ebenso die Plasmareninaktivität. Exogene Mineralocorticoidzufuhr konnte die Symptome nicht verbessern. Eine Mineralocorticoidresistenz konnte jedoch auch sekundär, z.B. bei Nephropathien, wie akuter Pyelonephritis, chronisch interstitieller Nephropathie, nach Nierentransplantation und familiärer juveniler Nephrolithiasis, oder nach operativer Entfernung langer Darmsegmente, entstehen. Differentialdiagnostisch mußten andere Gründe für den Salzverlust, wie primäre renale oder gastrointestinale Erkrankungen oder eine gestörte Aldosteronbildung, ausgeschlossen werden. Obwohl ein Mineralocorticoidrezeptor- Defekt, in Analogie zu anderen Hormonresistenz- Syndromen, postuliert worden ist, wurde bisher noch kein solcher Defekt beschrieben [3, 4, 54, 95]. Zennaro MC et al [94] faßten in ihrem Artikel die verschiedenen Studien zusammen. Sie kamen zu dem Schluß, daß die ursprüngliche Hypothese einer hMR- Abnormalität als Ursache des Pseudohypoaldosteronismus nicht korrekt war. Anhand von Bindungsanalysen fanden Chung E et al [22] heraus, daß der Genort für den autosomal- rezessiven Pseudohypoaldosteronismus nicht mit der Genregion des Mineralocorticoidrezeptors auf dem Chromosom 4q identisch war. Chang S et al [20] entdeckten einen Zusammenhang zwischen epithelialen Natriumkanal- Genen und dem Pseudohypoaldosteronismus. Zusammenfassend sprachen Zennaro MC et al von einem heterogenen Bild der Mineralocorticoidrezeptor-Resistenz, sowohl klinisch als auch pathophysiologisch.

Kuhnle U et al [57] berichteten über zwei Neugeborene mit transientem Pseudohypoaldosteronismus aufgrund obstruktiver renaler Erkrankungen. Bei einem Patienten waren währenddessen die Aldosteronrezeptoren reduziert.

Desweiteren ist in der Literatur das Syndrom der renalen tubulären Azidose (RTA) bekannt. Zelikovic I [93] beschrieb die Gruppe der renalen

tubulären Azidosen als Defekte im tubulären Transportsystem, die Störungen in der Reabsorption von Bicarbonat oder Ausscheidung von H^+-Ionen beinhalteten. Er beschrieb drei Formen der renalen tubulären Azidose, wobei es sich um die distale RTA (Typ I), proximale RTA (Typ II) und hyperkaliämische RTA (Typ IV) handelte.

Die proximale RTA (Typ II) war durch eine eingeschränkte Bicarbonatreabsorptionsfähigkeit des proximalen Tubulus charakterisiert. Dadurch stieg die Bicarbonatausscheidung im Urin an. Es resultierte ein Anstieg des Urin- pH, die Nettosäureausscheidung (NAE) stoppte und es entwickelte sich eine metabolische Azidose. Begleitend trat eine Hypokaliämie auf. Als auslösende Mechanismen wurden ein Transporterdefekt, eine Aktivitätsstörung der Carboanhydrase und eine strukturelle Membranschädigung postuliert.

Die distale RTA (Typ I) wurde durch eine gestörte H^+- Ausscheidung verursacht. Auffällig war die fehlende Fähigkeit den Urin- pH abzusenken. Bicarbonaturie, eine reduzierte Nettosäureausscheidung (NAE) und eine metabolische Azidose wurden beobachtet. Die Ammoniumausscheidung im Urin war gering, die Anionenlücke war Null oder positiv. Die renale Na^+- und K^+- Ausscheidung war erhöht. Möglicherweise handelte es sich bei der distalen RTA um eine Sekretionstörung (secretory defect). Hierbei wurde eine primäre ‘klassische’ distale RTA von einer sekundären Pumpenstörung der H^+- ATPase in den Sammelrohren unterschieden. Desweiteren wurde eine Permeabilitätsstörung der Membran vermutet (gradient defect), die einen erhöhten H^+-Rückfluß bewirkte. Auch konnte ein spannungsabhängiger Defekt bestehen (voltage- dependent defect). Im distalen Nephronabschnitt konnte keine effektive lumennegative transepitheliale Potentialdifferenz aufgebaut werden, bedingt durch eine verschlechterte Na^+- Reabsorption im distalen Tubulus oder durch eine verminderte distale Na^+- Ausscheidung. Schließlich wurden Patienten beobachtet, die nicht in der Lage waren, ihren U- B PCO_2 im alkalischen Milieu zu erhöhen, ihren Urin- pH aber im azidotischen Zustand ausreichend absenken konnten (rate- dependent defect). Von der distalen RTA war die inkomplette RTA abzugrenzen. Hier konnte der Urin nach

einer NH_4Cl- Belastung nicht ausreichend angesäuert werden, obwohl keine systemische Azidose vorhanden war.

Die hyperkaliämische RTA (Typ IV) wurde durch die erhaltene Fähigkeit den Urin- pH abzusenken, bei reduzierter Ammoniumkonzentration im Urin und ebenfalls verminderter Nettosäureausscheidung, charakterisiert. Die Typ IV RTA wurde in Situationen mit Aldosteronmangel oder Aldosteronresistenz beobachtet. Es sind zwei erbliche Syndrome beschrieben worden, die mit einer Aldosteronresistenz einhergehen. Der Typ 1- Pseudohypoaldosteronismus beruhte auf einem Aldosteronrezeptordefekt und war mit Salzverlust, Volumenverminderung und Hyponatriämie assoziiert. Die Plasmarenin- und Aldosteronkonzentration waren erhöht. Beim Typ 2- Pseudohypoaldosteronismus war der distal- tubuläre Chloridtransport erhöht, was sich in einer verminderten lumennegativen transepithelialen Potentialdifferenz und einer reduzierten H^+- und K^+-Sekretion äußerte.

Das Auftreten einer renalen tubulären Azidose bei nierentransplantierten Patienten wurde erstmals von Massry SG et al [68] beschrieben und von anderen Autoren bestätigt [11, 41]. Battle DC et al [11] demonstrierten als erster am Modell der Ratte eine tubuläre Schädigung durch Cyclosporin A. Untersuchungen hierzu an Patienten führten unter anderen Adu D et al [1] durch. In ihrer Studie beschrieben sie 43 Patienten, die nach einer Nierentransplantation mit Cyclosporin A und Prednisolon behandelt wurden. Die Kontrollgruppe bestand aus 23 Patienten unter Azathioprin- und Prednisolon-Therapie. Sie führten die sich entwickelnde Hyperkaliämie und hyperchlorämische metabolische Azidose auf das kombinierte Vorliegen eines Hypoaldosteronismus und einer renalen tubulären Schädigung zurück, was einer hyperkaliämischen RTA (Typ IV) entsprach. Ähnliches fanden Stahl RAK et al [84] heraus. Sie untersuchten 23 nierentransplantierte Patienten unter Cyclosporin A- Therapie, von denen vier eine Hyperkaliämie und hyperchlorämische Azidose aufwiesen, für die er eine Typ IV- RTA verantwortlich machte. Sie konnten jedoch keinen hyporeninämischen Hypoaldosteronismus nachweisen. Als Stahl RAK et al bei zwei ihrer vier Patienten Cyclosporin A gegen Azathioprin

ersetzten, normalisierten sich die Hyperkaliämie und die metabolische Azidose. Heering P et al [40] beschrieben die verschiedenen Formen der renalen tubulären Azidose in einem Artikel über renale Dysfunktion nach Nierentransplantation.

Zusätzlich wurde bestimmten Erscheinungsformen des ACE-Genpolymorphismus eine Rolle für das Auftreten einer metabolischen Azidose und einer Hyperkaliämie zugeschrieben. Tiret L et al [86] fanden heraus, daß die Variabilität der Plasmakonzentrationen des Angiotensin-converting- enzyme (ACE) mit verschiedenen Variationen des Gens, welches das ACE kodiert, assoziiert war. Ein Insertions (I)-/ Deletions (D)-Polymorphismus, der auf dem Intron 16 des ACE- Genortes (17q23) lag, war für 50% der interindividuellen ACE- Level- Differenzen verantwortlich [78]. Der DD- Genotyp ging mit signifikant erhöhten ACE- Plasmaspiegeln einher [86]. ACE spielte eine Schlüsselrolle in der Angiotensin II (AT II)-Produktion und in der Aufrechterhaltung intrarenaler Angiotensin II- Level [49]. Angiotensin II selbst trug zur Regulation der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei, da es den Widerstand in der efferenten glomerulären Arterie erhöhte [73]. Außerdem galt Angiotensin II als renaler Wachstumsfaktor und als Modulator der mesangialen Zellfunktion [91]. Aufgrund dieser Erkenntnisse vermuteten Schmidt A et al [82], daß Angiotensin II an der Pathogenese progressiver renaler Erkrankungen beteiligt sein könnte. Der ACE- Genpolymorphismus könnte über erhöhte Angiotensin II- Spiegel zur Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz beitragen. Schmidt A et al untersuchten 106 Patienten, die hämodialysiert wurden und verglichen sie mit 95 gesunden Kontrollpersonen. Aus ihren Ergebnissen ging jedoch hervor, daß der ACE- Genpolymorphismus kein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz war. Broekroelofs J et al [17] untersuchten den ACE- Genpolymorphismus bei nierentransplantierten Patienten. Ihnen zufolge war das Vorhandensein von ein oder zwei D- Allelen auf Empfänger-, aber nicht auf Spenderseite, mit einer kürzeren Transplantatüberlebenszeit assoziiert. Dies galt jedoch nur für bestimmte Risikogruppen.

Zusammenfassend vermutete sie, daß der Effekt des ACE (I/D)- Genotyps auf die Transplantatüberlebenszeit nur dann entscheidend war, wenn andere Risikofaktoren gleichzeitig vorhanden waren.

2. Zielsetzung der Untersuchung

Eine metabolische Azidose und eine Hyperkaliämie wurden häufig unter Cyclosporin A-Therapie beobachtet. In der vorliegenden Studie wurden nierentransplantierte Patienten untersucht, die Cyclosporin A als Immunsuppressivum erhielten. Patienten, die nach der Transplantation eine metabolische Azidose bzw. eine Hyperkaliämie entwickelten, wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen, die keine metabolische Azidose aufwies und normokaliämisch war.

Das Auftreten einer metabolischen Azidose und einer Hyperkaliämie als nephrotoxische Nebenwirkung des Cyclosporin A ist häufig. Die genauen Pathomechanismen sind jedoch noch unbekannt. Daher sollten in der vorliegenden Studie die folgenden Hypothesen bearbeitet werden:

- Eine verminderte Aktivität im Renin- Angiotensin- Aldosteron- System (RAAS) ist für das Auftreten der metabolischen Azidose und Hyperkaliämie verantwortlich.

- Ein durch eine Aldosteronrezeptor- Resistenz bedingter Pseudohypoaldosteronismus verursacht die metabolische Azidose und Hyperkaliämie.

- Störungen im tubulären System der Niere bedingen die metabolische Azidose und die Hyperkaliämie.

- Die metabolische Azidose und die Hyperkaliämie basieren auf bestimmten Erscheinungsformen des ACE- Genpolymorphismus.

Die metabolische Azidose und die Hyperkaliämie können die Prognose von nierentransplantierten Patienten verschlechtern. Durch die reduzierte Nierenfunktion wird die Transplantatüberlebenszeit herabgesetzt.

In der vorliegenden Untersuchung sollten daher die genauen Pathomechanismen für das Entstehen einer metabolischen Azidose und einer Hyperkaliämie untersucht werden.

3. Patienten und Methoden

3.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine prospektive klinische Studie. Es wurden zwei Patientengruppen miteinander verglichen. Insgesamt wurden 22 Patienten in die Studie aufgenommen. Diese mußten bestimmte Eingangskriterien erfüllen (Tabelle 1):

- Es handelte sich um nierentransplantierte Patienten, die sich in einem Zeitraum von mindestens drei und höchstens achtzehn Monaten nach Transplantation befanden. Durch die Wahl dieses Zeitrahmens wurde zum einen gewährleistet, daß das Transplantat seine Funktion aufgenommen hatte und akute postoperative Einflüsse abgeklungen waren, zum anderen blieben hierdurch chronische Schäden unberücksichtigt.

- Eine ausreichende Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate korrigiert auf die Körperoberfläche (ECC_{korr}) ≥ 30 ml/ min wurde vorausgesetzt.

- Alle Patienten wurden mit Cyclosporin A (CsA, Sandimmun®, Firma Novartis®) therapiert.

- Die Patienten sollten nicht unter einer Therapie mit ACE (Angiotensin-converting- enzyme)- Hemmern, AT- 2 (Angiotensin 2)-Rezeptorantagonisten sowie Diuretika stehen.

Die Patienten wurden in zwei gleich große Gruppen eingeteilt, jede Gruppe beinhaltete 11 Patienten (siehe Tabelle 1). Hierbei befanden sich

in Gruppe A Patienten, die eine Hyperkaliämie und/ oder eine metabolische Azidose aufwiesen, während die Patienten in Gruppe B (Kontrollgruppe) normokaliämisch waren und keine metabolische Azidose zeigten. Eine Hyperkaliämie wurde als Kaliumwert (K^+) ≥ 5,0 mmol/l definiert. Eine metabolische Azidose lag definitionsgemäß bei einem Bicarbonatwert ≤ 20 mmol/l vor.

	GRUPPE A	**GRUPPE B**
Anzahl Patienten	11	11
K^+	≥ 5,0 mmol/l	< 5,0 mmol/l
	und/ oder	
HCO_3^-	≤ 20,0 mmol/l	> 20,0 mmol/l
Monate nach NTP	≥ 3 bzw. < 18	
ECC_{korr}	≥ 30 ml/min	
Cyclosporin A- Therapie	+	

Tabelle 1: Eingangskriterien in die Studie, sowie Kriterien für die Zuteilung zu Gruppe A (Hyperkaliämie und/oder metabolische Azidose) oder Gruppe B (Kontrollgruppe). K^+: Kalium, HCO_3^-: Bicarbonat, NTP: Nierentransplantation, ECC_{korr}: endogene Kreatininclearance (korrigiert auf die Körperoberfläche).

3.2. Patienten

Bei den Patienten handelte es sich um in der Universitätsklinik Düsseldorf Nierentransplantierte, die nach der Transplantation weiterhin in der nephrologischen Ambulanz betreut wurden und die bereits oben erwähnten Kriterien (3.1. Studiendesign) erfüllten.

3.3. Ethik

Die Untersuchung wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf unter der Studien-Nr. 1095 genehmigt.

3.4. Methoden

3.4.1. HLA- System

Das HLA- System (human leucocyte antigene system) ist ein komplexes autosomal kodominant erbliches System von Gewebsantigenen des Menschen, lokalisiert auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6. Die HLA-Antigene spielen eine wichtige physiologische Rolle bei immunologischen Abwehrmechanismen. Vor jeder Transplantation erfolgt daher zur Gewährleistung einer möglichst weitgehenden HLA- Kompatibilität eine sogenannte Gewebetypisierung von Spender und Empfänger. Hierbei werden die HLA- Antigene HLA- A, HLA- B und HLA- DR bestimmt.

3.4.2. Ischämiezeiten

Es wird zwischen einer warmen und kalten Ischämiezeit unterschieden, wobei die warme Ischämiezeit in Minuten und die kalte in Stunden angegeben wird. Hierbei versteht man unter warmer Ischämiezeit die Zeit zwischen Kreislaufstillstand des Spenders und Nierenentnahme, während die kalte Ischämiezeit den Zeitraum zwischen Nierenentnahme und Transplantation beinhaltet.

3.4.3. Cyclosporin A (CsA)

Cyclosporin, ein zyklisches Undecapeptid eines Pilzes, ist ein Immunsuppressivum, das Abstoßungsreaktionen nach

Organtransplantationen unterdrücken kann. Es wird fast ausschließlich über die Leber, hauptsächlich enzymatisch durch die Cytochrom- P- 450- Oxydase, metabolisiert. Cyclosporin weist schwerwiegende, vor allem nephrotoxische und hepatotoxische Nebenwirkungen auf. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Gingivahyperplasie, Erbrechen, Hirsutismus, Tremor und Hypertonie. Der verwendete TDx/ TDx FLx Cyclosporin Monoklonal Assay der Firma ABBOTT, Wiesbaden stellte ein in- vitro- Reagenziensystem zur quantitativen Bestimmung von Cyclosporin A in Vollblutproben dar und beruhte auf dem Prinzip des Fluoreszenzpolarisationsimmunoassays (FPIA).

3.4.4. Natrium (Na^+), Kalium (K^+), Calcium (Ca^{2+}), Chlorid (Cl^-), anorganisches Phosphat (P_{anorg}), Gesamtprotein (TP), Albumin (Alb), Harnstoffstickstoff (BUN), Kreatinin (Krea)

Die oben genannten Bestimmungen erfolgten an dem SYNCHRON CX® DELTA- SYSTEME der Firma BECKMAN Instruments, GmbH, München vollautomatisch.

3.4.5. Blutgasanalyse (BGA)

Die Blutgasanalysen wurden am Analysator ABL 505® der Firma Radiometer, Kopenhagen, Dänemark durchgeführt.

3.4.6. Plasmareninaktivität (PRA)

Der Gamma Coat® Plasma Renin Activity ^{125}RIA Kit der Firma DiaSorin, Stillwater, Minnesota, USA wurde für die quantitative Bestimmung der Plasmareninaktivität (PRA) mittels eines Radioimmunoassays aus generiertem Angiotensin 1 verwendet. Normwert: 1- 3 ng/ml*h.

3.4.7. Aldosteron

Zur Aldosteronbestimmung wurde der Coat- A- Count® Aldosteron der Firma DPC BIERMANN GmbH, Bad Nauheim verwendet, ein Einzelphasen- ^{125}I- Radioimmunoassay zur quantitativen Aldosteronbestimmung. Normwert: 10- 160 pg/ml.

3.4.8. Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)

ACE ist eine Dipeptidyl- Carboxypeptidase, die von geeigneten Substraten das C- terminale Ende abspaltet (z.B. Histidin- Leucin beim Angiotensin). Bei Testdurchfürung wurde als Substrat ein Tripeptid eingesetzt und mit Hilfe einer Endpunktkinetik die Umsatzrate bestimmt. Als Referenzwert wurde ein in der Aktivität bekanntes Kontrollplasma eingesetzt. Normwert: 50- 120 U/l.

3.4.9. endogene Kreatinin- Clearance (ECC)

Die endogene Kreatininclearance wurde aus dem 24- Stunden- Sammelurin mit Hilfe der folgenden Formel bestimmt:

$ECC = (U * V)/ P$ [ml/min]

P: Krea-Konz. im Plasma [mg/dl]
U: Krea-Konz. im Urin [mg/dl]
V: Harnvolumen [ml/min]

Die ermittelten Werte wurden auf eine Oberfläche von 1,73m^2 umgerechnet. Berechnung der Körperoberfläche:

$KO\ [m^2] = [(KG \text{ in kg})^{0,425} * (\text{Größe in cm})^{0,725}] /139,315.$

Berechnung der auf die Körperoberfläche korrigierten endogenen Kreatininclearance:

ECC_{korr} [ml/min] = ECC [ml/min] * 173m^2/ KO [m^2].

3.4.10. Clearanceuntersuchungen

Zur Beurteilung der tubulären Funktion wurden für die Elektrolyte Kalium (K^+), Chlorid (Cl^-) und anorganisches Phosphat (P_{anorg}) verschiedene Clearanceberechnungen durchgeführt.

Die Berechnung der Clearance (C) erfolgte anhand der Formel:

C = (U * V) / P [ml/min] U: Urinkonz. einer Substanz [mmol/l]
V: Urinvolumen [ml/min]
P: Plasmakonz. einer Substanz [mmol/l]

Die ermittelten Werte wurden auf eine Oberfläche von 1,73 m^2 korrigiert.

Die tubuläre Reabsorption (T) wurde nach der folgenden Formel berechnet:

T = GFR * P - U * V [mmol/min]

GFR: glomeruläre Filtrationsrate (ECC) [ml/min]
P: Plasmakonz. einer Substanz [mmol/l]
U: Urinkonz. einer Substanz [mmol/l]
V: Urinvolumen [ml/min]

Hatte man die tubuläre Reapsorption (T) berechnet, erhielt man durch einfache Division die fraktionelle Reabsorption (T/GFR):

T/GFR = (GFR * P - U * V) / GFR [mmol/l]

GFR: glomeruläre Filtrationsrate (ECC) [ml/min]
P: Plasmakonz. einer Substanz [mmol/l]

U: Urinkonz. einer Substanz [mmol/l]
V: Urinvolumen [ml/min]

Die fraktionelle Clearance (FC) ließ sich anhand der folgenden Formel herleiten:

FC = 100 * (C / GFR) C: Clearance [ml/min]
GFR: glomeruläre Filtrationsrate (ECC) [ml/min]

Die fraktionelle Exkretion (FEX) konnte aus einer einzelnen Urinprobe bestimmt werden:

$FEX = [(X)_U * Krea_P] / [(X)_P * Krea_U]$

$(X)_U$: Urinkonz. einer Substanz X
$(X)_P$: Plasmakonz. einer Substanz X
$Krea_U$: Kreatininkonz. im Urin
$Krea_P$: Kreatininkonz. im Plasma

3.4.11. Urin- pH

Der Urin- pH wurde orientierend mit Combur- Test®- Streifen der Firma BOEHRINGER, Mannheim ermittelt. Zur genauen Bestimmung des Urin-pH im Spontanurin wurde das Mikroprocessor pH/ ION Meter pMX 3000 der Firma WTW WISSENSCHAFTLICH- TECHNISCHE WERKSTÄTTEN GmbH, Weilheim verwendet. Für die hier vorgenommene Messung wurde eine pH- Einstabmeßkette montiert.

3.4.12. Belastungsuntersuchungen (Ammoniumchlorid- und Natriumsulfatbelastung)

Sowohl die Ammoniumchlorid- als auch die Natriumsulfatbelastung dienten zur Prüfung der Funktion des distalen Tubulus.

Patienten mit intakter Nierenfunktion sind in der Lage, den Urin- pH maximal zu erniedrigen, wenn im distalen Tubulus eine ausreichende Avidität für eine Natriumabsorbtion besteht und die distale Natriumanlieferung ausreichend ist. Daher wurde diese Untersuchung ausschließlich bei den Patienten, deren pH im Spontanurin einen Wert ≥ 5,5 aufwies, durchgeführt. Bei den Patienten, die bereits basal einen pH-Wert < 5,5 erreichten, wurde keine Belastungsuntersuchung vorgenommen.

Am Vorabend der Untersuchung nahmen die Patienten 0,1 mg Fludrocortison (Astonin H®) und entsprechend ihrem Körpergewicht Ammoniumchlorid (0,05 g/kg KG) mit viel Flüssigkeit als Prämedikation ein. Fludrocortison, als Mineralocorticoid mit aldosteronähnlicher Wirkung, induzierte die Na^+- Retention und sicherte somit die distale Natriumanlieferung. Über die Gabe von Ammoniumchlorid wurde eine metabolische Azidose induziert und somit das Plasmabicarbonat auf einen Wert < 20 mmol/l gesenkt. Darunter wurde die Funktion des distalen Tubulus gemessen, den Urin- pH zu senken.
Basal wurde eine kapilläre Blutprobe aus dem Ohrläppchen für eine Blutgasanalyse (BGA) gewonnen, eine Urinprobe abgegeben und Blut zur Bestimmung der Elektrolyte und Nierenwerte abgenommen. Anschließend wurden den Patienten über einen Zugang 500 ml 4% Natriumsulfat (Na_2SO_4) über einen Zeitraum von einer Stunde infundiert. Hierdurch wurde die distale Natriumanlieferung gewährleistet. Natriumsulfat war ein Salz mit einem nahezu nicht reabsorbierbaren Anion. Während der Infusionszeit sollte möglichst viel getrunken werden (1,5 l Mineralwasser).
Nach der Infusion wurde die Harnblase komplett entleert. Im Anschluß an eine sechzigminütige Wartezeit erfolgten erneut Blutgasanalyse (BGA), Abgabe einer Urinprobe und Blutabnahme. Der Urin- pH, die Ammoniumkonzentration und die titrierbare Azidität wurden kontrolliert und die Nettosäureausscheidung (NAE) errechnet. Lag der Urin- pH unter 5,5, war die Untersuchung beendet, bei diesen Patienten galt eine distal tubuläre Azidose als ausgeschlossen. War dies jedoch nicht der Fall,

wurden nach einer weiteren Stunde Wartezeit erneut oben genannte Werte bestimmt. Kam es nicht zu einem Abfall des Urin- pH, sprach dies für das Vorliegen einer renal tubulären Azidose Typ I (RTA 1).

3.4.13. Nettosäureausscheidung (NAE)

Die Berechnung der Nettosäureausscheidung diente in Kombination mit den Belastungsuntersuchungen zum Nachweis einer renal distal tubulären Azidose.

Die titrierbare Azidität (TA) wurde mit Hilfe der pH- Einstabmeßkette an dem Mikroprocessor pH/ ION Meter pMX 3000 der Firma WTW WISSENSCHAFTLICH- TECHNISCHE WERKSTÄTTEN GmbH, Weilheim gemessen. Hierzu wurden zu einer bestimmten Menge Urin soviel 0,1 molares NaOH zugegeben, bis ein pH- Wert von 8 (entsprechend dem Blut- pH) erreicht wurde.
Die Bestimmung von Ammonium (NH_4^-) im Urin erfolgte nach der Methode von Cunnarro und Weiner [1974]. Die Messung wurde ebenfalls mit dem Mikroprocessor pH/ ION Meter pMX 3000 der Firma WTW WISSENSCHAFTLICH- TECHNISCHE WERKSTÄTTEN GmbH, Weilheim durchgeführt. Es wurde eine spezielle gassensitive NH_3^-- Elektrode eingesetzt und kalibriert. Die Ammoniummenge in der Urinprobe wurde direktpotentiometrisch ermittelt.
Das Bicarbonat im Urin (HCO_3^-) wurde am Analysator ABL 505® der Firma Radiometer, Kopenhagen, Dänemark gemessen.

Die Nettosäureausscheidung (NAE, net acid excretion) wurde rechnerisch ermittelt anhand der Formel :

$NAE = (NH_4^+ + TA^-) - HCO_3^-$ NAE: Nettosäureausscheidung [mmol/l]
NH_4^-: Ammonium im Urin [mmol/l]
TA^-: titrierbare Azidität im Urin [mmol/l]
HCO_3^-:Bicarbonat im Urin [mmol/l]

3.4.14. ACE-Genpolymorphismus

Materialgewinnung

Den Patienten wurden 10 ml Blut abgenommen und mit Acid Citrat Dextrose (ACD) versetzt. Die Probe wurde aliquotiert und bei -20° C eingefroren.

DNA-Extraktion

Die DNA- Aufreinigung erfolgte mittels des QIA amp® Blood Kit der Firma QIAGEN®GmbH, Hilden .

Es wurden 200 µl ACD- Blut in sterile Eppendorf- Cups (1,5 ml) pipettiert und 25 µl Protease, sowie 200 µl Buffer AL zugegeben. Das Ganze wurde anschließend durch 30 sek langes Vortexen homogenisiert und 10 min bei 70° C inkubiert. Anschließend wurden zur Lysierung der Zellen 210 µl Ethanol zugegeben und nochmals gevortext. Spezielle Spinsäulen wurden in die vorgesehenen Einsätze plaziert und die Probe vorsichtig überpipettiert. Bei geschlossener Kappe wurde die Probe 1 min bei 6000*g zentrifugiert. Danach wurden die Spinsäulen in frische Einsätze gesetzt und das Filtrat verworfen. Als Waschschritt wurden 500 µl Buffer AW zugegeben und die Probe wurde erneut 1 min bei 6000*g zentrifugiert. Die Spinsäulen wurden wiederum in frische Einsätze gegeben und das Filtrat verworfen. Nach wiederholter Zugabe von 500 µl Buffer AW wurde die Probe 3 min mit höchster Geschwindigkeit zentrifugiert, um die Säulen zu trocknen und die vollständige Entfernung des Ethanols zu gewährleisten. Die Spinsäulen wurden in sterile Eppendorf- Cups plaziert und das Filtrat verworfen. Nun wurden 50 µl 10 mM Tris- Puffer pH 9, der bereits vorher auf 70° C erhitzt worden war, auf die Spinsäule pipettiert. Die Proben wurden 5 min bei 70° C inkubiert und nochmals 1 min bei 6000*g zentrifugiert. In diesem letzten Schritt fand die Elution der DNA statt.

Durch eine UV- Messung wurde die bei der Extraktion erhaltene DNA-Menge photometrisch mit dem RNA/DNA Calculator der Firma

PHARMACIA BIOTECH bestimmt. Für dsDNA lag das Absorptionsmaximum bei 260 nm, für Proteine bei 280 nm. Lag die Ratio nicht zwischen 1,7 und 1,9, konnte auf eine Kontamination geschlossen werden. Nach der Messung wurden die Proben auf eine optimale DNA-Konzentration von 0,015 µg eingestellt.

PCR (Polymerasekettenreaktion)

Die Polymerasekettenreaktion wurde, wie von Rigat [1992] beschrieben, durchgeführt. Der PCR-Gesamtansatz wurde folgendermaßen hergestellt und auf Eis pipettiert:

5,0 µl DNA verdünnt (entspr. 0,015 µg DNA)
5,0 µl 10*PCR- Puffer
2,0 µl dNTP- Mix
1,5 µl $MgCl_2$
0,8 µl Primer 56- 1
0,6 µl Primer 56- 2
0,24 µl Taq DNA Polymerase
mit H_2O aufgefüllt auf 50 µl.

Als Puffer wurde ein fertiges Präparat der Firma GIBCO BRL verwendet. Der dNTP- Mix wurde von der Firma ROCHE bezogen und bestand aus je 5mM Anteilen dATP, dCTP, dGTP und dTTP. Bei den Primern handelte es sich um Fertigpräparate der Firma INTERACTIVA BIOTECH mit den folgenden Sequenzen:

56- 1: 5` GCC CTG CAG GTG TCT GCA GCA TGT 3`
56- 2: 5` GGA TGG CTC TCC CCG CCT TGT CGC 3`.

Die Taq DNA Polymerase stammte von der Firma GIBCO BRL. Das Enzym wurde aus thermus aquatus YT1 isoliert. Es wurde alles in ein dünnwandiges Eppendorf- Cup pipettiert, mit zwei Tropfen Öl

überschichtet und kurz zentrifugiert. Die Polymerasekettenreaktion erfolgte im Personal Cycler der Firma BIOMETRA nach dem folgenden Schema:

Initial denaturation:	5`	94° C	
Denaturation:	30``	94° C	31 Zyklen
Annealing:	25``	64° C	
Extension:	2`	72° C	
Final extension:	7`	72° C.	

Agarose- Gel- Elektrophorese

Es wurde ein 1,5 % Agarose- Gel gegossen, wobei Material der Firma GIBCO BRL, in TAE gelöst, verwendet wurde. Bei dem TAE- Puffer handelte es sich um ein Gemisch aus Tris 0,04 M, Eisessig 0,02 M und EDTA pH 8 0,5 M. Dem Gel wurden 5 µl Ethidiumbromid der Firma SERVA zugefügt. Je 10 µl Probe wurden mit 2 µl Blaumarker (BM) versetzt und in die Taschen pipettiert. Der Blaumarker setzte sich aus Bromphenolblau 0,25 %, Ficoll 400 15 %, Glycerin 15 % und 5*TAE-Puffer zusammen. Als Marker wurde der DNA Molecular Weight Marker IX (72- 1353 bp) der Firma BOEHRINGER, Mannheim verwendet, der deutliche Banden bei 310 bp und 603 bp zeigte. Anschließend wurden die Proben elektrophoretisch in die einzelnen Fragmente aufgetrennt. Über einen Zeitraum von ca. 35 min wurde eine Spannung von 100 Volt angelegt, wobei der Strom von der negativen Kathode zur positiven Anode floß. Durch die Beimischung von Ethidiumbromid konnten die Banden unter UV- Licht durch Fluoreszierung sichtbar gemacht und photographiert werden. Das Allel D war bei 319 bp sichtbar, was der Markierung bei 310 bp entsprach, während das Allel I, welches langsamer lief, bei 597 bp erschien, was der Markierung bei 603 bp sehr nahe kam. Zusätzlich wurden zur Sicherung des Ergebnisses bei jeder Elektophorese von jeder Genkonstellation Kontrollen mitlaufen lassen, sowie eine Negativkontrolle.

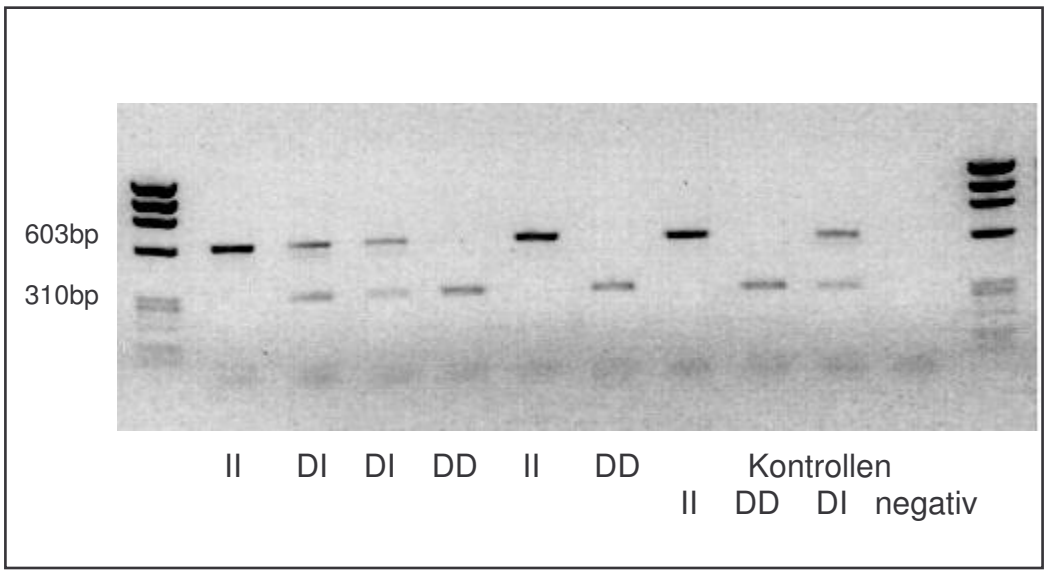

Abbildung 1: Beispielhafte Darstellung des Ergebnisses der Agarose-Gel- Elektropherese für das ACE- Gen. Entsprechend den Kontrollen handelte es sich um einen homocygoten II- Genotyp, wenn ausschließlich eine Bande bei 603 bp erschien. Ein homocygoter DD- Genotyp lag vor, wenn eine Bande bei 310 bp sichtbar war. Stellten sich bei 603 und 310 bp Banden dar, lag ein heterocygoter DI- Genotyp vor.

Insertionsspezifische PCR

Eine Insertionsspezifische PCR mußte bei allen DD- Genotypen durchgeführt werden, da bei dieser Konstellation ein verstecktes I- Allel vorliegen konnte. Wie von Shanmugan beschrieben, konnte die Amplifikation des I- Allels bei DI- Heterozygoten in diesen Fällen unterdrückt sein und fälschlicherweise als DD- Genotyp dargestellt werden. Es wurden erneut die auf einen DNA- Gehalt von 0,015 µg verdünnten Proben verwendet. Der PCR- Ansatz bestand pro Probe aus:

5,0 µl DNA verdünnt (entspr. 0,015 µg DNA)
2,5 µl 10*PCR- Puffer
1,0 µl dNTP- Mix
0,75 µl $MgCl_2$
0,14 µl Primer 655
0,14 µl Primer 656
0,12 µl Taq DNA Polymerase

mit H_2O aufgefüllt auf 25 µl.

Die verwendeten Substanzen waren mit denen der unspezifischen Polymerasekettenreaktion, mit Ausnahme der Primer, identisch. Für die insertionsspezifische Polymerasekettenreaktion wurden Primer der Firma TIB MOLBIOL, Berlin mit folgenden Sequenzen verwendet:

655: 5' TGG GAC CAC AGC GCC CGC CAC TAC 3'
656: 5' TCG CCA GCC CTC CCA TGC CCA TAA 3'.

Es wurde alles in ein dünnwandiges Eppendorf- Cup pipettiert, mit zwei Tropfen Öl überschichtet und kurz zentrifugiert. Die Polymerasekettenreaktion erfolgte im Personal Cycler der Firma BIOMETRA nach dem folgenden Schema:

Initial denaturation:	5`	94° C	
Denaturation:	30``	94° C	33 Zyklen
Annealing:	25``	70° C	
Extension:	2`	72° C	
Final extension:	7`	72° C.	

Es wurde ein 1,5 % Agarose- Gel gegossen. Hierbei wurde Material der Firma GIBCO BRL, in TAE gelöst, verwendet. Dem Gel wurden 5 µl Ethidiumbromid zugefügt. Je 10 µl Probe wurden mit 2 µl Blaumarker (BM) versetzt und in die Taschen pipettiert. Als Marker wurde wiederum der DNA Molecular Weight Marker IX (72- 1353 bp) der Firma BOEHRINGER, Mannheim verwendet, der deutliche Banden bei 310 bp und 603 bp zeigte. Anschließend wurden die Proben elektrophoretisch in die einzelnen Fragmente aufgetrennt, indem über einen Zeitraum von ca. 35 min eine Spannung von 100 Volt angelegt wurde. Durch die Beimischung von Ethidiumbromid konnten die Banden unter UV- Licht durch Fluoreszierung sichtbar gemacht und photographiert werden.

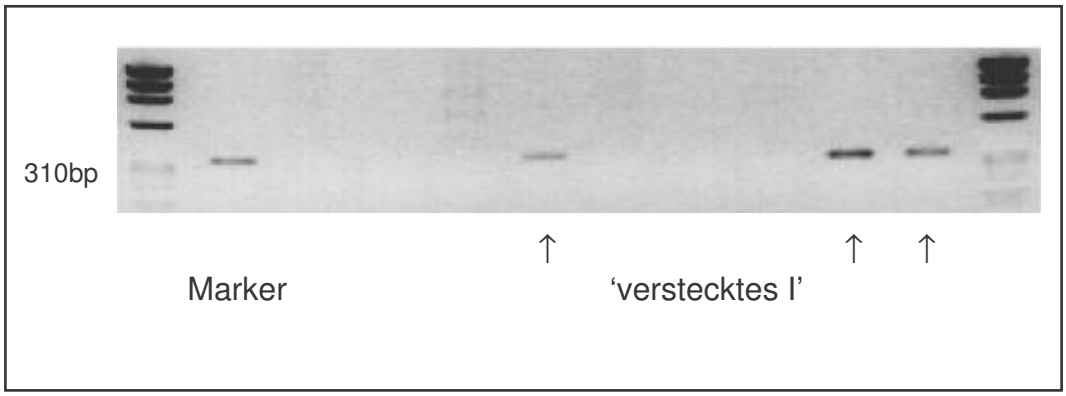

Abbildung 2: Beispielhafte Darstellung des Ergebnisses der insertionsspezifischen Gelelektropherese des I- Allels. Anhand dieser Methode konnte ein ‚verstecktes' I- Allel mit einer Bande bei 310 bp dargestellt werden.

Entsprechend der Markerbande bei 310 bp wurde hier ein eventuell 'verstecktes' I- Allel mit 335 bp sichtbar, was bei der unspezifischen Polymerasekettenreaktion nicht amplifiziert worden war. Dadurch wurden teilweise als homozygot DD gewertete Proben zu DI- Heterozygoten korrigiert. Zusätzlich wurden auch hier zur Sicherung des Ergebnisses bei jeder Elektophorese von jeder Genkonstellation Kontrollen mitlaufen lassen, sowie eine Negativkontrolle.

3.5. Statistik

Berechnungen wurden mittels des Statistikprogramms Prism® 3.0 durchgeführt. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die üblichen Werte, also arithmetisches Mittel und Median, Standardabweichung und Standardfehler, sowie Minimum und Maximum bestimmt. Es wurde der Test von Mann und Whitney verwendet. Die Darstellung der Daten erfolgte als X ± Standardabweichung. Als Signifikanzschwelle wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1. Eingangskriterien

Mit einem durchschnittlichen Kaliumwert von 4,6 ± 0,4 mmol/l in Gruppe A im Vergleich zu 4,0 ± 0,2 mmol/l in Gruppe B unterschieden sich beide Gruppen signifikant voneinander ($p < 0,05$) (Abbildung 3). Bei allen Patienten der Kontrollgruppe lag eine Normokaliämie vor.

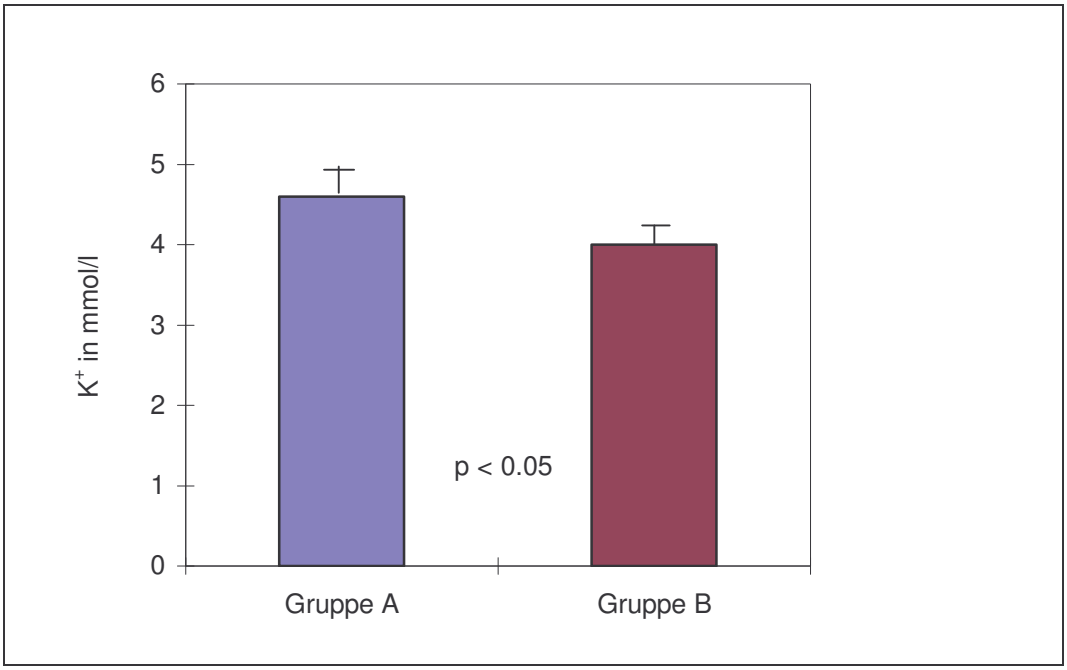

Abbildung 3: Vergleich der Serumkaliumwerte in mmol/l in Gruppe A (Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose) und Gruppe B (Kontrollgruppe). Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. Gruppe A: 4,6 ± 0,4 mmol/l. Gruppe B: 4,0 ± 0,2 mmol/l. Signifikanzniveau: $p < 0,05$. K^+: Kalium.

In bezug auf die Bicarbonatwerte (HCO_3^-) war der Unterschied mit 18,5 ± 2,7 mmol/l in Gruppe A und 22,6 ± 1,9 mmol/l in der Kontrollgruppe ebenfalls signifikant ($p < 0,0001$) (Abbildung 4). In Gruppe A wiesen alle Patienten mit Werten ≤ 20 mmol/l Zeichen einer metabolischen Azidose

auf, während die Patienten der Gruppe B einen ausgeglichenen Säure-Basen- Status hatten.

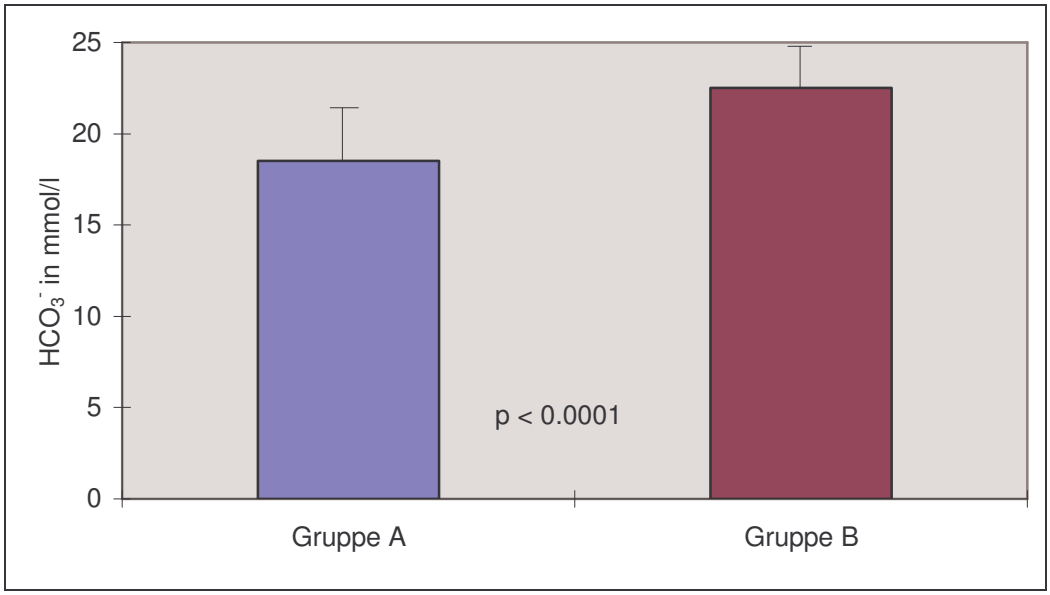

Abbildung 4: Vergleich der Bicarbonatwerte in mmol/l in Gruppe A (Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose) und Gruppe B (Kontrollgruppe). Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. Gruppe A: 18,5 ± 2,7 mmol/l. Gruppe B: 22,6 ± 1,9 mmol/l. Signifikanzniveau: $p < 0{,}0001$. HCO_3^-: Bicarbonat.

Die endogene Kreatinin- Clearance, die auf die Körperoberfläche korrigiert wurde (ECC_{korr}), betrug in Gruppe A 61 ± 25 ml/min und in der Kontrollgruppe 74 ± 29 ml/min (ns). Somit hatten alle Patienten eine ausreichende Nierenfunktion, definiert als ECC ≥ 30 ml/min. Im Vergleich beider Gruppen war die endogene Kreatinin- Clearance in Gruppe A tendenziell vermindert. Die mittlere Zeit nach Transplantation lag in Gruppe A bei 10 ± 3 Monaten und in Gruppe B vergleichsweise kürzer bei 7 ± 4 Monaten (ns). Alle Patienten wurden mit Cyclosporin A therapiert. Die Cyclosporin A- Spiegel unterschieden sich in Gruppe A mit 162 ± 54 ng/ml und in Gruppe B mit 162 ± 41 ng/ml nicht voneinander (ns).

4.2. Klinische Parameter

Die Patienten beider Gruppen variierten weder bezüglich ihres Alters, des Geschlechts, der ursächlichen Nierenerkrankung, die zur Transplantation führte, der Art und der Dauer der Dialyse noch der Form des Transplantats (Lebend- oder Leichenspende) in signifikantem Ausmaß (Tabelle 2).

	GRUPPE A	**GRUPPE B**
Geschlecht (m/ w)	8/ 3	5/ 6
Alter (in Jahren)	38 ± 9.6	40 ± 11.9
Ursächliche Erkrankung	n=6 Schrumpfnieren n=3 Glomerulonephritis n=1 diabetische Nephropathie n=1 Alport- Syndrom	n=2 Schrumpfnieren n=3 Glomerulonephritis n=1 Markschwammnieren n=1 Maligne Nephangiosklerose n=1 Harnstauungsniere n=3 HUS
Art der Dialyse (PD/ HD/ ∅)	3/ 8/ -	3/ 7/ 1
Transplantat (Lebend-/ Leichenspende)	1/ 10	3/ 8

Tabelle 2: Anamnestische Patientendaten. Gruppe A (Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose) versus Gruppe B (Kontrollgruppe). m/ w: männlich/ weiblich, PD: Peritonealdialyse, HD: Hämodialyse, ∅: keine Dialyse.

Als Begleiterkrankung wiesen viele der Patienten eine arterielle Hypertonie auf und nahmen Antihypertensiva, in Form von Beta- Rezeptorenblockern, Calciumantagonisten und Antihypertonika, wie Urapidil, Moxonidin und Clonidin, als Mono- oder Kombinationstherapie, ein. Als immunsuppressive Therapie erhielten alle Patienten Cyclosporin A (CsA), in Form von Sandimmun® oder Sandimmun optoral® (Firma Novartis®). Vierzehn Patienten wurden zusätzlich mit Prednisolon (Decortin H®, Firma

Merck®), zehn Patienten mit Mycophenolatmofetil (CellCept®, Firma Roche®), wobei auch eine Dreierkombination möglich war, therapiert.
Bezüglich der klinischen Parameter war das Verhältnis in beiden Gruppen nicht unterschiedlich voneinander. Somit konnte ausgeschlossen werden, das eine inhomogene Verteilung der Patienten oben genannte Kriterien betreffend, wie etwa ein höheres Lebensalter oder eine größere Anzahl oder Schwere an Begleiterkrankungen, das Ergebnis der Untersuchung beeinflußte.

4.3. Transplantationsparameter

4.3.1. HLA- Status

Der Durchschnitt der HLA- Inkompatibilitäten betrug in Gruppe A 2,9 ± 0,5 und in Gruppe B 3,2 ± 0,5 (ns) (Tabelle 3). In Gruppe A hatten zwei Patienten eine 'full house'- Konstellation. Zu einem Spender in Gruppe B lagen keine Angaben vor. Insgesamt unterschieden sich die 'mismatches' in Gruppe A und Gruppe B nicht signifikant voneinander. Dies bedeutete zum einen, daß beide Gruppen den HLA- Status betreffend miteinander vergleichbar waren, und zum anderen, daß die Anzahl von 'mismatches' in dieser Untersuchung nicht mit der Transplantatfunktion korrellierte.

	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**X ± SD**	**p**
Gruppe A	3	3	5	3	3	-	4	3	-	3	5	**2,9 ± 0,5**	**ns**
Gruppe B	1	3	?	1	3	5	4	2	5	4	4	**3,2 ± 0,5**	

Tabelle 3: Anzahl der 'mismatches' zwischen Spender und Empfänger eines Nierentransplantats in Gruppe A (Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose) und Gruppe B (Kontrollgruppe). Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. Gruppe A: 2,9 ± 0,5. Gruppe B: 3,2 ± 0,5. ns: nicht signifikant.

4.3.2. Ischämiezeiten

Die kalte Ischämiezeit lag in Gruppe A im Mittel bei 22 ± 9,3 Stunden. In Gruppe B war die Dauer der kalten Ischämiezeit mit durchschnittlich 16 ± 11,1 Stunden kürzer (ns) (Tabelle 4). Bei Patienten, die eine Lebendspende erhalten hatten, war die kalte Ischämiezeit mit Zeiten unter einer Stunde dementsprechend kurz. Eine unterschiedlich lange kalte Ischämiezeit war nicht ursächlich für die resultierende Transplantatfunktion.

		X ± SD	p
Kalte Ischämiezeit (in Stunden)	Gruppe A	**22 ± 9,3**	**ns**
	Gruppe B	**16 ± 11,1**	

Tabelle 4: Dauer der kalten Ischämiezeit (in Stunden) in Gruppe A (Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose) und Gruppe B (Kontrollgruppe). Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. Gruppe A: 22 ± 9,3. Gruppe B: 16 ± 11,1. ns: nicht signifikant.

4.3.3. Transplantatbiopsien

Von dreizehn Patienten lagen Befunde aus Transplantatbiopsien vor (Tabelle 5). Die Anzahl an Biopsien war mit sieben in Gruppe A und sechs in Gruppe B vergleichbar (ns). Es lagen nicht von allen Patienten Transplantatbiopsien vor. Dies ließ sich durch die strenge Indikationsstellung erklären. Generell wurden bei asymptomatischen Patienten keine Biopsien vorgenommen, so daß ein vermehrtes Vorliegen von Biopsien in Gruppe A Hinweis auf klinische Funktionsstörungen des Transplantats hätte geben können, was jedoch nicht der Fall war. In Gruppe A wurde tendenziell häufiger das Vorliegen einer chronischen Abstoßungsreaktion vermutet.

	Biopsie	Abstoßungsreaktion	Tubulotoxischer CsA- Schaden
Gruppe A			
1	J	∅	(+)
2	J	∅	∅
3	J	Chron. TP- Glomerulopathie	∅
4	N		
5	N		
6	N		
7	N		
8	J	∅	∅
9	J	∅	∅
10	J	Chron. TP- Glomerulopathie	∅
11	J	(+)	∅
Gruppe B			
1	N		
2	J	∅	(+)
3	J	∅	(+)
4	J	(+)	(+)
5	J	∅	(+)
6	N		
7	N		
8	J	∅	∅
9	J	∅	∅
10	N		
11	N		

Tabelle 5: Ergebnisse der nach der Nierentransplantation durchgeführten Biopsien in Gruppe A (Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose) und Gruppe B (Kontrollgruppe). ∅: kein Hinweis für eine Abstoßungsreaktion bzw. für einen tubulotoxischen CsA- Schaden). (+):vermutliche Abstoßungsreaktion bzw. tubulotoxischer CsA- Schaden.

Vergleich der Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit vorhandener Transplantatbiopsie mit normokaliämischen Patienten ohne metabolische Azidose und durchgeführter Transplantatbiopsie

In Gruppe A wurden tendenziell vermehrt chronische Abstoßungsreaktionen diagnostiziert, während in Gruppe B mehrfach ein tubulotoxischer CsA- Schaden vermutet wurde (ns). In Gruppe A konnte aufgrund der Transplantatbiopsien keine generelle Cyclosporin A-bedingte tubulotoxische Schädigung nachgewiesen werden. Verglich man die Patienten beider Gruppen, die biopsiert worden waren, in bezug auf den Cyclosporin A- Spiegel, so fand sich kein signifikanter Unterschied (ns) (Tabelle 6). Auch die endogene Kreatinin- Clearance betreffend konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden (ns) (Tabelle 6). Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse entsprachen denen der Gesamtgruppe.

	Biopsierte Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose	Biopsierte Patienten ohne Hyperkaliämie und ohne metabolische Azidose	p
Patienten (n)	**7**	**6**	
CsA in ng/ml	**156 ± 67**	**143 ± 21**	**ns**
ECC_{korr} in ml/min	**61 ± 24**	**80 ± 23**	**ns**

Tabelle 6: Vergleich der Patienten, von denen eine Transplantatbiopsie vorlag, aus Gruppe A (Hyperkaliämie und/oder metabolische Azidose) und Gruppe B (Kontrollgruppe) bezüglich des CsA- Spiegels in ng/ml und der endogenen Kreatinin- Clearance (ECC_{korr}) in ml/min. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. n: Anzahl der Patienten. ns: nicht signifikant.

Vergleich der Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit pathologischem Befund in der Transplantatbiopsie und ohne pathologische Auffälligkeiten im Biopsat

Die Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit pathologischem Befund in der Transplantatbiopsie wurden mit Patienten verglichen, die keine Auffälligkeiten im Nierenbiopsat aufwiesen (Tabelle 7). In dieser Subgruppe waren die Cyclosporin A- Spiegel bei den Patienten mit pathologischer Biopsie tendenziell niedriger als bei den Patienten ohne pathologische Biopsie (ns). Die endogene Kreatinin-Clearance war bei den Patienten mit pathologischer Biopsie tendenziell vermindert (ns). Der Nachweis eines tubulotoxischen Cyclosporin A-Schadens bzw. einer chronischen Abstoßungsreaktion korrelierte nicht mit dem Vorliegen höherer Cyclosporin A- Spiegel. Eine dosisabhängige renale Tubulusschädigung durch Cyclosporin A konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Im Gegenteil wurden bei den Patienten mit pathologischer Biopsie tendenziell niedrigere Cyclosporin A- Spiegel gefunden.

	Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit pathologischer Biopsie	Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose ohne pathologische Biopsie	p
Patienten (n)	**4**	**3**	
CsA in ng/ml	**131 ± 32**	**189 ± 95**	**ns**
ECC_{korr} in ml/min	**56 ± 18**	**68 ± 34**	**ns**

Tabelle 7: Vergleich der Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer mit pathologischer Transplantatbiopsie und ohne Auffälligkeiten in der Transplantatbiopsie bezüglich des Cyclosporin A (CsA)- Spiegels in ng/ml und der endogenen Kreatinin- Clearance (ECC_{korr}) in ml/min. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. n: Anzahl der Patienten. ns: nicht signifikant.

4.4. Renin- Angiotensin- Aldosteron- System

Die Plasmareninaktivität betrug in Gruppe A 3,0 ± 4,8 ng/ml*h und in Gruppe B 3,0 ± 2,2 ng/ml*h (ns) (Tabelle 8). Vier Patienten der Gruppe A und drei Patienten der Kontrollgruppe wiesen eine verminderte Plasmareninaktivität als Zeichen für eine Störung des Renin- Angiotensin- Aldosteron- Systems auf. Bei keinem Patienten konnte eine reduzierte Aldosteronaktivität nachgewiesen werden. Die Aldosteronkonzentration war mit 128 ± 114 pg/ml in Gruppe A tendenziell niedriger als in der Kontrollgruppe mit 147 ± 113 pg/ml (ns) (Tabelle 9). Für das ACE (Angiotensin- Converting- Enzyme) wurde in Gruppe A ein mittlerer Wert von 82 ± 54 U/l gemessen, in Gruppe B von 91 ± 27 U/l (ns) (Tabelle 10). Die Werte lagen mit Ausnahme eines Patienten der Gruppe A, bei dem eine erhöhte Aktivität gemessen wurde, im Normbereich.

Plasmareninaktivität in ng/ml*h													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	X ± SD	p
A	0,3	1,4	0,7	2,0	1,5	2,4	0,9	4,0	17,2	2,2	0,7	**3,0 ± 4,8**	**ns**
B	0,6	0,5	7,3	6,3	0,8	2,4	2,9	3,2	3,5	2,1	3,5	**3,0 ± 2,2**	

Tabelle 8: Vergleich der Plasmareninaktivität in ng/ml*h in Gruppe A (Hyperkaliämie und/oder metabolische Azidose) und Gruppe B (Kontrollgruppe). Darstellung von Einzelwerten, sowie von Mittelwert und Standardabweichung. Gruppe A: 3,0 ± 4,8. Gruppe B: 3,0 ± 2,2. ns: nicht signifikant.

Aldosteron in pg/ml													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	X ± SD	p
A	72	68	83	53	190	149	52	445	130	85	83	**128 ± 114**	**ns**
B	46	63	29	209	134	71	259	124	155	107	414	**147 ± 113**	

Tabelle 9: Vergleich der Aldosteronkonzentration in pg/ml in Gruppe A (Hyperkaliämie und/oder metabolische Azidose) und Gruppe B (Kontrollgruppe). Darstellung von Einzelwerten, sowie von Mittelwert und Standardabweichung. Gruppe A: 128 ± 114. Gruppe B: 147 ± 113. ns: nicht signifikant.

ACE in U/l													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	X ± SD	p
A	72	94	71	104	104	90	96	71	50	67	207	**82 ± 54**	**ns**
B	85	125	73	79	148	62	69	64	89	112	91	**91 ± 27**	

Tabelle 10: Vergleich des ACE (Angiotensin- Converting- Enzyme)-Spiegels in U/l in Gruppe A (Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose) und Gruppe B (Kontrollgruppe). Darstellung von Einzelwerten, sowie von Mittelwert und Standardabweichung. Gruppe A: 82 ± 54. Gruppe B: 91 ± 27. ns: nicht signifikant.

Vergleich der Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit eingeschränkter Plasmareninaktivtät mit normokaliämischen Patienten ohne metabolische Azidose und ebenfalls verminderter Plasmareninaktivität

Bei den Patienten der Gruppe A konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe keine generell verminderte Aktivität im Renin- Angiotensin- Aldosteron-System (RAAS) festgestellt werden. Daher wurden gesondert die Patienten beider Gruppen betrachtet, die eine verminderte Plasmareninaktivität zeigten (Tabelle 11). Die Aldosteronspiegel waren parallel zur reduzierten Plasmareninaktivität im Vergleich zur Gesamtgruppe erniedrigt. Sowohl der Aldosteronspiegel als auch die ACE- Konzentration unterschieden sich in den Subgruppen nicht signifikant voneinander (ns) (Tabelle 11). Die endogene Kreatinin-Clearance war in der Gruppe mit Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant (ns) (Tabelle 11). In Bezug auf den Cyclosporin A- Spiegel konnten in der Subgruppenanalyse bei den Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose tendenziell niedrigere Werte festgestellt werden (ns) (Tabelle 11). In der Subgruppenanalyse unterschieden sich die Bicarbonatkonzentration und der Serumkaliumwert nicht signifikant voneinander (ns) (Tabelle 11).

	Patienten mit PRA⇓ und Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose	Patienten mit PRA⇓ ohne Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose	p
Patienten (n)	**4**	**3**	
Aldo in pg/ml	**73 ± 15**	**81 ± 47**	**ns**
ACE in U/l	**112 ± 65**	**119 ± 32**	**ns**
ECC_{korr} in ml/min	**49 ± 19**	**75 ± 10**	**ns**
CsA in ng/ml	**132 ± 32**	**171 ± 57**	**ns**
HCO_3^- in mmol/l	**18,4 ± 2,3**	**18,6 ± 3,2**	**ns**
K^+ in mmol/l	**4,5 ± 0,4**	**4,6 ± 0,4**	**ns**

Tabelle 11: Vergleich der Patienten mit verminderter Plasmareninaktivität (PRA⇓) mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose und ohne Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose bezüglich der Aldosteronkonzentration (Aldo) in pg/ml, des ACE (Angiotensin-Converting- Enzyme)- Spiegels in U/l, der endogenen Kreatinin- Clearance (ECC_{korr}) in ml/min, des CsA- Spiegels in ng/ml, des Bicarbonats in mmol/l und des Serumkalium in mmol/l. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. n: Anzahl der Patienten. ns: nicht signifikant.

Vergleich der Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit eingeschränkter Plasmareninaktivtät mit Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose ohne verminderte Plasmareninaktivität

Die Patienten der Gruppe A wurden in einer weiteren Subgruppenanalyse untereinander verglichen. Hierzu wurden die Patienten mit einer verminderten Aktivität im Renin- Angiotensin- Aldosteron- System den Patienten ohne eingeschränkte Aktivität gegenübergestellt (Tabelle 12). Der Aldosteronspiegel war in der Gruppe mit reduzierter Plasmareninaktivität ebenfalls deutlich erniedrigt, allerdings war dieser Unterschied wiederum nicht signifikant (ns).Im Gegensatz dazu war die ACE- Konzentration tendenziell erhöht (ns) (Tabelle 12). Die endogene

Kreatinin- Clearance war in der Gruppe mit reduzierter Plasmareninaktivität tendenziell vermindert (ns) (Tabelle 12). Der Cyclosporin A- Spiegel war in der Gruppe mit eingeschränkter Plasmareninaktivität niedriger als in der Vergleichsgruppe (ns) (Tabelle 12). Der Vergleich der Bicarbonatkonzentration ergab in der Gruppe mit eingeschränkter Plasmareninaktivität signifikant niedrigere Werte ($p < 0.05$) (Tabelle 12). Die Serumkaliumwerte unterschieden sich nicht signifikant voneinander (ns) (Tabelle 12).

	Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose und PRA⇓	Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose ohne PRA⇓	p
Patienten (n)	**4**	**7**	
Aldo in pg/ml	**73 ± 15**	**146 ± 143**	**ns**
ACE in U/l	**112 ± 65**	**83 ± 21**	**ns**
ECC_{korr} in ml/min	**49 ± 19**	**68 ± 30**	**ns**
CsA in ng/ml	**132 ± 32**	**171 ± 57**	**ns**
HCO_3^- in mmol/l	**18,4 ± 2,3**	**22,7 ± 1,4**	**< 0,05**
K^+ in mmol/l	**4,5 ± 0,4**	**4,1 ± 0,4**	**ns**

Tabelle 12: Vergleich der Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit verminderter Plasmareninaktivität (PRA⇓) und ohne verminderte Plasmareninaktivität bezüglich der Aldosteronkonzentration (Aldo) in pg/ml, des ACE (Angiotensin-Converting- Enzyme)- Spiegels in U/l, der endogenen Kreatinin- Clearance (ECC_{korr}) in ml/min, des Cyclosporin A- Spiegels in ng/ml, des Bicarbonats in mmol/l und des Serumkalium in mmol/l. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. n: Anzahl der Patienten. p: Signifikanzniveau. ns: nicht signifikant.

In beiden Subgruppenanalysen konnte bei den Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit eingeschränkter Plasmareninaktivität eine tendenziell bzw. teilweise deutliche verminderte

Aldosteronaktivität nachgewiesen werden, was für eine eingeschränkte Aktivität im Renin- Angiotensin- Aldosteron- System sprach. Desweiteren korrellierte die eingeschränkte Plasmareninaktivität mit reduzierten Bicarbonatwerten als Zeichen einer metabolischen Azidose. Dieser Unterschied war im Vergleich der Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose und eingeschränkter Plasmareninaktivität zu den Patienten ohne eingeschränkte Plasmareninaktivität signifikant ($p < 0,05$). Eine Korrelation zwischen einer Hyperkaliämie, einer metabolischen Azidose mit verminderter Bicarbonatkonzentration und einer eingeschränkten Aktivität im Renin- Angiotensin- Aldosteron- System konnte vermutet werden. Dies ging mit einer tendenziell deutlich verminderten endogenen Kreatinin- Clearance einher.

4.5. Tubulusfunktion

4.5.1. Clearanceuntersuchungen

Die endogene Kreatinin- Clearance (ECC_{korr}) war in Gruppe A (Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose) mit 61 ± 25 ml/min in Vergleich zu der Kontrollgruppe mit 74 ± 29 ml/min leicht vermindert. Allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant (ns) (Tabelle 13).

	Gruppe A	Gruppe B	p
ECC_{korr} in ml/min	**61 ± 25**	**74 ± 29**	**ns**

Tabelle 13: Vergleich der endogenen Kreatinin- Clearance (ECC_{korr}) in Gruppe A (Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose) und Gruppe B (Kontrollgruppe) in ml/min. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. ns: nicht signifikant.

Die Kaliumclearance lag in Gruppe A mit 19 ± 15 ml/min tendenziell höher als in Gruppe B mit 11 ± 6 ml/min (ns) (Tabelle 14). Die Patienten der

Gruppe A hatten trotz erhöhter Serumkaliumwerte (Tabelle 15) einen stärkeren renalen Kaliumverlust. Eine Erklärung hierfür konnte in dieser Studie nicht gefunden werden. Die Phosphatclearance war in beiden Gruppen vergleichbar (ns) (Tabelle 14). Die Chloridclearance war in Gruppe A deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe, auch wenn dieser Unterschied nicht signifikant war (ns) (Tabelle 14). Dies korrellierte mit signifikant höheren Serumchloridspiegeln in Gruppe A ($p < 0,05$) (Tabelle 15). Somit konnte in Gruppe A eine hyperchlorämische hyperkaliämische metabolische Azidose nachgewiesen werden. Ursächlich konnte eine verminderte renale Chloridclearance bestätigt werden.

	Gruppe A	Gruppe B	p
C_{K^+} (ml/min)	**19 ± 15**	**11 ± 6**	**ns**
C_{PO4^-} (ml/min)	**40 ± 15**	**36 ± 27**	**ns**
C_{Cl^-} (ml/min)	**1,1 ± 0,6**	**2,1 ± 2,5**	**ns (0,07)**

Tabelle 14: Vergleich der Clearances (C) in ml/min für K^+ (Kalium), PO_4^- (Phosphat) und Cl^- (Chlorid) in Gruppe A (Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose) und Gruppe B (Kontrollgruppe) in ml/min. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. ns: nicht signifikant.

	Gruppe A	Gruppe B	p
K^+ in mmol/l	**4,6 ± 0,4**	**4,0 ± 0,2**	**< 0,05**
Cl^- in mmol/l	**113 ± 4**	**109 ± 3**	**< 0,05**

Tabelle 15: Vergleich der Serumwerte für Kalium (K^+) in mmol/l und Chlorid (Cl^-) in mmol/l in Gruppe A (Hyperkaliämie und/oder metabolische Azidose) und Gruppe B (Kontrollgruppe). Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. p: Signifikanzniveau. ns: nicht signifikant.

Die tubuläre Reabsorption für Kalium war in beiden Gruppen vergleichbar (ns) (siehe Tabelle 16), gleiches galt für die tubuläre Phosphatreabsorption (ns) (Tabelle 16). Die tubuläre Chloridreabsorption

war in Gruppe A im Vergleich zur Kontrollgruppe tendenziell vermindert (ns) (Tabelle 16).

	Gruppe A	Gruppe B	p
T_{K^+} (mmol/min)	**0,2 ± 0,1**	**0,2 ± 0,1**	**ns**
T_{PO4^-} (mmol/min)	**0,2 ± 0,3**	**0,3 ± 0,4**	**ns**
T_{Cl^-} (mmol/min)	**6,8 ± 2,7**	**8,0 ± 3,3**	**ns**

Tabelle 16: Vergleich der tubulären Reabsorption (T) in mmol/l für K^+ (Kalium), PO_4^- (Phosphat) und Cl^- (Chlorid) in Gruppe A (Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose) und Gruppe B (Kontrollgruppe). Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. ns: nicht signifikant.

In bezug auf die fraktionelle Reabsorption von Kalium, Phosphat und Chlorid ergaben sich im Vergleich beider Gruppen keine Unterschiede (ns) (Tabelle 17).

	Gruppe A	Gruppe B	p
T_{K^+}/GFR (µmol/ml)	**0,3 ± 0,09**	**0,3 ± 0,04**	**ns**
T_{PO4^-}/GFR (µmol/ml)	**0,2 ± 0,5**	**0,4 ± 0,3**	**ns**
T_{Cl^-}/GFR (µmol/ml)	**11,0 ± 3,5**	**10,7 ± 4,3**	**ns**

Tabelle 17: Vergleich der fraktionellen Reabsorption (T/GFR) in µmol/ml für K^+ (Kalium), PO_4^- (Phosphat) und Cl^- (Chlorid) in Gruppe A (Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose) und Gruppe B (Kontrollgruppe). Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. ns: nicht signifikant.

Parallel zur bereits weiter oben beschriebenen Kaliumclearance, waren auch die fraktionelle Kaliumclearance und die fraktionelle Kaliumexkretion in Gruppe A im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht ($p < 0.05$) (Tabelle 18 und 19). Die fraktionelle Clearance von Phosphat und die fraktionelle Phosphatexkretion waren in Gruppe A ebenfalls tendenziell höher als in Gruppe B (ns) (Tabelle 18 und 19). Für die fraktionelle

Chloridclearance wurden für Gruppe A tendenziell geringere Werte als für die Kontrollgruppe berechnet (ns) (Tabelle 18), gleiches galt für die fraktionelle Chloridexkretion (ns) (Tabelle 19).

	Gruppe A	Gruppe B	p
FC_{K^+} (%)	**32 ± 20**	**17 ± 10**	**< 0,05**
FC_{PO4^-} (%)	**73 ± 38**	**49 ± 32**	**ns**
FC_{Cl^-} (%)	**1,9 ± 1,1**	**2,9 ± 3,5**	**ns**

Tabelle 18: Vergleich der fraktionellen Clearance (FC) in % für K^+ (Kalium), PO_4^- (Phosphat) und Cl^- (Chlorid) in Gruppe A (Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose) und Gruppe B (Kontrollgruppe). Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. p: Signifikanzniveau. ns: nicht signifikant.

	Gruppe A	Gruppe B	p
FEX_{K^+} (%)	**14 ± 6**	**11 ± 7**	**< 0,05**
FEX_{PO4^-} (%)	**37 ± 18**	**28 ± 11**	**ns**
FEX_{Cl^-} (%)	**1,1 ± 0,6**	**1,5 ± 1,2**	**ns**

Tabelle 19: Vergleich der fraktionellen Exkretion (FEX) in % für K^+ (Kalium), PO_4^- (Phosphat) und Cl^- (Chlorid) in Gruppe A (Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose) und Gruppe B (Kontrollgruppe). Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. p: Signifikanzniveau. ns: nicht signifikant.

Zusammenfassend konnte im Vergleich beider Gruppen in Gruppe A eine signifikant höhere Serumchloridkonzentration nachgewiesen werden ($p < 0,05$) (Tabelle 20). Dies sprach für das Vorliegen einer hyperchlorämischen hyperkaliämischen metabolischen Azidose, basierend auf einer teilweise deutlichen, wenn auch nicht signifikant reduzierten renalen Chloridclearance (ns) (Tabelle 20). Desweiteren fiel eine teilweise signifikant erhöhte Kaliumclearance in Gruppe A bei bestehender signifikanter Hyperkaliämie auf. Eine Erklärung hierfür konnte in der vorliegenden Studie nicht gefunden werden.

	Gruppe A	Gruppe B	p
Cl^- in mmol/l	**113 ± 4**	**109 ± 3**	**< 0,05**
C_{Cl^-} in ml/min	**1,1 ± 0,6**	**2,1 ± 2,5**	**ns (0,07)**
T_{Cl^-} in mmol/min	**6,8 ± 2,7**	**8,0 ± 3,3**	**ns**
T_{Cl^-}/GFR in µmol/ml	**11,0 ± 3,5**	**10,7 ± 4,3**	**ns**
FC_{Cl^-} in %	**1,9 ± 1,1**	**2,9 ± 3,5**	**ns**
FEX_{Cl^-} in %	**1,1 ± 0,6**	**1,5 ± 1,2**	**ns**

Tabelle 20: Vergleich der Patienten aus Gruppe A (Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose) und der Kontrollgruppe (Gruppe B) bezüglich der Serumchloridkonzentration in mmol/l, der Clearance (C) in ml/min, der tubulären Reabsorption (T) in mmol/l, der fraktionellen Reabsorption (T/GFR) in µmol/ml, der fraktionellen Clearance (FC) in % und der fraktionellen Exkretion (FEX) in % für Cl^- (Chlorid). Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. p: Signifikanzniveau. ns: nicht signifikant.

Vergleich der Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit verminderter Plasmareninaktivität mit Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose ohne eingeschränkte Plasmareninaktivität

Die Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose wurden in einer Subgruppenanalyse erneut in eine Gruppe mit verminderter Plasmareninaktivität und eine Gruppe ohne eingeschränkte Plasmareninaktivtät unterteilt und hinsichtlich der Clearancefunktionen untersucht (Tabelle 21- 23). Hier fanden sich bezüglich der Clearance von Kalium keine signifikanten Unterschiede (ns). Auch für die Phosphatclearance konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden (ns). Im Vergleich der beiden Subgruppen konnten ebenfalls keine Auffälligkeiten bezüglich der Chloridclearance festgestellt werden (ns).

	Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit PRA⇓	Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose ohne PRA⇓	p
Patienten (n)	**4**	**7**	
C_{K^+} (ml/min)	**19 ± 20**	**20 ± 14**	**ns**
T_{K^+} (mmol/min)	**0,2 ± 0,1**	**0,3 ± 0,1**	**ns**
T_{K^+}/GFR (µmol/ml)	**0,3 ± 0,1**	**0,3 ± 0,1**	**ns**
FC_{K^+} (%)	**33 ± 22**	**32 ± 22**	**ns**
FEX_{K^+} (%)	**14 ± 5**	**15 ± 6**	**ns**

Tabelle 21: Vergleich der Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit verminderter Plasmareninaktivität (PRA⇓) mit Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose ohne Veränderung der Plasmareninaktivität bezüglich der Clearances (C) in ml/min, der tubulären Reabsorption (T) in mmol/l, der fraktionellen Reabsorption (T/GFR) in µmol/ml, der fraktionellen Clearance (FC) in % und der fraktionellen Exkretion (FEX) in % für K^+ (Kalium). Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. ns: nicht signifikant.

	Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit PRA⇓	Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose ohne PRA⇓	p
Patienten (n)	**4**	**7**	
C_{PO4^-} (ml/min)	**41 ± 20**	**40 ± 13**	**ns**
T_{PO4^-} (mmol/min)	**0,2 ± 0,1**	**0,3 ± 0,3**	**ns**
T_{PO4^-}/GFR (µmol/ml)	**0,5 ± 0,2**	**0,4 ± 0,3**	**ns**
FC_{PO4^-} (%)	**87 ± 53**	**66 ± 27**	**ns**
FEX_{PO4^-} (%)	**40 ± 25**	**36 ± 16**	**ns**

Tabelle 22: Vergleich der Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit verminderter Plasmareninaktivtät (PRA⇓) mit Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose ohne Veränderung im der Plasmareninaktivität bezüglich der Clearances (C) in ml/min, der tubulären Reabsorption (T) in mmol/l, der fraktionellen Reabsorption (T/GFR) in µmol/ml, der fraktionellen Clearance (FC) in % und der fraktionellen Exkretion (FEX) in % für PO_4^- (Phosphat). Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. ns: nicht signifikant.

	Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit PRA⇓	Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose ohne PRA⇓	p
Patienten (n)	**4**	**7**	
C_{Cl^-} (ml/min)	**1,3 ± 0,9**	**1,0 ± 0,5**	**ns**
T_{Cl^-} (mmol/min)	**5,3 ± 1,9**	**7,6 ± 2,9**	**ns**
T_{Cl^-}/GFR (µmol/ml)	**11,0 ± 0,4**	**11,0 ± 0,4**	**ns**
FC_{Cl^-} (%)	**2,6 ± 1,0**	**1,5 ± 1,0**	**ns**
FEX_{Cl^-} (%)	**1,8 ± 0,4**	**1,0 ± 0,8**	**ns**

Tabelle 23: Vergleich der Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose mit verminderter Plasmareninaktivität (PRA⇓) mit Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose ohne Veränderung der Plasmareninaktivität bezüglich der Clearances (C) in ml/min, der tubulären Reabsorption (T) in mmol/l, der fraktionellen Reabsorption (T/GFR) in µmol/ml, der fraktionellen Clearance (FC) in % und der fraktionellen Exkretion (FEX) in % für Cl^- (Chlorid). Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. ns: nicht signifikant.

4.5.2. Nettosäureausscheidung

Die titrierbare Azidität war bei den Patienten der Gruppe A (Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose) tendenziell niedriger als bei den Patienten der Kontrollgruppe (Gruppe B). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (ns) (Tabelle 24). Auch die Ammoniumbestimmung ergab keinen signifikanten Unterschied (ns) (Tabelle 24). Rechnerisch konnte die Nettosäureausscheidung ermittelt werden. Hier konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (ns) (Tabelle 24).

	Gruppe A	Gruppe B	p
TA in mmol/l	**18 ± 16**	**21 ± 14**	**ns**
NH_4^- in mmol/l	**34 ± 19**	**31 ± 10**	**ns**
NAE in mmol/l	**52 ± 24**	**52 ± 20**	**ns**

Tabelle 24: Vergleich der Patienten aus Gruppe A (Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose) und Gruppe B (Kontrollgruppe) bezüglich der titrierbaren Azidität (TA) in mmol/l, der Ammoniumkonzentration (NH_4^-) in mmol/l und der Nettosäureausscheidung (NAE = net acid excretion)) in mmol/l. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. ns: nicht signifikant.

Vergleich der Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit verminderter Plasmareninaktivtät mit Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose ohne eingeschränkte Plasmareninaktivität

Auch bezüglich der Nettosäureausscheidung wurden die Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose in einer Subgruppenanalyse untersucht. Eine Gruppe bestand wiederum aus Patienten mit einer reduzierten Plasmareninaktivität, die andere beinhaltete Patienten mit normaler Plasmareninaktivtät. Die titrierbare Azidität war in der Gruppe mit eingeschränkter Plasmareninaktivität im Vergleich zu der Gruppe ohne reduzierte Plasmareninaktivität deutlich erhöht, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant (ns) (Tabelle 25). Im Gegensatz dazu war die Ammoniumkonzentration tendenziell vermindert (ns) (Tabelle 25). Die Nettosäureausscheidung war in beiden Gruppen vergleichbar (ns) (Tabelle 25). Die tendenziell verminderte Ammoniumkonzentration bei den Patienten mit eingeschränkter Plasmareninaktivität sprachen für das Vorliegen einer hyperkaliämischen distal renal tubulären Azidose (RTA IV). Weitere Untersuchungen zur Funktion des distalen Tubulus wurden durchgeführt und in den folgenden Abschnitten beschrieben.

	Patienten mit Hyperkaliämie Und/ oder metabolischer Azidose mit PRA⇓	Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose ohne PRA⇓	p
Patienten (n)	**4**	**7**	
TA in mmol/l	**27 ± 21**	**13 ± 11**	**ns**
NH_4^- in mmol/l	**25 ± 10**	**40 ± 21**	**ns**
NAE in mmol/l	**51 ± 29**	**53 ± 23**	**ns**

Tabelle 25: Vergleich der Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit verminderter Plasmareninaktivtät (PRA⇓) mit Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose ohne eingeschränkte Plasmareninaktivität bezüglich der titrierbaren Azidität (TA) in mmol/l, der Ammoniumkonzentration (NH_4^-) in mmol/l und der Nettosäureausscheidung (NAE = net acid excretion)) in mmol/l. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. ns: nicht signifikant.

4.5.3. Urin- pH

Zur weiteren Untersuchung der Funktion des distalen Tubulus wurde bei allen Patienten der Urin- pH im Spontanurin bestimmt (Tabelle 26). Die Patienten, die ihren Urin-pH spontan nicht unter einen Wert < 5,5 ansäuern konnten, wurden einer Belastungsuntersuchung zugeführt (Kapitel 4.5.4.). Dies war bei drei Patienten der Gruppe A und fünf Patienten der Gruppe B der Fall.

Urin- pH (Spontanurin)													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	X ± SD	p
A	5,3	**5,7**	5,3	5,3	5,2	**6,2**	5,3	5,4	5,4	5,4	**6,1**	**5,5 ± 0,3**	ns
B	**6,4**	**6,6**	5,4	**7,0**	**6,1**	5,1	**5,7**	5,2	5,5	5,3	5,0	**5,8 ± 0,7**	

Tabelle 26: Vergleich des Urin- pH in Gruppe A und Gruppe B. Darstellung von Einzelwerten, sowie von Mittelwert und Standardabweichung. Fett gedruckt sind Patienten mit einem Urin- pH > 5,5. ns: nicht signifikant.

4.5.4. Belastungsuntersuchungen

Mit Hilfe der Natriumsulfat- und der Ammoniumchlorid-Belastungsuntersuchung wurde die Funktion des distalen Tubulus untersucht. Wie bereits oben beschrieben, wurde diese Untersuchung bei den Patienten durchgeführt, die den Urin- pH spontan nicht unter einen Wert ≤ 5,5 absenken konnten. Dies traf bei drei Patienten der Gruppe A und fünf Patienten der Gruppe B zu. Nach der Ammoniumchloridbelastung zeigten alle untersuchten Patienten einen Urin- pH ≤ 5,5 (Tabelle 27). Im Anschluß an die Natriumsulfatbelastung lag der Urin- pH bei einem Patienten bei 5,9 (Tabelle 28). Allerdings konnte auch er den Urin- pH nach der Ammoniumchloridbelastung adäquat abzusenken.

	Urin- pH nach Ammoniumchloridbelastung	**X ± SD**	**p**
A	5,1	**5,3 ± 0,1**	**ns**
	5,4		
	5,3		
B	5,5	**5,4 ± 0,2**	
	5,5		
	5,1		
	5,5		
	5,3		

Tabelle 27: Darstellung des Urin- pH nach der Ammoniumchloridbelastung in Gruppe A und Gruppe B. Gezeigt werden Einzelwerte, sowie Mittelwert und Standardabweichung. ns: nicht signifikant.

	Urin- pH nach Natriumsulfatbelastung	X ± SD	p
A	5,2	**5,4 ± 0,4**	**ns**
	5,9		
	5,2		
B	5,0	**5,0 ± 0,1**	
	4,9		
	5,0		
	5,1		
	5,3		

Tabelle 28: Darstellung des Urin- pH nach der Natriumsulfatbelastung in Gruppe A und Gruppe B. Gezeigt werden Einzelwerte, sowie Mittelwert und Standardabweichung. ns: nicht signifikant.

Das Ergebnis der Belastungsuntersuchung läßt bei dem Patienten aus Gruppe A, der seinen Urin- pH nach der Natriumsulfatbelastung nicht unter einen Wert ≤ 5,5 absenken konnte, das Vorliegen einer inkompletten distal tubulären Azidose (RTA I) vermuten. Dieses Ergebnis ist jedoch nur eingeschränkt aussagekräftig, da dieser Patient nach der Ammoniumchloridbelastung seinen Urin ausreichend ansäuern konnte.
Alle anderen Patienten konnten ihren Urin nach den Belastungsuntersuchungen unter einen Wert ≤ 5,5 ansäuern. Bei diesen Patienten konnte aufgrund der Belastungsuntersuchungen keine Störung des distalen Tubulus nachgewiesen werden.

4.5.5. Untersuchung des proximalen Tubulus

Das Serumphosphat betrug 1,0 ± 0,3 mmol/l in Gruppe A und 0,8 ± 0,3 mmol/l in der Kontrollgruppe (ns)(Tabelle 29). Die Phosphatclearance (C_{PO4^-}) unterschied sich im Vergleich beider Gruppen nicht signifikant voneinander. Auch die Phosphatreabsorption (T_{PO4}/GFR), als sensibelster Parameter für eine Störung des Phosphattransportsystems, ergab keinen

Unterschied (ns) (Tabelle 29). Somit konnte keine Störung des proximalen Tubulus im Vergleich beider Gruppen nachgewiesen werden.

	A	B	p
PO_4^- (mmol/l)	**1,0 ± 0,3**	**0,8 ± 0,3**	**ns**
C_{PO4}^- (ml/min)	**40 ± 15**	**36 ± 27**	**ns**
T_{PO4}^-/GFR (µmol/ml)	**0,2 ± 0,5**	**0,4 ± 0,3**	**ns**

Tabelle 29: Vergleich der Patienten aus Gruppe A und Gruppe B bezüglich des Serumphosphats (PO_4^-) in mmol/l, der Phosphatclearance (C_{PO4}^-) in ml/min und der fraktionellen Phosphatreabsorption (T_{PO4}^-/GFR) in µmol/ml. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. ns: nicht signifikant.

Vergleich der Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit verminderter Plasmareninaktivität mit Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose ohne eingeschränkte Plasmareninaktivität

Die Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit eingeschränkter Plasmareninaktivität wurden mit den Patienten ohne verminderte Plasmareninaktivität bezüglich der Funktion des proximalen Tubulus verglichen. Auch hier ergab sich kein Hinweis auf das Vorhandensein einer Phosphattransportstörung (ns) (Tabelle 30).

	Patienten mit Hyperkaliämie Und/ oder metabolischer Azidose mit PRA⇓	Patienten mit Hyperkaliämie Und/ oder metabolischer Azidose ohne PRA⇓	p
Patienten (n)	**4**	**7**	
PO_4^- (mmol/l)	**0,9 ± 0,2**	**1,0 ± 0,3**	**ns**
C_{PO4}^- (ml/min)	**41 ± 20**	**40 ± 13**	**ns**
T_{PO4}^-/GFR (µmol/ml)	**0,5 ± 0,2**	**0,4 ± 0,3**	**ns**

Tabelle 30: Vergleich der Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit verminderter Plasmareninaktivität (PRA⇓) mit Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose ohne eingeschränkte Plasmareninaktivität bezüglich der Serumphosphatkonzentration (PO_4^-) in mmol/l, der Phosphatclearance (C_{PO4}^-) in ml/min und der fraktionellen Phosphatreabsorption (T_{PO4}^-/GFR) in µmol/ml. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. ns: nicht signifikant.

4.6. ACE-Genpolymorphismus

Die Auswertung der Elektrophorese ergab in Gruppe A einmal den Genotyp DD, der Genotyp DI kam achtmal vor und der Genotyp II war zweimal vertreten (Abbildung 5 und Tabelle 31). In Gruppe B waren der Genotyp DD zweimal, der Genotyp DI sechsmal und der Genotyp II dreimal vorhanden (Abbildung 6 und Tabelle 31). Die Gruppen unterschieden sich bezüglich der Häufigkeit des Auftretens unterschiedlicher Genotypen nicht voneinander (ns).

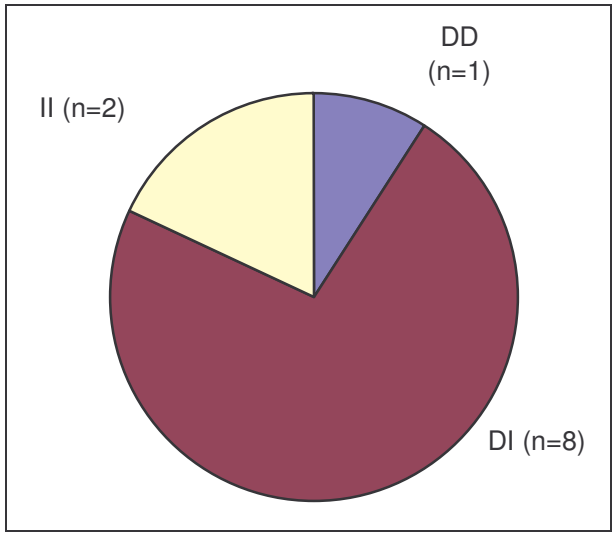

Abbildung 5: Darstellung der Allele des ACE- Genpolymorphismus für Gruppe A (Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose). DD: n = 1, DI: n = 8, II: n = 2. n: Anzahl an Patienten.

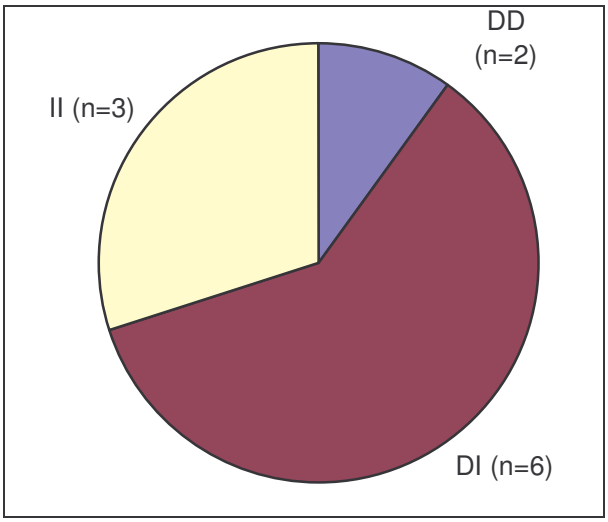

Abbildung 6: Darstellung der Allele des ACE- Genpolymorphismus für Gruppe B (Kontrollgruppe). DD: n = 2, DI: n = 6, II: n = 3. n: Anzahl an Patienten.

	Gruppe A	**Gruppe B**	**p**
DI (n)	8	6	ns
DD (n)	1	2	ns
II (n)	2	3	ns

Tabelle 31: Darstellung der Allele des ACE- Genpolymorphismus für Gruppe A (Hyperkaliämie und metabolische Azidose) und Gruppe B (Kontrollgruppe). n: Anzahl Patienten. ns: nicht signifikant.

Vergleich der Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose und DD- Genotyp und Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose ohne DD- Genotyp

Da der DD- Genotyp für Abstoßungsreaktionen verantwortlich gemacht wurde, wurde untersucht, ob die Patienten mit DD- Genotyp im Vergleich zu Patienten ohne DD- Genotyp Auffälligkeiten zeigten. Nur ein Patient mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose wies den DD- Genotyp auf. Dieser wurde mit den Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose, die den Genotyp DI oder II hatten verglichen (Tabelle 32). Auffällig war bei dem Patienten mit DD- Genotyp ein tendenziell verminderter Cyclosporin A- Spiegel sowie eine ebenfalls im Vergleich zur Kontrollgruppe tendenziell niedrigere ACE- Konzentration. Bezüglich der endogenen Kreatinin- Clearance konnte kein Unterschied festgestellt werden. Allerdings konnte aufgrund der Tatsache, daß die Untersuchungsgruppe aus nur einem Patienten bestand, keine statistische Auswertung durchgeführt werden, so daß diesem Ergebnis keine große Aussagekraft zugeschrieben werden kann.

	Patient mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose und DD- Genotyp	Patienten mit Hyperkaliämie Und/ oder Metabolischer Azidose und DI- bzw. II- Genotyp
Patienten (n)	**1**	**10**
CsA in ng/ml	**131**	**165 ± 56**
ECC_{korr} in ml/min	**64**	**61 ± 27**
ACE in U/l	**67**	**83 ± 56**

Tabelle 32: Vergleich des Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit DD- Genotyp mit Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit DI- oder II- Genotyp bezüglich des Cyclosporin A- Spiegels (CsA) in ng/ml, der endogenen Kreatinin-Clearance (ECC_{korr}) in ml/min und der ACE- (Angiotensin- converting-enzyme-) Konzentration in U/l. n: Anzahl der Patienten.

Vergleich der Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit verminderter Plasmareninaktivität mit Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose ohne eingeschränkte Plasmareninaktivität

Es sollte untersucht werden, ob die Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose und einer verminderten Plasmareninaktivtät im Vergleich zu den Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose ohne eingeschränkte Plasmareninaktivität gehäuft den DD-Genotyp aufwiesen (Tabelle 33). Da jedoch in dieser Studie alle Patienten mit einer eingeschränkten Plasmareninaktivität den Genotyp DI aufwiesen, konnte hierzu keine Auswertung durchgeführt werden. Es konnte jedoch die Aussage getroffen werden, daß in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines DD- Genotyps und einer eingeschränkten Plasmareninaktivität bestand.

	Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit PRA⇓	**Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose ohne PRA⇓**
DI (n)	4	4
DD (n)	-	1
II (n)	-	2

Tabelle 33: Darstellung der Allele des ACE- Genpolymorphismus für die Patienten mit Hyperkaliämie und metabolische Azidose und verminderter Plasmareninaktivität (PRA⇓) und für die Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose ohne eingeschränkte Plasmareninaktivität. n: Anzahl Patienten. ns: nicht signifikant.

4.7. Vergleich der Patienten mit Hypoaldosteronismus (Gruppe C) versus Patienten mit normwertigen Aldosteronkonzentrationen (Gruppe D)

Die Aufteilung der Patienten hinsichtlich des Kaliumspiegels in Gruppe A (Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose) und Gruppe B (Kontrollgruppe, Patienten mit Normokaliämie und normwertigem Bicarbonat) führte nicht zu eindeutigen Ergebnissen. Daher mußte in Erwägung gezogen werden, daß ein unspezifisches Unterscheidungsmerkmal gewählt worden war. Daher wurden die Patienten in einer weiteren Analyse hinsichtlich der Aldosteronkonzentration unterteilt. Gruppe C (n = 8) wurden Patienten mit einem Aldosteronspiegel ≤ 80 pg/ml zugeordnet, Gruppe D (Kontrollgruppe, n = 14) bestand aus Patienten mit Aldosteronwerten > 80 pg/ml. Bezüglich dieses Kriteriums unterschieden sich beide Gruppen signifikant voneinander ($p < 0,05$) (Tabelle 34). Die Plasmareninaktivität war in Gruppe C im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant vermindert ($p < 0.05$) (Tabelle 34). Bezüglich des ACE (Angiotensin- converting- enzyme) konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden (ns) (Tabelle 34). Insgesamt zeigten die Patienten der Gruppe C eine tendenziell reduzierte Aktivität im Renin- Angiotensin- Aldosteron- System (RAAS).

	Gruppe C	Gruppe D	p
Aldo in pg/ml	**56 ± 16**	**183 ± 116**	**< 0,05**
PRA in ng/ml*h	**1,9 ± 2,3**	**3,6 ± 4,2**	**< 0,05**
ACE in U/l	**89 ± 20**	**94 ± 41**	**ns**

Tabelle 34: Vergleich der Patienten der Gruppe C (Aldosteron ≤ 80 pg/ml) und Gruppe D (Aldosteron > 80 pg/ml) bezüglich des Aldosteronspiegels (Aldo) in pg/ml, der Plasmareninaktivität (PRA) in ng/ml*h und des ACE (Angiotensin- converting- enzyme) in U/l. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. p: Signifikanzniveau. ns: nicht signifikant.

Der Serumkaliumspiegel unterschied sich in Gruppe C und D nicht signifikant voneinander (ns) (Tabelle 35). Die Bicarbonatkonzentration war in Gruppe C tendenziell vermindert (ns) (Tabelle 35). Der durchschnittliche Bicarbonatwert von 19,2 mmol/l sprach für das Vorliegen einer metabolischen Azidose. Das Serumchlorid war in Gruppe C tendenziell

erhöht (ns) (Tabelle 35). Somit konnte bei den Patienten mit verminderter Aldosteronkonzentration das Vorliegen einer hyperchlorämischen normokaliämischen metabolischen Azidose in Erwägung gezogen werden.

	Gruppe C	Gruppe D	p
K^+ in mmol/l	**4,4 ± 0,5**	**4,3 ± 0,4**	**ns**
HCO_{3^-} in mmol/l	**19,2 ± 3,8**	**21,4 ± 2,4**	**ns**
Cl^- in mmol/l	**113 ± 4**	**110 ± 4**	**ns**

Tabelle 35: Vergleich der Patienten der Gruppe C (Aldosteron ≤ 80 pg/ml) und Gruppe D (Aldosteron > 80 pg/ml) bezüglich des Serumkaliums in mmol/l, der Bicarbonatkonzentration in mmol/l und des Serumchlorids in mmol/l. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. ns: nicht signifikant.

Bezüglich des Cyclosporin A- Spiegels wurde kein signifikanter Unterschied gefunden (ns) (Tabelle 36). Es war kein Anhalt für eine dosisabhängige direkte toxische Schädigung durch das Cyclosporin A gegeben. Die endogene Kreatinin- Clearance lag in Gruppe C tendenziell höher als in der Kontrollgruppe (ns) (Tabelle 36).

	Gruppe C	Gruppe D	p
CsA in ng/ml	**158 ± 48**	**164 ± 48**	**ns**
ECC_{korr} in ml/min	**73 ± 28**	**65 ± 27**	**ns**

Tabelle 36: Vergleich der Patienten der Gruppe C (Aldosteron ≤ 80 pg/ml) und Gruppe D (Aldosteron > 80 pg/ml) bezüglich des CsA (Cyclosporin A)-Spiegels in ng/ml und der endogenen Kreatinin- Clearance (ECC_{korr}) in ml/min. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. ns: nicht signifikant.

Die Kaliumclearance war in Gruppe C im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant vermindert ($p < 0,05$) (Tabelle 37). Gleiches galt für die fraktionelle Clearance und für die fraktionelle Exkretion von Kalium ($p <$

0,05) (Tabelle 37). Die fraktionelle Kaliumreabsorption war in Gruppe C signifikant erhöht ($p < 0,05$) (Tabelle 37). Diese Ergebnisse standen im Gegensatz zu den normalen Serumkaliumwerten. Die Untersuchung der Clearancefunktion von Chlorid ergab keine signifikanten Unterschiede (ns) (Tabelle 38).

	Gruppe C	Gruppe D	p
C_{K^+} (ml/min)	**10 ± 5**	**19 ± 14**	**< 0,05**
T_{K^+} (mmol/min)	**0,3 ± 0,1**	**0,2 ± 0,2**	**ns**
T_{K^+}/GFR (µmol/ml)	**0,4 ± 0,1**	**0,3 ± 0,1**	**< 0,05**
FC_{K^+} (%)	**15 ± 7**	**30 ± 19**	**< 0,05**
FEX_{K^+} (%)	**9 ± 4**	**14 ± 7**	**< 0,05**

Tabelle 37: Vergleich der Patienten aus Gruppe C (Aldosteron ≤ 80 pg/ml) und Gruppe D (Aldosteron > 80 pg/ml) bezüglich der Clearance (C) in ml/min, der tubulären Reabsorption (T) in mmol/l, der fraktionellen Reabsorption (T/GFR) in µmol/ml, der fraktionellen Clearance (FC) in % und der fraktionellen Exkretion (FEX) in % für K^+ (Kalium). Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. p: Signifikanzniveau. ns: nicht signifikant.

	Gruppe C	Gruppe D	p
C_{Cl^-} (ml/min)	**2,3 ± 2,9**	**1,2 ± 0,8**	**ns**
T_{Cl^-} (mmol/min)	**8 ± 3**	**7 ± 3**	**ns**
T_{Cl^-}/GFR (µmol/ml)	**11 ± 0.4**	**10.7 ± 0.4**	**ns**
FC_{Cl^-} (%)	**2,0 ± 0,6**	**2,0 ± 1,4**	**ns**
FEX_{Cl^-} (%)	**1,5 ± 0,7**	**1,2 ± 1,1**	**ns**

Tabelle 38: Vergleich der Patienten aus Gruppe C (Aldosteron ≤ 80 pg/ml) und Gruppe D (Aldosteron > 80 pg/ml) bezüglich der Clearance (C) in ml/min, der tubulären Reabsorption (T) in mmol/l, der fraktionellen Reabsorption (T/GFR) in µmol/ml, der fraktionellen Clearance (FC) in % und der fraktionellen Exkretion (FEX) in % für Cl^- (Chlorid). Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. ns: nicht signifikant.

Der pH im Spontanurin war in Gruppe C und D vergleichbar (ns) (Tabelle 39). Die titrierbare Azidität war in Gruppe C im Vergleich zur Kontrollgruppe tendenziell vermindert, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant (ns) (Tabelle 39). Gleiches galt für die Ammoniumkonzentration (ns) und die Nettosäureausscheidung (ns) (Tabelle 39).

	Gruppe C	Gruppe D	p
pH Urin	**5,6 ± 0,6**	**5,6 ± 0,5**	**ns**
TA in mmol/l	**27 ± 21**	**13 ± 11**	**ns**
NH_4^- in mmol/l	**25 ± 10**	**40 ± 21**	**ns**
NAE in mmol/l	**51 ± 29**	**53 ± 23**	**ns**

Tabelle 39: Vergleich der Patienten aus Gruppe C (Aldosteron ≤ 80 pg/ml) und Gruppe D (Aldosteron < 80pg/ml) bezüglich des pH im Spontanurin, der titrierbaren Azidität (TA) in mmol/l, der Ammoniumkonzentration (NH_4^-) in mmol/l und der Nettosäureausscheidung (NAE = net acid excretion) in mmol/l. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. ns: nicht signifikant.

Vergleich der Patienten mit Hypoaldosteronämie und Hyperkaliämie mit Patienten mit Hypoaldosteronämie und Normokaliämie

Es wurde untersucht, ob das gemeinsame Auftreten eines Hypoaldosteronismus und einer Hyperkaliämie ein entscheidendes Kriterium darstellte. Die Patienten der Gruppe C wurden in eine Subgruppe mit erhöhten Serumkaliumspiegeln ($K^+ \geq 5{,}0$ mmol/l) (n = 2) und eine Gruppe mit Normokaliämie ($K^+ < 5{,}0$ mmol/l) (n = 6) unterteilt (siehe Tabelle 40). Auffällig war eine tendenziell verminderte endogene Kreatinin- Clearance (ns), sowie eine tendenziell reduzierte Nettosäureausscheidung (ns) bei den Patienten mit erniedrigter Aldosteronkonzentration und Hyperkaliämie (Tabelle 40).

	Patienten mit Hypoaldosteronämie mit $K^+\Uparrow$	Patienten mit Hypoaldosteronämie ohne $K^+\Uparrow$	p
Patienten (n)	**2**	**6**	
HCO_3^- in mmol/l	**19,6 ± 1,6**	**19,0 ± 4,5**	**ns**
CsA in ng/ml	**153 ± 25**	**160 ± 55**	**ns**
ECC_{korr} in ml/min	**55 ± 27**	**79 ± 28**	**ns**
NAE in mmol/l	**33 ± 28**	**53 ± 22**	**ns**
$FEX_{K}+$ in %	**13 ± 5**	**8 ± 3**	**ns**

Tabelle 40: Vergleich der Patienten mit Hypoaldosteronämie (Aldosteron ≤ 80 pg/ml) mit Hyperkaliämie ($K^+\Uparrow$) und mit normalen Serumkaliumspiegeln bezüglich des Bicarbonat (HCO_3^-) in mmol/l, des Cyclosporin A (CsA)- Spiegels in ng/ml, der endogenen Kreatinin-Clearance (ECC_{korr}) in ml/min, der Nettosäureausscheidung (NAE = net acid excretion) in mmol/l und der fraktionellen Kaliumclearance (FEX_K+) in %. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. n: Anzahl der Patienten. ns: nicht signifikant.

Vergleich der Patienten mit Hypoaldosteronämie und verminderter Bicarbonatkonzentration mit Patienten mit Hypoaldosteronämie und normaler Bicarbonatkonzentration

In einer weiteren Subgruppenanalyse wurden die Patienten der Gruppe C (Aldosteron ≤ 80 pg/ml) hinsichtlich der Bicarbonatkonzentration unterteilt. Die eine Gruppe bestand aus Patienten mit verminderter Bicarbonatkonzentration (HCO_3^- ≤ 20mmol/l) (n = 3), die andere Gruppe hatten eine normale Bicarbonatkonzentration (n = 5). Die Serumkaliumkonzentration lag in der ersten Gruppe tendenziell höher (ns) (Tabelle 41). Die Serumchloridspiegel waren ebenfalls tendenziell erhöht (ns) (Tabelle 41), so daß von einer hyperchlorämischen metabolischen Azidose gesprochen werden konnte. Somit ließ sich ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Hypoaldosteronämie, einer metabolischen Azidose, gemessen an einer verminderten Bicarbonatkonzentration, einer Hyperkaliämie und einer Hyperchloridämie vermuten. In der Gruppe mit metabolischer Azidose waren die Cyclosporin A- Spiegel tendenziell

niedriger (ns) (Tabelle 41). Die erste Gruppe zeigte eine eingeschränkte endogene Kreatinin- Clearance, dieser Unterschied war nicht signifikant (ns) (Tabelle 41). Sowohl die Nettosäureausscheidung als auch die fraktionelle Kaliumexkretion waren vergleichbar (ns) (Tabelle 41).

	Patienten mit Hypoaldosteronämie mit $HCO_3^-\Downarrow$	Patienten mit Hypoaldosteronämie ohne $HCO_3^-\Downarrow$	p
Patienten (n)	**3**	**5**	
K^+ in mmol/l	**4,7 ± 0,5**	**4,2 ± 0,5**	**ns**
Cl^- in mmol/l	**115 ± 2**	**111 ± 5**	**ns**
CsA in ng/ml	**124 ± 34**	**179 ± 45**	**ns**
ECC_{korr} in ml/min	**53 ± 19**	**129 ± 86**	**ns (0,09)**
NAE in mmol/l	**57 ± 39**	**43 ± 13**	**ns**
FEX_{K+} in %	**10 ± 1**	**9 ± 5**	**ns**

Tabelle 41: Vergleich der Patienten mit Hypoaldosteronämie (Aldosteron ≤ 80 pg/ml) mit verminderter Bicarbonatkonzentration ($HCO_3^-\Downarrow$) und mit normwertigem Bicarbonat bezüglich des Serumkalium (K^+) in mmol/l, des Serumchlorid (Cl^-) in mmol/l, des Cyclosporin A (CsA)- Spiegels in ng/ml, der endogenen Kreatinin- Clearance (ECC_{korr}) in ml/min, der Nettosäureausscheidung (NAE = net acid excretion) in mmol/l und der fraktionellen Kaliumclearance (FEX_{K+}) in %. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. n: Anzahl der Patienten. ns: nicht signifikant.

Vergleich der Patienten mit Hypoaldosteronämie erhöhter Serumchloridkonzentration mit Patienten mit Hypoaldosteronämie und normalen Serumchloridwerten

Schließlich wurden die Patienten der Gruppe C (Aldosteron ≤ 80 pg/ml) bezüglich der Serumchloridkonzentration unterteilt (Tabelle 42). Der einen Gruppe wurden Patienten mit erhöhter Serumchloridkonzentration ($Cl^- \geq$ 110mmol/l) (n = 5) zugeteilt, die Patienten der anderen Gruppe hatten Chloridwerte im Normbereich (n = 3). Die Serumkaliumkonzentration war

im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht ($p < 0,05$) (Tabelle 42). Die Bicarbonatkonzentration war als Zeichen einer metabolischen Azidose tendenziell vermindert, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (ns) (Tabelle 42). Auch hier konnte ein Zusammenhang zwischen einer Hypoaldosteronämie, einer metabolischen Azidose, einer Hyperchloridämie und einer Hyperkaliämie gezeigt werden. Der Cyclosporin A- Spiegel und die endogene Kreatininclearance waren in beiden Gruppen vergleichbar (ns) (Tabelle 42). Die fraktionelle Kaliumexkretion zeigte keinen Unterschied (ns) (Tabelle 42). Sowohl die Chloridclearance als auch die fraktionelle Chloridexkretion waren in der Gruppe mit erhöhter Serumchloridkonzentration tendenziell reduziert (ns) (Tabelle 42).

	Patienten mit Hypoaldosteronämie mit $Cl^-\Uparrow$	Patienten mit Hypoaldosteronämie ohne $Cl^-\Uparrow$	p
Patienten (n)	**5**	**3**	
K^+ in mmol/l	**4,6 ± 0,5**	**3,9 ± 0,1**	**< 0,05**
HCO_3^- in mmol/l	**17,5 ± 4,0**	**21,9 ± 1,5**	**ns (0,08)**
CsA in ng/ml	**212 ± 151**	**231 ± 170**	**ns**
ECC_{korr} in ml/min	**71 ± 36**	**75 ± 10**	**ns**
NAE in mmol/l	**56 ± 27**	**34 ± 3**	**ns**
$FEX_{K}+$ in %	**10 ± 4**	**8 ± 3**	**ns**
C_{Cl^-} in ml/min	**1,2 ± 0,4**	**4,2 ± 4,5**	**ns (0,07)**
FEX_{Cl^-} in %	**1,4 ± 0,6**	**1,6 ± 1,1**	**ns**

Tabelle 42: Vergleich der Patienten mit Hypoaldosteronämie (Aldosteron ≤ 80 pg/ml) mit Hyperchlorämie ($Cl^-\Uparrow$) und mit normwertigem Serumchlorid bezüglich des Serumkalium (K^+) in mmol/l, der Bicarbonatkonzentration (HCO_3^-) in mmol/l, des Cyclosporin A (CsA)- Spiegels in ng/ml, der endogenen Kreatinin- Clearance (ECC_{korr}) in ml/min, der Nettosäureausscheidung (NAE = net acid excretion) in mmol/l, der fraktionellen Kaliumclearance (FEX_K+) in %, der Chloridclearance (C_{Cl^-}) in ml/min und der fraktionellen Chloridexkretion (FEX_{Cl^-}) in %. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. n: Anzahl der Patienten. ns: nicht signifikant.

4.8. Vergleich der Patienten mit einem Cyclosporin A- Spiegel ≥ 150 ng/ml (Gruppe E) versus Patienten mit einem Cyclosporin A- Spiegel < 150 ng/ml (Gruppe F)

In verschiedenen Studien wurde eine direkte dosisabhängige Tubulusschädigung durch Cyclosporin A nachgewiesen. Dies konnte in der hier vorliegenden Studie bisher nicht bestätigt werden. Die Patienten wurden daher bezüglich des Cyclosporin A- Spiegels aufgeteilt. Gruppe E (n = 13) bestand aus Patienten mit hohem Cyclosporin A- Spiegel (CsA ≥ 150 ng/ml), die Patienten der Gruppe F (n = 9) hatten niedrigere Werte (CsA < 150 ng/ml). In Gruppe E lagen von sieben Patienten Transplantatbiopsien vor. Bei vier Biopsien wurde ein pathologischer Befund nachgewiesen, namentlich zweimal ein tubulotoxischer Cyclosporin A- Schaden und dreimal Zeichen einer chronischen Abstoßungsreaktion. (Tabelle 43). In Gruppe F konnten von sechs Patienten Biopsien ausgewertet werden. Bei drei Patienten ergaben sich Hinweise auf einen tubulotoxischen Cyclosporin A- Schaden, Zeichen einer chronischen Abstoßungsreaktion wurden bei einem Patienten gefunden (Tabelle 43). Somit konnten in beiden Gruppen unabhängig vom Cyclosporin A- Spiegel Hinweise auf einen tubulotoxischen Cyclosporin A- Schaden gefunden werden.

	Gruppe E	Gruppe F
∅ Transplantatbiopsie (n)	**6**	**3**
Transplantatbiopsie (n)	**7**	**6**
Pathologischer Biopsiebefund (n)	**4**	**4**
Tubulotoxischer CsA- Schaden (n)	**2**	**3**
Chronische Abstoßungsreaktion (n)	**3**	**1**

Tabelle 43: Vergleich der Patienten der Gruppe E (Cyclosporin A- Spiegel ≥ 150 ng/ml) und Gruppe F (Cyclosporin A- Spiegel < 150 ng/ml) bezüglich des Vorhandenseins von Transplantatbiopsien, sowie des Nachweises pathologischer Biopsiebefunde. n: Anzahl der Patienten.

Bei den Patienten der Gruppe E konnte kein Hinweis auf das Vorliegen einer metabolischen Azidose gefunden werden. Die Bicarbonatkonzentration war in beiden Gruppen vergleichbar (ns) (Tabelle 44). Auch die Serumkaliumkonzentration unterschied sich im Vergleich beider Gruppen nicht voneinander (ns) (Tabelle 44). Es konnte keine Hyperkaliämie in der Gruppe mit höherem Cyclosporin A- Spiegel gefunden werden. Es lagen ebenfalls keine Unterschiede bezüglich der Serumchloridkonzentration vor (ns) (Tabelle 44).

	Gruppe E	Gruppe F	p
HCO_3^- in mmol/l	**20,6 ± 3,4**	**20,8 ± 2,7**	**ns**
K^+ in mmol/l	**4,3 ± 0,4**	**4,3 ± 0,4**	**ns**
Cl^- in mmol/l	**111 ± 5**	**112 ± 3**	**ns**

Tabelle 44: Vergleich der Patienten der Gruppe E (Cyclosporin A- Spiegel ≥ 150 ng/ml) und Gruppe F (Cyclosporin A- Spiegel < 150 ng/ml) bezüglich der Bicarbonatkonzentration (HCO_3^-) in mmol/l, der Serumkaliumkonzentration (K^+) in mmol/l und der Serumchloridkonzentration (Cl^-) in mmol/l. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. ns: nicht signifikant.

Die Aldosteronkonzentration war in Gruppe E im Vergleich zu Gruppe F tendenziell vermindert (ns) (Tabelle 45). Sowohl die Plasmareninaktivität als auch der ACE (Angiotensin- converting- enzyme)- Spiegel waren in beiden Gruppen vergleichbar (ns) (Tabelle 45). Somit konnte bei den Patienten mit höherem Cyclopsporin A- Spiegel keine eingeschränkte Aktivität im Renin- Angiotensin- Aldosteron- System (RAAS) gefunden werden.

	Gruppe E	Gruppe F	p
PRA in ng/ml*h	**3,2 ± 4,5**	**2,7 ± 2,1**	**ns**
Aldo in pg/ml	**120 ± 68**	**162 ± 155**	**ns**
ACE in U/l	**85 ± 50**	**88 ± 27**	**ns**

Tabelle 45: Vergleich der Patienten der Gruppe E (Cyclosporin A-Spiegel ≥ 150 ng/ml) und Gruppe F (Cyclosporin A- Spiegel < 150 ng/ml) bezüglich der Plasmareninaktivität (PRA) in ng/ml*h, der Aldosteronkonzentration (Aldo) in pg/ml und des ACE (Angiotensin-converting- enzyme)- Spiegels in U/l. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. ns: nicht signifikant.

Die endogene Kreatinin- Clearance (ECC_{korr}) war bei den Patienten mit höheren Cyclosporin A- Spiegeln verglichen mit den Patienten mit niedrigeren Cyclosporin A- Spiegeln tendenziell nicht vermindert (ns) (Tabelle 46). Sowohl die Kaliumclearance als auch die fraktionelle Kaliumexkretion waren in beiden Gruppen vergleichbar (ns) (Tabelle 46). Hinsichtlich der Chloridclearance und der fraktionellen Chloridexkretion konnten ebenfalls keine Unterschiede festgestellt werden (ns) (Tabelle 46).

	Gruppe E	Gruppe F	p
ECC_{korr} in ml/min	**66 ± 27**	**70 ± 28**	**ns**
C_{K^+} in ml/min	**14 ± 11**	**17 ± 14**	**ns**
FEX_{K^+} in %	**11 ± 5**	**14 ± 8**	**ns**
C_{Cl^-} in ml/min	**1,9 ± 2,4**	**1,2 ± 0,7**	**ns**
FEX_{Cl^-} in %	**1,2 ± 0,7**	**1,4 ± 1,3**	**ns**

Tabelle 46: Vergleich der Patienten der Gruppe E (Cyclosporin A- Spiegel ≥ 150 ng/ml) und Gruppe F (Cyclosporin A- Spiegel < 150 ng/ml) bezüglich der endogenen Kreatinin- Clearance (ECC_{korr}) in ml/min, der Kaliumclearance (C_{K^+}) in ml/min, der fraktionellen Kaliumexkretion (FEX_{K^+}) in %, der Chloridclearance (C_{Cl^-}) in ml/min und der fraktionellen Chloridexkretion (FEX_{Cl^-}) in %. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. ns: nicht signifikant.

Die titrierbare Azidität war in Gruppe E verglichen mit Gruppe F vermindert, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant (ns) (Tabelle 47). Für die Ammoniumkonzentration lagen die Werte in Gruppe E tendenziell höher als in der Kontrollgruppe (ns) (Tabelle 47). Es resultierte eine vergleichbare Nettosäureausscheidung für beide Gruppen (ns) (Tabelle 47).

	Gruppe E	Gruppe F	p
TA in mmol/l	**6 ± 14**	**24 ± 15**	**ns**
NH_4^- in mmol/l	**35 ± 16**	**30 ± 12**	**ns**
NAE in mmol/l	**51 ± 20**	**54 ± 25**	**ns**

Tabelle 47: Vergleich der Patienten der Gruppe E (Cyclosporin A- Spiegel ≥ 150 ng/ml) und Gruppe F (Cyclosporin A- Spiegel < 150 ng/ml) bezüglich der titrierbaren Azidität (TA) in mmol/l, der Ammoniumkonzentration (NH_4^-) in mmol/l und der Nettosäureausscheidung (NAE) in mmol/l. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. ns: nicht signifikant.

Vergleich der Patienten mit einem Cyclosporin A- Spiegel ≥ 200 ng/ml (Gruppe E') mit Patienten mit einem Cyclosporin A- Spiegel < 200 ng/ml (Gruppe F')

Anhand der Unterteilung der Patienten in eine Gruppe mit Cyclosporin A-Spiegeln ≥ 150 ng/ml und eine Gruppe mit Cyclosporin A- Spiegeln < 150 ng/ml konnten keine direkten dosisabhängigen Cyclosporin A-Schädigungen nachgewiesen werden. Daher wurden die Patienten im Folgenden in eine Gruppe mit Cyclosporin A- Spiegeln ≥ 200 ng/ml (n = 5) und eine Gruppe mit Cyclosporin A- Spiegeln < 200 ng/ml (n = 17) unterteilt. In der Gruppe mit Cyclosporin A- Spiegeln ≥ 200 ng/ml konnten keine Zeichen einer metabolischen Azidose nachgewiesen werden. Sowohl die Bicarbonatkonzentration als auch die

Serumkaliumkonzentration und die Serumchloridwerte waren in beiden Gruppen vergleichbar (ns) (Tabelle 48). Mit vergleichbaren Aldosteronkonzentrationen in beiden Gruppen konnte keine verminderte Aktivität im Renin- Angiotensin- Aldosteron- System gefunden werden (ns) (Tabelle 48). Die endogene Kreatinin- Clearance war im Vergleich beider Gruppen tendenziell nicht vermindert (ns) (Tabelle 48). Auch die Kaliumclearance und die fraktionelle Kaliumexkretion waren in der Gruppe mit Cyclosporin A- Spiegeln ≥ 200 ng/ml allenfalls leichtgradig vermindert (ns) (Tabelle 48). Gleiches galt für die Nettosäureausscheidung (ns) (Tabelle 48). Somit konnte auch bei dieser Gruppenaufteilung kein Hinweis auf eine direkte dosisabhängige tubulotoxische Wirkung des Cyclosporin A gefunden werden.

	Gruppe E‘	Gruppe F‘	p
HCO_3^- in mmol/l	**20,4 ± 1,5**	**20,6 ± 3,5**	**ns**
K^+ in mmol/l	**4,3 ± 0,5**	**4,3 ± 0,4**	**ns**
Cl^- in mmol/l	**110 ± 4**	**111 ± 4**	**ns**
Aldo in pg/ml	**131 ± 83**	**136 ± 123**	**ns**
ECC_{korr} in ml/min	**62 ± 39**	**69 ± 24**	**ns**
C_K^+ in ml/min	**11 ± 3**	**17 ± 13**	**ns**
FEX_K^+ in %	**10 ± 5**	**13 ± 7**	**ns**
NAE in mmol/l	**47 ± 12**	**52 ± 23**	**ns**

Tabelle 48: Vergleich der Patienten der Gruppe E‘ (Cyclosporin A- Spiegel ≥ 200 ng/ml) und Gruppe F‘ (Cyclosporin A- Spiegel < 200 ng/ml) bezüglich der Bicarbonatkonzentration (HCO_3^-) in mmol/l, Der Serumkaliumkonzentration (K^+) in mmol/l, der Serumchloridkonzentration (Cl^-) in mmol/l, der Aldosteronkonzentration (Aldo) in pg/ml, der endogenen Kreatinin- Clearance (ECC_{korr}) in ml/min, der Kaliumclearance (C_K^+) in ml/min, der fraktionellen Kaliumexkretion (FEX_K^+) in % und der Nettosäureausscheidung (NAE) in mmol/l. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. ns: nicht signifikant.

Vergleich der Patienten mit Hinweis auf einen durch Cyclosporin A bedingten Schaden im Transplantatbiopsat mit Patienten ohne pathologischen Befund im Transplantatbiopsat

Schließlich wurde untersucht, ob die Patienten mit Hinweisen auf einen tubulotoxischen Cyclosporin A- Schaden in der Transplantatbiopsie im Vergleich mit Patienten ohne pathologischen Befund im Biopsat Auffälligkeiten zeigten (Tabelle 49). Der Cyclosporin A- Spiegel war bei den Patienten mit Hinweisen auf einen tubulotoxischen Schaden im Transplantatbiopsat deutlich niedriger als bei den Patienten ohne pathologische Auffälligkeiten, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant (ns) (Tabelle 49). Sowohl die Bicarbonatkonzentration als auch die Serumkaliumkonzentration und die Serumchloridwerte waren in beiden Gruppen vergleichbar (ns) (Tabelle 49). Die Aldosteronkonzentration war in der Gruppe mit Hinweis auf einen Cyclosporin A- bedingten tubulotoxischen Schaden im Transplantatbiopsat deutlich vermindert, allerdings war auch dieser Unterschied nicht signifikant (ns) (Tabelle 49). Bezüglich der endogenen Kreatinin- Clearance, der Kaliumclearance und der fraktionellen Kaliumexkretion fanden sich keine Unterschiede (ns) (Tabelle 49). Die Nettosäureausscheidung war in beiden Gruppen vergleichbar (ns) (Tabelle 49).

Zusammenfassend konnte in dieser Untersuchung kein Hinweis auf eine direkte dosisabhängige Tubulusschädigung durch Cyclosporin A gefunden werden. Lediglich eine leicht verminderte titrierbare Azidität konnte in der Gruppe mit höheren Cyclosporin A- Spiegeln gemessen werden. Interessanterweise hatten die Patienten mit nachgewiesenem Cyclosporin A- Schaden im Biopsat deutlich niedrigere Cyclosporin A- Spiegel als die Patienten ohne pathologisches Korrelat. Sie zeigten ebenfalls deutlich niedrigere Aldosteronkonzentrationen, als Hinweis auf eine eingeschränkte Aktivität im Renin- Angiotensin- Aldosteron- System.

	Patienten mit Cyclosporin A-Schaden im Biopsat	Patienten ohne patholog. Biopsat	p
Patienten (n)	**5**	**5**	
CsA in ng/ml	**127 ± 31**	**180 ± 63**	**ns**
HCO_3^- in mmol/l	**22,1 ± 4,4**	**21,1 ± 1,7**	**ns**
K^+ in mmol/l	**4,1 ± 0,3**	**4,4 ± 0,4**	**ns**
Cl^- in mmol/l	**109 ± 4**	**113 ± 4**	**ns**
Aldo in pg/ml	**101 ± 71**	**184 ± 149**	**ns**
ECC_{korr} in ml/min	**71 ± 16**	**75 ± 35**	**ns**
C_K^+ in ml/min	**11 ± 9**	**17 ± 7**	**ns**
FEX_K^+ in %	**9 ± 4**	**13 ± 4**	**ns**
NAE in mmol/l	**52 ± 27**	**51 ± 16**	**ns**

Tabelle 49: Vergleich der Patienten mit Hinweis auf einen tubulotoxischen Cyclosporin A- Schaden im Transplantatbiopsat und der Patienten ohne pathologische Auffälligkeiten in Transplantatbiopsat bezüglich des Cyclosporin A (CsA)- Spiegels in ng/ml, der Bicarbonatkonzentration (HCO_3^-) in mmol/l, der Serumkaliumkonzentration (K^+) in mmol/l, der Serumchloridkonzentration (Cl^-) in mmol/l, der Aldosteronkonzentration (Aldo) in pg/ml, der endogenen Kreatinin- Clearance (ECC_{korr}) in ml/min, der Kaliumclearance (C_K^+) in ml/min, der fraktionellen Kaliumexkretion (FEX_K^+) in % und der Nettosäureausscheidung (NAE) in mmol/l. Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung. n: Anzahl der Patienten. ns: nicht signifikant.

5. Diskussion

5.1. Störung des Renin- Angiotensin- Aldosteron- Systems (RAAS)

In der Literatur wurden für die Entstehung einer metabolischen Azidose und/ oder Hyperkaliämie von verschiedenen Autoren unterschiedliche Pathomechanismen diskutiert. Unter anderem wurde ein Hypoaldosteronismus verantwortlich gemacht [87]. Laut Torpy [87] konnte ein hyporeninämischer Hypoaldosteronismus eine inadäquate Stimulation der Aldosteronausscheidung bedingen. Dies äußerte sich in einer erniedrigten Plasmareninaktivität, bei einer ebenfalls verminderten Aldosteronkonzentration im Plasma und Urin. Die Kaliumspiegel im Serum waren erhöht. Häufig beobachtete man eine hyperchlorämische metabolische Azidose. Die glomeruläre Filtrationsrate war vermindert. Teilweise war das Syndrom mit einer Hypertonie vergesellschaftet. DeFronzo [25, 26] machte hierfür entweder einen Defekt im Renin- Angiotensin- Aldosteron- System oder einen primären tubulären Defekt der Kaliumsekretion für den Hypoaldosteronismus verantwortlich.

In der vorliegenden Studie konnte beim Vergleich der Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit Patienten mit normwertigem Serumkaliumspiegel ohne metabolische Azidose mit Werten von 128 ± 114 pg/ml versus 147 ± 113 pg/ml lediglich eine tendenziell niedrigere Aldosteronkonzentration nachgewiesen werden (ns). In einer Subgruppenanalyse wurden Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose, die eine verminderte Plasmareninaktivität zeigten, mit Patienten, die ebenfalls eine Hyperkaliämie und/ oder eine metabolische Azidose vorwiesen, deren Plasmareninaktivität aber entweder im Normbereich oder darüber lag verglichen. Bei erstgenannten war in die Aldosteronkonzentration mit 73 ± 15 pg/ml versus 146 ± 143 pg/ml ebenfalls deutlich vermindert, auch wenn dieser Unterschied nicht als signifikant herausgestellt werden konnte (ns). In einer weiteren

Analyse wurden die Patienten entsprechend der Aldosteronkonzentration unterteilt. Hier korrelierte der Hypoaldosteronismus mit einer deutlich eingeschränkten Plasmareninaktivität (1,9 ± 2,3 ng/ml*h versus 3,6 ± 4,2 ng/ml*h), allerdings war auch dieser Unterschied nicht signifikant (ns). Bei einem Teil der Patienten konnte somit eine verminderte Aktivität im RAAS vermutet werden.

Desweiteren nannte Torpy [87] Defekte in der Aldosteronsynthese, die zu einem Aldosteronmangel führten. Hierbei war die Plasmareninaktivität erhöht, bei erniedrigten Aldosteronwerten. Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten ging in der Subgruppenanalyse eine verminderte Plasmareninaktivität mit einer tendenziell reduzierten Aldosteronkonzentration einher. Kein Patient zeigte das Bild einer erhöhten Plasmareninaktivität bei Hypoaldosteronämie. Somit konnte eine Aldosteronsynthesestörung in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden.

Schließlich beschrieb Torpy [87] das Vorliegen eines Pseudohypoaldosteronismus, bedingt durch eine Aldosteronrezeptor-Resistenz. Eisenstein [30] beschrieb den Fall einer Patientin, die durch Polyurie, Wachstumsretardierung, Hyperkaliämie bei verminderter Kaliumexkretion, erhöhte Natriumausscheidung und stark erhöhte Plasmareninaktivität und Aldosteronkonzentration auffiel. Berger [15] untersuchte ‘knock- out’- Mäuse, die keine Mineralocortcoidrezeptoren besaßen. Diese entwickelten bereits in der ersten Lebenswoche Symptome des Pseudohypoaldosteronismus. Das Renin- Angiotensin-Aldosteron- System war stark aktiviert. Sowohl die Plasmareninaktivität, als auch die Angiotensin II- und Aldosteronkonzentration waren erhöht. Desweiteren wurden eine Hyponatriämie und eine Hyperkaliämie beobachtet. Die Mäuse starben am zehnten Lebenstag durch die anhaltende Dehydration und den starken renalen Natriumverlust. Armanini [5] beschrieb den Pseudohypoaldosteronismus als einen Typ I- Rezeptor-

Defizit. Hinweise für das Vorliegen eines Pseudohypoaldosteronismus konnten in dieser Studie nicht gefunden werden.

5.2. Toxizität des Cyclosporin A (CsA)

Lee [64] versuchte die Auswirkungen des Cyclosporin A auf das Renin- Angiotensin- Aldosteron- System zu veranschaulichen. Er untersuchte zwei Patienten, die beide Cyclosporin A nicht aufgrund einer Nierentransplantation erhielten. Der erste Patient war herztransplantiert worden, der zweite Patient litt an einem nephrotischen Syndrom aufgrund einer minimal- change- Glomerulonephritis. Bei der Nierenbiopsie fielen bei beiden Patienten für eine chronische Cyclosporin A- Toxizität typische strukturelle Veränderungen auf. Desweiteren schrieb er Cyclosporin A einen direkten stimulatorischen Effekt auf die Reninsynthese und -ausschüttung in kultivierten juxtaglomerulären Zellen zu. Außerdem wurde eine Hypertrophie und Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparates beobachtet. Schließlich wurde eine durch Cyclosporin A induzierte veränderte Bildung und Sekretion von Renin, mit erhöhter renaler Reninkonzentration und Reninakkumulation in den Granula, bei verminderter Plasmareninaktivität beschrieben.
Durch Cyclosporin A verursachte Veränderungen im Renin- Angiotensin-Aldosteron- System sind ebenfalls von anderen Autoren beschrieben worden. Mason [66] berichtete von einer erhöhten Plasmareninaktivität in Tierversuchen, als auch erhöhten Plasmaproreninkonzentrationen. Im Gegensatz dazu war die Plasmareninaktivität beim Menschen eher normal oder vermindert [9], bei erhöhter Plasmaproreninkonzentration. Auch die systemische und renale Vasokonstriktion, die als Nebeneffekt einer Cyclosporin A- Therapie auftritt, konnte durch Störungen im Renin-Angiotensin- Aldosteron- System erklärt werden. Unterteilte man die Patienten in dieser Untersuchung in bezug auf den Cyclosporin A-Spiegel, gingen höhere Cyclosporin A- Spiegel mit einer tendenziell

verminderten Aldosteronkonzentration einher (120 ± 68 pg/ml versus 162 ± 155 pg/ml) (ns).

Als mögliche Ursachen einer Cyclosporin A- induzierten hyperkaliämischen hyperchlorämischen metabolischen Azidose wurden ein hyporeninämischer Hypoaldosteronismus [1, 9, 84], eine tubuläre Aldosteronresistenz [52] oder ein direkter inhibitorischer Effekt des Cyclosporin A auf die distal- tubuläre Funktion [11] diskutiert. Aguilera [2] konnte einen direkten toxischen Effekt des Cyclosporin A nicht ausschließen. Ein hyporeninämischer Hypoaldosteronismus wurde von ihm jedoch nicht beobachtet. Auch eine tubuläre Aldosteronresistenz konnte er nicht bestätigen. Wie bereits weiter oben beschrieben, konnten bei einem Teil der untersuchten Patienten Hinweise auf das Vorliegen einer verminderten Aktivität im Renin- Angiotensin- Aldosteron- System, in Form eines hyporeninämischen Hypoaldosteronismus, gefunden werden. Es konnte kein Zusammenhang mit dem Vorliegen pathologischer Befunde im Transplantatbiopsat bestätigt werden. Desweiteren konnte keine direkte dosisabhängige tubulotoxische Schädigung durch Cyclosporin A nachgewiesen werden. Im Gegenteil wurden in der Kontrollgruppe im Biopsat tendenziell mehr tubulotoxische Cyclosporin A-Schäden nachgewiesen, während in der Gruppe mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose tendenziell häufiger Hinweise für eine chronische Abstoßungsreaktion vorlagen. Dies korrelierte mit einer tendenziell verminderten endogenen Kreatininclearance (61 ± 24 ml/min versus 80 ± 23 ml/min) (ns), was als Zeichen einer eingeschränkten Nierenfunktion gewertet werden konnte. In einer Subgruppenanalyse wurden bei diesen Patienten mit 127 ± 31 ng/ml verglichen mit 180 ± 63 ng/ml tendenziell niedrigere Cyclosporin A- Spiegel gemessen (ns).

5.3. Tubuläre Defekte

Auch tubuläre Störungen wurden für das Auftreten einer Hyperkaliämie und einer metabolischen Azidose verantwortlich gemacht. Zelikovic [93] beschrieb die verschiedenen Typen der renalen tubulären Azidose (RTA). Die proximale renal tubuläre Azidose (Typ II) wurde durch eine verminderte Bicarbonatreabsorptionskapazität des proximalen Tubulus verursacht. Dadurch gelangten große Mengen Bicarbonat in den distalen Tubulus, so daß hier die maximale Kapazität überschritten wurde, was sich in einer Bicarbonaturie äußerte. Gleichzeitig traten ein erhöhter Urin-pH, eine verminderte Nettosäureausscheidung und eine metabolische Azidose auf. Es wurden ebenfalls eine Hypokaliämie und eine erhöhte Natriumausscheidung beobachtet, was zu einem sekundären Hyperaldosteronismus führte. Ursächlich wurde ein Defekt des proximalen Transportsystems vermutet. Desweiteren wurde eine verminderte Aktivität der Carboanhydrase beschrieben. Auch ein struktureller Membranschaden wurde in Betracht gezogen.
In dieser Studie konnten mit 40 ± 15 ml/min versus 36 ± 27 ml/min keine Unterschiede die Phosphatclearance betreffend (C_{PO4^-}) dargestellt werden (ns). Auch die Phosphatreabsorption (T_{PO4}/GFR), als sensibelster Parameter für eine Störung des Phosphattransportsystems, ergab mit 0,2 ± 0,5 µmol/ml verglichen mit 0,4 ± 0,3 µmol/ml keinen signifikanten Unterschied (ns). Somit konnte kein Hinweis auf das Vorliegen einer Störung des proximalen Tubulus gefunden werden. Weitere Untersuchungen, wie zum Beispiel die Bestimmung der Lithiumclearance, hätten eine weitere Untersuchung des proximalen Tubulus ermöglicht. Diese sind jedoch in vorliegenden Studie nicht durchgeführt worden.

Zelikovic [93] beschrieb die distale renal tubuläre Azidose (Typ I) als durch eine gestörte distale H^+- Sekretion verursacht. Der Urin- pH konnte nicht adäquat abgesenkt werden und lag durchschnittlich über einem Wert von 6. Es resultierte eine Bicarbonaturie, eine verminderte Nettosäureausscheidung und eine metabolische Azidose. Die

Anionenlücke im Urin lag bei Null oder war positiv, bei einer geringen Ammoniumkonzentration im Urin. Unbehandelt fiel die distale RTA durch renalen Na^+ und K^+- Verlust auf. Es wurden verschiedene Pathomechanismen diskutiert. Dies war zum einen ein Sekretionsdefekt, welcher primär als sogenannte 'klassische distale RTA' oder sekundär als Defekt der H^+- ATPase der Sammelrohre auftreten konnte. Auch ein Membranpermeabilitätsdefekt, ein spannungsabhängiger Defekt [24] sowie ein ratenabhängiger Defekt wurden in Erwägung gezogen.
In der vorliegenden Untersuchung konnten alle Patienten, entweder bereits spontan oder nach den Belastungsuntersuchungen, den Urin- pH ausreichend ansäuern. Somit konnte das Vorliegen einer RTA II ausgeschlossen werden.

Schließlich konnte von Zelikovic [93] eine hyperkaliämische renal tubuläre Azidose (RTA IV) unterschieden werden. Hier konnte der Urin bei azidotischer Stoffwechsellage angesäuert werden, bei jedoch verminderter Ammoniumkonzentration im Urin und reduzierter Nettosäureausscheidung. Pathologisch wurde hierfür ein Aldosteronmangel bzw. eine Aldosteronresistenz verantwortlich gemacht.
Der Vergleich der Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose mit den Patienten der Kontrollgruppe ergab, wie bereits erwähnt, in Subgruppenanalysen bei einem Teil der Patienten Hinweise auf das Vorliegen einer distal tubulären Azidose Typ IV. Ausschlaggebend war eine relative Hypoaldosteronämie sowie eine tendenziell verminderte Plasmareninaktivität bei diesen Patienten, als Zeichen einer tendenziell eingeschränkten Aktivität im Renin- Angiotensin- Aldosteron- System. Die Fähigkeit, den Urin- pH ausreichend anzusäuern war bei allen Patienten entweder spontan oder nach den Belastungsuntersuchungen vorhanden. In einer Subgruppenanalyse konnte mit 33 ± 28 mmol/l versus 53 ± 22 mmol/l eine tendenziell verminderte Nettosäureausscheidung (NAE) gefunden werden (ns). Bei den Patienten der Gruppe A war mit 19 ± 15 ml/min versus 11 ± 6 ml/min eine tendenziell höhere Kaliumclearance (ns) bei signifikant höheren Serumkaliumwerten im Vergleich zur

Kontrollgruppe auffällig. Eine gestörte renale Kaliumexkretion konnte somit nicht als Ursache für die Hyperkaliämie bestätigt werden.

Auch Shoker [83] berichtete über eine Patientin, die mit einer hyperkaliämischen distalen renalen tubulären Azidose auffiel. Sie konnte den Urin- pH spontan unter Werte von 5,5 absenken. Die Plasmareninaktivität war normal, bei erhöhten Aldosteronwerten. Außerdem fielen eine metabolische Azidose, erhöhte Chloridwerte und eine Hyperkaliämie auf. Als ursächlich wurde ein Chloridshunt vermutet, der zu einer erhöhten distalen Chloridreabsorption führte.

Die in dieser Studie untersuchten Patienten mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutlich eingeschränkte Chloridclearance (1,1 ± 0,6 ml/min versus 2,1 ± 2,5 ml/min), allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant (ns). Gleichzeitig war die Serumchloridkonzentration mit 113 ± 4 mmol/l verglichen mit 109 ± 3 mmol/l signifikant erhöht ($p < 0,05$). Somit konnte eine hyperchlorämische metabolische Azidose bestätigt werden. Die Patienten mit verminderter Aldosteronkonzentration wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 113 ± 4 mmol/l versus 110 ± 4 mmol/l ebenfalls tendenziell erhöhte Serumchloridwerte auf (ns). Die Bicarbonatkonzentration war in dieser Gruppe mit 19,2 ± 3,8 mmol/l verglichen mit 21,4 ± 2,4 mmol/l ebenfalls tendenziell vermindert (ns). In bezug auf die Serumkaliumkonzentration konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (4,4 ± 0,5 mmol/l versus 4,3 ± 0,4 mmol/l) (ns). Die Subgruppenanalysen ergaben, daß beim Vorliegen eines Hypoaldosteronismus bei gleichzeitig verminderter Bicarbonatkonzentration, als Zeichen für eine metabolische Azidose, sowohl tendenziell erhöhte Serumkaliumwerte als auch eine tendenzielle Hyperchloridämie vorlagen. Genauso führte das Vorhandensein einer Hypoaldosteronämie in Kombination mit erhöhten Serumchloridwerten zu signifikant erhöhten Serumkaliumwerten und einer deutlichen verminderter Bicarbonatkonzentration, wobei dieser Unterschied allerdings nicht signifikant war. Die erhöhte

Serumchloridkonzentration korrelierte in dieser Subgruppe mit einer deutlich, allerdings nicht signifikant verminderten Chloridclearance.

Auch von anderen Autoren wurde das Auftreten einer hyperkaliämischen renal tubulären Azidose nach Nierentransplantation beobachtet. Dieses Syndrom ging nicht immer mit erhöhten Aldosteronspiegeln einher. Es wurden Patienten mit erniedrigten Aldosteronwerten beschrieben [1, 11], während andere durch einen hyporeninämischen Hyperaldosteronismus auffielen [41] oder normale Aldosteronspiegel zeigten [1, 84]. Kamel [52] führte ebenfalls Untersuchungen an nierentransplantierten Patienten durch. Diese fielen durch eine gestörte Kaliumausscheidung auf, die auch durch die Gabe von Fludrocortison nicht stark erhöht werden konnte. Unter Azetazolamidverabreichung konnte die Kaliumausscheidung jedoch signifikant erhöht werden. Daher vermutete Kamel, daß entweder bei unzureichender Bicarbonatausscheidung kein ausreichender elektrochemischer Gradient im distalen Nephron aufgebaut werden konnte oder daß die Bicarbonatausscheidung direkt die Kaliumkanäle beeinflußte.

Heering [40] beschrieb in einem Artikel das Auftreten einer tubulären Dysfunktion nach Nierentransplantation. Als mögliche Ursachen nannte er eine ischämische Nierenschädigung, eine akute tubuläre Nekrose, akute oder chronische Abstoßungsreaktionen, den Gebrauch von Cyclosporin A, FK 506 und anderer nephrotoxischer Medikamente, Harnwegsinfektionen, eine obstruktive Uropathie, sowie Ischämien aufgrund einer Nierenarterienstenose. Früh auftretende Defekte führte er eher auf ein akutes renales Nierenversagen zurück, während er für nach Monaten oder Jahren sich entwickelnde Veränderungen chronische Abstoßungsreaktionen oder eine Cyclosporin- assoziierte Nephropathie verantwortlich machte. Morphologische tubuläre Veränderungen, wie Einschlußkörper in tubulären Epithelzellen, Riesenmitochondrien und eine isometrische tubuläre Vakuolisation und Mikrokalzifizierung, wurden als Cyclosporin A- bedingte Nephrotoxizität beschrieben [71, 72, 73], welche sich als dosisunabhängig herausstellte [73].

Bei der Auswertung der Biopsieergebnisse wurden in dieser Studie insbesondere Hinweise auf eine chronische Abstoßungsreaktion bzw.

einen chronischen tubulotoxischen Cyclosporin A- Schaden berücksichtigt. Wie bereits erwähnt, lagen in der Gruppe mit Hyperkaliämie und metabolischer Azidose tendenziell vermehrt Hinweise für chronische Abstoßungsreaktion vor, während in der Kontrollgruppe tendenziell häufiger ein tubulotoxischer Cyclosporin A- Schaden nachgewiesen werden konnte. Dies korrelierte zum einen mit 61 ± 24 ml/min versus 80 ± 23 ml/min mit einer tendenziell verminderten endogenen Kreatininclearance (ns), als Zeichen einer eingeschränkten Nierenfunktion, zum anderen wurden in einer Subgruppenanalyse bei diesen Patienten tendenziell niedrigere Cyclosporin A- Spiegel gemessen (127 ± 31 ng/ml versus 180 ± 63 ng/ml) (ns). In der vorliegenden Untersuchung konnte somit kein Hinweis auf eine dosisabhängige tubulotoxische Schädigung durch Cyclosporin A gefunden werden. Auch die Aufteilung der Patienten in eine Gruppe mit höheren und eine Gruppe mit niedrigeren Cyclosporin A- Spiegeln brachte keinen Hinweis auf eine tubulotoxische Cyclosporin A-Schädigung.

Battle [11] untersuchte sechs Patienten mit persistierender hyperchlorämischer metabolischer Azidose nach Nierentransplantation. Fünf Patienten konnten ihren Urin- pH spontan unter einen Wert von 5,5 abzusenken. Auch nach einer Natriumsulfatinfusion konnte der Urin- pH nicht weiter abgesenkt werden. Dies wurde auf einen distal- tubulären Defekt der Wasserstoffsekretion zurückgeführt. Der sechste Patient zeigte keinen solchen Defekt. Er konnte den Urin ansäuern, wies jedoch niedrige Plasmaaldosteronspiegel auf. Seine Daten ließen vermuten, daß eine renal- tubuläre Azidose nach Nierentransplantation auf die Entwicklung einer chronischen Abstoßungsreaktion hinweisen könnte. Ocharan-Corcuera [74] kam ebenfalls zu dem Ergebnis, daß das Auftreten einer renal- tubulären Azidose mit einer chronischen Abstoßungsreaktion korrelierte.

Die in dieser Studie vorliegenden Biopsien zeigten pathologische Auffälligkeiten, die sowohl hinweisend auf eine chronische Abstoßungsreaktion als auch auf einen tubulotoxischen Cyclosporin A-

Schaden sein konnten. In der Gruppe mit Hyperkaliämie und/ oder metabolischer Azidose wurde tendenziell häufiger das Vorliegen einer chronischen Abstoßungsreaktion vermutet. Dies korrelierte mit einer tendenziell verminderten endogenen Kreatininclearance in dieser Gruppe.

5.4. Genetische Aspekte

Barocci [10] führte Untersuchungen zum ACE- Genpolymorphismus durch. Er analysierte, ob der Insertions/ Deletions- Polymorphismus des ACE-Gens, aufgrund seiner negativen prognostischen kardiovaskulären und renalen Auswirkungen, einen Einfluß auf die Überlebenszeit des Nierentransplantats bei Kindern hatte. Es gelang ihm der Nachweis einer signifikant kürzeren Transplantatüberlebenszeit bei Kindern mit dem DD-Genotyp. Barocci postulierte, daß der DD- Genotyp eine Rolle als Cofaktor in der Entwicklung nicht- immunologischer Erkrankungen spielte, die zu einem chronischen Transplantatversagen führten. Broekroelofs [1998] untersuchte in einer Studie, ob der ACE- Genotyp des Empfängers oder Spenders eines Nierentransplantats Auswirkungen auf die Transplantatüberlebenszeit hatte. Er konnte jedoch keinen generellen Effekt nachweisen, es sei denn, es lagen zusätzlich andere Risikofaktoren, wie eine eingeschränkte Kreatininclearance oder eine Proteinurie, vor. Auch Beige [12] konnte die Hypothese, daß der ACE- Genpolyporphismus eine wichtige Determinante der Transplantatüberlebenszeit nach Nierentransplantation sei, nicht bestätigen.
Betrachtete man die Allelverteilung des ACE- Gens in der vorliegenden Studie, so war der DI- Genotyp tendenziell am häufigsten vertreten. Bei den Patienten mit DD- Genotyp konnten keine Auffälligkeiten die Nierenfunktion betreffend nachgewiesen werden. Aufgrund der geringen Patientenzahl war eine statische Auswertung jedoch kaum möglich.

5.5. Zusammenfassung

Die Patienten der Gruppe A unterschieden sich mit einer Serumkaliumkonzentration von 4,6 ± 0,4 mmol/l signifikant von den Patienten der Gruppe B mit 4,0 ± 0,2 mmol/l ($p < 0,05$). Lediglich bei drei Patienten der Gruppe A lag eine Hyperkaliämie im Sinne der Definition vor ($K^+ \geq 5,0$ mmol/l). Die Bicarbonatkonzentration war in Gruppe A mit 18,5 ± 2,1 mmol/l versus 22,6 ± 1,9 mmol/l in der Kontrollgruppe signifikant vermindert ($p < 0,0001$). Alle Patienten der Gruppe A wiesen eine reduzierte Bicarbonatkonzentration im Sinne der Definition auf (HCO3- ≤ 20,0 mmol/l). Hinsichtlich klinischer Parameter (Geschlecht, Alter, ursächliche Erkrankung, Art der Dialyse und des Transplantats) und der Transplantationsparameter (HLA- Status, kalte Ischämiezeit) waren beide Gruppen vergleichbar.

In Gruppe A konnten mit 128 ± 114 pg/ml versus 147 ± 113 pg/ml in der Kontrollgruppe tendenziell niedrigere Aldosteronspiegel nachgewiesen werden (ns). In einer Subgruppenanalyse korrelierte in Gruppe A eine eingeschränkte Plasmareninaktivität mit tendenziell niedrigeren Aldosteronspiegeln. Hier lagen die Werte bei 73 ± 15 pg/ml versus 146 ± 143 pg/ml (ns). Bei der Subgruppenanalyse der Patienten mit verminderter Aldosteronkonzentration war die Plasmareninaktivität mit 1,9 ± 2,3 ng/ml*h verglichen mit 3,6 ± 42 ng/ml*h signifikant eingeschränkt ($p < 0,05$) . Dies konnte bei diesen Patienten als Hinweis auf eine eingeschränkte Aktivität im Renin- Angiotensin- Aldosteron- System (RAAS) gewertet werden. Bei den Belastungsuntersuchungen konnten im Vergleich von Gruppe A mit der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Nettosäureausscheidung (NAE) war mit 52 ± 24 mmol/l versus 52 ± 20 mmol/l vergleichbar (ns). In einer Subgruppenanalyse konnte bei den Patienten mit verminderter Aldosteronkonzentration und Hyperkaliämie mit 33 ± 28 mmol/l versus 53 ± 22 mmol/l eine tendenziell verminderte Nettosäureausscheidung (NAE) gefunden werden (ns). Dies deutete auf

das Vorliegen einer renal tubulären Azidose vom Typ 4 (RTA IV) hin, der ein hyporeninämischer Hypoaldosteronismus zugrunde lag.

Des weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Hyperkaliämie, reduzierten Bicarbonatkonzentrationen, als Zeichen einer metabolischen Azidose, einer tendenziell verminderten Aktivität im Renin-Angiotensin- Aldosteron- System und einer tendenziell eingeschränkten endogenen Kreatininclearance dargestellt werden. So zeigten in einer Subgruppenanalyse Patienten mit einer verminderten Plasmareninaktivität eine ebenfalls reduzierte Adosteronkonzentration (73 ± 15 pg/ml versus 146 ± 143 pg/ml) (ns). Die endogene Kreatininclearance war mit 49 ± 19 ml/min verglichen mit 68 ± 30 ml/min deutlich reduziert (ns). Die Bicarbonatkonzentration war mit 18,4 ± 2,3 mmol/l versus 22,7 ± 1,4 signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$). Die Serumkaliumkonzentration war mit 4,5 ± 0,4 mmol/l versus 4,1 ± 0,4 mmol/l tendenziell erhöht, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant (ns). Auch eine weitere Subgruppenanalyse bestätigte bei den Patienten mit Hypoaldosteronämie und einer reduzierten Bicarbonatkonzentration das gleichzeitige Vorkommen tendenziell erhöhter Serumkalium- (4,7 ± 0,5 mmol/l versus 4,2 ± 0,5 mmol/l) (ns) und Serumchloridkonzentrationen (115 ± 2 mmol/l versus 111 ± 5 mmol/l) (ns). In einer weiteren Subgruppenanalyse zeigten die Patienten mit Hypoaldosteronämie und Hyperkaliämie sowohl eine tendenziell verminderte endogene Kreatininclearance (55 ± 27 ml/min versus 79 ± 28 ml/min) (ns), als auch eine tendenziell reduzierte Nettosäureausscheidung (33 ± 28 mmol/l versus 53 ± 22 mmol/l) (ns).

In Gruppe A war die Serumchloridkonzentration mit 113 ± 4 mmol/l im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 109 ± 3 mmol/l signifikant erhöht ($p < 0,05$). Es konnte somit für Gruppe A eine hyperchlorämische metabolische Azidose nachgewiesen werden. Desweiteren konnte eine deutlich verminderte renale Chloridclearance (C_{Cl^-}) (1,1 ± 0,6 ml/min versus 2,1 ± 2,5 ml/min gezeigt werden, auch wenn hier kein signifikanter Nachweis gelang (ns).

Der Vergleich der Patienten mit reduziertem Aldosteronspiegel (Gruppe C) versus Patienten mit normaler Aldosteronkonzentration (Gruppe D) zeigte tendenziell eine hyperchlorämische normokaliämische metabolische Azidose. Die Serumchloridkonzentration war mit 113 ± 4 mmol/l versus 110 ± 4 mmol/l tendenziell erhöht (ns). Die Kaliumkonzentration war in beiden Gruppen vergleichbar (4,4 ± 0,5 mmol/l versus 4,3 ± 0,4 mmol/l) (ns). Die Bicarbonatkonzentration war in Gruppe C mit 19,2 ± 3,8 mmol/l tendenziell niedriger als in Gruppe D mit 21,4 ± 2,4 mmol/l (ns). Eine mit 10 ± 5 ml/min verglichen mit 19 ± 14 ml/min signifikant verminderte renale Kaliumclearance ($p < 0,05$) führte nicht zu einer erhöhten Serumkaliumkonzentration. Aufgrund dieses Ergebnisses konnte in Erwägung gezogen werden, daß die Hyperkaliämie vielleicht kein scharfes Trennkriterium darstellte und stattdessen das Vorliegen einer Hyperchloridämie zur Gruppenaufteilung hätte herangezogen werden sollen. Diese Vermutung wurde jedoch durch eine weitere Subgruppenanalyse in Frage gestellt. Die Patienten mit Hypoaldosteronämie und Hyperchloridämie wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöhte Serumkaliumkonzentrationen (4,6 ± 0,5 mmol/l versus 3,9 ± 0,1 mmol/l) ($p < 0,05$) und deutlich verminderte Bicarbonatkonzentrationen (17,5 ± 4,0 mmol/l versus 21,9 ± 1,5 mmol/l) (ns) auf. Daraus ließ sich folgern, daß optimalerweise Patienten mit einer Hyperkaliämie, einer metabolischen Azidose und einer Hyperchloridämie als Untersuchungsgruppe hätten zusammengeschlossen werden sollen.

Aufgrund der Belastungsuntersuchungen konnte keine Störung des distalen Tubulus nachgewiesen werden. Alle Patienten konnten ihren Urin ausreichend ansäuern und den Urin- pH unter den geforderten Wert von 5,5 absenken. Gleiches galt für die Funktion des proximalen Tubulus. Hier lag kein Hinweis auf eine Phosphattransportstörung vor.

Sowohl im Vergleich der Patienten aus Gruppe A mit der Kontrollgruppe (61 ± 25 ml/min versus 74 ± 29 ml/min) (ns), als auch in den Subgruppenuntersuchungen (49 ± 19 ml/min versus 75 ± 10 ml/min) (ns), war die endogene Kreatininclearance bei den Patienten mit Hyperkaliämie

und metabolischer Azidose tendenziell vermindert. Dies deutete auf eine eingeschränkte Nierenfunktion in dieser Gruppe hin.
In Gruppe A lagen im Vergleich zur Kontrollgruppe tendenziell vermehrt chronische Abstoßungsreaktionen vor, während in der Kontrollgruppe tendenziell häufiger ein tubulotoxischer Cyclosporin A- Schaden nachgewiesen werden konnte. Dies korrelierte zum einen mit der tendenziell eingeschränkten Nierenfunktion in Gruppe A, zum anderen wurden entgegen den Erwartungen in einer Subgruppenanalyse bei diesen Patienten tendenziell niedrigere Cyclosporin A- Spiegel gemessen (131 ± 32 ng/ml versus 189 ± 95 ng/ml) (ns). In der Vorliegenden Untersuchung konnte somit kein Hinweis auf eine dosisabhängige tubulotoxische Cyclosporin A- Schädigung gefunden werden. Im Gegenteil konnten bei den Patienten der Gruppe A mit Hinweis auf einen tubulotoxischen Cyclosporin A- Schaden tendenziell niedrigere Cyclosporin A- Spiegel nachgewiesen werden. Auch die Aufteilung der Patienten in eine Gruppe mit höheren (Gruppe E bzw. E‘) und eine Gruppe mit niedrigeren (Gruppe F bzw. F‘) Cyclosporin A- Spiegeln brachte keinen Hinweis auf eine tubulotoxische Cyclosporin A- Schädigung. Hier wurden bei den Patienten mit Hinweis auf einen Cyclosporin A- bedingten Schaden tendenziell niedrigere Cyclosporin A- Spiegel gemessen (127 ± 31 ng/ml versus 180 ± 63 ng/ml) (ns).
Die Analyse des ACE- Genotyps betreffend konnte aufgrund der geringen Patientenzahl kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen des DD-Genotyps und einer verminderten Aktivität im Renin- Angiotensin-Aldosteron- System gefunden werden.

5.6. Kritische Betrachtung

Persönlich möchte ich rückblickend Kritik an dieser von mir durchgeführten Studie üben. Die Patientenaufteilung erfolgte planmäßig in zwei Gruppen. Die Patienten der Gruppe A wiesen eine Hyperkaliämie und/ oder eine metabolische Azidose auf, während die Patienten der Gruppe B als

Kontrollgruppe dienten und keine Hyperkaliämie und keine metabolische Azidose zeigten. Letztendlich bestand die Gruppe A fast ausschließlich aus Patienten, die zwar eine metabolische Azidose, definiert als Bicarbonatkonzentration ≤ 20,0 mmol/l, aufwiesen, jedoch mit Ausnahme von drei Patienten, deren Serumkaliumkonzentration größer oder gleich 5,0 mmol/l war, keine Hyperkaliämie im Sinne der Definition hatten. Für eine weitere Untersuchung wäre es also wünschenswert, ein Patientenkollektiv auszuwerten, das sowohl eine Hyperkaliämie mit Serumkaliumwerten ≥ 5,0 mmol/l, als auch eine metabolische Azidose im Sinne der Definition aufweist.

Auch habe ich mich gefragt, ob die Aufteilung der Patienten in eine Gruppe mit Hyperkaliämie und/ oder metabolische Azidose und eine Kontrollgruppe ohne Hyperkaliämie und ohne metabolische Azidose sinnvoll war oder ob andere Trennkriterien zu aussagekräftigeren Ergebnissen geführt hätten. Daher wurden die Patienten in Subgruppenanalysen weitergehend untersucht und es wurde eine alternative Gruppenaufteilung gewählt. Namentlich wurden die Patienten mit einer verminderten Aldosteronkonzentration, definiert als Aldosteron ≤ 80 pg/ml den Patienten mit Aldosteronwerten > 80 pg/ml gegenübergestellt. Auch hierzu wurden weitere Subgruppenanalysen durchgeführt.

Desweiteren ergab die Auswertung der Ergebnisse, daß das Vorliegen einer Hyperkaliämie und einer metabolischen Azidose, gemessen an einer reduzierten Bicarbonatkonzentration, mit erhöhten Serumchloridkonzentrationen einherging. In einer Folgestudie wäre daher anzuraten, die Hyperchloridämie als zusätzliches Trennkriterium hinzuzuziehen.

Generell wäre eine größere Patientenzahl pro Gruppe wünschenswert gewesen um statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten. Da diese Studie allerdings von Anfang als Pilotstudie geplant war, wurden diese geringen Zahlen in Kauf genommen. Insbesondere die Untersuchung des ACE- Genpolymorphismus betreffend konnten keine signifikanten

Ergebnisse erwartet werden. Hierfür wäre ein weitaus größeres Patientenkollektiv nötig gewesen.

6. Abstract

Untersuchung zur Nephrotoxizität von Cyclosporin A (CsA) unter besonderer Berücksichtigung tubulärer Defekte

Cyclosporin A (CsA) gilt nach Nierentransplantation als das Immunsuppressivum der Wahl. Neben seinen immunsuppressiven Eigenschaften wurden verschiedene Nebenwirkungen beobachtet, insbesondere die Nephrotoxizität. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob für das Auftreten einer metabolischen Azidose und/ oder Hyperkaliämie eine verminderte Aktivität im Renin- Angiotensin- Aldosteron- System (RAAS), ein durch eine Aldosteronresistenz bedingter Pseudohypoaldosteronismus, Störungen im tubulären System der Niere oder bestimmte Erscheinungsformen des ACE- Genpolymorphismus verantwortlich sind.

Patienten und Methoden. Zweiundzwanzig nierentransplantierte Patienten unter Therapie mit Cyclosporin A (CsA) wurden in die Studie aufgenommen. Sie wurden bezüglich verschiedener Transplantationsparameter, des CsA- Spiegels, der Na^+-, K^+- und Cl^--Konzentration im Serum sowie der Renin- , Aldosteron- und Angiotensin-Converting- Enzyme (ACE)- Werte im Serum untersucht. Untersuchungen zur Nierenfunktion, wie die Bestimmung der endogenen Kreatininclearance (ECC), Na^+-, K^+- und Cl^-- Clearances und Nettosäureausscheidung (NAE) fanden statt. Es wurde eine Ammoniumchlorid- und eine Natriumsulfatbelastungsuntersuchung durchgeführt. Desweiteren wurden bei den Patienten mittels PCR die Allele des ACE- Gens dargestellt. Die Transplantation lag zwischen drei und 18 Monaten zurück. Die Patienten hatten eine ausreichende Nierenfunktion (ECC > 30 ml/h) und nahmen keine ACE- Hemmer, AT- 2-Rezeptorantagonisten oder Diuretika ein. Die Patienten wurden hinsichtlich der Serumkaliumkonzentration ($K^+ \geq 5{,}0$ mmol/l) und/ oder der

Bicarbonatkonzentration (HCO_3^- ≤ 20,0 mmol/l) unterteilt (Gruppe A und B).

Ergebnisse. K^+ im Serum unterschied sich mit 4,6 ± 0,4 mmol/l in Gruppe A und 4,0 ± 0,2 mmol/l in Gruppe B signifikant voneinander ($p < 0,05$). Das Gleiche galt für HCO_3^- im Serum mit Werten von 18,5 ± 2,1 mmol/l versus 22,6 ± 1,9 mmol/l ($p < 0,0001$). Cl^- im Serum war in Gruppe A mit 113 ± 4 mmol/l verglichen mit 109 ± 3 mmol/l in Gruppe B signifikant erhöht ($p < 0,05$). In Gruppe A konnte bei zehn von elf Patienten eine hyperchlorämische metabolische Azidose nachgewiesen werden. Bei drei dieser Patienten lag gleichzeitig eine Hyperkaliämie vor. Die renale Chloridclearance war mit Werten von 1,1 ± 0,6 ml/min versus 2,1 ± 2,5 ml/min tendenziell eingeschränkt (ns). In einer Subgruppenanalyse wurden die Patienten hinsichtlich der Aldosteronkonzentration unterteilt. In der Gruppe mit verminderter Aldosteronkonzentration war die Plasmareninaktivität (PRA) mit Werten von 1,9 ± 2,3 ng/ml*min versus 3,6 ± 4,2 ng/ml*min signifikant eingeschränkt ($p < 0,05$). Bei den Belastungsuntersuchungen konnten keine Unterschiede zwischen der Gruppe A und der Kontrollgruppe herausgestellt werden. Die NAE war mit 52 ± 24 mmol/l versus 52 ± 20 mmol/l vergleichbar (ns). In der Subgruppe der Patienten mit reduzierter Aldosteronkonzentration und metabolischer Azidose war die ECC mit 53 ± 19 ml/min versus 129 ± 86 ml/min in der Subgruppe mit reduzierter Aldosteronkonzentration ohne metabolische Azidose vermindert (ns). Bei den Patienten der Gruppe A lagen tendenziell häufiger Zeichen einer chronischen Abstoßungsreaktion in der Transplantatbiopsie vor als in der Kontrollgruppe (ns). Die Patienten aus Gruppe A mit pathologischen Auffälligkeiten in der Biopsie hatten tendenziell niedrigere CsA- Spiegel als die Patienten der Gruppe A ohne auffällige Biopsie (131 ± 32 ng/ml versus 189 ± 95 ng/ml) (ns). Das ACE-Gen betreffend konnte kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen des DD- Genotyps und einer verminderten Aktivität des RAAS gefunden werden.

Schlußfolgerung. Zusammenfassend konnte bei zehn von elf Patienten der Gruppe A eine hyperchlorämische metabolische Azidose nachgewiesen werden. Ein monokausaler Zusammenhang mit Störungen im RAAS, einer pathologischen Tubulusfunktion oder Auffälligkeiten des ACE- Gens konnte nicht gefunden werden. Hierzu sind weitergehende molekulare Analysen des RAAS unter Calcineuringabe notwendig.

7. Literaturverzeichnis

1. Adu D, Michael J, Turney J, McMaster P. Hyperkalemia in cyclosporin-treated renal allograft recipients. Lancet 1983; ii: 370-372.
2. Aguilera S, Deray G, Desjobert H, Benhmida M, Hoang PL, Jacobs C. Effects of cyclosporine on tubular acidification function in patients with idiopathic uveitis. Am J Nephrol 1992; 12: 425-430.
3. Arai K, Tsigos C, Suzuki Y, Irony I, Karl M, Listwak S, Chrousos GP. Physiological and molecular aspects of mineralocorticoid receptor in pseudohypoaldosteronism: a responsiveness test and therapy. J Clin Endocrinol Metabol 1994; 79: 1019- 1023.
4. Arai K, Tsigos C, Suzuki Y, Listwak S, Zachman K, Zangeneh F, Rapaport R, Chanoine JP, Chrousos GP. No apparent mineralocorticoid receptor defect in a series of sporadic cases of pseudohypoaldosteronism. J Clin Endocrinol Metabol 1995; 80: 814-817.
5. Armanini D, Kuhnle U, Strasser T, Dorr H, Butenandt I, Weber PC, Stockigt JR, Pearce P, Funder JW. Aldosterone-receptor deficiency in pseudohypoaldosteronism. New Eng J Med 1985; 313: 1178-1181.
6. Armanini D, Strasser T, Weber PC. Characterization of aldosterone binding sites in circulating human mononuclear leukocytes. Am J Physiol 1985; 248: 388-390.
7. Armanini D, Wehling M, Da Dalt L, Zennaro M, Scali U, Keller U, Pratesi C, Mantero F, Kuhnle U. Pseudohypoaldosteronism and mineralocorticoid receptor abnormalities. J Steroid Biochem Mol Biol 1991; 40: 363- 365.
8. Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, Glaser TM, Handelin BL, Housman DE, Evans RM. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. Science 1987; 237: 268-275.

9. Bantle JP, Nath KA, Sutherland DER, Najarian JS, Ferris TF. Effects of cyclosporine on the renin-angiotensin-aldosterone system and potassium excretion in renal transplant recipients. Arch Intern Med 1985; 145: 505-508.
10. Barocci S, Ginevri F, Valente U, Torre F, Gusmano R, Nocera A. Correlation between angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and kidney graft long-term outcome in pediatric recipients. Transpl 1999; 67: 534-538.
11. Battle DC, Mozes MF, Manaligod J, Arruda JAL, Kurtzman NA. The pathogenesis of hyperchloremic metabolic acidosis associated with kidney transplantation. Am J Med 1981; 70: 786-796.
12. Beige J, Offermann G, Distler A, Sharma AM. Angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion genotype and long-term renal allograft survival. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 735-738.
13. Benigni A, Bruzzi I, Mister M, Azzollini N, Gaspari F, Perico N, Gotti E, Bertani T, Remuzzi G. Nature and mediators of renal lesions in kidney transplant patients given cylosporine for more than one year. Kid Int 1999; 55: 674-685.
14. Bennett WM, DeMattos A, Meyer MM, Andoh T, Barry JM. Chronic Cyclosporine nephropathy: The Achilles' heel of immunosuppressive therapy. Kid Int 1996; 59: 1089-1100.
15. Berger S, Bleich M, Schmid W, Cole TJ, Peters J, Watanabe H, Kriz W, Warth R, Greger R, Schutz G. Mineralocorticoid receptor knockout mice: pathophysiology of Na^+ metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 9424-9429.
16. Borel JF, Feurer C, Magnee C, Stahelin H. Effects of the new antilymphocytic peptide cyclosporin A in animals. Immunology 1977; 32: 1017-1025.
17. Broekroelofs J, Stegeman CA, Navis G, Tegzess AM, De Zeeuw D, De Jong PE. Risk factors for long-term renal survival after renal transplantation: a role for angiotensin-converting enzyme (insertion/deletion) polymorphism? J Am Soc Nephrol 1998; 9: 2075-2081.

18. Calne RY, Rolles K, Thiru S, McMaster P, Craddock GN, Aziz S, White DJG, Evans DB, Dunn DC, Henderson RG, Lewis P. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. The Lancet 1979; 2: 1033-1036.
19. Calne RY, Thiru S, McMaster P, Craddock GN, White DJG, Evans DB, Dunn DC, Pentlow BD, Rolles K. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver doners. The Lancet 1978; 2: 1323-1327.
20. Chang S, Shimkets R et al. Examination of epithelial sodium channel genes in pseudohypoaldosteronism type 1. J Am Soc Nephrol 1995; 6: 692.
21. Cheek DB, Perry IW. A salt wasting syndrome in infancy. Arch Dis Child 1958; 33: 252-256.
22. Chung E, Hanukoglu A, Rees M, Thompson R, Dillon M, Hanukoglu I, Bestritzer T, Kuhnle U, Seckl J, Gardiner RM. Exclusion of the locus for autosomal recesseve pseudohypoaldosteronism type 1 from the mineralocorticoid receptor gene region on human chromosome 4q by linkage analysis. J Clin Endocrinol Metabol 1995; 80: 3341-3345.
23. Cunnarro JM, Weinert WM. A comparison of methods for measuring urinary ammonium. Kidney Int 1974; 5: 303-305.
24. Danesh FR, Battle D. H^+-ATPase in hyperkalemic distal renal tubular acidosis. Am J Kidney Dis 1998; 32: 1091-1095.
25. De Fronzo RA, Goldberg M, Cooke CR, Barker C, Grossman RA, Agnus ZS. Investigations into the mechanism of hyperkalemia folowing renal transplantation. Kidney Int 1977; 11: 357-365.
26. De Fronzo RA. Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. Kidney Int 1980; 17: 118-134.
27. Deppe CE, Heering PJ, Tinel H, Kinne-Saffran E, Grabensee B, Kinne RKH. Effect of Cyclosporine A on Na^+/K^+- ATPase, $Na^+/K^+/2Cl^-$ Cotransporter, and H^+/K^+- ATPase in MDCK cells and two subtypes, C7 and C11. Exp Nephrol 1997; 5: 471-480.

28. Donadio C, Puccini R, Lucchesi A, Giordani R, Rizzo G. Urinary excretion of proteins and tubular enzymes in renal transplant patients. Renal Failure 1998; 20: 707-715.
29. Eid A, Perkins JD, Rakela J, Krom RAF. Conversion from standard cyclosporine to low-dose cyclosporine in liver transplant recipients: effect on nephrotoxicity and hypertension beyond one year. Transplant Proc 1989; 21: 2238-2239.
30. Eisenstein B, Davidovitz M, Garty BZ, Shmueli D, Ussim A, Stark H. Severe tubular resistance to aldosterone in a child with familial juvenile nephronophtisis. Pediatr Nephrol 1992; 6: 57-59.
31. English J, Evan A, Houghton DC, Bennett WM. Cyclosporine-induced acute renal dysfunction in the rat. Evidence of arteriolar vasoconstriction with preservation of tubular dysfunction. Transplant 1987; 44: 135-141.
32. Fleming DR, Ouseph R, Herrington J. Hyperkalemia associated with cyclosporine (CsA) use in bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1997; 19: 289-291.
33. Fuller PJ, Funder JW. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in human kidney. Kidney Int 1976; 10: 154-157.
34. Fuller PJ. Aldosterone and its mechanism of action: more questions than answers. Aust N Z J Med 1995; 25: 800- 807.
35. Funder JW, Feldman D, Edelman IS. Glucocorticoid receptors in rat kidney: the binding of tritiated-dexamethasone. Endocrinol1973; 92: 1005-1013.
36. Funder JW, Feldman D, Edelman IS. The roles of plasma binding and receptor specificity in the mineralocorticoid action of aldosterone. Endocrinol 1973; 92: 994-1004.
37. Gordon MY, Singer JW. Selective effects of cyclosporin A on colony-forming lymphoid and myeloid cells in man. Nature 1979; 279: 433-434.
38. Hansen JM, Fogh-Andersen N, Leyssac PP, Strandgaard S. Glomerular and tubular function in renal transplant patients treated with and without cicolsporin A. Nephron 1998; 80: 450-457.

39. Hanukoglu A. Type I pseudohypoaldosteronism includes two clinicallly and genetically distinct entities with either renal or multiple target organ defect. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 936-944.
40. Heering P, Degenhardt S, Grabensee B. Tubular dysfunction following kidney transplantation. Nephron 1996; 74: 501-511.
41. Heering P, Grabensee B. The influence of cycolosporine A on renal tubular function after kidney transplantation. Nephron 1991; 59: 66-70.
42. Heering P, Ivens K, Aker S, Grabensee B. Distal tubular acidosis induced by FK506. Clin Transplant 1998; 12: 465-471.
43. Heering P, Kutkuhn B, Kreuzpaintner G, Reinhard T, Sundmacher R, Grabensee B. Untersuchungen zur Nierenfunktion nierengesunder Patienten unter Ciclosporin. Klin. Wochenschr. 1991; 69: 880-886.
44. Heering P, Schadewaldt P, Bach D, Grabensee B. Nephrotoxicity of cyclosporine in humans: effect of cyclosporine on glomerular filtration and proximal tubular reabsorption. Clin Invest 1993; 71: 1010-1015.
45. Heering P, Westhoff A, Ivens K, Kutkuhn B, Grabensee B. Reduction of immunosuppressive therapy after renal transplantation: a randomized study. Transplant Proc 1994; 26: 2530- 2532.
46. Heering PJ, Ivens K, Westhoff A, Grabensee B. Increased risk of stable renal allografts after changing from ciclosporin to azathioprine. Nephron 1995; 71: 246.
47. Hubert C, Gasc JM, Berger S, Schütz G, Corvol P. Effects of mineralocorticoid receptor gene disruption on the components of the renin-angiotensin system in 8-day-old mice. Mol Endocrinol 1999; 13: 297-306.
48. Ihara H, Hosokawa S, Ogino T, Arima M, Ikoma F. Activation of K+ channel and ingibition of Na^+-K^+ ATPase of human erythrocytes by cyclosporine: possible role in hyperpotassemia in kidney transplant recipients. Transplant Proc 1990; 22: 1736-1739.
49. Johnston CI, Fabris B, Jandeleit K. Intrarenal renin angiotensin system in renal physiology and pathophysiology. Kid Int 1993; 42: S59-S63.

50. Jones JW, Gruessner RW, Gores PF, Matas AJ. Hypoaldosteronemic hyporeninemic hyperkalemia after renal transplantation. Transplantation 1993; 56: 1013-1015.
51. Julien J, Farge D, Kreft- Jais C, Guyene TT, Plouin PF, Houssin D, Carpentier A, Corvol P. Cyclosporine- induced stimulation of the renin-angiotensin system after liver and heart transplantation. Transplantation 1993; 56: 885- 91.
52. Kamel KS, Ethier JH, Quaggin S, Levin A, Albert S, Carlisle JF, Halperin ML. Studies to determine the basis for hyperkalemia in recipients of a renal transplant who are treated with cyclosporine. J Am Soc Nephrol 1991; 2: 1279-1284.
53. Klintmalm GBG, Iqatsuki S, Starzl TE. Nephrotoxicity of cyclosporin A in liver and kidney transplant patients. The Lancet 1981; 1: 470-471.
54. Komesaroff PA, Verity K, Fuller PJ. Pseudohypoaldosteronism: molekular characterisation of the mineralocorticoid receptor. J Clin Endocrinol Metabol 1994; 79: 27-31.
55. Komesaroff PA, Zennaro MC. Glucocorticoid and mineralocorticoid resestance. J Endocrinol Invest 1995; 18: 550-564.
56. Komesaroff PA. Pseudohypoaldosteronism: options for consideration. Steriods 1995; 60: 168- 172.
57. Kuhnle U, Guariso G, Sonega M, Hinkel GK, Hubl W, Armanini D. Transient pseudohypoaldosteronism in obstructive renal disease with transient reduction of lymphocytic aldosterone receptors. Horm Res 1993; 39: 152-155.
58. Kuhnle U, Hinkel GK, Akkurt HI, Krozowski Z. Familial pseudohypoaldosteronism: a review on the heterogeneity of the syndrome. Steroids 1995; 60: 157- 160.
59. Kuhnle U, Keller U, Armanini D, Funder J, Krozowski Z. Immunofluorescence of mineralocorticoid receptors in peripheral lymphocytes: presence of receptor- like activity in patients with the autosomal dominant form of pseudohypoaldosteronism, and ist absence in the recessive form. J Steroids Biochem Mol Biol 1994; 51: 267- 273.

60. Kuhnle U, Nielsen MD, Tietze HU, Schroeter CH, Schlamp D, Bosson D, Knorr D, Armanini D. Pseudohypoaldosteronism in eight families: different forms of inheritance are evidence for various genetic defects. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 638-641.
61. Kupfermann JC, Beaudoin R, Carr R, Hay D, Casellas D, Kaskel FJ, Moore LC. Activation of the renal renin- angiotensin system by cyclosporine A and FK 506 in teh rat. Transplant Proc 1994; 26: 2891-2893.
62. Kurtzmann N. Acquired distal renal tubular acidosis. Kidney int 1983; 24: 807- 819.
63. Laine J, Holmberg C. Renal and adrenal mechanisms in cyclosporine-induced hyperkalemia after renal transplantation. Eur J Clin Invest 1995; 25: 670-676.
64. Lee DBN. Cyclosporine and the renin- angiotensin axis. Kidney International 1997; 52: 248- 260.
65. Ling BN, Eaton DC. Cyclosporin A inhibits apical secretory K^+ channals in rabbit cortical collecting tubule principal cells. Kid Int 1993; 44: 974-984.
66. Mason J, Müller- Schweinitzer E, Dupont M, Casellas D, Mihatsch M, Moore L, Kaskel F. Cyclosporine and the renin- angiotensin system. Kidney Int 1991; 32: S 28-32.
67. Mason J, Müller- Schweinitzer E, Dupont M, Casellas D, Mihatsch M, Moore L, Kaskel F. Cyclosporine and the renin- angiotensin system. Kidney International 1991; 39(suppl.):S28- 32.
68. Mason J. The effect of cyclosporin on renal function. J Autoimmun 1992; 5 Suppl A: 349- 354.
69. Massry SG, Preuss HG, Maher JF, Schreiner GE. Renal tubular acidosis after cadaver kidney homotransplantation. Am J Med 1967; 42: 284-292.
70. Matulich DT, Spindler BJ, Schambelan M, Baxter JD. Mineralocorticoid receptors in human kidney. J Clin Endocrinol Metab 1976; 43: 1170-1174.

71. McDiarmid SV. Renal function in pediatric liver transplant patients. Kidney Int Suppl 1996;53: 77-84.
72. Mihatsch MJ, Ryffel B, Gudat F. The differential diagnosis between rejection and cyclosporine toxicity. Kid Int 1995; 48: S63-S69.
73. Mihatsch MJ, Steiner K, Abeywickrama KH, Landmann J, Thiel G. Risk factors for the development of chronic cyclosporine-nephrotoxicity. Clin Nephrol 1988; 29: 165-175.
74. Myers BD. Cyclosporine nephrotoxicity. Kid Int 1986; 30: 964-974.
75. Ocharan-Corcuera J, Gomez-Ullate P, Lampreabe GI. [Renal tubular acidosis in the kidney transplant]. An Med Interna 1995; 12: 65-68. Spanish [Abstract].
76. Oka K, Shimodaira H, Hirano T, Sakurai E, Tamaki T, Kozaki M. Comparison of adrenal functions in kidney transplant recipients with different long-term immunosuppressive treatments- prednisolone and azathioprine versus prednisolone and cyclosporine. Transplant 1993; 56: 603-609.
77. Remuzzi G, Perico N. Cyclosporine-induced renal dysfunction in experimental animals and humans. Kid Int 1995; 48: S70-S74.
78. Rettig R, Büch M, Gerstberger R, Schnatterbeck P, Paul M. Effects of kidney transplantation on the renin-angiotensin systems of the recipients. Kidney Int 1994; 46: 1536-1538.
79. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. J Clin Invest 1990; 86: 1343-1346.
80. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F. PCR detection of the insertion/ deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). Nucl Acid Res 1992; 20: 1433.
81. Ritz M, Botha J, Pontin AR, Pascoe MD, Kahn D. Does cyclosporine influence the outcome in patients with acute tubular necrosis after renal transplantation. Transplant Proc 1999; 31:303.

82. Rousseau G, Baxter JD, Funder JW, Edelman IS, Tomkins GM. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors for aldosterone. J Steroid Biochem 1972; 3: 219-227.
83. Schmidt A, Kiener HP, Barnas U, Arias I, Illievich A, Auinger M, Graninger W, Kaider A, Mayer G. Angiotensin-converting enzyme polymorphism in patients with terminal renal failure. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 314-317.
84. Shoker A, Morris G, Skomro R, Laxdal V. Pseudohypoaldosteronism with normal blood pressure. Clin Nephrol 1996; 46: 105-111.
85. Stahl RAK, Kanz L, Maier B, Scholmeyer P. Hyperchloremic metabolic acidosis with high serum potassium in renal transplant patients: a cyclosporine A associated side effect. Clin Nephr 1986; 25: 245-248.
86. Sweny P, Hopper J, Gross M, Varghese Z. Nephrotoxicity of cyclosporin A. The Lancet 1981; 1: 663.
87. Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, Soubrier F. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. Am J Hum Genet 1992; 51: 197-205.
88. Torpy DJ, Stratakis CA, Chrousos GP. Hyper- and hypoaldosteronism. Vitam Horm 1999; 57: 177-216.
89. Wang C, Salahudeen AK. Cyclosporine nephrotoxicity: attenuation by an antioxidant-inhibitor of lipid peroxidation in vitro and in vivo. Transplant 1994; 58: 940-946.
90. Wheatley HC, Datzman M, Williams JW, Miles DE, Hatch FE. Long-term effects of cyclosporine on renal function in liver transplant recipients. Transplant 1987; 43: 641-647.
91. White DJG, Plumb AM, Pawelec G, Brons G. Cyclosporin A: An immunosuppressive agent preferentially active against proliferating T-cells. Transplant 1979; 27: 55-58.
92. Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II as a renal growth factor. J Am Soc Nephrol 1993; 3: 1531-1540.

93. Yoshida H, Kon V, Ichikawa I. Polymorphism of the renin- angiotensin system genes in progressive renal disease. Kidney International 1996; 50: 732-744.
94. Zelikovic I. Renal tubular acidosis. Pediatric annals 1995; 24: 48-54.
95. Zennaro MC, Borensztein P, Doubrier F, Armanini D, Corvol P. The enigma of pseudohypoaldoseronism. Steroids 1994; 59: 96- 99.
96. Zennaro MC, Borensztein P, Jeunemaitre X, Armanini D, Soubrier F. No alteration in the primary structure of the mineralocorticoid receptor in a family with pseudohypoaldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 32-38.
97. Zennaro MC, Keightley MC, Kotelevtsev Y, Conway GS, Soubrier F, Fuller PJ. Human mineralocorticoid receptor genomic structure and identification of expressed isoforms. J Biol Chem 1995; 270: 21016-21020.
98. Zennaro MC. Mineralocorticoid resistance. Steroids 1996; 61: 189-192.
99. Zennaro MC. Syndromes of glucocorticoid and mineralocorticoid resistance. Eur J Endocrinol 1998; 139: 127-138.

8. Anhang

8.1. Abkürzungen

ACD- acid citrat dextrose
ACE- Angiotensin- converting- enzyme
ALB- Albumin
Aldo- Aldosteron
AT II- Angiotensin 2
BGA- Blutgasanalyse
BuN- Harnstoffstickstoff
C- Clearance in ml/min
Ca^{2+}- Calcium
CAPD- kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse
Cl^-- Chlorid
CMV- Cytomegalievirus
CREA- Kreatinin
CsA- Cyclosorin A
D- Allel- Deletionsallel
DNA- Desoxyribonukleinsäure
ECC- endogene Kreatininclearance
ECC_{korr}- endogene Kreatininclearance, korrigiert auf die Körperoberfläche
FC- fraktionelle Clearance
FEX- fraktionelle Exkretion
GFR- glomeruläre Filtrationsrate
GN- Glomerulonephritis
H^+- Wasserstoff
HBV- Hepatitis- B- Virus
HCO_3^-- Bicarbonat
HCV- Hepatitis- C- Virus

HD-	Hämodialyse
HLA-	human leucocyte antigene
HSV-	Herpes simplex Virus
I- Allel-	Insertionsallel
K^+-	Kalium
Krea-	Kreatinin
m-	männlich
Na^+-	Natrium
Na_2SO_4-	Natriumsulfat
NAE-	Nettosäureausscheidung
NH_4^+-	Ammonium
ns-	nicht signifikant
NTP-	Nierentransplantation
P-	Plasmakonzentration einer Substanz
P_{anorg}-	anorganisches Phosphat
PCR-	Polymerasekettenreaktion
PRA-	Plasmareninaktivität
RAAS-	Renin- Angiotensin- Aldosteron- System
RTA-	renal tubuläre Azidose
s-	signifikant
T-	tubuläre Reabsorption in mmol/min
TA-	titrierbare Azidität
TP-	Totalprotein
TP-	Transplantat
T/GFR-	fraktionelle Reabsorption in mmol/l
U-	Urinkonzentration einer Substanz
V-	(Urin-) Volumen einer Substanz in ml/min
w-	weiblich

8.2. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Peter Heering, für seine sehr gute Betreuung bei dieser Arbeit.

Mein Dank gilt Frau Nicola Klein- Vehne sowie dem gesamten Team des nephrologischen Labors und der nephrologischen Ambulanz der Heinrich-Heine- Universität Düsseldorf, die mich bei der Bearbeitung des klinischen Teils meiner Studie unterstützt haben.

Des weiteren danke ich meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben.

Ein großes Dankeschön gilt auch meinem Ehemann Holger Knille, der mich stets motivierte und mir in allen Situationen zur Seite stand.

8.3. Lebenslauf

Knille, **Alexandra**

Geburtsname: Berentzen
geb.: 07.12.1974 in: Ratingen
verheiratet
röm.- kath.

Bismarckstr. 76
41564 Kaarst

Tel. : 02131 63382
s.knille@gmx.de

Schulausbildung: 1981- 1985: kath. Grundschule Büttgen, Kaarst
1985- 1994: Georg-Büchner Gymnasium, Kaarst

Studium: WS 1994/95- WS 2000/01 Studium der Humanmedizin an der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf

Sept. 1996: Physikum
Sept. 1997: 1. Staatsexamen (Note: befriedigend)
April 2000: 2. Staatsexamen (Note: gut)
Mai 2001: 3. Staatsexamen (Note: sehr gut)
Gesamtnote: gut (1,66)

Famulaturen:	Chirurgie:	Dominikuskrankenhaus, Düsseldorf
	Innere Medizin:	Martinuskrankenhaus, Düsseldorf
	Allgemeinmedizin:	Hausarztpraxis, Willich
	Anästhesiologie:	Dominikuskrankenhaus, Düsseldorf
	Gynäkologie:	ev. Krankenhaus, Düsseldorf

Auslandsfamulaturen:

Pädiatrie: Great Ormond Street Hospital, London, England

Gynäkologie und Geburtshilfe/ Innere Medizin/ Chirurgie:

Kikuyu Hospital, Kikuyu, Kenia, Afrika

Praktisches Jahr: Hospital zum Heiligen Geist, Kempen

AiP: Hospital zum Heiligen Geist, Kempen, Abt. Anästhesiologie, CA Dr. med. M. Stahnke

Facharztausbildung:

Hospital zum Heiligen Geist, Kempen, CA Dr. med. M. Stahnke

Lukaskrankenhaus, Neuss, CÄ Fr. Dr. med. M. Breulmann

Untersuchung zur Nephrotoxizität von Cyclosporin A (CsA) unter besonderer Berücksichtigung tubulärer Defekte

Alexandra Knille, geb. Berentzen

Cyclosporin A (CsA) gilt nach Nierentransplantation als das Immunsuppressivum der Wahl. Neben seinen immunsuppressiven Eigenschaften wurden verschiedene Nebenwirkungen beobachtet, insbesondere die Nephrotoxizität. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob für das Auftreten einer metabolischen Azidose und/ oder Hyperkaliämie eine verminderte Aktivität im Renin- Angiotensin- Aldosteron- System (RAAS), ein durch eine Aldosteronresistenz bedingter Pseudohypoaldosteronismus, Störungen im tubulären System der Niere oder bestimmte Erscheinungsformen des ACE- Genpolymorphismus verantwortlich sind.

Patienten und Methoden. Zweiundzwanzig nierentransplantierte Patienten unter Therapie mit Cyclosporin A (CsA) wurden in die Studie aufgenommen. Sie wurden bezüglich verschiedener Transplantationsparameter, des CsA- Spiegels, der Na^+-, K^+- und Cl^-- Konzentration im Serum sowie der Renin- , Aldosteron- und Angiotensin- Converting- Enzyme (ACE)- Werte im Serum untersucht. Untersuchungen zur Nierenfunktion, wie die Bestimmung der endogenen Kreatininclearance (ECC), Na^+-, K^+- und Cl^-- Clearances und Nettosäureausscheidung (NAE) fanden statt. Es wurde eine Ammoniumchlorid- und eine Natriumsulfatbelastungsuntersuchung durchgeführt. Desweiteren wurden bei den Patienten mittels PCR die Allele des ACE- Gens dargestellt. Die Transplantation lag zwischen drei und 18 Monaten zurück. Die Patienten hatten eine ausreichende Nierenfunktion (ECC > 30 ml/h) und nahmen keine ACE- Hemmer, AT- 2- Rezeptorantagonisten oder Diuretika ein. Die Patienten wurden hinsichtlich der Serumkaliumkonzentration ($K^+ \geq 5{,}0$ mmol/l) und/ oder der Bicarbonatkonzentration ($HCO_3^- \leq 20{,}0$ mmol/l) unterteilt (Gruppe A und B).

Ergebnisse. K^+ im Serum unterschied sich mit 4,6 ± 0,4 mmol/l in Gruppe A und 4,0 ± 0,2 mmol/l in Gruppe B signifikant voneinander ($p < 0{,}05$). Das Gleiche galt für HCO_3^- im Serum mit Werten von 18,5 ± 2,1 mmol/l versus 22,6 ± 1,9 mmol/l ($p < 0{,}0001$). Cl^- im Serum war in Gruppe A mit 113 ± 4 mmol/l verglichen mit 109 ± 3 mmol/l in Gruppe B signifikant erhöht ($p < 0{,}05$). In Gruppe A konnte bei zehn von elf Patienten eine hyperchlorämische metabolische Azidose nachgewiesen werden. Bei drei dieser Patienten lag gleichzeitig eine Hyperkaliämie vor. Die renale Chloridclearance war mit Werten von 1,1 ± 0,6 ml/min versus 2,1 ± 2,5 ml/min tendenziell eingeschränkt (ns). In einer Subgruppenanalyse wurden die Patienten hinsichtlich der Aldosteronkonzentration unterteilt. In der Gruppe mit verminderter Aldosteronkonzentration war die Plasmareninaktivität (PRA) mit Werten von 1,9 ± 2,3 ng/ml*min versus 3,6 ± 4,2 ng/ml*min signifikant eingeschränkt ($p < 0{,}05$). Bei den Belastungsuntersuchungen konnten keine Unterschiede zwischen der Gruppe A und der Kontrollgruppe herausgestellt werden. Die NAE war mit 52 ± 24 mmol/l versus 52 ± 20 mmol/l vergleichbar (ns). In der Subgruppe der Patienten mit reduzierter Aldosteronkonzentration und metabolischer Azidose war die ECC mit 53 ± 19 ml/min versus 129 ± 86 ml/min in der Subgruppe mit reduzierter Aldosteronkonzentration ohne metabolische Azidose vermindert (ns). Bei den Patienten der Gruppe A lagen tendenziell häufiger Zeichen einer chronischen Abstoßungsreaktion in der Transplantatbiopsie vor als in der Kontrollgruppe (ns). Die Patienten aus Gruppe A mit pathologischen Auffälligkeiten in der Biopsie hatten tendenziell niedrigere CsA- Spiegel als die Patienten der Gruppe A ohne auffällige Biopsie (131 ± 32 ng/ml versus 189 ± 95 ng/ml) (ns). Das ACE- Gen betreffend konnte kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen des DD- Genotyps und einer verminderten Aktivität des RAAS gefunden werden.

Schlußfolgerung. Zusammenfassend konnte bei zehn von elf Patienten der Gruppe A eine hyperchlorämische metabolische Azidose nachgewiesen werden. Ein monokausaler Zusammenhang mit Störungen im RAAS, einer pathologischen Tubulusfunktion oder Auffälligkeiten des ACE- Gens konnte nicht gefunden werden. Hierzu sind weitergehende molekulare Analysen des RAAS unter Calcineuringabe notwendig.

Prof. Dr. med. P. J. Heering