Aus der Klinik für Chirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Professor Dr. med. H.-P. Bruch

„Chirurgische Therapie der symptomatischen Nierenarterienstenose nach allogener Nierentransplantation“

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
Aus der medizinischen Fakultät

vorgelegt von
Andreas Comman
aus Recklinghausen
Lübeck 2006

1. Berichterstatter:	**Priv.- Doz. Dr. med. Martin Strik**
2. Berichterstatter:	**Priv.- Doz. Dr. med. Johannes Bechtel**
Tag der mündlichen Prüfung:	**25.05.2007**
Zum Druck genehmigt -	**Lübeck, den 25.05.2007**

Gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Für

meine

Eltern

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Originalarbeit
„Therapie der Nierenarterienstenose (NAST) des Transplantats nach NTX“
Strik MW, Comman A, Köppe K, Benecke C
Transplantationsmedizin Suppl 2004, S. 95- 6

Posterpräsentation
„Chirurgische Therapie der Nierenarterienstenose nach Nierentransplantation”
Comman A, Markert U, Müller G, Bruch H.-P., Strik MW
17. Berliner gefäßchirurgisches Symposium 2003, Berlin 5.- 9. November 2003

Gliederung

		Seite
Gliederung		1
Abkürzungsverzeichnis		2
1. Einleitung		3
1.1	Allgemeine Einführung	3
1.2	Historie der allogenen Nierentransplantation	3
1.3	Chirurgische Komplikationen nach allogener Nierentransplantation	7
1.4	Nierenarterienstenose nach allogener Nierentransplantation	9
1.5	Zielsetzung und Fragestellung	19
2. Material und Methode		20
2.1	Untersuchte Patientendaten und Datenerhebung	20
2.2	Ein-/Ausschlusskriterien und untersuchte Parameter	20
2.3	Angiografien	20
2.4	Unterscheidung der Therapieformen	21
2.5	Bewertungskriterien	22
2.6	Therapiegruppen	22
2.7	Statistische Methoden	22
3. Ergebnisse		23
3.1	Patientengut	23
3.2	Daten der Transplantation	25
3.3	Verlauf zwischen der NTX und Therapie der NAST	27
3.4	Allgemeine Daten der NAST	30
3.5	Therapiegruppen	33
3.6	Therapiedaten	34
3.7	Verlauf nach Therapie	37
3.8	Follow-up	39
3.9	Labordaten und Messwerte	41
3.10	Auswertung der einzelnen Patienten	50
3.11	Verlauf weiterer Patienten	51
4. Diskussion		54
5. Zusammenfassung		65
Literaturverzeichnis		67
Abbildungsverzeichnis		76
Tabellenverzeichnis		77
Danksagung		78
Lebenslauf		79

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzym
CMV	Cytomegalie Virus
CS	Cadaverspende / Leichenspende
d	die (lat.) / Tage
DSA	Digitale Subtraktionsangiografie
EIA	Arteria iliaca externa
EIV	Vena iliaca externa
EK	Erythrocytenkonzentrat
GCT	Gruppe Chirurgische Therapie
GPT	Gruppe Percutane transluminale Angioplastie Therapie
HLA	Humanes Leucozyten Antigen
IIA	Arteria iliaca interna
IVC	Vena cava inferior
KM	Kontrastmittel
LS	Lebendspende
männl	männlich
max	maximal
MHC	Major Histocompatibility Complex
Min	Minuten
MittlAbw	mittlere Abweichung
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/ml	Millimol pro Milliliter
NAST	Nierenarterienstenose
NTX	allogene Nierentransplantation
OP	Operation
Pat	Patient
PTA	percutane transluminale Angioplastie
RA	Arteria renalis
RR	arterieller Blutdruck
RV	Vena renalis
Tab	Tabelle
U	Ureter
weibl	weiblich

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung

Die allogene Nierentransplantation (NTX) ist bis zum heutigen Tag die einzige definitive Behandlungsmethode der terminalen Niereninsuffizienz. Sie ermöglicht dem Patienten Unabhängigkeit von der Hämodialyse oder Peritonealdialyse als Standardverfahren bei Oligo-/Anurie bzw. fehlender renaler Entgiftung. Seit der ersten erfolgreichen, allogenen Nierentransplantation 1954 ist eine Vielzahl von Problemen verschiedenster Genese aufgetreten, die zum Teil bis zum heutigen Tag nicht befriedigend gelöst sind. Einzuordnen sind sie in die beiden großen Gruppen:

- internistisch/immunologische Komplikationen
- chirurgisch/urologische Komplikationen

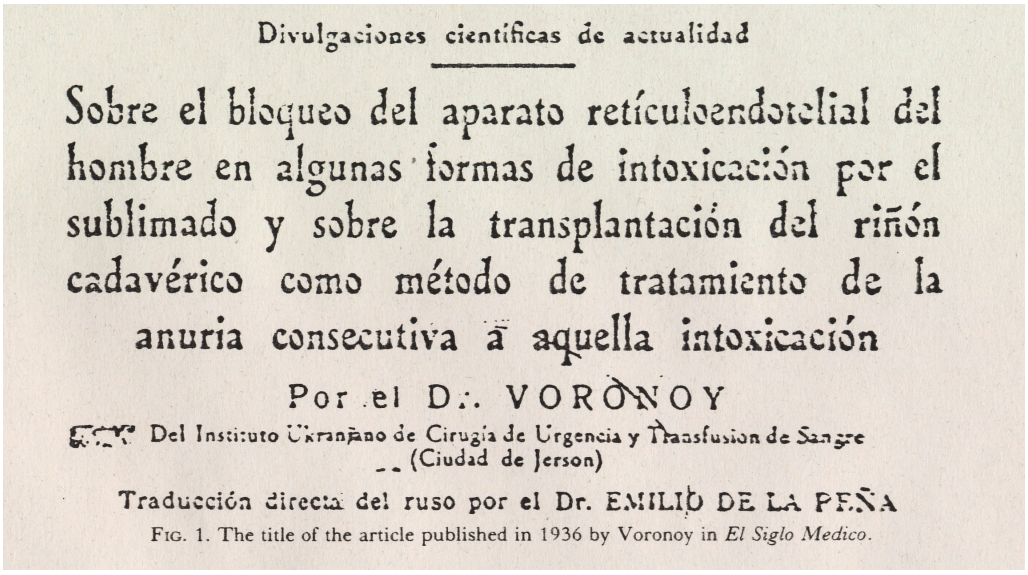
Der Übergang zwischen den beiden Gruppen ist dabei fließend. In kaum einem anderen medizinischen Feld wie der Transplantationsmedizin findet sich eine intensivere Herausforderung an die interdisziplinäre Zusammenarbeit der verschiedensten Fachbereiche.

1.2 Historie der allogenen Nierentransplantationen

Über die ersten tierexperimentellen Versuche berichtete Ullmann kurz nach der Jahrhundertwende (Ullmann 1902) in der „Wiener Klinische Wochenschrift“. Er transplantierte Hunde- bzw. Ziegennieren aus ihrer genuinen Position an die Halsgefäße anderer Tiere. Dies alles geschah ohne Kenntnis möglicher Abstoßungsreaktionen bei Allo- oder Xenotransplantationen sowie mit der noch in den Anfängen steckenden Technik der Gefäßchirurgie. Zur Verbindung der Gefäße kam noch die Payr`sche Methode zum Einsatz (Payr 1900). Die fortlaufende Gefäßnaht, die heute in der allogene Nierentransplantation zur Anwendung kommt, wurde erst durch den Franzosen Carrel publiziert (Carrel 1902). Carrel, selbst zu diesem Zeitpunkt in die USA emigriert, veröffentlichte in der Folge mehrere Arbeiten zu der Thematik der experimentellen Organtransplantation und der Gefäßchirurgie. Für sein Werk erhielt er 1912 den Nobelpreis für Medizin.

Die ersten, experimentellen Nierentransplantationen am Menschen wurden von dem Franzosen Jaboulay im Jahre 1906 als Xenotransplantation von einer Ziege bzw. Hund auf einen Menschen durchgeführt (Jaboulay 1906). Beide in die Ellenbeugen der Patienten verpflanzten Nieren funktionierten nur Stunden. Weitere Experimente an Tieren und vereinzelt auch am Menschen folgten (Hamilton 1988).

Bis zur ersten allogenen Nierentransplantation vergingen noch fast drei Dekaden. Der russische Arzt Yo Yo Voronoy (Voronoy 1936; Hamilton und Reid 1984) führte diese am 3. April 1933 an einer 26 jährigen Patientin durch, die in suizidaler Absicht 4 Gramm eines verdünnten *„Subliments“* (Zitat Hamilton (Hamilton und Reid 1984)) geschluckt hatte und unter der auftretenden Quecksilbervergiftung ein akutes Nierenversagen entwickelte. Er entnahm eine Niere eines 60 jährigen Mannes, der mit einer Schädelbasisfraktur tot in das Krankenhaus gebracht wurde, und transplantierte sie auf den rechten Oberschenkel der Patientin. Das Organ funktionierte nur kurz und unbefriedigend. Die Patientin verstarb 2 Tage nach der Operation. Voronoy veröffentlichte seine Arbeit 1936 in der Zeitung „El Siglo Medico“ (vgl. Abbildung 1). Weitere Arbeiten über die kasuistische Erfahrungen anderer Chirurgen folgten (Hume et al. 1955).



Divulgaciones científicas de actualidad

Sobre el bloqueo del aparato reticuloendotelial del hombre en algunas formas de intoxicación por el sublimado y sobre la transplantación del riñón cadavérico como método de tratamiento de la anuria consecutiva á aquella intoxicación

Por el Dr. VORONOY

Del Instituto Ukraniano de Cirugía de Urgencia y Transfusion de Sangre (Ciudad de Jerson)

Traducción directa del ruso por el Dr. EMILIO DE LA PEÑA

FIG. 1. The title of the article published in 1936 by Voronoy in *El Siglo Medico*.

Abbildung 1: Frontseite “El Siglo Medico”, 1936 (Voronoy 1936) aus Surgery, Gynecology and Obstetrics (Hamilton und Reid 1984)

Erst der Beginn der systematischen Forschung über die immunologischen Vorgänge sowie die Entwicklung der Hämodialyse ermöglichten eine Weiterentwicklung der operativen Verfahren.



Abbildung 2: „Herrick Twins“, Spender und Empfänger der ersten NTX

Die erste erfolgreiche allogene Nierentransplantation wurde 1954 von Murray in Boston zwischen den Zwillingen Richard und Ronald Herrick durchgeführt. Er verwendete das von dem Franzosen Küss erarbeitete Verfahren der Implantation in den Unterbauch in die retroperitoneale Fossa Iliaca mit Anschluss an die dortigen Beckengefäße (Arteria iliaca interna, Vena iliaca communis) (Merril et al. 1956; Murray et al. 1958). Dies ist bis heute, in Modifizierung, weltweit das operative Standardverfahren der allogenen Nierentransplantation.

Für diese und seine weitere Arbeit erhielt Murray 1990 den Nobelpreis für Medizin.

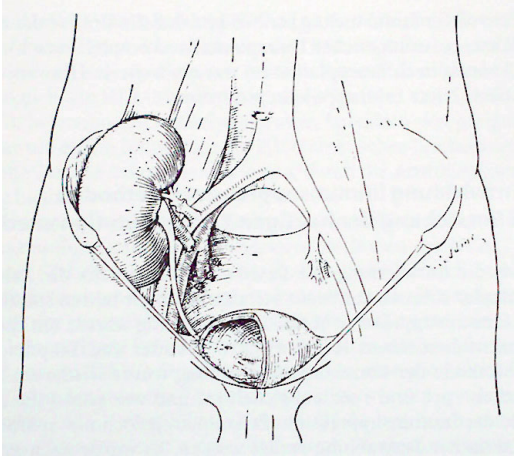


Abbildung 3: NTX in die Fossa iliaca nach Küss (Murray et al. 1958; Wüthrich 1995) aus Nieren Transplantation, Wütherich (Wüthrich 1995)

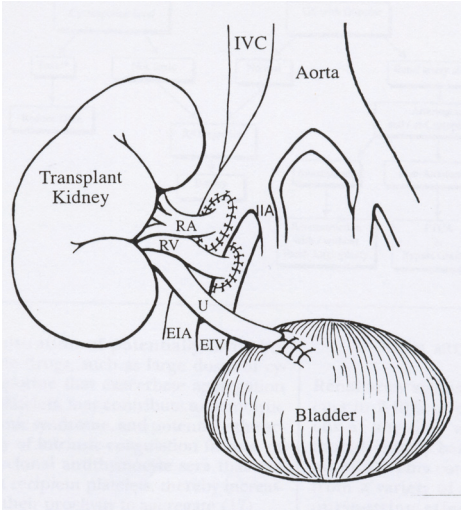


Abbildung 4: Arterielle und venöse End-zu-Seit Anastomose und extravesikale Neoureterocystostomie nach „Gregoir-Liche-Röhl“ (RA= Arteria renalis, RV= Vena renalis, U= Ureter, EIA= Arteria iliaca externa, EIV= Vena iliaca externa, IIA= Arteria iliaca interna, IVC= Vena cava inferior) aus Journal of Nephrology (Beyga und Kahan 1998)

Den weiteren Fortschritt in der Transplantationsmedizin bestimmten die Erforschung der immunologischen Grundlagen der Abstoßungsreaktion und deren Therapie. Die anfänglichen Versuche eine Immunsuppression mittels Ganzkörperbestrahlung zu induzieren, zeigten spärlichen Erfolg (Hume und Wolf 1967). Erst die Entdeckung und Anwendung des Antimetaboliten 6-Merkaptopurin (6-MP) im Tierversuch (Schwartz und Dameshek 1959) und die Entwicklung des weniger toxischen und wirkungsvolleren Imidazolderivat von 6-MP (Azathioprin (Imurek©)) ermöglichte den humanen Einsatz. In der Kombination mit den synthetischen Kortikosteroiden war erstmals eine standardisierte, immunsuppressive Therapie verfügbar. Ein weiterer Schritt war die Entdeckung des Pilzmetaboliten Cyclosporin A und der Nachweis seiner guten Wirksamkeit bei Transplantationen (Calne et al. 1978).

Die seit 1962 standardisierte Gewebetypisierung nach der Terasakis Methode, die 1970 in den klinischen Alltag integriert wurde, ermöglicht eine bessere immunologische Abstimmung der Gewebeverträglichkeit zwischen Spenderorgan und potentiellem Empfänger. Eine Divergenz der untersuchten HLA Komplexe wird als „Miss-Match“, die Übereinstimmung als „Match“ bezeichnet. Die Beschreibung des „Major Histocompatibility Complex“ (MHC) als Leukozytenantigen (HLA-A2) durch Dausset (Dausset 1980), mit der Erkenntnis der zentralen Rolle des MHC in der Transplantationsimmunologie, ebnete neue Wege des Verständnisses und wurde mit dem Nobelpreis für Medizin für Dausset honoriert.

Durch die Weiterentwicklung der Organkonservierung wurde der Transport des Organs über größere Distanzen möglich. Damit konnten mehr Patienten in die Verteilung einbezogen, und damit die Chance auf ein günstiges „Match“ verbessert werden. Zur besseren Organisation der internationalen Organverteilung wurde 1967 das im niederländischen Leiden ansässige „Eurotransplant“ gegründet.

Die Verfeinerung der operativen und immunologischen Methoden aber auch der organisatorischen Strukturen auf dem Gebiet der NTX ermöglichten die gültigen, europaweiten Standards.

1.3 Chirurgische Komplikationen NTX

„*Surgical complications of renal transplantation are uncommon, but when they do occur they may be life threatening*“ (Shamsa und Aqdam 1999).

Dieses Zitat beschreibt die Bedeutung der chirurgischen Komplikationen in treffender Weise. Aber trotz des Risikos der Morbidität und Mortalität der chirurgisch/urologischen als auch der immunologisch/nephrologischen Komplikationen, ist dies langfristig immer noch geringer als das Risiko der chronischen Hämodialyse (Shamsa und Aqdam 1999). Nicht beachtet ist dabei der subjektive Aspekt der Verbesserung der Lebensqualität durch die Unabhängigkeit von diesem Verfahren und die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands des Patienten.

Nach Einführung der Nierentransplantation in die klinische Routine wurden die operativen Komplikationen zum Inhalt wissenschaftlicher Untersuchungen (Vidne et al. 1976; Lee et al. 1978). Von entscheidender Bedeutung zur Senkung des Risikos intra- und postoperativer Komplikationen ist eine präoperative Evaluation der Patienten, um individuelle Risikofaktoren zu erkennen (Karakayali et al 2001).

Nach einer anfänglichen Inzidenz von bis zu 30% (Vidne et al. 1976) ist das Auftreten der chirurgischen Komplikationen heute auf unter 5% gefallen. Sie bergen aber nach wie vor nicht nur die Gefahr einer verminderten Organfunktion des Transplantats, sondern auch des Organverlusts, gesundheitlicher Schäden oder gar des Todes des Patienten (Beyga und Kahan 1998). Häufig sind sie bereits intra- oder postoperativ relevant, werden aber unter Umständen erst im weiteren Verlauf durch beginnende Organdysfunktion realisiert (Beyga und Kahan 1998). Das beobachtete klinische Bild ist oft fließend zwischen immunologisch/internistischen und chirurgisch/urologischen Komplikationen.

Folgende Gruppen chirurgischer Komplikationen treten auf:

- **Vaskuläre Komplikationen:** Ihre Inzidenz liegt zwischen 1,2% (Karakayali et al 2001) und 5% (Beyga und Kahan 1998). Sie sind unterteilt in arterielle und venöse Komplikationen. Ihr Auftreten kann intraoperativ, kurz postoperativ aber auch in zeitlicher Distanz zur NTX erfolgen (Beyga und Kahan 1998). Als Probleme werden beobachtet:

    - **Thrombose der Arteria renalis** des transplantierten Organs (1%), welche in der Literatur meist als Folge eines operativen Fehlers, selten als Folge einer hyperakuten Abstoßungsreaktion oder einer Gerinnungsstörung gesehen werden (Beyga und Kahan 1998).

    - **Thrombose der Vena renalis** des transplantierten Organs (0,3%), die postoperativ auftritt und neben einem operativen Fehler, eine äußere Kompression (Hämatom, Lymphocele), Abstoßungsreaktionen und Störungen der Gerinnung im Sinne einer Hyperkoagubilität als Auslöser haben kann (Beyga und Kahan 1998).

    - **Stenose der Arteria renalis des transplantierten Organs (NAST)** s. 1.4

Die weiteren chirurgischen Komplikationen sind:

- **Hämatome** welche bei operativen Fehlern aus den zu- oder abführenden Gefäßen (Anastomosenblutung) aber auch durch Verletzungen der umgebenden Muskel- und Hautstrukturen entstehen können. Nicht chirurgische Ursachen sind die Ruptur des Organs, z.B. im Rahmen der Thrombose der Vena renalis oder einer hyperakuten Rejektion sowie die häufige Medikation der Patienten mit die Blutgerinnung beeinflussenden Medikamenten.

- **Postoperative Lymphocele** (3,1%-18% (Thomalla et al. 1985; Karakayali et al. 2001)) sind meist zwischen dem unteren Nierenpol des transplantierten Organs und der Harnblase gelegen. Nicht sicher geklärt ist der Entstehungsmechanismus. Angenommen wird eine unzureichende Ligatur der im Wundbereich verlaufenden Lymphbahnen. Es besteht aber auch eine Korrelation mit der Art der verabreichten Immunsuppression. Lymphocelen werden in der Regel zwischen 18 und 180 Tagen nach NTX durch einen Aufstau des Harns evident (Beyga und Kahan 1998).

- **Wundinfektionen,** deren Inzidenz**,** trotz der Immunsuppression, mit 5% derer anderer Gefäßoperationen vergleichbar ist (Odland 1998).
- **Postoperative Hernienbildung** (Narbenhernien) im Bereich des operativen Zugangswegs.

Die Gruppe der urologischen Komplikationen besteht aus:

- **Ureterstenosen**
- **Ureterleckagen**
- **Ureternekrosen**

Sie treten in einer Häufigkeit von 2%-10% auf (Kinnaert et al. 1985) (in der Regel weniger als 7% (Odland 1998)) und sind meist Folge einer fehlerhaften, chirurgischen Technik mit einer Störung der Blutversorgung des Ureters. Dies kann bei fehlerhafter Organentnahme oder ausgedehnter Präparation des Ureters vor der Implantation entstehen.

1.4 Nierenarterienstenose (NAST) nach Nierentransplantation

Definition der NAST

Grundlegend definiert sich die NAST als eine Lumeneinengung der das transplantierte Organ versorgenden Arteria renalis und betrifft das genuine Empfängergefäß bei direktem Bezug zur Arteria renalis (Lacombe 1979; Chandrasoma und Aberle 1986). Autoren wie Faenza unterscheiden weitere Subtypen der Lokalisation und deren Pathogenese (vgl. Abb. 5) (Faenza et al .1983).

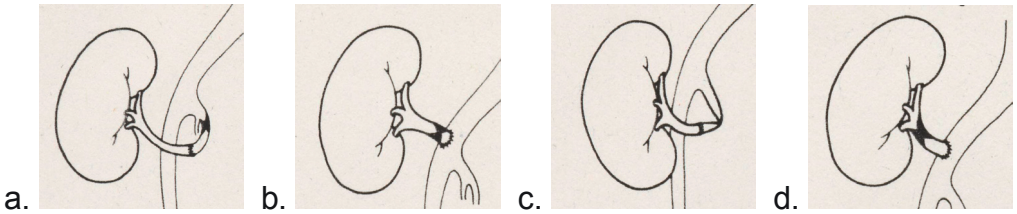


Abbildung 5: Typen der NAST und ihre Pathophysiologie nach Faenza (Faenza et al 1983) aus Kidney International (Faenza et al. 1983)

a. Stenose der Arteria liaca interna („surgical error“ oder fortschreitende Arteriosklerose)
b. Stenose der Anastomose („surgical error“)
c. Angulation der Arteria iliaca interna bzw. Arteria renalis („surgical error“)
d. Einzelstenose - segmental oder diffus (technischer Fehler oder immunologische Ursache)

Obwohl die Technik der arteriellen Verbindung zwischen Arteria iliaca interna und Arteria renalis heute verlassen ist und durch die End-zu-Seit Anastomose auf die Arteria iliaca externa ersetzt wurde (vgl. Abbildung 4), ist die Differenzierung nach der Höhe der Lokalisation noch aktuell. Die Autoren Beyga (Beyga und Kahan 1998), Philipp (Philipp 2002), Sankari (Sankari et al .1996) und Roberts (Roberts et al. 1989) unterscheiden hierbei drei Typen der Lokalisation:

- Auf Höhe der **Anastomose** (Anastomosenstenose)
- Stenose **distal der Anastomose** im Verlauf der Arteria renalis
- **Multiple Stenosen** im Verlauf der Arteria renalis

Die Autoren beachten auch die Genese der jeweiligen Stenose in Ihrer Klassifikation. Die Anastomosenstenose gilt allgemein als technischer Fehler („surgical error“), die distale Stenose als Folge einer ungeklärten, mechanischen oder immunologischen Reaktion (Smith et al. 1976; Faenza et al. 1983; Beyga und Kahan 1998) und multiple Stenosen als Folge der chronisch-vaskulären Reaktion (Philipp 2002).

Die Definition der NAST über eine definierte, prozentuale Lumeneinengung differiert zwischen den verschiedenen Autoren von 50% (Benoit et al. 1987; Sankari et al. 1996; Wong et al. 1996) bis 80% (Ricotta et al. 1978). Stets wird jedoch auf die klinische Signifikanz auftretender Symptomatik hingewiesen. Erst die Analyse der vielschichtigen Symptomatik und der umfangreichen, zum Teil invasiven, diagnostischen Maßnahmen ergibt die differenzierte Diagnose. Eine Deskription der Lumeneinengung ergibt nicht zwangsläufig die Diagnose der symptomatischen NAST und somit der Notwendigkeit der therapeutischen Intervention.

Inzidenz der NAST in der Literatur

Das Auftreten der NAST nach NTX ist im Rahmen von wissenschaftlichen Arbeiten, die sich mit den chirurgischen Komplikationen im Allgemeinen und mit der NAST im Besonderen beschäftigen, untersucht worden.

Die Inzidenz liegt demnach zwischen 0,9% (Polak et al. 2006) und 16% (Schacht et al. 1976), wobei manche Autoren zwischen der Lebendspende und Leichenspende unterscheiden und hierbei in der Gruppe der Leichenspende auf eine Inzidenz von bis zu 17,7% kommen (Lacombe 1975).

Autor	Jahr	n / Gesamtzahl	Prozent
Doyle (Doyle et al. 1975)	1975	12/101	11,8%
Wilms (Wilms et al. 1975)	1975	3/60	5%
Osborn (Osborn et al. 1976)	1976	9/177	5,1%
Schacht (Schacht et al. 1976)	1976	8/50	16%
Ricotta (Ricotta et al. 1978)	1978	16/319	5%
Grossmann (Grossmann et al.1982)	1982	17/241	7%
Greenstein (Greenstein et al. 1987)	1987	39/547	7,1%
Roberts (Roberts et al. 1989)	1989	31/2002	1,5%
Benoit (Benoit et al. 1990)	1990	138/1200	11,5%
Bover (Bover et al. 1992)	1992	32/454	7%
Fauchald (Fauchald et al. 1992)	1992	25/1141	2,2%
Merkus (Merkus et al. 1993)	1993	65/1165	5,5%
Sutherland (Sutherland et al. 1993)	1993	25/377	6,6%
Sankari (Sankari et al. 1996)	1996	23/1533	1,5%
Rengel (Rengel et al. 1998)	1998	13/286	4,5%
Patel (Patel et al. 2001)	2001	26/831	3,1%
Voiculescu (Voiculescu et al. 2005)	2005	53/1189	4,4%
Carrafiello (Carrafiello et al. 2005)	2005	9/288	3,1%
Polak (Polak et al. 2006)	2006	7/793	0,9%
MITTELWERT der Studien		29/660	
SUMME		**551/12454**	**4,4%**
Korrektur mit Veröffentlichungen im Zeitraum **1992-2006**			
SUMME		**278/8057**	**3,5%**
Korrektur mit Veröffentlichungen im Zeitraum **1996–2006**			
SUMME		**131/4920**	**2,6%**

Tabelle 1: Inzidenz der NAST in der Literatur

Symptomatik der NAST

Die NAST kann folgende, klinische Symptome zeigen:

- Flussgeräusch über dem transplantierten Organ
- Verschlechterung der Nierenfunktion (verminderte Urinausscheidung und/oder Retention harnpflichtiger Substanzen im Blut)
- Plötzlich und/oder unkontrollierbar ansteigender arterieller Hypertonus

Neben diesen drei Kardinalsymptomen, die jedoch nicht immer vorliegen, kann sich die NAST auch in maskierter Form darstellen und eine chronische oder akute Rejektion (an-/absteigende Retentionsparameter und Urinausscheidung, Anschwellen der Niere etc.) imitieren (Simmsons et al. 1970). Auch lebensbedrohliche Symptome wie Linksherzversagen und/oder pulmonales Ödem sind mögliche Zeichen, die auf die bestehende arterielle Hypertonie zurückzuführen sind (Sankari et al. 1996). Vice versa können auch die o.g. Symptome eine NAST vortäuschen, obwohl die Genese nicht in Verbindung zur Nierenarterie des Transplantats steht. Dies können die ipsilaterale, proximale Arteria iliaca externa Stenose oder die, zumeist durch eine Biopsie induzierte, arteriovenöse Fistel im transplantierten Organ (Alfrey et al. 1993) sein.

Klinische Bedeutung der NAST

Bei der Wertung der einzelnen Symptome der klinisch relevanten NAST nimmt der arterielle Hypertonus eine zentrale Rolle ein. Seine Behandlung ist ein wichtiger Faktor für die Langzeitfunktion des transplantierten Organs, die Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen und im Weiteren der Morbidität und Mortalität des Patienten bzw. des Verlusts des transplantierten Organs (Waltzer et al. 1986; Sankari et al. 1996). Selbst fulminante Verläufe mit dem Auftreten eines kardiopulmonalen Versagens sind beschrieben (Sankari et al .1996).
Grundsätzlich hat das Auftreten eines arteriellen Hypertonus nach Transplantation beim Empfänger eine Inzidenz von 50%-60% bei allen langfristig funktionsfähigen Organen (Washer et al. 1983; Rengel et al. 1998). Die Pathogenese im Zusammenhang mit der NTX ist allerdings vielschichtig und neben der NAST gibt es nach der Nierentransplantation eine Reihe von Ursachen (Waltzer et al. 1986). Zu diesen zählen u.a. die akute und chronische Abstoßungsreaktion, die erkrankten und in situ belassenen Nieren des Empfängers (V.a. Schrumpfnieren), das Wiederauftreten renaler Erkrankungen des Empfängers im Spenderorgan sowie die essentielle Hypertonie (Waltzer et al 1986). Verschiedene zur Immunsuppression verwendete Medikamente haben ebenfalls eine Potenz zur Induktion eines arteriellen

Hypertonus.
Aus dieser Gruppe möglicher Ursachen des arteriellen Hypertonus ragt die NAST durch ihre kausale Behandlungsmöglichkeit heraus (Sankari et al. 1996).

Auch das zweite Kardinalsymptom der NAST, die Verschlechterung der Nierenfunktion, führt zu einer schnellen, klinischen Relevanz, da eventuell eine erneute Flüssigkeitsbilanzierung bzw. Entgiftung mittels der Hämodialyse durchgeführt werden muss.

Diagnostik der NAST

Die Diagnose der NAST wird neben der klinischen Beobachtung durch die Anwendung apparativer Untersuchungen (Sonografie, Dopplersonografie, farbcodierte Duplexsonografie, Angiografie, Magnetresonanztomografie, Szintigrafie) und dem Ausschluss immunologischer Ursachen (Fehldosierung immunsuppressiver Medikamente, Abstoßungsreaktion, Nierenbiopsie etc.) ergänzt.

Beyga hat die Diagnostik der chirurgischen Komplikationen in standardisierten Algorithmen formuliert (Beyga und Kahan 1998).

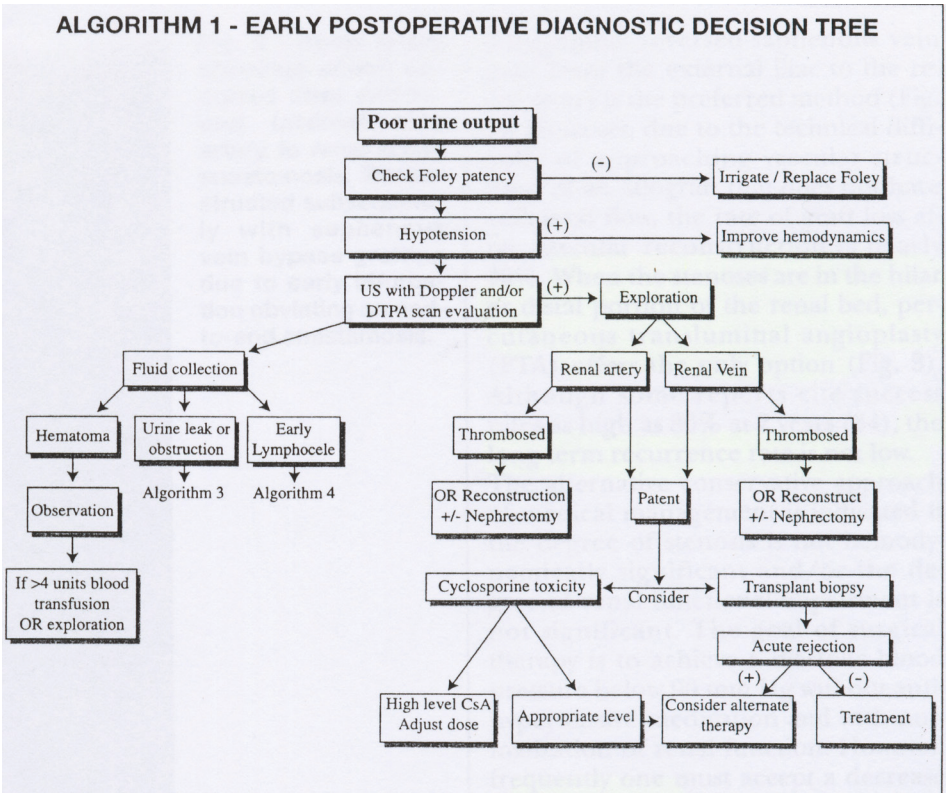


Abbildung 6: Algorithmus 1- früh postoperativer, diagnostischer Entscheidungsbaum aus Journal of Nephrology (Beyga und Kahan 1998)

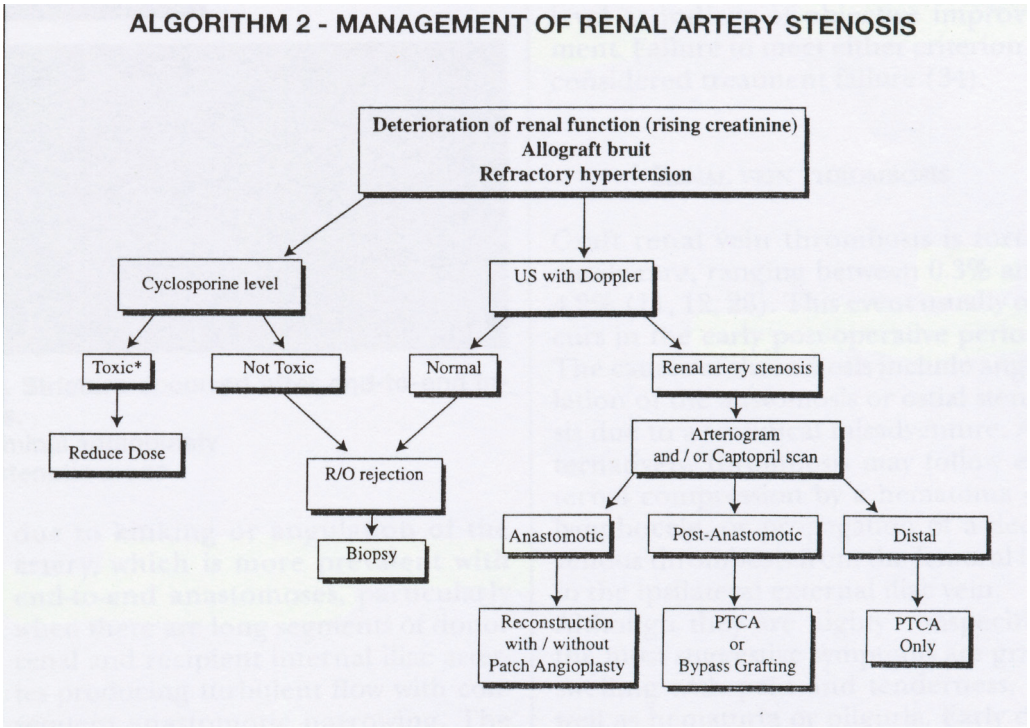


Abbildung 7: Algorithmus 2- Management der NAST aus Journal of Nephrology (Beyga und Kahan1998)

Seine beschriebenen *"Tools of triage"*, bestehend aus Dopplersonografie, Nierenbiopsie und Messung des Cyclosporin Spiegels, ermöglicht eine grundlegende Differenzierung zwischen den beiden Gruppen der „chirurgisch/urologischen" und „internistisch/immunologischen" Komplikationen (Beyga und Kahan 1998). Ein einzelnes diagnostisches Verfahren kann jedoch nicht zur Diagnose der NAST führen (Sandhu et al. 2002).

Im Einzelnen stehen folgende apparative Untersuchungsmethoden zur Verfügung, deren Einsatz in der richtigen Wahl und Abfolge zur Diagnose führen soll und kann.

Die **Sonografie** ist seit ihrer klinischen Einführung 1976 im Bereich der Transplantation ein entscheidendes diagnostisches Mittel geworden (Alley und Geelhoed1980; Taylor et al. 1987; Waltzer et al. 1989; Kaveggia et al. 1990; Mitchell 1990; Claudon et al. 1999), deren Einsatz auch im Hinblick auf die Diagnostik der NAST umfangreich untersucht wurde (Snider et al. 1989; Deane et al. 1990; Merkus et al. 1995; Radermacher et al. 2001; Goel et al. 2005; Li et al. 2005). Bei der NAST wird der Sonografie/Dopplersonografie eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 87% zugesprochen (Snider et al. 1989). Die Diagnose erfolgt durch die Beurteilung der intra- und extrarenalen Flussindices sowie eine Bestimmung der Flussgeschwindigkeit in der Arteria renalis des Transplantats. Das B-Bild ist zur Diagnosefindung im Fall der NAST von sekundärer Bedeutung. Insbesondere die häufige Reproduktion des Verfahrens aber auch seine Verfügbarkeit machen die Sonografie zur Screening Methode der Wahl. Es bleibt jedoch die Abhängigkeit von der Fertigkeit und der Erfahrung des Untersuchers (Tiefenthaler und Riedl- Huter 2001).

Die **Angiografie** (Digitale Subtraktions Angiografie, DSA) als invasives Verfahren ist mit einem gewissen Risiko für den Patienten aber insbesondere für das transplantierte Organ vergesellschaftet. Dennoch ist es die *„Referenz Untersuchung"* für die Diagnostik der NAST (Mazuecos et al. 1995; Sandhu und Patel 2002). Sie ermöglicht als Einziges eine uneingeschränkte, direkte Darstellung des Gefäßbefunds, wobei die intraarterielle der intravenösen DSA in der Abbildungsqualität aber auch in der verminderten Menge des applizierten hoch-osmolaren Kontrastmittel (KM) überlegen ist (Gross- Fengels et al. 1988).

Der Zugang der intraarteriellen DSA erfolgt üblicherweise mittels Punktion der ipsilateralen Arteria femoralis communis und der selektiven Darstellung der Arteria iliaca externa des Empfängers und Arteria renalis des Transplantats (Levine et al. 1976; Zwaan et al. 1997). Im Rahmen dieser dynamischen Untersuchung ist eine Darstellung des Untersuchungsfeldes in mehreren Ebenen möglich und eine Rotations DSA empfehlenswert. Zur Kontrastierung kann neben hoch-osmolarem

Kontrastmittel (KM) auch die Kombination von KM mit Kohlendioxid (Zwaan et al. 1997; Lorch et al. 2003) zum Einsatz kommen, wobei nicht nur die Fragestellung, sondern auch die technische Ausstattung der untersuchenden Abteilung von Bedeutung ist. Die Ergebnisse der Kohlendioxid DSA sind denen der DSA mit herkömmlichem KM allerdings unterlegen (Levine et al. 1976; Zwaan et al. 1997; Lorch et al. 2003). In jedem Fall muss ein strenges Monitoring der applizierten KM Menge und, soweit verfügbar, eine intraarterielle Druckmessung in der Arteria renalis durchgeführt werden. Die Gefahr des akuten Nierenversagens oder einer Verschlechterung der Nierenfunktion ist insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Funktionseinschränkung deutlich erhöht. Diese Gefahr kann durch intravenöse, präinterventionelle Hydration des Patienten von 43% auf 15% gesenkt werden (Ahuja et al. 2000) und das verbleibende Restrisiko muss gegen die Vorteile der Untersuchungsmethode aufgewogen werden. Außerdem ermöglicht die intraarterielle DSA in den indizierten Fällen auch die sofortige Therapie (vgl. 1.4).

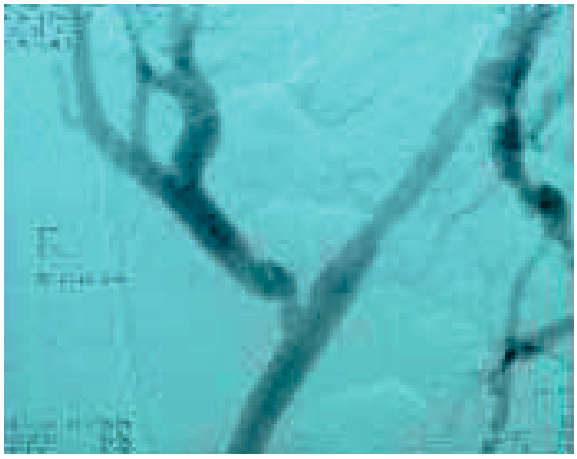


Abbildung 8: NAST bei Kinking der Arteria renalis in der DSA. Mit freundlicher Genehmigung radiologisches Institut, UK-SH, Campus Lübeck, Prof. Dr. H.D. Weiß

Bei der **Szintigrafie (Isotopen Mehrphasen Renografie) mit Captopril** kommt das Radionukleoid ^{99m}TC-MAG3 zur Anwendung. Eine Szintigrafie der Nierenregion wird vor und 60 Minuten nach der oralen Applikation von einer der Nierenfunktion angepassten Dosis des ACE Hemmers Captopril (6,25mg-50mg) durchgeführt (Mazuecos et al. 1995; Philipp 2002). Die Sensitivität beträgt 100% (Mazuecos et al. 1995). Beobachtet werden der Blutdruckverlauf, die Plasma-Renin-Aktivität, die glomeruläre Filtrationsrate sowie das Auftreten einer klinischen Oligo-/Anurie (Philipp 2002). Eine Differenzierung der verschiedenen NAST Typen ist ausgeschlossen. Angaben bezüglich der Spezifität finden sich daher nicht. Auch wenn derart empfohlen (Mazuecos et al .1995; Beyga und Kahan 1998), so ist diese nicht als Standard-Diagnoseverfahren anzusehen und nur in wenigen Publikationen angewendet worden. Bei allen Autoren ergänzte eine DSA die Befundsicherung.

Das neueste Verfahren ist die **Magnetresonanztomografie** (Non-breath holding HR Gadolinium enhanced MRA = Gd-MRA), welches noch selten beschrieben ist, und dessen Einsatz bisher keine Routine ist. In einer neueren wissenschaftlichen Arbeiten wird sein Einsatz als Screening Methode der Wahl bei der Evaluation von vaskulären Komplikationen nach Nierentransplantation empfohlen (Jain und Sawhney 2005). Chan beschreibt eine Sensitivität von 100% und 75% Spezifität (Chan et al. 2001). Vorteilhaft ist fraglos die non-invasive Methode und die geringe Belastung mit hoch-osmolarem Kontrastmittel was ein risikoarmes Screening ermöglicht. Der wirtschaftliche Faktor wird einer Etablierung des Verfahrens als Standard, in Ablösung der Sonografie und Angiografie, entgegenstehen. Vorliegende Versuche am Tiermodell zeigen jedoch bereits die Machbarkeit der Angioplastie im Rahmen der MRA Untersuchung bei Stenosen der genuinen Nierenarterien. Diese Ergebnisse können zukünftig vielleicht auch auf die Therapie der NAST übertragen werden (Omary et al. 2000).

Therapie der NAST

Die Therapie der NAST kann grundsätzlich medikamentös oder invasiv erfolgen.

Die medikamentöse und somit nicht-invasive Therapie der NAST mag effektiv in Bezug auf die Kontrolle des arteriellen Blutdrucks sein, aber ihre Auswirkungen auf die Funktion des Transplantats sind unbekannt (Sankari et al. 1996). Nur wenige Autoren beziehen diese Therapie in ihre Berichte mit ein, da sie keine kausale, sondern lediglich eine symptomatische Therapie darstellt (Sankari et al .1996).

Verfahren der invasiven Therapie:

Die percutane transluminale Angioplastie (PTA) der NAST ist, trotz ihres vielbeachteten Stellenwertes als wenig invasive Therapieoption, in ihrem Langzeiteffekt auf die Kontrolle des arteriellen Hypertonus und die Funktion des Transplantats unzureichend untersucht (Sankari et al. 1996). Als Komplikation kann eine Läsion der dilatierten Gefäßwand mit einer Dissektion und Verschluss des Lumens oder eine Gefäßruptur entstehen.

Die Chirurgie ist eine kausale Therapie unter Inkaufnahme der mit einer solchen Operation einhergehenden Komplikationen (Dickerman et al. 1980; Roberts et al. 1989). Verschiedene gefäßchirurgische Techniken kommen zur Anwendung, deren Ziel die Behebung oder Umgehung der Stenose ist. Hierzu zählen die Resektion des stenotisch veränderten Bereichs, die Erweiterung des Gefäßes mittels autologen oder künstlichen Materials, die Neuinsertion der Arteria renalis an die Arteria iliaca interna sowie verschiedene Techniken der Umgehung der Stenose (Bypassverfahren).

Wie kann der Erfolg einer Therapie der NAST bewertet werden? Hierzu findet sich in der Arbeit von Sankari eine Leitlinie (Sankari et al. 1996), welche auch in einer späteren Arbeit zur Bewertung übernommen wurden (Patel et al. 2001).

Sankari wertet die durchgeführte Therapie als Erfolg wenn:

- **Der mittlere arterielle Blutdruck um 15% vom Ausgangswert nach unten abweicht**

  und/oder

- **Die Blutdruck regulierenden Medikamente verringert werden können**

  und/oder

- **Das Serumcreatinin um 20% vom Ausgangswert absinkt**

Als Therapieversager bezeichnet er:

- **Keine nennenswerte Änderung des arteriellen Hypertonus und der RR Medikamente**

  und/oder

- **Ein Verlust des transplantierten Organs**

  und/oder

- **Einen Anstieg des Creatinin im Serum**

Einen definierten, zeitlichen Rahmen zur Bestimmung des Therapieerfolgs gibt es dabei nicht. Lediglich eine Verbesserung der Symptomatik im Verlauf kennzeichnet den Erfolg.

Andere Autoren sehen einen Fehlschlag der Therapie dagegen nur dann als gegeben, wenn es im Verlauf zu einem Verlust des Organs oder einer erneuten Stenosierung kommt (Roberts et al. 1989). Oft jedoch findet man eine reine Beschreibung der Ergebnisse ohne eine klare Klassifikation des Erfolgs bzw. Misserfolgs der angewandten Therapie (Sniderman et al. 1980).

1.5 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist die Analyse der angewandten Therapieverfahren bei der NAST am Transplantationszentrum des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck im Zeitraum Januar 1993 bis Dezember 2002 sowie der Verlauf nach Abschluss der spezifischen Therapie. Untersucht wurden die auftretenden Symptome und die zur Diagnose führenden diagnostischen Verfahren. Bei der Therapie wurde besonderes Augenmerk auf die chirurgische Vorgehensweise gelegt. Dies geschah im Hinblick auf die angewandte operative Strategie aber auch auf die damit verbundenen Komplikationen. Die Wertung als Erfolg oder Misserfolg des Vorgehens wird an den von Sankari (Sankari et al. 1996) postulierten Maßgaben gemessen und mit den in der Literatur beschriebenen Verläufen verglichen.

Es sollte die Frage nach dem Stellenwert der operativen Therapie gegenüber der PTA nachgegangen werden. In Bezug auf die operative Therapie waren die Indikationen und Grenzen zu definieren.

2. Material und Methode

2.1 untersuchte Patientendaten und Datenerhebung

Die im Transplantationszentrum des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein vorliegenden Dokumentationen der im Zeitraum 01.01.1993 bis 31.12.2002 transplantierten Patienten wurden retrospektiv auf die Diagnose einer NAST und deren Therapie untersucht. Es wurden die Transplantationsakten, die nephrologischen Akten, die Akten der Transplantationsambulanz und die Akten der in Fremdbetreuung durch niedergelassene Nephrologen geführten Patienten untersucht bzw. in mündlicher und schriftlicher Form abgefragt.

Patienten, mit einer großen räumlichen Trennung zum untersuchten Transplantationszentrum sowie die Patienten, die auf eigenen Wunsch in die Nachbetreuung an ein anderes Zentrum angegliedert sind, konnten z. T. nur eingeschränkt oder gar nicht im weiteren Verlauf untersucht werden.

2.2 Ein- / Ausschlusskriterien, untersuchte Parameter

Es wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen eine NAST in der Angiografie gesichert und interventionell therapiert wurde. Der Befund entsprach der unter 1.4 genannten Definition. Die zur Verfügung stehenden Daten wurden auf das Vorliegen der unter Kapitel 3 im Einzelnen dokumentierten Parameter analysiert. Die Auswahl der Parameter geschah hierbei in Anlehnung an verschiedene Publikationen (Sutherland et al. 1993; Sankari et al. 1996; Beyga und Kahan 1998) unter Ergänzung des in diesem Zusammenhang nicht publizierten *„Point system of quantification of antihypertensive drug regimes“* (in der Folge als „*RR Medikamente Wertungspunkte“* bezeichnet) nach Fricke (Fricke et al. 1998). In diesem Punktesystem werden für jedes verwendete Antihypertonikum nach der jeweilige Potenz und Dosierung Punkte vergeben. Diese sind in der Summe zu addieren.

2.3 Angiografien

Die Angiografien (DSA), die durch das radiologische Institut des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck durchgeführt wurden, erfolgten mittels Punktion der ipsilateralen Arteria femoralis. Die selektive Darstellung der Arteria iliaca und der Arteria renalis des Transplantats ermöglicht eine Darstellung der Befunds in mehreren

Ebenen. Zur Anwendung als Kontrastmittel kam Kohlendioxid in Kombination mit hochosmolarem Kontrastmittel. Eine prozentuale Quantifizierung der Lumenobstruktion wurde nicht vorgenommen. Die Stenosen wurden als signifikant beschrieben.

2.4 Unterscheidung der Therapieform

Die individuelle Therapieentscheidung erfolgte zwischen dem untersuchenden Radiologen und dem behandelndem Transplantationsmediziner und -chirurgen. Eine Dokumentation über den Hintergrund der jeweiligen Entscheidungsfindung erfolgte nicht.

Chirurgische Therapie

Das chirurgische Vorgehen wurde durch den Operateur fallspezifisch, intraoperativ entschieden. Eine Dokumentation über den Hintergrund der jeweiligen Entscheidungsfindung fand sich nicht.

Radiologisch- invasive Therapie

Das Vorgehen der Percutanen transluminalen Angioplastie (PTA) erolgte, in Anlehnung an das Verfahren der Angiografie (vgl. 2.4), unter Verwendung eines im Diameter an die Gefäße angepassten Ballons. Dieser wurde, unter Einhaltung des niedrigsten den Ballondefekt ausschließenden Drucks (max. 15 bar), für 10-15 Sekunden im Bereich der Stenose entfaltet, unter Wiederholung des Procedere bis zum angiomorphologisch ausreichenden Rückgang der Stenose.

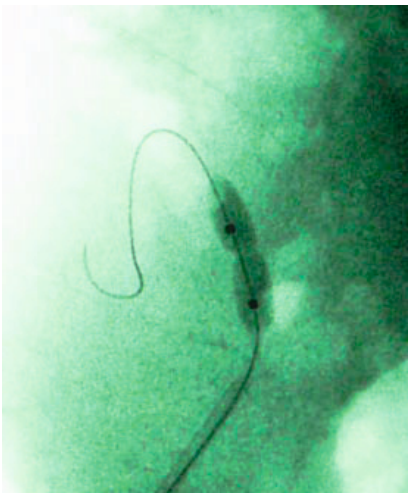


Abbildung 9: Plazierter und entfalteter PTA Ballon in Arteria renalis.
Mit freundlicher Genehmigung radiologisches Institut, UK- SH, Campus Lübeck, Prof. Dr. H.D. Weiß

2.5 Bewertungskriterien des Therapieerfolgs

Die Bewertung des Erfolgs des Therapieregimes erfolgte unter Berücksichtigung der unter 1.5 genannten „Sankari- Kriterien“ unter Ergänzung durch die *„RR Medikamente Wertungspunkte“* (Fricke et al. 1998) (vgl. 2.3). Zusätzlich wurden auch die beobachteten Komplikationen und das Zeitintervall zwischen NTX, Therapie und dem Ende des Beobachtungszeitraums (Ende Follow-up 28.02.2003) untersucht, außerdem eine Einordnung der Spender-/ Empfängerparameter vorgenommen.

2.6 Therapiegruppen

Die Patienten wurden der jeweiligen Therapiegruppe zugeordnet. Dies ergab die beiden Gruppen:

- **G**ruppe **C**hirurgische **T**herapie = **GCT**
- **G**ruppe **P**ercutane transluminale Angioplastie **T**herapie = **GPT**

2.7 statistische Methoden

Als statistische Methoden kamen de Chi-Quadrat Test nach Pearson und der Wilcoxon Test für Paardifferenzen zur Anwendung.

3. Ergebnisse

3.1 Patientengut

Anzahl NTX

Im Zeitraum vom 01. Januar 1993 bis zum 31. Dezember 2002 wurden im Transplantationszentrum des Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Lübeck 654 Nieren implantiert. Dies gliedert sich in 76 Lebendspenden (LS) und 578 Leichenspenden (Cadaverspenden=CS).

Geschlechtsverteilung der NTX

Es ergab sich folgende Geschlechtsverteilung:

NTX gesamt (n=654)

- Weiblich 297/654 ≅**45,4%**
- Männlich 357/654 ≅**54,6%**

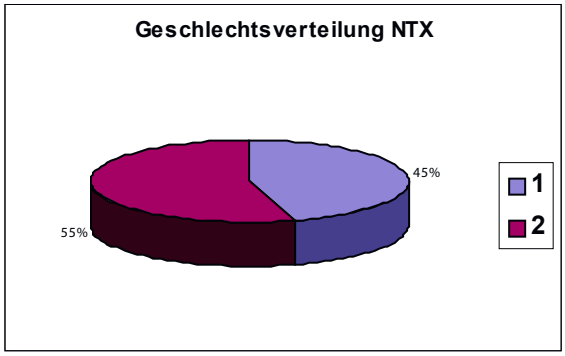


Tabelle 2: Geschlechtsverteilung NTX (weibl.=1, männl.=2), Werte gerundet

Leichenspenden (n=578)

- Weiblich CS 204/578 ≅**35,3%**
- Männlich CS 374/578 ≅**64,7%**

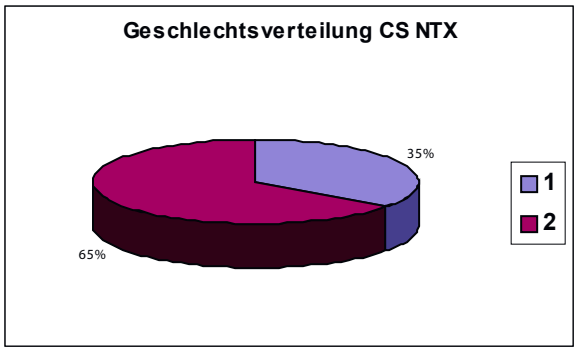


Tabelle 3: Geschlechtsverteilung Leichenspende NTX (weibl.=1, männl.=2), Werte gerundet

Lebendspenden (n=76)

- Weiblich LS 32/76 ≅**42,1%**
- Männlich LS 44/76 ≅**57,9%**

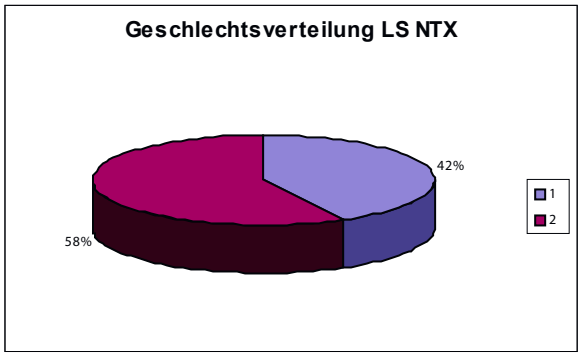


Tabelle 4: Geschlechtsverteilung Lebendspende NTX (weibl.=1, männl.=2), Werte gerundet

Patientenalter bei NTX, Dialysedauer und Dialyseverfahren

Das mittlere Patientenalter zum Zeitpunkt der NTX betrug 48,9 Jahre (GCT 52,5; GPT 40,9 bei n=1) mit einer mittleren Abweichung (MittlAbw) von 12,9 Jahren (GCT 10,9; GPT no data).

Bei 12 Patienten erfolgte die Hämodialyse vor der NTX mittels arteriovenösen Shunts. Ein Patient aus der GCT wurde mittels CAPD Dialyse behandelt. Ein weiterer aus dieser Gruppe wurde bereits vor dem Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz (Lebendspende durch Ehefrau) transplantiert.

Die mittlere Dialysedauer zum Zeitpunkt der NTX in Jahren beträgt 3,7 (GCT 3,6, Range 1-8,7; GPT 6) mit einer mittleren Abweichung von 2,1 (GCT 2,2).

3.2 Daten der Transplantation

Implantationsverfahren

Alle post mortem Organe wurden über das Vergabesystem von Eurotransplant vermittelt. Die Implantation in die Fossa iliaca nach dem Verfahren nach Küss (Merril et al. 1956; Murray et al. 1958) wurde über einen extraperionealen Zugang durchgeführt. Die Anastomose der Nierenarterien des Transplantats erfolgte in fortlaufender Nahttechnik nach Carrel (Carrel 1902) nach dem in Abbildung 4 gezeigten Verfahren nach „Gregoir-Liche-Röhl“. Eine NTX erfolgte bei einem männlichen Patienten (Pat 9) aus der GCT auf der ipsilateralen Seite des entnommenen Organs. Bei den anderen Organen erfolgte die Implantation auf der kontralateralen Seite.

Geschlechtsunterscheidung Spender/ Empfänger

Alle Lebendspenden (n=3) erfolgten von Spendern des jeweils anderen Geschlechts. Die Empfänger waren 2 Männer und 1 Frau. Aus der Gruppe der GCT erfolgte eine NTX von einem weiblichen Leichenspender auf einen männlichen Empfänger.

HLA Missmatch

Das HLA „Miss Match“ war wie folgt (unter Angabe der minimalen Abweichung (Min) und der maximalen Abweichung (Max)):

- HLA-A ≅0,3 (GCT ≅0,31; MittlAbw GCT 0,43; Min 0/Max 1)
- HLA-B ≅0,57 (GCT ≅0,54; MittlAbw GCT 0,58; Min 0/Max 2)
- HLA-DR ≅0,51 (GCT ≅0,54; MittlAbw GCT 0,58; Min 0/Max 2)

Das mittlere „Miss Match“ betrug ≅1,35 (MittlAbw 0,53). Insgesamt fanden sich 7 „full house“ Matches (HLA „Miss Match“ 0-0-0), die alle in der GCT vorliegen.

Die patientenspezifischen Daten finden sich in Tabelle 5.

Spenderalter

Das mittlere Spenderalter betrug 41,7 Jahre mit einer mittleren Abweichung von 17,1 Jahren. Zwei der Leichenspender hatten das Alter von 65 Jahren erreicht oder überschritten. Die entsprechenden Empfänger der beiden Organe hatten das 60. Lebensjahr überschritten (Pat. 8, Pat. 9) und wurden im Rahmen des „old-for-old“ Programms transplantiert. In diesem Programm wird ein schlechteres „Match“ der HLA- Komplexe zu Gunsten einer kurzen kalten Ischämiezeit in Kauf genommen. Die Transplantation erfolgt ausschließlich auf Patienten, die der Warteliste des

entnehmenden Zentrums angehören, um zeitaufwendige Transporte zu vermeiden.

Operationsdaten NTX

Sämtliche NTX wurden durch erfahrene Fachärzte (n=7), z. T. mit der Schwerpunktbezeichnung „Gefäßchirurgie“ (n=4), implantiert. Bis auf eine NTX wurden alle Operationen durch Oberärzte durchgeführt.

Operateure im Einzelnen:

- Operateur 1 =7
- Operateur 2 =1
- Operateur 3 =2
- Operateur 4 =1
- Operateur 5 =2
- Operateur 6 =1

Ischämiezeiten, Operationsdauer NTX

Mittlere kalte Ischämiezeit (KIZ) in Minuten (Min):

- Gesamt 815 Min (Range 43-1660, MittlAbw 362)
- CS 1110 Min (Range 780-1660, MittlAbw 187)
- LS 72 Min (Range 43-120, MittlAbw 31)

Mittlere warme Ischämiezeit (WIZ) in Minuten:

- 39 Min (Range 24-84 Min, MittlAbw 13 Min)

Mittlere Operationsdauer:

- 154 Min (Range 98-200 Min, MittlAbw 35 Min)

Die patientenspezifischen Daten finden sich in **Tabelle 5**.

Intraoperative Komplikationen/Erschwernisse, operative Revisionen nach NTX

In den Operationsberichten der 14 untersuchten Patienten, finden sich folgende, von den Operateuren dokumentierte Komplikationen/Erschwernisse (Mehrfachnennungen pro Patient möglich):

- Übernähung der Anastomose nach Freigabe des Blutflusses in das Organ
  n=7 (Pat 1, 2, 5, 8, 9, 11, 1b)
- Arteria renalis zu lang **n=1** (Pat 4)
- Vena renalis zu kurz oder mehr als Eine
  n=4 (Pat 1, 5, 7, 10)
- Kinking der Arteria iliaca externa des Empfängers
  n=4 (Pat 4, 7, 11, 13)
- Kein arterieller Patch am Organ oder Resektion des Patches notwendig
  n=3 (Pat 4, 8, 9)
- Arteriosklerose der Gefäße des Empfängers
  n=2 (Pat 5, 9)
- Arteriosklerose der Gefäße des Spenders
  n=5 (Pat 6, 9, 10, 12, 1b)
- Vorhandensein einer Polarterie **n=3** (Pat 2, 3, 11)

Insgesamt wurden **29** intraoperative Komplikationen/Erschwernisse beschrieben.

Eine operative Revision der NTX erfolgte bei einem Patienten (Pat 1b), da bei *„schwerster Arteriosklerose...die Arteria renalis stabartig verändert..."* war (Zitat Operateur). Am Folgetag bestand im Organ eine nicht ausreichende Durchblutung *(„fehlender Fluss"* (Zitat Angiografiebefund)). Die Revision wurde sofort (1.Tag nach NTX) durchgeführt. Im Rahmen dieser wurde eine Endarteriektomie der Arteria iliaca externa, eine Bougierung der Arteria renalis und eine Neuinsertion der Arteria renalis auf einen Gore Patch vorgenommen. Die operative Revision erfolgte innerhalb von 18 Stunden nach der Transplantation. Hierbei entstand eine WIZ von 20 Minuten, die der gesamten WIZ der Patientin zugerechnet wurde (vgl. Tabelle 5).

3.3. Verlauf zwischen NTX und Therapie der NAST

Aufenthaltsdauer nach NTX und nach Therapie der NAST

Die mittlere stationäre Verweildauer nach der NTX beträgt 28 Tage (MittlAbw 8,3 Tage), wobei in 10 der 14 Fälle die Therapie der NAST bereits während dieses Aufenthalts vorgenommen wurde. Die patientenspezifischen Daten finden sich in Tabelle 5.

Immunsuppression nach NTX

Die Immunsuppression erfolgte nach evaluierten Protokollen in einer dreifach Kombination mit einer gewichts- bzw. spiegeladaptierten Dosierung des Medikaments unter Reduktion des verwendeten Steroids im Verlauf.

Folgende Medikamente kamen zur Anwendung:

- Mycophenolat mofetil (CellCept©, MMF)
- Azathioprin (Imurek©)
- Ciclosporin (Sandimmun©)
- Tacrolimus (Prograf©)
- Basiliximab (Simulect©)
- Prednisolon-21-hydrogensuccinat (Solu-Decortin©)
- Methylprednisolon (Urbason©)

Erythrozytenkonzentratgabe nach NTX

Im Mittel wurden pro Patient nach NTX 1,43 Erythrocytenkonzentrate (EK) verabreicht. 7 Patienten erhielten 0 EK, 4 Patienten 2 EK und 3 Patienten 3 EK.

Hämodialysebehandlung nach NTX

Bei 8 Patienten war nach NTX wegen unzureichender Organfunktion eine Dialysebehandlung notwendig. Deren Anzahl verteilt sich wie folgt:

- 1 Hämodialysebehandlung n=2
- 2 Hämodialysebehandlung n=2
- 3 Hämodialysebehandlung n=3
- 5 Hämodialysebehandlung n=1

Bis auf eine einmalige Behandlung betrafen sämtliche Behandlungen Patienten, die eine Leichenspende erhalten hatten.

	Geschlecht männl = 1 weibl = 0	ZEIT HD in Jahren	Alter bei NTX in Jahren	Donation Cadaver = 1 Living = 0	Geschlecht (Spender/ Empfänger) gleich = 0 ungleich = 1	HLA A	HLA B	HLA DR	Anzahl NTX	OP Zeit (min)	KIZ (min)	WIZ (min)	Alter des Organs in Jahren	Therapie in NTX Aufenthalt JA = 1 NEIN = 0
GCT														
Pat 1	1	2,4	42,2	1	0	0	0	0	1	175	1440	47	49	0
Pat 2	1	1,8	52,7	1	0	0	0	0	1	145	1220	40	13	1
Pat 3	0	2,3	30,9	0	1	0	1	1	2	280	120	85	30	1
Pat 4	1	1,7	60,5	1	0	0	0	0	1	118	877	30	18	0
Pat 5	1	7,4	34,5	1	0	1	1	1	1	200	691	43	22	1
Pat 6	1	1,9	31,3	1	0	0	0	0	2	135	1660	29	57	0
Pat 7	1	8,7	62,6	1	0	0	0	0	2	143	735	35	20	1
Pat 8	1	3,4	51,5	1	0	0	0	0	1	187	1125	50	35	1
Pat 9	1	3,6	64,6	1	1	1	2	1	1	151	780	52	82	1
Pat 10	0	5,2	60,5	1	0	0	0	0	1	98	983	20	64	1
Pat 11	1	1	54,9	0	1	0	1	1	1	134	43	34	56	1
Pat 12	1	7,6	60	1	0	1	1	1	1	120	908	25	43	1
Pat 13	1	0	73	0	1	1	1	2	1	100	55	24	54	1
GPT														
Pat 1b	0	6	40,9	1	0	0	1	0	1	180	1208	68	65	0

Tabelle 5: Patientendaten der NTX

Abstoßungsreaktionen nach NTX und deren Therapie

In beiden Gruppen (GCT und GPT) fanden sich insgesamt 5 Abstoßungsreaktionen vor der Diagnose der NAST, wobei 4 in die Gruppe der GCT und eine in die Gruppe der GPT fällt. Dies ergibt eine Inzidenz ≅38% (5/14).

Sie differenzierten sich wie folgt:

- mittelgradig, interstitielle und floride, vaskuläre Rejektion (Pat 2)
- mittelschwere floride, vaskuläre Rejektion und mittelgradige Transplantatglom erulonephritis (Pat 5)
- steroidresistente, interstitielle Rejektion (Pat 12, 1b)
- interstitielle Rejektion (Pat 13)

Die Therapie der Rejektionen erfolgte mit:

- Urbason© Stoss Therapie n=5

und/oder

- Wechsel der Medikation auf Prograf© n=1

und/oder

- Wechsel der Medikation auf CellCept© n=1

und/oder

- Kombination mit Antikörpern (ATG©) n=2

3.4 Allgemeine Daten NAST

Inzidenz

In dem genannten Zeitraum wurden 14 NAST diagnostiziert und behandelt. Dies ergibt eine Inzidenz von ≅**2,14%** (14/654). Bei der isolierten Betrachtung der Leichenspenden ergibt sich eine Inzidenz von ≅**1,90**% (11/578) und bei den Lebendspenden von ≅**3,95%** (3/76).

Im untersuchten Zeitraum erfolgte die Behandlung zweier Patienten, deren NTX bereits vor 1993 erfolgte. Die Krankheitsverläufe werden gesondert geschildert und nicht in die statistische Auswertung integriert (vgl. 3.11).

Bei 15 weiteren Patienten wurde der Verdacht auf das Vorliegen der NAST gestellt, der sich aber im Verlauf der Untersuchungen nicht bestätigte.

Zeitlicher Verlauf zwischen NTX und Diagnose/Therapie der NAST

Der Mittelwert in Tagen zwischen der NTX und der Therapie einer NAST beträgt 51,1 Tage mit einer mittleren Abweichung von 51,12 Tagen. Die Therapie in der GCT erfolgte im Mittel nach 44,15 Tage (Range 4-319, MittlAbw 42,56), wobei dies bei 10 Patienten innerhalb einer Frist von 30 Tagen, 2 Patienten innerhalb einer Frist von 60 Tagen und bei einem Patienten nach einer Frist von 319 Tagen nach NTX geschah. Der GPT Patient wurde nach 141 Tagen mittels PTA therapiert (vgl. Tabelle 9).

Geschlechtsverteilung

Unter den 14 behandelten NAST findet sich folgende Geschlechtsverteilung:

- weiblich 3/14 ≅ **21,4%**
- männlich 11/14 ≅ **68,6%**

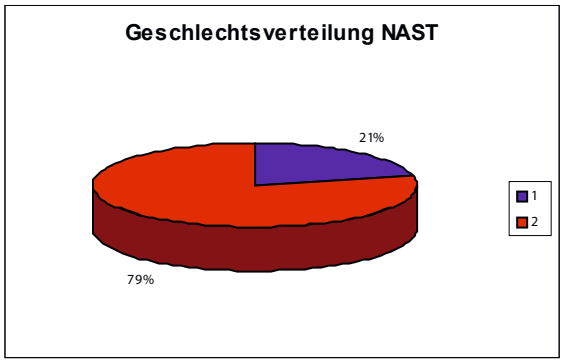


Tabelle 6: Geschlechtsverteilung NAST (weibl.=1, männl.=2), Werte gerundet

Differenziert in Leichenspende und Lebendspende ergibt sich folgendes Bild:

Leichenspende (n=11)

- weiblich 1/11 ≅ **9%**
- männlich 10/11 ≅ **91%**

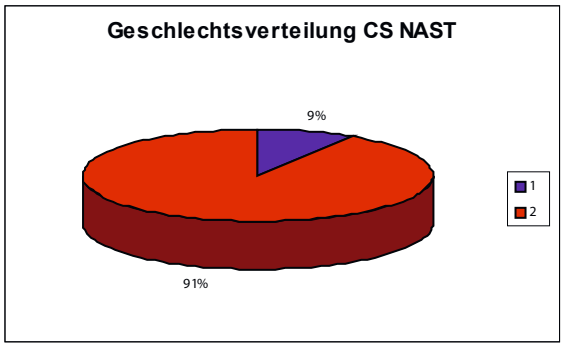


Tabelle 7: Geschlechtsverteilung Leichenspende NAST (weibl.=1, männl.=2)

Lebendspende (n=3)

- weiblich 1/3 ≅ **33,3%**
- männlich 2/3 ≅ **66,6%**

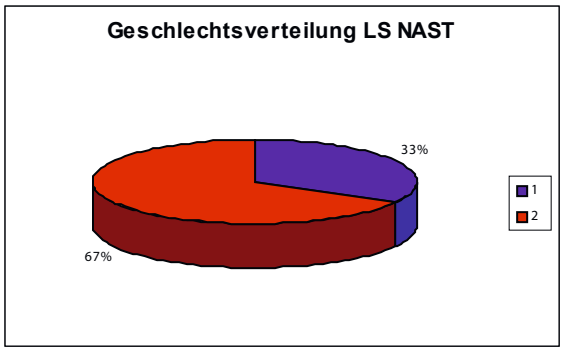


Tabelle 8: Geschlechtsverteilung Lebendspende NAST (weibl.=1, männl.=2), Werte gerundet

Die behandelten Patienten werden in zwei, dem Behandlungsprinzip zugeordnete Gruppen unterteilt (vgl. 3.4). Eine Signifikanz ($p>0,05$) ergibt sich für die GCT weder in der Differenzierung des Spendertyps noch in der Geschlechtsverteilung im angewandten Chi-Quadrat Test nach Pearson.

Symptome

Neben den in messbaren Daten dokumentierten klinischen Symptomen -Anstieg der Retentionsparameter, Rückgang der Urinausscheidung sowie des arteriellen Hypertonus bzw. der antihypertensiven Medikamente (vgl. 3.8) - wurde ein Flussgeräusch über der transplantierten Niere in 10 Fällen dokumentiert (Sensitivität ≅ 71% (10/14)).

Diagnostik

Am Transplantationszentrum des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck wurden keine Protokollpunktionen der transplantierten Organe durchgeführt. Zum Ausschluss von Medikamentenfehldosierung erfolgten zu definierten Zeitpunkten Blutproben zur Bestimmung der Medikamentenspiegel. Die Werte wurden den evaluierten Protokollen folgend adaptiert. Fehldosierungen der immunsuppressiven Medikation wurden ausgeschlossen.

Die angewandten bildgebenden diagnostischen Mittel waren die Dopplersonografie und die DSA. Einer persistierenden Erhöhung der gemessenen Widerstandsindices und/oder einer signifikanten Flussveränderung in der Arteria renalis folgte die Indikationsstellung zur Darstellung des Organs mittels Angiografie (DSA). Die dokumentierten Indices der sonografischen Untersuchung waren aufgrund der geringen schriftlichen Dokumentation einer statistischen Auswertung nicht zugänglich.

Anatomische Varianten

In dem beschriebenen Patientengut finden sich verschiedene Formen der NAST. Diese lassen sich in Anlehnung an die Klassifikation von Faenza (Faenza 1983) (vgl. **Abbildung 5**) und in Modifikation auf die verwendete Anastomose mit der Arteria iliaca externa, wie folgt beschrieben:

- **Faenza Typ b** - Stenose der Anastomose (Pat. 2, 4, 6, 8, 9*, 10, 12, 13, 1b) **n=9** ≅ ***64%***

  *Gleichzeitige Dissektion der Intima der Arteria renalis

- **Faenza Typ c** - Angulation der Arteria renalis (Pat. 1, 5) **n=2** ≅ ***14%***

- **Faenza Typ d** - Einzelstenose segmental (oder diffus) (Pat 7) **n=1** ≅ ***7%***

- **Stenose/Kinking einer Polarterie** (Pat. 3, 11) **n=2** ≅ ***14%***

Eine Stenose nach Faenza Typ a fand sich nicht.

3.5 Therapiegruppen

Die Therapie erfolgte bei 13 Patienten operativ (**G**ruppe **C**hirurgische **T**herapie (GCT)) und in einem Fall mittels PTA Therapie (**G**ruppe **P**ercutane transluminale Angioplastie **T**herapie (GPT)). Bei einem Patienten aus der GCT wurde initial eine PTA Therapie der NAST angestrebt, die jedoch auf Grund einer ausgedehnten Imtimadissektion mit Lumenverschluss in der Arteria renalis abgebrochen werden musste und einer sofortigen chirurgischen Therapie zugeführt wurde. Dieser Patient ist der GCT zugerechnet.

3.6 Therapiedaten

Therapeutisches Vorgehen (zeitlich)

Die operativen Eingriffe (GCT) wurden, bis auf Einen, als elektive, geplante Eingriffe mit entsprechender perioperativer Vorbereitung vorgenommen. In dem Einzelfall der Dissektion der Arteria renalis unter dem Versuch der PTA Therapie, wurde ein Notfalleingriff ohne präoperative Vorbereitung vorgenommen (vgl. 3.5). Der zeitliche Verlauf der Therapie entspricht dem Zeitpunkt der Diagnose (max. +2 Tage).

Der Patient in der GPT wurde elektiv therapiert.

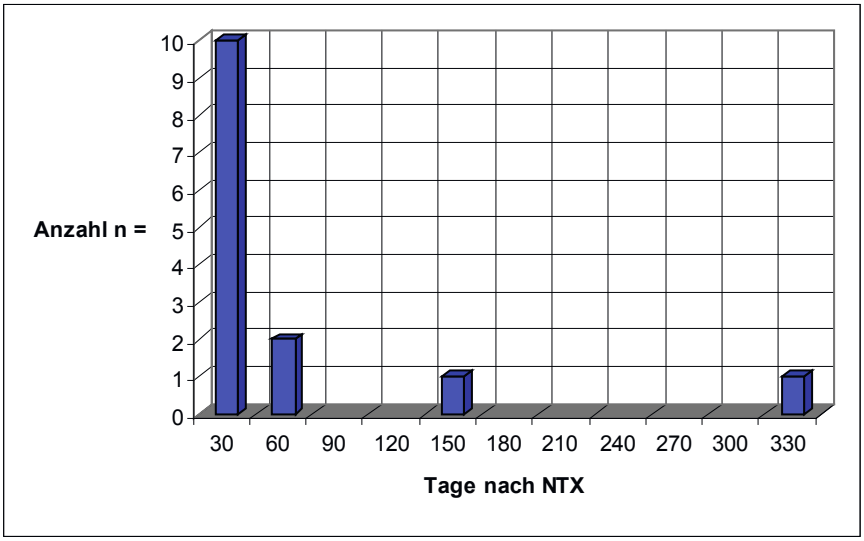


Tabelle 9: Zeitlicher Verlauf der Therapie nach NTX

Daten der operativen Therapie

Die operative Therapie erfolgte in allen Fällen durch Oberärzte (n=3) mit der Schwerpunktbezeichung „Gefäßchirurgie“:

Operateure im Einzelnen (die numerische Zuordnung der Operateure entspricht der NTX (vgl. 3.2 Operationsdaten NTX)):

- Operateur 1 = 6
- Operateur 2 = 1
- Operateur 3 = 6

vgl. **Tabelle 10**

Ischämiezeit, Operationszeit

Die mittlere, warme Ischämiezeit der Operation beträgt 26 Minuten (MittlAbw 10,5 Min, Range 10-58 Min) bei einer mittleren Operationszeit von 165 Minuten (MittlAbw 62 Min, Range 73-275 Min). Vgl. **Tabelle 10**

Operative Verfahren

Bei dem operativen Vorgehen sind zum einen der operative Zugangsweg (OP Zugang) und das eigentliche Korrekturverfahren zu unterscheiden.

Der Zugang kann über die bestehende Narbe des Primäreingriffs durchgeführt werden. Zum Erreichen der Iliacalgefäße mit der angeschlossenen Niere besteht dann die Möglichkeit eines extraperitonealen oder transperitonealen Vorgehens. Alternativ ist der transperitonealen Zugang über eine mediane Laparotomie. Der extraperitoneale Zugang wurde in 5 Fällen (n=5), der transperitoneale Zugang in 7 Fällen (n=7) und der transperitoneale Zugang via medianer Laparotomie in einem Fall (n=1) gewählt. Die mediane Laparotomie erfolgte im Falle des Notfalleingriffs bei Dissektion der Arteria renalis des transplantierten Organs im Rahmen der PTA.

Folgende Korrektur Verfahren kamen zur Anwendung:

- Neuimplantation der Arteria renalis auf Arteria iliaca externa n=5
- Transposition der Arteria renalis auf die Arteria iliaca interna n=1
- Bypass von Arteria iliaca externa auf Arteria renalis n=3
- Neuimplantation Arteria renalis auf Arteria iliaca externa mit Patchplastik n=3
- Intimastufennaht Arteria renalis und Patchplastik n=1

Bei den Bypass Implantationen und den Patch Plastiken konnte fast auf Fremdmaterial verzichtet und autologes Venenmaterial (Vena saphena magna) verwendet werden. In einem Fall war ein Gore Patch notwendig (Pat 5). (vgl. **Tabelle 10**)

	Geschlecht männl = 1 weibl = 0	OP Zugang	OP Zeitpunkt (d nach NTX)	Operateur	OP Zeit (Min)	WIZ (Min)	OP Verfahren
Pat 1	1	1	37	1	240	22	1
Pat 2	1	1	29	3	165	40	3
Pat 3	0	2	21	3	87	20	1
Pat 4	1	1	46	1	275	20	3
Pat 5	1	3	4	1	250	58	4[#]
Pat 6	1	1	319	3	205	30	2
Pat 7	1	2	7	3	73	20	4
Pat 8	1	2	9	3	120	40	5
Pat 9	1	1	20	2	235	30	4
Pat 10	0	2	24	1	160	10	1
Pat 11	1	1	25	3	187	13	3
Pat 12	1	2	13	1	80	19	1
Pat 13	1	1	20	1	70	15	1

[#] Einbringen von Fremdmaterial (Gore Patch)

Legende:	**OP Zugang**	alte Narbe transperitoneal	=1
		alte Narbe extraperitoneal	=2
		mediane Laparotomie	=3
	OP Verfahren	Neuimplantation der Art. renalis auf Art. Iliaca ext.	=1
		Transposition der Art. renalis auf die Art. Iliaca int	=2
		Bypass von Arteria iliaca externa auf Art. renalis	=3
		Neuimplantation Art. Renalis auf Art. Iliaca externa mit Patchplastik	=4
		Intimastufennaht Art. renalis und Patchplastik	=5

Tabelle 10: Operative Daten der Therapie

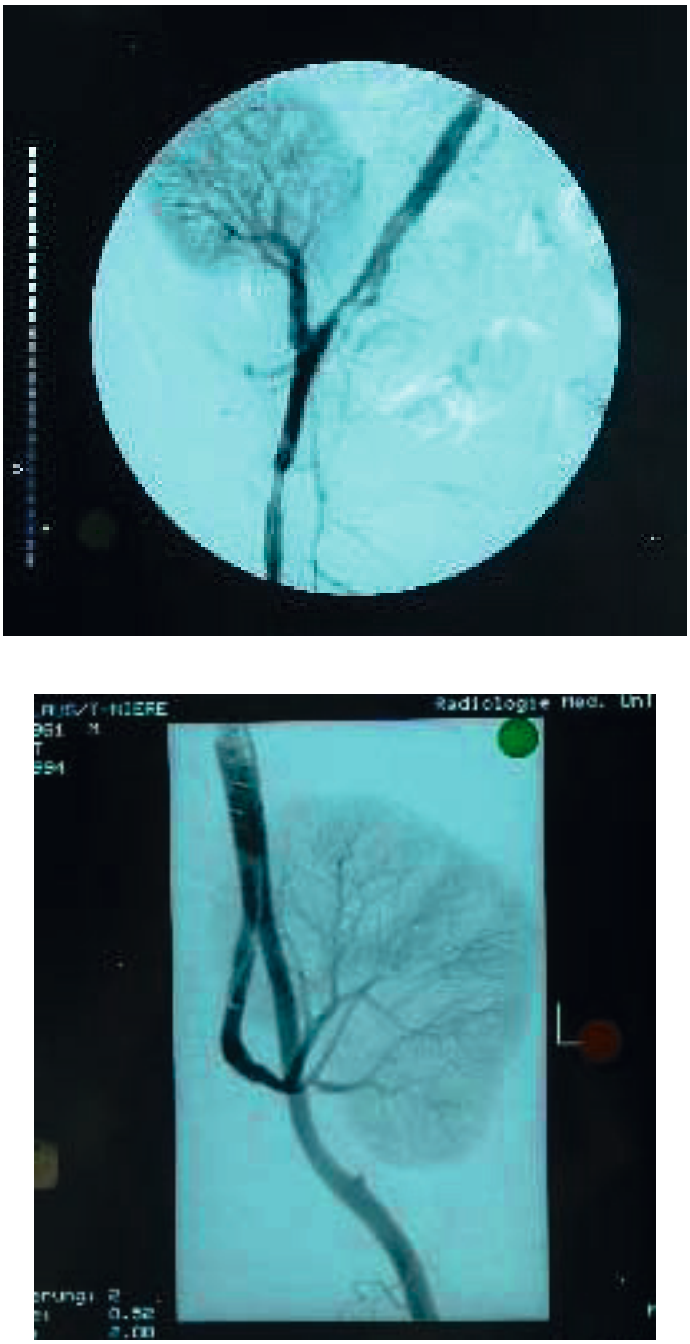


Abbildung 10: NAST vor und nach erfolgter chirurgischer Therapie - Transposition der Arteria renalis auf die Arteria iliaca interna
Mit freundlicher Genehmigung, radiologisches Institut, UK-SH, Campus Lübeck, Prof. Dr. H. D. Weiß

3.7 Verlauf nach Therapie

Komplikationen der Therapie

Folgende chirurgischen Komplikationen konnten postoperativ in der GCT festgestellt werden und mussten operativ behandelt werden:

- Ablösung des arteriellen Patches (Gore Patch) von der Re- Insertionsstelle der Arteria renalis mit Blutung am 1. Tag postoperativ. Es folgte eine Revisionsoperation über den transperitonealen Zugang mit Ausräumung des Hämatoms und Neuanlage der Anastomose im Blutungsbereich. Am Folgetag fehlender Fluss im Organ und Nachweis einer Nierenarterienthrombose (Pat 5). Das Organ wurde in der Folge entnommen. Dies ist als „major“ Komplikation zu werten.

- Blutung aus Redondrainage Stichkanal einen Tag nach Therapie. Es erfolgte eine Revisionsoperation mit Blutstillung (Pat 7). Diese ist als „minor“ Komplikation zu werten.

Dies ergibt eine Inzidenz von 15% (2/13) chirurgischer Komplikationen im unmittelbar postoperativen Verlauf. In einem Fall (Pat 5) kam es zu einem Organverlust, wobei hierbei das ursprüngliche Problem die missglückte PTA war und der operative Eingriff ein Notfalleingriff ohne präoperative Vorbereitung war. Es ergibt sich ein Organverlust in ≅ 8% (1/13) der Fälle. Der posttherapeutische Verlauf des einen Patienten der GPT war komplikationsfrei.

Im Mittel 0,78 Erythrozytenkonzentrate erhielt jeder Patient der GCT im Mittel nach der Therapie. In der GCT Gruppe erhielten acht Patienten 0, ein Patient 1 und vier Patienten 2 EK.

In der GCT wurden 4/13 (≅ 31%) nach der operativen Therapie einer einzelnen Hämodialyse unterzogen. Der Patient der GPT bedurfte keiner Hämodialyse.

Der mittlere stationäre Aufenthalt nach Therapie betrug in der GCT 13 Tage (MittlAbw 5,2 d, Range 7- 24 d). Die mittlere Aufenthaltsdauer der Patienten (n=4), die nach der Beendigung des stationären Aufenthalts nach NTX therapiert wurden beträgt 20 Tage. Der Patient der GPT verließ die Klinik nach 5 Tagen.

3.8 Follow-up

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom Zeitpunkt der Therapie bis zum Ende des Follow-up am 28.02.2003. Es konnte lediglich die Gruppe der GCT verfolgt werden. Der Patient der GPT schied direkt postinterventionell aus der Nachbeobachtung des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, durch Wechsel in die Betreuung eines anderen Transplantationszentrums, aus. Die 13 Patienten der GCT Gruppe wurden im posttherapeutischen Verlauf im Mittel 36,3 Monate beobachtet (MittlAbw 19,8, Range 6,1- 114,1 Monate). Ein Patient (Pat 1) ist „lost to follow-up“ seit 01/99 (23,1 Monate nach Therapie). Weitere Informationen zu diesem Patienten ließen sich nicht erlangen.

Chirurgische Komplikationen im Follow- up und im Gesamtverlauf

Folgende Komplikationen wurden in der GCT festgestellt und mussten operativ behandelt werden:

- *Mykotisches Nahtaneurysma* bei Z.n. Patchplastik (Venenmaterial) im Bereich der proximalen Nahtreihe 144 Tage nach Therapie. Es folgte eine Abszessdrainage, Aneurysmaresektion über eine mediane Laparotomie. An den beiden Folgetagen erfolgte eine geplante Revision mit Wundinspektion und Blutstillung (Pat 8).

- Laparoskopische Drainage einer *Lymphocele* 144 Tage nach Therapie (Pat 12).

- *Restenosierung* der Arteria renalis 74 Tage nach operativer Therapie mit deutlich geringerer Lumeneinengung. Es erfolgte eine Revisionsoperation mit Adhäsiolyse bei ausgedehnten Verwachsungen im OP Bereich und resultierendem Narbenzug (Pat 13).

Die Inzidenz chirurgischer Komplikationen in der GCT im Follow- up liegt insgesamt bei ≅23% (3/13).

Bei Außerachtlassen der Restenose, die keine eigentliche chirurgische Komplikation ist, ergibt sich eine Inzidenz von ≅15% (2/13) in Follow-up. Die Restenose wird gesondert bewertet.

Insgesamt mit den direkt postoperativ behandelten Komplikationen (vgl. 3.7) ergibt sich eine Inzidenz von ≅38% (5/13), ohne Wertung der Restenose von ≅31% (4/13) sowie ohne Wertung der minor Komplikation („Blutung aus Stichkanal“) ≅23% (3/13). Auch die Wertung der Lymphocele als chirurgische Komplikation ist diskutabel. Im

Follow-up kam es in der GCT zu keinem Organverlust bedingt durch die operative Therapie.

Eine Restenose mit der Morphologie eines Kinking der Arteria renalis des Transplantats (Faenza Typ c) fand sich bei einem Patienten aus der GCT (Pat 13), die 74 Tage nach der initialen chirurgischen Therapie evident wurde (Inzidenz ≅ 8% (1/13)). Es erfolgte eine operative Therapie mittels Adhäsiolyse. Das Kiniking war durch *„narbigen Zug“* (Zitat Operateur) bedingt.

In der GCT fanden sich im Follow-up Zeitraum 6 Abstoßungsreaktionen (Pat 1, 2, 7, 8, 9, 13). Dies ergibt eine Inzidenz von ≅ 46% (6/13). Eine differenzierte Dokumentation der diagnostizierten Abstoßungsreaktionen oder deren Behandlung fand sich nicht.

Insgesamt traten ein Organverlust im Follow-up nach 2,1 Jahren durch eine Abstoßungsreaktion (Pat 9) auf (Inzidenz ≅ 8%). Zwei Patienten verstarben durch andere Ursachen. Patient 2 verstarb an unkontrollierbaren Herzrhythmusstörungen ohne Zeichen der Elektrolytentgleisung. Dies geschah nach 54 Monaten. Ein weiterer Patient verstarb 47,7 Monate nach Therapie an einem Herzinfarkt bei bekannter, generalisierter arterieller Verschlusskrankheit (Pat 8).

3.9 Labordaten und Messwerte

Die untersuchten Labordaten waren: Creatinin in mmol/l im Serum, Hämoglobin in mg/dl (nicht grafisch dargestellt, statistische Auswertung blieb ohne Aussage).Die untersuchten Messwerte waren: Urinausscheidung in ml/24h, mittlerer arterieller Blutdruck in mmHg, antihypertensive Therapie in *„RR Medikamente Wertungspunkte“* und Anzahl.

Die Datenerhebung erfolgte in drei Zeiträumen:

- Beobachtungszeitraum einen Tag vor NTX bis 21 Tage nach NTX **=Zeitraum 1**
- Beobachtungszeitraum einen Tag vor Therapie bis 11 Tage nach Therapie **=Zeitraum 2**
- Beobachtungszeitraum im Follow-up (Quartal 1-8) **=Zeitraum 3**

Um eine Verfälschung der statistischen Auswertung durch vor der Transplantation erhöhte Labordaten und Messwerte (fehlende Entgiftung, mangelnde Urinausscheidung etc.) auszuschließen wurden in die statistische Auswertung des Zeitraums 1 der präoperative Tag sowie die Tage eins und zwei nach der Transplantation nicht eingeschlossen. Zur Veranschaulichung sind diese aber in den folgenden Grafiken abgebildet.

Die Daten des Follow-up (Zeitraum 3) sind wegen der differierenden Untersuchungstermine in Quartale zusammengefasst. Die Auswertung des Follow-up für die Bestimmung der Signifikanzen wurde auf 8 Quartale begrenzt. Die Anzahl der Stichproben ab dem 9. Quartal ist nicht mehr aussagefähig. Bei mehreren Daten pro Quartal sind diese gemittelt.

Die dargestellten Datenreihen wurden bei der geringen Anzahl der Stichprobe dem Wilcoxon Test für Paardifferenzen unterzogen. Hierin werden die Mediane der einzelnen Gruppen in den Zeiträumen 1 und 2 und der Zeiträume 1 und 3 verglichen, wobei die einzelnen Quartale (n=8) des Zeitraums 3 mit dem Median des Zeitraums 1 gegenübergestellt wurden. Eine Testung auf Normalverteilung erfolgt bei einer Stichprobe <30 nicht.

Creatinin in mmol/ml im Serum

Zeitraum 1

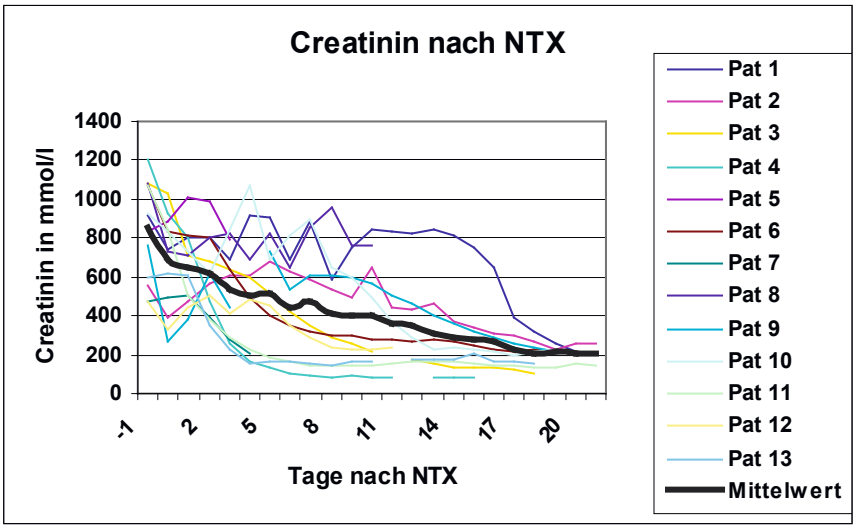


Tabelle 11: Creatinin nach NTX in mmol/l im Zeitraum 1

Der mittlere Creatininwert fällt im Zeitraum 1 von 850 mmol/l auf 204 mmol/.

Zeitraum 2

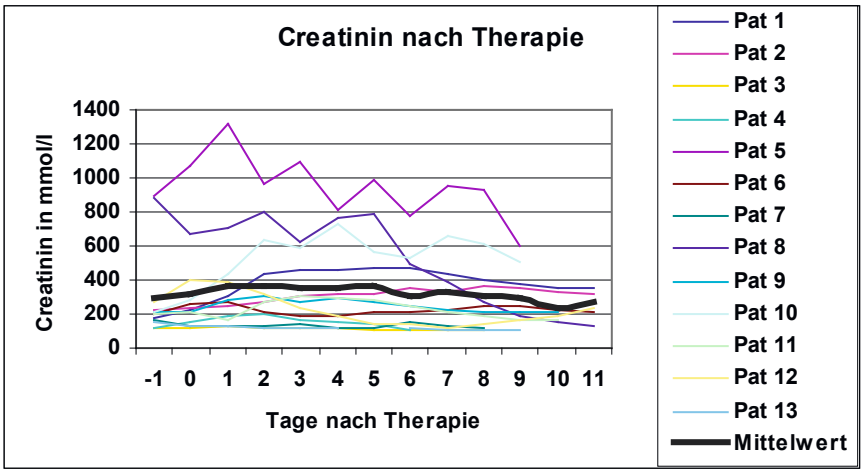


Tabelle 12: Creatinin nach Therapie in mmol/l im Zeitraum 2

Der mittlere Creatininwert fällt im Zeitraum 2 von 295 mmol/l auf 276 mmol/.

Es ergibt einen *signifikanten* Abfall ($p \leq 0{,}05$) des Creatinin im Vergleich Zeitraum 2 zu Zeitraum 1.

Zeitraum 3

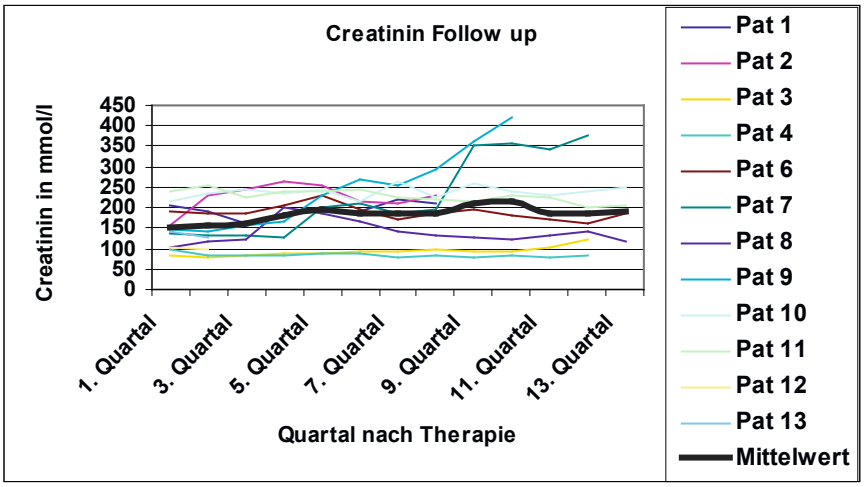


Tabelle 13: Creatinin Follow-up in mmol/l im Zeitraum 3

Der mittlere Creatininwert steigt im Zeitraum 3 von 151 mmol/l auf 191 mmol/l.

Dies ergibt einen *signifikanten* Abfall ($p \leq 0,05$) des Creatinin im Vergleich Zeitraum 1 zu Zeitraum 3 in 4 von 8 Quartalen und einen *sehr signifikanten* Abfall ($p \leq 0,01$) in 4 von 8 Quartalen.

Verlauf Urinausscheidung in ml/24 h nach NTX

Zeitraum 1

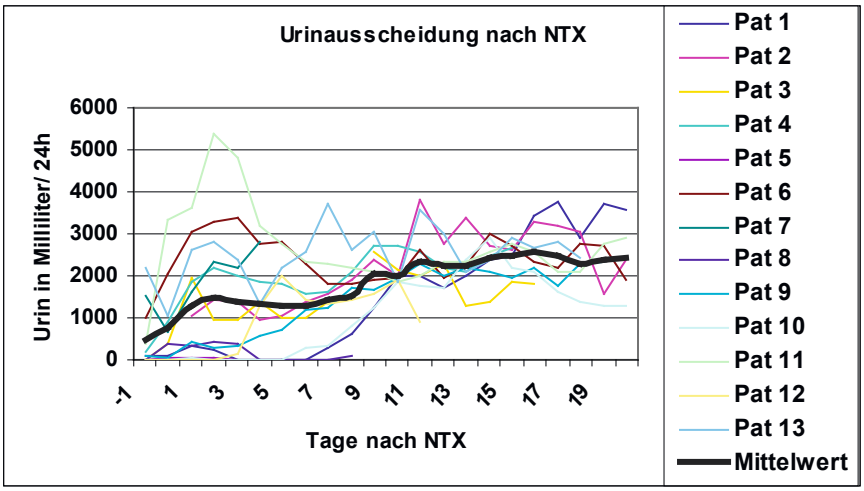


Tabelle 14: Urinausscheidung in ml/24 h nach NTX im Zeitraum 1

Die mittlere Urinausscheidung steigt von 500 ml auf 2410 ml.

Zeitraum 2

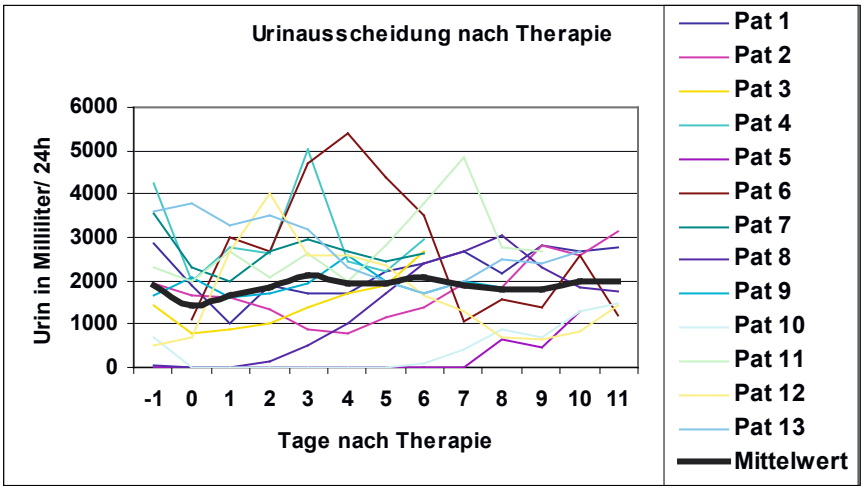


Tabelle 15: Urinausscheidung in ml/24 h nach Therapie im Zeitraum 2

Die mittlere Urinausscheidung verläuft zwischen 1904 ml und 1966 ml. Dies ergibt einen *nicht signifikanten* Anstieg (p>0,05) der Urinausscheidung im Vergleich Zeitraum 2 zu Zeitraum 1.

Zeitraum 3

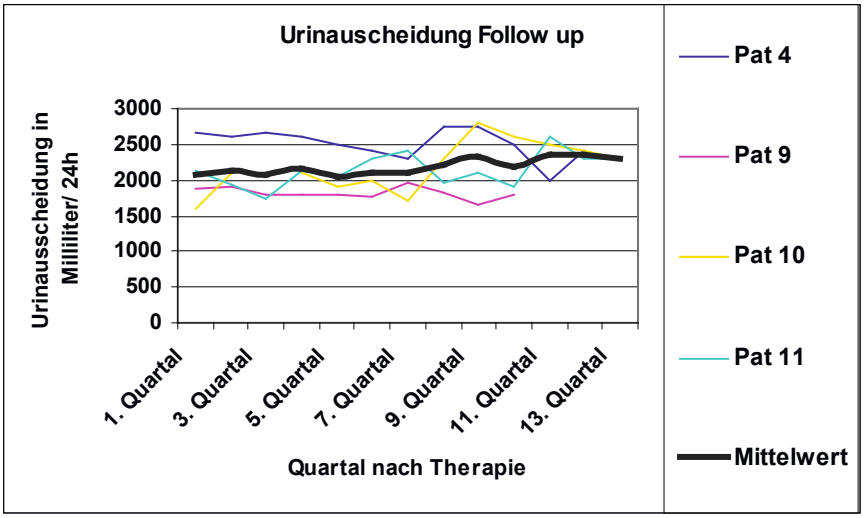


Tabelle 16: Urinausscheidung in ml/24 h Follow-up im Zeitraum 3

Die mittlere Urinausscheidung steigt von 2070 ml auf 2300 ml. Dies ergibt einen *nicht signifikanten* Anstieg (p>0,05) der Urinausscheidung im Vergleich Zeitraum 3 in 8 von 8 Quartalen zu Zeitraum 1.

Verlauf arterieller Blutdruck in mmHG

Zeitraum 1

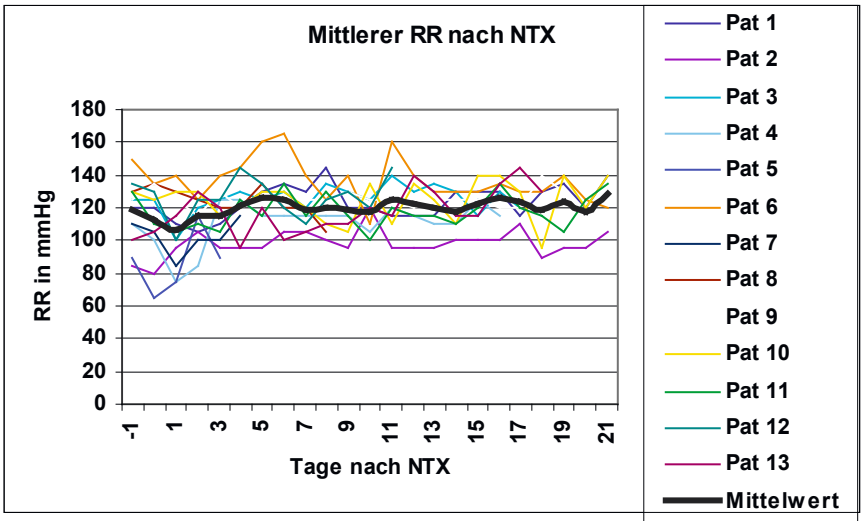


Tabelle 17: Mittlerer RR in mmHg nach NTX im Zeitraum 1

Der mittlere RR steigt von 118 mmHg auf 128 mmHg.

Zeitraum 2

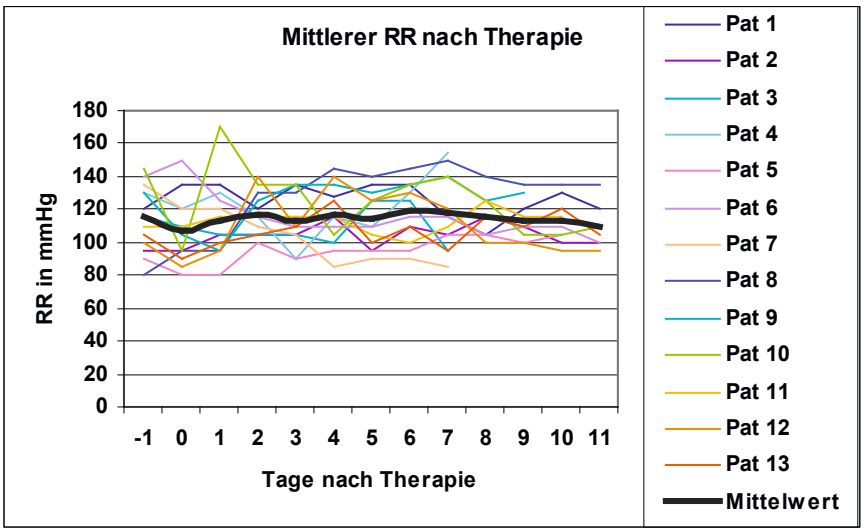


Tabelle 18: Mittlerer RR in mmHg nach Therapie im Zeitraum 2

Der mittlere RR fällt von 115 mmHg auf 109 mmHg. Dies ergibt einen *nicht signifikanten* Abfall ($p>0,05$) des mittleren RR im Vergleich Zeitraum 2 zu Zeitraum 1.

Zeitraum 3

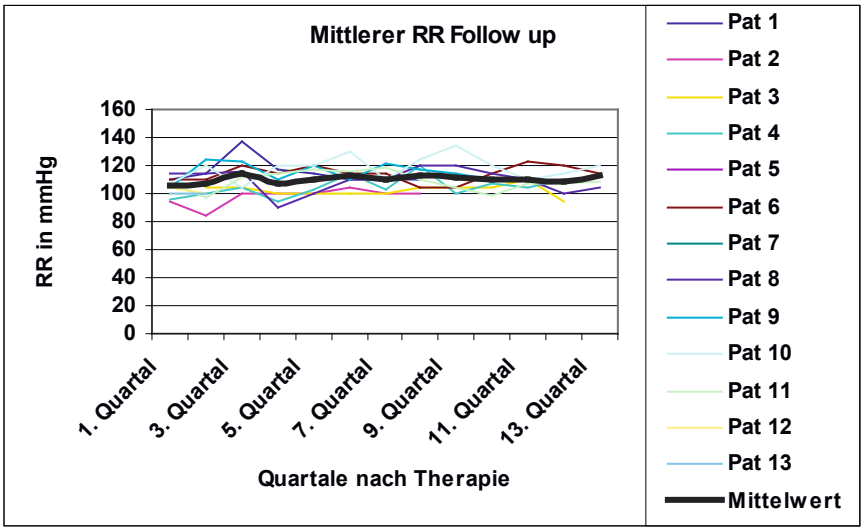


Tabelle 19: Mittlerer RR in mmHg im Follow-up im Zeitraum 3

Der mittlere RR steigt von 105 mmHg auf 112 mmHg. Dies ergibt einen *signifikanten* ($p \leq 0{,}05$) in 3 von 8 Quartalen, einen *sehr signifikanten* ($p \leq 0{,}01$) in 2 von 8 Quartalen und einen *nicht signifikanten* Abfall ($p > 0{,}05$) in 2 von 8 Quartalen des mittleren RR im Vergleich Zeitraum 3 zu Zeitraum 1.

Verlauf *„RR Medikamente Wertungspunkten“* und Anzahl

Zeitraum 1

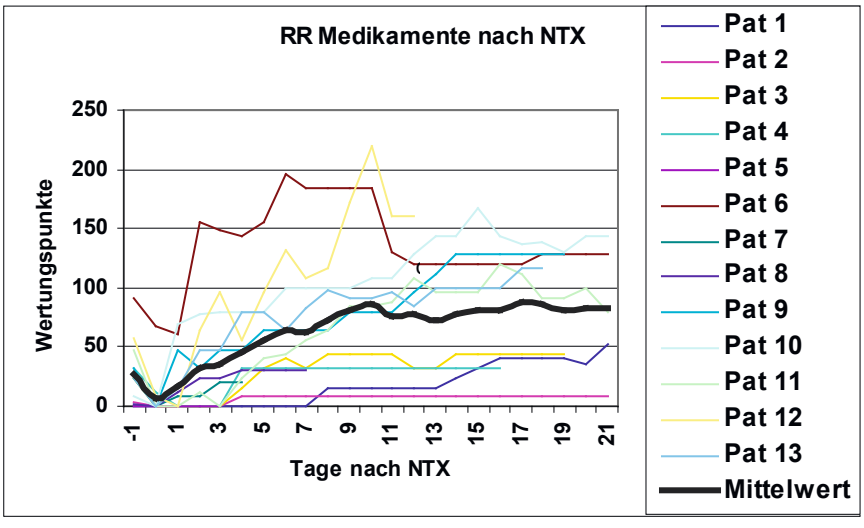


Tabelle 20: *„RR Medikamente Wertungspunkte“* nach NTX im Zeitraum 1

Die *„RR Medikamente Wertungspunkte“* stiegen von 26,8 auf 82,4.

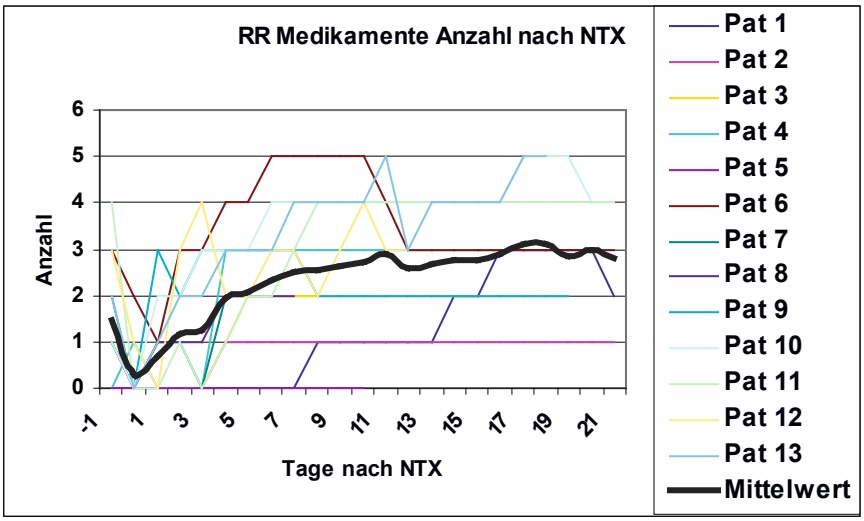


Tabelle 21: RR Medikamente Anzahl nach NTX im Zeitraum 1

Die Anzahl stieg von 1,5 auf 2,8 Medikamente.

Zeitraum 2

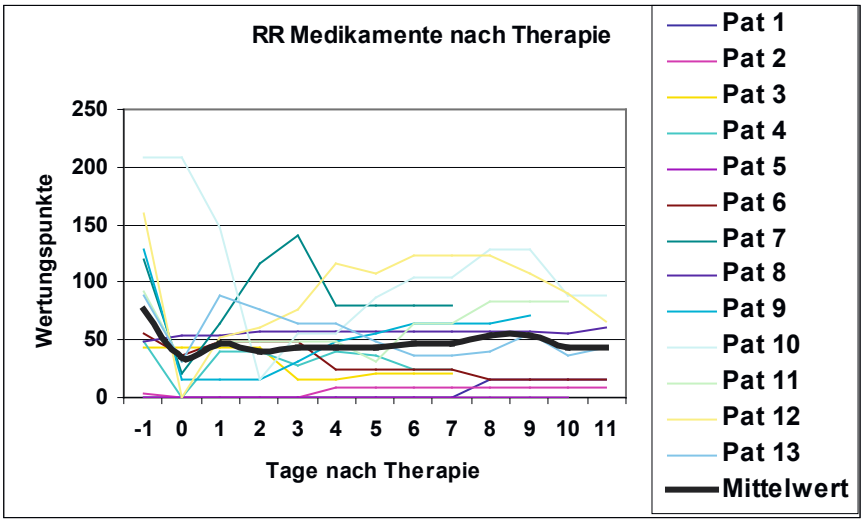


Tabelle 22: *„RR Medikamente Wertungspunkte“* nach Therapie im Zeitraum 2

Die Wertungspunkte fielen von 76 auf 42.

Im Vergleich zu Zeitraum 1 sind die Daten *nicht signifikant* (p>0,05) differenziert.

Zu beachten ist hierbei, dass eine Signifikanz auf Grund der großen Streuweite der Werte in der Stichprobe nicht erreicht werden kann (Range 0-196). Ausgehend von einem mittleren Wert der *„RR Medikamente Wertungspunkte“* von 26,7 vor der NTX (NTX –1d) erfolgt der Abfall von 82,4 (Zeitraum 1) bzw. 76,6 (Therapie –1d) auf 42,6 (Zeitraum 2). Dies ergibt eine mittlere Reduktion von 25,6% im Zeitraum 2 zu

Zeitraum 1 (vgl. **Tabelle 26**).

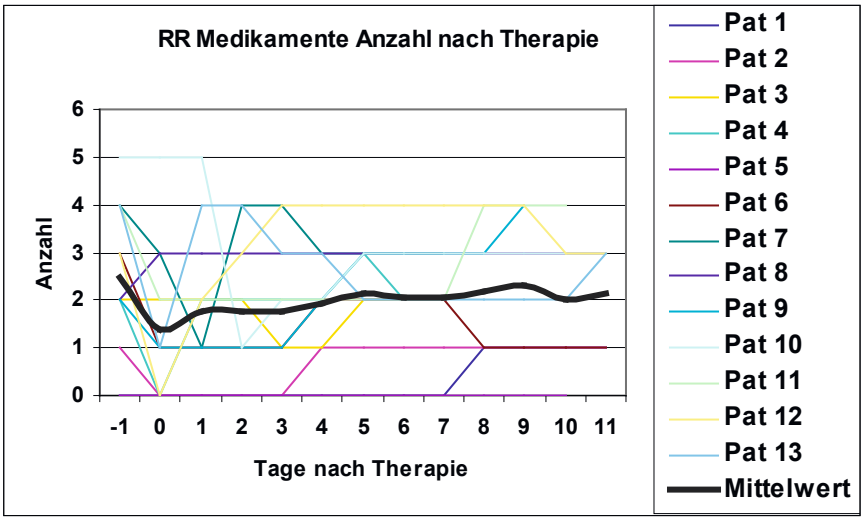


Tabelle 23: RR Medikamente Anzahl nach Therapie im Zeitraum 2

Die Anzahl fiel von 2,46 auf 2,14 Medikamente.

Dies ergibt einen *nicht signifikanten* Abfall (p>0,05) der Anzahl der RR Medikamente im Vergleich Zeitraum 1 gegen Zeitraum 2.

Zeitraum 3

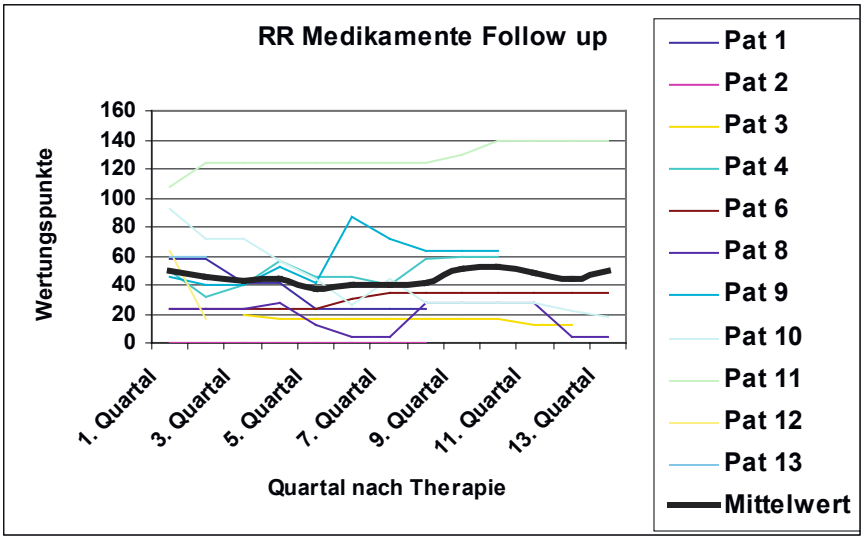


Tabelle 24: *„RR Medikamente Wertungspunkte“* im Follow-up im Zeitraum 3

Die *„RR Medikamente Wertungspunkte“* bewegten sich zwischen 49,45 und 49.

Im Vergleich zu Zeitraum 1 sind die Daten *nicht signifikant* (p>0,05)unterschiedlich.

Zu beachten ist hierbei, dass eine Signifikanz auf Grund der großen Streuweite der Werte in der Stichprobe auch hier nicht erreicht werden kann (Range 0-140). Ausgehend von einem mittleren Wert der *„RR Medikamente Wertungspunkte“* von 26,7 vor der NTX (NTX –1d) erfolgt der Abfall von 82,4 (Zeitraum 1) bzw. 76,6 (Therapie –1d) auf 45 (Zeitraum 3). Dies ergibt eine mittlere Reduktion von 38,7% im Zeitraum 3 zu Zeitraum 1 (vgl. **Tabelle 26**).

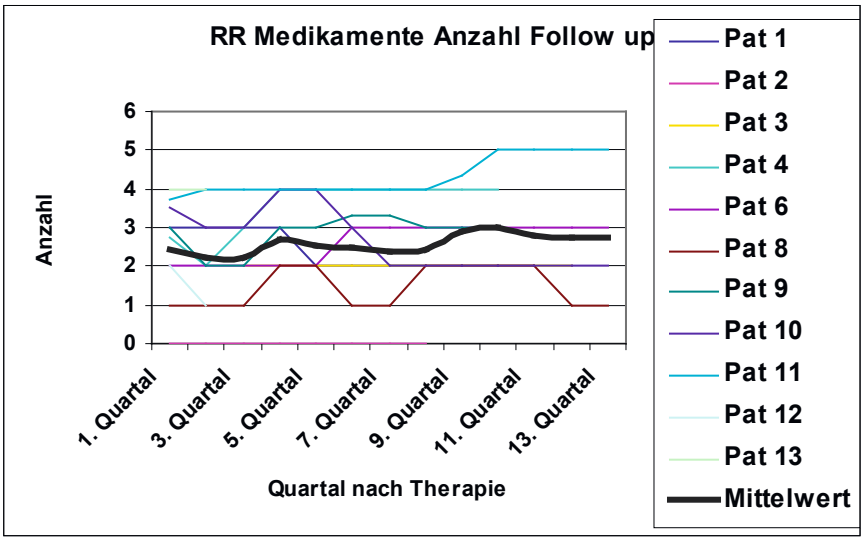


Tabelle 25: RR Medikamente Anzahl im Follow-up im Zeitraum 3

Die Anzahl stieg von 2,45 auf 2,75 Medikamente. Dies ergibt eine *nicht signifikante* Veränderung ($p>0,05$) der Anzahl der RR Medikamente im Vergleich Zeitraum 2 gegen Zeitraum 3 in 8 von 8 Quartalen.

3.10 Auswertung der einzelnen Patienten

Die Auswertung nach den unter 1.5 genannten Sankari Kriterien (mit Modifikation der *„RR-Medikamente Wertungspunkte“* Reduktion um –15%) für den Erfolg der Therapie ergibt folgendes:

	Creatinin -20%	Zeitpunkt	mittl. RR in mmHg -15%	Zeitpunkt	RR- Medikamente Wertungspunkte Reduktion -15 %	Zeitpunkt	maximale Reduktion in % im Verlauf	Erfolg nach den Sankari Kriterien
Pat 1	NEIN		NEIN		NEIN		Zunahme	**NEIN**
Pat 2	JA	1. Quartal	NEIN		JA		100	**JA**
Pat 3	JA	1. Quartal	NEIN		JA	3. Tag	69	**JA**
Pat 4	JA	2. Quartal	JA	3. Tag	JA	1. Tag	56	**JA**
Pat 5	entfällt		entfällt		entfällt			**NEIN**
Pat 6	NEIN (kein Anstieg)		JA	1. Tag	JA	4. Tag	51	**JA**
Pat 7	JA	4. Tag	JA	2. Tag	JA	4. Tag	100	**JA**
Pat 8	JA	8. Tag	NEIN		JA	1. Quartal	62	**JA**
Pat 9	JA	1. Quartal	JA	1. Quartal	JA	1. Tag	69	**JA**
Pat 10	NEIN (kein Anstieg)		JA	8. Tag	JA	1. Tag	79	**JA**
Pat 11	NEIN (kein Anstieg)		NEIN		JA	1. Tag	41	**JA**
Pat 12	JA	4. Tag	NEIN		JA	1. Tag	90	**JA**
Pat 13	JA	11. Tag	NEIN		JA	2.Tag	90	**JA**
Pat B1	NEIN		NEIN		JA	1. Tag	74	**JA**

Tabelle 26: Auswertung der Patienten nach Sankari Kriterien (Sankari et al. 1996)

Somit ergibt sich in der GCT ein Therapieerfolg von ≅85% (11/13) und in der GPT von 100%.

3.11 Verlauf weiterer Patienten

Bei der Auswertung der unter 2.1 genannten Patienten fanden sich zwei weitere Fälle einer Therapie einer NAST, deren NTX jedoch außerhalb des untersuchten Zeitrahmens lag (vgl. 3.1).

Patient A

Es handelt sich um eine Patientin, die im Juli 1988, im Alter von 36,7 Jahren, eine vierte NTX mit komplikationslosem Verlauf erhielt (Leichenspende (Alter 43 Jahre), HLA Missmatch 1-1-1; KIZ 951 Minuten, WIZ 25 Minuten).

Im langfristigen Follow-up (12 Jahre) verdoppelte sich das Creatinin in mmol/l innerhalb eines Zeitraum von 2 Monaten (anstieg Creatinin in mmol/l von 220 auf 470), Anstieg des mittleren RR in mmHg (120 auf 150), die *„RR Medikamente Wertungspunkte“* blieben auf einem deutlich erhöhten Level (86) und es fand sich ein neu aufgetretenes Flussgeräusch über dem Organ. Die Anzeichen für eine chronische Abstoßungsreaktion fanden sich nicht. In der durchgeführten Kohlendioxid-Angiografie stellte sich eine hochgradige Knickstenose der Arteria renalis mit einer 180^0 Biegung des Gefäßes dar. Die operative Therapie erfolgte genau 12 Jahre nach der NTX im Juli 2000.

Es wurde ein chirurgisches Vorgehen über einen transperitonealen Zugang über die alte Narbe gewählt. Das stenotisch veränderte Segment der Arteria renalis wurde reseziert und das Gefäß End-zu-End reanastomisiert. Es entstand eine WIZ von 13 Minuten (OP- Zeit 210 Minuten, Operateur 1, eine Hämodialysebehandlung post OP, stationärer Aufenthalt nach Therapie 12 Tage).

Postoperativ kam es zu folgender Veränderung der Werte:

- Reduktion des Creatinin in mmol/l um 30% (456 auf Mittel 320)
- Rückgang des mittleren RR in mmHg um 13% (Mittel 98 auf Mittel 85)
- Reduktion der *„RR Medikamente Wertungspunkte“* um 12% (86 auf 76)

Wertung nach den modifizierten Sankari Kriterien:

- Reduktion des Creatinin *erfüllt*
- Rückgang des RR *nicht erfüllt*
- Rückgang *„RR Medikamente Wertungspunkte“* *nicht erfüllt*

⇒ modifizierte Sankari Kriterien ***erfüllt***

Die Organfunktion stabilisierte sich im Verlauf bei guter Entgiftungsfunktion.

Im Follow-up kam es in 04/2002 (Follow-up 21 Monate) zu einem Organversagen nach chronischer Rejektion mit erneuter Hämodialysebedürftigkeit nach einer gesamten Organfunktionszeit von 13 Jahren und 9 Monaten.

Eine Restenose der Arteria renalis trat nicht auf.

Patient B

Hier handelt es sich um eine Patientin, die im Alter von 9 Jahren (Oktober 1990) in einem anderen Transplantationszentrum transplantiert wurde (Leichenspende, Alter 13 Jahre, HLA Missmatch 0-0-0). Die operativen Daten konnten nicht ermittelt werden.

Im langfristigen Follow-up (10 Jahre) verdreifachte sich das Creatinin innerhalb eines Zeitraum von 4 Monaten (Anstieg Creatinin in mmol/l von 180 auf 540), Anstieg des mittleren RR in mmHg (100 auf 140), die *„RR Medikamente Wertungspunkte“* stiegen an (34 auf 74) und es fand sich ein neu aufgetretenes Flussgeräusch über dem Organ. Anzeichen für eine Abstoßungsreaktion fanden sich nicht. In der Kohlendioxid-Angiografie stellte sich eine anastomosennahe, segmentale Stenose der Arteria renalis dar. Hier wurde eine PTA Therapie durchgeführt (vgl. Abbildung 9).

Die Therapie erfolgte 10,9 Jahre nach der NTX im Juli 2001.

Posttherapeutisch kam es zu folgender Veränderung der Werte:

- Reduktion des Creatinin in mmol/l um 43% (540 auf Mittel 310)
- Rückgang des mittleren RR in mmHg um 14% (Mittel 88 auf Mittel 76)
- Reduktion der *„RR Medikamente Wertungspunkte“* um 10% (74 auf 66)

Wertung nach den modifizierten Sankari Kriterien:

- Reduktion des Creatinin *erfüllt*
- Rückgang des RR *nicht erfüllt*
- Rückgang *„RR Medikamente Wertungspunkte“* *nicht erfüllt*

⇒ modifizierte Sankari Kriterien ***erfüllt***

Die Organfunktion stabilisierte sich im Verlauf bei guter Entgiftungsfunktion bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes (Follow-up 18 Monate, Gesamtfunktionszeit zu diesem Zeitpunkt 12 Jahre 5 Monate).

Es fand sich keine Restenose der Arteria renalis.

4. Diskussion

Unter Beachtung des Beobachtungszeitraums der verschiedenen publizierten Studien in den Jahren 1996-2006 findet sich eine Inzidenz der NAST von 2,6% (vgl. Tabelle 1) (Sankari et al. 1996; Rengel et al. 1998; Patel et al. 2001; Carrafiello et al. 2005; Voiculescu et al. 2005; Polak et al. 2006), die leicht über den von uns erhobenen Daten mit einer Inzidenz von 2,14% liegt. Die große Streuweite der Inzidenz mit Werten von 0,9% (Polak et al. 2006) bis 4,5% (Rengel et al. 1998) im Zeitraum 1996-2006 bleibt unklar. In alle Arbeiten wurden nur die therapierten, symptomatischen NAST einbezogen. Die Arbeit von Humar mit einer Inzidenz von 2,3% (Humar et al. 2000) liegt mit seinem Ergebnis eng an unseren Daten. Humar untersucht jedoch nicht die NAST Therapie, sondern die Assoziation der Cytomegalievirus-Infektion und der Inzidenz der NAST. Er kommt dabei zu dem Schluss, dass ein Bezug nicht besteht. Audard dagegen ermittelt in seinem Patientengut eine signifikant ($p=0,0018$) erhöhte Inzidenz der NAST bei Patienten mit einer CMV Infektion in Kombination mit einer verspäteten Organfunktion nach Transplantation (48,3% der NAST Patienten) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe in der die prädisponierenden Faktoren nur in 15,5% der Fälle auftraten (Audard et al. 2006). Im eigenen Patientengut finden sich keine Vergleichsdaten.

Im isolierten Vergleich der Leichenspende und der Lebendspende zeigt sich ein mit der Literatur vergleichbares Ergebnis. Mit den ermittelten 1,90% bei der Leichenspende werden die in der Literatur genannten niedrigsten Inzidenzen von 1,5% (Roberts et al. 1989; Sankari et al. 1996) fast erreicht. Bei der Lebendspende sind Inzidenzen von 0% (Benoit et al. 1990) bis 5,8% (Lacombe 1975) beschrieben. Die genannte Zahl für die Lebendspende in dieser Arbeit mit 3,95% liegt in diesem Bereich. Dies ergibt ein mit aktuellen Veröffentlichungen vergleichbares Bild.

Die Geschlechts- und Altersverteilung ähnelt den o.g. Arbeiten. Im Vergleich der Geschlechtsverteilung in der Gesamtzahl der NTX zu der Zahl der NAST lässt sich keine statistische Aussage treffen.

Das divergente HLA „Match“ war im Vergleich zur einzigen Arbeit, die diesen Punkt als Zahlenwert berücksichtigt (2,4; MittlAbw 0,4) (Sankari et al. 1996), deutlich geringer (1,35; MittlAbw 0,53). Als determinanter Faktor ist das HLA „Match“ für das Auftreten einer NAST umstritten (Rengel et al. 1998). Im Tierexperiment und in verschiedenen älteren klinischen Beobachtungen lässt sich ein immunologischer Einfluss vermuten (O`Connell und Mowbray 1973; Lacombe 1975; Benoit et al. 1990), während jedoch die simultane Inzidenz bei HLA identischen Individuen zu HLA divergenten Individuen, in anderen aktuellen klinischen Beobachtungen, den

immunologischen Faktor zu widerlegen scheint (Greenstein et al. 1987; Fauchald et al. 1992; Merkus et al. 1993). Unsere eigenen Daten liefern hierfür keinen weiteren Anhalt.

Sämtliche Nieren wurden bei der NTX in der heutigen standardisierten Technik End-zu-Seit an die Arteria iliaca externa nach dem Verfahren nach „Gregoir-Liche-Röhl“ implantiert. Sankari (Sankari et al. 1996) und Patel (Patel et al. 2001) betrachten in ihrem Patientengut noch Fälle der Verbindung der Arteria renalis des Transplantats mit der Arteria iliaca interna, die jedoch zwischenzeitlich verlassen wurde. Durch Sutherland (Sutherland et al. 1993) war der Vorteil der Verbindung zwischen Arteria renalis und der Arteria iliaca externa mit einer signifikant ($p \leq 0,05$) geringeren Inzidenz der NAST im Fall einer bestehenden Arteriosklerose des Empfängers und der gleichzeitigen operativen Therapie des genuinen Gefäßes (Endarteriektomie) beschrieben worden. Neuen operativen Verfahren unter Einsatz eines Ring-Stift-Staplers zur Anlage der arteriellen Anastomose wird eine weitere Verbesserung des operativen Ergebnisses, mit einer Reduktion der NAST, zugesprochen (Ye et al. 2006). Auswertbare Resultate liegen jedoch noch nicht vor.

Die kalte Ischämiezeit bei den Leichenspenden ist mit 18 Stunden und 30 Minuten im Vergleich zur Literatur eher kurz (Mittel 23,5h), wird aber nur in wenigen Vergleichsarbeiten (Sankari et al. 1996; Patel et al. 2001) in die Betrachtung einbezogen. Patel vergleicht die Patienten mit und ohne NAST in Hinsicht auf die kalte Ischämiezeit. Hier ergibt sich eine leichte Gewichtung zu Ungunsten der NAST Gruppe, ohne signifikante Unterschiede zu erkennen (Patel et al. 2001). Ein Einfluss dieser Determinante bleibt unklar. Angaben über die Lebendspenden finden sich nicht. In den eigenen Daten ergibt sich keine weitere Differenzierung.

Für die intraoperative, warme Ischämiezeit und die Dauer der Operation finden sich keine Vergleichswerte. Auch sind keine Auswertungen bezüglich der Spenderdaten (Alter, Geschlecht usw.) publiziert. Aus den hier gewonnenen Daten ergibt sich jedoch keine Aussagekraft, da keine spezifischen Zeitintervalle oder Spender-/ Empfängermerkmale zu identifizieren sind.

Von Interesse bei den operativen Daten ist, dass kein Autor bei seinen Untersuchungen eine Auswertung der dokumentierten, intraoperativen Komplikationen/Erschwernisse während der NTX vorgenommen hat, obwohl deren gehäuftes Vorkommen doch nicht ohne Bedeutung ist (In dieser Arbeit: n=29 bei 14 Patienten). Lediglich eine Arbeit stellt ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der intraoperativen Diagnose und Therapie einer vorhandenen Arteriosklerose des Empfängers und einer später auftretenden NAST her (Sutherland et al. 1993). Dabei ist die Arteriosklerose sicher

als ein intraoperatives Erschwernis zu sehen, und dies scheint eine Prädisposition für das Auftreten einer NAST zu sein.

Für die Abstoßungsreaktionen nach der NTX fand sich eine Inzidenz von 38%. Im Vergleich mit Sankari (Sankari et al. 1996), der eine Inzidenz von 56% (13/23) beschreibt, ein deutlich geringerer Wert. In neueren Arbeiten kommt Patel (Patel et al. 2001) zu einer Inzidenz von 24% akute und 48% chronische Rejektion ohne eine weitere, zeitliche Differenzierung. Audard sieht in seinem Patientengut eine Inzidenz zu Ungunsten der Patienten mit NAST bei der akuten Abstoßungsreaktion nach NTX mit 48,3% im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne NAST mit 27,6% (Audard et al. 2006). Eine Signifikanz erreicht er dabei nicht (p=0,06). Ein immunologischer Einfluss auf die Entstehung der NAST in der Gesamtinzidenz durch verbesserte Immunsuppression scheint möglich, wenn auch in der Literatur umstritten. Diese Tendenz bestätigt sich aber auch in der Veränderung der relativen Anzahl der Typen nach Faenza (Typ b zu d) zueinander, bei der zum Teil eine immunologische Genese (O`Connell und Mowbray 1973; Lacombe 1975; Benoit et al. 1990) für den Typ d postuliert wird. Dem Gegenüber stehen die oben genannten aktuellen Arbeiten (Greenstein et al. 1987; Fauchald et al. 1992; Merkus et al. 1993) bezüglich dieses Einflusses.

Die beobachteten Krankheitsverläufe der NAST verliefen ohne die in der Literatur geschilderten fulminanten Verläufe mit kardiopulmonaler Dekompensation (Benoit et al. 1990; Alfrey et al. 1993; Sankari et al. 1996). Durch engmaschige klinische Beobachtung und dopplersonografische Kontrollen wurde die Diagnose gestellt, bevor es zu einer möglichen kritischen Veränderung kam. Auffällig wurde die NAST in der Regel durch einen Anstieg bzw. unzureichenden Abfall der Retentionsparameter und einen Anstieg des mittleren Blutdrucks. Außerdem fand sich ein fehlender Anstieg oder ein Rückgang der Urinausscheidung nach der Transplantation, so wie es auch die Literatur umfassend dokumentiert ist. NAST, die die Symptomatik anderer Erkrankungen simulierten („maskierte NAST“ (Simmsons et al. 1970; Alfrey et al. 1993)), gab es nicht.

Das klinische Zeichen eines Strömungsgeräusches wurde mit einer Sensitivität von 71% beschrieben, was deutlich über dem in der Literatur genannten Wert von 56% liegt (Sankari et al. 1996). Dies unterstreicht die Notwendigkeit der klinischen Untersuchung des Patienten als erstes diagnostisches Mittel.

Die Flussindices in der Dopplersonografie ergaben erhöhte Werte, die jedoch auf Grund einer lückenhaften Dokumentation einer statistischen Auswertung nicht zugänglich waren. Beyga (Beyga und Kahan 1998) sieht diese Untersuchung als Screeningmethode und Bestandteil der *„tools of triage“* im Rahmen seines

Entscheidungsbaum an. Der sehr hohe Stellenwert der Dopplersonografie als nicht invasives Diagnostikum mit seiner Sensitivität von 87-94% (Sandhu und Patel 2002) ist unbestritten (Merkus et al. 1995; Li et al. 2005). Sämtliche diskutierte Autoren sahen jedoch die Angiografie als definitives diagnostisches Mittel vor einer Therapie an. Dies bestätigt sich in dieser Untersuchung.

Die Kombination aus klinischer Symptomatik und Dopplersonografie ergaben die Indikation zur Angiografie, die wie unter 1.4 beschrieben, durchgeführt wurden. In neuester Zeit ergänzt die Gd-MRA mit einer Sensitivität von 67%-100% (Chan et al. 2001; Sandhu und Patel 2002; Jain et al. 2005) das Spektrum der bildgebenden Untersuchungen. Die DSA ist und bleibt zurzeit jedoch der Gold Standard der Diagnostik. Dies schon auf Grund seiner im Vergleich zur Gd- MRA noch alleinig bestehenden Möglichkeit der Intervention und der Wirtschaftlichkeit.

Das Intervall zwischen der Transplantation und der Diagnose der NAST ist in unserem Patientengut mit 51,5 Tagen deutlich kürzer als bei anderen Autoren. Sankari beschreibt ein Mittel von 13+/-3 Monate (Sankari et al 1996) und Polak ein Mittel von 4 Monaten (Polak et al. 2006). In der Arbeit von Polak findet sich die Beschreibung des frühen Auftretens der NAST nach der Transplantation (<7 Tage) in zwei Fällen (Polak et al. 2006). Offen bleibt, ob es sich in unserem Patientengut um ein früheres Auftreten des Krankheitsbildes handelt, oder ob die Diagnose im Vergleich zur Literatur nur früher gestellt wurde, wobei die verbesserten technischen Möglichkeiten der apparativen Untersuchung zur früheren Diagnose beitragen.

In diesem Zusammenhang interessant ist die von Sutherland (Sutherland et al. 1993) getroffene Differenzierung zwischen dem zeitlichen Auftreten der NAST bei den o.g. verschiedenen Arten der Anastomose zwischen Spenderorgan und Empfängergefäßen. Nach Sutherlands Untersuchungen tritt bei End-zu-Seit Anastomosen auf die Arteria iliaca externa (Verfahren nach „Gregoir-Liche-Röhl“) eine erhöhte, frühzeitige Inzidenz der NAST auf, was sich in unseren Daten bestätigt. Das Intervall zwischen der Transplantation und der Diagnose der NAST liegt bei Sutherland unter 5 Monaten, ähnlich der o.g. Daten von Polak (Polak et al. 2006) mit einem Mittel von 4 Monaten. Im weiteren Verlauf nach NTX ist die Inzidenz der NAST in seiner Gruppe verschwindend gering. Im untersuchten Patientengut wurde die Diagnose lediglich in zwei Fällen 5 bzw. 11 Monaten nach NTX gestellt, in 12 Fällen jedoch im Verlauf der ersten 60 Tage. Im Vergleich dazu bleibt die NAST bei Verbindung auf die Arteria iliaca interna, laut Sutherland, auch in späteren Zeitintervallen klinisch relevant. Das frühe Auftreten könnte also eine Folge des hier verwandten Implantationsverfahren in End-zu-Seit Technik sein.

Die beobachteten Einzelfälle der Patienten A und B zeigen jedoch die Möglichkeit sehr langfristiger Verläufe. Wieweit die Operationstechnik oder die Tatsache, dass es in einem Fall eine Transplantation bei einem Kind war, nach diesem langem Zeitraum von Bedeutung war, lässt sich anhand der Fälle oder der Literatur nicht klären. Die Inzidenz der NAST wird bei kindlichen NTX mit einem prozentualen Anteil von 13,2% angegeben (Sankari et al. 1996). NTX bei Kindern werden am Transplantationszentrum des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, nicht durchgeführt.

Die beobachteten Varianten der NAST schließen auf Grund der Anastomose an der Arteria iliaca externa in End-zu-Seit Technik eine NAST nach Faenza Typ a (vgl. Abbildung 5) aus. Eine vergleichbare Variante der NAST im Bereich der Arteria iliaca externa mit Stenose der genuinen Arterie des Empfängers fand sich nicht. Der Faenza Typ c ist als „surgical error“ definiert und nur durch eine chirurgische Revision suffizient behandelbar. Die ermittelte Inzidenz ist mit der Literatur vergleichbar. Mit 64% kommt der Typ b nach Faenza (Stenose der arteriellen Anastomose) am häufigsten vor (vgl. Abbildung 5). In anderen Beschreibungen liegt dessen Inzidenz bei 39 % (Sankari et al. 1996), wobei dort die distalen zum Teil multifokalen NAST (Faenza Typ d) mit 61% benannt werden (hier 7%). Eine differenzierte Zuordnung des NAST Typ d nach Faenza und des jeweiligen immunologischen „Matches“ findet sich in der Literatur nicht. Wie bereits genannt, war das „Match“ der in dieser Arbeit untersuchten Patienten deutlich besser als die in der Literatur genannten Werte. Die distalen Stenosen wurden bereits von Faenza (Faenza et al. 1983) und anderen (Lacombe 1975; Benoit et al. 1990) als immunologisch bedingt beschrieben. Bei dem Typ d nach Faenza ist somit wahrscheinlich der Einfluss des besseren HLA-„Matches“ zu finden. Hier findet sich dann auch die Begründung für die insgesamt abnehmende Inzidenz der NAST im Vergleich zur älteren Literatur (vgl. Tabelle 1). Dem entsprechen auch die oben genannten, zum Teil auf experimentellen Daten begründeten Argumente bezüglich des Auftretens der NAST im Vergleich verschiedener HLA Konstellationen (Greenstein et al. 1987; Fauchald et al. 1992; Merkus et al. 1993). Eine endgültige Aussage bleibt jedoch offen.

Als neue Variante ergab sich die NAST bedingt durch das Vorkommen und die folgende Stenosierung von zusätzlichen Polarterien (n=2), was in einer anderen Arbeit nur als Einzelfall beschrieben wurde (Patel et al. 2001). Die Entstehung der NAST bei Polarterien, die einem gemeinsamen Patch der Aorta des Spenders entspringen, liegt in der Schwierigkeit des operativen Vorgehens im Sinne eines „surgical error“. Trotz der hohen Qualifikation der beteiligten Operateure ließ sich dieser Fehlerfaktor nicht ausschließen. Der fehlenden Beschreibungen zusätzlicher Gefäße bei der NAST in der Literatur, steht die Arbeit von Satayapal entgegen, der

in Nierenangiografien einzelne Polarterien bei 23,2% und mehrere Polarterien bei 4,5% der Patienten beschreibt (Satayapal et al. 2001). Diese Werte werden auch in den eigenen Daten (14% singuläre Polarterie) nicht erreicht. Die NAST ist somit nicht nur durch das Hauptgefäß der Arteria renalis, sondern auch durch zusätzliche Nierengefäße und dem resultierenden operativem Erschwernis möglich.

Bei den 14 beobachteten NAST wurden 13 operative Korrekturen und eine PTA durchgeführt. Dies steht im Widerspruch zur Literatur. Andere Autoren beschreiben einen deutlich höheren Anteil der PTA (Benoit et al. 1990; Sutherland et al. 1993; Sankari et al. 1996; Rengel et al. 1998; Patel et al. 2001) oder nur Auswertungen radiologisch-invasiv behandelter Patienten (Carr et al. 1980; Clements et al. 1987; Bover et al. 1992; Bertoni et al. 2000; Beecroft et al. 2004). Dies erklärt sich auch durch die Einzelfallentscheidung der behandelnden Ärzte bzw. die medizinische Ausrichtung des behandelnden Transplantationszentrums. Die in den Arbeiten beobachteten NAST der Anastomosenregion (Faenza Typ b) wurden in dem Algorithmus von Beyga (Beyga und Kahan 1998) der operativen Therapie zugeordnet (vgl. Abbildung 7), was andere Autoren in ihrer Entscheidung nicht beachteten. Bei der hier beobachteten Patientin B und dem Patienten der GPT wurde ebenfalls bei einer Stenose Faenza Typ b eine PTA erfolgreich durchgeführt. Eine klare Zuordnung der verschiedenen Typen nach Faenza zu den verschiedenen Therapiestrategien, wie von Beyga postuliert, erscheint somit nicht möglich und sinnvoll.

Der chirurgische Zugang erfolgte extraperitoneal oder transperitoneal mit einer Gewichtung (61% 8/13) des transperitonealen Vorgehens. In der Literatur findet sich nur eine Angabe über den operativen Zugang, wobei dort ebenfalls das transperitoneale Vorgehen favorisiert aber nicht quantifiziert wurde (Sankari et al. 1996).

Beim operativen Vorgehen kamen verschiedene gefäßchirurgische Techniken zur Anwendung, die stets von erfahrenen Fachärzten durchgeführt wurden. Die Transposition der Arteria renalis auf die Arteria iliaca interna ist beschrieben (Sankari et al. 1996). Die in der Literatur erörterte Möglichkeit eines Bypass zwischen der Aorta und der Arteria renalis kam in unserem Patientengut nicht zur Anwendung (Benoit et al. 1987; Sankari et al. 1996). Es wurden jedoch Bypass- und Interpositionsverfahren, unter der Verwendung autologer Venen, zwischen der Arteria renalis und der benachbarten Arteria iliaca externa angewendet. Das häufigste operative Verfahren war die Resektion und Neuimplantation der Arteria renalis auf die Arteria iliaca externa, z. T. unter Verwendung einer Patchplastik aus der allogenen Vena saphena magna. Benoit (Benoit et al. 1987) beschreibt beide Verfahren als operative Alternative (Bypass und Neuinsertion) mit gleichem operativen Ergebnis.

Bei den chirurgischen Komplikationen wurde ein fataler Verlauf mit Verlust des Organs (8%) beobachtet. Initial war hier eine PTA versucht worden, die zu einer Dissektion der Arteria renalis führte. Es erfolgte ein Notfalleingriff bei dem Patienten. Die chirurgische Komplikation ist im Gefolge der Notfalloperation, mit Ausreißen des verwendeten Gore Patches, Blutung, Neuinsertion und Nierenarterienthrombose im weiteren Verlauf, war letztlich Folge der vorausgegangenen, missglückten PTA, und die Anrechnung als chirurgische Komplikation ist diskutabel. Das Organ musste in der Folge entnommen werden. Sutherland (Sutherland et al. 1993) beobachtete in seiner Arbeit den akuten, postoperativen Verlust von vier Organen. Auffallend ist dabei die Anzahl der Nierenarterienthrombosen mit folgendem Organverlust (75% der akuten postoperativen Komplikationen), die in der Literatur als Folge eines operativen Fehlers („surgical error“) oder einer hyperakuten Abstoßungsreaktion beschrieben sind (Beyga und Kahan 1998) und in den vorliegenden Daten nur in dem genannten Fall beobachtet wurde. Den Verlust des Transplantats nach chirurgischer Therapie beschreiben andere Autoren mit einer Inzidenz von 8% (Benoit et al. 1990) bis 50% (Rengel et al. 1998). Derartig hohe Organverluste wie bei Rengel finden sich hier nicht.

Die zweite, direkt postoperative, chirurgische Komplikation (Blutung aus Stichkanal der Redondrainage) ist als allgemeine, „minor“ Komplikation ohne weiteren Einfluss auf die Erkrankung des Patienten anzusehen.

Im Follow-up nach der Therapie wurden drei operative Eingriffe erforderlich. Einen Organverlust durch chirurgische Komplikationen im Follow-up gab es nicht. Andere Autoren berichten ebenfalls keine chirurgischen Komplikationen bei jedoch geringer Fallzahl in der operativen Therapiegruppe (Sankari et al. 1996). Sutherland (Sutherland et al. 1993) findet in seiner chirurgischen Therapiegruppe eine Inzidenz von 28% chirurgischer Komplikationen im gesamten Verlauf im Vergleich zu hier beobachteten 15% direkt nach der Therapie und 38% im gesamten Verlauf. Kleine chirurgische Komplikationen (Nachblutungen) werden von ihm zwar genannt aber nicht quantifiziert oder in die Auswertung mit einbezogen. Unter dieser Maßgabe ergibt sich in den vorliegenden Daten eine Inzidenz von 31%. Sutherland zählt die Restenose ebenfalls nicht zu den chirurgischen Komplikationen. So kommt er auf 28% im Vergleich zu 23% in dieser Arbeit.

Die Restenose fällt in der Regel nicht unter chirurgische Komplikationen, da ihr Wiederauftreten verschiedener Genese sein kann. Die beobachtete Inzidenz von 8% liegt dabei unter den Raten der Restenose im Rahmen der PTA Therapie (vgl. unten). Vergleichsdaten für die Restenose nach chirurgischer Therapie finden sich nur bei Sutherland mit 7% (Sutherland et al. 1993).

Bei der PTA Gruppe beschreibt Sutherland (Sutherland et al. 1993) eine Langzeit Komplikationsrate von 55% inklusive Restenose, bzw. 44% ohne Restenose sowie den Verlust von 4 Organen (38%) während Sankari (Sankari et al. 1996), bei einem langen Follow-up Zeitraum von mittleren 44,7 Monaten (hier 36,3 Monate), einen Erfolg von 72% der Fälle bei der PTA Behandlung, also eine Komplikationsrate von 28% inklusive Restenose, verzeichnet, diese Daten aber nicht weiter differenziert. Patel (Patel et al. 2001) sieht in seinem vergleichsweise kurzen Nachbeobachtun gsintervall (Mittel 26,9 Monate) eine technische Erfolgsquote für die PTA von 94% und eine klinische Erfolgsquote von 82%, definiert durch einen signifikanten Abfall des Creatinin in der Woche nach der Behandlung. Im Follow-up kommt es zu einer Inzidenz der Restenose von 12%, was annähernd dem von Sutherland (Sutherland et al. 1993) genannten Wert (11%) entspricht. Es findet sich bei Patel (Patel et al. 2001) ebenfalls eine Nierenarterienthrombose mit Verlust des Organs innerhalb der ersten Woche nach Therapie. Als Ursache wird eine akute Abstoßungsreaktion angegeben. Eine erfolgslose PTA mit folgender chirurgischer Korrektur wird von ihm im Rahmen dieser Auswertung außer Acht gelassen. In der direkt während und nach der Intervention anschließenden Phase wird eine Komplikationsrate der PTA von 10% genannt (Patel et al. 2001). Die Verfügbarkeit eines Chirurgen in Bereitschaft wird von Rengel als empfehlenswert gefordert (Rengel et al. 1998). Er beschreibt dabei die distalen Stenosen (Faenza Typ d) eher einer PTA Therapie zugänglich als die Stenosen der Anastomose. Insgesamt ergibt sich eine Restenose Rate im gesamten Verlauf von 10-33% (Thomas et al. 1992; Rengel et al. 1998). Trotz dieser Rezidivquote ist der Vorteil der PTA Therapie in der Möglichkeit der wiederholten Intervention zu sehen. Diese bleibt stets erhalten und kann auch unter Verwendung eines intravasalen Stent durchgeführt werden (Bertoni et al. 2000), was sich in den aktuellen Arbeiten widerspiegelt, bei denen die Stentimplantation zum Standard geworden ist und zu guten klinischen Erfolgsraten von 94% (Beecroft et al. 2004) bzw. 84% (Ridgway et al. 2006) führt. Aussagen über mögliche Restenose Raten liegen hier nicht vor. Der einzige im Untersuchungszeitraum mittels PTA therapierte Patient zeigte einen Faenza Typ b und war einem Follow-up nicht zugänglich. Anamnestisch war hier bereits der Initialeingriff mit schwersten Problemen, mit operativer Revision der NTX, behaftet. Verursacht war dies durch die schwerste Arteriosklerose der Gefäße des Empfängers und der Niereartерie. Der initiale Therapieerfolg nach PTA war erkennbar (vgl. Tabelle 29). Die bei der Patientin B (vgl. 3.11) durchgeführte PTA war erfolgreich und ohne Komplikationen oder Restenose.

Vergleichsdaten bezüglich des direkten postoperativen Verlaufs sowohl nach NTX als auch nach der Therapie der NAST mit der Gabe von Erythrocytenkonzentraten und Häufigkeit der postoperativen Anwendung des jeweilig verwendeten Dialyseverfahrens

finden sich nicht und bleiben ohne Aussage.

Bei dem postoperativen Aufenthalt nach Therapie liegen die Zahlen (13 Tage GCT gesamt) nah bei den von einem Autor beschriebenen Zeitraum von 2 Wochen (Benoit et al. 1990).

Im gesamten Verlauf wertet die Tabelle 29 die Patienten der GCT- unter Betrachtung der Sankari Kriterien- mit 85% als Erfolg. Roberts (Roberts et al. 1989) und Sutherland (Sutherland et al. 1993) sehen in ihren chirurgischen Therapiegruppen eine Erfolgsrate von jeweils 72%. Sankari (Sankari et al. 1996) selbst sieht in seiner chirurgischen Gruppe 100% als Erfolg an. Zwei Patienten (40%) verstarben im Follow-up an nicht zur NAST in Beziehung stehenden Erkrankungen. In der vorliegenden Arbeit verstarben 2 Patienten (15%) durch nicht mit der NAST verbundene Erkrankungen bei guter Organfunktion.

Durch eine chronische Abstoßungsreaktion kam es zu dem Verlust eines Organs während der Follow-up. Insgesamt fanden sich chronische Abstoßungsreaktionen bei 46% der Patienten im Follow-up (Patel 48% (Patel et al. 2001)).

Betrachtet man die Labordaten und Messwerte unabhängig von der den Erfolg wertenden Sankari Kriterien, findet sich ein signifikanter Abfall ($p \leq 0,05$) im Zeitraum 2 bzw. sehr signifikanter Abfall ($p \leq 0,01$) im Zeitraum 3 des Creatinins im Serum als Ausdruck der verbesserten Organfunktion nach Therapie. Bei Patel findet sich ein sehr signifikanter ($p \leq 0,01$) Rückgang nach PTA Therapie (Patel et al. 2001) innerhalb der ersten Beobachtungswoche. Auch der z. T. sehr signifikante Abfall des mittleren RR ($p \leq 0,01$) im Zeitraum 3 in dieser Arbeit bezeichnet die bessere Durchblutung des Organs mit Rückgang der Renin und Angiotensin Produktion. Bedingt auch durch die große Streuweite der ermittelten Werte ergeben sich für die antihypertensive Therapie keine statistischen Signifikanzen. Die deutliche Abnahme des Mittelwertes für die *„RR Medikamente Wertungspunkte“*, insbesondere im an die Therapie anschließenden Zeitraum (Zeitraum 2), mit stabilen Werten im Follow-up, ist erwähnenswert. Die Aussagen in der Literatur zum arteriellen Blutdruck und die antihypertensive Therapie sind gering, da kein Wertungssystem verwendet wurde. Andere Autoren bewerten den Rückgang z.B. der antihypertensiven Therapie am Einzelfall (Sankari et al. 1996) ohne statistische Auswertung. Über den Verlauf der Urinausscheidung finden sich keine Vergleichswerte. Sie sind auch nicht in die verschiedenen Bewertungskriterien (z.B. Sankari- Kriterien) mit einbezogen (Sankari et al. 1996).

In dem in diese Arbeit untersuchten Patientengut findet sich ein, im Vergleich zur Literatur, großes Kollektiv chirurgisch behandelter Patienten mit einem langen Beobachtungszeitraum. Aus den geschilderten Beobachtungen lässt sich folgern,

dass das chirurgische Vorgehen trotz der radiologisch- invasiven Möglichkeiten seinen Stellenwert behält, obwohl andere Autoren (Carrafiello et al. 2005) das radiologisch-invasive Vorgehen als ersten therapeutischen Ansatz betrachten. Hierbei bezieht sich Carrafiello nicht nur auf die NAST sondern auch auf das Management anderer chirurgischer Komplikationen nach NTX (Uretherstenosen, Uretherleckage und Lymphocele) (Carrafiello et al. 2005).

Die Therapieentscheidung muss individuell erfolgen. Es gibt jedoch in der Literatur Hinweise, dass die distalen NAST in der Arteria renalis (Faenza Typ d) erfolgreicher einer PTA Therapie zugänglich sind als die anastomosennahen Stenosen – Faenza Typ b. Eine starre Zuordnung eines Faenza Typs zu einem therapeutischen Vorgehen erscheint nicht sinnvoll. Insgesamt ist die Inzidenz der distalen NAST rückläufig, wie es sich auch in unserem Patientengut findet. Auch wenn die Arbeiten bezüglich des Einflusses der immunologischen Faktoren auf die Ausbildung einer NAST widersprüchlich sind, scheint sich doch bei gutem HLA „Match“ der Patienten eine geringere Inzidenz der distalen Form abzuzeichnen. Hierdurch sinkt auch die Gesamtinzidenz der NAST, was sich im Vergleich mit dem ermittelten Auftreten bestätigt.

Beyga sieht bei NAST Faenza Typ b eher eine Indikation für eine chirurgische Therapie, bei der diffusen, segmentalen NAST (Typ d) eher eine Indikation für die PTA (Beyga und Kahan 1998). Da der Typ d seltener wird, ist eine relative Zunahme der operativen Interventionen zu erwarten, wobei die Entscheidung individuell zu fällen ist. Aber auch die PTA Therapie hat ihren Stellenwert in der Behandlung dieses NAST Typs, insbesondere unter Verwendung eines intravasalen Stents. Hier ist das zeitliche Intervall zwischen NTX und Auftreten der NAST ein beachtenswerter Faktor.

Das im beobachteten Patientengut bevorzugt gewählte, operative Vorgehen ist in seinen Komplikationen mit der Literatur vergleichbar. Die Langzeiterfolgsrate ist durch die geringe Rate von Restenosen im Vergleich zur PTA höher, was eine gute Organfunktion über einen langen Zeitraum ermöglicht. Die Gesamtkomplikationsraten der Verfahren nähern sich an. Große chirurgische Komplikationen mit Gefahr für das Organ, aber auch für das Leben des Patienten, konnten bei den elektiven Eingriffen nicht beobachtet werden, sind aber von anderen Autoren beschrieben. Von daher bedarf die chirurgische Therapie einer konsequenten, präoperativen Beurteilung und Planung durch den versierten Operateur.

Bei dem operativen Vorgehen selbst ist die Wahl des Zugangs und des intraoperativen Vorgehens eine Entscheidung des qualifizierten Operateurs an Hand des Einzelfalls.

Verschiedenste rekonstruktive Verfahren stehen zur Auswahl, und die operativen Möglichkeiten und Grenzen entsprechen dabei denen des Gefäßchirurgen. Operative Leitlinien ergeben sich nicht.

Offensichtlich aber kommt die Erkennung der NAST oft erst sehr spät. An Hand der Auswertung der Operationsprotokolle zeigte sich eine gehäufte Frequenz intraoperativer Komplikationen und Erschwernisse. Dies spricht gegen die führende Rolle einer immunologischen Ursache insbesondere bei den anastomosennahen NAST. Offenbar wird dem „surgical error“ und der vorbestehenden Arteriosklerose des Empfängers in Bezug auf die NAST ein noch nicht ausreichender Platz in den Gedanken der Behandelnden eingeräumt, und die Selbsterkenntnis der Fehleranalyse erscheint schwierig. Sicher ist und bleibt die Diagnose der NAST ein multimodales und diffiziles Unterfangen, es sollte aber häufiger und früher an diese Differentialdiagnose gedacht werden und das operative Vorgehen während der Transplantation kritisch hinterfragt werden. Im frühen postoperativen Verlauf ist die operative Revision auch technisch einfacher und Erfolg versprechender, muss aber in der Hand des erfahrenen Operateurs liegen.

5. Zusammenfassung

Die Nierenarterienstenose nach allogener Nierentransplantation ist eine ernste Komplikation mit allerdings abnehmender Inzidenz in den letzten Jahrzehnten. In der Literatur finden sich verschiedene Typen der NAST, die zum Teil unterschiedlichen Genesen zugeordnet werden. Als Therapieoptionen bestehen die chirurgische und die radiologisch- interventionelle Therapie. Ziel der Arbeit war die Klärung des Stellenwertes der chirurgischen Therapie, die auf den ersten Blick mit einer größeren Gefahr für Organfunktion und Gesundheit des Patienten verbunden sein könnte.

In dem von uns untersuchten Patientengut war die überwiegende Zahl der Stenosen chirurgisch therapiert. Die Untersuchungen stützen sich dabei auf die Auswertung der vorliegende Daten der Transplantation und Therapie, sowie der Erhebung neuer Patientendaten im Rahmen eines Follow- up.

Im Ergebnis findet sich eine Abnahme des wohl immunologisch bedingten NAST Typ (segmental oder diffuse NAST) und eine relative Zunahme der anastomosennahen NAST, was sich auch in der Literatur widerspiegelt. Bei Annahme eines immunologischen Faktors, ist dies mit einem zunehmend besseren Match von Niere und Patient zu erklären. Bei insgesamt abnehmender Inzidenz ist auch die Verbesserung der operativen Technik ein entscheidender Faktor.

Für die anastomosennahe NAST findet sich die technische Komplikation („surgical error“) während der NTX als eine unterschätzte Determinante. Auch das zeitliche Auftreten ihrer klinischen Symptomatik ist im Vergleich zur Literatur erheblich früher, was ebenfalls für eine operative Ursache spricht, deren Erkennung oft verzögert ist. Einzelne Beobachtungen zeigen jedoch Ausnahmen mit langfristigem Verlauf.

Die Diagnosestellung ist schwierig, und letztendlich nur durch eine Angiografie zu erreichen. Untersuchungen mittels MRT befinden sich auf dem Weg in den klinischen Alltag, sind bisher in ihrer Spezifität jedoch nicht ausreichend.

Der Erfolg der jeweiligen Therapie kann durch in der Literatur beschriebene Kriterien quantifiziert werden. Die Komplikationsraten beider Verfahren sind vergleichbar, bei allerdings niedriger Fallzahl. Bei der Analyse unserer Daten zeigt sich eine hohe Erfolgsquote nach operativer Therapie. Bei der Bewertung der quantifizierbaren Messwerte ergeben sich Signifikanzen für verschiedene Parameter wie Creatinin und arteriellem Hypertonus. Die antihypertensive Therapie wurde in unserem Patientengut dabei erstmalig nach einem Punktesystem bewertet. Signifikanzen finden sich allerdings auf Grund der großen Streuweite der Einzelpunkte nicht. Die Abnahme des Mittelwerts direkt nach Therapie und im Follow-up, bei simultaner, signifikanter Reduktion ($p \leq 0{,}01$) des arterielle Hypertonus, ist jedoch bemerkenswert.

Das Risiko des elektiven, operativen Eingriffs ist bei suffizienter Vorbereitung und in der Hand des versierten Gefäßchirurgen niedrig. Die Entscheidung über das operative Vorgehen muss individuell an Hand des Einzelfalls getroffen werden. Durch relative Zunahme der anastomosennahen NAST, die oft besser einer operativen Korrektur als einer PTA zugänglich sind, ist eine Zunahme des operativen Anteils im Patientengut anzunehmen. Bezüglich der Restenoserate ist die Operation der PTA überlegen. Auch bei der Restenose besteht die Option einer erneuten, operativen Therapie.

Literaturverzeichnis

Ahuja, T. S., Niaz, N., Agraharkar, M. (2000). „Contrast- induced nephrotoxicity in renal allografts recipients.“ Clin Nephr **54**: 11-14.

Alfrey, E., Smythe, R., Friedman, A., Meranze, S., Grossman, R.A., Perloff, L.J., Naji, A., Barker, C.F., Dafoe, D.C. (1993). “Two masquerades of transplant renal artery stenosis (TRAS).” Clin Transplant **7**: 183-7.

Alley, K., Geelhoed, G.W. (1980). “The use of ultrasonography and renal scanning in renal transplant patients.” Am Surg **3**: 55-60.

Audard, V., Matignon, M., Hemery, F., Snanoudj, R., Desgranges, P., Anglade, P., Kobeiter, H., Durrbach, A., Charpentier, B., Lang, P., Grimbert, P. (2006). “Risk factors and long-term outcome of transplant renal artery stenosis in adult recipients after treatment by percutaneous transluminal angioplasty.” Am J Transplant **6**: 95-9.

Beecroft, J., Rajan, DK., Clark, TW., Robinette, M., Stavropoulos, SW. (2004). “Transplant renal artery stenosis: outome after percutaneous intervention.” J Vasc Interv Radiol **15**: 1407-13.

Benoit, G., Hiesse, C., Icard, P., Bensadoun, H., Bellamy, J., Charpentier, B., Jardin, A., Fries, D. (1987). “Treatment of renal artery stenosis after renal transplantation.” Transplant Proc **19**: 3600- 1.

Benoit, G., Moukarzel, M., Hiesse, C., Verdelli, G., Charpentier, B., Fries, D. (1990). „Transplant renal artery stenosis: experience and comparative results between surgery and angioplasty.“ Transpl Int **3**: 137- 40.

Bertoni, E., Zanazzi, M., Rosat, A., Piperno, R., DiMaria, L., Moscarelli, L., Salvadori, M. (2000). “Effiacy and safety of Palmaz stent insertion in the treatment of renal artery stenosis in kidney transplantation.” Transpl Int **13** Suppl 1: 425-30.

Beyga, Z. T., Kahan, B.D. (1998). “Surgical complications of kidney transplantation.” J Nephrol **11**: 137-45.

Bover, J., Montana, J., Castelao, A.M., Seron, D., Riera, L., Camps, I., Gil- Vernet, S., Andres, E., Franco, E., Serrallach, N., Alsina, J., Grino, J.M. (1992). “Percutaneous transluminal angioplasty for treatment of allograft renal artery stenosis.” Transplant Proc **24**: 94- 5.

Calne, R. Y., White, D.J.G., Thiru, S., Evans, D.B., McMaster, P., Dunn, D.C., Craddock, G.N., Pentlow, D.B. (1978). “Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors.” Lancet **30**: 1323- 1334.

Carr, D., Quin, R.O., Hamilton, D.N.H., Briggs, J.D., Junor, B.J.R., Semple, P.F. (1980). “Transluminal dilatation of transplant renal artery stenosis.” Br Med J **114**: 196-7.

Carrafiello, G., Lagana, D., Mangini, M., Cuffari, S., Cafaro, T., Recaldini, C., Genovese, E., Fugazzola, C. (2005). “The role of interventionel radiology in the management of kidney transplant complications.” Radio Med **110**: 249-61.

Carrel, A. (1902). “La technique de operatoire des anstomoses vasculaires et la transplantation des visceres.” Lyon Medicale **98**: 859- 71.

Chan, Y. L., Leung, C.B., Simon, C.H., Yeung, D.K.W., Li, P.K.T (2001). “Comparison of non- breath- hold high resolution galodinium- enhanced MRA with digital subtraction angiography on allograft renal artery stenosis.” Clin Radiol **56**: 127- 32.

Chandrasoma, P., Aberle, A.M. (1986). “Anastomotic line renal artery stenosis after transplantation.” J Urol **135**: 1159-62.

Claudon, M., Lefevre, F., Hestin, D., Martin- Bertaux, A., Hubert, J., Kessler, M (1999). “Power doppler imaging: Evaluation of vascular complications after renal transplantation.” Am J Roentgenol **173**: 41- 6.

Clements, R., Evans, C., Salaman, J.R. (1987). “Percutaneous transluminal angioplasty of renal transplant artery stenosis.” Clin Radiol **38**: 235-7.

Dausset, J. (1980). “The challenge of early days in human histocompatibility.” Immunogenetics **10**: 1- 15.

Deane, C., Cairns, T., Walters, H., Palmer, A., Pasons, V., Roberts, V., Taube, D. (1990). “Diagnosis of renal transplant artery stenosis by color doppler ultrasonography.” Transplant Proc **22**: 1395.

Dickerman, R. M., Peters, P.C., Hull, A.R., Curry, T.S., Atkins, C., Fry, W.J. (1980). “Surgical correction of posttransplant renovascular hypertension.” Ann Surg **135**: 639- 44.

Doyle, T. J., McGregor, W.R., Fox, P.S., Maddison, F.E., Rodgers, R.E., Kauffman, H.M. (1975). “Homotransplant renal artery stenosis.” Surgery **77**: 53- 60.

Faenza, A., Spolaore, R., Poggioli, G., Selleri, S., Roversi, R., Gozzetti, G. (1983). “Renal artery stenosis after renal transplantation.” Kidney Int **23** Suppl 14: 54- 9.

Fauchald, P., Vatne, K., Paulsen, D., Brodahl, U., Sodal, G., Holdas, H., Berg, K.J., Flatmark, A. (1992). “Long- term clinical results of percutaneous transluminal angioplasty in transplant renal artery stenosis.” Nephrol Dial Transplant **7**: 256-9.

Fricke, L., Doehn, C., Steinhoff, J., Sack, K., Jocham, D., Fornara, P. (1998). “Treatment of posttransplant hypertension by laparoscopic bilateral nephrectomy?” Transplantation **65**: 1182-7.

Goel, M., LaPerna, L., Whitelaw, S., Modlin, CS., Flechner, SM., Goldfarb, DA. (2005). “Current management of transplant renal artery stenosis: clinical utility of duplex Doppler ultrasonography.” Urology **66**: 59-64.

Greenstein, S. M., Verstandig, A., Lean Mc, G.K., Dafoe, D.C., Burke, D.R., Meranze, S.G., Naji, A., Grossman, R.A., Perloff, L.J., Barker, C.F. (1987). “Percutaneous transluminal angioplasty.” Transplantation **43**: 29-32.

Gross- Fengels, W., Hesse, U., Neufang, K.F.R., Grundmann, R. (1988). „DSA in der postoperativen Diagnostik von Patienten mit Nierentransplantation.“ Aktuelle Radiol **149**: 565- 70.

Grossmann, R. A., Dafoe, D.C., Shoenfeld, R.B., Ring, E.J., Lean Mc, G.K., Oleaga, J.A., Freiman, D.B., Naji, A., Perloff, L.J., Barker, C.F. (1982). „Percutaneous transluminal angioplasty treatment of renal transplant artery stenosis.“ Transplantation **34**: 339-43.

Hamilton , D. (1988). “Kidney transplantation: a history.” Kidney transplantation **12**: 1- 13.

Hamilton, D. N. H., Reid, W.A. (1984). “Yu.Yu. Voronoy and the first human kidney allograft.” Surg Gynecol Obstet **159**: 289- 94.

Humar, A., Uknis, M., Paplois, V., Gillingham, K., Matas, A. (2000). “Is there an association between cystomegalovirus and renal artery stenosis in kidney transplantation recipients?” Transplantation **69**: 386.

Hume, D. M., Merril, J.P., Harrison, J.H., Guild, W.R. (1955). “Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases.” J Clin Inv **34**: 327- 83.

Hume, D. M., Wolf, J.S (1967). “Modification of renal homograft rejection by irradiation.” Transplantation **5**: 1174- 91.

Jaboulay, M. (1906). „Greffe de reins au pli du coude par soudros arterielles et veineuses.“ Lyon Medicale **170**: 575-63.

Jain, R., Sawhney, S. (2005). “Contrast- enhanced MR angiography (CE- MRA) in the evaluation of vascular complications of renal transplantation.” Clin Radiol **60**: 1171-81.

Karakayali, H., Emiroglu, R., Sevmis, S., Arslan, G., Bilgin, N., Haberal, M (2001). „Postoperative surgical complications in renal transplant recipients: One center‘s experience.“ Transplant Proc **33**: 2683-4.

Kaveggia, L. P., Perrella, R.R., Grant, E.G., Tessler, F.N., Rosenthal, J.T., Wilkinson, A., Danovitch, G.M. (1990). “Duplex doppler sonography in renal allografts: The signifikance of reversed flow in diastole.” Am J Roentgenol **155**: 295- 8.

Kinnaert, P., Hall, M., Janssen, F. (1985). “Uretral stenosis after kidney transplantation: true incidence an long- term follow- up after surgical correction.” J Urol **133**: 17-20.

Lacombe, M. (1975). “Arterial stenosis complicating renal allotransplantation in man: a study of 38 cases.” Ann Surg **13**: 283- 8.

Lacombe, M. (1979). “Correction of renal transplant artery stenosis by transposing iliac arteries.” Urology **13**: 21- 3.

Lee, H. M., Madge, G.E., Mendez- Picon, G., Chatterjee, S.N. (1978). “Surgical complications in renal transplant recipients.” Surg Clin North Am **58**: 285- 91.

Levine, E., Meyers, A.M., Salant, D.J., Myburgh, J.A., Milne, F.J., Botha, J.R.,Goldberg, B. (1976). “Angiography in Renal Homotransplantation.” S Afr Med J **50**: 1295-1300.

Li, J., Ji, ZG., Jiang, YX, Dai, Q., Zhang, JX. (2005). “Evaluation of servere transplant renal artery stenosis with Doppler sonography.” J Clin Ultrasound

33: 261-9.

Lorch, H., Steinhoff J., Fricke, L., Wolny, A., Kagel, C., Weiss HD., Zwaan, M. (2003). „CO2 angiography of transplant kidneys.“ Rontgenpraxis **55**: 26-32.

Mazuecos, A., Nunez, V., Gomez, B., Manrique, A., Andres, A., Hidalgo, E., Fernandez, G., Hernandez, E., Morales, J.M. (1995). „Usefullness of isotopic renography with captopril in the diagnosis of transplant renal artery stenosis.“ Transplant Proc **27**: 2242-3.

Merkus, J. W. S., Hoitsma, A.J., van Asten, W.N.J.C., Zeebregts, C.J.A.M., van der Vliet, J.A., Strijk, S.P., Koene, R.A.P., Skotnicki, S.H. (1995). “Echo- Doppler diagnosis of renal allograft artery stenosis.” Clin Transpl **9**: 383-9.

Merkus, J. W. S., Huysmans, F.T.M., Hoitsma, A.J., Buskens, F.G.M., Skotnicki, S.H., Koene, R.A.P. (1993). “Renal allograft artery stenosis: results of medical treatment and intervention. A retrospective analysis.” Transpl Int **6**: 111-5.

Merril, J. P., Murray, J.E., Harrison, J.H., Guild, W.R. (1956). “Succsessful homotransplantation of the human kidney between twins.” JAMA **160**: 277-84.

Mitchell, D. G. (1990). “Color doppler imaging: principles, limitations and artifacts.” Radiology **177**: 1- 10.

Murray, J. E., Merril, J.P., Harrison, J.H (1958). “Kidney transplantation between seven pairs of identical twins.” Ann Surg **148**: 343- 50.

O`Connell, T. X., Mowbray, J.F. (1973). “Arterial intinal thickenning produced by alloantibody and xenoantibody.” Transplantation **15**: 262- 3.

Odland, M. D. (1998). “Surgical technique/ post- transplant surgical complications.” Renal Transplant **78**: 55-60.

Omary, R. A., Frayne, R., Unal, O., Warner, T., Korosec, F.R., Mistretta, C.A., Strother, C.M., Grist, T.M. (2000). “MR- guided angioplasty of renal artery stenosis in a pig model: A feasibility study.” J Vasc Interv Radiol **11**: 373- 81.

Osborn, D. E., Castro, J.E., Shackman, R. (1976). “Surgical correction of arterial stenosis in renal allografts.” Br J Uro **48**: 221- 6.

Patel, N. H., Jindal, R.M., Wilkin, T., Rose, S., Johnson, M.S., Shah, H., Moresco, K.P., Trerotola, S.O. (2001). “Renal arterial stenosis in renal allografts: Retrospective study of predisposing factors and outcome after percutaneous transluminal angioplasty.” Radiology **219**: 663-7.

Payr, E. (1900). „Beiträge zur Technik der Blutgefäß- und Nervennaht nebst Mitteilungen über die Verwendung eines resorbierbaren Metalls in der Chirurgie.“ Archive für klinische Chirurgie **62**: 67-74.

Philipp, T. (2002). „Diagnostic approach to renal artery stenosis.“ Transplant Proc **33**: 412-14.

Polak, W., Jezior, D., Garcarek, J., Chuboda, P., Patrzalek, D., Boratynska, M., Szyber, P., Klinger, M. (2006). „Incidence and outcome of transplant renal artery stenosis: single center experience.“ Transplant Proc **38**: 131-2.

Radermacher, J., Chavan, A., Bleck, J., Vitzhum, A., Stoess, B., Gebel, M.J., Galanski, M., Koch, K.M., Haller, H. (2001). „Use of doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal- artery stenosis.“ N Engl J Med **344**: 410- 7.

Rengel, M., Gomes-da- Silva, G., Inchaustegui, L., Lampreave, J.L., Robledo, R., Echenagusia, A., Vallejo, J.L., Valderrabano, F. (1998). “Renal artery stenosis after kidney transplantation: Diagnostic and therapeutic approach.” Kidn Inter **54** Suppl 68: 99- 106.

Ricotta, J. J., Schaff, H.V., Williams, G.M., Rolley, R.T., Whelton, P.K., Harrington, D.M. (1978). “Renal artery stenosis following transplantation: Etiology, diagnosis and prevention.” Surgery **82**: 595- 602.

Ridgway, D., White, SA., Nixon, M., Carr, S., Blanchard, K., Nicholson, ML. (2006). “Primary endoluminal stenting of transplant renal artery stenosis from cadaver and non-heart-beating donor kidneys.” Clin Transplant **20**: 394-400.

Roberts, J. P., Ascher, N.L., Fryd, D.S., Hunter, D.W., Dun, D.L., (1989). “Transplant renal artery stenosis.” Transplantation **48**: 580-3.

Sandhu, C., Patel, U. (2002). “Renal transplantation dysfunction: the role of interventional radiology.” Clin Radiol **57**: 772-83.

Sankari, B. R., Geisinger, M., Zelch, M., Brouhard, B., Cunningham, R., Novick, A.C. (1996). “Post- transplant renal artery stenosis: Impact of therapy on

long- term kidney function and blood pressure control." J Urol **155**: 1860- 4.

Satayapal, K. S., Haffejee, A.A., Singh, B., Ramsaroop, L., Roobs, J.V., Kalideen J.M. (2001). "Additional renal arteries incidence and morphometry." Surg Radiol Anat **23**: 33- 8.

Schacht, R. A., Martin, D.G., Karalakulasingam, R., Wheeler, C.S., Lansing, A.M. (1976). "Renal artery stenosis after renal transplantation." Am J Surg **131**: 653- 7.

Schwartz, R., Dameshek, W. (1959). "Drug- induced immunological tolerance." Nature **183**: 1682- 89.

Shamsa, A., Aqdam B. (1999). "Surgical complications of 269 living kidney donor transplants." Transplant Proc **31**: 3212-3.

Simmsons, R. L., Tallent, M.B., Kjellstrand, C.M., Najarian, J.S. (1970). "Renal allograft rejection simulated by arterial stenosis." Surgery **68**: 800- 4.

Smith, R. B., Cosimi, A.B., Lordon, R., Thompson, A.L., Ehrlich, R.M. (1976). "Diagnosis and management of arterial stenosis causing hypertension after successful renal transplantation." J Urol **115**: 639- 42.

Snider, J. F., Hunter, D.W., Moradian, G.P., Castaneda- Zuniga, W.R., Letourneau, J.G. (1989). "Transplant renal artery stenosis: Evaluation with duplex sonography." Radiology **172**: 1027-30.

Sniderman, K. W., Sprayregen, S., Sos, T.A., Saddekni, S., Hilton, S., Mollenkopf, F., Soberman, R., Cheigh, J.S., Tapia, L., Stubenbord, W., Tillis, V., Veith, F.J. (1980). "Percutaneous transluminal dilation in renal transplant arterial stenosis." Transplantation **30**: 440-4.

Sutherland, R. S., Spees, E.K., Jones, J.W., Fink, D.W. (1993). "Renal artery stenosis after renal transplantation: The impact of the hypogastric anastomosis." J Urol **149**: 980- 5.

Taylor, K. J. W., Morse, S.S., Rigsby, C.M., Bia, M., Schiff, M. (1987). "Vascular complications in renal allografts: Detection with duplex doppler US." Radiology **162**: 31- 8.

Thomalla, J. V., Lingmann, J.E., Leapman, S.B., Filo, R.S. (1985). "The

manifestation and management of late urological complications in renal transplantation recipients: Use of the urological armamentarium." J Urol **144**: 944- 8.

Thomas, C. P., Riad, H., Johnson, B.F., Cumberland, D.C. (1992). "Percutaneous transluminal angioplasty in transplant renal arterial stenoses: a long- term follow- up." Transplant Inter **5**: 129- 32.

Tiefenthaler, M., Riedl- Huter, C. (2001). „Stellenwert der Sonografie in der Nierentransplantation." Acta Med Aust **3**: 74-7.

Ullmann, E. (1902). „Experimentelle Nierentransplantation." Wiener Klinische Wochenschrift **15**: 281- 4.

Vidne, B. A., Leapman, S.B., Butt, K.M., Kountz, S.L. (1976). „Vascular complications in human renal transplantation." Surgery **79**: 77- 81.

Voiculescu, A., Schmitz, M., Hollenbeck, M., Braasch, S., Luther, B., Sandmann, W., Jung, G., Modder, U., Grabensee, B. (2005). „Managment of arterial stenosis after kidney graft perfusion: a single centre study in 53 patients." Am J Transplant **5**: 1731-8.

Voronoy, Y. Y. (1936). "Sobre el bloqueo del aparato reticulo- endothelial del hombre en algunas formas de intoxicacion por el sublimado y sobre la transplantacion der linon cadaverico como metodo del tratamiento de la anuria consecutiva a aquelle intoxicacion." El Siglo Medico **97**: 296- 8.

Waltzer, W. C., Shabtai, M., Anaise, D., Rapaport, F.T. (1989). "Usefulness and limitations of Doppler Ultrasonography in the Evaluation of Postoperative Renal Allograft Dysfunction." Transplant Proc **21**: 1901-2.

Waltzer, W. C., Turner, S., Frohnert, P., Rapaport, F.T. (1986). "Etiology and pathogenesis of hypertension following renal transplantation." Nephron **42**: 102-9.

Washer, G. F., Schröter, G.P.J., Starzl, T.E., Weil, R. (1983). „Causes of death after kidney transplantation." JAMA **250**: 49-54.

Wilms, H., Halbfaß, H.-J., Heinze, V., Mittermayer, C. (1975). „Die postanatomische Nierenarterienstenose nach Nierentransplantation." Dtsch Med Wochenschr **100**: 1376- 7.

Wong, W., Fynn, S.P., Higgins, R.M., Walters, H., Evans, S., Deane, C., Goss, D., Bewick, M., Snowden, S.A., Scoble, J.E., Hendry, B.M. (1996). „Transplant renal artery stenosis in 77 patients- does it have an immunological cause?“ Transplantation **61**: 215- 9.

Wüthrich, R. P. (1995). Nierentransplantation; Grundlagen, Vor- und Nachsorge, Langzeitüberwachung, 2. Auflage, Springer Verlag, Berlin.

Ye, G., Mo, HG., Yi, SH., Wang, XW., Zhang, YF. (2006). „Arterial anastomosis without sutures using ring pin stapler for clinical renal transplantation: comparison with suture anastomosis.“ J Urol **175**: 636-40.

Zwaan, M., Steinhoff, J., Fricke, L., Kagel, C., Lorch, H., Weiss, H.D. (1997). „“Die Angiografie der Nierenarterie nach allogener Nierentransplantation mit Kohlendioxid.““ Dtsch Med Wochenschr **122**: 1133-6.

Abbildungsverzeichnis

		Seite
Abb 1	Frontseite „El Siglo Medico”, 1936 (Voronoy 1936)	4
Abb 2	“Herrick Twins”, Spender und Empfänger der ersten NTX	5
Abb 3	NTX in die Fossa iliaca nach Küss (Murray 1958; Wüthrich 1995)	5
Abb 4	Arterielle und venöse End-zu-Seit Anastomose und extravesikale Neoureterocystostomie nach „Gregoir-Liche-Röhl“ (Beyga 1998)	6
Abb 5	Typen der NAST und ihre Pathophysiologie nach Faenza (Faenza 1983)	9
Abb 6	Algorithmus 1- früh postoperativer, diagnostischer Entscheidungsbaum (Beyga 1998)	14
Abb 7	Algorithmus 2- Managment der NAST (Beyga 1998)	14
Abb 8	NAST bei Kinking der Arteria renalis in der DSA	16
Abb 9	Plazierter und entfalteter PTA Ballon in der Arteria renalis	22
Abb 10	NAST vor und nach erfolgter chirurgischer Therapie-Transposition der Arteria renalis auf die Arteria iliaca interna	37

Tabellenverzeichnis

		Seite
Tab 1	Inzidenz der NAST in der Literatur	11
Tab 2	Geschlechtsverteilung NTX	23
Tab 3	Geschlechtsverteilung Leichenspende NTX	24
Tab 4	Geschlechtsverteilung Lebendspende NTX	24
Tab 5	Patientendaten der NTX	29
Tab 6	Geschlechtsverteilung NAST	31
Tab 7	Geschlechtsverteilung Leichenspende NAST	31
Tab 8	Geschlechtsverteilung Lebendspende NAST	32
Tab 9	Zeitlicher Verlauf der Therapie nach NTX	34
Tab 10	Operative Daten der Therapie	36
Tab 11	Creatinin in mmol/l nach NTX im Zeitraum 1	42
Tab 12	Creatinin in mmol/l nach Therapie im Zeitraum 2	42
Tab 13	Creatinin in mmol/ml Follow-up im Zeitraum 3	43
Tab 14	Urinausscheidung in ml/24h nach NTX im Zeitraum 1	43
Tab 15	Urinausscheidung in ml/24h nach Therapie im Zeitraum 2	44
Tab 16	Urinausscheidung in ml/24h im Follow-up im Zeitraum 3	44
Tab 17	Mittlerer RR in mmHg nach NTX im Zeitraum 1	45
Tab 18	Mittlerer RR in mmHg nach Therapie im Zeitraum 2	45
Tab 19	Mittlerer RR in mmHg nach Therapie im Zeitraum 3	46
Tab 20	*„RR Medikamente Wertungspunkte“* nach NTX im Zeitraum 1	46
Tab 21	RR Medikamente Anzahl nach NTX im Zeitraum 1	47
Tab 22	*„RR Medikamente Wertungspunkte“* nach Therapie im Zeitraum 2	47
Tab 23	RR Medikamente Anzahl nach Therapie im Zeitraum 2	48
Tab 24	*„RR Medikamente Wertungspunkte“* im Follow-up im Zeitraum 3	48
Tab 25	RR Medikamente Anzahl im Follow-up im Zeitraum 3	49
Tab 26	Auswertung der Patienten nach Sankari Kriterien	50

Danksagung

Ich danke Herrn **Professor Dr. med. H.-P. Bruch** für die Überlassung des Arbeitsplatzes und die menschliche, ärztliche und fachliche Betreuung, die stets weit über das normale Maß hinausgegangen sind.

Ich danke Herrn **PD Dr. med. M.W. Strik** für die Überlassung des Themas, die durchgehende gute Betreuung und die persönliche Freundschaft.

Ich danke Frau **Claudia Killaitis** für Ihre Unterstützung und Geduld bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten.

Ich danke meiner geliebten Frau **Marion** und meinen geliebten Kindern **Helena** und **Henri** für Ihre alltägliche Liebe, Unterstützung und die Freude an meinem Leben und Arbeiten. Ihr seid mein Sonnenschein.

Ich danke meinen Eltern, **Lieselotte und Gerhard Comman**, für all die Dinge denen man Eltern nur danken kann.

Lebenslauf

Andreas Comman, geb. 06.02.1969 in Recklinghausen

Persönliche Angaben:

Familienstand:	verheiratet, 2 Kinder
Konfession:	evangelisch
Staatsangehörigkeit:	deutsch

Schulische Ausbildung:

- 1975 - 1979 Grundschule, Recklinghausen
- 1979 - 1989 Marie- Curie - Gymnasium, Recklinghausen
  Abschluss Abitur

Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck

- November 1990 bis Dezember 1998
  - August 1992 Physikum
  - März 1994 1. Staatsexamen
  - August 1997 2. Staatsexamen
  - Dezember 1998 3. Staatsexamen

    Gesamtnote: gut (2,33)

Ärztliche Tätigkeit:

- Arzt im Praktikum und wissenschaftlicher Assistent an der Klinik für Chirurgie des UK- SH, Campus Lübeck unter der Leitung von Prof. Dr. med. H.-P. Bruch vom 01.01.1999 bis 30.09.2003
- Assistenzarzt, Klinik für Allgemein, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Klinikum St.- Elisabeth, Straubing, seit 01. Oktober 2003
- Anerkennung als Facharzt für Chirurgie am 14. März 2006
- Anerkennung Zusatzbezeichnung Notfallmedizin 4. April 2006

Dissertation:

Klinik für Chirurgie 2002- 2006