

**Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik D
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Pavenstädt -**

**Vergleichende prospektive Untersuchung zum Einfluss einer
Therapie von Angiotensin- converting Enzym- Hemmern und
β- Rezeptoren- Blockern auf die Transplantatfunktion, den
arteriellen Blutdruck, die Herzhypertrophie und die Intima-
Media-Dicke der Carotiden im Langzeitverlauf nach
Nierentransplantation**

**Inaugural- Dissertation
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms- Universität**

**vorgelegt von
Erfmann, Matthias
aus Telgte
2007**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms- Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt

1. Berichterstatter: Priv. Doz.in Dr. med. Barbara Suwelack

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helge Hohage

Tag der mündlichen Prüfung: 06.12.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Medizinische Klinik und Poliklinik D

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Pavenstädt -

Referent: Priv. Doz.in Dr. med. Barbara Suwelack

Koreferent: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Helge Hohage

Zusammenfassung

Vergleichende prospektive Untersuchung zum Einfluss einer Therapie von ACE- Hemmern und β - Rezeptoren- Blockern auf die Transplantatfunktion, den arteriellen Blutdruck, die Herzhypertrophie und die Intima-Media-Dicke der Carotiden im Langzeitverlauf nach Nierentransplantation

Matthias Erfmann

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache bei Patienten an der Dialyse aber auch nach Nierentransplantation. Die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) ist ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen für Nierentransplantierte. Eine Zunahme der Intima-Media Dicke (IMD) der Arteria Carotis ist assoziiert mit kardiovaskulären Erkrankungen. Ob ACE-Hemmer bei hypertensiven Nierentransplantierten die LVH oder die IMD nach Transplantation im Vergleich zu β -Blockern günstiger beeinflussen können war die Fragestellung der vorliegenden Arbeit. Wir untersuchten daher 69 Nierentransplantierte, die eine arterielle Hypertonie nach Transplantation aufwiesen. Wir verglichen dabei in einer randomisierten Studie über einen Zeitraum von 2 Jahren mit einem Nachbeobachtungszeitraum von weiteren 3 Jahren eine ACE-Hemmer- mit einer β -Blocker- Therapie.

Zu Studienbeginn bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der echokardiographischen und hämodynamischen Parameter sowie der Intima-Media-Dicke der Arteria Carotis. Beide Medikamente senkten langfristig den Blutdruck. Die linksventrikuläre Hypertrophie gemessen als linksventrikuläre Masse (LVM) und LVM-Index (LVMI) nahm in der ACE-Hemmer-Gruppe (ACEI) im Vergleich zur β -Blocker-Gruppe (BBLOC) tendenziell v.a. nach 2 Jahren ab und war im Weiteren über den Studienverlauf stabil. Die Intima-Media-Dicke (IMD) der Arteria Carotis nahm in beiden Gruppen im Studienverlauf signifikant ab. In der ACEI verzeichneten wir 6 Transplantatverluste verglichen mit doppelt so vielen in der BBLOC. In der ACEI verglichen mit der BBLOC registrierten wir ebenfalls weniger neu aufgetretene kardiovaskuläre Ereignisse nach der Transplantation.

Zusammenfassend stellten wir fest, dass sowohl ACE-Hemmer als auch β -Blocker effektive und sichere Antihypertensiva in der langfristigen Behandlung Nierentransplantierte sind. Im Hinblick auf die Reduktion kardiovaskulärer Risikoparameter und das Transplantatüberleben im Langzeitverlauf nach Nierentransplantation scheinen ACE-Hemmer Vorteile gegenüber den β -Blockern zu bieten.

Tag der mündlichen Prüfung: 06.12.2007

Inhaltsverzeichnis

1 Grundlagen.....	7
1.1 Nierentransplantation	7
1.2 Prognostische Faktoren der Nierentransplantation	8
1.2.1 Prognostische Faktoren vor Transplantation.....	8
1.2.1.1 Empfängeralter.....	8
1.2.1.2 Grunderkrankungen.....	9
1.2.1.3 Dialysedauer.....	10
1.2.1.4 Erst- oder Mehrfachtransplantationen	11
1.2.1.5 Hypertonie des Empfängers vor Transplantation.....	11
1.2.1.6 Bluttransfusion.....	12
1.2.1.7 Spenderalter und Spendergeschlecht	13
1.2.1.8 Ischämiezeiten.....	14
1.2.1.9 ABO-Blutgruppen Kompatibilität und HLA- Übereinstimmung.....	14
1.2.2 Prognostische Faktoren nach Transplantation	15
1.2.2.1 Immunsuppression	15
1.2.2.2 Initiale Transplantatfunktion.....	17
1.2.2.3 Akute Abstoßungsreaktion	18
1.2.2.4 arterielle Hypertonie	20
1.2.2.5 kardiovaskuläre Erkrankungen nach Nierentransplantation	21
1.3 Behandlung der arteriellen Hypertonie nach NTX	22
1.3.1 Angiotensin- Converting- Enzym- Inhibitoren	23
1.3.2 Betarezeptorenblocker	24
1.4 linksventrikuläre Hypertrophie	25
1.5 Intima Media Dicke der Arteria Carotis.....	27
1.6 Angiotensin-Converting -Enzym -Gen-Polymorphismus.....	27
2 Fragestellung.....	29
3 Patienten und Methoden	31
3.1 Patienten	31
3.1.1 Charakteristika der Nierentransplantatempfänger	32
3.1.2 antihypertensive Therapie	32
3.1.3 immunsuppressive Therapie	32
3.2 Methoden	33
3.2.1 Datenerfassung	33

3.2.1.1 Laborparameter und Patienten bezogene Daten.....	33
3.2.1.2 Herzkreislaufparameter und Körpergewicht	34
3.2.1.3 Echokardiographie.....	35
3.2.1.4 Hochauflösender B-mode Ultraschall der Arteria Carotis	37
3.2.2 Datenmanagement und Statistik	38
4 Ergebnisse	39
4.1 Biometrische Charakteristika.....	39
4.1.1 Geschlechterverteilung.....	39
4.1.2 Altersverteilung.....	39
4.1.3 Körpergröße, Gewicht und Bodymassindex	40
4.1.4 Renale Grunderkrankungen	42
4.1.5 Hämodialysedauer.....	43
4.1.6 Patienten- und Transplantatüberleben	44
4.1.7 Spenderbezogene Daten.....	44
4.2 Ergebnisse der Echokardiographien	45
4.2.1 strukturelle Herzveränderungen	45
4.2.1.1 Linksventrikuläre Masse und Linksventrikulärer Massenindex	45
4.2.1.2 weitere morphologische Herzparameter.....	48
4.2.2 funktionelle Herzveränderungen.....	52
4.2.3 Intima Media Dicke der Arteria Carotis.....	54
4.3 hämodynamische Messergebnisse	57
4.4 biochemische Ergebnisse.....	63
4.4.1 Serumkreatinin	63
4.4.2 Proteinurie	66
4.4.3 Fettstoffwechsel	68
4.4.4 Calcium- und Phosphathaushalt.....	71
4.4.5 Hämoglobin- und Glucosespiegel.....	72
4.4.6 Angiotensin- Converting- Enzym- Gen- Polymorphismus.....	73
4.5 Medikamente.....	77
4.6 Erfasste Komplikationen vor und nach Transplantation.....	80
5 Diskussion.....	82
5.1 Bedeutung der strukturellen und funktionellen echokardiographischen Veränderungen.....	82
5.1.1 Linksventrikuläre Masse, linksventrikulärer Massenindex und linksventrikuläre Hypertrophie	82

5.1.2 ventrikuläre Wanddicken	85
5.1.3 funktionelle Herzparameter	85
5.1.4 Intima Media Dicke der Arteria Carotis.....	87
5.2 Einfluss der arteriellen Hypertonie.....	88
5.3 Nierentransplantatfunktion.....	89
5.4 Labordaten	92
5.4.1 Fettstoffwechsel	92
5.4.2 Calcium- und Phosphathaushalt.....	94
5.4.3 Glucosestoffwechsel.....	95
5.4.4 Hämoglobin	96
5.5 Gewichtsverlauf.....	97
5.6 Dialysedauer	98
5.7 Angiotensin-Converting- Enzym -Gen-Polymorphismus.....	98
6 Zusammenfassung.....	101
7 Literaturverzeichnis	102
Lebenslauf.....	141
Danksagung	142
I Anhang.....	
I.I Abkürzungsverzeichnis:.....	I
I.II Spektrum der kardiovaskulären Komplikationen im Studienkollektiv vor und nach NTX:	II

1 Grundlagen

Bei chronischer Niereninsuffizienz und Nierenerkrankungen im Endstadium sind die kardiovaskulären Erkrankungen die Hauptursache für die Mortalität (131). Die kardiovaskulären Erkrankungen stellen aber auch die Haupttodesursache bei Patienten nach einer Nierentransplantation dar. Der Verlust des Transplantates ist am häufigsten durch den Tod des Patienten bei funktionierendem Transplantat verursacht (27). Neuere immunsuppressive Medikamente ermöglichen immer bessere Kurz- und vor allem auch bessere Langzeittransplantatüberlebensraten nach Nierentransplantation (131).

Angiotensin-converting-Enzym-Inhibitoren (ACE-Hemmer) sind effektive antihypertensive Medikamente bei Nierentransplantierten und verlangsamen die Progression des chronischen Nierenversagens (85). Die Wirkung der ACE-Hemmer auf die linksventrikuläre Morphologie und Funktion des Herzens bei hypertensiven Nierentransplantierten im Langzeitverlauf wurde noch nicht abschließend geklärt.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, in einer prospektiven Untersuchung zu vergleichen, ob hypertensive Nierentransplantierte von einer Therapie mit Angiotensin- Converting- Enzym- Hemmern und β -Rezeptoren-Blockern profitieren und wie die Antihypertensiva die strukturellen und funktionellen Herzveränderungen, die Nierenfunktion und den Blutdruck im Langzeitverlauf beeinflussen.

1.1 Nierentransplantation

Seit der ersten erfolgreichen Nierentransplantation bei eineiigen Zwillingen im Jahre 1954 (168, 169) wurde bis heute bei mehreren hunderttausend Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz eine allogene Nierentransplantation durchgeführt (262). Die Nierentransplantation ermöglicht den Patienten eine

deutlich bessere Lebensqualität und Rehabilitation (117). In den letzten Jahrzehnten ist die Nierentransplantation zu einem Routineeingriff geworden, da Operationstechniken bei der Organentnahme und Transplantation optimiert wurden (72). Fortschritte der Therapie mit Immunsuppressiva, insbesondere seit Einführung von Cyclosporin A, führten zu einer deutlich verbesserten Transplantatüberlebensrate (81). Dabei werden heute 1-Jahr-Transplantatüberlebensraten von 90 bis zu 95% erzielt (81). Auch die Langzeitüberlebensraten stiegen in den letzten Jahrzehnten, jedoch nicht in dem Maße wie das 1-Jahres-Transplantatüberleben (81). Ojo und Mitarbeiter (185) beobachteten Patientenüberlebensraten nach 1, 5, und 10 Jahren von 97%, 91% und 86% im Vergleich zu den schlechteren 10-Jahres-Patientenüberlebensraten von ca. 60% in den siebziger Jahren (73, 89, 181, 226, 259).

1.2 Prognostische Faktoren der Nierentransplantation

Das Langzeittransplantatüberleben und auch das Patientenüberleben werden von mehreren Spender- und Empfängerseitigen Faktoren im Verlauf vor, während und nach der Transplantation beeinflusst.

1.2.1 Prognostische Faktoren vor Transplantation

Vor der Transplantation bestehende Faktoren, die das Transplantatüberleben beeinflussen sind Empfängeralter, Geschlecht, Dialysedauer, Grunderkrankungen, Begleiterkrankungen, Diabetes mellitus, Arterieller Hypertonus, Dialysedauer, Mehrfachtransplantationen und Anzahl der Bluttransfusionen.

1.2.1.1 Empfängeralter

Das Empfängeralter beeinflusst die Transplantatüberlebensdauer.

Insbesondere Kinder und ältere Patienten haben geringere Transplantatüberlebensraten (275). Das Empfängeralter ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Transplantatversagen, dabei haben Empfänger, die älter als 55 Jahre sind, ein 110% erhöhtes Risiko ein chronisches Transplantatversagen zu entwickeln als jüngere (159, 164).

1.2.1.2 Grunderkrankungen

Die der Niereninsuffizienz zugrunde liegenden renalen Erkrankungen, aber auch die Zweit- und Begleiterkrankungen der Empfänger wirken sich auf die Transplantatüberlebenszeit aus. Schon 1985 stellten u.a. Cats und Mitarbeiter signifikant schlechtere Transplantatüberlebensraten bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes, chronischer Pyelonephritis oder Diabetes mellitus fest (30). Dabei haben Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus oder mit arterieller Hypertonie deutlich schlechtere 5 Jahres-Transplantatüberlebensraten als Patienten mit primär renalen Grunderkrankungen, wie die Ig-A Nephropathie oder die polycystische Nierenerkrankung (7).

Das Wiederauftreten einer renalen Grunderkrankung nach Transplantation ist eine der Ursachen für den Transplantatverlust. Bereits 1989 untersuchten Cheigh und Mitarbeiter (32) 36 Transplantierte, die alle ein nephrotisches Syndrom erlitten hatten, 23,7% davon wegen einer rekurrierenden Glomerulonephritis (GN). Bei GN-Rekurrenz funktionierten nach zwei Jahren nur noch 29,7% der Transplantate. Bei den Patienten mit nephrotischem Syndrom durch eine Transplantatglomerulopathie funktionierten noch 66,6% der Nieren. Kim und Mitarbeiter (119) untersuchten das Wiederauftreten einer fokal- segmentalen Glomerulosklerose (FSGS) bei 51 Patienten mit 73 Transplantationen. Ein Wiederauftreten der FSGS wurde in 26 Transplantaten histologisch nachgewiesen. 16 (61,5%) der 26 Patienten mit FSGS-Rekurrenz erlitten ein akutes Nierenversagen verglichen mit 7 (14,9%) der 47 Transplantate ohne rekurrierende Grunderkrankung.

Bei rekurrierender Grunderkrankung gingen im ersten Jahr 12 (75%) von 16

Transplantatnieren verloren im Vergleich zu nur 4 (10%) von 40 Transplantaten ohne rekurrende Grunderkrankung.

Nach Untersuchungen von Briganti 2002 sind 10 Jahre nach Transplantation rekurrende Glomerulonephritiden die dritthäufigste Ursache für den Transplantatverlust nach der chronischen Abstoßungsreaktion und nach dem Tod mit funktionierendem Transplantat (21). Bei 1505 untersuchten Transplantierten mit histologisch gesicherter Glomerulonephritis betrug die 10-Jahres-Inzidenz für den Transplantatverlust aufgrund des Wiederauftretens des GB 8,4 %. De novo im Transplantat auftretende glomeruläre Erkrankungen nach Nierentransplantation sind deutlich seltener zu beobachten (279).

1.2.1.3 Dialysedauer

1992 zeigten Busson und Mitarbeiter bei der Nachuntersuchung von 6430 Patienten, die 1978 bis 1989 transplantiert wurden einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Dialysedauer und dem Transplantatüberleben (25). Ekstrand und Mitarbeiter (57) führten eine Studie an transplantierten Diabetikern durch. 24 der insgesamt 125 Patienten waren vor Nierentransplantation nicht dialysepflichtig gewesen (sog. präemptive Transplantation). Die präemptiv Transplantierten hatten eine signifikant bessere 1- und 7-Jahrespazientenüberlebensrate (82% und 45%) im Vergleich zur vor Transplantation dialysepflichtigen Gruppe (65% und 41%). Meier-Kriesche und Mitarbeiter konnten für Patienten, die länger als 24 Monate dialysiert wurden im Vergleich mit denen, die kürzer als 6 Monate dialysiert wurden ein signifikant schlechteres Transplantatüberleben nach 5 (58% gegenüber 78%) und nach 10 Jahren (29% gegenüber 63%) nachweisen. Präemptiv Transplantierte zeigten nach 10 Jahren die besten Transplantatüberlebensraten (69% für postmortale Spenden und 75% für Lebendspenden). Sie ermittelten ferner die Wartezeit auf eine Transplantation als den stärksten unabhängigen Risikofaktor für das Transplantatüberleben (163). Meier-Kriesche und Mitarbeiter untersuchten in einer weiteren Studie über 100.000 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bezüglich ihrer Überlebensrate. Dabei verglichen sie die Patienten, die auf der

Warteliste verblieben waren mit denen, die transplantiert wurden. In den Jahren von 1989 bis 1996 war eine Verbesserung der Mortalitätsrate um 30% für beide Gruppen nachweisbar. Die Sterblichkeitsrate der Wartelistenpatienten war dennoch dreimal höher verglichen mit den Transplantierten (161).

1.2.1.4 Erst- oder Mehrfachtransplantationen

Mehrfachtransplantationen sind prognostisch ungünstiger als Ersttransplantationen. Imagawa ermittelte 1988 eine 1-Jahres-Transplantatfunktionsrate nach Ersttransplantation von 80-90%, nach der 2. Transplantation von 66% und nach der dritten Transplantation von 57% (96).

1991 verglichen Thorogood und Mitarbeiter 7121 Ersttransplantierte mit 1033 Zweittransplantierten (258). Sie errechneten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der Transplantationen pro Patient und einem schlechterem Transplantatüberlebensraten. Pour-Reza-Gholi und Mitarbeiter ermittelten 2005 eine signifikant schlechtere Transplantatüberlebensrate bei Retransplantierten (81,4%, 78,9%, 78,9%, und 73,7%) nach ein, 2 , 3 und 5 Jahren verglichen mit Ersttransplantierten (92,9%, 91,5%, 89,8%, und 85,3%) (206).

1.2.1.5 Hypertonie des Empfängers vor Transplantation

Opelz belegte 1998 in seiner Untersuchung über 7 Jahre an 29751 Nierentransplantierten, dass ein erhöhter arterieller Blutdruck bereits im ersten Jahr einen negativen Einfluss auf das weitere Transplantatüberleben hat. Der Bluthochdruck war nicht nur mit erhöhter Mortalität der Patienten sondern auch mit einem häufigeren Transplantatverlust assoziiert. Dies galt auch, wenn der Tod des Empfängers nicht als Transplantatverlust mit einbezogen wurde (194).

1.2.1.6 Bluttransfusion

1973 beobachteten Opelz und Mitarbeiter (190) eine bessere Transplantatüberlebensrate bei Patienten, die Bluttransfusionen erhalten hatten. Die Ursache des Transfusionseffektes ist bis heute nicht vollständig geklärt (275). Lagaij und Mitarbeiter verzeichneten eine signifikant höhere 5-Jahres- Transplantatüberlebensrate in der Patientengruppe, in der Bluttransfusionen mindestens eine Übereinstimmung im HLA-DR- System hatten, als in der Gruppe ohne Übereinstimmung im HLA-DR- System (81% gegenüber 57%) (128). Eyidi und Mitarbeiter untersuchten den Einfluss von Transfusionen auf das Transplantatüberleben bei 284 ersttransplantierten und mit Cyclosporin- A- therapierten Patienten (60). 48 erhielten keine, 85 ein oder zwei, 72 drei bis fünf und 79 mehr als fünf Transfusionen vor Transplantation. Die 1- und 2- Jahres- Transplantatüberlebensraten zeigten keine signifikanten Unterschiede, war jedoch eine Rejektion aufgetreten, so war das Transplantatüberleben in der Gruppe mit Transfusionen signifikant schlechter als in der Gruppe ohne Transfusionen. Die Autoren schlussfolgerten daher, dass Transfusionen vor einer Transplantation nur bei klinischer Notwendigkeit indiziert sind.

Opelz und Mitarbeiter beschrieben 1997 bei 423 Transplantierten den Transfusionseffekt. Vor der Nierentransplantation transfundierte Patienten hatten im Vergleich zu Patienten, die keine Transfusion erhalten hatten, eine signifikant bessere 1- und 5- Jahres Transplantatüberlebensrate (90% zu 82 % nach 1 Jahr, 79% zu 70% nach 5 Jahren) (193).

Durch die allgemein verbesserten Resultate der Nierentransplantation in den letzten Jahrzehnten ist der Transfusionseffekt weniger bedeutend geworden (192). Opelz sah den Transfusionseffekt auch nicht durch Cyclosporin A beeinflusst, da dieser auch bei nicht mit Cyclosporin A behandelten Patienten auftrat (192). Die Nachteile der Bluttransfusion liegen in der potentiellen Übertragung von Infektionen und möglichen Induktion zytotoxischer Antikörper und überwiegen die nach wie vor kontrovers diskutierten möglichen Vorteile der Transfusion.

1.2.1.7 Spenderalter und Spendergeschlecht

Wetzels und Mitarbeiter (272) fanden heraus, dass Organe von Spendern jünger als 11 Jahre signifikant schlechtere Ein- Jahres- Überlebensraten hatten als Organe von Spendern, die von 11 bis 51 und über 51 Jahre alt waren. Die Autoren schlossen daraus, dass Spendernieren von jungen Spendern eine schlechtere Prognose haben, weil sie zu mehr technischen Problemen und zu einer altersbedingten verstärkten Immunantwort des Empfängers führen. Ähnliche Ergebnisse ermittelten auch Neumayer und Mitarbeiter (182). Kasiske und Mitarbeiter untersuchten über 24 Monate 201 Transplantierte, die ein Organ mit Spenderalter zwischen 7 und 61 Jahren erhalten hatten auf den Einfluss des Spender- und Empfängeralters auf die Transplantatfunktion nach einem und nach fünf Jahren. Die Transplantatfunktion, nicht aber das Transplantatüberleben wurde beeinflusst. Die Transplantatfunktion blieb in dieser Studie von der Anzahl der akuten Rejektionen interessanterweise unbeeinflusst (110). Rao und Mitarbeiter wiesen in ihrer Studie gleiche Patientenüberlebensraten, aber schlechtere Transplantatüberlebensraten für mehr als 50 Jahre alte Spendernieren nach verglichen mit Spendernieren von 11 bis 50 Jahre und jünger als 11 Jahre (211). Auch die Transplantatfunktion war bei den über 50- jährigen Spendernieren einen Monat nach Transplantation und danach im Vergleich zu den anderen Gruppen signifikant schlechter. Damit übereinstimmend fanden Vianello und Mitarbeiter eine Beziehung zwischen guter Transplantatfunktion und jungem Spenderalter bei Cyclosporin A therapierten Transplantierten (268).

Scholz und Mitarbeiter untersuchten 587 Nierentransplantationen hinsichtlich des Spendergeschlechtes.

Die besten Transplantatüberlebensraten fanden sie bei 212 Männern mit Transplantaten von männlichen Nierenspendern. 155 weibliche Empfänger, die männliche Spendernieren erhielten, hatten die schlechtesten Überlebensraten. Die Überlebensraten von Nieren weiblicher Spender zeigten keine signifikanten Unterschiede bei männlichen und weiblichen Empfängern. Die Autoren vermuteten, dass eventuelle Inkompatibilitäten von Antigenen des männlichen

Y- Chromosoms einen möglichen Einfluss auf eine schlechtere Überlebensrate bei weiblichen Empfängern hat (237). Langer und Mitarbeiter fanden in ihrer Studie 1990 in den verschiedenen Geschlechterkombinationen keine statistisch signifikanten Unterschiede (129). Busson und Mitarbeiter konnten in ihrer Studie, in der sie über 6430 Nierentransplantationen untersuchten, einen signifikanten Unterschied im Bezug auf das Spendergeschlecht feststellen (25).

1.2.1.8 Ischämiezeiten

Den Einfluss der Ischämiezeit untersuchten Merkus und Mitarbeiter (167). Patienten mit einer kalten Ischämiezeit von 32 bis 36 Stunden erlitten in 27% der Fälle postoperativ ein akutes Nierenversagen im Vergleich zu 38% der Patienten mit einer Ischämiezeit von mehr als 36 Stunden. Diese Unterschiede waren signifikant und spiegelten sich auch im Transplantatüberleben wider.

Klehr und Mitarbeiter zeigten, dass eine Verkürzung der kalten Ischämiezeit durch Verzicht auf Organtransport über weite Strecken und auf längere Transportzeiten zu einer verbesserten Primärfunktion führte und damit zu einer besseren 1-Jahrestransplantatfunktion beitrug (123).

Salahudeen und Mitarbeiter verzeichneten 2004 in ihrer Studie über 6465 Nierentransplantierte einen signifikanten Einfluss der kalten Ischämiezeit auf das 6- Jahrestransplantatüberleben (223). Die guten Ergebnisse der Lebendspende werden u.a. auf die wesentlich kürzere kalte Ischämiezeit zurückgeführt (224).

1.2.1.9 AB0-Blutgruppen Kompatibilität und HLA- Übereinstimmung

Bereits 1985 beschrieb Opelz den hochsignifikanten Einfluss der AB0-Blutgruppenkompatibilität und der Übereinstimmung der HLA-Gewebemerkmale von Spender und Empfänger auf das Transplantatüberleben. Patienten, die eine sehr gute Übereinstimmung der Gewebemerkmale im HLA-A, -B und HLA-DR Locus (0 Mismatch) hatten, wiesen ein circa 20% höheres

Ein- Jahres- Überleben auf als Patienten mit \geq vier Mismatches (191). Thorogood und Mitarbeiter untersuchten 7436 Patienten aus fünfzig Zentren nach Nierentransplantation bezüglich des HLA-Matches. Pro Mismatch im HLA-System stieg das relative Risiko des Transplantatverlustes nach einem Jahr um 1,4. Die 1-Jahres-Transplantations- Überlebensraten betragen 86,5%, 81,9% und 75,4% für null, ein bzw. zwei Mismatches (256). Thorogood und Mitarbeiter wiesen später nach, dass sich der Effekt der HLA- Kompatibilität am stärksten in den ersten fünf Monaten nach Transplantation auswirkte. Einen Einfluss des HLA- A- Antigens konnten sie nicht nachweisen (257). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen 1993 auch Poli und Mitarbeiter. Sie verglichen 55 Patienten mit guter Transplantatfunktion nach zehn Jahren mit 82 Transplantierten, die in den Jahren von 1990 bis 1993 transplantiert wurden. Die erste Gruppe wies in 23,6% der Fälle verglichen mit 41,5% in der zweiten Gruppe keinerlei Übereinstimmung im HLA- A System auf. 0 Mismatches traten in der ersten Gruppe bei 27,3% und in der zweiten Gruppe bei 6,1% auf. Patienten mit guter Übereinstimmung erhielten deutlich weniger Steroide und erlitten weniger steroidresistente Rejektionen (204). Der Einfluss der HLA- Kompatibilität wurde von Klehr und Mitarbeiter bezüglich der ein- bis fünf- Jahres- Funktionsrate in Frage gestellt. Signifikante Unterschiede stellte er zwischen der „nicht HLA-gematchten“ Gruppe und der HLA- gematchten Kontrollgruppe nur in Abhängigkeit von der Ischämiezeit und der Blutgruppe fest. Im Transplantatüberleben fanden sich keine Unterschiede (123).

1.2.2 Prognostische Faktoren nach Transplantation

1.2.2.1 Immunsuppression

Eine potente Immunsuppression ist entscheidend für die Prophylaxe einer akuten Abstoßungsreaktion und das Transplantatüberleben. Prednisolon, Azathioprin, Mycophenolat und die Calcineurininhibitoren sind auch heute noch die wichtigsten Basisimmunsuppressiva. Derzeit wird in den meisten

Transplantationszentren besonders zu Beginn eine Dreifachkombinationstherapie mit einem Calcineurininhibitor (Cyclosporin A oder Tacrolimus), einem Antimetaboliten (Azathioprin oder Mycophenolat) und Prednisolon durchgeführt. Dabei wird ein 1-Jahres- Transplantatüberleben von über 90% erreicht (81). Die Rate der akuten Abstoßungsreaktionen im ersten Jahr nach Transplantation ist mittlerweile unter 20% gesunken (160).

Trotz eines deutlichen Rückganges der Häufigkeit der akuten Abstoßung in den ersten 6 Monaten sowie 1 und 2 Jahre nach Transplantation in den Jahren 1995 bis 2000 konnten Meier-Kriesche und Mitarbeiter in ihrer Studie jedoch keine wesentliche Verbesserung des Langzeittransplantatüberlebens in diesem Zeitraum feststellen (165).

Bereits 1993 stellten Isoniemi und Mitarbeiter fest, dass mit Cyclosporin A in Kombination mit Prednisolon und Azathioprin behandelte Patienten eine bessere Transplantatfunktion und weniger Schädigungen in der Transplantatbiopsie nach 4 Jahren aufweisen als unter einer Therapie nur mit Azathioprin und Methylprednisolon (98).

Pirsch und Mitarbeiter verzeichneten unter Tacrolimus im Vergleich zu Cyclosporin weniger akute Abstoßungen nach Transplantation bei gleicher 1-Jahres- Transplantat- und Patientenüberlebensrate (202).

Eine 2005 publizierte aktuelle Metaanalyse von Webster und Mitarbeitern zeigte, dass Tacrolimus (TAC) im Vergleich zu Cyclosporin A (CYA) zu einem signifikant niedrigerem Risiko eines Transplantatverlustes 6 Monate nach Transplantation führte. Das Risiko eines Transplantatverlustes nach einem Jahr und nach 2 Jahren war unter TAC verglichen mit CYA weiterhin niedriger, erreichte aber nicht das Signifikanzniveau (271). Margreiter beobachtete ebenfalls signifikant weniger Abstoßungsreaktionen unter TAC verglichen mit CYA-Mikroemulsion (19,6% und 37,3%). Dabei waren Hypertonie und Hypercholesterinämie unter CYA-Therapie häufiger als unter TAC zu beobachten. Die Gruppen (TAC vs. CYA) unterschieden sich jedoch nicht bezüglich der Transplantatfunktion, der Transplantat- und der Patientenüberlebensrate (148). Im Gegensatz zu Margreiters Ergebnissen konnten andere Untersucher keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit

akuter Abstoßungsreaktionen oder im Patienten- und Transplantatüberleben nachweisen (80, 97). Solez und Mitarbeiter zeigten darüber hinaus, dass sowohl CYA aber auch TAC chronische Transplantatschäden verursachen können und potentiell nephrotoxisch sind (245).

Mycophenolat Mofetil (MMF) ist ein hochwirksames Immunsuppressivum und wurde als Ersatz für Azathioprin (AZA) entwickelt, es ist weder nephrotoxisch noch hepato- oder neurotoxisch und weist im Vergleich zu AZA weniger Knochenmarktoxizität auf. MMF senkt in Kombination mit CYA und Corticosteroiden im Vergleich zu AZA oder Plazebo um bis zu 50% die akute Abstoßungsreaktion in den ersten 6 Monaten nach Nierentransplantation (203, 246).

Nach einer Analyse von Ojo und Mitarbeitern führte MMF im Langzeitverlauf außerdem zu einer Abnahme des relativen Risikos um 27% für das Entstehen einer chronischen Transplantatnephropathie unabhängig von der Reduktion akuter Abstoßungen. Des Weiteren beobachteten sie ein signifikant besseres 4-Jahres- Transplantatüberleben der MMF- im Vergleich mit der AZA-Gruppe (186).

Remuzzi untersuchte bei 336 Nierentransplantierten die Wirkung einer Immunsuppression mit AZA verglichen mit MMF auf die Inzidenz akuter Rejektionen. Beide Gruppen erhielten zusätzlich CYA-Mikroemulsion und Prednison. Es waren keine signifikant unterschiedlichen akuten Abstoßungsraten zu verzeichnen (213). Seine Ergebnisse stehen somit im Widerspruch zu den Ergebnissen der internationalen randomisierten Studien an ca. 1500 Patienten, die eine Überlegenheit des MMF ergaben.

1.2.2.2 Initiale Transplantatfunktion

Die initiale Transplantatfunktion ist ein wesentlicher prognostischer Marker für das Transplantatüberleben. Sanfilippo und Mitarbeiter untersuchten in einer Multicenterstudie u.a. den Verlauf der Nierenfunktion von 3800 Nierentransplantierten (227). 35% der Patienten mit Ersttransplantation und fast 47% der Patienten mit Mehrfachtransplantationen hatten eine verzögerte

Transplantatfunktionsaufnahme (delayed graft function DGF). Die Überlebensraten der Transplantate betragen nach einem und nach vier Jahren 46% bzw. 28% im Vergleich zu den Patienten mit guter initialer Transplantatfunktion (60% bzw. 40%). Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen DGF und der Patientenüberlebensrate sowie der Transplantatüberlebensrate. Halloran und Mitarbeiter (77) stellten die Frühfunktion als Faktor mit der größten prognostischen Aussage fest. Sie ermittelten eine 1- Jahres- Transplantatüberlebensrate bei guter Frühfunktion von 91%, die signifikant höher lag als die 75% Rate bei schlechter Frühfunktion. Sumrani (247) ermittelten für Patienten mit sofort einsetzender guter Transplantatfunktion deutlich bessere 1- und 5- Jahres- Transplantatüberlebensraten (81% und 62%) als bei Patienten mit verzögerter Frühfunktion (59% und 38%). Martinek und Mitarbeiter kamen in einer größeren Studie mit 7923 Transplantierten zu ähnlichen Ergebnissen. Sie fanden bei 42,3% eine gute Frühfunktion, bei 43,6% eine verzögerte Frühfunktion, und 14,1% der Nieren zeigten eine fehlende Funktionsaufnahme nach Transplantation (149). Dabei unterzogen sie 1743 Transplantatierte einer multivariaten Analyse. Primär nicht funktionierende Transplantate ließen die Autoren außer Berücksichtigung. Als Risikofaktoren für eine verzögerte Transplantatfrühfunktion beobachteten sie eine fehlende Übereinstimmung im HLA-DR Locus, eine lange Dialysedauer und eine lange warme und kalte Ischämiezeit. Die 5- Jahres- Transplantatüberlebensraten in der Gruppe mit guter und in der mit schlechter Frühfunktion waren nicht verschieden. Dies galt jedoch nur für ein eingeschränktes Zeitintervall. War die Transplantatfrühfunktion länger als 20 Tage gestört, so fiel das Transplantatüberleben schlechter aus (149).

1.2.2.3 Akute Abstoßungsreaktion

Die akute Transplantatabstoßung hat einen negativen Einfluss auf das Patienten- und Transplantatüberleben im Kurz- und Langzeitverlauf.

Basadonna und Mitarbeiter beobachteten signifikant höhere chronische

Abstoßungsraten bei Transplantierten, die eine akute Abstoßungsreaktion durchgemacht hatten im Vergleich zu Transplantierten ohne vorausgehende akute Abstoßungsreaktion. Dabei lag die Inzidenz einer chronischen Abstoßung bei Transplantierten ohne akute Abstoßungsreaktion unter 1% im Vergleich zu 20% für Lebendspender- und 36% für Kadavernierentransplantierte mit einer akuten Abstoßungsreaktion (10). Sumrani und Mitarbeiter beobachteten eine signifikant niedrigere Ein- und Fünfjahrestransplantatüberlebensrate in der Gruppe mit akuten Abstoßungen mit 65% und 35% im Vergleich mit der abstoßungsfreien Gruppe (80% und 57%) (247). Auch die Anzahl akuter Abstoßungsreaktionen hat einen ungünstigen Einfluss auf das Transplantat- und Patientenüberleben. Ferguson und Mitarbeiter verfolgten den Verlauf von 665 Transplantierten über viele Jahre. Nach acht Jahren betrug die Patienten- und Transplantatüberlebensrate insgesamt 78% und 60%. Für Patienten ohne akute Abstoßung betrug die Transplantat-Halbwertszeit, d.h. die Zeit in der die Hälfte der Transplantate verloren gingen, 16,9 Jahre, im Vergleich zu 3,9 Jahren in der Gruppe mit mehr als einer akuten Abstoßungsreaktion (63).

Die Inzidenz der frühen akuten Abstoßungsreaktionen soll nach Untersuchungen von Lindholm bei Transplantierten mit niedrig dosierter CYA-Therapie erhöht sein. Er beobachtete ebenfalls niedrigere Transplantatüberlebensraten für Patienten mit akuter Abstoßungsreaktion verglichen mit denen ohne Abstoßungsreaktion (6,6 Jahre zu 12,5 Jahre). Als Risikofaktoren für eine akute Abstoßungsreaktion fand er eine niedrige CYA-Dosis, junges Empfängeralter, Diabetes mellitus und HLA-DR Mismatches (141).

Meier-Kriesche wertete aus dem URDS Register 63.045 Erst-Nierentransplantierte aus und zeigte, dass die akute Abstoßungsreaktion in den 6 Monaten nach Transplantation der wichtigste Risikofaktor für das chronische Transplantatversagen ist (160).

1.2.2.4 arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist eine häufig auftretende Komplikation nach Nierentransplantation. Mittlerweile liegt die Prävalenz der Posttransplantationshypertonie bei bis zu 80% der Fälle gegenüber 40% in der Vor-CYA-Ära (26, 62, 65, 172, 239). Der Hypertonus hat einen sehr großen Einfluss auf die Überlebensraten der Transplantate und der Transplantierten. Cheigh und Mitarbeiter (33) untersuchten 144 Patienten, davon waren 32 normotensive, 49 gut eingestellte hypertensive und 63 nicht medikamentös behandelte hypertensive Patienten. Das Transplantatüberleben nach zehn Jahren differierte signifikant zwischen der normotensiven (81%) und den hypertensiven Gruppen. Zwischen den hypertensiven gut eingestellten und den hypertensiven nicht medikamentös eingestellten Patienten bestand jedoch kein Unterschied im 10 Jahres Transplantatüberleben (58% vs. 50%, n.s.). Jedoch hatten die Gruppen bei Studienbeginn signifikant unterschiedliche Serumkreatininspiegel (1,41 mg/dl bei den normotensiven, 8,89 mg/dl bei den eingestellten hypertensiven und 2,30 mg/dl bei den nicht medikamentös eingestellten Patienten). Bei Vergleich von Patienten aus der normotensiven Gruppe mit Patienten aus den hypertensiven Gruppen mit vergleichbarem Serumkreatininlevel war das Transplantatüberleben nicht mehr unterschiedlich. Vianello und Mitarbeiter (269) untersuchten 135 CYA-behandelte Patienten mit arterieller Hypertonie im ersten Jahr nach Transplantation. Das Transplantatüberleben unterschied sich nicht zwischen den Hypertoniepatienten und der Vergleichsgruppe. Sie stellten fest, dass die arterielle Hypertonie meist die Folge einer Nierenfunktionsstörung sei, aber nicht ihre Ursache. In einem zweiten Schritt verglichen sie zwei Gruppen mit arterieller Hypertonie, eine mit gut eingestelltem und eine mit entgleistem Hypertonus. Hier differierten die Transplantatüberlebensraten signifikant. Opelz (194) untersuchte 1998 retrospektiv die Auswirkungen der Hypertonie nach Transplantation auf die Langzeitfunktion der Nierentransplantate bei 29751 Patienten. Ein erhöhter Blutdruck >140/90 nach der Transplantation war ein signifikanter und unabhängiger Risikofaktor für eine schlechtere

Langzeitfunktion der Nierentransplantate.

Die Ursachen der arteriellen Hypertonie nach Nierentransplantation sind multifaktoriell: Immunsuppressiva (Corticosteroide, CYA, TAC), metabolische Faktoren (z.B. Hyperkalzämie bei Hyperparathyreoidismus) und seltener eine durch die nativen Nieren verursachte Renin-vermittelte Hypertonie und eine durch Veränderungen des Transplantat verursachte Hypertonie. Letztere kann entstehen aus einer Transplantatnierenarterienstenose, einer akuten oder chronischen Rejektion, einer arteriovenösen Fistel im Transplantat, einer rekurrenden Glomerulonephritis, einem Volumenüberschuß oder einer Polyglobulie durch eine gesteigerte Erythropoetinbildung, arteriosklerotische Vorschädigung des Transplantates bei altem Spender und eine chronische Transplantatniereninsuffizienz (275).

1.2.2.5 kardiovaskuläre Erkrankungen nach Nierentransplantation

Seit der Verbesserung der Diagnostik und Therapie von opportunistischen Infektionen nach der Transplantation (220) hat das Problem der Spät komplikationen nach Nierentransplantation an Bedeutung gewonnen. Hierzu zählen neben Infektionen, malignen Tumoren, Knochen- und Stoffwechselerkrankungen besonders die kardiovaskulären Erkrankungen im Langzeitverlauf (210, 243, 264). Die kardiovaskulären Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache nach Nierentransplantation dar (262) und haben eine Prävalenz von bis zu 65% der Transplantierten (83). Kasiske und Mitarbeiter (109) beobachteten 403 Nierentransplantierte über vier Jahre. Dabei entwickelten 15% eine koronare Herzkrankheit. Bei den kardiovaskulären Erkrankungen spielt die koronare Herzkrankheit in der Häufigkeit die größte Rolle, danach artherosklerotisch bedingte cerebrovaskuläre Ereignisse und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (54, 61, 83, 109, 122). In vielen Studien wurde festgestellt, dass Nierentransplantierte im Vergleich zur Normalbevölkerung ein um 3-4 fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses aufweisen (109, 281). Nach Foley und Mitarbeiter ist das relative Risiko eines Todes durch ein kardiovaskuläres Ereignis eines

Nierentransplantierten verglichen mit einer gleichaltrigen und gleichgeschlechtlichen Kontrollperson sogar um das Zehnfache erhöht (66). In der Studie von Schaub und Thiel (230) hatten die meisten Patienten zum Todeszeitpunkt ein funktionierendes Transplantat, und kardiovaskuläre Erkrankungen waren die häufigste Todesursache. Im Jahre 2000 untersuchten Ojo und Mitarbeiter (185) 18482 Patienten, die zwischen 1988 und 1997 transplantiert wurden. Der Tod mit funktionierendem Transplantat (death with graft function, DWGF) trat in 38% der Todesfälle auf. In 36% waren kardiovaskuläre Erkrankungen und in 6,2% ein Hirninfarkt ursächlich für den DWGF. Daher sind kardiovaskuläre Erkrankungen nicht nur die häufigste Ursache der Todesfälle unter den Transplantierten, sondern auch eine wichtige Ursache des Transplantatverlustes. Als unabhängige Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung bei Nierentransplantierten fand Kasiske schon 1988 eine vorbestehenden kardiovaskuläre Erkrankung, Diabetes mellitus, Alter, männliches Geschlecht, hohes Serumcholesterin, Tabakrauchen und die Anzahl akuter Rejektionen (109). Inzwischen gelten, durch viele Studien bestätigt, als Risikofaktoren für das Auftreten einer kardiovaskulären Erkrankung: Alter, Hyper- und Dyslipidämien, Zigarettenrauchen sowie die arterielle Hypertonie (20, 111, 130).

1.3 Behandlung der arteriellen Hypertonie nach NTX

Die arterielle Hypertonie stellt einen kardiovaskulären Risikofaktor dar, schädigt das Transplantat im Langzeitverlauf und verringert somit das Transplantat- und Patientenüberleben (41, 145, 275).

Die Posttransplantationshypertonie muss daher medikamentös sehr gut eingestellt werden.

Verschiedene Medikamentengruppen stehen hierfür zur Verfügung: Kalziumkanalblocker, β -Blocker, ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker, Diuretika, Vasodilatoren und zentral wirksame Sympatholytika.

Im Folgenden wird nur auf die in der Untersuchung eingesetzten Substanzgruppen eingegangen.

1.3.1 Angiotensin- Converting- Enzym- Inhibitoren

Die arterielle Hypertonie führt unter anderem zu einem Hochdruck in den glomerulären Kapillaren und führt über eine erhöhte Wandspannung zur Glomerulosklerose. Antihypertensiva wie ACEI, die den glomerulären Kapillardruck senken, können die Entwicklung einer Glomerulosklerose effektiver verhindern als andere Antihypertensiva, die den Kapillardruck unbeeinflusst lassen (8).

Vermittelt wird dieser Pathomechanismus unter anderem über eine Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS).

Dabei bewirkt Angiotensin II über eine Vasokonstriktion der efferenten Arteriole im Glomerulum eine Zunahme des intraglomerulären Druckes und damit eine Erhöhung der Filtrationsfraktion. Angiotensin II zeigt unter anderem auch proliferative, matrixbildende und immunmodulierende Eigenschaften mit schädlichen Auswirkungen auf die Niere (232).

Sowohl ACEI als auch Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten senken durch die Verminderung der Angiotensin II- Synthese bzw. durch Blockierung des Angiotensin II- Rezeptors den intraglomerulären Druck auch unabhängig vom systemischen Blutdruck durch Dilatation der efferenten Arteriole des Glomerulus (232).

Die Euclid Study Group, die AIPRI-Studie von Maschio und Mitarbeitern, die REIN-Studie der GISEN-Gruppe sowie darauf folgende Studien und Nachbeobachtungen zeigten, dass eine blutdrucksenkende Therapie mit ACEI einen nephroprotektiven Effekt bei diabetischen und nichtdiabetischen Nierenerkrankungen besitzt und ein Fortschreiten der Niereninsuffizienz verlangsamen kann (78, 134, 150, 151, 152, 221, 252, 253).

Dies wurde auch für Nierentransplantierte nachgewiesen (85).

Untersuchungen z.B. von Artz ergaben, dass eine Therapie mit ACEI das Transplantatüberleben bei chronischer Transplantatnephropathie verbessert (9).

Bei chronischen Niereninsuffizienten kann eine ACEI- Therapie aber auch zu einer reversiblen Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Bei geringem

renalem Perfusionsdruck ist die glomeruläre Filtration stark abhängig von der durch Angiotensin II vermittelten Konstriktion der efferenten Arteriole. Eine Dilatation des Vas efferens durch Gabe eines ACEI infolge der Reduktion des Angiotensin II führt zu einer deutlichen Minderung der glomerulären Filtration (69, 232). Die verschlechterte Nierenfunktion ist funktionell und damit meist reversibel (276).

Elliot und Mitarbeiter zeigten in ihrer Untersuchung, dass ACEI die Mortalität nach Herzinfarkt senken und das Überleben mit Herzinsuffizienz verlängern und Symptome verbessern kann. Weiterhin können ACEI die Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit linksventrikulärer Herzdysfunktion verhindern bzw. verlangsamen (58).

Cyclosporin A verursacht histologische Veränderungen in der Transplantatniere, wie z.B. eine obliterierende Vaskulopathie der afferenten Arterie sowie eine tubulointerstitielle Fibrose. Es werden vermehrt vasoaktive Substanzen ausgeschüttet, dabei insbesondere auch Angiotensin II (23). Durch die dadurch erzeugte Vasokonstriktion der afferenten Arteriole mit sekundärer Natrium- und Wasserretention entsteht ein systemisch wirksamer arterieller Hypertonus (11, 217). ACEI werden eingesetzt, um diesen Pathomechanismus zu durchbrechen. ACEI bewirken eine Dilatation der efferenten Arteriole mit Reduktion des Angiotensin II und eine vermehrte Natriuresis (69, 217, 232).

1.3.2 Betarezeptorenblocker

Betarezeptorenblocker (β -Blocker) sind seit langer Zeit in der Hypertoniebehandlung etabliert (127). Olyaei und Mitarbeiter (188) sehen in ihnen sogar die Therapie der ersten Wahl bei hypertensiven Transplantierten mit begleitender koronarer Herzerkrankung, weil sie die Morbidität und Mortalität nach Herzinfarkt senken können. Viele β -Blocker erhöhen aber den Triglyceridspiegel und senken den HDL- Spiegel (53, 58).

β -Blocker erhöhen im Gegensatz zu Calcium- Kanal- Blockern und ACEI das Risiko einen Diabetes mellitus zu entwickeln (76). Nierentransplantierte haben ohnehin schon ein größeres Risiko einen Diabetes mellitus zu entwickeln

aufgrund der Corticosteroid- und Calcineurininhibitortherapie (275). Besonders Tacrolimus geht mit einem im Vergleich zu Cyclosporin erhöhten Diabetes mellitus Risiko einher (113).

Bei chronischer Herzinsuffizienz zeigt eine β -Blockade zusätzlich zur Basistherapie (Diuretikum und ACE-Hemmer) eine signifikante Prognoseverbesserung mit einer Mortalitätsreduktion zwischen 30 bis 40% (34, 166). Wie in der COPERNICUS-Studie nachgewiesen gilt dies auch für schwer herzinsuffiziente Patienten (198). Zurückgeführt wird dieser Effekt auf eine Antagonisierung der gesteigerten sympathikoadrenergen Aktivität und Senkung des Blutdrucks sowie eine hämodynamische Verbesserung durch die Abnahme der Herzfrequenz. Dies führt zu einer Zunahme der diastolischen Füllungszeit und damit zu einer gesteigerten Ejektionsfraktion (34, 125, 166, 197, 198, 270).

1.4 linksventrikuläre Hypertrophie

Es ist weithin bekannt, dass die linksventrikuläre Herzhypertrophie neben der arteriellen Hypertonie einen der stärksten unabhängigen Risikofaktoren hinsichtlich des Todes durch kardiovaskuläre Erkrankungen auch nach Nierentransplantation darstellt (83, 114, 156, 170). Es haben sich sowohl die echokardiographisch- morphologischen (linksventrikuläre Masse (LVM) und LVM- Index (LVMI)) wie auch die echokardiographisch- funktionellen Parameter (linksventrikuläres Fraction-shortening (LVFS%) und die E/A-Ratio) als unabhängige Risikofaktoren bezüglich eines Todes durch kardiovaskuläre Ereignisse nach Nierentransplantation erwiesen (156). Jardine und Mitarbeiter sehen in den pathologisch veränderten echokardiographischen Parametern bei Transplantierten einen entscheidenderen Risikofaktor der kardiovaskulären Mortalität als die klassischen Risikofaktoren wie Bluthochdruck und Hyperlipidämie (99).

In der Studie von Kavanagh und Mitarbeiter (114) fanden die Autoren bei 45% der verstorbenen Transplantierten eine linksventrikuläre Hypertrophie, aber nur bei 15% der überlebenden, alters- und geschlechts- entsprechenden Patienten. Devlin und Mitarbeiter (47) untersuchten 1988 in einer retrospektiven Analyse

die besondere Bedeutung der arteriellen Hypertonie als prädisponierenden Faktor für eine Myokardhypertrophie bei transplantierten Patienten. Die Analyse von Hüting und Mitarbeitern (94) bestätigte diese Ergebnisse.

Die hohe Inzidenz der Atherosklerose und der Arteriosklerose bei Hämodialysepatienten führt vermehrt zur koronaren Herzerkrankung und zur Linksherzhypertrophie in dieser Population (144). Nahezu 75% der Dialysepatienten zeigen eine linksventrikuläre Hypertrophie (66). Bei Nierentransplantierten liegt die Inzidenz der LVH bei 50-70% (94, 156, 199). Therapeutisches Ziel muss daher sein die Häufigkeit und das Ausmaß der LVH zu reduzieren, um das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und den Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse zu senken.

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Gewichtsreduktion, beschränkter Salzkonsum und körperliche Aktivität das Ausmaß der LVH senken können (102, 105, 136, 147). Auch die Nierentransplantation bewirkt einen Rückgang der LVH. Rigatto und Mitarbeiter echokardiographierten jährlich über einen Beobachtungszeitraum von 4 Jahren 143 Patienten nach Nierentransplantation und zeigten bei diesen einen Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie vor allem in den ersten 2 Jahren nach Nierentransplantation mit einem stabilen Verlauf in den darauf folgenden 2 Jahren (215). Dass die linksventrikuläre Hypertrophie sich nach Nierentransplantation verbessert, zeigten auch De Lima und Mitarbeiter. Die LVH war jedoch insbesondere bei hypertensiven Transplantierten nicht komplett rückläufig (139).

Mehrere Studien beschäftigten sich mit dem Einfluss der antihypertensiven Therapie auf die LVH. Schmieder und Mitarbeiter (234, 235) analysierten alle randomisierten doppelblind- Studien bis Dezember 1996, die sich mit dieser Thematik bei nicht transplantierten Patienten auseinandersetzten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass besonders ACEI und Calciumantagonisten, danach auch Diuretika die LVH stärker reduzieren als β -Blocker. Hernandez und Mitarbeiter fanden bei Nierentransplantierten unter ACEI-Therapie einen Rückgang der LVH (88). Midtvedt und Mitarbeiter konnten diese Ergebnisse in ihrer Studie bestätigen, fanden jedoch keinen Vorteil für die ACEI-Therapie verglichen mit Calciumantagonisten (171).

1.5 Intima Media Dicke der Arteria Carotis

Eine Verdickung der Arterienwand durch arteriosklerotische Umbauvorgänge besonders in der Media der Arteria Carotis ist assoziiert mit kardiovaskulären Erkrankungen (22). Dies könnte dadurch erklärt werden, dass das Ausmaß der Atherosklerose der extrakraniellen Carotiden mit der Sklerose der Koronararterien (39) sowie der cerebralen Gefäße (19) korreliert. Die Intima media Dicke (IMD) ist ein Surrogatparameter und Endpunkt verschiedener Interventionsstudien (49, 280). Nierentransplantierte weisen im Vergleich zu gesunden Personen eine Zunahme der Intima media Dicke der Carotiden auf (249). Außerdem wurde eine Assoziation zwischen der linksventrikulären Masse und der Intima media Dicke der A. Carotis nach Nierentransplantation nachgewiesen (249). Die Nierentransplantation kann eine Verbesserung der morphologischen Parameter mit Abnahme der Intima media Dicke der Carotiden, zum Teil bis zur Normalisierung bewirken (139).

1.6 Angiotensin-Converting -Enzym -Gen-Polymorphismus

Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) spielt eine wesentliche Rolle im Renin-Angiotensin-System, da es Angiotensin I zu Angiotensin II (AT II) spaltet. AT II ist ein stark vasoaktives Peptid (59).

Rigat und Mitarbeiter charakterisierten den Insertions/Deletions (I/D) Polymorphismus des humanen ACE-Gens. Der Polymorphismus besteht im Vorhandensein (Insertion) oder der Abwesenheit (Deletion) eines Allels auf dem Chromosom 17 (214). Sie fanden, dass dieser Polymorphismus für ca. 47% der phänotypischen Varianz des Serumspiegels des ACE verantwortlich ist. Das Deletionsallel geht dabei mit einer erhöhten ACE-Aktivität im Serum und im Gewebe einher (43, 214). Eine Assoziation zwischen dem I/D-Polymorphismus und dem Bluthochdruck und dem Risiko für einen Herzinfarkt konnte bisher jedoch letztlich nicht bestätigt werden (5, 155, 248).

Bezüglich der Intima media Dicke der Arteria Carotis konnte ein Zusammenhang zum DD-Genotyp für Hochrisikopatienten nachgewiesen

werden (228). Staessen und Mitarbeiter ermittelten in einer Metaanalyse ein signifikant erhöhtes Risiko bei Vorliegen des DD-Genotyps für eine diabetische Nephropathie (248). Eine neuere Metaanalyse, die 47 Studien zwischen 1994 und 2004 einbezog, konnte die Ergebnisse von Staessen bestätigen (183). Ein erhöhtes Risiko beim Vorliegen des DD- Genotyp für eine linksventrikuläre Hypertrophie fanden mehrere Studien (24, 31, 238). Aus diesen Ergebnissen wurde die Hypothese abgeleitet, dass dieser Polymorphismus einen Einfluss auf die Wirksamkeit einer Therapie mit ACE-Inhibitoren haben könnte. Viele Untersucher, die sich mit diesem Thema beschäftigten, kamen jedoch nicht zu einem eindeutigen Ergebnis. Ein Trend, dass Kaukasier mit DD-Allelen besser auf eine Therapie mit ACE-Inhibitoren bezüglich einer kardiovaskulären und/oder renalen Erkrankung ansprechen als II-Träger wurde ebenfalls beobachtet (155, 229).

2 Fragestellung

Bei chronischer terminaler Niereninsuffizienz sind die kardiovaskulären Erkrankungen die Hauptursache für die Mortalität (131). Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen auch trotz der Erfolge der Transplantationsmedizin in den letzten Jahrzehnten die Hauptursache für die Morbidität und Mortalität der Patienten nach einer Nierentransplantation dar und sind die häufigste Ursache des Verlustes eines funktionierenden Transplantates im Langzeitverlauf (273). Neuere immunsuppressive Medikamente ermöglichen vor allem durch Verhinderung der akuten Abstoßung bessere Transplantatüberlebensraten (185).

Die linksventrikuläre Hypertrophie ist ein eigenständiger Risikofaktor für das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen sowohl bei Patienten mit arterieller Hypertonie als auch bei Hämodialysepatienten (66, 111, 132, 199). Die linksventrikuläre Hypertrophie verbessert sich nach Nierentransplantation. Die LVM ist jedoch v.a. bei hypertensiven Transplantierten nicht komplett rückläufig (139). Eine vorbestehende Hypertonie bessert sich nach Nierentransplantation oft nicht. Dies ist insbesondere auf den Einsatz von Calcineurininhibitoren, besonders Cyclosporin A zurückzuführen (40, 65, 275). Die Posttransplantationshypertonie kann daher auch nach erfolgreicher Transplantation die linksventrikuläre Hypertrophie weiterhin begünstigen.

Es konnte gezeigt werden, dass ACEI bei proteinurischen Nierenerkrankungen die Progression des chronischen Nierenversagens verlangsamen (134, 252). ACEI sind auch bei der Behandlung der Hypertonie nach Nierentransplantation wirksam und sicher (250). Der Einfluss der ACEI auf die linksventrikuläre Morphologie und Funktion des Herzens im Langzeitverlauf nach Nierentransplantation und insbesondere bei hypertensiven Nierentransplantierten wurde bislang noch nicht vollständig geklärt.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, in einer Verlaufsbeobachtung einer zweijährigen randomisierten Doppelblind- Studie über einen Zeitraum von insgesamt fünf Jahren zu untersuchen, ob hypertensive Patienten im

Langzeitverlauf nach Nierentransplantation von einer ACEI-Therapie im Vergleich zu einer Therapie mit β -Rezeptoren-Blockern profitieren. Der Einfluss auf die Entwicklung der strukturellen und funktionellen Herzveränderungen sowie auf die strukturellen Veränderungen der Arteria Carotis communis in Zusammenhang mit dem arteriellen Blutdruck, der Transplantatfunktion, verschiedenen Stoffwechselfparametern und kardiologischen Risikofaktoren sollte überprüft werden.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

69 Patienten, die in den Jahren 1992 bis 1994 ein Nierentransplantat erhielten, erfüllten die Einschlusskriterien der Studie. Sie waren zwischen 18 und 65 Jahren alt. Wurde 6 bis 12 Wochen nach der Transplantation ein diastolischer Blutdruck von mehr als 90 mmHg ohne antihypertensive Therapie an drei verschiedenen Tagen gemessen, wurde der Patient nach schriftlicher Einwilligung in die Studie eingeschlossen werden. Die Transplantatfunktion musste zu diesem Zeitpunkt stabil sein und die Serum-Kreatinin Konzentration unter 2,5 mg/dl liegen.

Ausschlusskriterien waren:

Transplantatnierenarterienstenosen, Myokardinfarkt in den vorangegangenen 6 Monaten, akute oder chronische Leber- Erkrankungen, Malignome, Diabetes Mellitus, Lupus erythematodes, obstruktive Lungenerkrankungen, Bradykardie (Herzfrequenz unter 52 Schläge pro Minute), bekannte Unverträglichkeit gegen ACE-Inhibitoren, β -Rezeptoren-Blocker oder Diuretika, Schwangerschaft oder der Wunsch zur Schwangerschaft, jugendliches Alter <18 Jahre, bekannte Non-Compliance oder Unfähigkeit des Patienten zur Einwilligung.

Die Aufnahme in die Studie (=U0) erfolgte direkt nach Diagnosestellung einer arteriellen Hypertonie, aber frühestens 6 Wochen und spätestens 12 Wochen nach der Transplantation. Die Studie verlief prospektiv über 2 Jahre (entspricht U0 bis U2) mit einer fakultativen Nachbeobachtungszeit über weitere 3 Jahre (entspricht U4 und U5).

Ein Jahr (=U1), zwei (=U2), vier (=U4) und fünf (=U5) Jahre nach der Aufnahme in die Studie führten wir eine Nachfolgeuntersuchung und zu U2 sowie zu U5 zusätzlich Ultraschalluntersuchungen des Herzens und der extracraniellen hirnversorgenden Arterien resp. Der Arteria Carotis durch.

3.1.1 Charakteristika der Nierentransplantatempfänger

Folgende Daten wurden von jedem Patienten erfasst: Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Körpergröße, Grundkrankheit, Hämodialysedauer, Transplantationsdatum, HLA- Gewebetypisierungen sowie HLA-Übereinstimmungen- Matches.

Einige Laborwerte, Medikamente, die ACE-Polymorphismen, Transplantatverluste sowie die kardiovaskulären Ereignisse während des Beobachtungszeitraumes wurden anhand der in den Patientenakten der Transplantationsambulanz der Medizinischen Poliklinik der Universität Münster erfassten Daten und Informationen erhoben und retrospektiv ausgewertet.

3.1.2 antihypertensive Therapie

Die Patienten waren bei Einschluss in die Studie den Untersuchungsgruppen randomisiert zugeteilt. Die eine Gruppe erhielt den ACE-Inhibitor (ACEI) Quinapril, die andere Gruppe den β -Rezeptoren-Blocker (BBLOC) Atenolol. Die initiale Tagesdosis betrug 2,5 mg Quinapril bzw. 12,5 mg Atenolol. Bei diastolischem Blutdruck größer 90 mmHg, wurde die Dosis der Studienmedikation schrittweise auf 5 mg, danach auf 10 mg und bis 20 mg Quinapril bzw. 25 mg, 50 mg und 100 mg Atenolol erhöht. Waren weiter zu hohe diastolische Blutdruckwerte zu beobachten, konnte zusätzlich 40 bis maximal 80 mg Furosemid täglich verabreicht werden. Im Falle einer dann nicht ausreichenden Blutdrucksenkung erhielten die Patienten zusätzlich weitere antihypertensive Medikamente (Clonidin, Moxonidin, Doxazosin, Prazosin, Nifedipin und Nitrendipin).

3.1.3 immunsuppressive Therapie

Die immunsuppressive Therapie bestand zu Studienbeginn aus Cyclosporin A und Prednisolon (5 bis 15 mg pro Tag) oder Cyclosporin A, Azathioprin (1-2 mg

pro kg Körpergewicht pro Tag) und Prednisolon (5 bis 15 mg pro Tag). Azathioprin wurde insbesondere im ersten Studienjahr zunehmend abgesetzt. Einige Patienten erhielten statt Azathioprin Mycophenolat. Des Weiteren wechselten einige Studienteilnehmer von Cyclosporin A auf Tacrolimus im Studienverlauf.

Die Cyclosporin-A Therapie wurde so dosiert, dass ein Cyclosporin A - Talspiegel (Zielspiegel) im Blut zwischen 75 bis 150 ng/l erreicht wurde (gemessen mit der high-performance liquid chromatography Methode).

3.2 Methoden

3.2.1 Datenerfassung

3.2.1.1 Laborparameter und Patienten bezogene Daten

Zu den Laboranalysen zählten als Serum- oder Vollblutparameter: Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Hämoglobin, Cyclosporin A Talspiegel, Calcium, anorganisches Phosphat, Parathormon, Glucose, Albumin, alpha- Mikroglobulin und der Lipidstatus mit: Cholesterin, LDL- sowie HDL-Cholesterin, Triglyceride, Lipoprotein a und Serum-Homocystein.

Im Urin wurde die Proteinurie im Mittelstrahlurin durch die Teststreifenmethode sowie der Kreatinin- und der Proteingehalt im 24 Stunden-Sammelurin bestimmt.

Die Kreatinin-Clearance errechneten wir nach Cockcroft und Gault (36):

Kreatinin- Clearance (ml/min) = $\frac{((140 - \text{Patientenalter}) \times \text{kg Körpergewicht})}{(\text{Kreatinin (mg/dl)} \times 72)} \times 0,85$ für Frauen).

Des Weiteren erfassten wir die ACE-Gen-Polymorphismen der Transplantierten. Nachdem die DNS aus peripheren Leukozyten nach gängigen Methoden isolierten wurden (174), konnte daraufhin durch Polymerase-Kettenreaktion und Amplifikation die Allele D und I nach vorbeschriebenen

Methoden identifiziert werden (142).

Vom Transplantatspender wurden das Alter, die kalte Ischämiezeit und die HLA-Merkmale bestimmt und das Ausmaß der Übereinstimmung (HLA-mismatches) mit dem Empfänger dokumentiert.

Vom Empfänger erfassten wir das Geschlecht, die Größe in cm, die Dialysedauer vor Transplantation, das Alter bei Transplantation, Grund- und Begleiterkrankungen sowie kardiovaskuläre Ereignisse vor und nach Transplantation. Die eingenommenen Medikamente und das Körpergewicht wurden zu jedem Untersuchungszeitpunkt dokumentiert. Den Bodymassindex errechneten wir nach: $BMI = \text{Körpergewicht in kg} / (\text{Größe in m})^2$

3.2.1.2 Herzkreislaufparameter und Körpergewicht

Zu jedem Beobachtungszeitraum (U0 bis U5, siehe unter 3.1) wurde der Blutdruck vor Einnahme der antihypertensiven Medikation und die Herzfrequenz gemessen. Dabei wurde der systolische und diastolische Blutdruck sowie die Herzfrequenz von einem automatischen Sphygmomanometer (Dinamap, Modell 1846 SX) am sitzenden Patienten ermittelt, nachdem der Patient 10 Minuten ruhte. Insgesamt wurden 3 Messungen im Abstand von 3 Minuten vorgenommen und der Mittelwert gebildet. Bei Patienten mit arteriovenösem Shunt wurde am Arm ohne Shunt gemessen. Bei den übrigen Patienten wurde initial der Arm mit dem höheren Blutdruck ermittelt und dann für alle weiteren Messungen beibehalten.

Daraus errechneten wir:

-den mittelarteriellen Blutdruck aus systolischem (SBD) und diastolischem Blutdruck (DBD):

$$MAD \text{ (in mmHg)} = (2 \times DBD + SBD) / 3$$

-und den Pulsepressure:

$$PP \text{ (in mmHg)} = \text{systolischer BD} - \text{diastolischer BD}$$

3.2.1.3 Echokardiographie

Am Beginn (=U0), zwei (=U2) und fünf (=U5) Jahre nach der Studienaufnahme echokardiographierte derselbe erfahrene Untersucher das Herz der Patienten in Linksseitenlage bei ca. 45° erhöhtem Oberkörper mit einem 2,5 MHz Sektor Schallkopf des Ultraschallsystemes SSA-270A (Toshiba Ultrasoundsystems der Toshiba Corporation, Shimoishigami, Otawara, Tochigi-Ken, Japan).

Die standardisierten EKG geführten simultanen zweidimensionalen (2D) und M-mode Echokardiographien wurden nach den Kriterien der American Society of Echocardiography durchgeführt (222). Alle Patienten waren in Sinusrhythmus und nur qualitativ hochwertige Doppler Signale wurden analysiert. Der Schallkopf wurde im dritten oder vierten Interkostalraum positioniert, um die linksventrikulären Dimensionen, Interventrikularseptum und Hinterwand in der parasternalen Längsachse optimal darzustellen. Der M-mode Cursor kreuzt dabei, senkrecht zur Longitudinalachse, den freien Schließungsrand der Mitralklappe. Für exakte und reproduzierbare Messungen mussten die Grenzlinien, die rechte und die linke Seite des Septums, die endokardiale und epikardiale Seite der Hinterwand gut erkennbar sein und regelmäßige Bewegungen aufweisen (46). Es wurden EKG getriggerte echokardiographische Messungen an mindestens 3 bis 5 Herzzyklen durchgeführt und dokumentiert.

Folgende Sektionen wurden dargestellt:

- Aortenwurzel (AO) und linker Vorhof (LA) in der parasternalen Längsachse mit 2D und M-mode
- Mitralklappenebene in der parasternalen Längsachse mit 2D und M-mode
- linker Ventrikel (LV) in der parasternalen Längsachse/kurzen Achse mit 2D und M-mode.

Folgende Parameter wurden EKG getriggert gemessen:

- Linksventrikulärer systolischer und diastolischer Durchmesser (LVDS, LVDD)
- interventrikuläre Septumdicke enddiastolisch (IVSD)
- Systolische und diastolische Hinterwanddicke (HWS, HWD) in mm nach der ASE und Penn Convention Methode.

Nach der Penn Convention Methode werden endokardiale Grenzenlinien bei der Messung der LV-Dimensionen eingeschlossen, bei der IVS und HW Messung ausgeschlossen.

Folgende Parameter wurden berechnet:

Mittlere Wanddicke: $MWD = (HWD+IVSD)/LVDD \times 100$

Linksventrikuläre Masse (LVM) und Linksventrikulärer Massenindex (LVMI):

LVM wird nach der Penn Convention mit der Devereux Formel errechnet (46).

$LVM (g) = 1,04 \times ((VSD+LVDD+HWD)^3-LVDD^3) - 13,6g$

Die Körperoberfläche (KÖF):

$KÖF(m^2) = (\text{Körpergewicht in kg})^{0,425} \times (\text{Größe in cm})^{0,725} \times 71,84/10.000$

$LVMI (g/m^2) = LVM/KÖF$

Linksventrikuläres Volumen (LVVOL) und LV Volumen Index (LVVOLI):

LVVOL wird nach berechnet nach der Formel (205)

$LVVOL (ml) = (3,14 \times LVDD^3)/3$

$LVVOLI (ml/m^2) = LVVOL/KÖF$

Systolische LV-Funktion gemessen als Fractional shortening in %:

$FS\% = [(LVDD-LVDS)/LVDD] \times 100$

Die LV-Auswurfraction (EF%) nach Teichholz mit folgender Formel:

$EF\% = [(7/(2,4 \times LVDD)) \times LVDD^3 - (7/(2,3 \times LVDS)) \times LVDS^3] / [(7/2,4 \times LVDD) \times LVDD^3]$

Die LV enddiastolischen und endsystolischen Volumina (EDV, ESV) wurden dabei nach der Methode von Tortoledo ermittelt (260).

Die dopplerechokardiographischen Messungen der linksventrikulären Füllung und zur Bestimmung der diastolischen LV-Funktion wurden EKG geführt im apikalen Vierkammerblick vorgenommen (38, 184). Mit dem gepulsten

(PW-) Doppler wurde der maximal darstellbare diastolische LV-Einstrom direkt unterhalb des Mitralklappenringes aufgezeichnet. Hierbei entspricht der frühe erste Einstromgipfel in den LV nach Öffnung der Mitralklappe der frühen, raschen LV-Füllung in der Diastole und tritt gleichzeitig mit dem 3. Herzton, Füllungston auf. Mit zunehmender LV-Füllung nimmt die Einstromgeschwindigkeit ab. Durch die Vorhofkontraktion in der atrialen Systole folgt ein zweiter LV-Einstrom Geschwindigkeitgipfel (38). Folgende Parameter wurden bestimmt:

- Die Peak Flow-Geschwindigkeit in der frühen Diastole (V_E) in cm/sec
- Die Peak Flow-Geschwindigkeit in der späten Diastole (V_A) in cm/sec
- Die E/A-Ratio wurde aus (V_E / V_A) errechnet.

3 – 5 Herzzyklen wurden ausgewertet

3.2.1.4 Hochauflösender B-mode Ultraschall der Arteria Carotis

Wir untersuchten beidseitig nach einem standardisiertem Schema die Arteria Carotis communis mit einem hochauflösendem B-mode Ultraschallgerät (Biosound 2000 II s.a., Biosound Inc, Indianapolis, USA), ausgerüstet mit einem 8 Mhz Linearschallkopf. Dadurch konnte die Intima media Dicke der A. Carotis communis nicht invasiv und reproduzierbar bestimmt werden (18, 225, 280). Die Messungen wurden im Längsschnittbild in jeweils zwei Segmenten durchgeführt. Das 1. Segment war die Arteria Carotis communis ein cm distal des Bulbus (CC), das Zweite der Bulbus der A. Carotis (Bulbus). Dabei wurde die A. Carotis von ventral nach dorsal umfahren und in beiden Segmenten von anterior, lateral und posterior dargestellt.

Im longitudinalen B-Bild ließen sich an Vorderwand und an Hinterwand die arteriellen Gefäßwandstrukturen der A. Carotis anhand echoreicher Ultraschall-Grenzlinien genauer darstellen:

- die Lumen- Intima Grenzlinie (1)
- die Media. Adventitia Grenzlinie (2)
- die Adventitia- Periadventitia Grenzlinie (3)

Die Intima media Dicke (IMD) umfasst dabei den Bereich von der Grenzlinie 2 bis einschließlich Grenzlinie 1.

Nach Visualisation und Videodokumentation des Intima media Komplexes in den beiden Segmenten und in den drei Schallwinkeln wurde die IMD mittels eines PC-gestützten Bildanalyse-Systems (KS 100, Kontron Elektronik München) ausgewertet.

Es wurden aus je sechs Messungen rechts und links die mittlere maximale IMD der CC und des Bulbus ermittelt. Die Anzahl der vorhandenen Plaques der CC und des Bulbus wurden zusätzlich erfasst.

3.2.2 Datenmanagement und Statistik

Die tabellarische Erfassung der erhobenen Patientendaten erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm *Microsoft Excel 97*.

Die statistische Auswertung der Patientendaten und optische Erfassung in Tabellen und Graphiken geschah mit dem Statistikprogramm *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS für Windows, Version 10.0, SPSS Inc.) und dem Tabellenkalkulationsprogramm *Microsoft Excel 97*.

Die statistischen Berechnungen umfassten die Bildung von Mittelwerten (MW) und Standardfehler der Mittelwerte (SEM). Die Daten werden angegeben als Mittelwerte \pm SEM. Die Analyse von differenten klinischen Eigenschaften und Laborergebnissen geschah mit Hilfe des unpaaren und gepaarten T-Testes, bei nicht normal verteilten Daten mit Hilfe des Mann-Whitney-Testes. Es galt ein Konfidenzintervall von 95 %, und als statistisch signifikant galt ein Alpha kleiner 0.05. Ein Alpha unter 0.01 wurde zusätzlich vermerkt. Die Signifikanztestungen zum Vergleich prozentualer Daten oder Häufigkeiten wurden mittels Chi-Quadrat- Test durchgeführt.

Das Manuskript wurde mit Hilfe des Textverarbeitungsprogramms *Microsoft Word* erstellt.

4 Ergebnisse

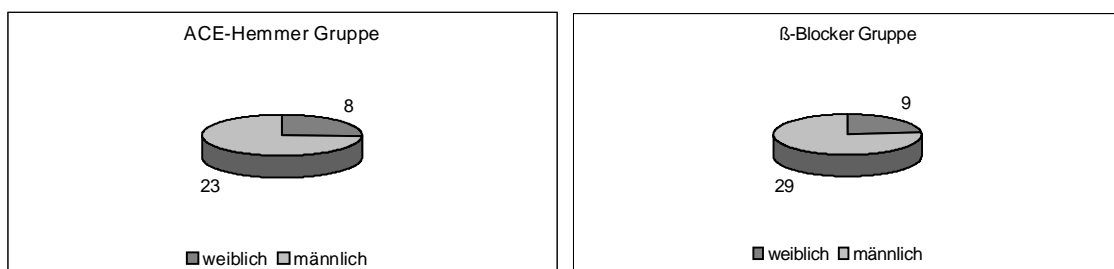
Insgesamt nahmen 69 Nierentransplantierte an der Studie teil. 31 gehörten der ACE-Hemmer Gruppe (ACEI) an und 38 der β -Blocker Gruppe (BBLOC). Zum Zeitpunkt U0 wurden Daten von 31 Patienten aus der ACEI und von 38 aus der BBLOC erhoben. Während der folgenden Untersuchungszeitpunkte kamen zu U1 31 Patienten aus der ACEI- und 32 aus der BBLOC- Gruppe. In U2 wurden jeweils 27 in beiden Gruppen, bei U4 jeweils 23 in beiden Gruppen, und bei Abschluss der Studie 23 in der ACEI bzw. 21 in der BBLOC untersucht.

4.1 Biometrische Charakteristika

4.1.1 Geschlechterverteilung

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 17 weibliche und 52 männliche Transplantatempfänger. Die Verteilung lag in der ACEI bei 8 (=26%) weiblichen zu 23 (=74%) männlichen und in der BBLOC bei 9 (=24%) weiblichen zu 29 (=76%) männlichen Probanden.

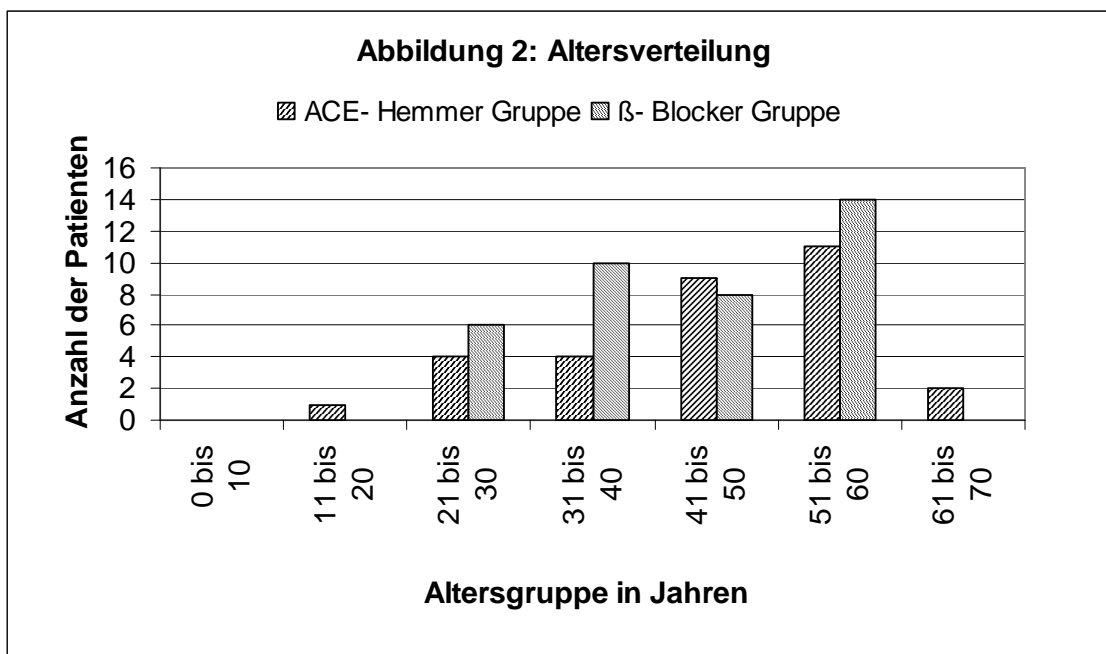
Abbildung 1:



4.1.2 Altersverteilung

Das Alter zum Zeitpunkt der Transplantation betrug $43,3 \pm 2$ Jahre, in der ACEI $44,3 \pm 2$ Jahre und in der BBLOC $42,5 \pm 2$ Jahre. Der jüngste Patient war 18

Jahre und der älteste 64 Jahre alt. Es findet sich eine Häufung der Transplantierten in der Altersklasse der 50- bis 60- jährigen in beiden Gruppen. Es bestand kein signifikanter Unterschied im Alter zwischen den Gruppen.



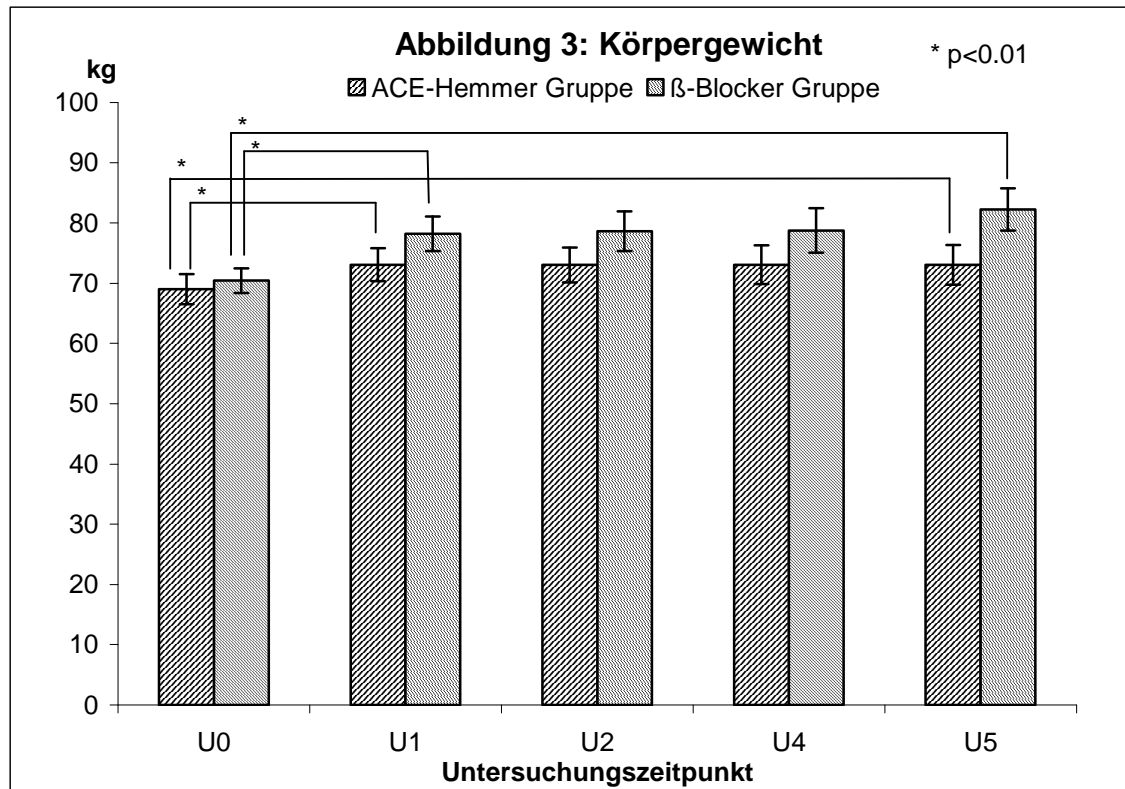
4.1.3 Körpergröße, Gewicht und Bodymassindex

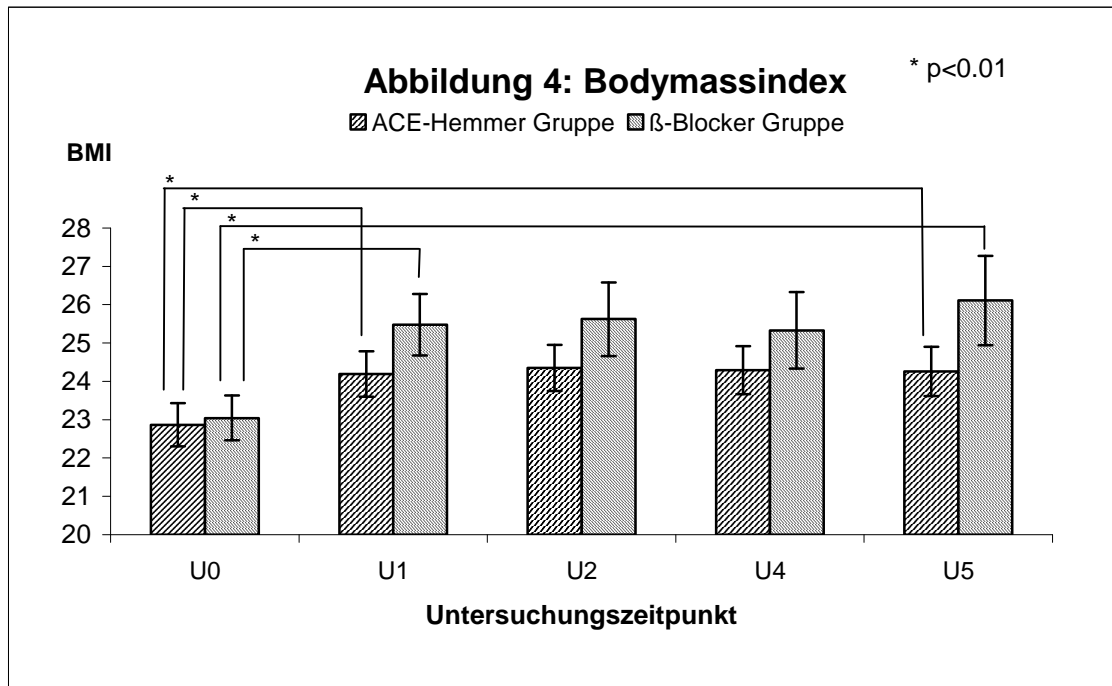
Die durchschnittliche Körpergröße betrug 173 cm in der ACEI und 175 cm in der BBLOC (nicht signifikanter Unterschied (n.s.)). Das Gewicht nahm in der ACEI von U0 (69,0 ±2,5 kg) bis U1 (73,1 ±2,7 kg), sowie von U0 bis U5 (73,1 ±3,3 kg) hoch signifikant zu. In der BBLOC stieg das Gewicht ebenfalls hoch signifikant von 70,5 ±2,1 kg (U0) auf 78,23 ±2,9 kg (U1) bzw. auf 82,3 ±3,5 kg (U5). Bei U5 war der Körpergewichtsunterschied zwischen den beiden Gruppen am größten (p= 0,06).

Der Bodymassindex (BMI) in der ACEI stieg von 22,9 ±0,6 (U0) signifikant auf 24,2 ±0,6 (U1), auch der Anstieg von U0 bis U5 (24,3 ±0,6) war signifikant. In der BBLOC stieg der BMI ebenfalls hoch signifikant von U0 (23,0 ±0,6) bis U1 (25,5 ±0,8) bzw. bis U5 (26,1 ±1,2). Der Unterschied im BMI zwischen den

beiden Gruppen war am größten bei Studienende (p=0,16).

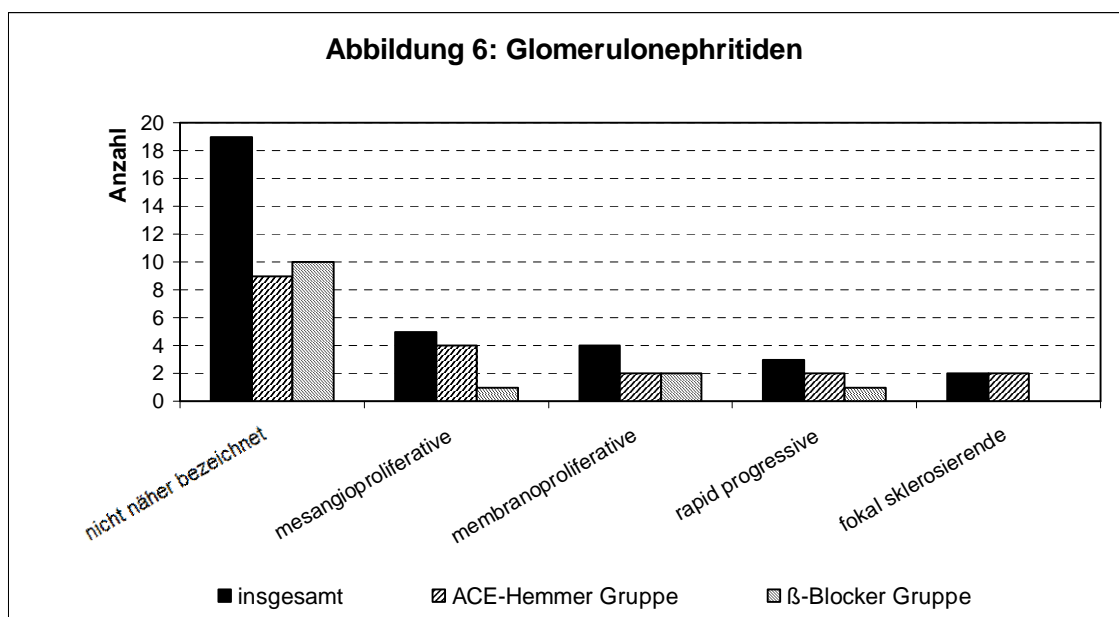
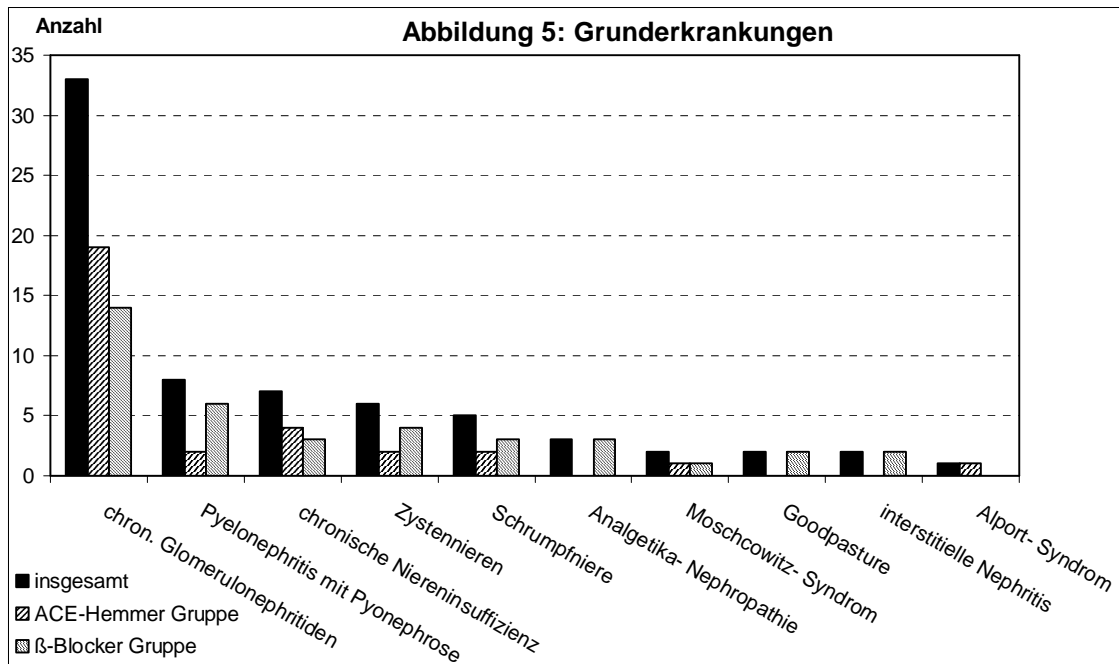
Der BMI (als Δ der Zunahme) hatte in der BBLOC nach 5 Jahren fast das Doppelte der ACEI zugenommen (Δ BMI U0-U5 2,8 \pm 0,5 in BBLOC vs. Δ BMI U0-U5 1,7 \pm 0,5 in ACEI, p=0.04).





4.1.4 Renale Grunderkrankungen

Die chronischen Glomerulonephritiden (GN) hatten in 33 von 69 Fällen am häufigsten die terminale Niereninsuffizienz verursacht. In 8 Fällen führten Pyelonephritiden mit Pyonephrose und bei 7 Patienten eine chronische Niereninsuffizienz ohne eine nähere Angabe der Ätiologie zur Dialysepflicht. Die verschiedenen Formen der GN sind in Abbildung 6 näher dargestellt.



4.1.5 Hämodialysedauer

Die durchschnittliche Hämodialysedauer aller Patienten betrug vor Transplantation betrug 31 ± 5 Monate, in der ACEI 32 ± 6 Monate, in der BBLOC

30 \pm 3 Monate. Der Unterschied war nicht signifikant. Die kürzeste Hämodialysedauer betrug 3, die längste 127 Monate. Bei 25 von den 31 Patienten (80,6%) der ACEI betrug die Hämodialysedauer weniger als 40 Monate. In der BBLOC waren es 28 von 38 (73,7%), die kürzer als 40 Monate dialysiert wurden (n.s.).

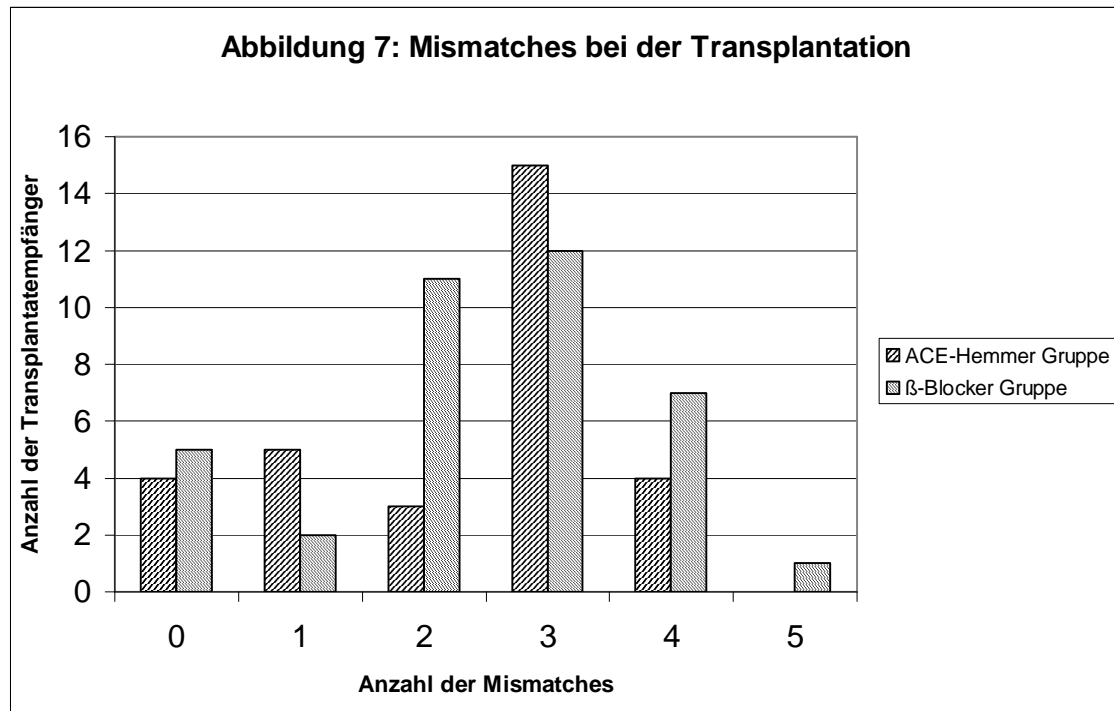
4.1.6 Patienten- und Transplantatüberleben

Während der Studie starben 8 Patienten, 3 aus der ACEI und 5 aus BBLOC (n.s.). Die Todesursachen in der ACEI waren Lungenembolie, Leberzirrhose und in einem Fall unbekannt. In der BBLOC verstarben jeweils ein Patient an einem Linksherzversagen, an einem Tumorleiden und an einem Herzinfarkt sowie zwei Patienten aus unbekannter Ursache. Zum Transplantatversagen kam es bei 10 Patienten, 3 in der ACEI und 7 in der BBLOC (Unterschied nicht signifikant). Der Transplantatverlust trat in der ACEI früher auf. Der Transplantatverlust trat nach 38 \pm 11 Monaten in der ACEI und in der BBLOC nach 44 \pm 8 Monaten auf ($p=0.49$, n.s.) Wenn man Transplantatversagen und Verstorbene mit funktionierendem Transplantat zusammenzählt, ergeben sich 18 Transplantatverluste, 6 in der ACEI und 12 in der BBLOC (n.s.). Nach 5 Jahren funktionierten noch 80,6% der Nierentransplantate in der ACEI und nur 68,4% in der BBLOC.

4.1.7 Spenderbezogene Daten

Bei der HLA- Kompatibilitätbestimmung wurden nur die fehlenden Übereinstimmungen der HLA- A, HLA- B und HLA- DR Loci bewertet. Die Zahl der HLA-Mismatches (MM) betrug null bis fünf fehlende Übereinstimmungen. Der Mittelwert der MM lag bei 2,4 \pm 1,3, in der ACEI bei 2,3 \pm 1,3 und in der BBLOC bei 2,5 \pm 1,3 (n.s.). Das mittlere Spenderalter betrug 44,8 Jahre in der ACEI, 42,8 Jahre in der BBLOC (n.s.). Die kalte Transplantatishämiezeit war

mit $22,4 \pm 5,3$ Stunden in der ACEI und $21 \pm 4,9$ Stunden in der BBLOC nicht signifikant unterschieden. Es handelte sich bei allen Transplantationen um ABO-identische postmortale Nierenspenden.



4.2 Ergebnisse der Echokardiographien

Echokardiographien von 42 Patienten an U0, von 35 an U2 und von 27 an U5 wurden in der Studie ausgewertet.

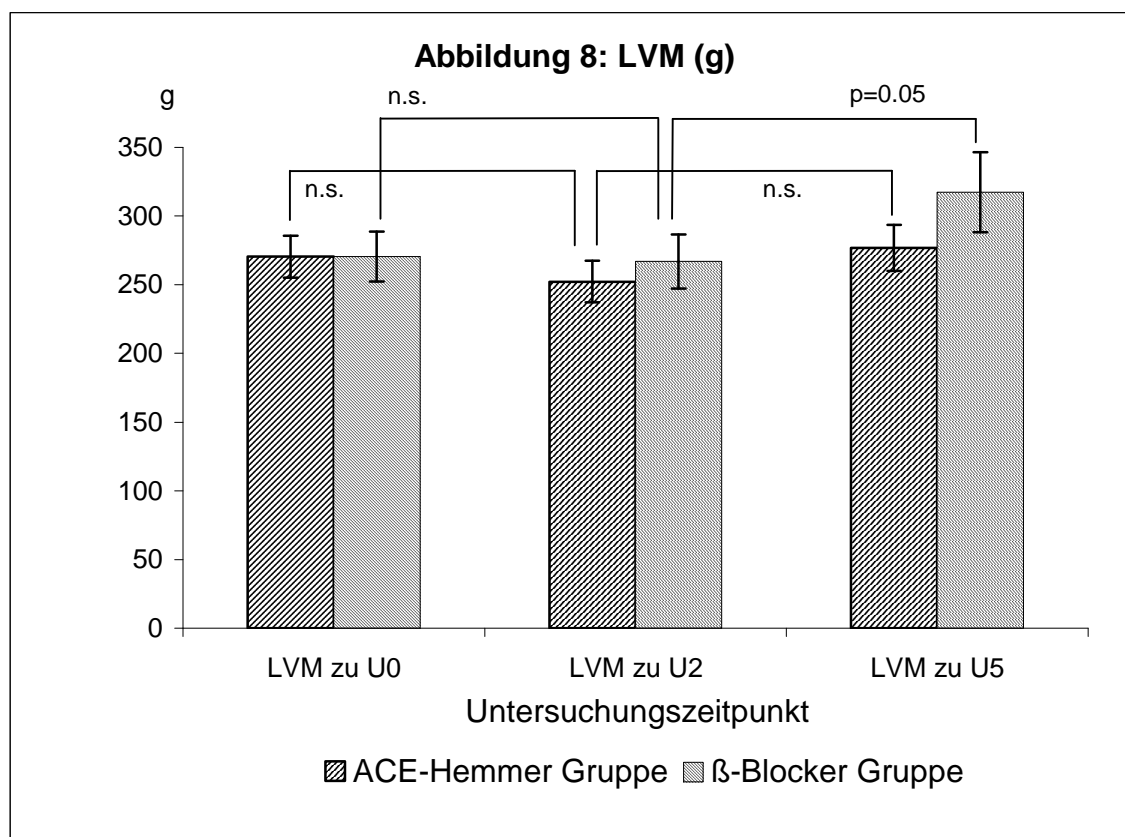
4.2.1 strukturelle Herzveränderungen

4.2.1.1 Linksventrikuläre Masse und Linksventrikulärer Massenindex

Die durchschnittliche linksventrikuläre Masse (LVM in g) war zu Beginn (U0) der Studie mit 270 ± 16 g in ACEI und 271 ± 18 g in BBLOC in beiden Gruppen nicht

signifikant verschieden. Nach zwei Jahren (U2) sank die LVM in der ACEI auf $252 \pm 15\text{g}$ und in der BBLOC auf $267 \pm 20\text{g}$. Das entspricht einem Rückgang von 7% in der ACEI ($p=0.13$) im Vergleich zu 1% in der BBLOC ($p=0.99$). In beiden Gruppen nahm die LVM bis zum Zeitpunkt 5 Jahre nach Transplantation (U5) zu, wobei die Zunahme in der BBLOC von U2 bis U5 im Gegensatz zur ACEI signifikantes Niveau erreichte. Die LVM betrug zu U5 $277 \pm 17\text{g}$ (plus 10% von U2 zu U5, $p=0.18$) in der ACEI und $317 \pm 29\text{g}$ (plus 19% von U2 zu U5, $p=0.05$) in der BBLOC. Die Unterschiede zwischen den Zeitpunkten U0 zu U5 innerhalb der beiden Gruppen waren nicht signifikant ($p=0.95$ in der ACEI und $p=0.36$ in der BBLOC). Die Unterschiede der LVM zwischen den Gruppen waren während U0 ($p=1.00$), U2 ($p=0.56$) und U5 ($p=0.22$) nicht signifikant.

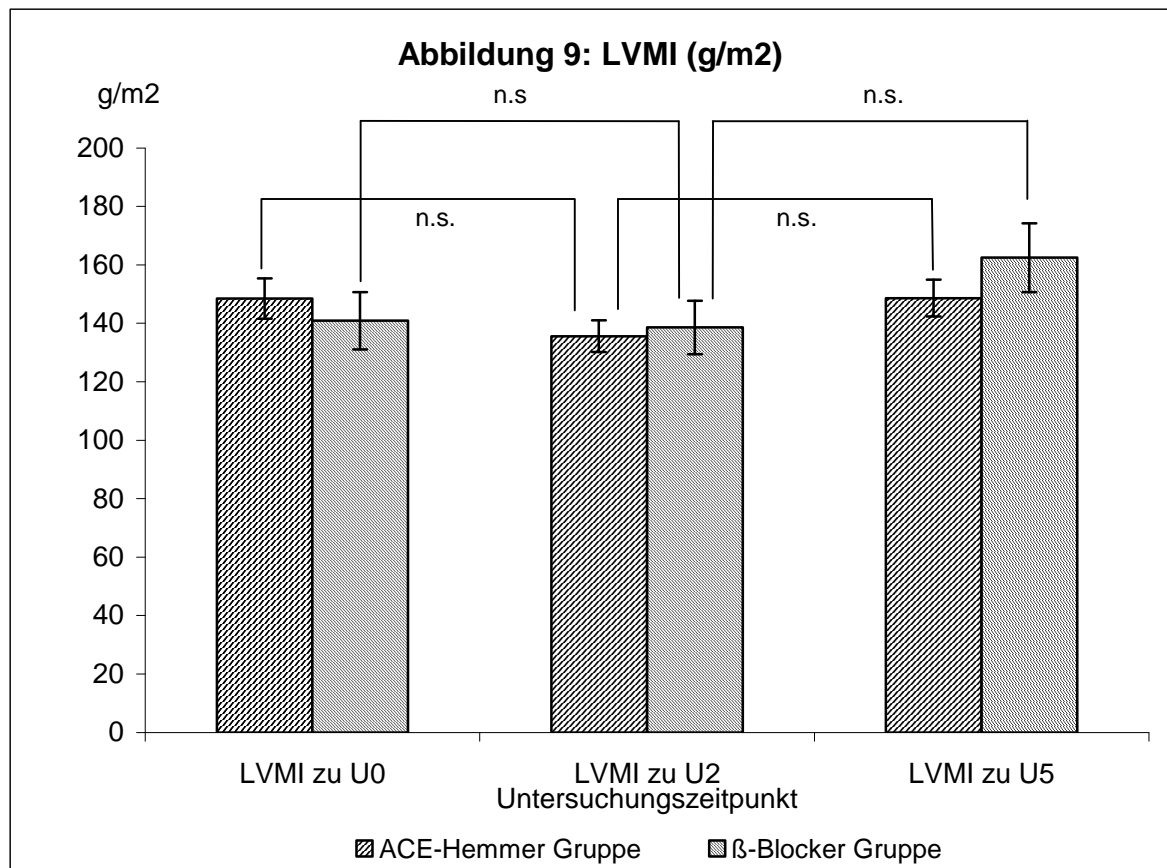
Die errechneten durchschnittlichen Differenzen der LVM zwischen den Untersuchungszeitpunkten U0 zu U2 (-20 ± 13 in der ACEI und 0 ± 18 in der BBLOC) waren nur in der ACEI signifikant. Sie waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich von U2 zu U5 (18 ± 12 ACEI und 33 ± 15 BBLOC) und von U0 zu U5 (1 ± 16 ACEI und 25 ± 26 BBLOC).



Der linksventrikuläre Massenindex (LVMI in g/m^2) betrug bei U0 $149 \pm 7 \text{g}/\text{m}^2$ in der ACEI und $141 \pm 10 \text{g}/\text{m}^2$ in der BBLOC (Unterschied n.s.). Von U0 zu U2 fiel der LVMI um 9% auf $136 \pm 5 \text{g}/\text{m}^2$ ($p=0.07$) in der ACEI bzw. um 1% auf $139 \pm 9 \text{g}/\text{m}^2$ ($p=0.30$) in der BBLOC. Am Studienende stieg LVMI dann von U2 zu U5 plus 7 % auf $149 \pm 6 \text{g}/\text{m}^2$ ($p=0.23$) in der ACEI und plus 17% auf $162 \pm 12 \text{g}/\text{m}^2$ ($p=0.09$) in der BBLOC. Die Unterschiede zwischen den Zeitpunkten U0 zu U5 innerhalb der jeweiligen Gruppe waren nicht signifikant ($p=0.61$ in der ACEI und $p=0.95$ in der BBLOC).

Zu keinem Zeitpunkt bestanden zwischen den Gruppen statistisch signifikante Unterschiede.

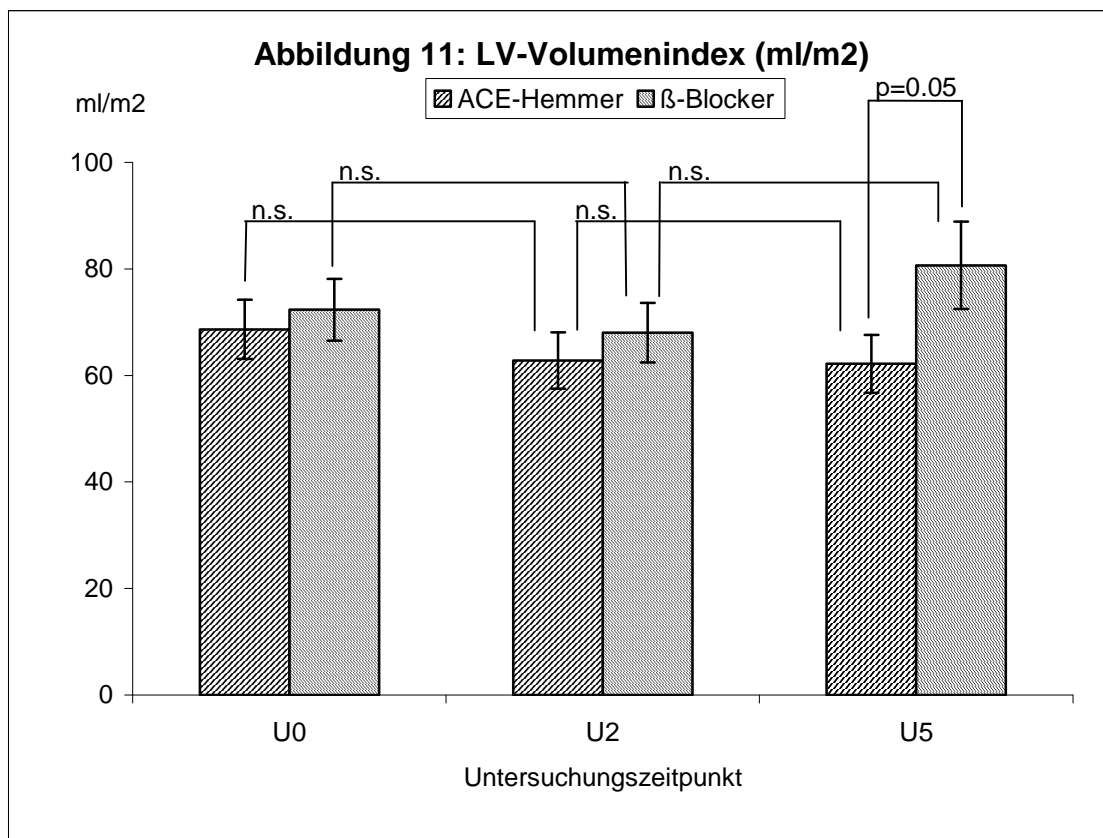
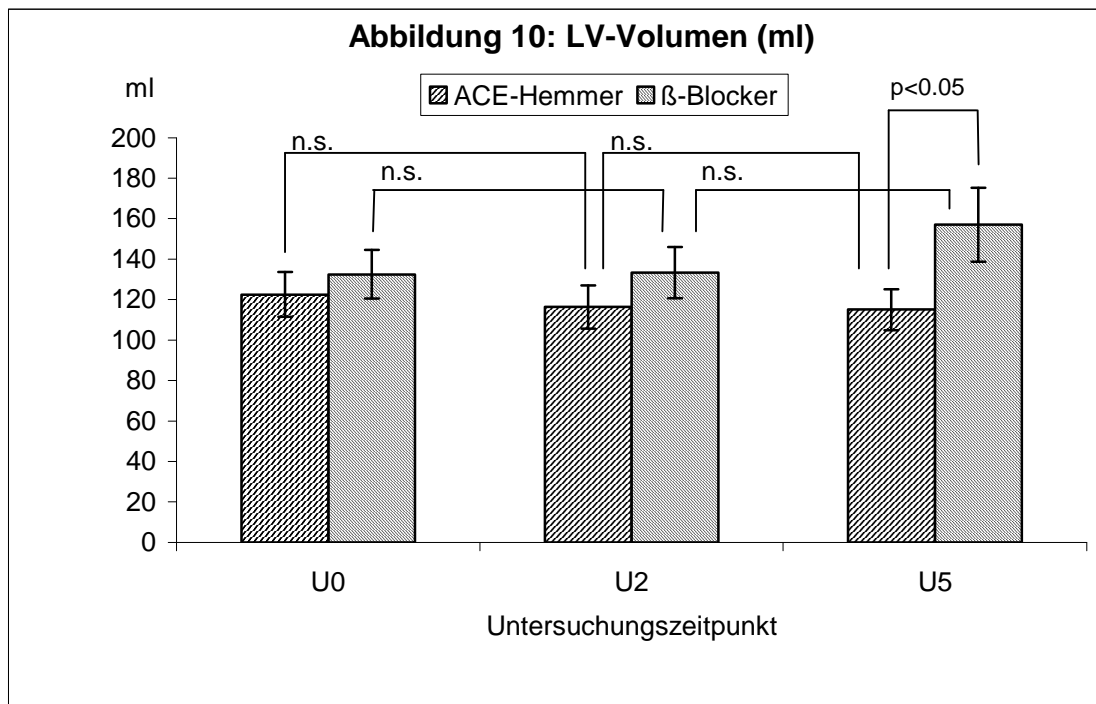
Die LVMI-Abnahme von U0 und U2 ($-14 \pm 8 \text{g}/\text{m}^2$ in der ACEI und $-10 \pm 10 \text{g}/\text{m}^2$ in der BBLOC), und die LVMI-Zunahme von U2 zu U5 ($9 \pm 7 \text{g}/\text{m}^2$ zu $14 \pm 7 \text{g}/\text{m}^2$) war nicht signifikant unterschiedlich zwischen der ACEI und der BBLOC ($p=0.74$ bzw. $p=0.60$). Jedoch war die LVMI-Abnahme nur in der ACEI von U0 bis U2 signifikant ($p=0.05$). Von U0 bis U5 zeigte sich in der durchschnittlichen Differenz der LVMI in der ACEI eine Abnahme um $4,5 \pm 7 \text{g}/\text{m}^2$, die einer Zunahme in der BBLOC um $0,8 \pm 7 \text{g}/\text{m}^2$ gegenüberstand ($p=0.73$).



4.2.1.2 weitere morphologische Herzparameter

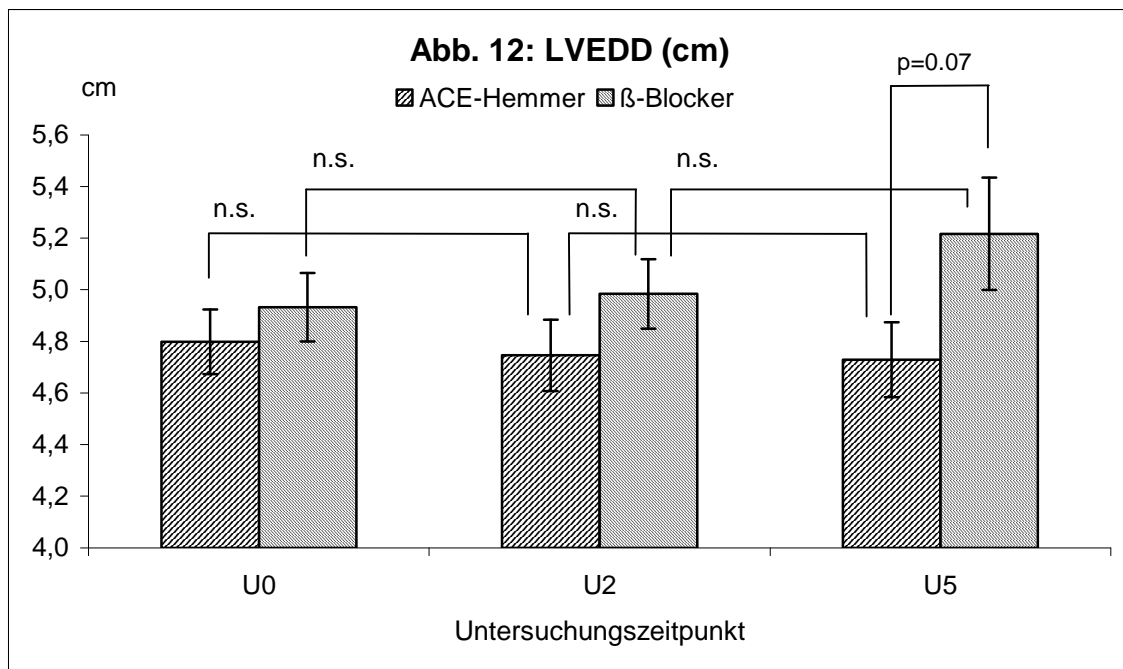
Bei Einschluss in die Studie war kein signifikanter Unterschied des linksventrikulären Volumens (LVVOL in ml) und des linksventrikulären Volumenindizes (LVVOLI in ml/m²) zwischen den Gruppen. Das LVVOL und der LVVOLI nahmen in der ACEI von anfangs 123 ±11ml auf 116 ±11ml zu U2 (n.s.) und auf 115 ±10ml zu U5 (n.s.) bzw. 69 ±6ml/m² auf 63 ±5ml/m² (n.s.) und zuletzt auf 62 ±5ml/m² (n.s.) ab. Im Gegensatz zur ACEI stieg das LVVOL in der BBLOC von 133 ±12ml zu U0 und 133 ±13ml zu U2 (n.s.) bis U5 auf 157 ±18ml (n.s.). Ein signifikanter Unterschied zwischen BBLOC und ACEI bestand im LVVOL zu U5 (p<0.05).

Der LVVOLI sank in der BBLOC von 72 ±6 ml/m² (U0) auf 68 ±6 ml/m² (U2; n.s.) und stieg dann auf 81 ±8 ml/m² (U5, n.s.). Zu U5 zeigte sich ein höherer LVVOLI in der BBLOC im Vergleich zur ACEI (p<0.05).

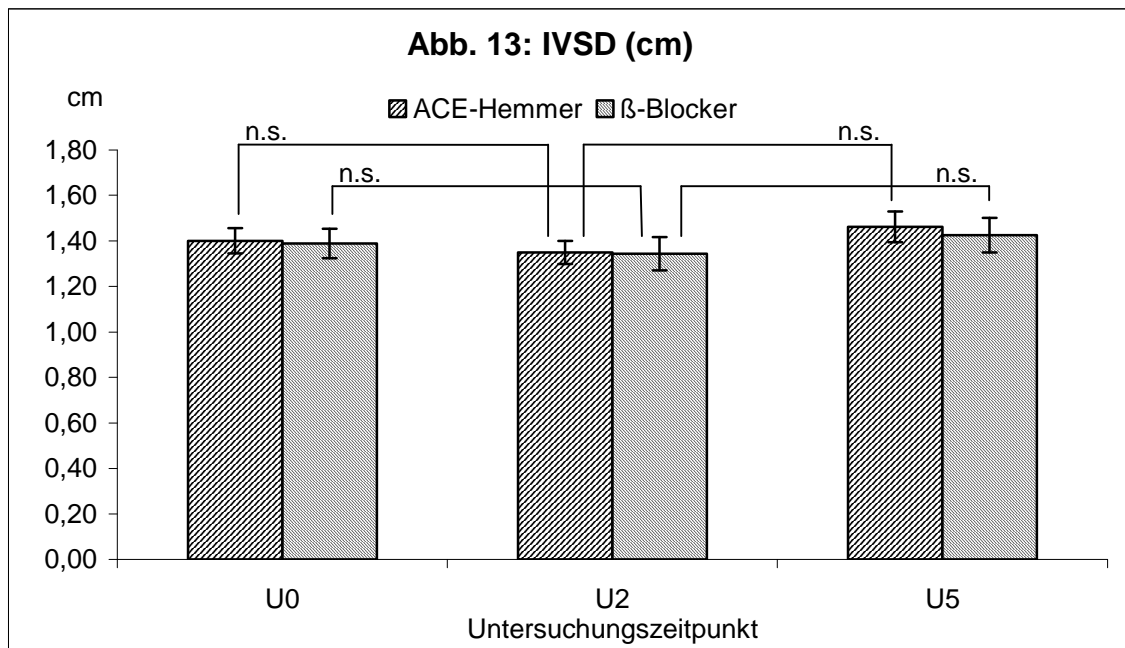


Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD in cm) nahm in der

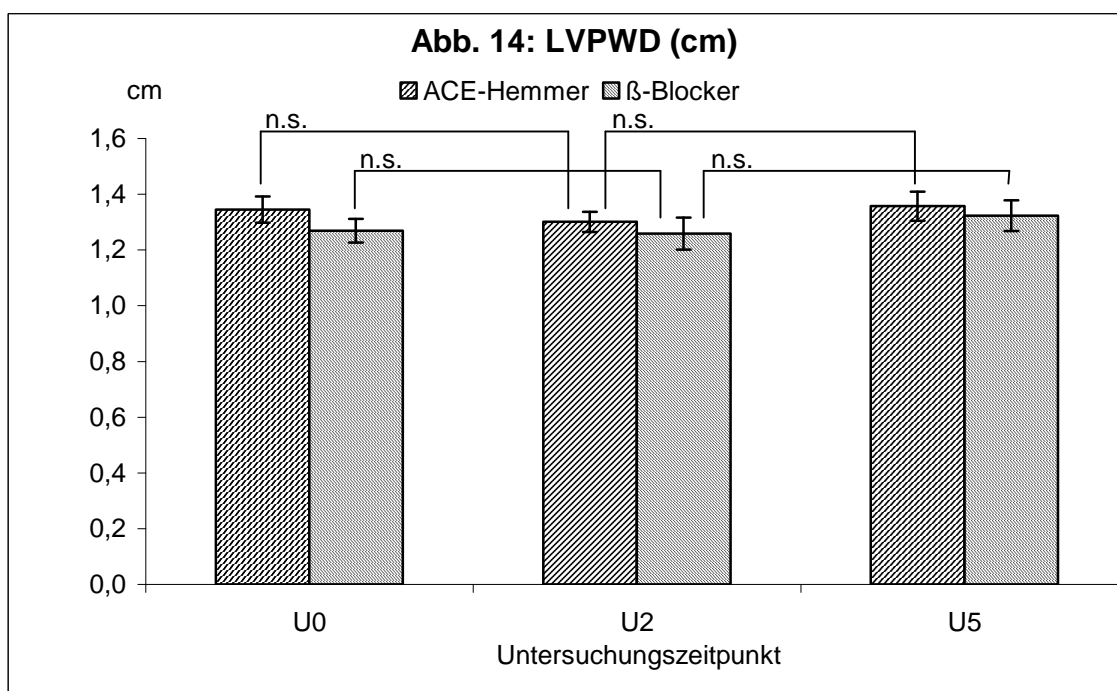
ACEI kontinuierlich über die Zeit ab (von $4,80 \pm 0,1\text{cm}$ (U0) auf $4,75 \pm 0,1\text{cm}$ (U2; n.s.) und auf $4,7 \pm 0,1\text{cm}$ (U5; n.s.)), während LVEDD in der BBLOC kontinuierlich zunahm [von $4,93 \pm 0,1\text{cm}$ (U0) $4,98 \pm 0,1\text{cm}$ (U2; n.s.) auf $5,22 \pm 0,2\text{cm}$ (U5; n.s.)]. Zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied, wobei zu U5 der LVEDD in der BBLOC im Trend größer war als in der ACEI ($p=0.07$).



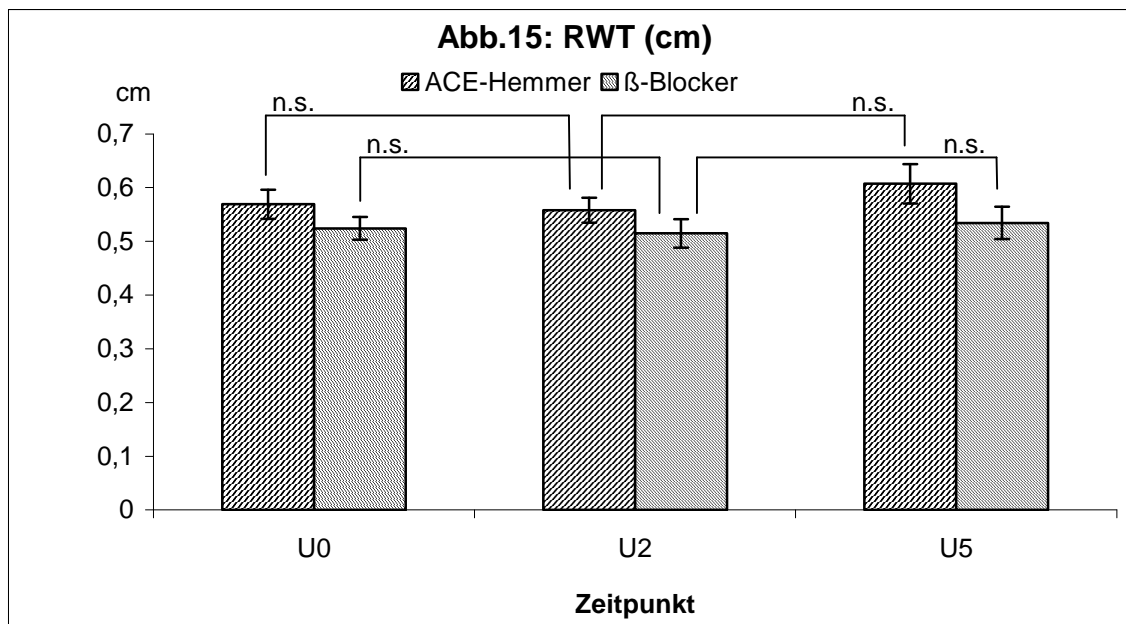
Die interventrikuläre Septumdicke (IVSD in cm) war zu U0 vergleichbar in beiden Gruppen ($1,40 \pm 0,05\text{cm}$ in der ACEI und $1,39 \pm 0,06\text{cm}$ in der BBLOC, n.s.). Bis zur U2 sank sie auf $1,35 \pm 0,05\text{cm}$ in der ACEI (n.s.) bzw. auf $1,34 \pm 0,07\text{cm}$ in der BBLOC (n.s.) und stieg dann bis U5 in der ACEI auf $1,46 \pm 0,07\text{cm}$ (n.s.), in der BBLOC auf $1,43 \pm 0,08\text{cm}$ (n.s.). Zwischen den beiden Gruppen bestand zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied.



Die linksventrikuläre Hinterwanddicke (LVPWD in cm) lag in der ACEI zu Beginn der Studie bei $1,34 \pm 0,05\text{cm}$ und in der BBLOC bei $1,27 \pm 0,04\text{cm}$ (n.s.). In beiden Gruppen nahm die LVPWD bis U2 ab [$1,30 \pm 0,04\text{cm}$ in der ACEI (n.s.) und $1,26 \pm 0,06\text{cm}$ in der BBLOC(n.s.)]. Von U2 bis U5 nahm die LVPWD in beiden Gruppen gleichermaßen zu [auf $1,36 \pm 0,05\text{cm}$ in der ACEI (n.s.) und $1,32 \pm 0,06\text{cm}$ in der BBLOC (n.s.)]. Zwischen den beiden Gruppen bestand zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied.

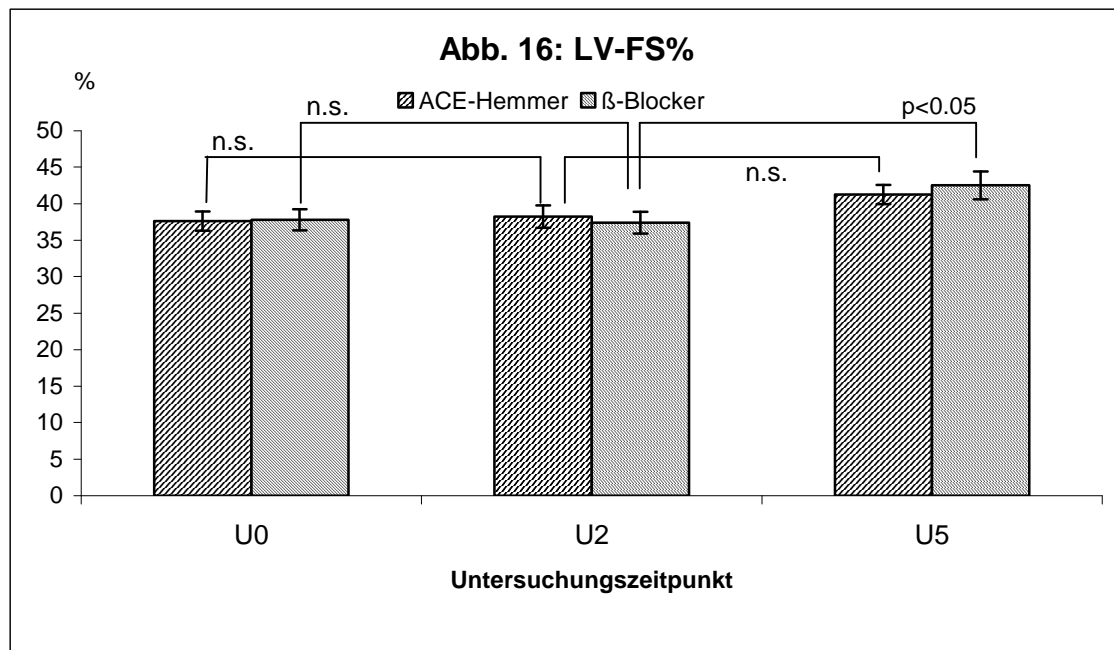


Die durchschnittliche relative Wanddicke (RWT in cm) war bei U0 $0,57 \pm 0,03$ cm in der ACEI und $0,52 \pm 0,02$ cm in der BBLOC (n.s.). Zu U2 nahm sie auf $0,56 \pm 0,02$ cm in der ACEI und auf $0,51 \pm 0,03$ cm in der BBLOC ab (n.s.). Zu U5 nahm die RWT auf $0,61 \pm 0,04$ cm in der ACEI und auf $0,53 \pm 0,03$ cm in der BBLOC (n.s.) zu. Es bestand zwischen der ACEI und der BBLOC zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied.



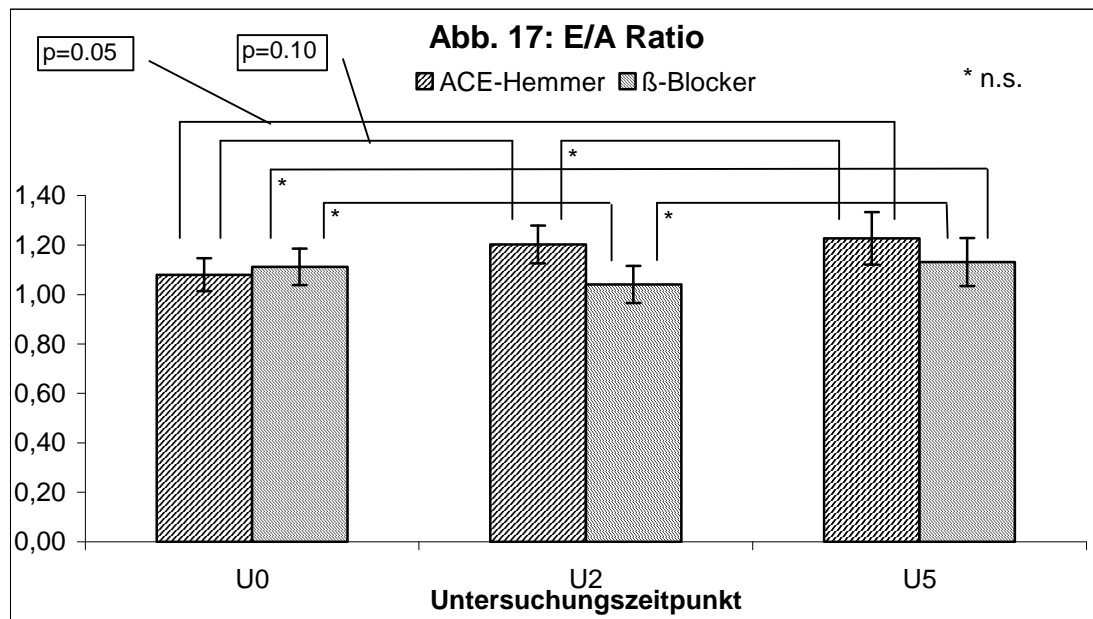
4.2.2 funktionelle Herzveränderungen

Die prozentuale systolische linksventrikuläre Durchmesserverkürzung (left ventricular fraction - shortening = LVFS in %) unterschied sich zu Beginn mit $37,6 \pm 1,3\%$ in der ACEI und $37,8 \pm 1,5\%$ in der BBLOC nicht. In der ACEI stieg das LV-FS kontinuierlich auf $38,2 \pm 1,5\%$ zu U2 (n.s.), danach auf $41,2 \pm 1,3\%$ zu U5 (n.s.). In der BBLOC blieb das LV-FS unverändert bis U2 ($37,4 \pm 1,5\%$; n.s.), und verbesserte sich signifikant auf $42,5 \pm 1,9\%$ zu U5 ($p < 0,05$).



Die E/A Ratio (E/A) betrug in der ACEI zu Beginn der Studie $1,08 \pm 0,07$ (U0), stieg dann in den ersten zwei Jahren auf $1,20 \pm 0,08$ (U2, $p=0.10$) und in den folgenden drei Jahren auf $1,23 \pm 0,10$ (U5; $p=0.40$). Von U0 zu U5 zeigt sich eine signifikante Zunahme der E/A in der ACEI ($p=0.05$). Im Unterschied zur ACEI nahm E/A in der BBLOC von U0 zu U2 ab ($1,11 \pm 0,07$; $1,04 \pm 0,07$; n.s.) und erreichte mit $1,13 \pm 0,10$ (U5) bei Studienende wieder den Ausgangswert von U0 (n.s.).

In den berechneten Differenzen der E/A von U0 zu U5 zeigte sich eine Zunahme in der ACEI ($\Delta E/A$ $0,12 \pm 0,06$), die einer Abnahme in der BBLOC gegenüberstand ($\Delta E/A$ $-0.03 \pm 0,10$; $p=0.05$).



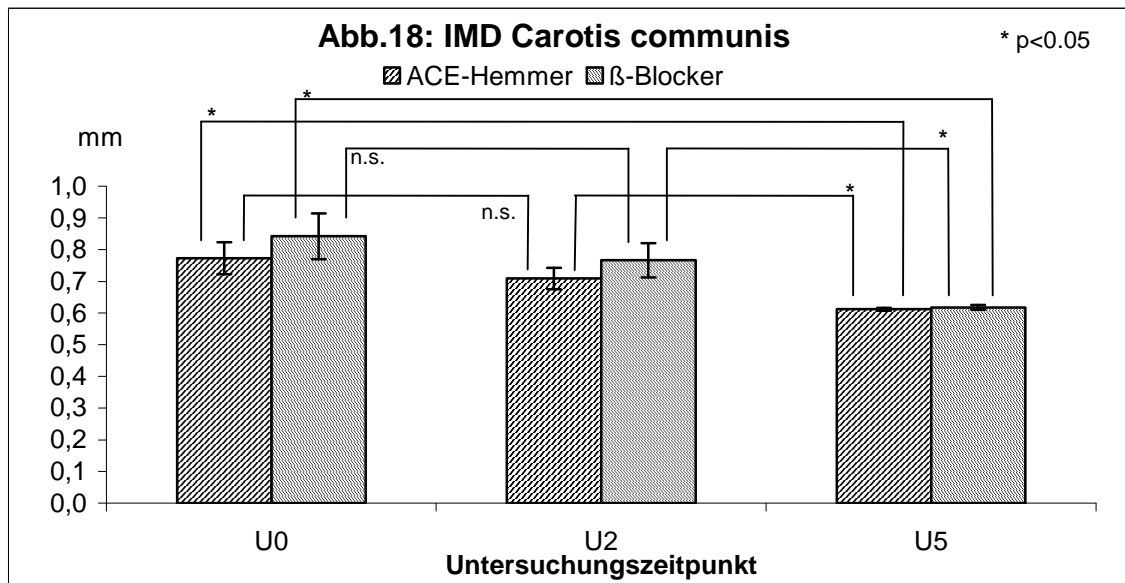
4.2.3 Intima Media Dicke der Arteria Carotis

Die Intima-Media-Dicke (IMD) der Arteria Carotis communis (IMD-CC) war zu Beginn der Studie (U0) in der ACEI $0,77 \pm 0,05\text{mm}$ und $0,84 \pm 0,07\text{mm}$ in der BBLOC (n.s.).

In der ACEI nahm die IMD-CC auf $0,71 \pm 0,03\text{mm}$ (U2, n.s.) und gegen Studienende signifikant auf $0,61 \pm 0,00\text{mm}$ (U5; $p < 0,05$) ab. Auch die Abnahme von U0 zu U5 war in der ACEI signifikant ($p < 0,05$). In der BBLOC nahm die IMD-CC auf $0,77 \pm 0,05\text{mm}$ (U2; n.s.) und gegen Ende der Studie auf $0,62 \pm 0,01\text{mm}$ (U5; $p < 0,05$) signifikant ab. Die Abnahme von U0 zu U5 war in der BBLOC ebenfalls signifikant ($p < 0,05$).

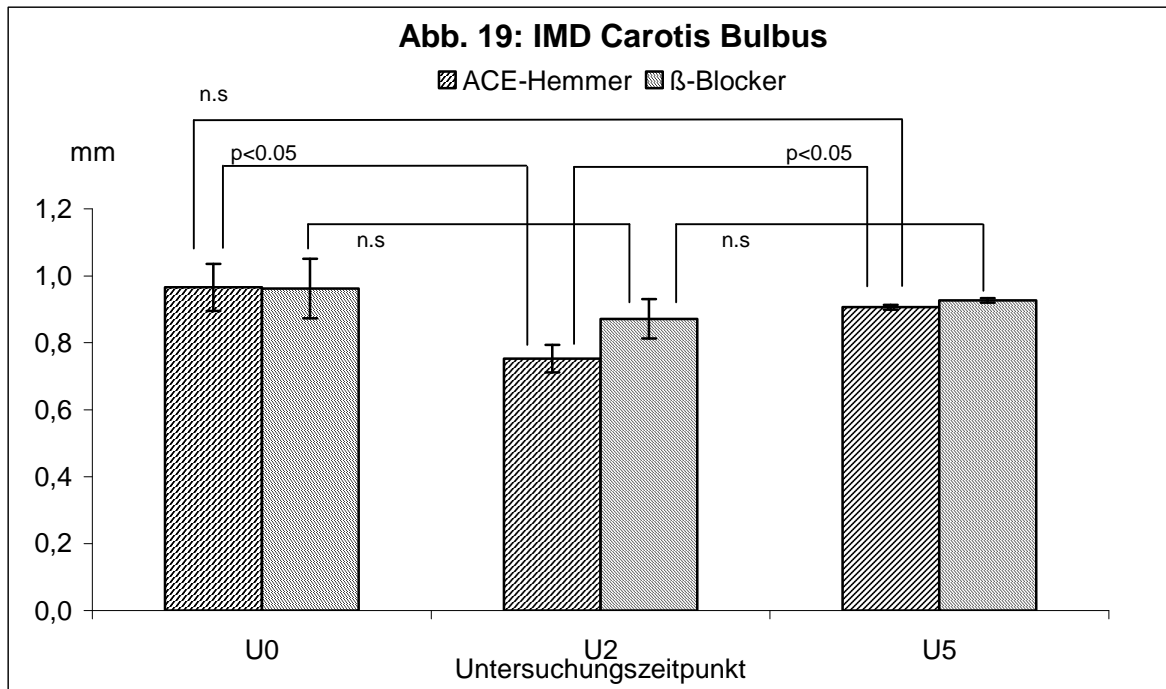
Zwischen den beiden Gruppen bestand zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied (U0: $p = 0,43$; U2: $p = 0,36$; U5: $p = 0,50$).

Die Abnahme der IMD-CC ($\Delta\text{IMD-CC}$) von U0 zu U2 ($0,02 \pm 0,03\text{mm}$ in der ACEI und $0,02 \pm 0,02\text{mm}$ in der BBLOC; $p = 0,88$), von U2 zu U5 ($0,10 \pm 0,04\text{mm}$ in der ACEI und $0,12 \pm 0,04\text{mm}$ in der BBLOC; $p = 0,73$) sowie von U0 zu U5 ($0,11 \pm 0,04\text{mm}$ in der ACEI und $0,23 \pm 0,10\text{mm}$ in der BBLOC; $p = 0,25$) unterschied sich nicht signifikant zwischen der ACEI und der BBLOC.

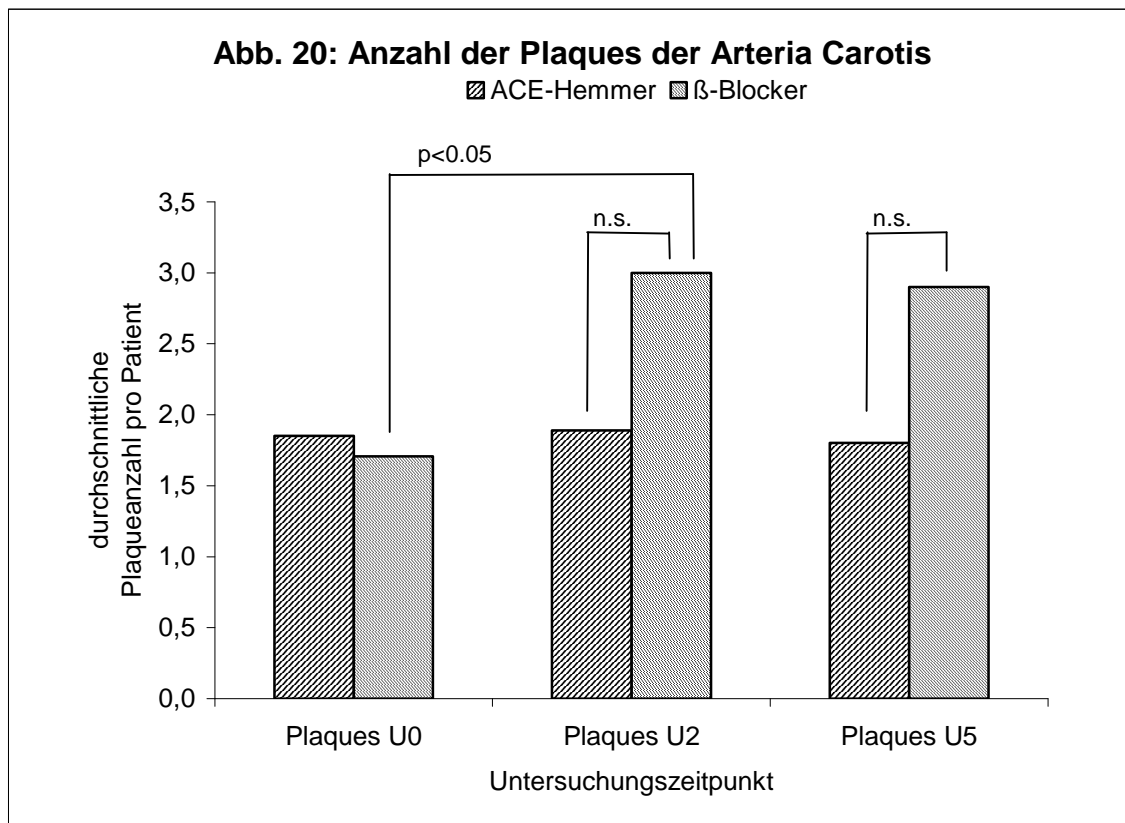


Zu Studienbeginn (U0) lag die IMD des Carotisbulbus (IMD-BB) bei $0,97 \pm 0,07\text{mm}$ in der ACEI und bei $0,96 \pm 0,03\text{mm}$ in der BBLOC ($p=0,97$). Zu U2 nahm die IMD-BB in beiden Gruppen ab (ACEI: $0,75 \pm 0,04\text{mm}$, BBLOC: $0,87 \pm 0,06\text{mm}$). In der ACEI war der Rückgang statistisch signifikant ($p=0,04$ in der ACEI; $p=0,38$ in der BBLOC). Zu U5 nahm die IMD-BB in beiden Gruppen zu (ACEI: $0,91 \pm 0,01\text{mm}$, BBLOC: $0,93 \pm 0,01\text{mm}$). In der ACEI war die Zunahme statistisch signifikant ($p=0,01$ in der ACEI; $p=0,18$ in der BBLOC). Zu U5 war die IMD-BB im Vergleich zu U0 kleiner, jedoch ohne statistische Signifikanz (ACEI: $p=0,92$; BBLOC: $p=0,42$)

Im Vergleich zur BBLOC zeigte sich in der ACEI ein Trend zu einer geringeren IMD-BB (zu U0 $p=0,97$, zu U2 $p=0,12$, zu U5 $p=0,06$). Die IMD-BB-Veränderungen ($\Delta\text{IMD-BB}$) von U0 bis U2, U2 bis U5 sowie U0 bis U5 waren im Vergleich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant verschieden.



Bei Studienbeginn (U0) gab es in der ACEI durchschnittlich $1,9 \pm 0,3$ Plaques der Gefäßwände der Arteria Carotis pro Patient und $1,7 \pm 0,5$ in der BBLOC (n.s.). In der ACEI waren es zu U2 $1,9 \pm 0,3$ (U0 zu U2 n.s.) und gegen Studienende (U5) $1,8 \pm 0,5$ (U2 zu U5 n.s.). In der BBLOC zeigte sich eine signifikante Zunahme der Plaqueanzahl zu U2 ($3,0 \pm 0,6$; $p=0,03$). Danach traten bis U5 ($2,9 \pm 0,7$) keine signifikanten Änderungen auf. Trotz der deutlichen Unterschiede der Plaqueanzahl zu U2 und U5 zwischen der ACEI und der BBLOC verfehlten diese das Signifikanzniveau (zu U2 $p=0,11$, zu U5 $p=0,18$).



4.3 hämodynamische Messergebnisse

Wie bereits unter 3.1 erwähnt führten wir ein Jahr (=U1), zwei (=U2), vier (=U4) und fünf (=U5) Jahre nach der Aufnahme in die Studie eine Nachfolgeuntersuchung und nur zu U2 sowie zu U5 zusätzlich Ultraschalluntersuchungen des Herzens und der Carotisarterien durch.

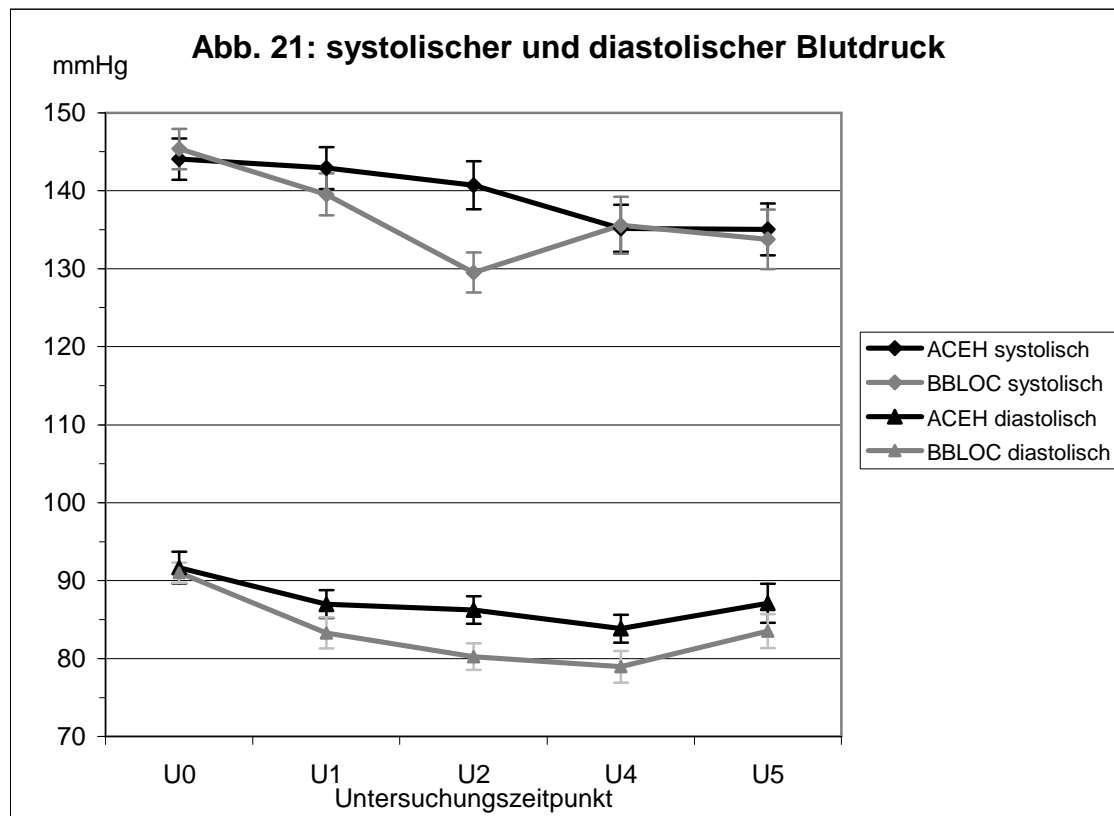
Der systolische Blutdruck war zu Beginn der Studie (U0) nicht signifikant unterschiedlich zwischen der ACEI (144 ± 3 mmHg) und der BBLOC (145 ± 3 mmHg). Der systolische Blutdruck sank in beiden Gruppen von U0 nach U1, ohne statistische Signifikanz zu erreichen (ACEI 143 ± 3 mmHg; BBLOC 140 ± 2 mmHg). Zu U2 nahm der systolische Blutdruck weiter ab (ACEI 141 ± 3 mmHg ($p=0,40$); BBLOC 130 ± 3 mmHg), in der BBLOC war die Abnahme statistisch hoch signifikant ($p<0.01$).

Zu U4 zeigte sich in der ACEI eine weitere Abnahme des systolischen Blutdruckes (135 ± 3 mmHg (n.s.)), in der BBLOC eine Zunahme (136 ± 4 mmHg (n.s.)). Gegen Studienende (U5) war der systolische Blutdruck in der ACEI (135 ± 3 mmHg) verglichen mit der BBLOC (134 ± 4 mmHg) nicht signifikant unterschiedlich. Betrachtet man den gesamten Verlauf, so war die Abnahme von U0 zu U5 innerhalb beider Gruppen signifikant (ACEI $p=0.04$; BBLOC $p=0.04$).

Außer zu U2 ($p=0.01$) bestand zu den anderen Untersuchungszeitpunkten (U0, U1, U4 und U5) kein signifikanter Unterschied zwischen der ACEI und der BBLOC.

Der diastolische Blutdruck war zu Beginn der Studie (U0) nicht signifikant unterschiedlich zwischen der ACEI (92 ± 2 mmHg) und der BBLOC (91 ± 1 mmHg). Der diastolische Blutdruck sank in beiden Gruppen von U0 nach U1, ohne statistische Signifikanz zu erreichen (ACEI 87 ± 2 mmHg; BBLOC 83 ± 2 mmHg). Zu U2 nahm der diastolische Blutdruck weiter ab (ACEI 86 ± 2 mmHg ($p=0.49$); BBLOC 80 ± 2 mmHg ($p=0.10$)). Zu U4 zeigte sich in der eine weitere Abnahme des diastolischen Blutdruckes (ACEI 84 ± 2 mmHg (n.s.); BBLOC 79 ± 2 mmHg (n.s.)). Gegen Studienende (U5) stieg der diastolische Blutdruck in der ACEI auf 87 ± 2 mmHg (n.s.) und in der BBLOC auf 84 ± 2 mmHg (n.s.). Betrachtet man den gesamten Verlauf, so war die Abnahme von U0 zu U4 in beiden Gruppen hoch signifikant (ACEI $p=0.01$; BBLOC $p<0.01$), wohingegen der Verlauf von U0 bis U5 nur in der BBLOC statistische Signifikanz erlangte (ACEI $p=0.12$; BBLOC $p=0.02$).

Außer zu U2 ($p=0.02$) bestand zu den anderen Untersuchungszeitpunkten (U0, U1, U4 und U5) kein signifikanter Unterschied zwischen der ACEI und der BBLOC in der Blutdrucksenkung.

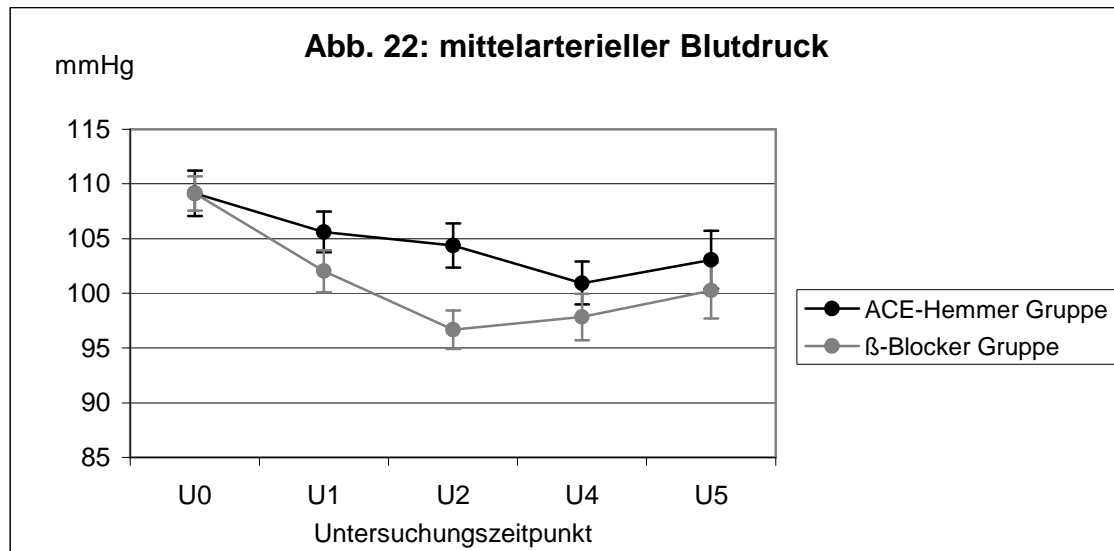


Der aus den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten errechnete mittelarterielle Blutdruck (MAD) (siehe Kapitel 3.2.1.2) lag zu Beginn der Studie (U0) nicht signifikant unterschiedlich zwischen der ACEI (109 ± 2 mmHg) und der BBLOC (109 ± 2 mmHg). Der MAD sank in der ACEI kontinuierlich bis U4 (U1: 106 ± 2 mmHg (n.s.); U2: 104 ± 2 mmHg (n.s.); U4: 101 ± 2 mmHg (n.s.)), gegen Studienende stieg der MAD auf 103 ± 3 mmHg (n.s.). In der BBLOC nahm der MAD signifikant während U1 (102 ± 2 mmHg ($p=0.02$)) sowie U2 (97 ± 2 mmHg ($p=0.01$)) ab. Zu U3 (98 ± 2 mmHg (n.s.)) und gegen Studienende (100 ± 3 mmHg (n.s.)) stieg der MAD in der BBLOC an.

Betrachtet man den gesamten Verlauf des MAD, so war die Abnahme von U0 zu U4 in beiden Gruppen hoch signifikant (ACEI $p=0.01$; BBLOC $p<0.01$). Die Abnahme des MAD von U0 bis U5 war in der BBLOC statistisch hoch signifikant ($p<0.01$). In der ACEI zeigte sich von U0 bis U5 ein Trend zur Abnahme des MAD ($p=0.06$).

Außer zu U2 ($p=0.01$) bestand zu den anderen Untersuchungszeitpunkten (U0,

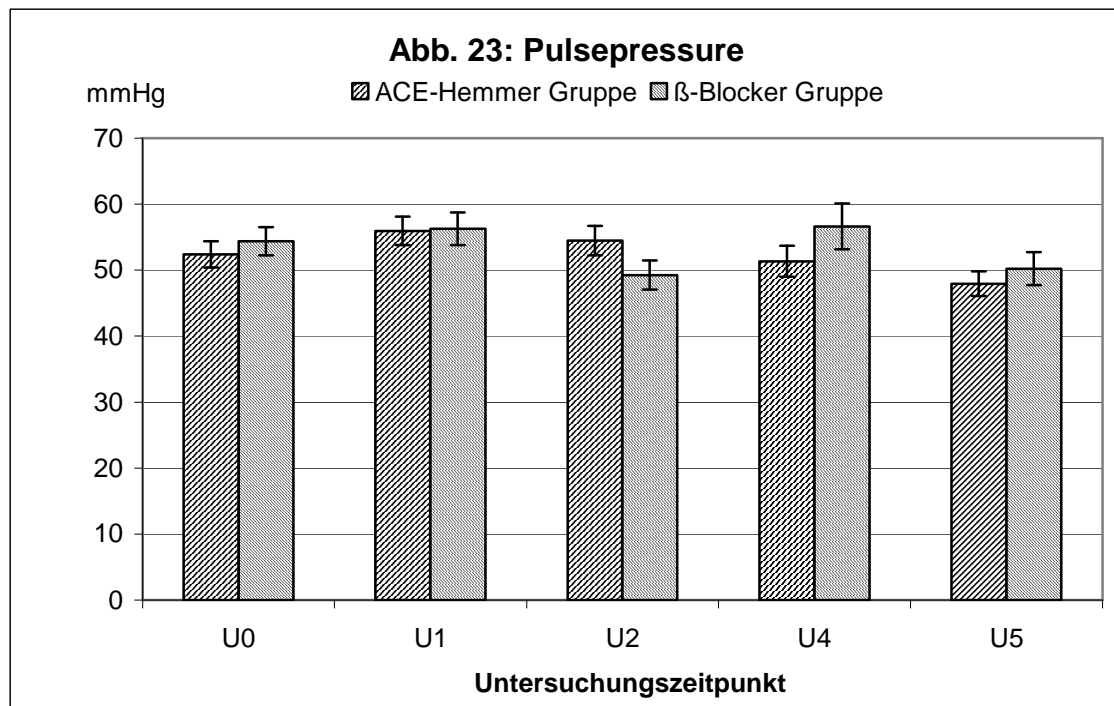
U1, U4 und U5) kein signifikanter Unterschied zwischen der ACEI und der BBLOC.



Zu Studienbeginn (U0) betrug der Pulsepressure (PP) 52 ± 2 mmHg in der ACEI und 54 ± 2 mmHg in der BBLOC (n.s.). In der ACEI zeigte sich im Studienverlauf keine signifikante Änderung des PP (U1 56 ± 2 mmHg, U2 54 ± 2 mmHg; U4 51 ± 2 mmHg; U5 48 ± 2 mmHg). In der BBLOC zeigte sich nach dem Anstieg zu U1 (56 ± 2 mmHg; n.s.) eine statistisch hoch signifikante Abnahme zu U2 (49 ± 2 mmHg, $p < 0.01$). Gegen U4 nahm der PP wieder zu (57 ± 2 mmHg; n.s.) und gegen U5 wieder ab (50 ± 2 mmHg; n.s.).

Betrachtet man den gesamten Verlauf des PP, so zeigte sich von U0 bis U5 keine signifikante Änderung in den beiden Untersuchungsgruppen (ACEI: $p = 0.16$; BBLOC: $p = 0.63$).

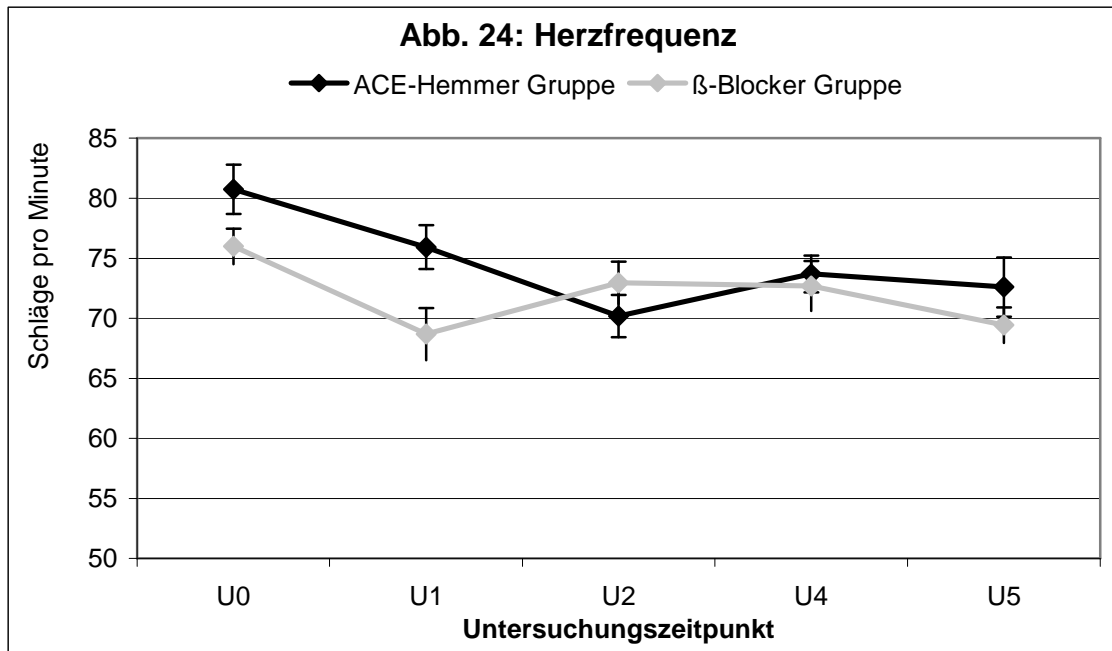
Zu U2 zeigte sich zwischen den beiden Gruppen ein Trend zu einem niedrigeren PP in der BBLOC ($p = 0.10$). Zu den anderen Untersuchungszeitpunkten (U0, U1, U4 und U5) war kein signifikanter Unterschied zwischen der ACEI und der BBLOC.



Die Herzfrequenz (pro Minute) war bei Studienbeginn (U0) in beiden Gruppen vergleichbar (ACEI $81 \pm 2/\text{min}$; BBLOC $76 \pm 1/\text{min}$; n.s.). In der ACEI lag die Herzfrequenz zu U1 bei $76 \pm 2/\text{min}$ (n.s.), zu U2 nahm sie weiter ab ($70 \pm 2/\text{min}$) und dieser Rückgang erreichte statistische Signifikanz ($p=0.03$). Zu U4 ($74 \pm 2/\text{min}$; n.s.) nahm die Herzfrequenz in der ACEI zu, gegen Studienende wieder ab (U5: $73 \pm 2/\text{min}$; n.s.). In der BBLOC nahm die Herzfrequenz zu U1 ($69 \pm 2/\text{min}$) hoch signifikant ab ($p<0.01$). Danach nahm die Herzfrequenz in der BBLOC wieder zu (U2: $73 \pm 2/\text{min}$ (n.s.); U4: $73 \pm 2/\text{min}$ (n.s.)) und gegen Studienende wieder ab (U5: $69 \pm 2/\text{min}$ (n.s.)).

Betrachtet man den Verlauf von Studienbeginn (U0) zum Studienende (U5), so zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante Abnahme der Herzfrequenz (ACEI: $p=0.03$; BBLOC: $p=0.04$).

Im Vergleich zur ACEI zeigte sich in der BBLOC zu U1 eine niedrigere Herzfrequenz ($p=0.01$). Zu den anderen Untersuchungszeitpunkten (U0, U2, U4 und U5) errechneten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

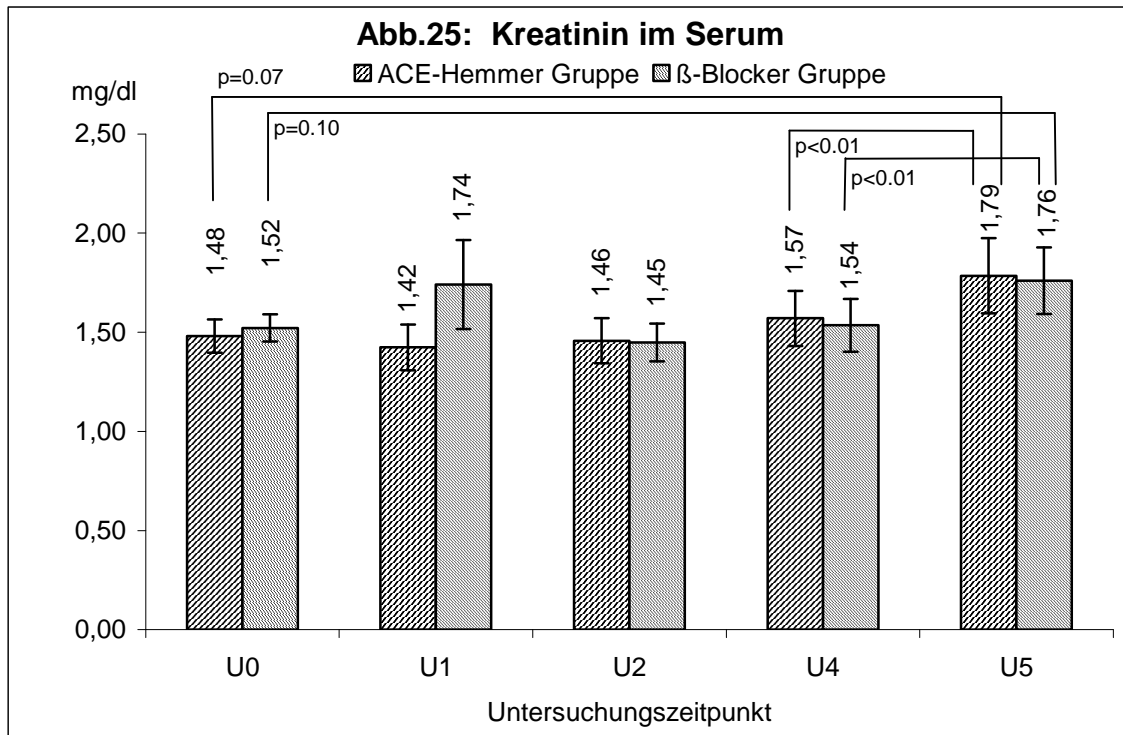


4.4 biochemische Ergebnisse

4.4.1 Serumkreatinin

Der Serumkreatininspiegel war bei Studienbeginn (U0) in beiden Gruppen vergleichbar ($p=0.70$) und bis U4 konstant. Von U4 zu U5 zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante Zunahme ($p<0.01$).

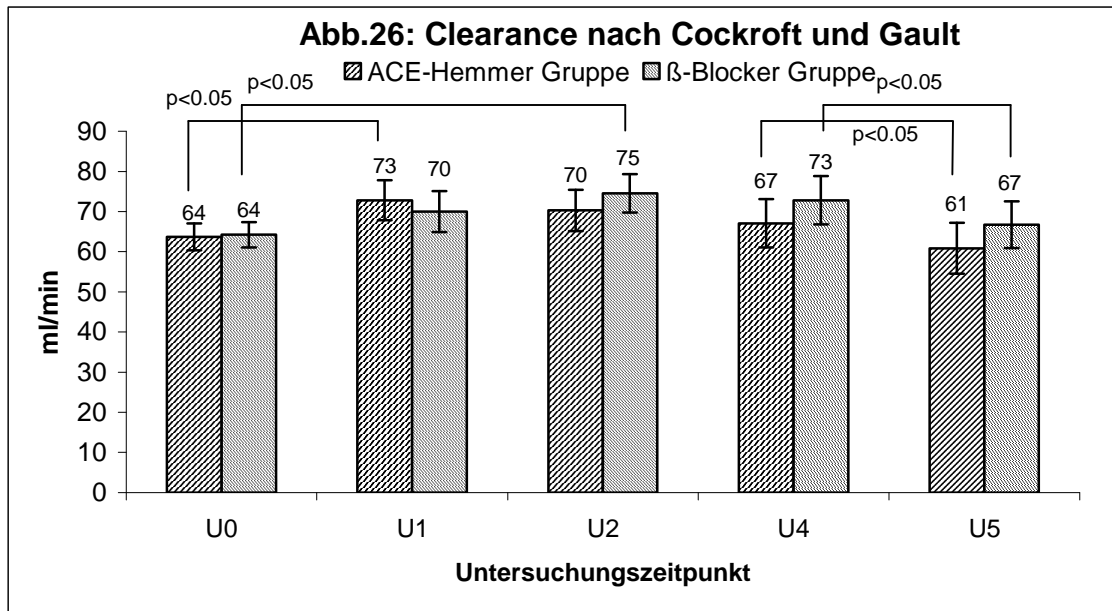
Von U0 zu U5 war in der ACEI ($p=0.07$) und in der BBLOC ($p=0.10$) signifikanter Serumkreatininanstieg zu verzeichnen. Zwischen den beiden Gruppen differierte der Kreatininspiegel außer zu U1 (nicht signifikant) kaum.



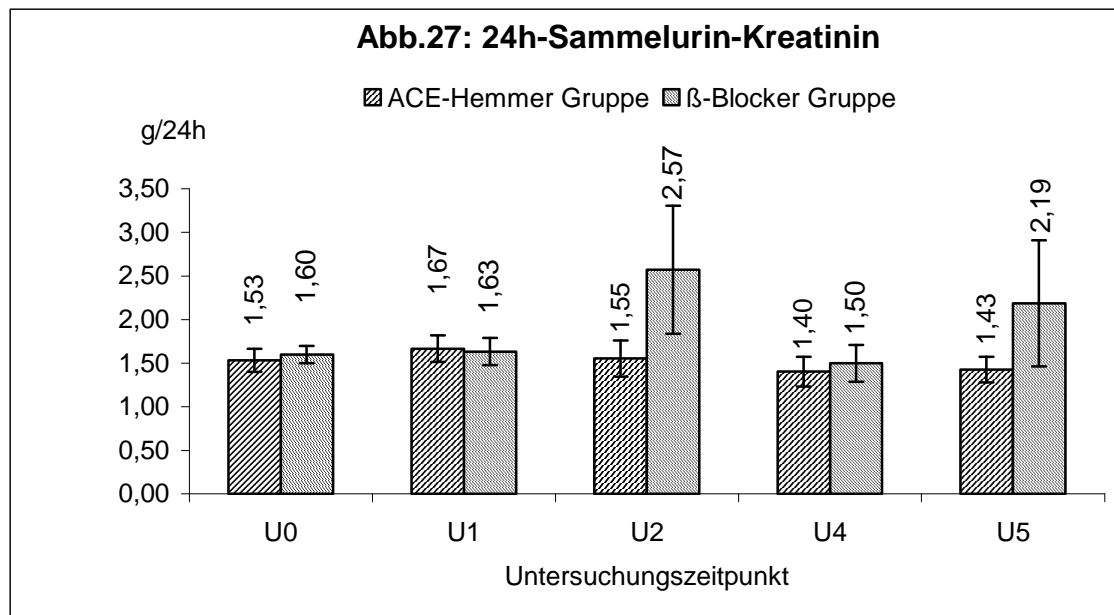
Die nach Cockcroft und Gault errechnete Kreatinin- Clearance stieg in der ACEI bis U1 signifikant an ($p<0.05$), und fiel danach konstant bis U5 ab (signifikant von U4 bis U5, $p<0.05$). In der BBLOC stieg die Clearance von U0 bis U2 ($p<0.05$), und sank dann bis U5 wieder (signifikant von U4 bis U5, $p<0.05$). Für den gesamten Verlauf von U0 bis U5 zeigte sich kein signifikanter Trend in den

beiden Untersuchungsgruppen (ACEI: $p=0.40$; BBLOC: $p=0.90$).

Auch zwischen den beiden Gruppen zeigte sich zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied.



Der im 24 Stunden- Sammelurin gemessene Kreatininwert fiel in der ACEI über den Gesamtverlauf (U0 bis U5), während er in der BBLOC anstieg, ohne dass sich zu irgendeinem Untersuchungszeitpunkt in einer der beiden Gruppen statistische Signifikanz zeigte. Die zum Teil auffälligen Abweichungen zwischen den Untersuchungsgruppen zu U2 und U5 sind durch einige Ausreißer bedingt, was sich auch im Standardfehler niederschlägt. Es bestanden zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen der ACEI und der BBLOC.



Der Harnstoffspiegel zeigte in beiden Gruppen eine Zunahme über den Gesamtverlauf (U0 bis U5) und erreichte zu U5 in beiden Gruppen den höchsten Wert. Statistische Signifikanzen errechneten sich für die Zunahme jedoch zu keinem Untersuchungszeitpunkt. Des Weiteren zeigte sich auch zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Der Harnsäurespiegel stieg in der ACEI im Verlauf der Studie an, ohne dass sich eine statistisch signifikante Zunahme zeigte. Im Gegensatz dazu sank der Harnsäurespiegel in der BBLOC ab U1 (n.s.). Zu U5 lag der Harnsäurespiegel dann signifikant unter dem der ACEI ($p < 0.05$), zu den anderen Untersuchungszeitpunkten (U0 bis U4) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 1

Untersuchungszeitpunkt	ACEI		BBLOC		p
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
U0	29	1,6	34	2,3	n.s.
U1	34	3,3	38	3,9	n.s.
U2	29	2,9	32	2,1	n.s.
U4	32	2,9	33	2,2	n.s.
U5	35	3,4	40	4,3	n.s.

Untersuchungszeitpunkt	ACEI		BBLOC		p
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
U0	6,4	0,3	6,4	0,3	n.s.
U1	7,2	0,3	6,8	0,3	n.s.
U2	6,6	0,3	6,8	0,3	n.s.
U4	7,2	0,5	6,4	0,3	n.s.
U5	7,1	0,4	5,9	0,4	<0.05

4.4.2 Proteinurie

Die Proteinurie nahm in beiden Gruppen im Verlauf der Studie (U0 bis U5) zu. Jedoch war die Zunahme zu keinem Untersuchungszeitpunkt in einer der beiden Gruppen signifikant. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikant.

Die Eiweißausscheidung im 24 Stunden- Sammelurin ging initial zurück (in der ACEI bis U1, in der BBLOC bis U2; jeweils n.s.). Bis zu U5 nahm die Proteinurie wieder zu und war zu U5 am höchsten. Es errechneten sich dabei im Verlauf in den beiden Gruppen keine statistischen Signifikanzen. Auch die Unterschiede zwischen der ACEI und der BBLOC waren zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikant.

Bei der Albuminurie zeigte die ACEI zu U1 einen Rückgang, dann einen steten Anstieg bis U5. In der BBLOC gab es insgesamt eine Zunahme der Albuminurie. Die Zu- bzw. Abnahme der Albuminurie war weder in der ACEI

noch in der BBLOC signifikant.

Die Ausscheidung von alpha- Mikroglobulin im Urin nahm in beiden Gruppen von U0 bis U2 signifikant ab ($p < 0.05$). In der ACEI war der Rückgang noch bis U4 signifikant ($p < 0.01$), während in der BBLOC die Ausscheidung zunahm (n.s.). Zu U5 schieden die Patienten in beiden Gruppen wieder mehr alpha- Mikroglobulin aus, so dass sich von U0 zu U5 keine Signifikanz ergab. Bei der BBLOC nahm der Wert fast den Ausgangswert zu Studienbeginn an. In der ACEI blieb er hingegen 19 mg/l unter dem Ausgangswert (n.s.). Es ergab sich zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 2

Proteinurie in mg/dl	ACEI		BBLOC		p
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
Untersuchungszeitpunkt					
U0	35	13	25	4	n.s.
U1	34	10	42	16	n.s.
U2	42	18	23	5	n.s.
U4	59	24	23	5	n.s.
U5	52	16	57	22	n.s.

Sammelurin-Eiweiß in g/24h	ACEI		BBLOC		p
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
Untersuchungszeitpunkt					
U0	0,47	0,08	0,48	0,06	n.s.
U1	0,36	0,04	0,46	0,17	n.s.
U2	0,42	0,08	0,30	0,09	n.s.
U4	0,38	0,10	0,48	0,20	n.s.
U5	0,60	0,25	0,96	0,60	n.s.

Albumin in mg/l	ACEI		BBLOC		
Untersuchungszeitpunkt	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	p
U0	40	12	56	18	n.s.
U1	33	8	81	56	n.s.
U2	53	18	51	22	n.s.
U4	68	27	51	29	n.s.
U5	122	62	70	30	n.s.

alpha-Mikroglobulin

im Urin in mg/l	ACEI		BBLOC		
Untersuchungszeitpunkt	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	p
U0	41	9	33	4	n.s.
U1	22	5	21	4	n.s.
U2	19	5	15	3	n.s.
U4	16	5	25	5	n.s.
U5	22	7	32	10	n.s.

4.4.3 Fettstoffwechsel

Der Triglyceridspiegel zeigte in der ACEI einen relativ konstanten Verlauf ohne signifikante Änderungen zu den Untersuchungszeitpunkten U0 bis U5. In der BBLOC nahm der Triglyceridspiegel signifikant von U1 bis U2 ab, zu den anderen Untersuchungszeitpunkten sowie von U0 bis U5 zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede. Es ergaben sich im Triglyceridspiegel zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen der ACEI und der BBLOC.

Der Cholesterinspiegel nahm in beiden Gruppen bis U5 ab, jedoch nicht signifikant. Die BBLOC zeigte niedrigere Werte als die ACEI, wobei es zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede gab.

Der LDL- Spiegel war zu Studienbeginn (U0) nicht signifikant verschieden zwischen der ACEI und der BBLOC und sank in beiden Gruppen bis

Studienende (U5), wobei dieser Rückgang nicht signifikant war.

Der HDL- Spiegel in der ACEI fiel leicht im Verlauf der Studie (n.s.), während er in der BBLOC tendentiell von U0 bis U5 anstieg (p=0.09). Der Anstieg von U1 bis U2 war dabei signifikant (p=0.01). Der HDL- Spiegel lag in der BBLOC zu U4 signifikant über dem HDL- Spiegel der ACEI (p=0.02).

Der Verlauf des Lipoprotein- a- Spiegels war in den beiden Gruppen vergleichbar, wobei der Anstieg von U0 bis U1 in beiden Gruppen signifikant war (p=0.04 in beiden Gruppen). Ansonsten ergaben sich im Studienverlauf keine signifikanten Zu- bzw. Abnahmen, außerdem auch keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 3

Untersuchungszeitpunkt	ACEI		BBLOC		p
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
U0	204	16	183	13	n.s.
U1	219	22	206	18	n.s.
U2	204	25	171	17	n.s.
U4	188	21	156	17	n.s.
U5	202	15	179	20	n.s.

Untersuchungszeitpunkt	ACEI		BBLOC		p
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
U0	260	12	261	8	n.s.
U1	261	9	264	10	n.s.
U2	259	10	248	11	n.s.
U4	250	11	242	11	n.s.
U5	244	11	240	9	n.s.

Untersuchungszeitpunkt	ACEI		BBLOC		p
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
U0	172	14	183	12	n.s.
U1	169	10	163	11	n.s.
U2	158	12	169	13	n.s.
U4	154	18	162	15	n.s.
U5	161	11	166	13	n.s.

Untersuchungszeitpunkt	ACEI		BBLOC		p
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
U0	57	4	53	3	n.s.
U1	58	3	53	3	n.s.
U2	55	4	62	5	n.s.
U4	45	3	62	6	0.02
U5	52	4	61	6	n.s.

Untersuchungszeitpunkt	ACEI		BBLOC		p
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
U0	16	5	27	6	n.s.
U1	24	7	35	8	n.s.
U2	10	2	28	16	n.s.
U4	12	4	27	12	n.s.
U5	26	8	38	15	n.s.

Der Homocystein- Wert ist zu den Untersuchungszeitpunkten nur bei wenigen Patienten (siehe Anzahl (n)) bestimmt worden. In der ACEI fiel der Wert von U0 bis U5 (n.s.), während er in der BBLOC von U0 bis U5 anstieg (n.s.). Zwischen den beiden Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4

Untersuchungszeitpunkt	ACEI			BBLOC			p
	Mittelwert	N	SEM	Mittelwert	n	SEM	
U0	23	8	3,2	15,6	6	0,9	n.s.
U1	x	0	x	x	0	x	x
U2	33,4	1	x	x	0	x	x
U4	25,1	3	5,3	11	2	0,4	n.s.
U5	18,4	16	1,8	21,8	10	3,2	n.s.

n ist die Anzahl der bezüglich Homocystein untersuchten Patienten

4.4.4 Calcium- und Phosphathaushalt

Tabelle 5 zeigt den Verlauf der Calcium-, Phosphat- und Parathormonwerte.

Der Serumcalciumwert zeigte sowohl in der ACEI als auch in der BBLOC über den Studienverlauf keine signifikante Zu- oder Abnahme. Auch zwischen den beiden Gruppen bestanden zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Unterschiede.

Der Spiegel des anorganischen Phosphates stieg in der ACEI kontinuierlich an. Von U0 bis U1 und über den gesamten Verlauf von U0 bis U5 war die Zunahme signifikant ($p < 0.01$). In der BBLOC nahm der Spiegel zwar auch von U0 bis U2 mit initialer Signifikanz ($p < 0.01$) zu, sank dann aber bis U4 (n.s.), um dann wieder bis U5 zuzunehmen (n.s.). Der Gesamtverlauf von U0 bis U5 war in der BBLOC nicht signifikant. Die Unterschiede des Phosphatspiegels zwischen den beiden Gruppen waren zu keinem Zeitpunkt signifikant.

In der ACEI nahm der Parathormonspiegel während der Studie (U0 bis U5) signifikant zu ($p < 0.05$). In der BBLOC nahm der Parathormonspiegel während der Studie von U bis U5 eher ab, ohne dabei statistische Signifikanz zu erreichen. Es errechneten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu den Untersuchungszeitpunkten U0 bis U4. Zu U5 lag der Parathormonspiegel in der ACEI (166 pg/ml) deutlich über dem der BBLOC (91 pg/ml; $p = 0.06$)

Tabelle 5

Calcium in mmol/l	ACEI		BBLOC		p
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
Untersuchungszeitpunkt					
U0	2,48	0,03	2,47	0,03	n.s.
U1	2,51	0,03	2,53	0,03	n.s.
U2	2,50	0,03	2,53	0,05	n.s.
U4	2,43	0,03	2,41	0,03	n.s.
U5	2,42	0,03	2,39	0,04	n.s.

Phosphat in mmol/l	ACEI		BBLOC		
Untersuchungszeitpunkt	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	p
U0	2,34	0,13	2,66	0,11	n.s.
U1	3,04	0,10	3,25	0,13	n.s.
U2	3,17	0,15	3,29	0,16	n.s.
U4	3,27	0,14	3,03	0,15	n.s.
U5	3,39	0,14	3,10	0,19	n.s.

Parathormon in pg/ml	ACEI		BBLOC		
Untersuchungszeitpunkt	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	p
U0	125	24	105	15	n.s.
U1	93	20	91	20	n.s.
U2	97	25	96	22	n.s.
U4	154	36	105	13	n.s.
U5	166	44	91	11	p=0.06

4.4.5 Hämoglobin- und Glucosespiegel

Der Verlauf des Hämoglobins war in beiden Gruppen vergleichbar. Initial gab es von U0 bis U1 einen starken, statistisch signifikanten ($p < 0.01$) Anstieg. Danach sank der Hämoglobinspiegel kontinuierlich (n.s.), wobei im Vergleich Studienbeginn gegen Studienende (U0 vs. U5) immer noch ein signifikant höherer Hämoglobinspiegel in der ACEI bestand ($p < 0.05$). Auch in der BBLOC war von U0 zu U5 noch ein tendentiell höherer Hämoglobinspiegel zu verzeichnen ($p = 0.06$). Zwischen der ACEI und der BBLOC war der Hämoglobinspiegel zu jedem Untersuchungszeitpunkt vergleichbar (n.s.) und im Normbereich.

Der Glucosespiegel sank in der ACEI im Beginn signifikant bis U4 ($p < 0.05$), stieg aber dann wieder bis U5 (n.s.), so dass sich für den gesamten Verlauf keine signifikante Veränderung zeigte (U0 bis U5 n.s.). In der BBLOC sank der Glucosespiegel kontinuierlich im Verlauf, jedoch zu keinem Untersuchungszeitpunkt und auch nicht von U0 bis U5 signifikant. Die

Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erreichten zu keinem Untersuchungszeitpunkt das Signifikanzniveau.

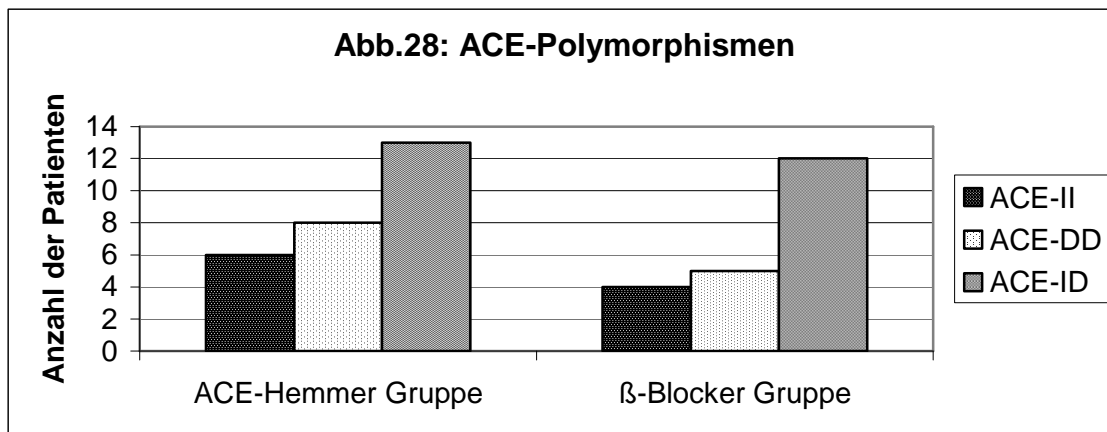
Tabelle 6

Hämoglobin in g/dl	ACEI		BBLOC		
Untersuchungszeitpunkt	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	p
U0	11,8	0,3	11,8	0,3	n.s.
U1	13,3	0,4	13,3	0,4	n.s.
U2	13,2	0,3	13,0	0,2	n.s.
U4	13,1	0,4	12,6	0,3	n.s.
U5	12,9	0,4	12,8	0,4	n.s.

Glucose in mg/dl	ACEI		BBLOC		
Untersuchungszeitpunkt	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	p
U0	102	4	100	4	n.s.
U1	90	3	94	3	n.s.
U2	87	4	91	4	n.s.
U4	91	3	91	2	n.s.
U5	96	4	89	3	n.s.

4.4.6 Angiotensin- Converting- Enzym- Gen- Polymorphismus

ACE- Insertion- Insertion (ACE-II), ACE- Deletion- Deletion (ACE-DD) und ACE- Insertion- Deletion (ACE-ID) waren die drei Gruppen, in die man die 48 Patienten nach der Bestimmung der ACE-Polymorphismen einteilen konnte. Dabei gehörten von den 27 untersuchten Patienten aus der ACEI 6 zur ACE- II, 8 zur ACE- DD und 13 in die ACE- ID. Bei der BBLOC verteilten sich von den 21 bestimmten 4 in ACE- II, 5 in ACE- DD und 12 in ACE- ID (kein signifikanter Unterschied).



Die Mittelwerte der einzelnen Untergruppen sind getrennt nach der ACEI und der BBLOC in Tabelle 7 angegeben.

Tabelle 7: LVM- und LVMI-Mittelwerte in den Subgruppen

ACE-Hemmer-Gruppe

Untergruppe	ACE-II	SEM	ACE-DD	SEM	ACE-ID	SEM
LVM (g) zu U0	295	16	297	10	243	29
LVM (g) zu U2	235	12	281	31	248	27
LVM (g) zu U5	274	19	328	24	252	25
LVMI (g/m ²) zu U0	168	10	149	10	138	12
LVMI (g/m ²) zu U2	134	9	136	14	137	9
LVMI (g/m ²) zu U5	150	18	163	11	141	8

β -Blocker-Gruppe

Untergruppe	ACE-II	SEM	ACE-DD	SEM	ACE-ID	SEM
LVM (g) zu U0	223	46	265	14	327	36
LVM (g) zu U2	256	69	238	6	304	39
LVM (g) zu U5	268	83	257	11	356	33
LVMI (g/m ²) zu U0	121	16	142	19	172	17
LVMI (g/m ²) zu U2	135	28	137	16	146	16
LVMI (g/m ²) zu U5	139	32	147	17	177	14

Die LVM bzw. der LVMI waren zu Studienbeginn (U0) in allen Subgruppen vergleichbar. Im Vergleich der einzelnen Subgruppen innerhalb der ACEI und innerhalb der BBLOC zeigten sich im Studienverlauf keine signifikanten Unterschiede. Zu U5 war in der ACEI ein Trend zu einer höheren LVM in der ACE-DD Subgruppe im Vergleich mit der ACE-ID Subgruppe zu verzeichnen. (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Vergleich der Subgruppen innerhalb der ACEI bzw. BBLOC

ACE-Hemmer Gruppe	p (ACE-II vs. ACE-DD)	p (ACE-II vs. ACE-ID)	p (ACE-DD vs. ACE-ID)
LVM zu U0	n.s.	n.s.	n.s.
LVM zu U2	n.s.	n.s.	n.s.
LVM zu U5	n.s.	n.s.	0.08
LVMI zu U0	n.s.	n.s.	n.s.
LVMI zu U2	n.s.	n.s.	n.s.
LVMI zu U5	n.s.	n.s.	n.s.

β-Blocker- Gruppe	p (ACE-II vs. ACE-DD)	p (ACE-II vs. ACE-ID)	p (ACE-DD vs. ACE-ID)
LVM zu U0	n.s.	n.s.	n.s.
LVM zu U2	n.s.	n.s.	n.s.
LVM zu U5	n.s.	n.s.	n.s.
LVMI zu U0	n.s.	n.s.	n.s.
LVMI zu U2	n.s.	n.s.	n.s.
LVMI zu U5	n.s.	n.s.	n.s.

Im Studienverlauf zeigte sich von U2 bis U5 eine signifikante Zunahme der LVM und des LVMI in der ACE-DD Subgruppe, die mit ACE-Hemmern behandelt wurde. Alle anderen Subgruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede im Studienverlauf (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Verlauf innerhalb der Subgruppen

ACE-Hemmer-Gruppe	p (ACE-II)	p (ACE-DD)	p (ACE-ID)
LVM U0 bis U2	n.s.	n.s.	n.s.
LVM U2 bis U5	n.s.	0.02	n.s.
LVM U0 bis U5	n.s.	n.s.	n.s.
LVMI U0 bis U2	n.s.	n.s.	n.s.
LVMI U2 bis U5	n.s.	0.01	n.s.
LVMI U0 bis U5	n.s.	n.s.	n.s.

β-Blocker-Gruppe	p (ACE-II)	p (ACE-DD)	p (ACE-ID)
LVM U0 bis U2	n.s.	n.s.	n.s.
LVM U2 bis U5	n.s.	n.s.	n.s.
LVM U0 bis U5	n.s.	n.s.	n.s.
LVMI U0 bis U2	n.s.	n.s.	n.s.
LVMI U2 bis U5	n.s.	n.s.	n.s.
LVMI U0 bis U5	n.s.	n.s.	n.s.

Im Vergleich der Subgruppen zwischen der ACEI und der BBLOC zeigt sich für die ACE-II Subgruppe ein signifikant höherer LVMI zu U0 in der ACEI. In der ACE-ID zeigte sich zu U0 ein Trend zu einer höheren LVM in der BBLOC, zu U5 war der Unterschied signifikant. In der ACE-ID Subgruppe zeigte sich dementsprechend zu U5 auch ein höherer LVMI in der BBLOC (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Vergleich der Subgruppen zwischen der ACEI und der BBLOC

ACE-Hemmer-Gruppe vs. β-Blockergruppe

	p (ACE-II)	p (ACE-DD)	p (ACE-ID)
LVM zu U0	n.s.	n.s.	0.09
LVM zu U2	n.s.	n.s.	n.s.
LVM zu U5	n.s.	n.s.	0.02
LVMI zu U0	0.04	n.s.	n.s.
LVMI zu U2	n.s.	n.s.	n.s.
LVMI zu U5	n.s.	n.s.	0.04

4.5 Medikamente

Zu U0 hatten 31 Patienten einen ACE-Hemmer erhalten. Zu U1 waren es noch 26 von 31 Patienten. Gegen U2 nahmen von den 27 verbliebenden Patienten der ACEI-Gruppe noch 24 einen ACE-Hemmer ein. Zu U4 erhielten noch 21 der verbliebenden 23 Patienten und zum Studienende 19 der verbliebenden 23 Patienten (U5) dieser Gruppe eine ACE-Hemmer- Therapie.

Zu U0 nahmen 38 Patienten (BBLOC- Gruppe) einen β -Blocker ein. Zu U1 nahmen noch 22 von 32 Patienten einen β -Blocker ein. Bei U2 nahmen von den 27 verbliebenden Patienten der BBLOC noch 18 einen β -Blocker. Zu U4 waren noch 18 der verbliebenden 23 Patienten und zum Studienende 16 der verbliebenden 21 Patienten unter β -Blocker- Therapie (U5).

Die von den Patienten während der Studie zusätzlich eingenommenen Medikamente sind in der folgenden Tabelle 11 aufgelistet. Außerdem ist getrennt nach Gruppen angegeben, wie viele Patienten zu welchem Zeitpunkt das entsprechende Medikament eingenommen haben. Medikamente, bei denen auch die Dosis bekannt war, ist der Mittelwert der Dosis angegeben.

Die Anzahl und Dosis der immunsuppressiven Medikamenten nahm im Verlauf der Studie ab.

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Medikamentenanzahl und der erfassten Dosis.

Es wechselten 8 Patienten im Verlauf der Studie von Cyclosporin A auf einen anderen Calcineurininhibitor (Tacrolimus).

Insgesamt war eine Zunahme der Lipidsenker- Medikation von U0 bis U5 zu verzeichnen. Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Zahl der eingenommen Lipidsenker.

Tabelle 11: Medikamenten Einnahme (Anzahl Patienten)

Zentral wirksame Antihypertensiva:

(Clonidin, Moxonidin)

Zeitpunkt	ACEI	BBLOC
	n	n
U0	2	1
U1	3	2
U2	2	1
U4	2	0
U5	2	0

alpha-Blocker (Doxazosin, Prazosin):

Zeitpunkt	ACEI	BBLOC
	n	n
U0	0	2
U1	7	5
U2	6	4
U4	4	6
U5	2	4

Calcium-Antagonisten (Nifedipin, Nitrendipin): Diuretika (Furosemid)

Zeitpunkt	ACEI	BBLOC
	n	n
U0	12	11
U1	21	17
U2	18	12
U4	15	10
U5	12	13

Zeitpunkt	ACEI	BBLOC
	n	n
U0	5	5
U1	6	4
U2	5	5
U4	6	6
U5	8	4

Vasodilatoren

Zeitpunkt	ACEI	BBLOC
	n	n
U0 bis U5	0	0

Lipidsenker (Statine)

Zeitpunkt	ACEI	BBLOC
	n	n
U0	0	0
U1	3	4
U2	5	5
U4	6	6
U5	8	4

Benzbromaron

Zeitpunkt	ACEI	BBLOC
	n	n
U0	4	4
U1	7	11
U2	8	7
U4	6	6
U5	5	6

Allopurinol

Zeitpunkt	<u>ACEI</u>	<u>BBLOC</u>
	n	n
U0	1	1
U1	9	11
U2	10	14
U4	8	11
U5	7	9

Azathioprin (Imurek)

Zeitpunkt	<u>ACEI</u>	<u>BBLOC</u>
	n	n
U0	25	30
U1	6	3
U2	2	1
U4	2	1
U5	1	0

Prednisolon (Decortin H)

(Mittelwert der Tagesdosis in Klammern)

Zeitpunkt	<u>ACEI</u>	<u>BBLOC</u>
	n	n
U0	31 (12,7mg)	38 (13,1mg)
U1	31 (8,4mg)	32 (8,8mg)
U2	27 (7,0mg)	27 (7,4mg)
U4	23 (7,5mg)	23 (6,6mg)
U5	21 (7,7mg)	21 (7,6mg)

Cyclosporin A (Sandimmun)

(Mittelwert Tagesdosis in Klammern)

Zeitpunkt	<u>ACEI</u>	<u>BBLOC</u>
	n	n
U0	31 (253mg)	38 (269mg)
U1	30 (228mg)	31 (252mg)
U2	24 (235mg)	27 (231mg)
U4	19 (221mg)	22 (224mg)
U5	19 (217mg)	17 (225mg)

Tacrolimus (Prograf)

Zeitpunkt	<u>ACEI</u>	<u>BBLOC</u>
	n	n
U0	0	0
U1	1	1
U2	3	1
U4	4	1
U5	4	4

Mycophenolatmofetil (Cell Cept)

(Mittelwert Tagesdosis in Klammern)

Zeitpunkt	<u>ACEI</u>	<u>BBLOC</u>
	n	n
U0	1 (2g)	1 (1g)
U1	1 (1g)	1 (1g)
U2	3 (1,7g)	4 (1,8g)
U4	3 (1,8g)	5 (1,6g)
U5	5 (1,5g)	4 (1,5g)

4.6 Erfasste Komplikationen vor und nach Transplantation

Insgesamt verzeichneten wir in der ACEI 16 neu aufgetretene kardiovaskuläre Komplikationen nach Transplantation. In der BBLOC zählten wir hingegen 22 (n.s.). Bei den 31 Transplantierten der ACEI wurden 10 Ereignisse mit kardialen Komplikationen schon vor der Nierentransplantation verzeichnet, nach der Transplantation wurden 11 neue kardiale Ereignisse registriert. Bei den 38 Patienten der BBLOC waren es vor Transplantation 12, danach ereigneten sich 8 neu aufgetretene kardiale Komplikationen.

Vitien waren vor der Nierentransplantation bei einem Patienten in der BBLOC und bei keinem in der ACEI bekannt. Nach der Transplantation entdeckten wir 3 neue Vitien bei den Patienten der BBLOC und eines in der ACEI.

Arterielle Gefäßverschlüsse vor der Transplantation wurden je zweimal in der ACEI und in der BBLOC dokumentiert. Nach der Transplantation trat ein arterieller Gefäßverschluss in der ACEI und 5 in der BBLOC auf.

Thrombosen und Embolien waren vor der Transplantation bei einem Patienten in der ACEI und bei einem der BBLOC bekannt. Nach der Nierentransplantation wurden 2 thrombembolische Ereignisse in der ACEI und 3 in der BBLOC diagnostiziert.

Zerebrale Komplikationen vor der Transplantation traten bei 3 Patienten der ACEI und 4 der BBLOC auf. Danach registrierten wir eine zerebrale Komplikation in der ACEI und keine in der BBLOC.

11 sonstige Komplikationen waren in der ACEI und 12 in der BBLOC vor Transplantation und keine (ACEI) bzw. 3 (BBLOC) nach der Transplantation aufgetreten.

Welche Komplikationen dies im Einzelnen waren, zeigt Abschnitt I.II im Anhang.

Tabelle 12: kardiovaskuläre Komplikationen

ACE-Hemmer-Gruppe

(n=31)

	vor Transplantation	neu nach Transplantation
kardiale Komplikationen	10	11
Klappenvitien	0	1
paVK/Thrombosen/Embolien	3	3
cerebrale Komplikationen	3	1
sonstige Komplikationen*	11	0
gesamt	27	16

β-Blocker-Gruppe (n=38)

	vor Transplantation	neu nach Transplantation
kardiale Komplikationen	12	8
Klappenvitien	1	3
paVK/Thrombosen/Embolien	3	8
cerebrale Komplikationen	4	0
sonstige Komplikationen*	12	3
gesamt	32	22

* zu den sonstigen Komplikationen zählten:

Fundus hypertonicus, hypertensive Krise, pulmonale Hypertonie, Shuntaneurysma

5 Diskussion

5.1 Bedeutung der strukturellen und funktionellen echokardiographischen Veränderungen

5.1.1 Linksventrikuläre Masse, linksventrikulärer Massenindex und linksventrikuläre Hypertrophie

Das wesentliche Ergebnis dieser Studie ist, dass nach einer Nierentransplantation bei hypertensiven Patienten, die mit ACE- Hemmern behandelt wurden, in den ersten 2 Jahren nach Nierentransplantation eine leichte Abnahme der linksventrikulären Masse (LVM) und des linksventrikulären Massenindex (LVMI) zu verzeichnen war. Später war keine signifikante Zunahme der LVM und des LVMI in dieser Gruppe festzustellen. 5 Jahre nach der Transplantation lagen die LVM und der LVMI in der ACEI nur minimal und nicht signifikant über dem Ausgangswert.

In der β - Blocker- Gruppe nahmen die LVM und der LVMI in den ersten 2 Jahren nach Transplantation dagegen nicht signifikant ab. In der BBLOC zeigte sich 5 Jahre nach der Transplantation eine im Vergleich zur ACEI deutlichere, wenn auch nicht signifikant höhere Zunahme der LVM und des LVMI.

Von U2 bis U5 war diese Zunahme der LVM in der BBLOC statistisch signifikant, während in der ACEI im gleichen Zeitraum lediglich der Wert vom Studienbeginn (U0) wieder erreicht wurde.

Der günstige Effekt auf die LVM war unabhängig von der Blutdrucksenkung, da beide Antihypertensiva den Blutdruck gleich gut senken konnten. Weiterhin verzeichneten wir in der ACEI in den 5 Jahren lediglich 16 kardio- und zerebrovaskuläre Komplikationen verglichen mit 22 in der BBLOC.

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit dem Resultat der Meta- Analyse von Schmieder und Mitarbeiter (235), in der sie alle randomisierten doppelblind- Studien bis Dezember 1996 bei hypertensiven, aber nicht Transplantierten untersuchten, die sich mit dem Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie

(LVH) beschäftigten. Sie fanden heraus, dass ACE- Hemmer die wirksamsten antihypertensiven Medikamente in Bezug auf die Fähigkeit, eine linksventrikuläre Hypertrophie zu reduzieren, waren. Sie stellten auch fest, dass der Rückgang unabhängig von der Senkung des arteriellen Blutdruckes ist. Canella und Mitarbeiter (27) berichteten über einen Rückgang der LVH bei dialysierten urämischen Patienten ohne Bluthochdruck. Gottdiener und Mitarbeiter (75) fanden heraus, dass die Wirksamkeit verschiedener Antihypertensiva in Bezug auf ihre Fähigkeit, die LVM zu reduzieren, unterschiedlich ist. Sie beobachteten nach einem Jahr einen durchschnittlichen Rückgang der LVM bei den mild bis mäßig hypertonen Probanden von 42,9g unter Therapie mit Hydrochlorothiaziden, 38,7g mit Captopril und 28,1g mit Atenolol. Noch geringer war der Rückgang bei den anderen untersuchten Medikamenten (Prazosin, Diltiazem und Clonidin). Die TOMHS Studie von Liebson und Mitarbeiter (136) zeigte ferner bei 844 Patienten mit milder Hypertonie, dass ernährungstherapeutische Maßnahmen plus Placebo ebenso effektiv die LVM senken, wie ernährungstherapeutische Maßnahmen plus Antihypertensiva. Sie untersuchten die Probanden über 4 Jahre, von denen alle eine Ernährungstherapie erhielten. Sie verglichen die Placebogruppe mit den Gruppen, die ein Diuretikum, einen Beta-Blocker, einen Alpha-Antagonisten, einen Calcium-Antagonisten und einen ACE-Hemmer einnahmen, und fanden neben der Ernährungstherapie nur für das Diuretikum (Chlorthalidon) einen zusätzlich LVM- senkenden Effekt. Es ist inzwischen aber auch bekannt, dass die Zellen des Myokardes durch eine Aktivierung des Renin- Angiotensin- Aldosteron- Systems, insbesondere des Angiotensin II, zum Wachstum stimuliert werden (180, 233). Die Dysregulation des Angiotensin- Aldosteron- Systems führt zu erhöhten Angiotensin II- Spiegeln im Blutplasma. Diese erhöhten Spiegel sind verbunden mit einer vergrößerten linksventrikulären Masse, unabhängig vom Blutdruck. Diese Assoziation wurde auch von Schmieder und Mitarbeiter (233) bei hypertensiven Patienten gefunden. Daher zogen sie den Schluß, dass die Blockade des Renin- Angiotensin- Aldosteron- Systems die linksventrikuläre Hypertrophie zu reduzieren vermag. Diese Zusammenhänge untersuchten Suwelack und Mitarbeiter (250) bei

Nierentransplantierten bis zum zweiten Jahr nach Transplantation und bestätigten auch für Nierentransplantierte, dass ACE-Hemmer unabhängig von der Blutdrucksenkung die linksventrikuläre Hypertrophie reduzieren.

Außerdem fanden Verdecchia und Mitarbeiter (266) heraus, dass die Reduktion der linksventrikulären Masse ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse vorhersagt, und zwar unabhängig vom Ausgangswert der LVM und unabhängig von der Blutdrucksenkung.

Es wurde schon in vielen Studien gezeigt, dass die LVM und der LVMI nach Nierentransplantation abnehmen können, auch wenn diese z.T. nicht bestätigt werden (29, 71, 91, 94, 199). Als Ursache für den Rückgang der LVM und des LVMI wird die Normalisierung des intravaskulären Volumens nach Transplantation angesehen (156). Ferner führt die Korrektur der Anämie und damit ein verbessertes Sauerstoffangebot zur Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie, obwohl dadurch oft der arterielle Blutdruck steigt (84, 138, 242, 244).

Generell zeigen die meisten Studien einen Rückgang der LVH um 10% im ersten Jahr nach Transplantation. Die meisten Studien haben aber einen relativ kurzen Beobachtungszeitraum über 1-2 Jahre (94, 137, 201). Der initiale Rückgang der LVH ist in der vorliegenden Untersuchung 2 Jahre nach Transplantation in der ACEI immer noch nachweisbar, jedoch nicht in der BBLOC.

Wir registrierten außerdem in der ACEI einen Rückgang des LVVOL, des LVVOLI, des LVEDD, der einer Zunahme in der BBLOC gegenüberstand.

Nach 5 Jahren war das LVVOL, der LVVOLI und der LVEDD in der ACEI verglichen mit der BBLOC signifikant geringer, so dass die Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie bezüglich dieser Parameter profitiert haben.

Über den Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie bei Nierentransplantierten im Langzeitverlauf ist beschrieben, dass die Transplantation zwar einen Rückgang bewirkt, aber auch auf längere Sicht trotz Blutdruckkontrolle, Korrektur der Anämie und stabiler Transplantatfunktion keine komplette Regression der LVH zu erwarten ist (139, 215). Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen, auch wenn wir eine erneute Zunahme der LVH

insbesondere in der BBLOC beobachteten. Außerdem lief unsere Studie 1 bzw. 2 Jahre länger als die meisten Studien, und wir betrachteten 2 getrennte Gruppen, von denen die ACEI einen tendentiell günstigeren Verlauf zeigte, auch wenn dieser nicht signifikant war. Des Weiteren wurde bei ACE-Hemmer-Therapie ein stärkerer positiver Einfluss auf die LVH beobachtet als unter β -Blockern (85, 234).

5.1.2 ventrikuläre Wanddicken

Zusätzlich zu den oben genannten Erkenntnissen in Bezug auf den Verlauf der LVH bei Nierentransplantierten, untersuchten einige Autoren die linksventrikuläre posteriore Wanddicke (LVPWD), die interventrikuläre Septumdicke (IVSD) und die relative Wanddicke (RWT) nach Nierentransplantation. Die RWT stellt einen aussagekräftigen Parameter für eine konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie dar (45). Die Untersucher registrierten ein Jahr nach Transplantation eine Zunahme der RWT, der LVPWD und der IVSD in der Placebogruppe, während bei den mit Nitrendipin behandelten Patienten kein Wanddicken- Zuwachs zu verzeichnen war (216). Beta-Blocker reduzieren nach der Studie von Rakic und Mitarbeitern die IVSD und die LVPWD (209).

In unserer Studie verzeichneten wir für die RWT, den LVPWD und den IVSD keine Zunahme in beiden Gruppen im gesamten Studienverlauf. In den ersten 2 Jahren war ein nicht signifikanter Rückgang zu verzeichnen, gefolgt von einer nicht signifikanten Zunahme bis zum fünften Jahr nach Transplantation. Die ACEI hatte in allen drei Parametern einen höheren Ausgangswert und auch in den Folgeuntersuchungen blieben die Parameter in der ACEI immer über denen der BBLOC. Die Unterschiede waren nicht signifikant zwischen den Gruppen.

5.1.3 funktionelle Herzparameter

Ein Vorteil der ACE-Hemmer- Therapie nach den Ergebnissen unserer Studie

ist eine kontinuierliche und signifikante Verbesserung der E/A-Ratio im Langzeitverlauf nach Nierentransplantation, die wir unter β -Blocker- Therapie nicht beobachteten. Über den Langzeitverlauf der E/A- Ratio gibt es nur wenige Studien. De Lima und Mitarbeiter (139) beobachteten 2002 analog unserer Ergebnisse auch eine geringe Verbesserung nach 40 Monaten in ihrer Gruppe von Nierentransplantierten mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko. Eine Studie unserer Klinik beschrieb eine verbesserte E/A-Ratio nach 2 Jahren bei Nierentransplantierten, die ACE-Hemmer erhielten (250). Die E/A- Ratio reflektiert eine ungleiche Relaxation des linken Ventrikels als Ausdruck einer diastolischen Dysfunktion (278). Wir konnten beobachten, dass sich die E/A- Ratio unabhängig von der LVH verbessern kann. Roithinger und Mitarbeitern beobachteten bei Hämodialysepatienten ebenfalls eine unabhängige Entwicklung der LVH und der E/A-Ratio (219).

Das linksventrikuläre Fraction – shortening (LVFS%) verbesserte sich nur in der BBLOC signifikant von U2 bis U5. In der ACEI zeigte sich ein kontinuierlicher, jedoch nicht signifikanter Anstieg des LVFS% im Verlauf der Studie. Ein verbessertes Fraction – shortening wurde nach Nierentransplantation als Konsequenz der korrigierten Anämie und Urämie angesehen (199, 242) und beschrieben (156).

Bei chronischer Herzinsuffizienz ist für eine β -Blocker- Therapie eine hämodynamische Verbesserung und Mortalitätsreduktion nachgewiesen (34, 166). Die β -Blocker- Therapie reduziert dabei die durch eine katecholaminbedingte Fibrose verursachte linksventrikuläre Dysfunktion. Zusätzlich wird durch eine β -Blockade die Herzfrequenz gesenkt und somit die diastolische Füllungszeit verlängert und damit die Ejektionsfraktion erhöht (34, 125, 197, 198, 270).

Die pathologischen echokardiographisch- funktionellen Parameter, insbesondere das LVFS% stellen ebenso wie die morphologischen Parameter einen unabhängigen Risikofaktor für Nierentransplantierte dar an einem Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis zu versterben (156). Daher weisen unsere Ergebnisse auf einen Nutzen für die Therapie mit einem ACE-Hemmer aber auch zum Teil mit einem β -Blocker hin.

5.1.4 Intima Media Dicke der Arteria Carotis

Die Intima media Dicke (IMD) ist mit dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert (22). Die IMD als Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse gilt daher als ein akzeptierter Endpunkt in Interventionsstudien (14, 18). Dies mag daran liegen, dass das Ausmaß der Atherosklerose der extrakraniellen Carotiden streng korreliert mit dem der Coronararterien (39) sowie der cerebralen Gefäße (19). Benedetto und Mitarbeiter dokumentierten ein 24% höheres Risiko für einen kardiovaskulären Tod bei einer Zunahme der IMD um 0,1mm (14). Eine andere Studie errechnete für eine Zunahme von 0,1mm der IMD ein um 11% gesteigertes Risiko eines Myokardinfarktes (225). Im Vergleich zu gesunden Personen haben Nierentransplantierte eine vergrößerte Intima media Dicke der Carotiden (249). Die Nierentransplantation bewirkt aber einen Rückgang der morphologischen Veränderungen der Wanddicken der Carotiden. Zum Teil kann sich die IMD sogar nach über 3 Jahren normalisieren (139). Diesen Sachverhalt konnten wir bestätigen. In unserer Studie war die Intima-Media-Dicke der Carotis communis deutlich und signifikant regredient. In der ACEI war auch die IMD des Carotisbulbus in den ersten 2 Jahren nach Nierentransplantation signifikant rückläufig. 5 Jahre nach Nierentransplantation konnte noch der Nachweis eines Rückganges für die IMD der Carotis communis in beiden Untersuchungsgruppen erbracht werden. Wir verzeichneten dabei keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der IMD-CC Abnahme und der absoluten IMD. Die Nierentransplantation per se und die verbesserte Nierenfunktion mit Fehlen von Urämiefaktoren sowie die Blutdruckeinstellung (s.u.) könnte das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses durch Regredienz mit IMD verringern. Die Wahl des antihypertensiven Medikamentes zeigte in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf die IMD. Es bestand ein Trend zu einer geringeren IMD-BB in der ACEI zu U5.

5.2 Einfluss der arteriellen Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie entwickelt sich bei der Mehrzahl der Patienten nach Nierentransplantation, die mit Cyclosporin A behandelt werden (40, 65). Die Prävalenz der Hypertonie nach Nierentransplantation beträgt heute 60-90% (26, 65, 172, 239). Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Sie liegen in der Aktivierung des sympathischen Nervensystems (231), im Renin- Angiotensin- System (153, 175) und in der Störung des Gleichgewichtes zwischen vasodilatierender und vasokonstriktorischer Regelkreise (157). Die Calcineurininhibitoren, v.a. Cyclosporin A verursachen eine renale Vasokonstriktion, insbesondere der afferenten glomerulären Arteriole und damit eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate. ACE-Hemmer könnten den Effekt des Cyclosporins verstärken, da sie vasodilatierend auf die efferente glomeruläre Arteriole wirken und daher die glomeruläre Filtrationsrate weiter senken (4, 42). Andere Ursachen der Posttransplantationshypertonie sind die Nierenarterienstenose, die in unserem Patientenkollektiv dopplersonographisch ausgeschlossen war, die Niereninsuffizienz, Hypercalcämie bei Hyperparathyreoidismus und Sympathicusaktivierung durch die in situ verbliebenen Eigennieren. β -Blocker haben keinen nachgewiesenen direkten renal-vaskulären Effekt, wohl aber auf die Sympathicus vermittelten Effekte (172, 188, 239).

Opelz und Mitarbeiter untersuchten 29 751 Nierentransplantierte und zeigten, dass Blutdruckhochdruck eine ungünstige Auswirkung auf das Transplantat- und Patientenüberleben hat (194). Weiterhin ist bekannt, dass die Linksherzhypertrophie eine direkte Assoziation mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck aufweist (265).

Unsere Studie zeigte, dass ACE- Hemmer und β -Blocker die arterielle Hypertonie nach der Nierentransplantation effektiv senken und diese Wirkung auch im Langzeitverlauf anhält. 2 Jahre nach der Transplantation senkte der β -Blocker den systolischen, diastolischen und den mittleren arteriellen Blutdruck signifikant mehr, als dies der ACE-Hemmer vermochte. Dass die antihypertensive Begleitmedikation in der ACEI zum Erreichen des Zielblutdruckes nicht ausreichend war, könnte eine mögliche Ursache für diesen

Unterschied sein. Die Anzahl der antihypertensiven Begleitmedikation zu den Untersuchungszeitpunkten war nicht signifikant verschieden, jedoch wurde die Dosis der einzelnen Präparate nicht erfasst. Der Unterschied der Blutdrucksenkung zwischen der ACEI und der BBLOC war 5 Jahre nach der Transplantation jedoch nicht mehr signifikant. Trotz initial größerer Blutdrucksenkung in der BBLOC zu U2 nahm die Linksherzhypertrophie (LVM) in der ACEI stärker ab.

Der Pulse pressure, ein Marker für die Steifigkeit großer Arterien (167), ist in vielen Studien als ein weiterer unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität beschrieben worden (15, 16, 68, 173). Er wird teilweise als ein dem systolischen resp. diastolischen Blutdruck überlegener prädiktiver Parameter gesehen (16, 68). Auch bei dialysepflichtigen Patienten gilt der Pulse pressure als unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität (261) und für den kardiovaskulären Tod (6). Außerdem besteht eine Assoziation zwischen Pulse pressure und der LVM, die hauptsächlich durch den systolischen Blutdruck vermittelt wird (267).

Wir fanden in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Senkung oder Zunahme des Pulse pressure im Verlauf.

5.3 Nierentransplantatfunktion

Wir verzeichneten 6 Transplantatverluste in der ACEI verglichen mit doppelt so vielen (12) in der BBLOC, nach fünf Jahren funktionierten somit noch 80,6% der Nierentransplantate in der ACEI und 68,4% in der BBLOC.

Das Serumkreatinin lag im ersten Jahr in der ACEI gering, jedoch nicht signifikant unter dem in der BBLOC. Der Verlauf des Serumkreatinins war 4 Jahre nach Transplantation konstant. Von U4 bis U5 zeigte sich in beiden Gruppen ein signifikanter Anstieg. Die Kreatininkonzentration im Serum ist für die Praxis ein brauchbarer Parameter zur Beurteilung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) (255). Der Kreatininwert im ersten Jahr nach Transplantation, und insbesondere dessen Verlauf, ist ein wichtiger Indikator für

ein das Langzeittransplantatüberleben (48).

Die GFR wird als bester Marker der Nierenfunktion bei Gesunden und Nierenkranken angesehen (255). Um die GFR anhand des Serumkreatinins zu ermitteln wird häufig die Formel von Cockcroft und Gault (36) verwandt. Wir verzeichneten eine anfangs signifikant verbesserte GFR, in der ACEI schon im ersten Jahr, in der BBLOC im zweiten Jahr. Im letzten Studienjahr nahm die GFR von U4 zu U5 in beiden Gruppen signifikant ab. Unsere Ergebnisse, unter Berücksichtigung des Serumkreatinins, der Clearance nach Cockcroft und Gault und des 24h- Sammelurin- Kreatininwertes zeigten eine stabile Transplantatfunktion, die nach 5 Jahren einen Trend zur Verschlechterung zeigte. Differentialdiagnostisch kommt als Ursache eines schleichenden Kreatininanstieges eine chronische Transplantatabstoßungsreaktion in Betracht. Einige Untersucher haben v.a. in retrospektiven Auswertungen Nierentransplantierter im Langzeitverlauf gefunden, dass Patienten mit ACE-Hemmer- Therapie weniger häufig eine chronische Transplantatnephropathie (CTN) entwickeln und auch hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität von ACE-Hemmern profitieren (86, 140). Opelz kam in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit zu einem anderen Ergebnis. In seiner Untersuchung an 17209 Nierentransplantierten konnte keine Verbesserung des Transplantatüberlebens unter ACE-Hemmer- oder Angiotensin II- Rezeptor Blocker- Therapie nachweisen (195). Unsere Ergebnisse weisen daraufhin, dass die ACEI-Gruppe weniger CTN im Langzeitverlauf aufweist und daher bessere 5-Jahres-Transplantatfunktionsraten verzeichnet trotz im Vergleich zur BBLOC-Gruppe schlechterer Blutdruckeinstellung.

ACE-Inhibitoren werden direkte antiproliferative Effekte zugeschrieben, die so ggf. auch zu renalen strukturellen Verbesserungen führen könnten (232).

In der vorliegenden prospektiven Untersuchung wurden keine Protokollbiopsien durchgeführt, so dass man die geringere CTN- Inzidenz unter ACE-Inhibitoren- Therapie nur vermuten und nicht beweisen kann.

Eine Proteinurie nach Nierentransplantation ist Ausdruck einer Transplantatglomerulopathie, einer chronischen Abstoßungsreaktion bzw. CTN oder einer de novo oder Rezidiv- Glomerulonephritis. Die Proteinurie ist ein

unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer CTN und für ein schlechteres Transplantatüberleben (32, 64, 120, 154). Eine normale Transplantatfunktion kann aber von einer allerdings geringen tubulären, niedermolekularen Proteinurie begleitet sein (255). Eine glomeruläre Proteinurie (höhermolekulare Proteine, Albumin, Transferrin, Immunglobuline) hat einen extrem ungünstigen Einfluss auf das Langzeittransplantatüberleben (92). Auch eine hohe alpha-1-Mikroglobulinausscheidung ist prognostisch ungünstig und mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion assoziiert (39, 255). Dass die Mikroalbuminurie einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt ist nicht nur für Diabetes mellitus beschrieben und hinlänglich bekannt (255).

ACE-Hemmer haben einen positiven Einfluss auf den Rückgang der Proteinurie und die Verlangsamung der Progredienz der Niereninsuffizienz bei Nichttransplantierten und Diabetikern (232). Mehrere Studien beobachteten auch einen im Vergleich mit einem β -Blocker günstigeren Effekt der ACE-Hemmer auf das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz (78) mit Reduzierung der Proteinurie und der Albuminurie auch bei Nierentransplantierten (85). Bei diabetischen und nicht- diabetischen proteinurischen Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden, stellte man eine Verlangsamung der chronischen Niereninsuffizienz fest (221). ACE-Hemmer zeigen im Vergleich zu β -Blockern eine signifikant reduzierte Albuminurie und keinen negativen Effekt auf die Transplantatfunktion. ACE-Hemmer scheinen somit im Vergleich zu den β -Blockern einen günstigeren Effekt auf das Langzeitüberleben des Transplantates zu haben (85).

Wir fanden weder in der Proteinurie im Spontanurin und im 24h- Sammelurin noch in der Albuminurie einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Langzeitverlauf. Nur in den ersten Jahren registrierten wir in beiden Gruppen einen signifikanten Rückgang der alpha-Mikroglobulinausscheidung. Nur in der ACEI war bis U4 die Ausscheidung des alpha-Mikroglobulins rückläufig, während sie in der BBLOC zunahm.

5.4 Labordaten

5.4.1 Fettstoffwechsel

In einer Analyse transplantierte Patienten beruhend auf dem Risikoscore der Framingham- Studie zeigte sich, dass neben der arteriellen Hypertonie und der linksventrikulären Hypertrophie ein atherogenes Lipoproteinprofil ein Hauptrisikofaktor für die cerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität darstellt (146). Weitere Studien bestätigten auch für Transplantierte die Hypercholesterinämie als Risikofaktor für kardiovaskuläre Todesfälle (116). Die Hypercholesterinämie kann eine LVH voraussagen, und dies unabhängig vom arteriellen Blutdruck (107). Zusätzlich erscheinen erhöhte Blutfettwerte bei Nierentransplantierten auch ein Risikofaktor für die chronische Abstoßung (50) zu sein. Die Hypercholesterinämie korreliert mit der Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen (3, 54). Als Hauptursachen für die Hypercholesterinämie werden die immunsuppressive Therapie, insbesondere Kortikosteroide, Cyclosporin A und Sirolimus genannt (103, 116). Bei den Antihypertensiva können die Beta-Blocker die Serumcholesterinspiegel erhöhen (178, 189).

Der Hauptanteil des Anstieges des Gesamtcholesterins nach der Transplantation wird durch die Erhöhung des LDL-Cholesterins verursacht. Häufig werden auch signifikante Erhöhungen des VLDL-Cholesterins nach Transplantation beobachtet (1, 52, 90, 240). Diese Veränderungen des Fettstoffwechsels sind typischerweise in den ersten 3 bis 6 Monaten nach Transplantation zu beobachten. Die zumeist abfallenden Lipidwerte im Verlauf zeigen dann konstante, aber noch erhöhte Werte (212). Wir fanden dies im Verlauf der Studie mit stetig sinkenden, aber trotzdem über dem Normbereich liegenden Werten für das Gesamtcholesterin bestätigt. Die Patienten mit Beta-Blocker- Therapie hatten ab dem zweiten Jahr nach Studienbeginn bessere, aber nicht signifikant unterschiedliche Werte als die mit ACE-Hemmer behandelten Patienten. In unserer Studie lagen die Triglyceridwerte in beiden Gruppen über dem Normbereich. Den Gesamtcholesterinwerten entsprechend fanden wir in beiden Gruppen über den gesamten Studienverlauf erhöhte Werte

für das LDL-Cholesterin. Die Abnahme des LDL-Cholesterins im Verlauf war in beiden Gruppen nicht signifikant. Die BBLOC erreichte ab U2 verglichen mit der ACEI höhere Werte, dieser Unterschied war jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikant. Die Senkung des LDL im Verlauf ist auch auf die konsequente Therapie unseres Studienkollektives mit HMG-CoA Reduktase Inhibitoren (Statinen) zurückzuführen, die in beiden Gruppen gleich war. Der Einsatz von HMG-CoA Reduktase Inhibitoren führt auch nach Ergebnissen von Jardine zu einer Senkung des LDL sowie zu einer niedrigeren kardiovaskulären Mortalität bei Nierentransplantierten im Langzeitverlauf (100).

Die Veränderungen des HDL-Cholesterins sind variabel. Es gibt Berichte über signifikante Erhöhung, signifikante Erniedrigung oder gar keine HDL-Veränderungen nach Transplantation (90, 106, 108). Das HDL-Cholesterin in unserer Analyse fiel in der ACEI im Verlauf der Studie, ohne dass diese Abnahme signifikant war. In der BBLOC verzeichneten wir vom ersten zum zweiten Jahr nach Transplantation einen signifikanten Anstieg des HDL-Cholesterins. Zu U4 war das HDL-Cholesterin in der BBLOC signifikant niedriger als in der ACEI.

Auch das Lipoprotein a ist nach Transplantation oft erhöht (90). Es spielt eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der Atherosklerose und stellt einen unabhängigen Risikofaktor für einen Herztod in der Urämie dar (126). Wir fanden eine signifikante Erhöhung des Lipoprotein a im ersten Jahr nach Transplantation. In der BBLOC zeigten sich stetig höhere Werte als in der ACEI, ohne dass jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand.

Die Hyperhomocysteinämie ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Entstehen der Atherosklerose (35). Die Hyperhomocysteinämie tritt mit hoher Prävalenz unter Nierentransplantierten auf und wird z.T. als kardiovaskulärer Risikofaktor angesehen (55, 82). Andere Untersucher fanden, dass die Hyperhomocysteinämie keine Aussage über die Prognose für das kurzfristige- oder das langfristige Transplantatüberleben zulässt (51). Wir fanden in der ACEI einen fallenden Wert von U0 zu U5, während er in der BBLOC anstieg, ohne dass die beobachteten Veränderungen signifikant waren. Es wurde

nachgewiesen, dass der Homocysteinwert im Plasma steigt, wenn sich die Nierenfunktion verschlechtert (263). Unsere Ergebnisse sind jedoch nur eingeschränkt verwertbar, da nur sehr wenige Werte erhoben werden konnten.

5.4.2 Calcium- und Phosphathaushalt

Ein persistierender Hyperparathyreoidismus nach Nierentransplantation geht mit einer Hyperkalzämie, Hypophosphatämie und erhöhten Parathormonwerten einher (70). Für eine Hyperkalzämie und Hypophosphatämie nach Nierentransplantation ist neben der Resorption extraskelettaler Kalzifikationen, Phosphatverlusten (durch das Transplantat oder durch Gabe von Phosphatbindern), Vitamin-D-Toxizität und rascher Reduzierung der Steroiddosis insbesondere der persistierende sekundäre Hyperparathyreoidismus der bedeutendste Faktor (275). Bei Niereninsuffizienz gehen hohe Calcium- und Phosphatkonzentrationen im Serum mit Verkalkung der Koronararterien einher (208). Die Verkalkung der Koronararterien ist wiederum assoziiert mit kardiovaskulären Ereignissen (207, 274). Die Serumwerte für Calcium und Phosphat korrelieren auch direkt mit der Mortalität bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (17) und sind beteiligt in der Entstehung einer Kardiomyopathie (218). Auch dem Parathormon wird eine Wirkung auf die Entstehung einer Kardiomyopathie und einer LVH unterstellt (143). Eine Studie aus unserer Klinik zeigte unter Normalisierung der Parathormonspiegel eine signifikante Reduktion der Intima-Media- Dicke der Carotisarterien bei Nierentransplantierten (251).

In unserer Studie an Nierentransplantierten erwiesen sich in beiden Gruppen die Serumcalcium- und die Serumphosphatspiegel durchgehend im Normbereich bei guter Nierentransplantatfunktion. In beiden Gruppen waren die Parathormonspiegel erhöht. Der Parathormonspiegel nahm dagegen in der ACEI von U0 bis U5 signifikant zu. Zu U5 war der Parathormonspiegel in der ACEI dann deutlich höher als in der BBLOC.

Welchen Einfluss eine Langzeittherapie mit β -Blockern bei Nierentransplantierten auf den Parathormonspiegel hat, ist noch nicht

ausreichend geklärt. Coevoet beobachtete bei urämischen Patienten einen signifikanten Rückgang des Parathormonspiegels ohne Änderung des Calcium- und Phosphatspiegels nach Propranololgabe. Bei Metoprololgabe zeigte sich kein Rückgang des Parathormonspiegels (37). Er führte diesen Effekt auf eine Blockade der β 2-Adrenorezeptoren der Parathyreoidalzellen und dadurch verringerter Parathormonsekretion zurück. Eine Blockade der β 1-Adrenorezeptoren der Parathyreoidalzellen führt nach Ergebnissen an gesunden Probanden von Schmitt zu einer vermehrten Ausschüttung von Parathormon (236). Perrild stellte jedoch bei 40 Patienten mit ischämischer Herzerkrankung über 12 Monate keine Veränderung des Parathormonspiegels unter β -Blocker-Therapie fest (200). Auch Kayser fand keine Veränderung des Parathormonspiegels unter Therapie mit Metoprolol, Propranolol oder Atenolol bei gesunden Probanden (115).

5.4.3 Glucosestoffwechsel

Kortikosteroide verursachen in ca. 5-18% der Patienten nach Nierentransplantation einen Diabetes mellitus, zumeist im ersten Monat nach Transplantation, wenn die Steroiddosis am höchsten ist (275). Anschließend normalisieren sich in vielen Fällen die Blutzuckerwerte parallel zu der reduzierten Steroiddosis wieder. Neben den Corticosteroiden führen auch die Calcineurininhibitoren zur diabetischen Stoffwechsellage. Insbesondere für Tacrolimus ist ein im Vergleich zu CYA höhere Inzidenz des Posttransplantations- Diabetes mellitus (PTDM) bekannt. Bei Hepatitis C positiven Patienten steigt das PTDM Risiko besonders. Der PTDM ist mit erhöhter Mortalität und Transplantatverlust assoziiert (113). Allerdings sind die in Europa verwendeten niedrigeren Cyclosporin A- Spiegel weniger mit einem Diabetes mellitus vergesellschaftet. Unter Cyclosporin A wird eine Inzidenz von 1 bis 4% erwartet (121).

Wir fanden die höchsten, jedoch noch normwertigen Blutglucosewerte in beiden Gruppen im Anschluss an die Transplantation zu U0 bei einer mittleren Steroiddosis von ca. 13mg zu U0. Im Verlauf fielen die Blutglucosespiegel bis

U5 um 8mg im Mittel und waren mit der ebenfalls verringerten Steroiddosis assoziiert. Kein Patient entwickelte unter CYA einen PTDM. Antidiabetika oder Insulin wurden nicht gegeben.

5.4.4 Hämoglobin

Eine Anämie ist bei Nierentransplantierten mit einer Prävalenz bis zu 40% sehr häufig. Die Anämie verschlechtert dabei bekannterweise kardiovaskuläre Erkrankungen (chronische Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit) und ist ein unabhängiger Risikofaktor für LVH und kardiovaskuläre Mortalität nach Nierentransplantation (187). Die Korrektur der Anämie durch Erythropoetin führt dabei zu einem Rückgang der LVH bei Dialysepatienten (232).

Nach erfolgreicher Nierentransplantation steigt das Hämoglobin meist innerhalb von 8 bis 12 Wochen in den normwertigen Bereich (118). Dementsprechend beobachteten wir im ersten Jahr nach der Transplantation einen signifikanten Anstieg des Hämoglobins auf Normalwerte. In beiden Gruppen fiel der Hämoglobinspiegel danach leicht (nicht signifikant) in den folgenden Jahren. Dabei gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Ursachen der Anämie nach Nierentransplantation sind vielfältig (187). Nur 46% der anämischen Nierentransplantierten erhalten eine Eisensubstitution und nur 40% rekombinantes humanes Erythropoetin (176). Die chronische Transplantatdysfunktion ist wegen eines Mangels an oder einer Resistenz auf Erythropoetin assoziiert mit einer Anämie (101, 135). Auch ACE-Hemmer können bei Nierentransplantierten eine Anämie verursachen durch Erythropoetin- senkende Effekte sowie über Insulin-like growth factor- (IGF) vermittelte Effekte (74, 179). In der vorliegenden Studie beobachteten wir keine Anämie unter ACE-Hemmer- Therapie. Möglicherweise überwiegt der günstige Effekt auf die Erythropoese durch die verbesserte Nierenfunktion die Erythropoetin- senkenden Effekte der ACE-Hemmer- Therapie.

5.5 Gewichtsverlauf

Übergewicht ist mit höherer Morbidität und Mortalität verbunden und ein unabhängiger Risikofaktor für Kardiovaskuläre Erkrankungen (93, 133). Nach Nierentransplantation wird Übergewicht von vielen Autoren mit schlechterem Transplantat- und Patientenüberleben assoziiert (158, 162). Andere Untersuchungen hingegen ergaben gute Langzeitergebnisse für Patienten- und Transplantatüberleben bei Übergewicht, falls übergewichtige Transplantierte keine signifikanten kardiovaskulären Erkrankungen vor Transplantation aufwiesen. Sie zeigten als einzigen Unterschied zu Normalgewichtigen mehr Wundkomplikationen (104). Wenn man den Unterschied der Körpergröße und – oberfläche des Spenders und des Empfängers berücksichtigt, ergibt sich nach Kasiske kein schlechteres Transplantatüberleben für übergewichtige oder ältere Transplantierte (112). Übergewicht stellt dennoch bei Nierentransplantierten einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar (177). Für das Risiko einen PTDM zu entwickeln ist Übergewicht sogar der größte Risikofaktor, und der PTDM ist wiederum mit erhöhter Mortalität und Transplantatverlust assoziiert (113). Der BMI ist nach einer Studie von Aalten und Mitarbeitern 2006 an 1871 Nierentransplantierten ein unabhängiger Prädiktor für Patienten- und Transplantatüberleben im Kurz- und Langzeitverlauf (2). Ursächlich dafür waren insbesondere Infektionen und kardiovaskuläre Ereignisse.

In unserer Studie war in beiden Gruppen eine Zunahme des Gewichtes und des BMI über den Beobachtungszeitraum zu verzeichnen, besonders im ersten Jahr nach Transplantation. Der BMI hatte in der BBLOC nach 5 Jahren um fast mehr als das Doppelte verglichen mit der ACEI zugenommen.

Neben der Beeinträchtigung des Lipidstoffwechsels und der Insulinsensitivität kann die Therapie mit Betablockern zu einem Anstieg des Körpergewichts führen (241). Die Ursache für diese Gewichtszunahme könnte in dem ungünstigen Einfluss der Betablocker auf den Energieumsatz liegen, der um rund 10% gesenkt wird. Betablocker inhibieren zusätzlich die Lipolyse und können über die Hemmung des adrenerg vermittelten Fettabbaus eine Gewichtszunahme begünstigen (124, 241).

Eine ACE-Hemmer-Therapie verglichen mit einer β -Blocker-Therapie verursacht eine geringere Gewichtszunahme (56, 95) oder sogar eine Gewichtsreduktion (67, 254) und eine verminderte Inzidenz des Typ 2 Diabetes (79, 277). Dagegen konnte unter Betablockern sogar unabhängig vom Körpergewicht eine um 28% erhöhte Inzidenz eines Typ- 2 Diabetes verzeichnet werden (76). Einige Autoren fordern daher den Verzicht einer β -Blocker- Therapie zu Gunsten einer ACE-Hemmer- Therapie bei hypertensiven Übergewichtigen ohne koronare Herzerkrankung oder Herzrhythmusstörungen (241). Für Nierentransplantierte liegen diesbezüglich derzeit noch keine ausreichenden Erkenntnisse vor.

5.6 Dialysedauer

Die Länge der Wartezeit bis zur Transplantation ist wegen der damit verbundenen längeren Dialysedauer mit einem schlechteren Transplantatüberleben verbunden, dies gilt sowohl für Lebend- als auch für Leichennierenspende (163). Eine lange Dialysedauer ist mit einem höheren Ausmaß an Verkalkung der Koronararterien und der Herzklappen verbunden (208). Eine Verkalkung der Koronararterien ist wiederum assoziiert mit kardiovaskulären Ereignissen (207, 274). Weiterhin nehmen die aortale Compliance mit zunehmender Dialysedauer ab, und die Prävalenz der LVH zu (232). In unserer Studie gab es zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede der Dialysedauer.

5.7 Angiotensin-Converting- Enzym -Gen-Polymorphismus

Ein Zusammenhang zwischen dem ACE- Gen- Insertions/Deletions-Polymorphismus und einem Bluthochdruck oder dem Risiko für einen Herzinfarkt konnte bisher nicht sicher bestätigt werden (5, 155, 248). Bezüglich der Intima media Dicke der Arteria Carotis konnte, insbesondere für Hochrisikopatienten, ein Zusammenhang zum DD-Genotyp nachgewiesen

werden (228). Staessen und Mitarbeiter detektierten in ihrer Metaanalyse ein signifikant erhöhtes Risiko für den DD-Genotyp bezüglich einer diabetischen Nephropathie. Dies wurde in einer neueren Metaanalyse, die 47 Studien zwischen 1994 und 2004 einbezog, erneut bestätigt (183). Das erhöhte Risiko für eine linksventrikuläre Hypertrophie beim DD-Genotyp zeigte sich bereits in mehreren Studien (24, 31, 87, 196, 238). Nach Nierentransplantation war in einer Studie von Hernandez und Mitarbeitern die Reduktion der LVH und der LVM nach Gabe eines ACE-Hemmers höher bei Trägern des DD-Genotypes (88).

Andere Autoren konnten einen Bezug des ACE-Gen-Polymorphismus zur linksventrikulären Hypertrophie jedoch nicht bestätigen (12, 13, 28).

Nach dem Ergebnis einer im Jahre 2000 erschienen Metaanalyse über 11 Studien könnten Kaukasier mit DD-Allelen bezüglich einer kardiovaskulären und/oder renalen Erkrankung besser auf eine Therapie mit ACE-Inhibitoren ansprechen als II-Träger (155, 229).

In der vorliegenden Studie wurde bei 48 Patienten der Genotyp bestimmt. Der Hauptanteil der Patienten hatte den ID-Genotyp. Die Verteilung der Genotypen war in der ACEI und der BBLOC gleich.

Von U2 zu U5 zeigte sich für die Patienten mit dem DD-Genotyp unter ACE-Hemmer-Therapie eine signifikante Zunahme für die LVM und den LVMI. Unter β -Blocker-Therapie war die Zunahme nicht signifikant.

Im Vergleich des Genotyps ID zwischen der ACEI und der BBLOC zeigten sich zu U5 die LVM und der LVMI signifikant kleiner unter ACE-Hemmer-Therapie. Es bestand aber bereits zu Studienbeginn (U0) ein Trend für die ACE-ID Subgruppe zu einer niedrigeren LVM in der ACEI. Für Genotyp DD und Genotyp II zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der LVM und im LVMI zwischen den beiden Therapiegruppen.

Zu U5 war in der ACEI ein Trend zu einer höheren LVM in der ACE-DD Subgruppe im Vergleich mit der ACE-ID Subgruppe zu verzeichnen. Im Vergleich zur ACE-II Subgruppe war der Unterschied jedoch nicht signifikant. Die LVM und der LVMI der drei Genotypen innerhalb der BBLOC waren zu keinem Zeitpunkt signifikant verschieden.

Bei Nierentransplantierten lässt sich aus dem ACE-Genotyp bisher keine Therapieempfehlung ableiten. Es existieren sehr viele metabolische, hämodynamische, renale und medikamentöse Faktoren, die zur Entstehung von Hypertonie, LVH und kardiovaskulärem Risiko nach Nierentransplantation beitragen. Da der ACE-Genotyp nur ein möglicher Faktor unter diesen ist, fehlen noch ausreichende Studien, um seine Stellung genügend zu klären (44). Unsere Studie hatte dafür wahrscheinlich eine zu kleine Patientenzahl und die Gruppen waren zu inhomogen, um eine genetische Aussage treffen zu können.

6 Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache bei Patienten an der Dialyse aber auch nach Nierentransplantation. Die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) ist ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen für Nierentransplantierte. Eine Zunahme der Intima-Media Dicke (IMD) der Arteria Carotis ist assoziiert mit kardiovaskulären Erkrankungen. Ob ACE-Hemmer bei hypertensiven Nierentransplantierten die LVH oder die IMD nach Transplantation im Vergleich zu β -Blockern günstiger beeinflussen können war die Fragestellung der vorliegenden Arbeit. Wir untersuchten daher 69 Nierentransplantierte, die eine arterielle Hypertonie nach Transplantation aufwiesen. Wir verglichen dabei in einer randomisierten Studie über einen Zeitraum von 2 Jahren mit einem Nachbeobachtungszeitraum von weiteren 3 Jahren eine ACE-Hemmer- mit einer β -Blocker- Therapie.

Zu Studienbeginn bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der echokardiographischen und hämodynamischen Parameter sowie der Intima-Media-Dicke der Arteria Carotis. Beide Medikamente senkten langfristig den Blutdruck. Die linksventrikuläre Hypertrophie gemessen als linksventrikuläre Masse (LVM) und LVM-Index (LVMI) nahm in der ACE-Hemmer-Gruppe (ACEI) im Vergleich zur β -Blocker-Gruppe (BBLOC) tendenziell v.a. nach 2 Jahren ab und war im Weiteren über den Studienverlauf stabil. Die Intima-Media-Dicke (IMD) der Arteria Carotis nahm in beiden Gruppen im Studienverlauf signifikant ab. In der ACEI verzeichneten wir 6 Transplantatverluste verglichen mit doppelt so vielen in der BBLOC. In der ACEI verglichen mit der BBLOC registrierten wir ebenfalls weniger neu aufgetretene kardiovaskuläre Ereignisse nach der Transplantation. Zusammenfassend stellten wir fest, dass sowohl ACE-Hemmer als auch β -Blocker effektive und sichere Antihypertensiva in der langfristigen Behandlung Nierentransplantiertes sind. Im Hinblick auf die Reduktion kardiovaskulärer Risikoparameter und das Transplantatüberleben im Langzeitverlauf nach Nierentransplantation scheinen ACE-Hemmer Vorteile gegenüber den β -Blockern zu bieten.

7 Literaturverzeichnis

- 1 **Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE (1996)**
Hyperlipidemia in renal transplant patients.
J Intern Med 239: 407
- 2 **Aalten J, Christiaans MH, de Fijter H et al. (2006)**
The influence of obesity on short- and long-term graft and patient survival after renal transplantation.
Transplant Int 19: 901-7
- 3 **Abdulmassih Z, Chevalier A, Bader C, et al. (1992)**
Role of lipid disturbances in the atherosclerosis of renal transplant patients.
Clin Transplant 6: 106-13
- 4 **Abu-Romeh SH, El-Khatib D, Rashid A, Patel M, Osman N, Fayyad M, Scheikhoni A, Higazi AS (1992)**
Comparative effects of enalapril and nifedipine on renal hemodynamics in hypertensive renal allograft recipients.
Clin Nephrol 37: 183-8
- 5 **Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A (2000)**
ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in white.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 20: 484-92
- 6 **Amar J, Vernier I, Rossignol E et al. (2000)**
Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients.
Kidney Int 57: 2485-91
- 7 **Amend WJ, Gjertson DW, Cecka JM (1995)**
Primary disease effects and associations in patients without early posttransplant events.
Clin Transpl 395-404

- 8 Anderson S, Meyer TW, Rennke HG et al. (1985)**
Control of glomerular hypertension limits regular glomerular injury in rats with reduced renal mass.
J Clin Invest 76: 612-9
- 9 Artz MA, Hilbrands LB, Borm G et al. (2004)**
Blockade of renin-angiotensin system increases graft survival in patients with chronic allograft nephropathy.
Nephrol Dial Transplant 19: 2852-7
- 10 Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ et al. (1993)**
Early versus late renal allograft rejection: impact on chronic rejection.
Transplantation 55: 993-5
- 11 Basset el-EA, Berthoux P, Cecillon S, Deprle C et al. (2002)**
Hypertension after renal transplantation and polymorphism of genes involved in essential hypertension: ACE, AGT, AT1 R and ecNOS.
Clin Nephrol. 2002 Mar;57(3):192-200.
- 12 Beige J, Scherer S, Weber A et al. (1997)**
Angiotensin-converting enzyme genotype and renal allograft survival.
J Am Soc Nephrol 8: 1319-23
- 13 Beige J, Offermann G, Distler A, Sharma AM (1998)**
Angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion genotype and long-term renal allograft survival.
Nephrol Dial Transplant 13: 735-8
- 14 Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C (2001)**
Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients.
J Am Soc Nephrol 12: 2458-64
- 15 Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L (1998)**
Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects.
Hypertension 32: 560-4

- 16 Blacher J, Staessen JA, Girerd X et al. (2000)**
Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients.
Arch Intern Med 160: 1085-9
- 17 Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK (1998)**
Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study.
Am J Kidney Dis 31: 601-17
- 18 Bond MG, Wilmoth SK, Enevoid GL, Strickland HL (1989)**
Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials.
Am J Med 86: 33-6
- 19 Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE (1997)**
Common carotid intima media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam study.
Circulation 96: 1432-7
- 20 Braun WE, Marwick TH (1994)**
Coronary-artery disease in renal -transplant recipients.
Cleveland Clinical J Med 61, 5: 370-385
- 21 Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ (2002)**
Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis.
N Engl J Med. 11;347(2):103-9.
- 22 Burke GL, Evans GW, Riley WA et al. (1995)**
Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults.
Stroke 26: 386-91
- 23 Busauschina A, Schnuelle P, van der Woude FJ. (2004)**
Cyclosporine nephrotoxicity.
Transplant Proc. 36(2): 229-33

- 24 Busjahn A, Knoblauch H, Bohlender J et al. (1997)**
Angiotensin converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms, plasma levels, cardiac dimensions. A twin study.
Hypertension 29: 165-70
- 25 Busson M, Prevost P, Bignon JD, Cambon-Thomsen A et al. (1992)**
Multifactorial analysis of the outcome of 6430 cadaver kidney grafts.
Transpl Int 5 (3): 162-4
- 26 Campistol JM, Romero, R, Paul J, Gutierrez-Dalmau A (2004)**
Epidemiology of arterial hypertension in renal transplant patients: changes over the last decade.
Nephrol Dial Transplant 19 (Suppl 3): 62-6
- 27 Cannella G, Paoletti E, Delfino R et al. (1997)**
Prolonged therapy with ACE inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy of dialyzed uremic patients independently from hypotensive effects.
Am J Kidney Dis 30 (5): 659
- 28 Cannella G, Paoletti E, Barocci S et al. (1998)**
Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and reversibility of uremic left ventricular hypertrophy following long-term antihypertensive therapy.
Kidney Int 54: 618-26
- 29 DeCastro S, Migliau G, Giannantoni P et al. (1993)**
Persistence of abnormal left ventricular filling following renal transplantation.
Transplant Proceed 25: 2603-4
- 30 Cats S, Galton J, Terasaki PI (1985)**
Effect of the recipient's original disease on the outcome of renal transplantation.
Transpl Proc 17/6: 2811-2814

- 31 Celentano A, Mancini FP, Crivaro M, Palmieri V et al. (1999)**
Cardiovascular risk factors, angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism, and left ventricular mass in systemic hypertension.
Am J Cardiol 83: 1196-1200
- 32 Cheigh JS, Mouradian J, Susin M et al. (1980)**
Kidney transplant nephrotic syndrome: Relationship between allograft histopathology and natural course.
Kidney Int 18 (3): 358-65
- 33 Cheigh JS, Haschemeyer RH, Wang JCL, Riggio RR et al. (1989)**
Hypertension in kidney transplant recipients. Effect on long-term renal allograft survival.
Am J Hypertension 2/5 I: 341-8
- 34 Cibis-II Investigators and Committees (1999)**
The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II): a randomized trial.
Lancet 353: 9-13
- 35 Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughter E, Cahalane S, Fowler B, Graham I (1991)**
Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease.
N Engl J Med 324: 1149-55
- 36 Cockcroft DW, Gault MH (1976)**
Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.
Nephron 16: 31-41
- 37 Coevoet B, Desplan C, Sebert JL et al. (1980)**
Effect of propranolol and metoprolol on parathyroid hormone and calcitonin secretions in uremic patients.
Br Med J 280 (6228): 1344-6
- 38 Cohen GI, Pietrolungo JF, Tomas JD, Klein AL (1996)**
A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography.
J Am Coll Cardiol 27: 1753-60

- 39 Craven TE, Ryu JE, Espeland MA et al. (1990)**
Evaluation of the association between carotid artery stenosis and coronary artery stenosis.
Circulation 82: 1230-42
- 40 Curtis JJ (1992)**
Cyclosporine and posttransplant hypertension.
J Am Soc Nephrol 2 (suppl 3): 243
- 41 Curtis JJ (1993)**
Management of hypertension after transplantation.
Kidney Int Suppl 43: 45-9
- 42 Curtis JJ, Laskow DA, Jones PA, Julian BA, et al. (1993)**
Captopril-induced fall in glomerular filtration rate in cyclosporin-treated hypertensive patients.
J Am Soc Nephrol 3: 1570-4
- 43 Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, van den Brink WA, Saxena PR, Riegger GA, Schunkert H (1995)**
Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism.
Circulation 92: 1387-8
- 44 Danser AH, Batenburg WW, van den Meiracker AH, et al. (2007)**
ACE phenotyping as a first step toward personalized medicine for ace inhibitors. Why does ACE genotyping not predict the therapeutic efficiency of ACE inhibitor?
Pharmacol Ther 113: 607-18
- 45 Devereux RB, Savage DD, Sachs I, Laragh JH (1983)**
Relation of hemodynamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension.
AmJ Cardiol 51: 171-6

- 46 Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N (1986)**
Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings.
Am J Cardiol 57: 450-8
- 47 Devlin WH, Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, Gault MH, Guttmann RD (1988)**
The relationship between hypertension and left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients.
Transplantation Proceedings 6:1221-4
- 48 Dickenmann MJ, Nicleleit V, Tsinalis D, Gürke L et al. (2002)**
Why do kidney grafts fail? A long-term single-center experience.
Transplant Int 15: 508-14
- 49 Diez-Roux AV, Nieto FJ, Tyroler HA, Crum LD, Szklo M. (1995)**
Social inequalities and atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities Study.
Am J Epidemiol. 141: 960-72
- 50 Dimény E, Wahlberg J, Lithell H, Fellström B (1995)**
Hyperlipidaemia in renal transplantation: risk factor for long-term graft outcome.
Eur J Clin Invest 25 (8): 574-83
- 51 Dimény E, Hultberg B, Wahlberg J, Fellström B, Arnadottir M (1998)**
Serum total homocysteine concentration does not predict outcome in renal transplant recipients.
Clin Trans 12: 563
- 52 Divakar D, Bailey RR, Frampton CM et al. (1991)**
Hyperlipidemia in stable renal transplant recipients.
Nephron 59 (3): 423

- 53 Donahoo WT, Kosmiski LA, Eckel RH (1998)**
Drugs causing dyslipoproteinemia.
Endocrin Metab Clin North Am 27 (3): 677
- 54 Drücke TB, Abdulmassih Z, Lacour B et al. (1991)**
Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation.
Kidney Int 39 (suppl 31): 24-8
- 55 Duclos D, Motte G, Challier B, Gibey R, Chalopin JM (2000)**
Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic stable renal transplant recipients: a prospective study.
J Am Soc Nephrol 11: 134-7
- 56** Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group.
Br. Med. J. 317 (1998), 713–720
- 57 Ekstrand A (1993)**
Kidney transplantation with and without prior dialysis therapy in diabetic patients with end-stage renal failure.
Scand J Urol Nephrol 27/1: 83-87
- 58 Elliot WJ (1998)**
Traditional drug therapy of hypertension in transplant recipients.
J Hum Hypertens 12 (12): 845
- 59 Eriksson U, Danilczyk U, Penninger JM (2002)**
Just the beginning: novel functions for Angiotensin-converting enzymes.
Curr Biol 12: R745-752
- 60 Eyidi MF, Scott DH, Corry RJ (1993)**
The effect of transfusions on renal allograft survival in the cyclosporin era: A single center study.
Clin Transpl 7/3 II: 240-4

- 61 Fassbinder W, Challah S, Brynger H (1987)**
Long-term results of renal transplantation in Europe.
Transplantation Proceedings 19 (5): 3754-7
- 62 Fellstrom B (2001)**
Risk factors for and management of post-transplantation cardiovascular disease
BioDrugs 15: 261-78
- 63 Ferguson R (1994)**
Acute rejection episodes - Best predictor of long-term primary cadaveric renal transplant survival.
Clin Transpl 8 (3 Pt 2): 328-31
- 64 First MR, Vaidya PN, Maryniak RK et al. (1984)**
Proteinuria following transplantation. Correlation with histopathology and outcome.
Transplantation 38 (6): 607
- 65 First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A (1994)**
Hypertension after renal transplantation.
J Am Soc Nephrol 4 (suppl 1): 30
- 66 Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ (1998)**
Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease.
J Am Soc Nephrol 9 (12): 16-23
- 67 Foss OP, Jensen EK (1990)**
The effect of captopril and metoprolol as monotherapy or combined with bendroflumethiazide on blood lipids.
J Intern Med 227: 119-23
- 68 Franklin SS, Khan SA, Wong ND et al. (1999)**
Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease?
The Framingham heart study.
Circulation 100: 354-60

- 69 Frei U, Schindler R, Matthies C et al. (1992)**
Glomerular hemodynamics of the clipped kidney: effects of captopril and diltiazem
J Pharmacol Exp Ther 263: 938-42
- 70 Frei U, Schindler R (2000)**
Nierentransplantation
In: Koch KM (Hrsg.): Klinische Nephrologie.
1.Auflage Urban & Fischer Verlag, München, Jena
- 71 Gaber AO, El-Gebely S, Sugathan P et al. (1995)**
Early improvement in cardiac function occurs for pancreas-kidney but not diabetic kidney-alone transplant patients.
Transplantation 59: 908-14
- 72 Gatzka CD, Schobel HP, Arnfried U, Klingbeil U, Neumayer HH, Schmieder RE (1995)**
Normalization of circadian blood pressure profiles after renal transplantation.
Transplantation Vol. 59, 9: 1270-1274
- 73 Gorlen T, Abdelnoor M, Enger E, Halvorsen S, Leivestad T, Malm OJ, Aarseth HP (1992)**
Long-term morbidity and mortality after kidney transplantation.
Scand J Urol Nephrol 26: 397-401
- 74 Gossmann J, Thurmann P, Bachmann T et al. (1996)**
Mechanism of angiotensin converting enzyme inhibitor-related anemia in renal transplant recipients.
Kidney Int 50: 973-8
- 75 Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Materson BJ, Williams DW, Anderson RJ (1997)**
Effect of single drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: Comparison of six antihypertensive agents
Circulation 95: 2007-14

- 76 Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL (2000)**
Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus.
N Engl J Med 342: 905-12
- 77 Halloran PF, Aprile Ma, Farewell V, Ludwin D, Smith EK et al. (1988)**
Early function as the principal correlate of graft survival. A multivariate analysis of 200 cadaveric renal transplants treated with a protocol incorporating antilymphocyte globulin and cyclosporin.
Transplantation 46 (2): 223-8
- 78 Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B et al. (1994)**
Randomized controlled clinical trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure.
BMJ 309: 833-7
- 79 Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. (1999)**
Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial.
Lancet 353: 611–6
- 80 Hardinger KL, Bohl DL, Schnitzler MA et al. (2005)**
A randomized, prospective, pharmaco-economic trial of tacrolimus versus cyclosporine in combination with thymoglobulin in renal transplant recipients.
Transplantation 80: 41-6
- 81 Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D (2000)**
Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996.
N Engl J Med 342 (9): 605-12

- 82 Harjai KJ (1999)**
Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein (a), triglycerides, oxidative stress and fibrinogen.
Ann Intern Med 131 (5): 376
- 83 Harnett JD, Parfrey PS, Griffiths S, Devlin WH, Guttman RD (1987)**
Clinical and echocardiographic heart disease in renal transplant patients: prevalence and risk factors.
Transplant Proc 19 (4): 3415-8
- 84 Harnett JD; Kent GM, Foley RN et al. (1995)**
Cardiac function and hematocrit level.
Am J Kidney Dis 25: 3-7
- 85 Hausberg M, Barenbrock M, Hohage H, Muller S, Heidenreich S, Rahn KH (1999)**
ACE inhibitor versus beta-blocker for the treatment of hypertension in renal allograft recipients.
Hypertension 33: 862-8
- 86 Heinze G, Mitterbauer C, Regele H et al. (2006)**
Angiotensin-converting enzyme inhibitor or Angiotensin II type receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation.
J Am Soc Nephrol 17: 889-99
- 87 Hernandez D, Lacalzada J, Rufino M, Torres A et al. (1997)**
Prediction of left ventricular mass changes after renal transplantation by polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene.
Kidney Int 51: 1205-11
- 88 Hernandez D, Lacalzada J, Salido E, Linares J et al. (2000)**
Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation: role of ACE gene polymorphism.
Kidney Int 58: 889-97

- 89 Hiesse C, Rieu P, Larue JR, Kriaa F, Goupy C et al. (1997)**
Late graft failure and death in renal transplant recipients: Analysis in a single-center population of 1500 patients.
Transplant Proc 29: 240-2
- 90 Hilbrands LB, Demacker PN, Hoitsma AJ, Stalenhoef AF et al. (1995)**
The effects of cyclosporine and prednisone on serum lipid and (apo)lipoprotein levels in renal transplant recipients.
J Am Soc Nephrol 5 (12): 2073-81
- 91 Himelmann RB, Landzberg JS, Simonson JS et al. (1988)**
Cardiac consequences of renal transplantation: changes in left ventricular morphology and function.
J Am College Cardiol 12: 915-923
- 92 Hohage H, Kleyer U, Brückner D, August C, Zidek W et al. (1997)**
Influence of proteinuria on long-term transplant survival in kidney transplant recipients.
Nephron 75 (2): 160-5
- 93 Hubert HB, Feinleib M, Macnamara PM, Castelli WP (1983)**
Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: 26-year follow-up of participants in the framingham heart study.
Circulation 67: 968-77
- 94 Huting J (1992)**
Course of left ventricular hypertrophy and function in end-stage renal disease after renal transplantation.
Am J Cardiol 70 (18): 1481-4
- 95 Hypertension in Diabetes Study. III. Prospective study of therapy of hypertension in type 2 diabetic patients: efficacy of ACE inhibition and beta-blockade.**
Diabet. Med. 11 (1994), 773–782

- 96 Imagawa DK, Cecka JM (1988)**
Renal regrafts.
Clin Transpl 1988: 387-98
- 97 Irish W, Sherill B, Brennan DC et al. (2003)**
Three-year posttransplant graft survival in renal-transplant patients with graft function at 6 months receiving tacrolimus or cyclosporine microemulsion within a triple-drug regimen.
Transplantation 76: 1686-90
- 98 Isoniemi HM, Ahonen J, Tikkanen MJ et al. (1993)**
Long-term consequences of different immunosuppressive regimens for renal allografts.
Transplantation 55 (3): 494-9
- 99 Jardine AG (2000)**
Pretransplant management of end-stage renal disease patients to minimize posttransplant risk.
Transplantation 70 (11):46-50
- 100 Jardine AG, Holdaas H, Fellstrom B et al. (2004)**
Fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients: post-hoc subgroup analyses of the ALERT study.
Am J Transplant 4: 988-95
- 101 Jeffrey RF, Kendall RG, Prabhu P, Norfolk DR, Will EJ, Davison AM (1995)**
Re-establishment of erythropoietin responsiveness in end-stage renal failure following renal transplantation.
Clin Nephrol 44: 241-7
- 102 Jennings G, Dart A, Meredith I, Korner P, Laufer E, Dewar E (1991)**
Effects of exercise and other non-pharmacological measures on blood pressure and cardiac hypertrophy.
J Cardiovasc Pharmacol 17 (2):70-74

- 103 Jindal RM (1997)**
Post-transplant hyperlipidemia.
Postgrad Med J 73 (866): 785
- 104 Johnson DW, Isbel NM, Brown AM, Kay TD et al. (2002)**
The effect of obesity on renal transplant outcomes.
Transplantation 74 (5): 675-81
- 105 Jul AM, Karanko HM (1994)**
Effects on left ventricular hypertrophy of long-term non-pharmacological treatment with sodium restriction in mild to moderate essential hypertension.
Circulation 89: 1023-31
- 106 Jung K, Scheifler A, Blank W et al. (1988)**
Changed composition of high-density lipoproteins subclasses HDL2 and HDL3 after renal transplantation.
Transplantation 46 (3): 405
- 107 von Karsa L, Schmieder RE, Schach S, Sterzel RB**
Prevalence of ECG-LVH and other cardiovascular risk factors in 1.4 million German adults.
PhD thesis, Karsa L. University, Erlangen-Nürnberg, Germany
Ref. in:
Rockstroh JK, Schobel HP, Vogt-Ladner G et al. (1997)
Blood pressure independent effects of nitrendipine on cardiac structure in patients after renal transplantation.
Nephrol Dial Transplant 12: 1441-7
- 108 Kasiske BL, Umen AJ (1987)**
Persistent hyperlipidemia in renal transplant patients.
Medicine (Baltimore) 66 (4): 309-16
- 109 Kasiske BL (1988)**
Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients.
Am J Med 84: 985-92

- 110 Kasiske BL (1988)**
The influence of donor age on renal function in transplant recipients.
Am J Kidney Dis 11/3: 248-52
- 111 Kasiske BL (1993)**
Risk factors for cardiovascular disease after renal transplantation.
Mineral and Electrolyte Metabolism 19, 3: 186-95
- 112 Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D (2002)**
Inadequate donor size in cadaver kidney transplantation.
J Am Soc Nephrol 13 (8): 2152-9
- 113 Kasiske BL, Snyder JJ, Gibertson D, Matas AJ (2003)**
Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United states.
Am J Transplant 3: 178-85
- 114 Kavanagh D, Morris STW, Northbridge DB, Rodger RSC (1999)**
Electrocardiogram and outcome following renal transplantation.
Nephron 81: 109
- 115 Kayser L, Perrild H, Jorgensen B et al. (1989)**
Changes in serum phosphate during beta-blockade in healthy men are not due to changes in the renal handling of phosphate.
J Intern Med 225: 197-200
- 116 Keane WF (1997)**
Derangement of lipid metabolism and its management in renal transplant patients.
Miner Electrolyte Metab 23 (3-6): 785
- 117 Keown PA, Shackleton CR, Ferguson BM (1992)**
The influence of long-term morbidity on health status and rehabilitation following paediatric organ transplantation.
Eur J Pediatr 151 (1): 70-5

- 118 Kessler M (1985)**
Erythropoetin and erythrocytosis in renal transplantation.
Nephrol Dial Transplant 10 (suppl 6): 114-6
- 119 Kim EM, Striegel J, Kim Y, Matas AJ, Najarian JS, Mauer SM (1994)**
Recurrence of steroid-resistant nephrotic syndrome in kidney transplants is associated with increased acute renal failure and acute rejection.
Kidney Int 45/5: 1440-5
- 120 Kim HC, Park SB, Lee SH et al. (1994)**
Analysis of 214 percutaneous allograft renal biopsies.
Transplant proc 26 (4): 2197-8
- 121 von Kiparski A, Frei D, Uhlschmid G, Largiader F, Binswanger U (1990)**
Post-transplant diabetes mellitus in renal allograft recipients: a matched-pair control study.
Nephrol Dial Transplant 5: 220-5
- 122 Kirkman RL, Strom TB, Weir MR, Tilney NL (1982)**
Late mortality and morbidity in recipients of long term allografts
Transplantation 34 (6): 347-51
- 123 Klehr HU, Jacobs U, Miersch WD, Molitor D (1996)**
Vergleich der Nierentransplantation mit und ohne Berücksichtigung der HLA-Typisierung
Dtsch med Wochenschr 121: 434-41
- 124 Koch G, Franz IW, Lohmann FW (1981)**
Effects of short-term and long-term treatment with cardio-selective and non-selective beta-receptor blockade on carbohydrate and lipid metabolism and on plasma catecholamines at rest and during exercise.
Clin Sci (Lond.) 61 Suppl 7: 433-5

- 125 Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL et al. (1995)**
Double-blind, placebo controlled study of the long-term efficiency of carvedilol in patients with severe chronic heart failure.
Circulation 92: 1499-1506
- 126 Kuhlmann M (1999)**
Chronische Niereninsuffizienz.
In: Thiemes Innere Medizin: TIM
Stuttgart, New York: Thieme Verlag
- 127 Kuschinski G, Lüllmann H (1989)**
Pharmakologie und Toxikologie
Thieme Verlag; 12. Auflage
- 128 Lagaaij EL, Hendriks GFJ, Weimar W, Claas FHJ, van Rood JJ (1989)**
Effect of one-HLA-DR-antigen-matched and completely HLA-DR-mismatched blood transfusions on survival of heart and kidney allografts.
New Engl J Med 321/11: 701-705
- 129 Langer K, Buchholz B, Raidt H, Graefe U, Lison AE (1990)**
Langzeitergebnisse nach Nierentransplantation.
Med Klein 85 (11) 637-42
- 130 Laskow DA, Curtis JJ (1990)**
Post-transplant hypertension.
Am J Hypertens 3: 721-5
- 131 Levey AS, Eknoyan G (1999)**
Cardiovascular disease in chronic renal disease.
Nephrol Dial Transplant 14: 828-33
- 132 Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP (1990)**
Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study.
N Engl J Med 322: 1561-6

- 133 Lew EA, Garfinkel L (1979)**
Variations in mortality by weight among 750.000 men and women.
J Chronic Dis 32: 563-76
- 134 Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD (1993)**
The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The collaborative study group.
N Engl J Med 329: 1456-62
- 135 Lezaic V, Biljanovic-Paunovic L, Pavlovic-Kentera V et al. (2001)**
Erythropoiesis after kidney transplantation: the role of erythropoietin, burst promoting activity and early erythroid progenitor cells.
Eur J Med Res 6: 27-32
- 136 Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, Prineas RJ, Grimm RHJr, Neaton JD, Stamler J (1995)**
Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS).
Circulation 91: 698-706
- 137 De Lima JJ, Abensur H, da Fonseca JA et al. (1995)**
Comparison of echocardiographic changes associated with hemodialysis and renal transplantation.
Artif Organs 19: 245-50
- 138 De Lima JJ, Abensur H, Krieger EM et al. (1996)**
Arterial blood pressure and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients.
J Hypertens 14: 1019-24
- 139 De Lima JJ, Vieira MLC, Viviani LF et al. (2002)**
Long-term impact of renal transplantation on carotid artery properties and on ventricular hypertrophy in end-stage renal failure patients.
Nephrol Dial Transplant 17: 645-51

- 140 Lin J, Valeri AM, Markowit GS et al. (2002)**
Angiotensin converting enzyme inhibition in chronic allograft nephropathy.
Transplantation 73: 783-8
- 141 Lindholm A, Ohlman S, Albrechtsen D et al. (1993)**
The impact of acute rejection on long-term graft function and outcome in 1347 primary renal transplant treated by 3 cyclosporine regimens.
Transplantation 56: 307-15
- 142 Lindpaintner K, Pfeffer MA, Kreutz R et al. (1995)**
A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease.
N Engl J Med 332 (11): 706-11
- 143 London GM (2002)**
Left ventricular alterations and end-stage renal disease.
Nephrol Dial Transplant 17 (suppl 1): 29-36
- 144 London GM (2003)**
Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function.
J Am Soc Nephrol 14: 305-9
- 145 Luke RG (1991)**
Pathophysiology and treatment of posttransplant hypertension.
J Am Soc Nephrol 2 (2 Suppl 1): 37-44
- 146 Lye WC, Kaur M, Leong SO, Tan CC, Lee EJC (1994)**
Cardiovascular risk factors in kidney transplant recipients.
Transplant Proc 26 (4): 2016
- 147 MacMahon SW, Wilcken DEL, McDonald GJ, Bernstein L et al. (1986)**
The effect of weight reduction on left ventricular mass: a randomized controlled trial in young, overweight hypertensive patients.
N Engl J Med 314: 334-9

- 148 Margreiter R (2002)**
Efficiency and safety of tacrolimus compared with cyclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study.
Lancet 359 (9308): 741-6
- 149 Martinek V, Lanska V, Tschernoster E, Kocandrlje V (1993)**
The importance of early renal graft rejection.
Nephrol Dial Transpl 8/4: 361-5
- 150 Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. (1996)**
Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency.
N Engl J Med 334: 939-45
- 151 Maschio G, Alberti D, Locatelli F, et al. (1999)**
Angiotensin-converting enzyme inhibitors and kidney protection: the AIPRI trial. The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (AIPRI) Study Group.
J Cardiovasc Pharmacol 33 Suppl 1: 16-20
- 152 Maschio G, Marcantoni C, Bernich P (2002)**
Lessons from large interventional trials on antihypertensive therapy in chronic renal disease.
Nephrol Dial Transplant;17 Suppl 11:47-9.
- 153 Mason J, Müller-Schweinitzer E, Dupont M, Casellas D, Michatsch M, Moore L, Kaskel F (1991)**
Cyclosporin and the renin-angiotensin system.
Kidney Int 39 (suppl 32): 28-32
- 154 Massy ZA, Guijarro C, Kasiske BL (1995)**
Clinical predictors of chronic renal allograft rejection.
Kidney Int Suppl 52: 85-8
- 155 Mayer B, Schunkert H (2000)**
ACE gene polymorphism and cardiovascular diseases.
Herz 25: 1-6

- 156 McGregor E, Stewart G, Rodger RS, Jardine AG (2000)**
Early echocardiographic changes and survival following renal transplantation.
Nephrol Dial Transplant 15 (1): 93-8
- 157 McNally PG, Feehally J (1992)**
Pathophysiology of cyclosporin A nephrotoxicity: experimental and clinical observations.
Nephrol Dial Transplant 7: 791-804
- 158 Meier-Kriesche HU, Vaghela M, Thambuganipalle R, Freidmann G, Jacobs M, Kaplan B (1999)**
The effect of body mass index on long-term renal allograft survival.
Transplantation 68: 1294-7
- 159 Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Cibrik DM, Hanson JA, Leichtman AB, Magee JC, Port FK, Kaplan B (2000)**
Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure.
Transplantation 70: 306-10
- 160 Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Cibrik DM, Pusch JD, Leichtman AB, Kaplan B (2000)**
Increased impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era.
Transplantation 70: 1098-100
- 161 Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Port FK, Arndorfer JA, Cibrik DM, Kaplan B (2001)**
Survival improvement among Patients with end-stage renal disease: trends over time for transplant recipients and wait-listed patients.
J Am Soc Nephrol 12:1293-6
- 162 Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B (2002)**
The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death.
Transplantation 73: 70-4

- 163 Meier-Kriesche HU, Kaplan B (2002)**
Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis.
Transplantation 74 (10): 1377-81
- 164 Meier-Kriesche HU, Cibrik DM, Ojo AO, Hanson JA, Magee JC, Rudich SM, Leichtman AB, Kaplan B (2002)**
Interaction between donor and recipient age in determining the risk of chronic renal allograft failure.
J Am Geriatr Soc 50:14-7
- 165 Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B (2004)**
Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era.
Am J Transplant 4 (3): 378-83
- 166 MERIT-HF study group (1999)**
Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF).
Lancet 353 2001-7
- 167 Merkus JWS, Hoitsma AJ, Koene RAP (1991)**
Detrimental effect of acute renal failure on the survival of renal allografts: Influence of total ischemic time and anastomosis time.
Nephrol Dial Transpl 6/11: 881-6
- 168 Merril JP, Murray JE, Harrison JH (1958)**
Kidney transplantation between seven pairs of identical twins.
Ann Surg 148: 343-359.
- 169 Merril JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR (1956)**
Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins.
JAMA 160: 277-282.

- 170 Messerli FH (1999)**
Hypertension and sudden cardiac death
Am J Hypertens 12 (12/3): 181
- 171 Midtvedt K, Ihlen H, Hartmann A et al. (2001)**
Reduction of left ventricular mass by lisinopril and nifedipine in hypertensive renal transplant recipients: a prospective randomized double-blind study.
Transplantation 72: 107-11
- 172 Midtvedt K, Hartmann A (2002)**
Hypertension after kidney transplantation: are treatment guidelines emerging?
Nephrol Dial Transplant 17: 1166-9
- 173 Millar JA, Lever AF, Burke V (1999)**
Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC mild hypertension trial.
J Hypertension 17: 1065-72
- 174 Miller SA, Dykes DD, Polesky HF (1988)**
A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleates cells.
Nucleic Acids Res 16: 1215-6
- 175 Mimran A, Mourad G, Ribstein J (1990)**
The renin-angiotensin system and renal function in kidney transplantation.
Kidney Int 38 (suppl 30): 114-7
- 176 Mix TC, Kazmi W, Khan W et al. (2003)**
Anemia: a continuing problem following kidney transplantation.
Am J Transplant 3: 1426-33
- 177 Modlin CS, Flechner SM, Goormastic M et al. (1997)**
Should obese patients lose weight before receiving a kidney transplant?
Transplantation 64: 599-604

- 178 Montagnino G, Tarantiono A, Aroldi A et al. (1994)**
Lipid profile in renal transplant recipients under various immunosuppressive regimens.
Transplantation Proceedings 26 (5): 2634-6
- 179 Morrone LF, Di Paolo S, Logoluso F et al. (1997)**
Interference of Angiotensin-converting enzyme inhibitors on erythrocytosis in kidney transplant recipients: role of growth factors and cytokines.
Transplantation 64 (6); 913-8
- 180 Nagano M, Higaki J, Mikami H, Nakamura M, Higashimori K, Katahira K, Tabuchi Y, Moriguchi A et al. (1991)**
Converting enzyme inhibitors regressed cardiac hypertrophy and reduced tissue angiotensin II in spontaneously hypertensive rats.
J Hypertens 9: 595-9
- 181 Najarian JS, Sutherland DE, Simmons RL, Howard RJ, Kjellstrand CM, Ramsay RC, Goetz FC, Fryd DS, Sommer BG (1979)**
Ten year experience with renal transplantation in juvenile onset diabetes.
Ann Surg 190: 487-500
- 182 Neumayer HH, Huls S, Schreiber M, Riess R, Luft FC (1994)**
Kidney from pediatric donors: risk versus benefit.
Clin Nephrol 41 (2): 94-100
- 183 Ng DP, Tai BC, Koh D, Tan KW, Chia KS (2005)**
Angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and its association with diabetic nephropathy: a meta-analysis of studies reported between 1994 and 2004 and comprising 14,727 subjects.
Diabetologia 48: 1008-16
- 184 Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, Nishimura RA, Seward JB, Talik AJ (1997)**
The non-invasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography.
J Am Soc Echocardiogr 10: 246-70

- 185 Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB et al. (2000)**
Long-term survival in renal transplant recipients with graft function.
Kidney Int Vol. 57 (1): 307-313
- 186 Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA et al. (2000)**
Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection.
Transplantation 69 (11): 2239-40
- 187 Ojo AO (2006)**
Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention.
Transplantation 82: 603-11
- 188 Olyaei AJ, deMattos AM, Bennett WM (1999)**
A practical guide to the management of hypertension in renal transplant recipients.
Drugs 58 (6): 1011
- 189 Ong-Ajyooth L, Sirisalee K, Shayakul C et al. (1994)**
Hyperlipidemia in stable renal transplant recipients.
Transplantation Proceedings 26 (4): 2062-4
- 190 Opelz G, Sengar DPS, Mickey MR, Terasaki PI (1973)**
Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants.
Transplant Proc 5: 253
- 191 Opelz G (1985)**
Correlation of HLA matching with kidney graft survival in patients with or without cyclosporine treatment.
Transplantation 40/3: 240-3
- 192 Opelz G (1987)**
The Collaborative Transplant Study
Improved kidney graft survival in nontransfused recipients.
Transplant Proc 19: 149

- 193 Opelz G, Vanrenterghem Y, Kirste G, et al.**(1997)
Prospective evaluation of pretransplant blood transfusions in cadaver kidney recipients.
Transplantation 63 (7):964-7
- 194 Opelz G, Wujciak T, Ritz E et al.** (1998)
Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure.
Kidney Int 53:217-22
- 195 Opelz G, Zeier M, Laux G, Morath C, Döhler B** (2006)
No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers: a collaborative transplant study report.
J Am Soc Nephrol 17: 3257-62
- 196 Osono E, Kurihara S, Hayama N, Sakurai Y et al.** (1998)
Insertion/deletion polymorphism in intron 16 of the ACE gene and left ventricular hypertrophy in patients with end-stage renal disease.
Am J Kidney Dis 32: 725-30
- 197 Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al.** (1996)
The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure.
N Engl J Med 334: 1349-55
- 198 Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al.** (2001)
Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure
N Engl J Med 344: 1651-8
- 199 Parfrey PS, Harnett JD, Foley RN et al.** (1995)
Impact of renal transplantation on uremic cardiomyopathy.
Transplantation 60: 908-14
- 200 Perrild H, Jessen-Juergensen H, Pedersen F et al.** (1989)
Serum magnesium, calcium, phosphate and PTH following long-term beta-blockade in ischaemic heart disease.
Eur J Clin Pharmacol 34: 299-301

- 201 Peteiro J, Alvarez N, Calvino R et al. (1994)**
Changes in left ventricular mass and filling after renal transplantation are related to changes in blood pressure: an echocardiographic and pulsed doppler study.
Cardiology 85: 273-83
- 202 Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS (1997)**
A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group.
Transplantation 63 (7): 977-83
- 203** Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group.
Lancet 1995 345 (8961): 1321-5
- 204 Poli F, Scalamogna M, Mascaretti L, Tarantino a, Pappalètera M et al. (1993)**
Genomic HLA-DR compatibility in long-term surviving recipients of cadaver kidney transplantation.
Transplantation 56/1: 97-100
- 205 Pombo JF, Troy BL, Russel Ro Jr. (1971)**
Left ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography.
Circulation 43: 480-90
- 206 Pour-Reza-Gholi F, Nafar M, Saedinia A et al. (2005)**
Kidney retransplantation in comparison with first kidney transplantation.
Transplant Proc. 37(7):2962-4
- 207 Raggi P, Callister TQ, Cooil B et al. (2000)**
Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron beam computed tomography.
Circulation 101: 850-5

- 208 Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S et al. (2002)**
Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: a link between end-stage renal disease and cardiovascular disease?
Journal of the American College of Cardiology 39 (4): 695-701
- 209 Rakic D, Rumboldt Z, Bagatin J, Polic S (2002)**
Effects of four antihypertensive monotherapies on cardiac mass and function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: Randomized prospective study
Croatian medical journal 43 (6): 672-9
- 210 Rao VK, Anderson RC (1988)**
Long-term results and complications in renal transplant recipients. Observation in the second decade.
Transplantation 45: 45-52
- 211 Rao VK, Kasiske BL, Odlund MD, Ney AL, Andersen RC (1990)**
Influence of cadaver donor age on posttransplant renal function and graft outcome.
Transplantation 49 (1): 91-5
- 212 Rao VK (1998)**
Posttransplant medical complications.
Surg Clin North Am 78 (1): 113-32
- 213 Remuzzi G, Lesti M, Gotti E, Ganeva M et al. (2004)**
Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a randomized trial.
Lancet 364 (9433): 503-12
- 214 Rigat B, Hubert C, Alhencgelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F (1990)**
An insertion deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting accounting for half of the variance of serum enzyme levels.
J Clin Invest 86: 1343-6

- 215 Rigatto C, Folley RN, Kent GM et al. (2000)**
Long-term changes in left ventricular hypertrophy after renal transplantation.
Transplantation 70: 570-5
- 216 Rockstroh JK, Schobel HP, Vogt-Ladner G, Hauser I, Neumayer HH, Schmieder RE (1997)**
Blood pressure independent effects of nitrendipine on cardiac structure in patients after renal transplantation.
Nephrol Dial Transplant 12: 1441-7
- 217 Rodicio JL (2000)**
Calcium antagonists and renal protection from cyclosporine nephrotoxicity: long-term trial in renal transplantation patients.
J Cardiovasc Pharmacol. 35 (3): 7-11
- 218 Rostand SG, Sanders C, Kirk KA, Rutsky EA, Fraser RG (1988)**
Myocardial calcification and cardiac dysfunction in chronic renal failure.
Am J Med 85: 651-7
- 219 Roithinger FX, Punzengruber C, Wallner M, Ulbrich W, Pachinger O, Kramer R, Prischl FC (1994)**
The influence of ACE-inhibition on myocardial mass and diastolic function in chronic hemodialysis patients with adequate control of blood pressure.
Clin Nephrol 42: 309-314
- 220 Rubin RH, Tolkhoff-Rubin NE (1989)**
Infection: the new problems.
Transplantation Proceedings 21: 1440-5
- 221 Ruggenti P, Perna A, Gherardi G et al. (1998)**
Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefronlogia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy.
Lancet 352 (9136): 1252

- 222 Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A (1978)**
The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography: recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements.
Circulation 58:1072-83
- 223 Salahudeen AK, Haider N, May W.**
Cold ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts.
Kidney Int. 2004 Feb;65(2):713-8
- 224 Salahudeen AK (2004)**
Consequences of cold ischemic injury of kidneys in clinical transplantation.
J Investig Med 52: 296-8
- 225 Salonen JT, Salonen R (1993)**
Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression.
Circulation 87: II56-II65
- 226 Salvatierra O, Potter D, Cochrum KC, Amend WJC, Duca R, Sacha BI, Johnson RWJ, Belzer FO (1976)**
Improved patient survival in renal transplantation.
Surgery 79: 166-171
- 227 Sanfilippo F, Vaughn WK, Spees EK, Lucas BA (1984)**
The detrimental effects of delayed graft function in cadaver donor renal transplantation.
Transplantation 38 (6): 643-8
- 228 Sayed-Tabatabaei FA, Houwing-Duistermaat JJ, van Duijn CM, Wittemann JC (2003)**
Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and carotid artery wall thickness: a meta-analysis.
Stroke 34: 1634-9

- 229 Scharplatz M, Puhan MA, Steurer J, Perna A, Bachmann LM (2005)**
Does the angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism modify the response to ACE inhibitor therapy?- a systematic review
Curr Control Trials Cardiovasc Med 6:16
- 230 Schaub SA, Thiel G (1996)**
Causes of death and patient survival in 774 kidney transplant recipients from 1967-1993. Inaugural dissertation, University of Basel, 1996; 1: 106.
Ref. in: Wheeler DC, Steiger J (2000)
Evolution and etiology of cardiovascular diseases in renal transplant recipients.
Transplantation 70 (11): 41-5
- 231 Scherrer U, Vissing SF, Morgan BJ, Rollins JA, Tindall RSA, Ring S, Hanson P, Mohanty PK, Victor RG (1990)**
Cyclosporin-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation.
N Engl J Med 323: 693-9
- 232 Schindler R, Frei U (2000)**
Kardiovaskuläres System und Niere.
In: Koch KM (Hrsg.): Klinische Nephrologie.
1.Auflage Urban & Fischer Verlag, München, Jena
- 233 Schmieder RE, Langenfeld MRW, Friedrich A, Schobel HP, Gatzka CD, Weihprecht H (1996)**
Angiotensin II related to sodium excretion modulates left ventricular structure in human essential hypertension.
Circulation 94: 1304-9
- 234 Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A (1996)**
Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind studies.
JAMA 275 (19): 1507-13

- 235 Schmieder RE, Schlaich MP, Klingbeil A, Martus P (1998)**
Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996.
Nephrol Dial Transplant 13: 564-9
- 236 Schmitt CP, Obry J, Feneberg R et al. (2003)**
 β 1-adrenergic blockade augments pulsatile PTH secretion in humans.
J Am Soc Nephrol 14: 3245-50
- 237 Scholz D, Mebel M (1983)**
Zur Bedeutung geschlechtsdeterminierter Antigene für die Nierentransplantatprognose- eine Analyse von 500 Transplantationen eines Zentrums.
Z Urol Nephrol 76 (4): 209-17
- 238 Schunkert H, Hense HW, Holmer SR et al. (1994)**
Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy.
N Engl J Med 330: 1634-8
- 239 Schwenger V, Zeier M, Ritz E (2001)**
Hypertension after renal transplantation.
Ann Transplant 6: 25-30
- 240 Segoloni GP, Triolo G, Cassader M et al. (1993)**
Dyslipidemia in renal transplantation: a 3-year follow-up.
Transplant Proc 25 (3): 2178
- 241 Sharma AM, Pischon T, Hardt S et al. (2001)**
 β -adrenergic receptor blockers and weight gain: asystematic analysis.
Hypertension 37: 250-4
- 242 Silberberg JS, Rahal DP, Patton DR, Sniderman AD (1989)**
Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease.
Am J Cardiol 64: 222-4

- 243 Silkensen JR (2000)**
Long-term complications in renal transplantation.
J Am Soc Nephrol 11 (3): 582-8
- 244 DeSimone G, Devereux RB, Roman MJ et al. (1991)**
Gender differences in left ventricular anatomy, blood viscosity and volume regulatory hormones in normal adults.
Am J Cardiol 68: 1704-8
- 245 Solez K, Vincenti F, Filo RS (1998)**
Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a U.S. multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus versus cyclosporine: a report of the FK506 Kidney Transplant Study Group.
Transplantation 66 (12): 1736-40
- 246 Sollinger HW (1995)**
Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group.
Transplantation 60 (3): 225-32
- 247 Sumrani NB, Miles AM, Daskalakis P, Hong JH et al. (1993)**
Intermediate-term outcome of renal retransplants in the cyclosporin era.
Asaio J 39 (1): 47-50
- 248 Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G, Petrov V, Saavedra AP, Soubrier F, Vlietinck R, Fagard R (1997)**
The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk.
J Hypertens 15: 1579-92
- 249 Suwelack B, Witta J, Hausberg M, Mueller S, Rahn KH et al. (1999)**
Studies on structural changes of the carotid arteries and the heart in asymptomatic renal transplant recipients.
Nephrol Dial Transplant 14: 160-5

- 250 Suwelack B, Gerhardt U, Hausberg M, Rahn KH, Hohage H (2000)**
Comparison of Quinapril versus Atenolol on blood pressure and cardiac mass after renal transplantation.
The American Journal of Cardiology 86: 583-5
- 251 Suwelack B, Gerhardt U, Witta J, Hillebrandt U, Hohage H (2001)**
Effect of parathyroid hormone levels on carotid intima-media thickness after renal transplantation.
Am J Hypertens 14: 1012-8
- 252 The EUCLID Study Group (1997)**
Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insuline-dependent diabetes and normoalbuminuria or mikroalbuminuria.
Lancet 349: 1787-92
- 253 The GISEN Group (1997)**
Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy.
Lancet 349: 1857-63
- 254 The treatment of mild hypertension study. A randomized, placebo-controlled trial of a nutritional-hygienic regimen along with various drug monotherapies. The Treatment of Mild Hypertension Research Group.**
Arch Intern Med 151 (1991), 1413–23
- 255 Thomas, Lothar (1998)**
Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 5. Auflage, Frankfurt/Main
TH-Books-Verl.-Ges.
- 256 Thorogood J, Houwelingen JC, Van Rood Jj, Persijn GG (1989)**
The impact of center variation on the HLA-DR matching effect in kidney graft survival.
Transplantation 48/2: 231-8

- 257 Thorogood J, Persijn GG, Schreuder GMT, D'Amato J et al. (1990)**
The effect of HLA matching on kidney graft survival in separate posttransplantation intervals.
Transplantation 50/1: 146-50
- 258 Thorogood J, Houwelingen JC, Persijn GG, Zantvoort F et al. (1991)**
Prognostic indices to predict survival of first and second renal allografts.
Transplantation 52/3: 831-836
- 259 Tilney NL, Strom TB, Vineyard GC, Merrill JP (1978)**
Factors contributing to the declining mortality rate in renal transplantation.
N Engl J Med 299: 1321-5
- 260 Tortoledo FA, Quinones MA, Fernandez GC et al. (1983)**
Quantification of left ventricular volumes by two-dimensional echocardiography: a simplified and accurate approach.
Circulation 67: 579-84
- 261 Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Shuichi T (2002)**
Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis.
Kidney International 61: 717-26
- 262 U.S. Renal Data System: USRDS 2002 Annual Data report,**
National institutes of health, National institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 1999
- 263 Van-Guldener C, Stam F, Stehouwer CDA (2001)**
Homocysteine metabolism in renal failure.
Kidney Int 59 (Suppl 78): 234-7
- 264 Venkatesawara RK, Anderson R (1989)**
Late morbidity and mortality associated with renal transplantation: follow-up observation beyond the first decade.
Transplantation Proceedings 21: 2163-4

- 265 Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M et al. (1990)**
Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension.
Circulation 81: 528-36
- 266 Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Reboldi G, Porcellati C (1998)**
Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension.
Circulation 97: 48-54
- 267 Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Gattobigio R, Ambrosio G, Porcellati C (2002)**
Prevalent influence of systolic over pulse pressure on left ventricular mass in essential hypertension.
European heart journal 23: 658-65
- 268 Vianello A, Mastro Simone S, Calconi G, Da-Porto A et al. (1993)**
Influence of donor age on cadaver kidney graft function and survival: univariate and multivariate analyses.
Nephron 65/4: 541-8
- 269 Vianello A, Mastro Simone S, Calconi G, Gatti PL, Calzavara P (1993)**
The role of hypertension as a damaging factor for kidney grafts under cyclosporine therapy.
Am J Kidney Dis 21/5 Suppl. 2: 79-83
- 270 Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K et al. (1993)**
Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in dilated cardiomyopathy (MDC) trial study group.
Lancet 342: 1441-6
- 271 Webster AC; Woodroffe RC Taylor RS et al. (2005)**
Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta analysis and meta-regression of randomised trial data.
BMJ 331: 810

- 272 Wetzels JFM, Hoitsma AJ, Koene RAP (1986)**
Influence of cadaver donor age on renal graft survival.
Clin Nephrol 25/5: 256-9
- 273 Wheeler DC, Steiger J (2000)**
Evolution and etiology of cardiovascular diseases in renal transplant recipients.
Transplantation 70 (11): 41-5
- 274 Wong ND, Hsu JC, Detrano RC, Diamond G et al. (2000)**
Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events.
Am J Cardiol 86: 495-8
- 275 Wüthrich RP (1995)**
Nierentransplantation: Grundlagen, Vor- und Nachsorge, Langzeitüberwachung. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage.
Springer, Berlin Heidelberg New York
- 276 Wynckel A, Ebikili B, Melin JP et al. (1998)**
Long-term follow-up of acute renal failure caused by Angiotensin converting enzyme inhibitors.
Am J Hypertens 11(9):1080-6.
- 277 Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. (2000)**
Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.
N Engl J Med 342: 145–53
- 278 Zabalgoitia M, Rahman SNU, Haley WE, Abochamh DA, Oneschuk L, Merena J, Yarows S, Krause L, Yunis C, Lucas C (1997)**
Role of left ventricular hypertrophy in diastolic dysfunction on aged hypertensive patients.
J Hypertens 15: 1175-9

- 279 Zafarmand AA, Baranowska-Daca E, Ly PD et al. (2002)**
De novo minimal change disease associated with reversible post-transplant nephrotic syndrome. A report of five cases and review of literature.
Clin Transplant 16: 350-61
- 280 Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G et al. (1998)**
Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis.
J Hypertens 16: 949-61
- 281 Zusman et al. (1990)**
Long-term complications of renal transplantation
Kidney international 37: 1363-78

Lebenslauf

Name: Matthias Erfmann
Geburtsdatum/-ort: 24.05.1977 in Telgte
Familienstand: verheiratet mit Andrea Erfmann, geb. Streitenberger,
Assistenzärztin
Tochter Greta Erfmann
Konfession: römisch-katholisch
Eltern: Dr. med. Hubertus Erfmann, Facharzt für
Allgemeinmedizin und Innere Medizin
Margret Erfmann, Lehrerin, verstorben 18.6.2003
Schulbildung: 1983-1987: kath. Grundschule in Davensberg
1987-1996: Gymnasium Paulinum in Münster
Bundeswehr: 1996-1997: Sanitätsdienst
Studium: SS 1997bis SS 2003: Humanmedizin an der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Ärztliche Prüfung April 2003, Gesamtnote: sehr gut
Approbation: 01.10.2004
Berufliche Tätigkeit: Juli 2003 bis Oktober 2004 tätig als AiP, danach als
Assistenzarzt bis Juli 2006 in der Inneren Abteilung
des Herz-Jesu-Krankenhauses in Münster-Hiltrup
Chefärzte PD Dr. Gillessen und Dr. Clasen

Juli 2006 bis März 2007 tätig als Assistenzarzt in der
chirurgischen Abteilung des Herz-Jesu-
Krankenhauses in Münster-Hiltrup
Chefärzte PD Dr. Horstmann und Dr. Scherf

Seit April 2007 tätig als Assistent in der
allgemeinärztlichen Praxis bei Dr. Dömer und Fr. Dr.
Dömer-Waldeyer in Münster-Hiltrup

Münster, den

Danksagung

Frau Privatdozentin Dr. med. B. Suwelack gilt mein besonderer Dank für die freundliche Überlassung des Themas, die verständnisvolle Betreuung meiner Arbeit und die erste Berichterstattung.

Ebenso möchte ich den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin der Westfälischen Wilhelms- Universität Münster, insbesondere Fr. Vollmer für ihre freundliche Unterstützung danken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Frau, die mir mein Studium und die Promotion ermöglicht haben.

I Anhang

I.I Abkürzungsverzeichnis:

ACE-Hemmer:	Angiotensin-Converting-Enzym Hemmer
ACEI:	ACE-Hemmer Gruppe
β-Blocker:	Beta-Rezeptoren-Blocker
BBLOC:	β-Blocker Gruppe
BMI:	bodymass index
FSG:	fokal segmentale Glomerulosklerose
GFR:	glomeruläre Filtrationsrate
GN:	Glomerulonephritis
HLA:	Histokompatibilitätsantigen
HDL:	high density lipoprotein
IVSD:	interventrikuläre diastolische Septumdicke
KG:	Körpergewicht
LDL:	low density lipoprotein
LVEDD:	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVFS%:	linksventrikuläres Fraction-shortening
LVH:	linksventrikuläre Hypertrophie
LVM:	linksventrikuläre Masse
LVMI:	linksventrikulärer Massenindex
LVVOL:	linksventrikuläres Volumen
LVVOLI:	linksventrikulärer Volumenindex
LVPWD:	linksventrikuläre Hinterwanddicke
MAD:	mittelarterieller Blutdruck
MW:	Mittelwert
PP:	pulse pressure
RWT:	relative Wanddicke
SEM:	Standardfehler der Mittelwerte
U:	Untersuchungszeitpunkt
VLDL:	very low density lipoprotein

I.II Spektrum der kardiovaskulären Komplikationen im Studienkollektiv vor und nach NTX:

Kardiale Komplikationen:

- 1 Angina pectoris
- 2 Aortocoronare Bypass-Operation
- 3 PTCA
- 4 RIVA-Dilatation
- 5 dilatative Kardiomyopathie
- 6 hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
- 7 Herzinsuffizienz
- 8 kardiale Mikroangiopathie
- 9 KHK ohne nähere Angabe
- 10 KHK 1-Gefäßerkrankung
- 11 KHK 2-Gefäßerkrankung
- 12 KHK 3-Gefäßerkrankung
- 13 Koronarsklerose
- 14 Myokardinfarkt ohne nähere Angabe
- 15 Myokardinfarkt Hinterwand
- 16 Myokardinfarkt Vorderwand

Klappenvitien:

- 17 Aortenklappenersatz
- 18 Kombiniertes Aortenvitium
- 19 Mitralinsuffizienz
- 20 Trikuspidalinsuffizienz

arterielle Verschlusskrankheit (paVK):

- 21 generalisierte Arteriosklerose
- 22 Aortensklerose
- 23 Transplantatarterienverschluss mit anschließender Transplantatektomie
- 24 Embolie linke Hohlhandarterie
- 25 Embolie linke Oberschenkelarterie
- 26 Embolie linke Ringfingerarterie
- 27 Embolie Arteria tibialis posterior
- 28 Embolie Zentralarterie linkes Auge
- 29 periphere arterielle Verschlusskrankheit

Thrombosen, Embolien:

- 30 tiefe Beinvenenthrombose
- 31 Unterschenkelvenenthrombose
- 32 Zentralvenenthrombose rechtes Auge
- 33 Lungenembolie

cerebrale Komplikationen:

- 34 Hirninfarkt
- 35 Carotisplaque
- 36 ACI-Stenose
- 37 Transitorisch ischämische Attacke

Sonstige:

- 38 Fundus hypertonicus
- 39 hypertensive Krise
- 40 pulmonale Hypertension
- 41 Shuntaneurysma