

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde
Pädiatrische Hämatologie/Onkologie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens-

**Die Rolle des Protein C-Mangels, des Protein S-Mangels und des
Antithrombin-Mangels bei dem Organverlust nach einer allogenen
Nierentransplantation**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Maslon, Swetlana, geb. Gudi

aus Kant, Kirgisien

2007

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

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

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. U. Nowak-Göttl

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. R. M. Mesters

Tag der mündlichen Prüfung: 15.03.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde
Pädiatrische Hämatologie/Onkologie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens-
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. U. Nowak-Göttl
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. R. M. Mesters

Zusammenfassung

Die Rolle des Protein C-Mangels, des Protein S-Mangels und des Antithrombin-Mangels bei dem Organverlust nach einer allogenen Nierentransplantation
Maslon, Swetlana

Im Verlauf der postoperativen Beobachtungszeit von 161 nierentransplantierten Patienten wurden 16 Fälle der Abstoßung mit konsekutivem Transplantatverlust protokolliert. In unserem Patientengut wurden diagnostiziert:

- Protein C-Mangel-Zustand bei fünf transplantierten Patienten. Bei keinem der Patienten (0%) kam es zu einem Organverlust.
- Protein S-Mangel-Zustand bei sieben transplantierten Patienten. Davon verloren zwei (28,6%) ihre Transplantate.
- Antithrombin-Mangel-Zustand bei vier transplantierten Patienten. Ein Patient aus dieser Gruppe (25%) erlitt einen Transplantatverlust.

Unter den Patienten, bei denen sich ein Organverlust ereignet hat, wurde bei fünf eine Kombination aus mehreren prothrombotischen Risikofaktoren diagnostiziert: bei einem Patienten eine Kombination aus Prothrombin-Genmutation(G20210A) und Protein S-Mangel-Zustand, bei einem anderen Patienten fand sich eine Kombination aus Prothrombin-Genmutation (G20210A) und G1691A-Mutation des Faktors V, bei drei Patienten lag eine Kombination aus Protein C- und Protein S- Mangel vor.

Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass oben beschriebene Mangel-Zustände sich als nicht signifikante prothrombotische Risikofaktoren für Transplantatverluste im Rahmen einer allogenen Nierentransplantation erwiesen.

Tag der mündlichen Prüfung: 15.03.2007

Diese Arbeit ist meinem Sohn Jan Niklas in Liebe gewidmet

Inhaltsverzeichnis

I Einleitung	1
1.1 Chronische Niereninsuffizienz	1
1.1.1 Definition und Ätiologie	1
1.1.2 Stadieneinleitung der Niereninsuffizienz	1
1.1.3 Pathogenese urämischer Symptome und Organschäden	2
1.1.4 Konservative Therapie der chronischen Niereninsuffizienz	3
1.1.5 Nierenersatzbehandlung	4
1.1.6 Nierentransplantation	5
1.1.7 Transplantatabstoßung und Immunsuppression	8
1.1.7.1 Hyperakute Transplantatabstoßung	9
1.1.7.2 Akute Transplantatabstoßung	10
1.1.7.3 Chronische Transplantatabstoßung	11
1.2 Hämostaseologie	11
1.2.1 Grundbegriffe und –vorgänge	11
1.2.2 Physiologie der Blutgerinnung	12
1.2.3 Hämostaseinhibitoren und deren Störungen	15
1.2.3.1 Antithrombin-Mangel	15
1.2.3.2 Das Protein-C-S-System	17
1.2.3.3 Protein-C- und Protein-S-Mangel	18
1.2.3.4 Resistenz gegen aktiviertes Protein C	19
1.2.4 Fibrinolyse	20
II Methodik	22
2.1 Aufbau der Studie und Patientengut	22
2.2 Blutentnahme und Material	23
2.3 Spezielle Laboruntersuchungen	23
2.3.1 Bestimmung der Antithrombin-Aktivität	23
2.3.2 Bestimmung der Protein C-Aktivität	26
2.3.3 Protein S-Bestimmung	28

2.4 Statistik	29
III Ergebnisse	30
3.1 Altersverteilung Gesamtkollektiv	30
3.2 Verteilung der Grunderkrankungen	31
3.3 Gerinnungsparameter	33
3.3.1 Verlauf der AT III-Konzentration	33
3.3.2 Protein C-Aktivität	34
3.3.3 Protein S-Aktivität	35
3.4 Organverlust	36
3.4.1 Zeitliche Verteilung	36
3.4.2 Histologie	37
3.4.3 Organverlust im Zusammenhang mit studienrelevanten Gerinnungsstörungen	37
IV Diskussion	39
4.1 Epidemiologie und Diagnostik	39
4.2 Thrombophilie im Zusammenhang mit Transplantatabstoßung und Organverlust	46
V Zusammenfassung der Ergebnisse	48
VI Literaturverzeichnis	49
VII Danksagung	67
VIII Lebenslauf	68

I Einleitung

1.1 Chronische Niereninsuffizienz

1.1.1 Definition und Ätiologie

Die chronische Niereninsuffizienz ist Folge einer dauernden Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktionen beider Nieren, die nahezu alle Organsysteme des Körpers beeinträchtigen kann. In Deutschland leiden knapp 60 000 Patienten unter einer terminalen Niereninsuffizienz.

Volkswirtschaftlich ist diese Erkrankung von großer Bedeutung : zur Zeit werden 1-2% der Krankenkassenbeiträge für die medizinische Versorgung der betroffenen Patienten ausgegeben (Menne J, Krautzig U, 2000).

Zahlreiche erworbene und angeborene Erkrankungen münden in die chronische Niereninsuffizienz ein. Die häufigsten Ursachen sind:

1. Diabetische Nephropathie (ca. 35%)
2. Hypertoniebedingte Nierenschäden (ca. 25%)
3. Chronische Glomerulonephritis (ca.10%)
4. Interstitielle Nephritis einschl. chronische Pyelonephritis (ca. 5%)
5. Andere Ursachen (ca. 10%): Kollagenosen (bes. SLE) und Vaskulitiden, Amyloidose, multiples Myelom u.a.
6. Unklare Ätiologie (ca.15%), (Hörl W, 2000)

1.1.2 Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz

Die heute verwendete Unterteilung der chronischen Niereninsuffizienz in vier Stadien hat erhebliche diagnostische, prognostische und therapeutische Bedeutung. Zur Unterscheidung werden sowohl die Nierenfunktion, biochemische Parameter, klinische Symptome als auch therapeutische Konsequenzen herangezogen.

Stadium der vollen Kompensation:

In diesem Stadium ist es bereits zu einer Einschränkung der glomerulären Filtration gekommen. Es besteht jedoch noch keine Erhöhung der Retentionswerte. Die Einschränkung kann nur an der herabgesetzten Clearance erkannt werden. In diesem Stadium hat eine kausale Therapie noch Chancen auf Erfolg.

Stadium der kompensierten Retention:

Es grenzt sich vom vorausgehenden Stadium durch eine Erhöhung der Retentionswerte, vor allem durch einen Anstieg des Kreatinins über 1,2 mg/dl ab.

Stadium der dekompenzierten Retention:

Die Unterscheidung zwischen den Stadien der kompensierten und dekompenzierten Retention erfolgt rein klinisch. Bestehen urämische Erscheinungen, so befindet sich der Patient im Stadium der dekompenzierten Retention. Durch entsprechende konservative Therapie ist es zumindest vorübergehend möglich, den Patienten wieder aus der dekompenzierten in die kompensierte Retention zurückzuführen.

Terminalstadium (Urämie):

Treten nach Ausschöpfung aller konservativen therapeutischen Maßnahmen erneut Zeichen der Urämie auf, so befindet sich der Patient im Terminalstadium. Eine weitere Therapie ist jetzt nur noch mit Hilfe der chronischen Dialysebehandlung oder der Transplantation möglich (Gerok W et al., 1987).

1.1.3 Pathogenese urämischer Symptome und Organschaden

Folgende Faktoren werden für die Entstehung der urämischer Symptome und Organschaden gemacht:

- die gestörte exkretorische Funktion der Nieren mit Retention urämischer Toxine

- die gestörte sekretorische Funktion der Nieren mit Beeinträchtigung der Hormonsynthese und –metabolismus
- Adaptionsvorgänge bei Niereninsuffizienz
- Störungen der Membranfunktion
- Veränderungen im Wasser-Elektrolyt- und Säuren-Basen-Haushalt
- renale Hypertonie
- hämatologische Veränderungen (Mettang T, Kuhlmann U, 1998).

1.1.4 Konservative Behandlung der Niereninsuffizienz

Die Therapie der chronischen Niereninsuffizienz hat sich durch die chronisch intermittierende Dialysebehandlung und Nierentransplantation in den letzten Jahrzehnten erheblich gewandelt und verbessert. Mit den konservativen Maßnahmen gelingt es, die Kranken über lange Zeit im Stadium der kompensierten Retention zu halten oder sie aus dem Stadium der dekompensierten wieder in das der kompensierten Retention zurückzuführen.

Grundprinzipien der konservativen Therapie (Gerok W et al., 1987):

1. Erhöhung der Ausscheidung von Stoffwechselendprodukten.
2. Korrektur der durch Ausfall der Nierenfunktion bedingten Störung der Homöostase im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt.
3. Verminderung des Anfalls von schädlichen Stoffwechselendprodukten.
4. Behandlung des Ausfalls der endokrinen Nierenfunktion.
5. Behandlung der renalen Hypertonie.

Sind die konservativen Behandlungsmöglichkeiten erschöpft, muss der geeignete Kranke rechtzeitig einer Dialysebehandlung und später einer Transplantation zugeführt werden.

1.1.5 Nierenersatzbehandlung

Als Blutreinigungsverfahren bei terminalen Niereninsuffizienz werden die Hämodialyse, die Hämofiltration und die Peritonealdialyse eingesetzt. Alle 3 Verfahren ermöglichen, dem Blut harnpflichtige Stoffwechselendprodukte, Elektrolyte und Wasser zu entziehen, aber auch gleichzeitig fehlende Elektrolyte und Puffer zuzuführen. Bei der Hämodialyse und Hämofiltration wird temporär ein extrakorporaler Kreislauf angelegt. Bei der Peritonealdialyse werden dem Blut harnpflichtige Substanzen und Wasser über die natürliche Membran des Peritoneums entzogen.

In Deutschland werden pro 1 Mio. Einwohner 524 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz durch Blutreinigungsverfahren behandelt, 92,7% davon mit Hämodialyse und nur 7,3% mit Peritonealdialyse (Lonnemann G, Olbricht Ch, Nonnast-Daniel B, Brunckhorst R, 2000).

Die Indikation zum Beginn der chronischen Ersatztherapie kann absoluter oder relativer Natur sein.

Absolute Indikationen zur Einleitung der chronischen Ersatztherapie:

- Urämische Perikarditis
- Therapierefraktäre Hypertonie
- Hypervolämie mit Lungenödem und/oder peripheren Ödemen, die mit Diuretika nicht mehr zu behandeln sind
- Hyperkaliämie
- Metabolische Azidose
- Progrediente, urämische, zentrale (Enzephalopathie) oder periphere Neuropathie mit Verwirrung, Myoklonien, Asterixis, Krampfanfällen
- Urämisch bedingte Übelkeit und Erbrechen
- Urämisch bedingte hämorrhagische Diathese
- Plasmakreatininkonzentrationen deutlich über 10 mg/dl, Plasmaharnstoffkonzentrationen über 200 mg/dl, endogene Kreatininclearance deutlich unter 10 ml/min/1,73 m² KO (Keller Ch, 2002). Für die relativen

Dialyseindikationen ist zu bedenken, dass ein Harnstoffanstieg von 50 mg/dl auf >200 mg/dl in einer kurzen Zeitspanne wesentlich gefährlicher ist, als ein langsamer Anstieg über Wochen, Monate oder gar Jahre.

Wichtige relative Indikationen zur Einleitung einer Dialysetherapie:

- Auftreten von Malnutrationszeichen. Serumalbuminkonzentration < 4 g/dl, spontane Eiweißzufuhr <0,8 g/kg/24h als Zeichen der Inappetenz, Präalbumin <30 mg/dl, Gesamtcholesterol <150 mg/dl, Transferrin <200mg/dl
- Plasmakreatinin >10 mg/dl, Harnstoff >150-180 mg/dl
- GFR <10ml/min besonders bei älteren Patienten und Diabetikern (Keller Ch, 2002)

1.1.6 Nierentransplantation

Die Geschichte der Nierentransplantation beginnt in den ersten Jahren des neunzehnten Jahrhunderts, als einige wagemutige Chirurgen versuchten, Auto-, Allo- und Xeno-Nierentransplantation an Tieren und Menschen durchzuführen. Über die erste erfolgreiche tierexperimentelle Nierentransplantation wurde 1902 aus Wien von E. Ullmann berichtet, der in seinen Arbeiten beschrieb, wie er Hunde- und Ziegenieren von ihrer Normalposition an die Halsgefäße dieser Tiere autotransplantierte und für eine gewisse Zeit Harnfluss erzielte.

Im Jahre 1906 führte Mathieu Jaboulay (1860-1913), die erste Nierentransplantation am Menschen durch. Er versuchte die Xenotransplantation, indem er die Niere von einem Schwein und einer Ziege in die Ellenbeuge von zwei Patienten mit chronischen Niereninsuffizienz transplantierte. Beide Nieren funktionierten nur für Stunden.

Die erste menschliche Nierenallotransplantation wurde durch den ukrainischen Chirurgen Yu. Yu. Voronoy (1896-1961) im Jahr 1933 durchgeführt. Voronoy transplantierte eine Leichenniere in die rechte Schenkelgegend einer 26jährigen Frau, welche an einer durch Quecksilbervergiftung verursachten Niereninsuffizienz litt. Obwohl etwas Urin für kurze Zeit entstand, versagte die Niere

bald, unter anderem wohl wegen ABO-Blutgruppeninkompatibilität, Ischämie und fortdauernder Quecksilberschädigung. Die Patientin verschied zwei Tage nach der Transplantation.

Im Jahre 1954 wurde dann die erste erfolgreiche Nierentransplantation an monozygoten Zwillingen durch Joseph E. Murray am Peter Bent Brigham Hospital in Boston durchgeführt. Der transplantierte Patient überlebte während 9 Jahren mit normaler Nierenfunktion, bevor er an einem Herzinfarkt starb. Die erfolgreiche Transplantation dieses Patienten war das Resultat eines langjährigen Strebens, dem niereninsuffizienten Patienten das Überleben zu ermöglichen.

Seit dem wurden bisher weltweit über 400 000 Übertragungen von Nieren durchgeführt. Allein in der Bundesrepublik Deutschland wurden zwischen 1963 und 1995 insgesamt 30 635 Nierentransplantationen in 42 Kliniken durchgeführt (Fahlenkamp D, 1997).

Die Nierentransplantation ist damit die häufigste Übertragung eines inneren Organs und weist von allen Organtransplantationen die höchste Erfolgsquote auf. So liegt der „Weltrekord“ des am längsten funktionierenden Nierentransplantats derzeit bei über 33 Jahren (Stand Dezember 1995). Man kann heute damit rechnen, dass in einem erfahrenen Zentrum nach einem Jahr bei über 90% der transplantierten Patienten die Niere funktionstüchtig ist. Auch nach fünf Jahren liegt die Funktionsrate der transplantierten Nieren bei etwa 70% (Fahlenkamp D, Schönberger B, Tufveson G, Loening SA, 1997).

Die Nierentransplantation ist damit die effektivste Behandlungsmethode der chronischen terminalen Niereninsuffizienz.

Bei der Auswahl eines Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz müssen verschiedene Faktoren berücksichtigt werden. Neben Alter und allgemeiner Gesundheit muss vor allem auch die Ursache der Niereninsuffizienz erfasst werden, denn je nach Primärerkrankung besteht ein mehr oder weniger großes Risiko eines Rezidivs im Nierentransplantat. Weiter müssen die im Verlauf der Niereninsuffizienz aufgetretenen Komplikationen berücksichtigt werden, da diese die Morbidität und Mortalität signifikant beeinflussen (Wüthrich RP, 1995).

Kontraindikationen zur Nierentransplantation:

- Metastasierendes Malignom
- Fortgeschrittene Herzinsuffizienz
- Chronische Ateminsuffizienz
- Progressive Leberinsuffizienz
- Extensive Atherosklerose
- Schwere urologische Abnormalität
- Schwere chronische Infektion
- Schwere geistliche Behinderung, Dialyseudemenz
- Psychose, Alkoholismus, Drogenabusus

Allgemein kann gesagt werden, dass jede schwere systemische Erkrankung, Infektionen und Malignome sowie schwere diffuse Atherosklerose als Gegenanzeige zur Nierentransplantation angesehen werden muss. Jeder Patient soll aber individuell beurteilt werden.

Chirurgische Technik der Nierentransplantation

Die operative Technik der Nierentransplantation ist seit der ersten erfolgreichen Nierentransplantation durch J. Murray im Jahre 1954 nur wenig geändert worden.

Bei der Transplantation wird durch einen transmuskulären lateralen Zugang zur Fossa iliaca die Bauchhöhle eröffnet. Die Gefäße des Empfängers werden bis oberhalb der Iliakgabel freigelegt, inspiziert und mobilisiert; die Vena renalis wird mit einer End-zu-Seit Anastomose mit der V. iliaca externa verbunden.

Nach Ausklemmen der Arteria iliaca externa und communis folgt eine möglichst proximale Arteriotomie, so dass die Arteria renalis nach Anlage der arteriellen Anastomose spannungs- und knickfrei in einem nach kranial stumpfen Winkel zum Gefäß liegt.

Zur Harnableitung wird der Harnleiter antirefluxiv in die Blase implantiert. Dabei kann der Harnleiter extravasikal ohne zusätzliche Eröffnung der Blase in die Blasenseitenwand (Technik nach Gregoir) oder intravesikal durch Öffnen der vorderen Seitenwand und Hereinziehen des Ureters durch die Blasen-

hinterwand (sog. Politano-Leadbetter-Technik) implantiert werden. Im allgemeinen muss kein ureteraler Katheter zur Sicherung der Anastomose eingelegt werden. In gewissen Fällen, wenn die Durchblutung des distalen Ureters ungenügend ist, muss eine Pyeloneozystostomie durchgeführt werden; dabei wird das Nierenbecken der Spenderniere direkt an die Blase implantiert (Wüthrich RP, 1995).

1.1.7 Transplantatabstoßung und Immunsuppression

Die Transplantat-abstoßungsreaktion stellt einen komplexen Prozess dar und wird durch eine Vielfalt von Zellen (T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen), Molekülen (HLA, Adhäsions-proteinen) und autokrinen Faktoren (Interleukine, Prostaglandine) vermittelt. Wegen der Gefahr von Abstoßungsreaktionen müssen die transplantierten Patienten lebenslang immunsuppressiv behandelt werden.

Bei der immunsuppressiven Therapie unterscheidet man zwischen einer Induktions- und einer Erhaltungstherapie. Unter Induktionstherapie versteht man die einleitende, meist bereits präoperativ beginnende Immunsuppression. Prinzipiell unterscheidet man die Protokolle mit Antikörpern gegen T-Zellen in Kombination mit niedrig dosierten, konventionellen Immunsuppressiva von Protokollen mit hochdosierten konventionellen Immunsuppressiva (ohne Antikörper). Als Antikörper finden Einsatz:

- Antilymphozytenserum (ATG = Antithymozytenglobulin),
- OKT 3: ein gegen den CD-3-Rezeptor gerichteter monoklonaler Antikörper aus der Maus,
- Basilixmab, Daclizumab: ursprünglich in der Maus gezüchtete humanisierte IL-2-Rezeptorantikörper.

In vielen Zentren wird präoperativ in Abhängigkeit vom serologischen Status eine CMV-Prophylaxe mit Ganciclovir, sowie eine Pneumocystis-carinii-Prophylaxe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol durchgeführt. Eine akute Abstoßung ist oft schwer abgrenzbar von einer verzögerten Funktions-

aufnahme. Manche Zentren befürworten dann die Gabe von ATG oder gar OKT-3 um eine okkulte Abstoßung nicht untherapiert zu lassen (Keller Ch, 2002).

Zur Vermeidung der Abstoßung müssen ständig Immunsuppressiva gegeben werden. Zum Einsatz kommen heute vorwiegend Ciclosporin, Tacrolimus, Glukokortikosteroide, Azathioprim, Mycophenolatmofetil und temporär Anti-Lymphozyten-Globuline (Gerok W et al., 1987).

In den ersten drei Monaten ist das Risiko einer akuten Abstoßungsreaktion am höchsten. Man setzt deswegen in dieser Zeitspanne höhere Dosen der Immunsuppressiva ein. Langfristig werden jedoch möglichst niedrige Dosierungen angestrebt, da Malignom- und Infektionsrisiko mit der Gesamtdosis der Immunsuppression korrelieren. Die Dosis der Immunsuppression wird außerdem höher angesetzt bei:

- Vorhandener Sensibilisierung,
- Retransplantation (höhere Dosen als bei Ersttransplantation),
- hoher Anzahl von Abstoßungen bei der Ersttransplantation,
- geringer HLA-Übereinstimmung (Keller Ch, 2002).

Die immunologische Abwehrreaktion der Empfängers gegen das Transplantat wird als Transplantatabstoßung bezeichnet. Man unterscheidet zwischen einer perakuten, akuten und chronischen Abstoßungsreaktion.

1.1.7.1 Hyperakute Transplantatabstoßung

Eine perakute Abstoßungsreaktion basiert auf humoralen Immunreaktionen, ausgelöst durch präexistente, gegen die ABO–und andere Blutgruppenantigene sowie HLA–Antigene (ABC–Klasse I und D/DR–Klasse II der HLA–Antigene) des Spenders gerichtete Antikörper. Perakute Abstoßungen können unmittelbar während des Anschlusses des Transplantates an den Empfängerorganismus bei Patienten auftreten, die gegenüber dem Transplantatspender durch Bluttransfusion, Graviditäten oder vorausgegangene Transplantationen sensibilisiert sind, so dass präexistente Antikörper direkt nach Anschluss des

Transplantates auf dieses übertreten (Busch et al., 1971; Olsen, 1979; Porter, 1972; Williams et al., 1968).

Diese Form der Abstoßung sollte bei negativem cross-match zwischen Serum des Empfängers und Lymphozyten des Spenders nicht auftreten.

Die Aktivierung von Komplement- und Gerinnungskaskade führt innerhalb von Minuten nach der Öffnung der Gefäßklemmen zur Mikroembolisation hauptsächlich mittlerer und kleiner Gefäße und Nekrose des Transplantats. Eine Therapie ist nicht möglich.

1.1.7.2 Akute Abstoßung

Unter einer akuten Abstoßung versteht man eine akute Funktionsverschlechterung des Transplantats, die mit charakteristischen histologischen Veränderungen einhergeht. Sie tritt bei 30% der Leichennierentransplantationen, 27% der Lebendspenden und 37% der Zweittransplantationen auf; mehr als 50% der Transplantierten erleidet mindestens eine akute Abstoßung (Keller Ch, 2002).

Bei der akuten Abstoßungsreaktion in ihren verschiedenen Schweregraden handelt es sich primär um ein potenziell reversibles Ischämie-Phänomen, das vor allem durch Spasmen im Bereich der präglomerulären Gefäßstrecke mit konsekutiver Reduktion der Glomerulumfunktion ausgelöst wird. Für die Gefäßspasmen sind vor allem die zu einer primären Schädigung des Gefäßendothels führenden humoralen und zellulären Immunreaktionen verantwortlich zu machen (Bohle A, Gärtner H, Laberke H, Krück F, 1984). Klinische Zeichen einer Abstoßungsreaktion sind steigendes Serumkreatinin, Rückgang der Urinausscheidung, Blutdruckanstieg; seit Einführung von Cyclosporin A sind klassischen Abstoßungszeichen wie Fieber oder Anschwellen des Transplantats selten geworden.

Zur Behandlung stehen hochdosierte Steroide, OKT 3, ATG oder deren Kombination zur Verfügung.

Im allgemeinen werden 500 mg Prednisolon intravenös in 3 aufeinander folgenden Tagen verabreicht. Ein Effekt der Therapie sollte innerhalb 3-4 Tagen

sichtbar werden. Steroidresistente Abstoßungen werden mit ATG oder OKT 3 behandelt, vor deren Einsatz eine histologische Sicherung der Diagnose erfolgen muss. In neuerer Zeit wurde Tacrolimus ebenfalls für die Behandlung der steroidresistenten Abstoßung zugelassen, nachdem Studien seine Wirksamkeit belegt hatten (Frei U, Schindler R, 2000). In unserer Studie erhielten die Zweittransplantierte Tacrolimus anstelle von Cyclosporin A.

1.1.7.3 Chronische Transplantatabstoßung

Abstoßungsreaktion, die zwischen 2 Monaten und 2 Jahren nach Transplantation beginnt und mit einer langsamen, jedoch irreversiblen Nierenfunktions-einschränkung einhergeht wird als chronische Abstoßungsreaktion bezeichnet (Bohle et al., 1984). Ursachen chronischer Abstoßungsreaktion sind multifaktoriell, nicht nur immunologischer Natur.

Zu den immunologischen Faktoren zählt die Häufigkeit vorausgegangener akuter Abstoßungen, Infektionen, geringe Erhaltungsdosen von Cyclosporin nach dem 1. Jahr sowie ein schlechtes Match. Zu den nicht immunologischen Faktoren zählen Hypertonie, Hyperfiltration, verzögerte Funktionsaufnahme, Hyperlipidämie und neu aufgetretene oder rezidivierende Nierenerkrankungen (Keller Ch, 2002).

Die Therapie besteht in adäquater Immunsuppression, es stehen zur Zeit keine spezifische Medikamente für die Behandlung der chronischen Abstoßungsreaktion zur Verfügung.

1.2 Hämostaseologie

1.2.1 Grundbegriffe und – vorgänge

Die Lehre von der Blutstillung oder Hämostaseologie im engeren Sinne umfasst das Zusammenspiel von Gefäßwand, Thrombozyten, plasmatischen

Gerinnungsfaktoren und Fibrinolysemechanismen (Kleihauer E et al., 1978). Die Blutgerinnung beruht auf einem biologischen Verstärkungssystem, bei dem relativ wenige auslösende Substanzen durch Proteolyse schrittweise eine Reaktionsfolge („Kaskade“) von zirkulierenden Proteinvorstufen (Gerinnungsfaktorenzyme) aktivieren. Dieser Vorgang führt schließlich zur Bildung von Thrombin; dieses wiederum wandelt das lösliche Plasmodfibrinogen in Fibrin um. Fibrin vernetzt die Thrombozytenansammlungen am Ort einer Gefäßverletzung und wandelt ihr zunächst instabiles primäres Gefüge in einen festen, dauerhaften, blutstillenden Thrombus um (Hoffbrand AV, Pettit JE, Hoelzer D, 1997).

1.2.2 Physiologie der Blutgerinnung

Die Blutgerinnung und somit die Fibrinbildung kann über zwei Systeme, das Extrinsic-System (= Exogenes System) und das Intrinsic-System (= Endogenes System) erfolgen. Die beiden Gerinnungskaskaden sind mit einander und mit der Thrombozytenaktivierung durch wechselseitige Interaktionen verknüpft und resultieren in der Aktivierung von Faktor X zu Xa, der eine zentrale Stellung im Gerinnungssystem einnimmt und Prothrombin zu Thrombin durch proteolytische Spaltung aktiviert, das seinerseits die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen bewirkt.

Das extrinsische System

Das endogene Gerinnungssystem ist physiologisch das wichtigste.

Im extrinsischen System wird der Faktor VII durch das bei einer Gewebeläsion frei werdende Gewebethromboplastin aktiviert, welches aus Zelltrümmern und phosphatidreichen Membranstrukturen besteht. Aktivierter Faktor VII löst zusammen mit Phospholipid und Calcium die Aktivierung von X zu Xa aus.

Die Gerinnungsfaktoren IX und X aktivieren nun wiederum den Faktor VII und beschleunigen damit den Gerinnungsablauf (Williams WJ, Norris DG, 1966).

Faktor Xa überführt in Gegenwart von Faktor V, Calcium und Phospholipiden Prothrombin (Faktor II) in Thrombin (Faktor IIa).

Thrombin hydrolysiert die Arginin-Glyzin-Bindungen von Fibrinogen und setzt so die Fibrinpeptide A und B frei, die Fibrinmonomere bilden. Die Fibrinmonomere binden untereinander spontan über Wasserstoffbrücken und bilden ein lockeres, unlösliches Fibrinpolymer. Der durch Thrombin und Calcium aktivierte Faktor XIII stabilisiert die Fibrinpolymere durch die Bildung kovalenter Kreuzverbindungen (Hoffbrand AV, Pettit JE und Hoelzer D, 1997).

Das intrinsische System

Das intrinsische System wird an Fremdoberflächen, z.B. an defekten Gefäßstrukturen über die Aktivierung des Faktors XII gestartet. Nach Adsorption an subendothelialen Kollagenfasern ändert er seine Konformation und wird durch Kallikrein aktiviert (Cochrane CG et al., 1973). Seinerseits kann Faktor XIIa die Umwandlung von Präkallikrein zu Kallikrein katalysieren, wobei das hochmolekulare Kininogen als Helferprotein fungiert. Das gebildete Kallikrein aktiviert Faktor XII, und diese gegenseitige Aktivierung setzt sich so lange fort, bis das Substrat lokal erschöpft ist (Barthels M, Poliwoda H, 1998). Faktor XIIa aktiviert Faktor XI, der wiederum Faktor IX aktivieren kann. Faktor IXa aktiviert anschließend unter Mithilfe von Calciumionen, Phospholipiden und Faktor VII den Gerinnungsfaktor X. Hier beginnt die gemeinsame Strecke von intrinsischem und extrinsischem System.

Das extrinsische und das intrinsische System ergänzen einander. So aktiviert der durch den Gewebefaktor im extrinsischen System erzeugte Faktor VIIa den Faktor IX im intrinsischen System; dieser Reaktionsweg wird als „Jossa-Schleife“ bezeichnet. Thrombin aktiviert in einer positiven Rückkopplung die Pro-Kofaktoren V und VIII und aktiviert außerdem den Faktor XI (Hoffbrand AV, Pettit JE und Hoelzer D, 1997). Dieses zeigt noch mal deutlich, dass man in vivo die beiden Systeme nicht trennen kann.

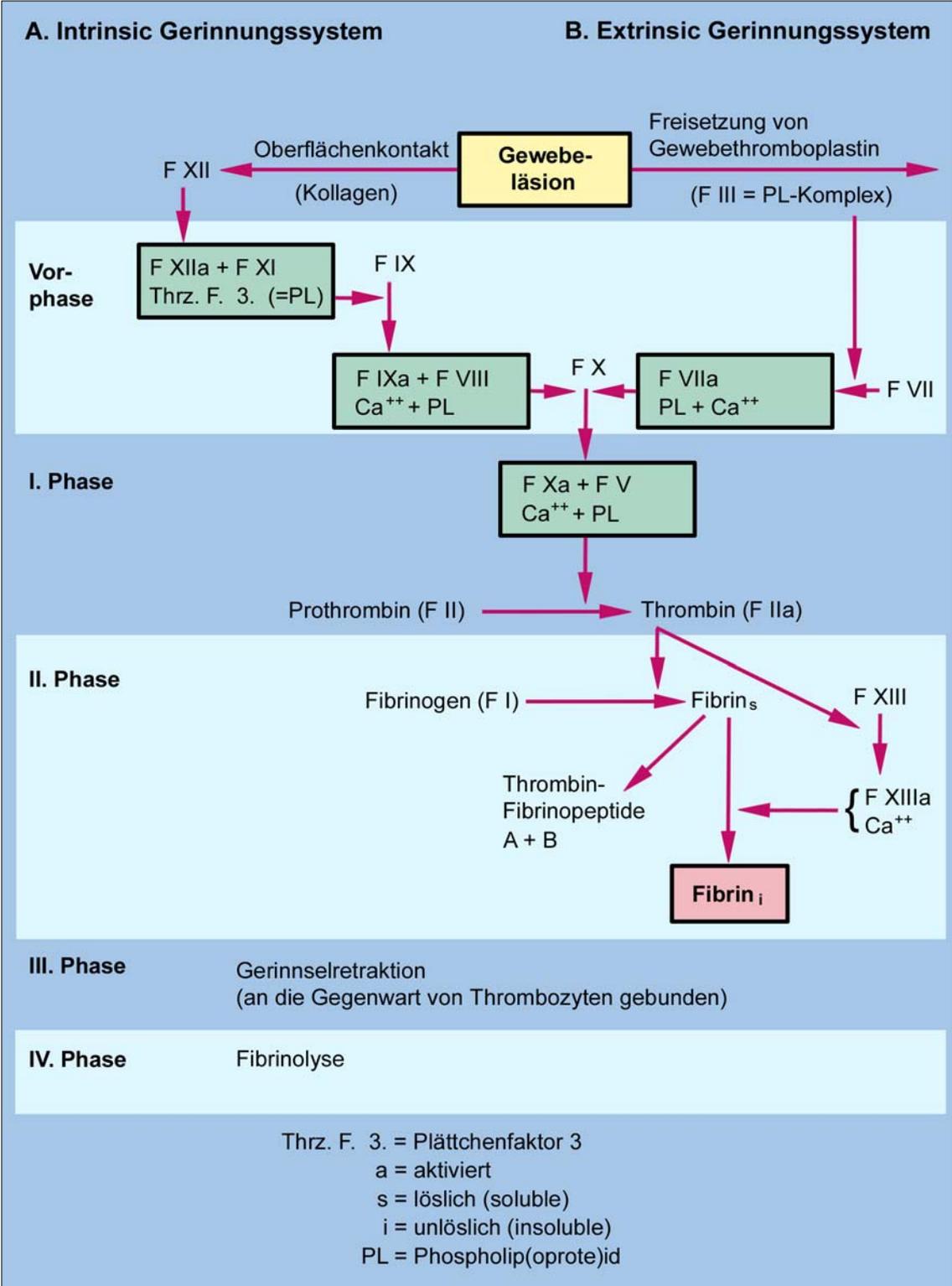


Abb. 1.1 Das intrinsische und extrinsische Gerinnungssystem (Quelle: Müller-Berghaus G, Pötzsch B, Hämostaseologie, 1998).

1.2.3 Hämostaseinhibitoren und deren Störungen

Dem plasmatischen Gerinnungssystem steht ein Inhibitorsystem gegenüber, das eine Sicherung gegen den unkontrollierten Ablauf der Gerinnung darstellt (Kemkes-Matthes B, Oehler G, 1998).

Zu den wichtigsten Inhibitoren gehören Antithrombin III, Heparin-Kofaktor II, Protein C, Protein S, α 2-Makroglobulin und C1-Inaktivator. Zirkulierende Inhibitoren führen zu einer direkten Inaktivierung von Thrombin.

1.2.3.1 Antithrombin-Mangel

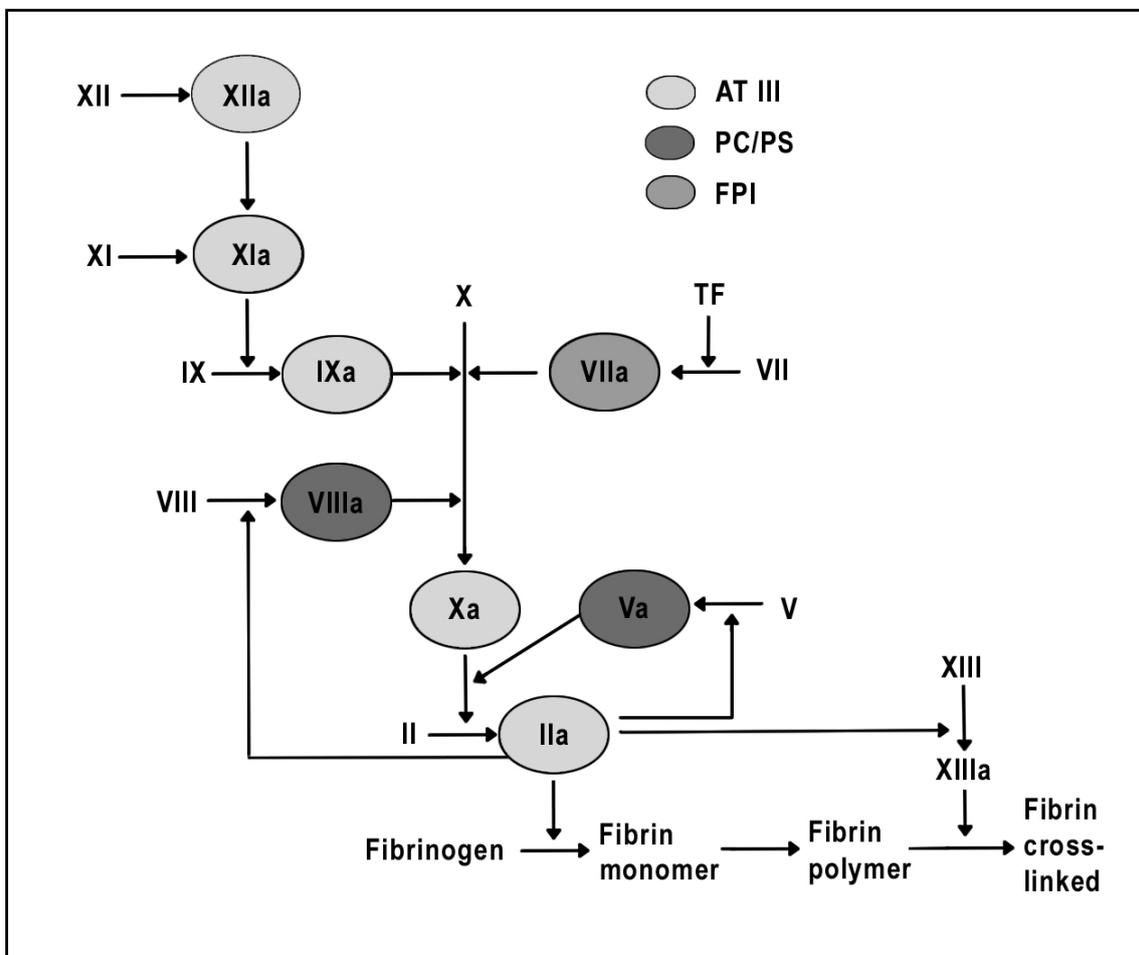


Abb.1.2: Angriffspunkte des AT III (Quelle: Kemkes-Matthes B, Oehler G, Blutgerinnung und Thrombose, 1998)

Antithrombin ist der stärkste Inhibitor, das seinen Hauptansatzpunkt am Thrombin und dem Faktor Xa, in geringerem Ausmaße auch an den Faktoren IXa, XIa, XIIa und Plasmin hat. Antithrombin III verbindet sich über Peptidbindungen mit den Serinproteasen und inaktiviert sie durch Bildung hochmolekularer stabiler Komplexe (Hoffbrand AV, Pettit JE, Hoelzer D, 1997). Die Inaktivierung erfolgt relativ langsam und wird durch Anwesenheit von Heparin schlagartig und konzentrationsabhängig verstärkt.

Ein Mangel am Antithrombin III verursacht erwiesenermaßen spontane oder rezidivierende venöse Thromboembolien. Man unterscheidet zwischen angeborenen und erworbene Ursachen für den AT-Mangel.

Angeborener Antithrombin-III-Mangel:

Dieser Mangelzustand wurde erstmals im Jahre 1965 beschrieben. Er wird autosomal-rezessiv vererbt (Hoffbrand AV, Pettit JE, Hoelzer D, 1997). Hier genügt bereits eine Verminderung auf 60%, u. U. 70% der Norm, um Thromboembolien, vorzugsweise venöse, in jüngeren Lebensjahren auftreten zu lassen (Barthels M, Poliwoda H, 1998). Lechner K (1983) gibt die Prävalenz in einem größeren Krankengut mit 4% an. Man sagt, dass 80% der Patienten mit einem angeborenen Antithrombin-Mangel zumindest ein thromboembolisches Ereignis noch vor dem 40. Lebensjahr hatten (Barthels M, Poliwoda H, 1998). Ein weiterer Hinweis auf die Thrombogenität des angeborenen Antithrombin-Mangels ist die erhöhte Konzentration von Prothrombinfragmenten 1+2 im Blut von Patienten mit angeborenem Antithrombin-Mangel (Rosenberg RD, 1989).

Erworbener Antithrombin-Mangel:

Er ist nicht nur durch den Antithrombin-Verbrauch bei der Komplexbildung mit Thrombin und Faktor Xa bedingt, sondern auch durch andere, unterschiedliche Mechanismen: gleich häufig, wenn nicht gar häufiger als die abnorme intravasale Gerinnung als Ursache eines Antithrombin-Mangels sind Mangelzustände durch Antithrombin-III-Verlust, z. B. massiver Blutverlust, Proteinurie beim nephrotischen Syndrom, Verlust in den Aszites (Barthels M, Poliwoda H, 1998).

1.2.3.2 Das Protein C-S-System

Ein weiterer Inhibitor ist das Protein C (Erstentdeckung durch Mammen und die Seegers-Arbeitsgruppe), das ähnlich wie die Faktoren des Prothrombin-komplexes Vitamin K für die Synthese benötigt. Protein C wird durch Thrombin aktiviert und inhibiert die Faktoren Va und VIIIa durch proteolytische Spaltung (Kemkes-Matthes B, Oeler G, 1998). Zusätzlich steigert Protein C die fibrinolytische Aktivität, wahrscheinlich, indem es den Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI 1) neutralisiert (Barthels M, Poliwoda H, 1998). Protein C wird durch Thrombin nur langsam aktiviert. Seine Wirkung kann durch ein anderes von Vitamin K abhängiges Protein mit der Bezeichnung Protein S verstärkt werden. Es bindet Protein C an der Thrombozytenoberfläche und fungiert somit als Cofaktor des aktivierten Protein Ca. Insbesondere die Inaktivierung des Faktors Va wird durch Protein S beschleunigt (Barthels M, Poliwoda H, 1998).

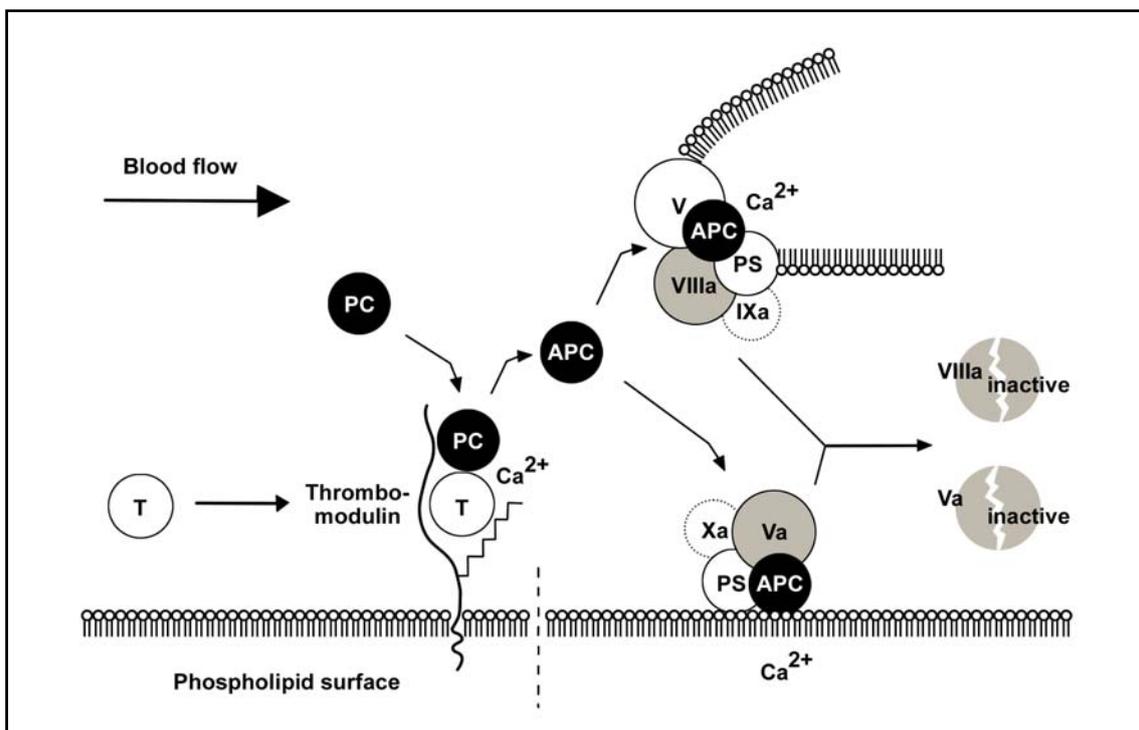


Abb. 1.3: Antikoagulatorischer Wirkungsmechanismus des Protein C-S-Systems
(Quelle: Chromogenix)

1.2.3.3 Protein C- und Protein S-Mangel

Der angeborene Protein C-Mangel, erstmals von Griffin et al. 1981 beschrieben, wird autosomal rezessiv vererbt. Die Ursache sind unterschiedliche genetische Defekte, für die eine Datenbank existiert (Reitsma PH et al., 1995, Reitsma PH, 2001). Beim angeborenen Protein C-Mangel unterscheidet man prinzipiell zwei Formen:

Typ I: Er ist charakterisiert durch eine Verminderung von Protein C-Aktivität und - zumeist immunologisch gemessen - Protein C-Konzentration in gleichen Maßen.

Typ II: Bei Typ II ist die Aktivität bei normaler oder zumindest höherer Konzentration vermindert. Die Ursachen sind vielfältig. Sie können die Aktivierung durch Thrombomodulin betreffen oder die Bindung an Thrombomodulin oder die Proteinasefunktion (Übersicht Marder VJ u. Matei DE, 2001).

Die Häufigkeit **angeborener** heterozygoter Mangelzustände in der Gesamtbevölkerung ist für Protein C sehr hoch und wird mit etwa 1:200 bis 1:300 angegeben; bei Spontanthrombosen und Embolien findet sich ein Protein C- oder Protein S-Mangel jeweils in etwa 5% der Fälle (Kuse R, 1995). Analog zum familiären Antithrombin-III-Mangel besteht ein Thromboembolierisiko bereits bei Konzentrationen um 50% (Spannbreite 20-76%) (Barthels M, Poliwoda H, 1998). Wie der Antithrombin-III-Mangel manifestiert sich auch der Protein C- oder Protein S-Mangel erst mit zunehmendem Alter. Die ersten Thrombosen treten um das 15. Lebensjahr auf; im Alter von 30 Jahren haben etwa 50 % der Patienten bereits ein thromboembolisches Ereignis durchgemacht und im Alter von 80 Jahren fast alle Defektträger (Bruhn HD, Zurborn KH, 1995). Bei den seltenen Fällen von homozygotem Protein-C-Mangel kommt es bereits in der neonatalen Periode zu fulminanten, tödlichen Thromboembolien (Seligson U und Mitarb., 1984).

Der homozygoter Protein-S-Mangel ist extrem selten.

Ein **erworbener** Protein-C oder Protein-S-Mangel kommt relativ häufig vor.

Zu den Ursachen, die einen solchen Mangelzustand verursachen können, gehören sowohl *Synthesestörungen* wie z.B. bei Lebererkrankungen, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Vitamin-K-Mangel, Cumarintherapie als auch *erhöhter Umsatz von Protein C*, der bei Verbrauchskoagulopathie, postoperativ, beim insulinpflichtigen Diabetes mellitus oder mit zunehmender Niereninsuffizienz vorkommt.

1.2.3.4 Resistenz gegen aktiviertes Protein C

Dahlbäck beschrieb erstmalig 1993 eine Resistenz gegen aktiviertes Protein C als Ursache familiärer jugendlicher Thromboseneigung. Diese Resistenz ist in 90% aller Fälle durch eine Punktmutation G1691A in Exon 10 des Gerinnungsfaktor-V-Gens bedingt, wodurch Arginin in Position 506 durch Glutamin ersetzt wird (A506G bzw. R506Q). Dadurch wird eine wichtige Protein-Ca-Spaltungsstelle im Faktor Va zerstört (Faktor-V/Leiden, benannt nach der holländischen Stadt Leiden, bzw. Faktor-VQ₅₀₆) (Übersicht Bertina RM und Mitarb., 1994). Inzwischen hat sich herausgestellt, dass die APC-Resistenz die mit Abstand häufigste Ursache einer familiären jugendlichen Thromboseneigung ist. In der europäischen Normalbevölkerung beträgt die Prävalenz für den heterozygoten Faktor-V/Leiden 2-7%, in Patientenkollektiven mit einer Thrombose in der Anamnese je nach Auswahlkriterien ca. 20-30% (Barthels M, Poliwoda H, 1998). Man unterscheidet homozygote und heterozygote Formen, wobei die homozygote Form mit sehr hohem Thromboserisiko behaftet ist: Patienten mit heterozygotem Faktor-V/Leiden haben ein 7fach höheres Thromboserisiko als Patienten ohne diesen Defekt, homozygote Patienten ein 50- bis 100fach höheres Risiko (Rosendaal FR und Mitarb., 1995). Die heterozygote Form wird in der gesunden Bevölkerung zu ca. 5% angetroffen (Kemkes-Matthes B, Oehler G, 1998). Das weist darauf hin, dass der heterozygote Faktor-V/Leiden als solches ein geringeres Thromboserisiko darstellt. Das Risiko verstärkt sich jedoch, wenn andere Risikofaktoren hinzu kommen, wie z. B. Ovulationshemmer (30fach höheres Risiko bei Frauen mit heterozygotem Faktor-V/Leiden [Vandenbroucke JP u. Mitarb., 1994]), ein zusätzlicher Protein-C, -S- oder

Antithrombin-III-Mangel bzw. eine Dysfibrinogenämie, operative Eingriffe, mechanische Ursachen oder gar ein zusätzlicher heterozygoter Faktor-V-Mangel (Barthels M, Poliwoda H, 1998).

1.2.4 Fibrinolyse

Die Fibrinolyse ist ebenso wie die Blutgerinnung eine physiologische Reaktion auf eine Gefäßverletzung. Das Schlüsselenzym ist Plasmin, das die polymerisierten Fibrinfäden an ganz spezifischen Stellen spaltet. Dadurch entstehen Spaltprodukte, die einen ausgeprägten antikoagulatorischen Effekt besitzen. Plasmin entsteht aus Plasminogen durch Plasminogenaktivatoren. Es gibt zwei Typen von Plasminogenaktivatoren: den *Gewebetyp* (t-PA), der aus den Endothelzellen freigelassen wird, und den *Urokinasetyp*, der im Plasma als einkettiges Proenzym *scu-PA* (single-chain-t-PA) vorhanden ist, der nach seiner Aktivierung in ein Zweikettenmolekül *tcu-PA* (two-chain-t-PA), d.h. Urokinase, umgewandelt wird (Barthels M, Poliwoda H, 1998).

T-PA ist eine Serinprotease, die an Fibrin bindet. Durch die Bindung verstärkt sich die Fähigkeit von Fibrin, gebundenes Plasminogen in Plasmin umzuwandeln. Diese Fibrinabhängigkeit der t-PA-Wirkung führt zu einer starken lokalen Begrenzung der Plasminbildung auf das Fibringerinnsel (Hoffbrand AV, Pettit JE, Hoelzer D, 1997). Im Gegensatz dazu kann *tcu-PA* Plasminogen in freier Lösung aktivieren. Auch *tcu-PA* ist im Gerinnsel lokalisiert, weil das Proenzym *scu-PA* das fibrin-gebundene Plasminogen aktiviert und Plasmin auf diesem Wege *scu-PA* in *tcu-PA* umwandelt (Barthels M, Poliwoda H, 1998).

Die Inhibitoren der Fibrinolyse, die eine ausgedehnte Zerstörung von Fibrinogen und anderen Gerinnungsfaktorproteinen verhindern, werden in „Antiaktivatoren“ und „Antiplasmin“ aufgeteilt. Zu den Antiaktivatoren gehören Plasminogen-Aktivator-Inhibitor PAI-1, PAI-2 und histidinreiches Glykoprotein (Ullrich K, 1999). PAI-1 wirkt auf alle physiologischen Plasminogen-Aktivatoren durch die Bildung von stabilen 1:1 molaren Komplexen (Kruithof EKO et al., 1984). PAI-2 hemmt die zweikettige Form von t-PA und u-PA (Kruithof EKO et al., 1987,

Lecander I u. Astedt B, 1986). Histidinreiches Glykoprotein geht mit zirkulierendem Plasminogen reversible Komplexe ein und hemmt so die Bindung an Fibrin.

Zu den Antiplasminen gehören α_2 -Antiplasmin und α_2 -Makroglobulin. α_2 -Antiplasmin ist ein sehr effizienter Inhibitor und bindet in einem Verhältnis 1:1, so dass freies Plasmin kaum auftreten kann (Barthels M, Poliwoda H, 1998). α_2 -Makroglobulin bindet überschüssiges Plasmin, sobald die Bindungskapazität von α_2 -Antiplasmin überschritten ist. Weiterhin neutralisiert α_2 -Makroglobulin Kallikrein und t-PA (Bachmann J, 1987).

Die Bedeutung des Plasmins besteht nun in der enzymatische Aufspaltung von Fibrinogen und Fibrin in unterschiedlich große Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukte (FSP), wobei auch die Fragmente X, Y, D und E entstehen.

Bei der Auflösung von quervernetzten unlöslichem Fibrin entstehen spezielle Spaltprodukte, die sog. D-Dimere (Ullrich K, 1999).

Die Fibrin(ogen)spaltprodukte hemmen sowohl die Fibrinpolymerisation, als auch die Thrombozytenaggregation und wirken damit im Sinne eines negativen Feed-back-Mechanismus (Gaffney PJ, 1987).

II Methodik

2.1 Aufbau der Studie und Patientengut

Es wurden prospektiv Patienten untersucht, die im Zeitraum von November 1997 bis Januar 2001 in der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie der Universitätsklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster zur Nierentransplantation aufgenommen wurden.

Die Studie umfasst 161 Patienten im Alter von 9 bis 74 Jahren, von denen 60 weiblichen und 101 männlichen Geschlechts sind. Von gesamten Patientengut waren 31 (19%) vortransplantiert, 9 Patienten (5,6%) bekamen ihre Nieren von Lebendspendern.

Die Patienten wurden über Ziele und Ablauf der Studie in Details informiert; die Blutentnahmen erfolgten zusammen mit den Abnahmen für den Routinelabor. Alle Patienten erhielten eine adäquate Immunsuppression, die aus einer Dreier-Kombination aus Cyclosporin A, Mofetilmycophenolat und Prednisolon im ersten Jahr bestand. Zweittransplantierte nahmen Tacrolimus statt Cyclosporin ein. Demographische Daten über Spender und Empfänger, wie kalte Ischämiezeit, CMV-Status, HLA-Typ, das Alter und Geschlecht der Spender und Empfänger, LAB, Abstoßungsreaktionen und Transplantat-Erhaltung, sowie die Laborparameter, Operationsberichte, der spätere postoperative Verlauf, angewandte immunsuppressive Therapie (Cortisonbolus, ATG, OKT 3) und histologische Befunde im Falle einer Biopsie wurden den Akten der Universitätsklinik Münster bzw. den Dateien der entsprechenden Institute entnommen. In einer Nachbeobachtungszeit von 365 Tagen wurden alle auftretenden Komplikationen, die zum Organverlust führten, und ihre Ursachen registriert und analysiert.

2.2 Blutentnahme und Material

Von diesem Patientengut wurden nun für die Gerinnungsuntersuchungen zusätzlich zum Routinelabor Blutproben an den studienrelevanten Tagen entnommen. Dieses waren jeweils ein präoperativer Ausgangswert (der häufig dem Wert am Tag der Aufnahme entsprach), sowie die Werte für den 1. postoperativen, den 3.-5. postoperativen, den 7.-10. postoperativen, den 14.-15. postoperativen und den 21.-22. postoperativen Tag. Das Blut wurde in 3 ml Citratplasma-Röhrchen (gepuffertes Natriumcitrat 3,8% mit Blut im Verhältnis 1:10; Saarstedt-Monovette) gewonnen und anschließend bei 4000 U/min für zehn Minuten zentrifugiert. Das Citratplasma wurde in Plastik-Tubes je 400 µl pipettiert und in der Tiefkühltruhe bei -80° C eingefroren und gelagert. Für die genetische Analyse wurde am ersten studienrelevanten Tag zusätzlich zum Citratblut ein Röhrchen EDTA-Blut zum Zweck der DNA-Isolierung entnommen.

2.3 Spezielle Laboruntersuchungen

Die Gerinnungsinhibitoren Antithrombin und Protein C wurden als automatisierte Gerinnungsuntersuchungen an einem ACL 300 R (Automatic Coagulation Laboratory; Instrumentation Laboratory, München) unter Benutzung von chromogenen Substraten bestimmt.

2.3.1 Bestimmung der Antithrombin-Aktivität

Plasma wurde mit einem Überschuss an Faktor Xa in Anwesenheit von Heparin inkubiert. Die Bestimmung des restlichen FXa erfolgte anhand der Geschwindigkeit der Hydrolyse des *chromogenen Substrats S-2765*. Die bei 405 nm gemessene pNA-Freisetzung war in einem Bereich von 0-120% Normalplasma-Aktivität umgekehrt proportional zur Antithrombin-Konzentration.

COAMATIC® Antithrombin (COAMATIC® Antithrombin 400)

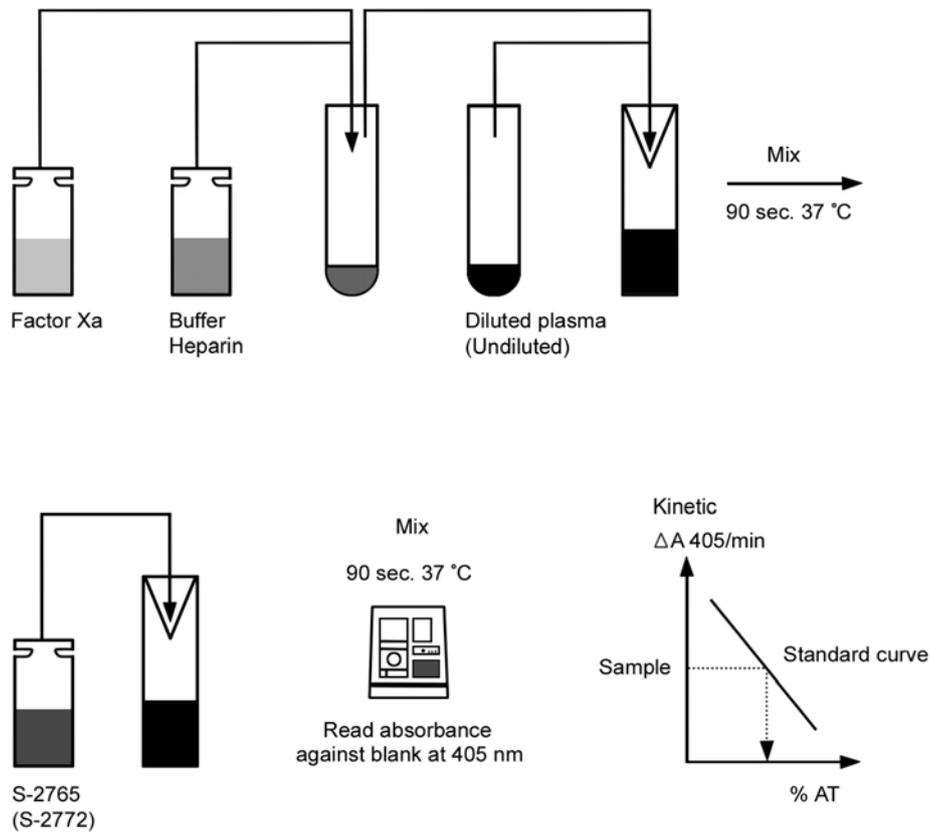


Abb. 2.1: Antithrombin-Bestimmung (Quelle: Chromogenix)

Durch Analyse von Standard-Normalplasma in unterschiedlichen Verdünnungen (0, 25, 50, 75, 100% Antithrombin-Aktivität) wurde eine Standardkurve angefertigt, wobei die Extinktionen der Standardproben auf die Y-Achse und die Antithrombin-Aktivitäten auf die X-Achse auf lineares graphisches Papier aufgetragen wurden und eine Gerade durch die Schnittpunkte gezogen wurde. Anhand der am Spektrophotometer ermittelten Extinktionen der Proben wurde die Antithrombin-Aktivität der Proben an der Standardkurve abgelesen.

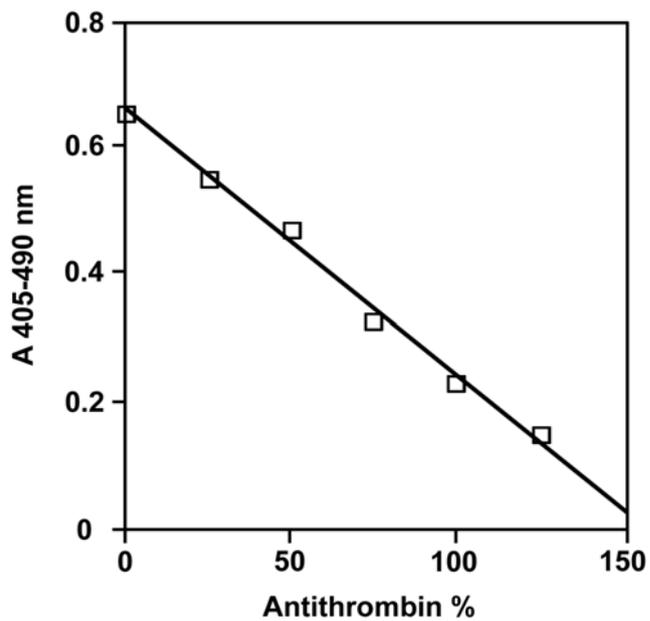


Abb.2.2: Standardkurve der AT III-Aktivität (Quelle: Chromogenix)

2.3.2 Bestimmung der Protein C-Aktivität

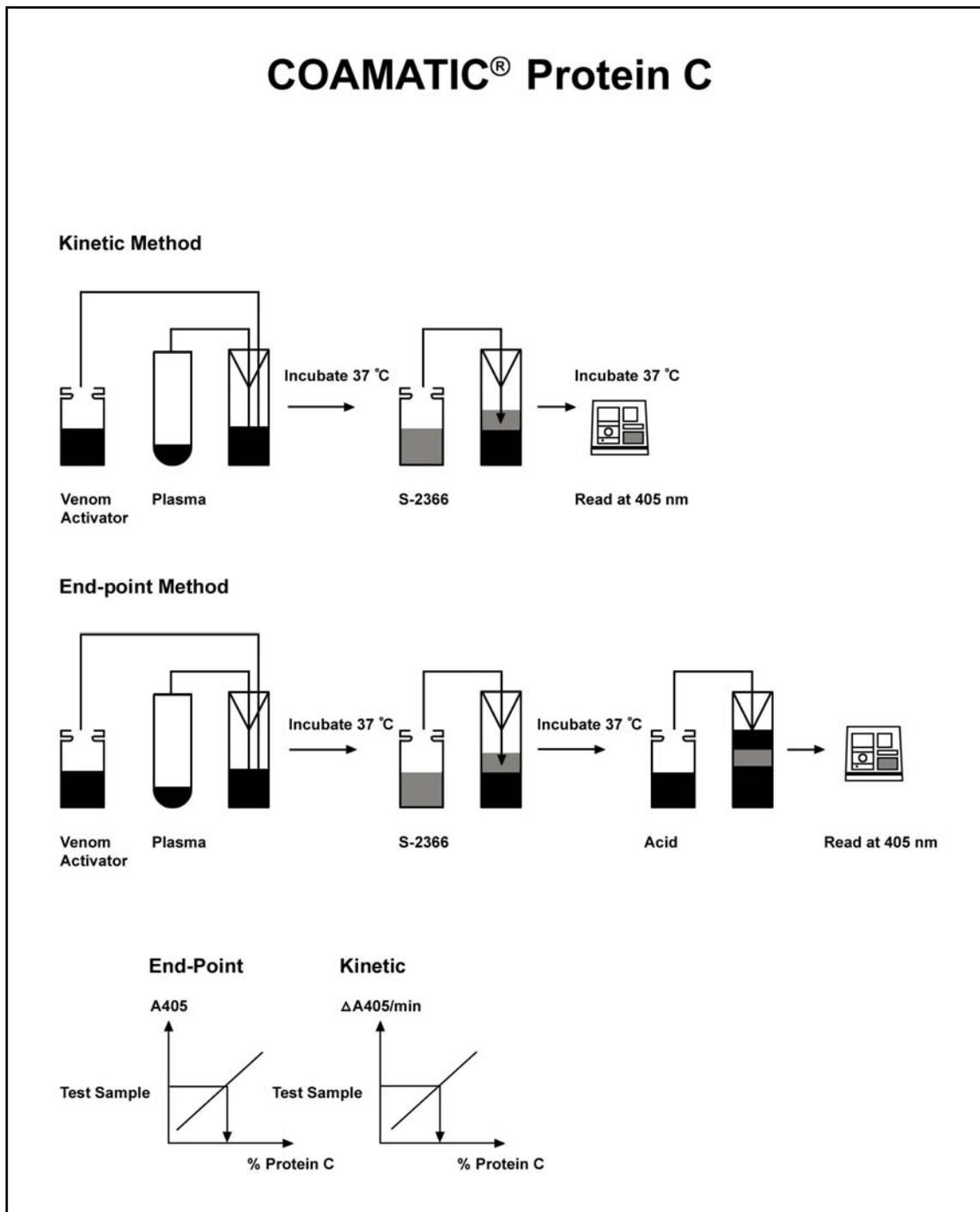
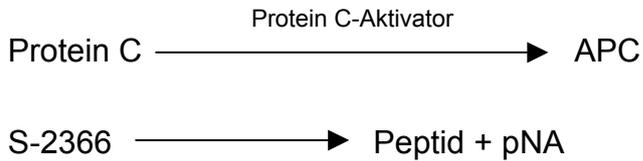


Abb.2.3: Protein C-Bestimmung (Quelle: Chromogenix)

Das im Plasma enthaltene Protein C wurde durch ein spezifisches Enzym aus dem Schlangengift der Agkistrodon c. contortrix aktiviert und der Gehalt an aktiviertem Protein C durch die Geschwindigkeit der Hydrolyse des *chromogenen Substrates S-2366* gemessen.



Durch Analyse von kalibriertem Standard-Normalplasma in unterschiedlichen Verdünnungen mit Wasser (0, 25, 50, 75 und 100%) wurde eine Standardkurve erstellt, wobei die Extinktionen der Standardproben gegen die Protein C-Konzentrationen dieser Standardproben auf lineares graphisches Papier aufgetragen wurden. Die Protein C-Konzentrationen der Proben wurden an der Standardkurve abgelesen.

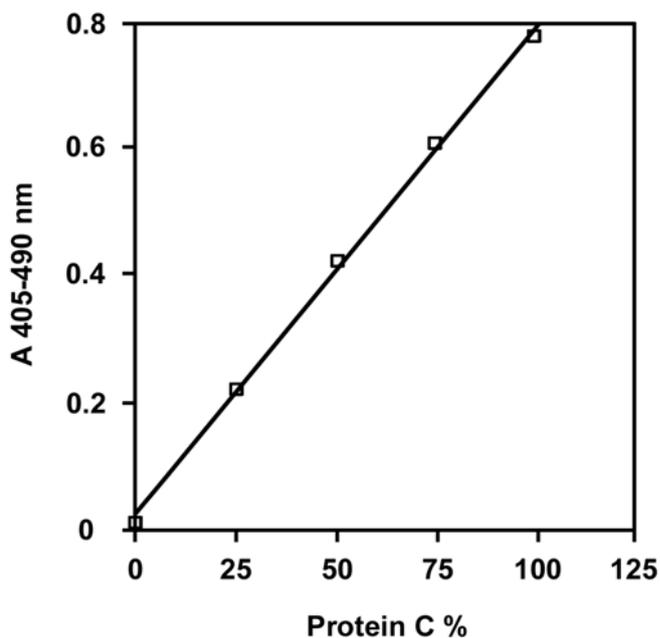


Abb.2.4: Standardkurve der Protein C-Aktivität (Quelle: Chromogenix)

Interpretation der Befunde:

Der heterozygote Antithrombin III- und Protein C-Mangelzustand waren diagnostiziert, wenn die Konzentration der ermittelten Antithrombin III- und Protein C-Aktivitäten unter 50% der unteren altersentsprechenden Normwertgrenze lag. Bei Konzentrationen unter 10% des Normbereiches waren der homozygote Protein C- und Antithrombin III-Mangel diagnostiziert (Nowak-Göttl et al., 1999).

2.3.3 Protein S-Bestimmung

Das gesamte und das freie Protein S wurden mit kommerziellen One-Step Enzyme Immunoassay Kits bestimmt (*ASSERACHROM free protein S, Diagnostica Stago, France*).

Die mit Anti-Protein S-Antikörpern beschichtete Mikrotiterplatte wurde mit 50 µL der verdünnten Probe bzw. Standard (in geometrischen Verdünnungsreihe) und 200 µl der Antikörper-POD-Konjugat-Lösung (Peroxidase konjugierte Anti-Protein S-Antikörper) für 120 min inkubiert. Nicht gebundene Substanzen bzw. nicht gebundenes Konjugat wurden durch fünffaches Waschen entfernt.

Im nächsten Schritt wurden 200 µl Substrat (o-Phenyldiamin und Wasserstoffperoxid) hinzugegeben, drei Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und mit 50 µl 3 mol Schwefelsäure abgestoppt. Nun wurde nochmals 10 Min lang bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend die Extinktionen bei 492 nm gemessen. Die Intensität der entstehenden Farbe war dem Protein S-Gehalt in der Probe proportional.

Durch Zusatz von Polyäthylenglykol (PEG) zum Plasma wurde der Protein S/C4b-bindende Proteinkomplex entfernt, so dass im Überstand das freie Protein S analog zum gesamten Protein S gemessen werden konnte.

Interpretation der Befunde:

Konzentrationen zwischen 60-160%: Normbereich

Konzentrationen < 60%: erhöhte Thromboemboliegefährdung

(M. Barthels, H Poliwoda, 1998).

2.4 Statistik

Die Werte für die Mediane, Spannweiten, Mittelwerte und die nichtparametrische Statistik nach Wilcoxon (Wilcoxon Signed Rank Test) wurden auf einem auf Windows 98 basierendem System mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Stat View 5.0 berechnet; die Datenerfassung und Verarbeitung erfolgte mit Office XP.

III Ergebnisse

3.1 Altersverteilung Gesamtkollektiv

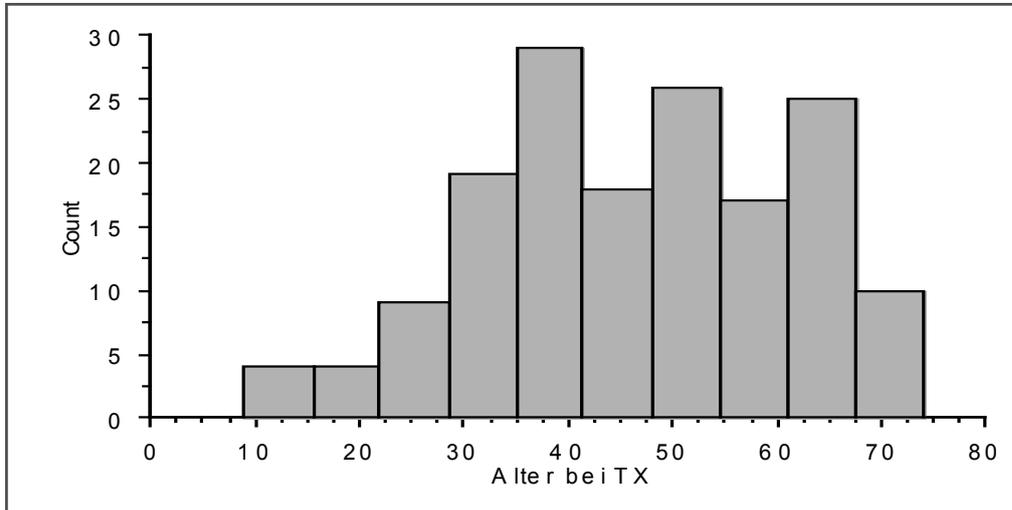


Diagramm 3.1: Altersverteilung der Patienten

Im Rahmen dieser Studie wurden 161 nierentransplantierte Patienten auf das Vorliegen eines Antithrombin-, Protein C- oder eines Protein S-Mangelzustands untersucht. Davon waren 101 Patienten männlich und 60 weiblich.

Der jüngste Patient war 9, der älteste Patient 74 Jahre alt. Der Altersmedian betrug 47 Jahre.

3.2 Verteilung der Grunderkrankungen

Grunderkrankung	Anzahl
Glomerulonephritis	56 (34,8%)
Zystennieren	19 (11,8%)
Pyelonephritis	13 (8,1%)
Diabetes mellitus	13 (8,1%)
Benigne Nephrosklerose	11 (6,8%)
Chronische interstitielle Nephritis	9 (5,6%)
Refluxnephropathie	8 (5,0%)
Rheumatische Grunderkrankungen	5 (3,1%)
Alport-Syndrom	5 (3,1%)
Hämolytisch-Urämisches-Syndrom	3 (1,9%)
Phenacetinniere	2 (1,2%)
Schockniere	1 (0,6%)
Unbekannte Grunderkrankung	16 (9,9%)

Tabelle 3.2: Verteilung der Grunderkrankungen

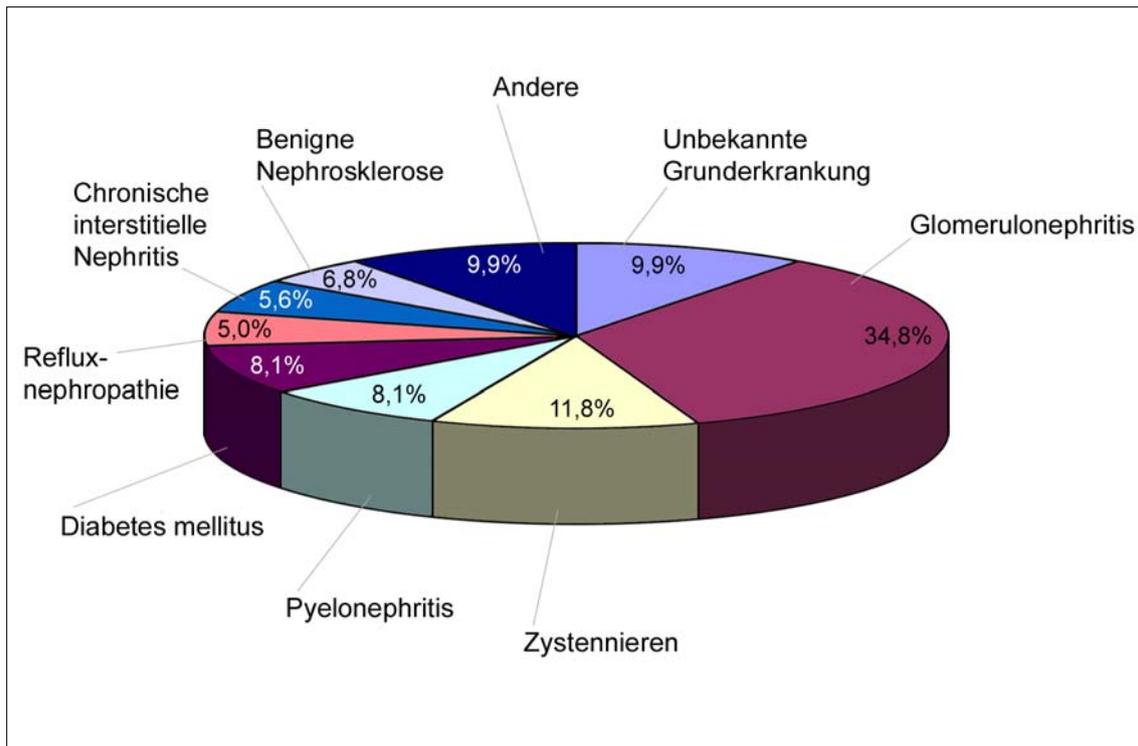


Diagramm 3.3: Verteilung der Grunderkrankung in Prozent

Von 161 Patienten, die an dieser Studie teilgenommen hatten, wurde bei sechs (3 männlich, 3 weiblich) ein **Protein C-Mangel-Zustand** diagnostiziert (Protein C-Aktivität < 65%). Als Grunderkrankung, die bei diesen Patienten zur terminalen Niereninsuffizienz geführt hatte, fand sich bei zwei (40%) eine chronische Glomerulonephritis, bei einem Patienten (20%) eine IgA-Nephritis, bei einem Patienten (20%) ein Alport-Syndrom und bei einem Patienten (20%) eine vaskuläre Nephropathie.

Bei 4 Patienten (3 männlich, 1 weiblich) wurde ein **Antithrombin III-Mangel-Zustand** diagnostiziert (AT III-Aktivität < 70%). Bei drei Patienten (75%) fand sich als Grunderkrankung, die zur terminalen Niereninsuffizienz geführt hatte, eine chronische Glomerulonephritis, bei einem Patienten (25%) war die Grunderkrankung unbekannt.

Als Grunderkrankung, die bei sieben Patienten (4 männlich, 3 weiblich) mit **Protein S-Mangel-Zustand** (Protein S-Aktivität < 65%) zur terminalen Niereninsuffizienz geführt hatte, fand sich bei jeweils einem Patienten (14,3%) eine

vaskuläre Nephropathie, eine chronische Glomerulonephritis, ein Diabetes mellitus, eine familiäre polyzystische Nierendegeneration, ein Alport-Syndrom und eine Schrumpfniere unklarer Genese. Bei einem Patienten (14,3%) war die Grunderkrankung unbekannt.

3.3 Gerinnungsparameter

3.3.1 Verlauf der AT III-Konzentrationen

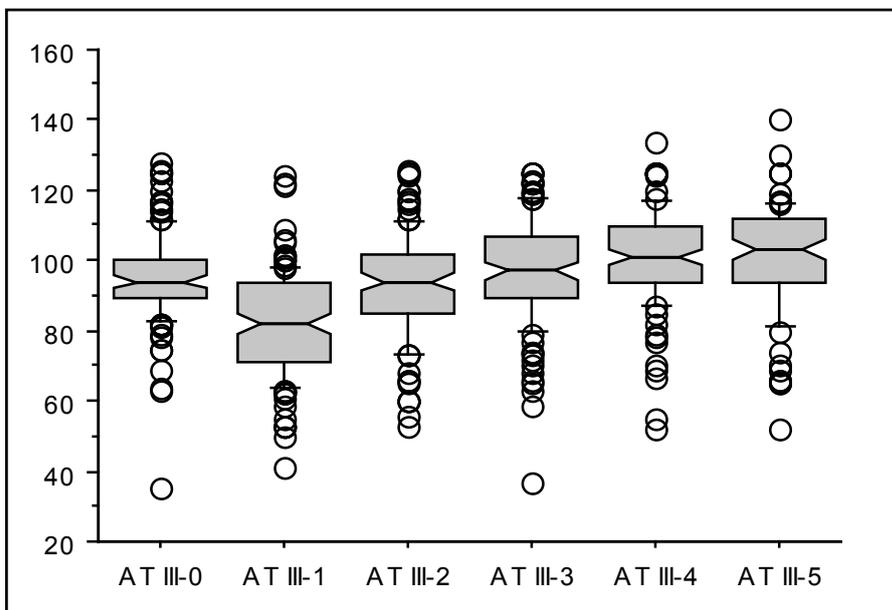


Diagramm 3.4: Verlauf der AT III-Konzentrationen an studienrelevanten Tagen (0-22)

Der Normbereich der AT III-Aktivität wird von 80%-120% angegeben. Die Konzentration für AT III liegt präoperativ (AT III-0) bei 94% mit einem Minimum von 35% und einem Maximum von 128% (MAD 6). Am ersten Tag nach der Transplantation (AT III-1) sinkt die AT III-Konzentration signifikant ($p < 0,0001$) auf einen Median von 82% (Minimum 41%, Maximum 124%, MAD 12) und steigt dann am 3-5 postoperativen Tag (AT III-2) wieder auf den Ausgangs-

wert von 94% (Range: 53%-125%, MAD 8).

Am 7-10 Tag nach der Transplantation (AT III-3) steigt die AT III-Konzentration weiter auf 97% bei einem Minimum von 37% und einem Maximum von 125% (MAD 8). Am 14 postoperativen Tag (AT III-4) liegt der Median für die AT III-Konzentration bei 101% mit einer MAD von 8. Eine signifikante Erhöhung der AT III-Aktivität im Vergleich zur präoperativen Abnahme ($p < 0,0001$) auf 103% (Minimum 52, Maximum 140%, MAD 9) ergibt sich für den 21 postoperativen Tag (AT III-5).

3.3.2 Protein C-Aktivität

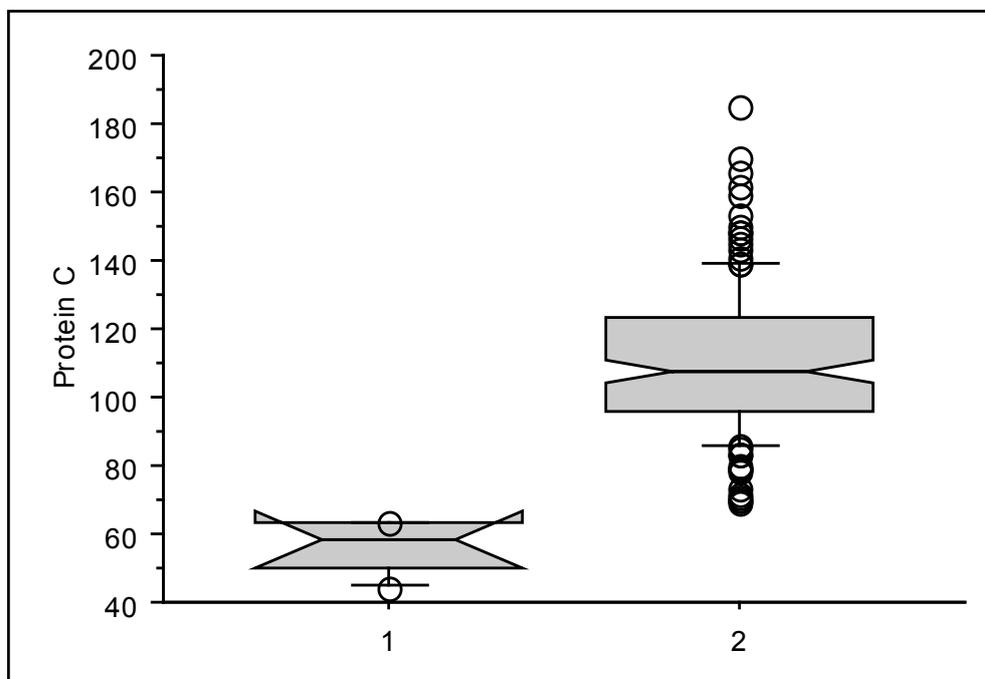


Diagramm 3.5: 1=Protein C-Mangel (< 65%)

Der Normbereich der Protein C-Aktivität wird von 65% und 150% angegeben. Der Median für die Protein C-Konzentration bei den in Studie aufgenommenen Patienten liegt bei 106,5% bei einem Minimum von 44% und einem Maximum von 185% (MAD 14,5).

Bei 6 Patienten (3,7%) wurden Protein C-Konzentrationen unter 65% gemessen (die niedrigste Protein C-Konzentration: 44,0%). Bei diesen Patienten liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein heterozygoter Protein C-Mangel vor.

3.3.3 Protein S-Aktivität

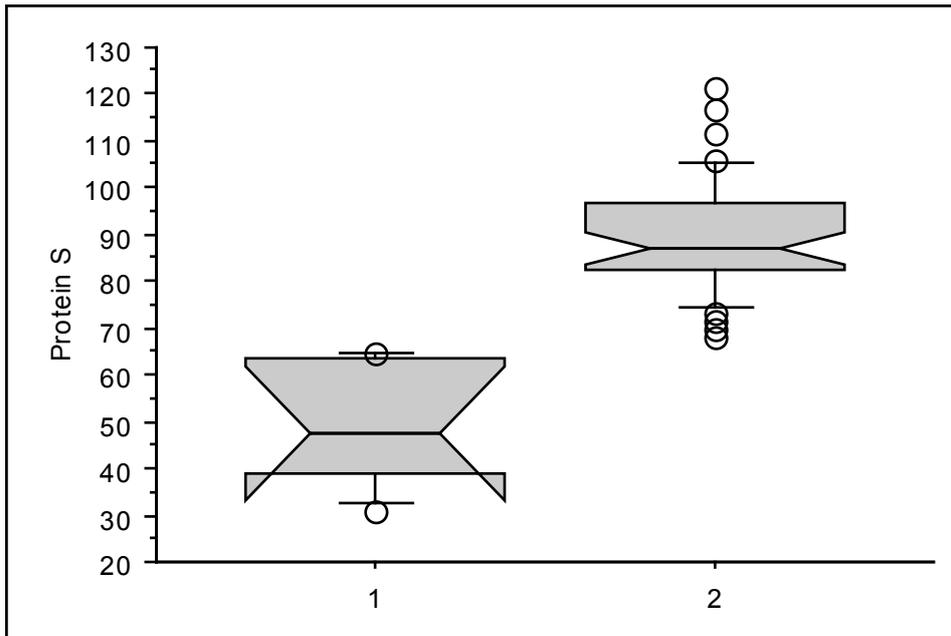


Diagramm 3.6: 1=Protein S-Mangel (< 65%)

Dem Normbereich der Protein S-Aktivität entsprechen Konzentrationen zwischen 70% -160%.

Der Median für die Protein S-Konzentration unserer Patienten liegt bei 89,1% mit einem Minimum von 30,9% und einem Maximum von 121,2%, MAD 8,8.

Bei 7 Patienten (4,4%) wurden Protein S-Konzentrationen < 65% gemessen (zwischen 30,9 und 64,5%).

Dies entspricht der Prävalenz in der Normalbevölkerung.

3.4 Organverlust

3.4.1 Zeitliche Verteilung

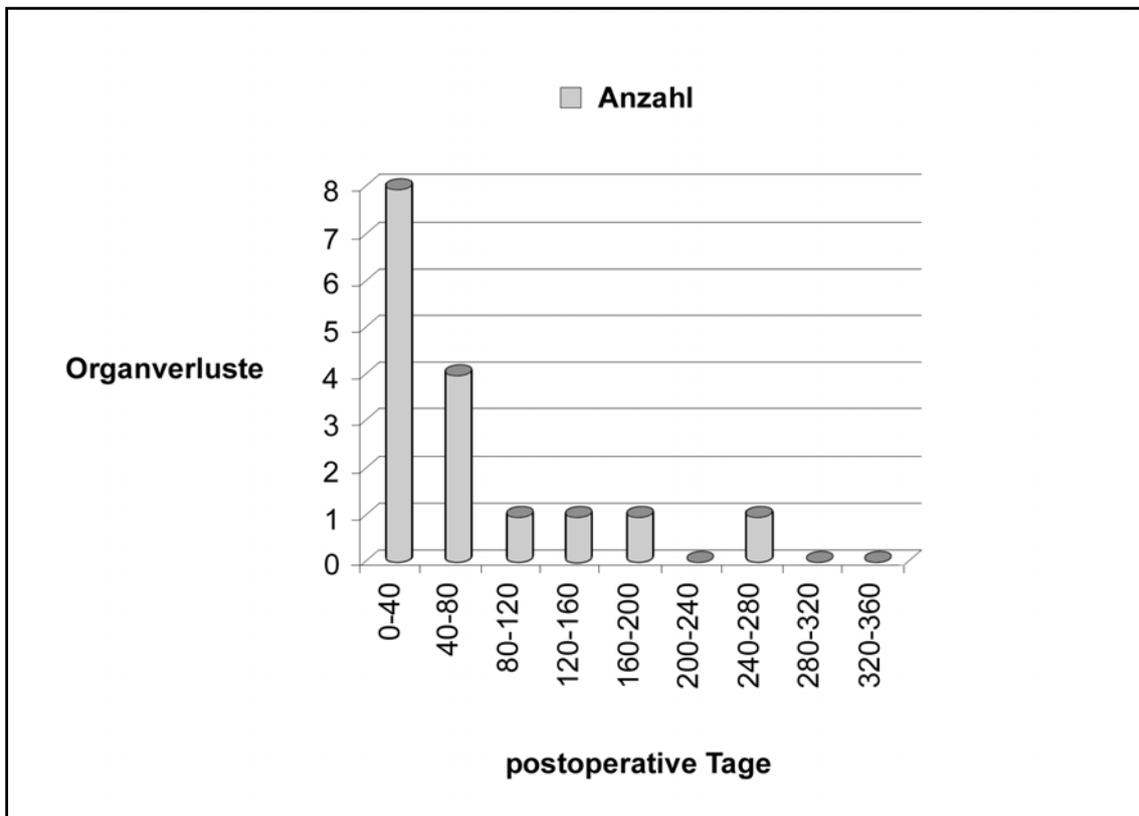


Diagramm 3.7: Organverlust in der zeitlichen Verteilung

Im Rahmen dieser Studie wurden alle aufgetretenen Organverluste innerhalb der 365 Tage nach der Nierentransplantation und deren Ursachen registriert.

Von 161 verlorenen 16 Patienten (19%) ihre Transplantaten.

Wie aus dieser Abbildung ersichtlich, ereigneten sich die meisten Organverluste innerhalb der ersten drei Monate nach der Transplantation; der früheste Organverlust am 3. postoperativen Tag, der späteste am 272. postoperativen Tag.

3.4.2 Histologie

Von 16 Patienten, die im Studienrelevanten Zeitraum einen Organverlust erlitten hatten, wurde bei 10 Patienten eine histologische Untersuchung des Transplantats durchgeführt; bei 6 anderen Patienten lagen uns keine Ergebnisse vor.

In 4 Fällen (25,0%) zeigte sich histologisch eine vaskulär-interstitielle Rejektion, bei 2 Patienten (12,5%) lag dem Organverlust eine Abstoßungsreaktion vom tubulo-interstitiellen Typ zugrunde, bei 2 weiteren Patienten wurde eine vaskuläre Rejektion festgestellt, bei 1 Patienten (6,2%) war eine arteriell-venöse Thrombose des Transplantats für die Abstoßungsreaktion ursächlich. Bei 1 Patienten fand man keinen histologischen Hinweis auf eine Abstoßung.

3.4.3 Organverlust im Zusammenhang mit den studienrelevanten Gerinnungsstörungen

- Organverlust und Protein C-Mangel-Zustand:

Organverlust ja (1), Protein C - Mangel ja (1)			
	1	2	Totals
1	0	14	14
2	5	132	137
Totals	5	146	151

Von 5 Patienten mit nachgewiesenem Protein C-Mangel erlitt keiner der Patienten (0%) einen Organverlust.

- Organverlust und Antithrombin III-Mangel:

Organverlust ja (1), A T III - Mangel ja (1)			
	1	2	Totals
1	1	10	11
2	3	120	123
Totals	4	130	134

Von 4 Patienten mit nachgewiesenem Antithrombin III-Mangel erlitt ein Patient (25%) einen Transplantatverlust.

- Organverlust und Protein S-Mangel:

Organverlust ja (1), Protein S - Mangel ja (1)			
	1	2	Totals
1	2	3	5
2	5	46	51
Totals	7	49	56

Von 7 Patienten, die einen Protein S-Mangel aufwiesen, wurde bei 2 Patienten (28,6%) ein Transplantatverlust registriert.

IV Diskussion

4.1 Epidemiologie und Diagnostik

Unsere Erkenntnisse auf dem Sektor der Thrombophilie sind jüngerer Datums. Immer noch werden neue Genmutationen bekannt. Die Ergebnisse epidemiologischer Studien zeigen, dass die einzelnen Gendefekte ein unterschiedliches Thromboserisiko aufweisen und dass vor allem die Kombination mehrerer Defekte ein Thromboserisiko darstellt (Übersichten Rosendaal FR, 1997 und Seligsohn U, 1997).

Erwiesene genetisch bedingte Defekte, die mit einer Bereitschaft zu überwiegend venösen Thrombosen einhergehen, sind:

- Mangel oder Dysfunktion von Antithrombin,
- Mangel oder Dysfunktion von Protein C,
- Mangel oder Dysfunktion von Protein S,
- Faktor-V/Leiden (FV R506Q),
- Faktor-II/Leiden (F II G20210A)
- bestimmte Dysfibrinogenämien

Als Screening-Test ist die Messung der Antithrombinaktivität mit chromogenen Peptidsubstraten gut geeignet, da dieser Test sehr gut reproduzierbare Werte gibt und alle Typen des Antithrombin-Mangels erfasst. Außerdem kann eine immunologische Bestimmung, d.h. Konzentrationsmessung des Antithrombins, z.B. mittels Laurell-Elektrophorese, Laser-Nephelometrie u.a. durchgeführt werden. Sie ist als Screening-Methode für hereditären Antithrombin-Mangel ungeeignet, weil Typ-II-Mängel nicht erfasst werden. Beim Antithrombin-Mangel hat die Diagnostik der verschiedenen Typen durchaus klinische Bedeutung, da der Typ I eine besonders hohe Thromboseneigung aufweist, während gewisse Sonderformen des Typ II, die mit einer verminderten Heparinbindung einhergehen, keine oder nur eine geringe Thromboseneigung nach sich ziehen (Pabinger-Fashing I, 1998).

Im Allgemeinen stimmen Aktivitätsmessungen und Konzentrationsmessungen des Antithrombins gut überein (Conard J et al., 1986), wobei die Antithrombin-konzentrationen geringgradig höher sind als die Aktivität (Barthels M, von Depka M, 2002).

Bezüglich der Prävalenz des Antithrombin-Mangels in der Normalbevölkerung wurden bereits in den 70er Jahren Studien durchgeführt und dabei eine Prävalenz von 1:2 000 bis 1:5 000 gefunden. Eine groß angelegte schottische Studie (Tait RC et al., 1996) befasste sich mit der Häufigkeit von unterschiedlichen Typen des Antithrombin-Mangels in der Normalbevölkerung. Für denjenigen Typ, der den größten Risikofaktor für venöse Thrombosen darstellt, nämlich den Typ I, wurde auch in dieser schottischen Studie an über 4 000 gesunden Blutspendern im Alter von 18 bis 65 Jahren eine Prävalenz von ca. 1:4 200 angegeben. Ein klinisch weniger relevanter Typ II (Typ Cambridge II) hatte eine Prävalenz von ca. 1:630 (Pabinger-Fasching I, 1998).

Die Prävalenz des Antithrombin-Mangels bei Patienten, die schon eine venöse Thromboembolie durchgemacht haben, hängt sehr stark von der Selektion der untersuchten Patienten ab. Heijber et al. 1990 fanden bei nicht selektierten Patienten eine Prävalenz von 1,1%, Pabinger et al. 1992 bei einem ähnlichen Krankengut eine Prävalenz des hereditären Antithrombin-Mangels von 0,9% (Lechner K, 1998).

Das Risiko eines Patienten mit einem Antithrombin-Mangel, im Laufe seines Lebens eine venöse Thromboembolie zu erleiden, liegt bei 50-60% (Barthel M, von Depka M, 2002).

Die Mehrzahl der Patienten wird zwischen dem 15-30. Lebensjahr betroffen, allerdings bleiben einige Patienten asymptomatisch. Das Risiko scheint mit der Lokalisation des genetischen Defekts zusammenzuhängen und auch, ob ein 2. Defekt, wie z.B. die häufige Resistenz gegen aktiviertes Protein C, vorliegt (Barthel M, von Depka M, 2002).

Das Grundproblem bei der Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit Antithrombin-Mangel besteht in der relativen Heparinresistenz (gilt für Standardheparin und niedermolekulares Heparin in gleicher Weise). Wie klinisch relevant diese Heparinresistenz ist, lässt sich

jedoch schwer abschätzen. Auf Grund einer retrospektiven Analyse kamen Schulman und Tengborn zu dem Schluss, dass bei weniger als 10% von symptomatischen Antithrombin-Mangel-Patienten es bei alleiniger Heparintherapie (ohne Anhebung des Antithrombin-Spiegels durch Substitution) zu einer klinischen Progression kommt. Der verminderte Antithrombin-Spiegel kann durch Verabreichung von Antithrombinkonzentraten normalisiert werden. Bei asymptomatischen Patienten führt 1E/kg Antithrombinkonzentrat zu einem Anstieg des Plasmaspiegels von Antithrombin um 1,6-2,7%, bei symptomatischen um 0,6-1,9%, d.h. eine Dosis von 50 E/kg reicht aus, um bei einem Heterozygoten den Plasmaspiegel auf über 100% anzuheben und damit eine normale Heparinsensitivität zu erreichen. Die Substitutionstherapie muss so gesteuert werden, dass der Antithrombin-Spiegel nicht unter 80% absinkt, solange Heparin gegeben wird. Im Prinzip ist eine Substitution auch mit Frischplasma möglich, doch ist die erforderliche Menge relativ hoch (Lechner K, 1998).

Die Wirksamkeit von Thrombolytika und oralen Antikoagulanzen ist bei Antithrombin-Mangel nicht beeinträchtigt. Auf Grund theoretischer Überlegungen dürfen andere direkte Antithrombotika, die für ihre Wirkung Antithrombin nicht benötigen, wie Hirudin, Heparinoide und Dermatansulfat, voll wirksam sein. Klinische Erfahrungen liegen allerdings mit diesen Substanzen bei Antithrombin-Mangel noch nicht vor.

Bei Patienten mit Antithrombin-Mangel und einer akuten Venenthrombose und/oder Lungenembolie bieten sich zwei Alternativen an:

- Behandlung mit hohen Dosen von Heparin (20 E/kg/h als Dauerinfusion) und zusätzliche Verabreichung von Antithrombin nur bei fehlender Verlängerung der aPTT oder Thrombinzeit und klinischer Verschlechterung oder
- Sofortige Verabreichung von Antithrombin-Konzentrat zusammen mit Standarddosen von Heparin.

Welche der beiden Alternativen gewählt wird, muss individuell entschieden werden, wobei man bei schwerem Krankheitsbild und sehr niedrigen Antithrombin-Spiegeln in der Regel die zweite Alternative wählen wird. In jedem

Fall sollte man sofort eine Therapie mit oralen Antikoagulanzen einleiten. Gegen eine thrombolytische Therapie besteht keine Kontraindikation. Die Therapie mit oralen Antikoagulanzen ist sehr effektiv zur Verhütung von Rezidiven bei Antithrombin-Mangel. Ob dazu eine intensivere Antikoagulation erforderlich ist, wurde nie systematisch untersucht. Es wird eine INR von 2,0-3,5 angestrebt. Wie lange nach einer Erstthrombose antikoaguliert werden soll, wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Es setzt sich jedoch zunehmend die Meinung durch, dass eine Erstthrombose keinen Grund für eine Dauerantikoagulation darstellt, sondern die Therapie nach 3-6 Monaten beendet werden kann. Eine Dauerantikoagulation nach dem ersten thrombotischen Ereignis sollte allerdings dann in Erwägung gezogen werden, wenn das Ereignis lebensbedrohlich war (massive Lungenembolie, Mesenterialvenenthrombose), oder wenn die Familienanamnese für eine schwere Thrombose-neigung spricht. Eine prophylaktische Antikoagulation vor Auftreten einer Thrombose wird als nicht sinnvoll erachtet (abgesehen von Hochrisiko-patienten) (Lechner K, 1998).

Alle z.Z. kommerziell erhältlichen Protein C-Aktivitätstests verwenden einen Schlangengiftaktivator zur Aktivierung von Protein C (Protac) im Plasma; die Messung von Aktiviertem Protein C erfolgt entweder mit chromogenem Substrat oder im APPT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit)-System.

Einige Untersuchungen von Methoden verschiedener Hersteller haben gezeigt, dass diese Assays im wesentlichen gut standardisierbar und imstande sind, Protein C-Mangelpatienten vom Normalkollektiv abzugrenzen (Pabinger-Fasching I, 1998).

Die Messung von Protein C-Antigen für die Unterscheidung zwischen Typ I und Typ II Protein C-Mangel kann entweder mit der Laurell-Immunelektrophorese, einem Radioimmunoassay oder in einem ELISA-System erfolgen. Aber da es beim Protein C-Mangel hinsichtlich der klinischen Ausprägung keine wesentlichen Unterschiede gibt, ist eine weitere Typisierung nach Feststellung eines Aktivitätsmangels mehr oder minder von akademischem Interesse (Pabinger-Fasching I, 1993).

Frühe Schätzungen der Häufigkeit des Protein C-Mangels, ausgehend von Patienten mit Thrombosen, ergaben eine Prävalenz von 1:16 000. Miletich et al. 1987 konnten jedoch in einer Studie an über 5 000 Blutspendern nachweisen, dass der Protein C-Mangel in der Normalbevölkerung mit einer Prävalenz von 1:60 bis 1:300 sehr häufig ist. Keine der Personen, die in der Studie von Miletich auch in Familienuntersuchungen als Protein C-Mangel-Patienten identifiziert werden konnten, hatte jemals ein venöses thromboembolisches Ereignis durchgemacht.

Da der heterozygote Protein C-Mangel in der Normalbevölkerung relativ häufig ist, kommt es zum Auftreten homozygoter Mangel-Patienten. Der homozygote Protein C-Mangel kann zu einem Purpura fulminans ähnlichen klinischen Bild führen, das Stunden bis Tage nach der Geburt auftritt. Die betroffenen Kinder sind ohne Substitution nicht lebensfähig. Die Zahlen der Miletich-Studie sind durchaus kompatibel mit der Häufigkeit des Auftretens homozygoter Protein C-Mangel-Patienten (1:200 000 bis 1:400 000) in der Bevölkerung. Bereits bei der Studie von Familienmitgliedern homozygoter Protein C-Mangel-Patienten war aufgefallen, dass die heterozygoten Familienmitglieder meist keinerlei Thromboseneigung hatten.

Diese unterschiedlich ausgeprägte Thromboseneigung bei verschiedenen Familien und unterschiedlichen Individuen konnte durch das gleichzeitige Vorhandensein weiterer Thromboserisikofaktoren, z.B. einer Faktor-V/Leiden-Mutation, erklärt werden. Die schottische epidemiologische Studie (Tait RC et al., 1996) bestätigte die Ergebnisse von Miletich und fand ebenfalls eine relativ hohe Prävalenz des Protein C-Mangels in der Normalbevölkerung (Pabinger-Fasching I, 1998).

Die Effektivität der verschiedenen Behandlungsstrategien bei Protein C-Mangel-Patienten kann nur aus retrospektiven Beobachtungen abgeschätzt werden, da prospektive Studien fehlen. Von einer Behandlung asymptomatischer Patienten mit oralen Antikoagulantien wird derzeit abgesehen. Treten bei diesen Patienten zusätzliche Risikofaktoren, wie Traumen, und Gipsverband des Beines, Operationen, Geburten oder Schwangerschaft auf, wird eine Thromboseprophylaxe mit Heparin und/oder eine Prophylaxe mit oralen Antikoagulantien

empfohlen. Bei größeren operativen Eingriffen oder postpartal wird diese Prophylaxe über einen Zeitraum von 6 Wochen empfohlen.

Patienten mit Protein C-Mangel und einer akuten, nicht lebensbedrohlichen venösen Thrombose werden einer konservativen Heparintherapie zugeführt. Wie üblich, erfolgt auch nach initialer Heparinbehandlung überlappend mit Heparin die Einstellung auf orale Antikoagulanzen. Die Einstellung erfolgt nicht mit hohen Initialdosen, sondern mit Erhaltungsdosen, um das Risiko der Cumarinnekrose zu minimieren.

Nach einem thromboembolischen Ereignis ist eine Antikoagulationstherapie für die Dauer von 4-6 Monaten einzuleiten. Wenn keine zusätzlichen hereditären Risikofaktoren vorliegen, kann die Antikoagulation wieder abgesetzt werden. Falls jedoch zusätzliche hereditäre Risikofaktoren, wie Resistenz gegen aktiviertes Protein C oder Prothrombinpolymorphismus, bestehen, sollte eine Langzeitantikoagulation in Betracht gezogen werden.

Zustand nach lebensbedrohlichen thromboembolischen Ereignissen, wie schweren Pulmonalembolien, Sinusvenenthrombosen oder Mesenterialvenenthrombosen und auch das rezidivierende Auftreten von Thrombosen stellt eine klare Indikation zur Langzeitantikoagulation dar (Pabinger-Fasching I, 1998).

Eine Substitution von Protein C kann mit frischgefrorenem Plasma, mit Prothrombinkomplexpräparaten oder aber gezielt mit Protein C-Konzentraten erfolgen. Der Wert der Substitutionstherapie bei heterozygoten Patienten mit lebensbedrohlichen Thromboembolien oder Cumarinnekrosen ist nicht abzuschätzen. Die Domäne der Substitutionstherapie sind Patienten mit homozygotem Protein C-Mangel und einem Purpura-fulminans-ähnlichen Syndrom (Pabinger-Fasching I, 1998).

Die Diagnostik des Protein S-Mangels wird durch die proteolytische Instabilität des Protein S-Moleküls und das Vorhandensein des Protein S-Pseudogens erschwert (Pötzsch B, 1998). Mit den immunologischen Methoden wird zunächst das gesamte Protein S erfasst. Durch Zusatz von Polythylenglycol zum Plasma wird der Protein S/C4b-bindende Proteinkomplex entfernt, so dass im

Überstand das freie Protein S gemessen werden kann, durch ELISA-Teste oder Laurell-Elektrophorese. Zur besteht noch keine Übereinstimmung, wie die Konzentration des freien Protein S angegeben werden soll. Meist gebräuchlich ist die Angabe des gemessenen freien Protein S in Prozent, basierend auf dem Gehalt an freiem Protein S eines Normalpools (Barthels M, Poliwoda H, 1998). Große epidemiologische Studien über die Häufigkeit des Protein S-Mangels in der Normalbevölkerung liegen derzeit nicht vor. Es ist anzunehmen, dass der Protein S-Mangel vom Typ I (Verminderung von freiem und gesamten Protein S) nicht so häufig wie der Protein C-Mangel ist. In der LETS-Studie (Koster T et al., 1995) fand sich eine Prävalenz des Protein S-Mangels in der Normalbevölkerung von ca. 2% und unterschied sich nicht wesentlich von der Patienten mit Thrombosen. Nachdem der Protein S-Mangel in Familienuntersuchungen sehr eindeutig als Thromboserisikofaktor identifiziert wurde, ist die gleiche Prävalenz in der Normalbevölkerung und im Thrombosekollektiv ein unerwartetes und noch nicht restlos geklärtes Ereignis.

Nur bei einem Teil von Patienten mit Protein S-Mangel und Thromboseneigung konnten Kofaktoren, wie eine Resistenz gegen aktiviertes Protein C bzw. Faktor-V/Leiden-Mutation, als zusätzlicher Risikofaktor identifiziert werden (Pabinger-Fasching I, 1998).

Trotz des erhöhten Thromboserisiko von Patienten mit einem angeborenen Protein S-Mangel werden, basierend auf der bisherigen klinischen Erfahrung, weder allgemeine Screeninguntersuchungen noch der Beginn einer medikamentösen Thromboseprophylaxe alleine aufgrund des diagnostizierten Protein S-Mangel empfohlen. Der mögliche Nutzen einer solchen nicht symptombezogenen, ausschließlich prophylaktischen Antikoagulation wird durch das mit einer oralen Antikoagulation immer verbundene erhöhte Blutungsrisiko minimiert.

Dementsprechend wird eine orale Antikoagulation zur Prophylaxe weiterer venöser Thrombose erst nach einer aufgetretenen Erstthrombose eingeleitet. Durch klinische Studien begründete Empfehlungen für die Dauer einer Therapie mit oralen Antikoagulanzen bei Patienten mit einem Protein S-Mangel sind zur Zeit nicht verfügbar. Es herrscht jedoch Konsens darüber, dass der Zeitraum

der oralen Antikoagulation durch die Art der Erstthrombose, deren Lokalisation und durch eventuell aufgetretene Lungenembolien bestimmt wird. Isolierte Unterschenkelthrombosen und Thrombosen, die im Rahmen zusätzlicher erworbener Risikofaktoren wie Immobilisation durch Operation oder Trauma aufgetreten sind, werden mit einer oralen Antikoagulation für einen Zeitraum von 6 Monaten behandelt. Spontanthrombosen, Thrombosen an ungewöhnlicher Lokalisation und Thrombosen mit begleitender Lungenembolie stellen in der Regel eine Indikation für die Therapiedauer von einem Jahr dar.

Im Falle von Rethrombosen, die nach Beendigung der initialen oralen Antikoagulation auftreten, wird eine orale Antikoagulation auf Dauer mit Überprüfung der Therapieindikation nach 5 Jahren empfohlen.

Ausnahmen stellen lediglich Patienten dar, bei denen der Abstand zwischen der ersten und zweiten Thrombose mehr als 10 Jahren beträgt, oder bei denen ausschließlich isolierte Unterschenkelvenenthrombosen aufgetreten sind.

Als therapeutischer Bereich wird ein INR-Wert zwischen 2,0 und 3,0 angegeben. Kommt es zur Rethrombose während einer oralen Antikoagulation, wird der INR-Zielbereich auf 3,5-4,5 erhöht. In der Behandlung der Akutthrombose unterscheiden sich Patienten mit einem hereditären Protein S-Mangel nicht von Thrombosepatienten, bei denen keine angeborene Störung des Hämostasesystems festgestellt werden konnte (Pötzsch B, 1998).

4.2 Thrombophilie im Zusammenhang mit Transplantat-abstoßung und Organverlust

Anhand der neueren Erkenntnisse über Thrombophilie wäre es zu erwarten, dass hereditäre Hämostasedefekte eine Ursache für Transplantatthrombosen sein könnten. So berichteten Koester et al., 1993, Fischereder et al., 1998 und Irish et al. über hereditäre Thrombophilie als mögliche Ursache rezidivierender Transplantatthrombosen. Ein Zusammenhang zwischen Thrombophilie und akuter Abstoßung wird ebenfalls diskutiert (Heidenreich St et al., 1998).

Obwohl die oben beschriebenen hereditäre Hämostasedefekte (Antithrombin-, Protein C- und Protein S-Mangelzustand) nachweislich mit einer Bereitschaft zu überwiegend venösen Thromboembolien einhergehen, konnte im Laufe dieser Arbeit sowie in den bisher veröffentlichten pro- und retrospektiven Studien ein direkter reproduzierbarer Zusammenhang mit Transplantatthrombosen nicht hergestellt werden.

V Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Rahmen der hier vorliegenden prospektiven Studie sollte evaluiert werden, ob ein Protein C-Mangel, ein Protein S-Mangel oder ein Antithrombin-Mangel einen unabhängigen Risikofaktor für Organverlust nach einer allogenen Nierentransplantation darstellen.

Im Verlauf der postoperativen Beobachtungszeit wurden 16 Fälle der Abstoßung mit konsekutivem Transplantatverlust protokolliert. In unserem Patientengut wurden diagnostiziert:

- Protein C-Mangel-Zustand bei fünf transplantierten Patienten. In dieser Gruppe kam es bei keinem der Patienten (0%) zu einem Transplantatverlust.
- Protein S-Mangel-Zustand bei sieben transplantierten Patienten. Davon verloren zwei (28,6%) ihre Transplantate.
- Antithrombin-Mangel-Zustand bei vier transplantierten Patienten. Ein Patient aus dieser Gruppe (25%) erlitt einen Transplantatverlust.

Unter den Patienten, bei denen sich ein Organverlust ereignet hat, wurde bei fünf eine Kombination aus mehreren prothrombotischen Risikofaktoren diagnostiziert:

- bei 1 Patienten fand sich eine Kombination aus Prothrombin-Genmutation (G20210A) und Protein S-Mangel-Zustand.
- bei 1 Patienten wurde eine Kombination aus Prothrombin-Genmutation (G20210A) und G1691A-Mutation des Faktors V diagnostiziert.
- bei 3 Patienten lag eine Kombination aus Protein C- und Protein S- Mangel vor.

Im Rahmen der Studie konnte gezeigt werden, dass Antithrombin-, Protein S- und Protein C-Mangel-Zustände keine Signifikanz als prothrombotische Risikofaktoren für Transplantatverluste im Rahmen einer allogenen Nierentransplantation erwiesen.

VI Literaturverzeichnis

Abramowicz D, Pradier O, Marchant A, Florquin S, Depauw L, Vereerstraeten P, Kinnaert P, Vanherweghem JL, Goldman M (1992)

Induction of thromboses within renal grafts by high-dose prophylactic OKT 3. Lancet 339:777-778

Andrassy K (1999)

Hämostaseologische Störungen in der Urämie und während der Dialyse: Pathogenese, Diagnose und Therapie.

Hämostaseologie Müller-Berghaus G, Pötzsch B (Hrsg), Springer Verlag Berlin Heidelberg, S. 489-492

Bachmann F (1987)

Fibrinolysis.

Verstraete M, Vermeylen J, Lijnen R, Arnout J: Thrombosis and haemostasis.

Leuven University Press 227-265

Bachmann J, Tepel M, Radit H, Riezler R, Graefe U, Langer K, Zidek W (1997)

Hyperhomocystinemia and the risk for vascular disease in haemodialysis patients.

J Am Soc Nephrol 6:21-25

Bakir N, Sluiter WJ, Ploeg RJ, van Son WJ, Tegzess AM (1996)

Primary renal graft thrombosis.

Nephrol Dial Transplant 11:140-147

Balachandra S, Tejani A (1997)

Recurrent vascular thrombosis in an adolescent transplant recipient.

J Am Nephrol 8:1477-1482

Barthels M, Poliwoda H (1998)

Gerinnungsanalysen.

Thieme Verlag, Stuttgart New York, 6. Auflage, S. 10, 18-19, 304-306, 312, 318

Barthels M, von Depka M (2003)

Das Gerinnungskompodium.

Thieme Verlag, Stuttgart New York, 1. Auflage, S. 533, 537

Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dierven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH (1994)

Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C.

Nature 369:64-67

Bick RL (1994)

Disseminated intravascular coagulation. Objective criteria for diagnosis and management.

Med Clin North Am 78:511-543

Bohle A (Hrsg.), Gärtner H, Laberke H, Krück F (1984)

Die Niere: Struktur und Funktion.

Schattauer Verlag Stuttgart, S. 560-561, 563

Bohner J, von Pape K, Blaurock M (1994)

Thrombin-based antithrombin assays show overestimation of antithrombin III activity in patients on heparin therapy due to heparin cofactor II influence.

Thromb Haemost 71:280-283

Bowill EG, Bauer KA, Dickermann JD, Calla P, West B (1989)

The clinical spectrum of heterozygous protein C deficiency in a large New England kindred.

Blood 73:712-717

Bruhn HD, Zurborn KH (1995)

Thrombophilie und Thrombose.

Kuse R (Hrsg.) Hämatologie für Praxis und Klinik. Fischer Verlag Stuttgart,
S. 226

Büller HR, ten Cate JW (1989)

Acquired antithrombin III deficiency: laboratory diagnosis, incidence, clinical
implications, and treatment with antithrombin.

Amer J Med 87 Suppl 3 B:44S-48S

Clark P, Brennand J, Conkie JA, Mc Call F, Greer IA, Walker ID (1998)

Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal
pregnancy.

Thromb Haemost 79:1166-1170

Clouse LH, Comp PC (1986)

The regulation of haemostasis: the protein C system.

New Engl. J Med 314:1298

Cochrane CG, Revak SD, Wuepper KD (1973)

Activation of Hageman factor in solid und fluid phases. A critical role of
Kallikrein.

J Exp Med 138:1564-1583

Comp PC, Esmon CT(1984)

Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of
protein S.

New Engl J Med 311:1525

Conard J, Bara L, Horellon MH, Samama MM (1986)
Bovine or human thrombin in amidolytic AT III assays. Influence of heparin cofactor II.
Thromb Res 41: 873-878

Contino P, Repke D, Nemerson Y (1991)
A continuous flow reaction system for the study of blood coagulation.
Thromb Haemostas 66:138-140

Dahlbäck B (1995)
New molecular insights into the genetics of thrombophilia. Resistance to activated protein C caused by Arg₅₀₆ to Gln mutation in Faktor V as a pathogenetic risk factor.
Thromb Haemost 74:139-138

Dahlbäck B, Carlsson M (1991)
Factor VIII defect associated with familial thrombophilia.
Thromb Haemost 65:658

Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ (1993)
Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anti-coagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C.
Proc Natl Acad Sci 90:1004-1008

Dahlbäck B (1995)
The protein C anticoagulant system: inherited defects as a basis for venous thrombosis.
Thromb. Res. 77:1

De Ronde & Bertina RM (1999)

Careful selection of sample dilution and factor V-deficient plasma makes the modified activated protein C resistance test highly specific for the factor V Leiden mutation.

Blood Coag Fibrinol 10:7-17

De Stefano V, Finazzi G, Manucci PM (1996)

Inherited thrombophilia: Pathogenesis, clinical syndromes, and management.

Blood 87:3531-3544

De Visser M et al. (1999)

A Reduced Sensitivity for activated Protein C in the Absence of Factor V Leiden Increases the Risk of Venous Thrombosis.

Blood 93:1271-1276

Dreyfus M, Masterson M, David M et al (1995)

Replacement therapy with a monoclonal antibody purified protein C concentrate in newborns with severe congenital protein C deficiency.

Semin Thromb Haemost 21:371-381

Fahlenkamp D, Schönberger B, Tufveson G, Loening S (1997)

Lebenspende-Nierentransplantation.

Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin Wien, S. 1

Finazzi G, Caccia R, Barbui T (1987)

Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin III deficiency: Review of 404 cases.

Thromb Haemostasis 58:1094-1095

Frei U, Klempnauer J, Ringe B, Sperschneider H (2001)
Langzeitüberleben nach Nierentransplantation sichern: Einflussfaktoren und
Behandlungskonzepte.
Springer Verlag Berlin Heidelberg

Frei U, Schindler R (2000)
Nierentransplantation.
Koch (Hrsg) Klinische Nephrologie. Urban & Fischer München Jena, S. 779-
781, 790-793, 802-803

Gaffney PJ (1987)
Fibrinilysis.
Bloom AL, Thomas DP (editors): Hemostasis and thrombosis. Churchill
Livingstone, Edinburgh-London-Melbourne-New York 223-224

Gröne HJ (2000):
Abstoßungsreaktionen und Transplantaterkrankungen.
Koch HM (Hrsg) Klinische Nephrologie. Urban & Fischer München Jena,
S. 146-147

Gross R, Schölmerich P, Gerok W (1987)
Lehrbuch der Inneren Medizin.
Schattauer Verlag Stuttgart New York, S. 919-935

Gulba DC, Barthels M, Claus G et al (1991)
Beurteilung der thrombolytischen Wirkung neuer Thrombolytika durch
Bestimmung der spezifischen Fibrinospaltprodukte (D-Dimere).
Hämostaseologie 11:208

Hall C et al (1998)

Evaluation of a modified APTT-based method for determination of APC resistance in plasma from patients on heparin or oral anticoagulant therapy.
Thromb Res 89:203-209

Heidenreich S, August C, Nowak-Göttl U (1998)

Prothrombotic Risk Factors and Acute Kidney Transplant Rejection.
Kidney Blood Press Res 21:293-295

Heidenreich S, Dercken C, August C, Koch HG, Nowak-Göttl U (1998)

High rate of acute rejections in renal allograft recipients with thrombophilic risk factors.

J Am Soc Nephrol 64:1361-1364

Hemker HS, Kessels K (1991)

Feedback mechanisms in coagulation.

Haemostasis 121:189-191

Henkens CMA, Born VJJ, van der Schaaf W et al (1995)

Plasma levels of protein S, protein C and factor X: effects of sex, hormonal state and age.

Thromb Haemost 74:1271-1275

Hoffbrand AV, Pettit JE, Hoelzer D (1997)

Roche Grundkurs Hämatologie.

Blackwell Wissenschaft-Verlag Berlin Wien, S. 327-328, 329-331, 334, 377-378

Hörl W (2000)

Chronisches Nierenversagen.

Koch KM (Hrsg) Klinische Nephrologie. Urban & Fischer München Jena,
S. 658-659

Jones RM, Murie JA, Ting A, Dunnill MS, Morris PJ (1988)
Renal vascular Thrombosis of cadaveric renal allografts in patients receiving cyclosporine, azathioprine and prednisolone triple therapy.
Clin Transplant 2:124-126

Kapiotis S, Speiser W (1998)
Synthese und Umsatzstörungen der Urokinase.
Müller-Berghaus G, Pötzsch B (Hrsg). Hämostaseologie. Springer Verlag Berlin

Keller Ch (2002)
Praxis der Nephrologie.
Springer Verlag Berlin

Kemkes-Mattes B, Oeler G (1998)
Blutgerinnung und Thrombose.
Thieme-Verlag Stuttgart, S. 5

Kobashigawa JA, Kasiske BL (1997)
Hyperlipidemia in solid organ transplantation.
Transplantation 63:331-338

Koster T, Rosendaal FR, de Ronde F, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM (1993)
Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study.
Lancet 342:1503-1506

Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR (1995)
Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis.
Lancet 345: 152-155

Kruithof EKO, Tran-Thang C, Rasijn A, Bachmann F (1984)
Demonstrations of a fast-acting inhibitor of plasminogen activators in human plasma.

Blood 64: 907-913

Kruithof EKO, Tran-Thang C, Gudinchet A, Hauert J, Nicoloso G, Genton C, Welti H, Bachmann F (1987)

Fibrinolysis in pregnancy: A study of Plasminogen activator inhibitors.

Blood 69: 460-466

Lane DA, Manucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, Chandy M, Dahlbäck B, Ginter EK, Miletich JP, Rosendaal FR, Seligsohn U (1996)

Inherited Thrombophilia: Part 1.

Thromb Haemost 76:651

Lecander I, Astedt B (1986)

Isolation of a new specific plasminogen activator inhibitor from pregnant plasma.

Br J Haematol 62: 221-228

Lechner K (1982)

Blutgerinnungsstörungen.

Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, S. 235-236

Lechner K (1983)

Gesichertes und ungesichertes in der Diagnostik der Thrombophilie.

Med. Welt (Stuttg.) 34:103

Lechner K (1998)

Antithrombinmangel.

Müller-Berghaus G, Pötzsch B (Hrsg) Hämostaseologie. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, S. 316-319

Lindeke A, Fritsche L (1997)

Organisation der Lebendspende-Nierentransplantation.

Fahlenkamp D, Schönberger B, Tufveson G, Loening SA (Hrsg)

Lebendspende-Nierentransplantation Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin Wien, S. 53-56

Lonnemann G, Olbricht C, Nonnast-Daniel B, Brunkhorst R (2000)

Blutreinigungsverfahren bei terminaler Niereninsuffizienz.

Koch KM (Hrsg) Klinische Nephrologie. Urban & Fischer München Jena, S.723

Louridas G, Botha JR, Meyers A, Myburgh JA (1987)

Vascular complications in renal transplantation: The Johannesburg experience.

Clin Transplant 1:240-244

Malm j, Laurell M, Nilsson IM, Dahlbäck B (1992)

Thromboembolic disease – critical evaluation of laboratory investigation.

Thromb Haemost 68 :7-13

Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M (1996)

The coagulo-lytic system and endothelial function in cyclosporin-treated kidney allograft recipients.

Transplantation 62:828-830

Mammen EF (1984)

Protein C und S.

Hämostaseologie 4:138

Marciniak E, Farley CH, de Simone PA (1974)

Familial thrombosis due to antithrombin III deficiency.

Blood 43:219

Marder VJ, Matei DE (2001)

Hereditary and acquired thrombophilic syndromes. Hemostasis and thrombosis.

RW Colman, J Hirsch, VJ Marder, AW Clowes, JN George eds.

Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia pp. 1243-1275

Menne J, Krautzig S, Koch KM (2000)

Epidemiologie von Nierenerkrankungen.

Koch KM (Hrsg) Klinische Nephrologie. Urban & Fischer München Jena, S. 2-3

Merion RM, Calne RY (1985)

Allograft renal vein thrombosis.

Transplant 17:1747-1750

Mettang T, Kuhlmann U (1998)

Pathogenese urämischer Symptome und Organschäden.

Kuhlmann U (Hrsg), Machleidt Ch, Mettang T. Nephrologie: Pathophysiologie -

Klinik – Praxis. Thieme Verlag Stuttgart New York 1998, S. 250-251

Nizze H, Böcker W (1996)

Niere.

Böcker W, Denk H, Heitz Ph. Pathologie. Urban & Schwarzenberg Verlag

München-Wien-Baltimore, S. 736

Nowak-Göttl U, Funk M, Mosch G, Wegerich B, Kornhuber B, Breedin HK (1994)

Univariate tolerance regions for fibrinogen, antithrombin III, protein C, protein S, plasminogen and a2-antiplasmin in children using the new automated coagulation laboratory (ACL) method.

Klein Pädiatr 206:437

Nowak-Göttl U, Koch HG, Aschka I, Kohlhase B, Vielhaber H, Kurlemann G, Oles-zuk-Raschke K, Kehl HG, JürgensG, Schneppenheim R (1996)

Resistance to activated protein C in children with venous or arterial thromboembolism.

Br J Haematol 92:992-998

Nowak-Göttl U, Vielhaber H, Grohmann J, Schneppenheim R, Koch HG (1997)

Arginines⁵⁰⁶ to glutamin mutation in the factor V gene in infancy and childhood: evidence of fibrinolytic impairment.

Eur J Pediatr 156:195-198

Nowak-Göttl, Wermes C, Junker R, Koch HG, Schobess R, Fleischhack G, Schwabe D, Ehrenforth S (1999)

Prospective Evaluation of the Thrombotic Risk in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Carrying the MTHFR TT 677 Genotype, the Prothrombin G 20210A Variant, and Further Prothrombotic Risk Factors.

Blood 93:1595-1599

Pabinger-Fasching I (1993)

Hereditäre Thrombophilie: Bedeutung und diagnostische Möglichkeiten.

Keller E (Hrsg) Perspektiven in der Hämostaseologie. Die Medizinische

Verlagsgesellschaft Marburg, S. 69-72

Pabinger-Fasching I (1998)

Protein C-Mangelkrankungen.

Müller-Berghaus G, Pötzsch B (Hrsg). Hämostaseologie. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, S. 341-345

Pascual M, Thadham R, Laposata M, Williams WW, Farell ML, Johnson S, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB (1997)

Anticardiolipin antibodies and hepatic artery thrombosis after liver transplantation.

Transplantation 64:1361-1364

Perry DJ (1994)

Antithrombin and its inherited deficiencies.

Blood Rev. 8.1:37-55

Pridinger U, Binder BR (1998)

Das Fibrinolyse-System.

Müller-Berghaus G, Pötzsch B (Hrsg) Hämostaseologie. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, S. 384

Rabelink TJ, Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixma JJ (1994)

Thrombosis and haemostasis in renal disease.

Kidney Int 46:287-296

Reitsma PH, Bernardi F, Doig RG et al (1995)

On behalf of the Subcommittee on plasma coagulation inhibitors of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. Protein C deficiency: a database of mutations.

Thromb Haemost 73:876-879

Reitsma PH (2001)

Genetic principles underlying disorders of procoagulant and anticoagulant proteins.

Colman RW Hirsch J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, eds. Hemostasis and thrombosis. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, pp.59-87

Ridker PM, Hennekens CN, Stampfer MJ, Manson JE, Vaughan D (1994)

Prospective Study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke.

Lancet 343:940-943

Rosen SB, Sturk A (1997)

Activated Protein C Resistance-A Major Risk Factor for Thrombosis.

Eur J Clin Chem Biochem 35:501-516

Rosenberg RD (1989)

Biochemistry of heparin antithrombin interactions, and the physiologic role of this natural anticoagulant mechanism.

Amer J Med 87:25

Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH (1995)

High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance).

Blood 85:1504

Sagripanti A, Barsotti G (1997)

Bleeding and Thrombosis in chronic uremia.

Nephron 75:125-139

Schmitz-Huebner U (1998)

Risikofaktoren für die Entstehung venöser Thrombosen.

Müller-Berghaus G, Pötzsch B (Hrsg). Hämostaseologie. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, S. 529

Schwarz RS, Bauer KA, Muntean W, Watzke H et al (1989)

Clinical experience with antithrombin III concentrate in treatment of congenital and acquired deficiency of antithrombin.

Amer J Med 87:53

Seligson U, Berger A, Abend M, Rubin L, Attias D, Zivelin A, Rapaport SJ (1984)

Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn.

New Engl J Med 310:559

Seligson U, Zivelin A (1997)

Thrombophilia as a multigenetic disorder.

Thrombos. and Haemost 78: 297

Shen L, Dahlbäck B (1994)

Factor V and protein C in degradation of factor VIIIa.

J Biol Chem 269:18735-18738

Singh A, Stablein D, Tejani A (1997)

Risk factors for vascular thrombosis in pediatric renal transplantation.

Transplantation 63:1263-1267

Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H (1993)

International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology.

Kidney Int 44:411-422

Svensson PJ, Dahlbäck B (1994)

Resistance to activated protein C as basis for venous thrombosis.

N Engl J Med 330:517-521

Tait RC, Walker ID, Conkie JA, et al (1996)

Isolated familial plasminogen deficiency may not be a risk factor for thrombosis.

Throm Haemost 76:1004-1008

Tilsner V (1985)

Antithrombin III. Bedeutung, Diagnostik und Therapie.

Med. Welt 36:534

Tilsner V (1998)

Bestimmung der Protein C-Aktivität in der Klinik.

Med Welt 39:425

Ullrich K (1999)

Intra- und postoperative Veränderungen der Gerinnung und Fibrinolyse bei jungen Patienten mit Ewing Sarkom, S. 10-11

Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR (1994)

Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation.

Lancet 344:1453

Vanrenterghem Y, Roels L, Lerut T, Gruwez J, Michielsen P, Gresele P, Deckmyn H, Colucci M, Arnout J, Vermylen J (1985)
Thromboembolic complications and haemostatic changes in cyclosporin-treated cadaveric kidney allograft recipients.
Lancet 999-1002

Vaziri ND, Gonzales ED, Wang J, Said S (1994)
Blood coagulation, fibrinolytic, and inhibitory proteins in end-stage renal disease: Effect of haemodialysis.
Am J Kidney Dis 23:828-835

Wieczorek I, Ludlam CA, MacGregor I (1993)
Venous occlusion does not release von Willebrand factor, factor VIII or PAI 1 from endothelial cells – The importance of consensus of the use of correction factors for haemoconcentration.
Thromb Haemost 69:91

Williams WJ, Norris DG (1966)
Purification of a bovine plasma protein (factor VII) which is required for the activity of lung microsomes in blood coagulation.
J Biol Chem 241:1847-1856

Winkler UH (1993)
Zur Messbarkeit des erhöhten Thromboserisikos: Die orale Kontrazeption.
Keller E (Hrsg) Perspektiven in der Hämostaseologie. Die Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg 1993, S. 73

Wüthrich RP (1995)
Nierentransplantation: Grundlagen, Vor- und Nachsorge, Langzeitüberwachung.
Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 2. Auflage, S. 89-90, 107-109

Zöller B, Berntsdotter A, de Frutos PG, Dahlbäck B (1995)

Resistance to activated protein C as an additional risk factor for thrombosis in hereditary deficiency of protein S.

Blood 85:3518

VII Danksagung

Hiermit bedanke ich mich bei allen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. U. Nowak-Göttl für die gute Betreuung und die vielen hilfreichen Anregungen während des Schreibens dieser Arbeit.

Auch möchte ich mich beim Pflorgeteam der Station 9 der chirurgischen Klinik und den Stationen 13 A und 13 B der medizinischen Klinik D für die gute Zusammenarbeit bedanken.

Ebenso danke ich Herrn Dr. M. Ehren aus dem Zentrallabor für seine Unterstützung bei der Datenerstellung.

Des weiteren bedanke ich mich bei meinen Vordoktoranden Gitta Nitsche, Sabine Hessing und Andreas Zobel für ihre engagierte Einarbeitung.

Meinem Mann, Mateusz Maslon, danke ich vielmals für seine Hilfe bei der visuellen Gestaltung dieser Arbeit und seine grenzenlose Geduld.

Bei meinen Eltern und Geschwistern möchte ich mich für die Unterstützung in allen Lebenslagen herzlichst bedanken.

VIII Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Swetlana Maslon, geb.Gudi
Adresse: Eickhoffstr.10
59071 Hamm
Geburtsdatum: 06.05.1973
Geburtsort: Kant, Kirgisien
Familienstand: verheiratet, 1 Kind
Eltern: Ludmilla Gudi, geb. Wiens, Musiklehrerin
Viktor Gudi, Berufssoldat
Geschwister: Julia Gudi, Studentin
Helene Gudi, Studentin

Ausbildung:

1980-1990 Mittlere Schule Nr. 3, Kant, Kirgisien
1990-1993 Ausbildung als Krankenschwester an der
Fachschule Frunse, Kirgisien
1993-1994 Krankenschwester im Johannes-
Hospital, Arnsberg
1994-1996 Friedrich Spee-Gymnasium, Rüthen,
Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife

Studium:

SS 1997 Immatrikulation im Studiengang Medizin an der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
03.1999 Ärztliche Vorprüfung
03.2000 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04.2002 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12.2003 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
(Gesamtnote: gut)

Praktisches Jahr:

10.2002-02.2003

Clemenshospital in Münster im Fach
Innere Medizin

02.2003-05.2003

Clemenshospital in Münster im Fach
Chirurgie

05.2003-08.2003

Universitätsklinikum Münster im Fach
Neurologie

Ärztliche Tätigkeit:

seit 01.01.2004

Tätigkeit als Ärztin im Fach Innere
Medizin im St. Marien-Hospital in
Hamm

Münster, 13.08.2006

Swetlana Maslon