

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.H. Scheld -

**Die Rolle von alpha- und pi-GST im Urin bei der Vorhersage des
Nierenversagens in der perioperativen Phase bei Herztransplantationen**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Tobias Hoge

aus Georgsmarienhütte

2003

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: PD Dr. med. R. Soeparwata

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Schäfer

Tag der mündlichen Prüfung: 21.05.2003

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.H. Scheld -

Referent: PD Dr. med. R. Soeparwata
Koreferent: Prof. Dr. med. R. Schäfer

Zusammenfassung

Die Rolle von alpha- und pi-GST im Urin bei der Vorhersage des Nierenversagens in der perioperativen Phase bei Herztransplantationen

Tobias Hoge

Die postoperative Nierenschädigung ist mit einer Häufigkeit bis zu 30% nach Herztransplantation als bedeutsame Komplikation als Folge herzchirurgischer Eingriffe anzusehen. Glutathion-S-Transferasen sind multifunktionale Entgiftungsenzyme, welche eine wichtige Rolle bei der Befreiung von Xenobiotika aus dem menschlichem Gewebe bilden. Die basische α -GST (51 kDa Molekulargewicht) kommt unter anderem im proximalen Tubulus der Niere vor und wird bei einer Schädigung dieser Zellen in den Urin abgegeben und somit meßbar. Ziel dieser Studie ist es, zu überprüfen, ob die Glutathion-S-Transferasen generell und gegebenenfalls auch eher als die herkömmlichen Marker ein akutes Nierenversagen anzuzeigen.

In dieser Studie wurden prospektiv 19 Empfänger eines Spenderherzens untersucht. Wir definierten das Akute Nierenversagen als eine Kreatinindifferenz über 3 mg/dl bezüglich präoperativem und maximalem postoperativem Serumkreatininwert oder als eine postoperative CVVH- bzw. Hämodialysepflichtigkeit. Es wurden die prä-, peri- und postoperativen klinischen Routineparameter bestimmt. Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurden das Serumkreatinin, α - und π -GST sowie herkömmliche Urinproteine 3h, 12h, 24h nach der Operation sowie am 2. bis 7. und 14. postoperativen Tag bestimmt.

Von den 19 untersuchten Transplantatempfängern entwickelten 6 Personen postoperativ ein Akutes Nierenversagen (Gruppe ANV), 4 Personen davon wurden dialysiert. Aus dieser Gruppe starben 2 Personen an einem Multiorganversagen, bei den anderen stabilisierte sich die Nierenfunktion. Die anderen 13 Patienten entwickelten postoperativ kein ANV (Gruppe SNF). In dieser Gruppe verschlechterte sich die Nierenfunktion direkt postoperativ reversibel mit einem maximalen mittleren Serumkreatinin von 1,8 mg/dl und unauffälliger α -GST. In der Gruppe ANV stieg das mittlere Serumkreatinin bis zum 3. postoperativen Tag. Ein früheres erheblichen Ansteigen direkt postoperativ konnte bei der α -GST festgestellt werden. Die ermittelte Sensitivität der α -GST bezüglich des Auftreten eines ANV betrug 67%, die Spezifität 92%.

Für signifikante statistische Aussagen ist die Anzahl der untersuchten Personen zu gering, Tendenzen hinsichtlich der postoperativen Nierenfunktion und Zuverlässigkeit der α -GST lassen sich aber stets erheben. So konnte gezeigt werden, daß die α -GST ein zuverlässiger Marker zur Bestimmung eines ANV ist und sogar eine Nierenschädigung früher als herkömmliche Marker bei einer Eigendiurese der untersuchten Person anzeigt. Zur Ergänzung zum Serumkreatinin halten wir die Bestimmung der α -GST im Urin zur Beurteilung der Nierenfunktion als sehr sinnvoll, um gegebenenfalls eher eine drohende Nierenschädigung zu erkennen und so eventuell mit einer früher beginnenden Therapie eine Dialysepflichtigkeit vermeiden zu können.

Schlüsselwörter:

Herztransplantation, akutes Nierenversagen, extrakorporale Zirkulation, Cyclosporin
Glutathione-S-Transferase

Tag der mündlichen Prüfung: 21.05.2003

Abkürzungen

ACT	Activated clotting time
ADH	antidiuretisches Hormon
ANV	akutes Nierenversagen
CsA	Cyclosporin A
DCM	dilatative Cardiomyopathie
EF	Ejektionsfraktion
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GST	Glutathion-S-Transferase
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HTx	Herztransplantation
HZV	Herzzeitvolumen
i.v.	intravenös
IDDM	insulinpflichtiger Diabetes mellitus
KHK	koronare Herzkrankheit
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MOV	Multiorganversagen
NIDDM	nichtinsulinpflichtiger Diabetes mellitus
NTx	Nierentransplantation
NYHA	New York Heart Association
p.o.	per os
PAP	pulmonalarterieller Druck
POT, POD	postoperativer Tag
PVR	pulmonalvaskulärer Widerstand
RBF	renaler Blutfluß
SAP	systolischer arterieller Blutdruck
SNF	stabile Nierenfunktion
X-Clamp	Aortenabklemmzeit

Inhaltsverzeichnis

Die Rolle von alpha- und pi-GST im Urin bei der Vorhersage des Nierenversagens in der perioperativen Phase bei Herztransplantationen

1	EINFÜHRUNG	7
2	GRUNDLAGEN	9
	2.1.1 <i>Anatomie und Physiologie der Niere</i>	9
	2.1.2 <i>Nierendurchblutung und glomeruläre Filtration</i>	11
	2.1.3 <i>die Nierenfunktion bei Herzinsuffizienz</i>	14
	2.1.4 <i>Definition und Pathophysiologie des akuten Nierenversagens</i>	18
	2.1.5 <i>Risikofaktoren des akuten Nierenversagen nach Herztransplantation</i>	25
	2.2 GLUTATHION-S-TRANSFERASEN	26
	2.2.1 <i>Klassifikation und Funktionen der Glutathion-S-Transferasen</i>	26
	2.2.2 <i>bisherige Erkenntnisse zur Nierenfunktionsdiagnostik mittels Glutathion-S-Transferasen</i>	27
	2.3 STUDIENZIELE	28
3	PATIENTEN UND METHODEN	29
	3.1 AUSWAHLKRITERIUM UND GRUPPENBILDUNG	29
	3.2 HERZTRANSPLANTATION	29
	3.2.1 <i>perioperative Anästhesie</i>	29
	3.2.2 <i>Operationsverfahren</i>	30
	3.2.3 <i>extrakorporale Zirkulation</i>	32
	3.3 LABORWERTBESTIMMUNG	33
	3.3.1 <i>Glutathion S-Transferasen</i>	33
	3.3.2 <i>Serum-Kreatinin</i>	35
	3.3.3 <i>Herkömmliche Urin-Proteine</i>	35
	3.4 METHODEN	35
	3.4.1 <i>präoperative Daten und Risikofaktoren</i>	35
	3.4.2 <i>perioperative Daten und Risikofaktoren</i>	35
	3.4.3 <i>postoperative Daten und Risikofaktoren</i>	35
	3.5 STATISTIK	38

4	ERGEBNISSE.....	39
4.1	PRÄOPERATIVE DATEN.....	39
4.1.1	<i>demographische Daten.....</i>	39
4.1.2	<i>präoperative Herzfunktion.....</i>	39
4.1.3	<i>präoperative Nierenfunktion</i>	40
4.2	PERIOPERATIVE DATEN	40
4.3	POSTOPERATIVE DATEN	41
4.4	POSTOPERATIVE NIERENFUNKTION	42
4.4.1	<i>Häufigkeit des akuten Nierenversagens</i>	42
4.4.2	<i>Serum-Kreatinin.....</i>	42
4.4.3	<i>Glutathion-S-Transferasen</i>	43
4.4.4	<i>sonstige Urin-Proteine</i>	46
4.4.5	<i>Vergleich der Meßwerte.....</i>	50
4.5	STATISTIK.....	54
5	DISKUSSION.....	55
5.1	NOTWENDIGKEIT EINES NEUEN MARKERS ZUR BEURTEILUNG DER NIERENFUNKTION.....	55
5.2	METHODIK UND REPRÄSENTANZ DER DATEN.....	55
5.2.1	<i>Demographische Daten.....</i>	55
5.2.2	<i>Präoperative Herz- und Kreislauffunktion.....</i>	56
5.2.3	<i>Präoperative Nierenfunktion.....</i>	56
5.2.4	<i>Operationsverfahren</i>	57
5.2.5	<i>Messverfahren der Glutathion-S-Transferasen</i>	57
5.2.6	<i>Definition des ANV</i>	57
5.2.7	<i>Zusammenfassung</i>	57
5.3	POSTOPERATIVE NIERENFUNKTION.....	58
5.3.1	<i>Das akute Nierenversagen und Serumkreatinin</i>	58
5.3.2	<i>Glutathion-S-Transferasen</i>	59
5.3.3	<i>Totalprotein, Albumin, IgG und α1-Mikroglobulin im Urin.....</i>	60
5.3.4	<i>Vergleich von Serumkreatinin und Glutathione-S-Transferasen /anderen Marker.....</i>	60
5.4	PERIOPERATIVE UND POSTOPERATIVE RISIKOFAKTOREN.....	62
5.5	THERAPEUTISCHE AUSBLICKE	64
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	65
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	67

8	ANHANG	73
8.1	ABKÜRZUNGEN	73
8.2	TABELLEN.....	74
8.3	EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG.....	79
8.4	DANKSAGUNG.....	80
8.5	CURRICULUM VITAE.....	81
8.6	ERKLÄRUNG.....	83

1 Einführung

Bereits 1905 wurde von CARREL und GUTHRIE erstmals eine heterotope Herztransplantation (HTx) vorgenommen. LOWER und SHUMWAY etablierten Anfang der 60er Jahre eine standardisierte Operationstechnik, welche auch heutzutage als Vorbild des Operationsverfahrens der Herztransplantation gilt ⁵¹. Im Dezember 1967 wurde die erste orthotope Herztransplantation am Menschen durchgeführt. Nach anfänglich nur mäßigen Erfolgen verbesserten sich die Ergebnisse vor allem nach der Einführung der Immunsuppression mittels Cyclosporin Anfang der 80er Jahre sehr deutlich ⁷². So wurden 1993 weltweit über 25000 und 1996 über 37000 Herztransplantationen mit immer steigendem Therapieerfolg durchgeführt. Die Überlebensrate der Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz liegt heutzutage nach Herztransplantation weit über der Überlebensrate nach konservativer Behandlung ^{20,36,37}. Daher stellt die Herztransplantation heute eine akzeptable Therapieform einer terminalen Herzinsuffizienz dar.

Die postoperative Nierenschädigung und somit das akute Nierenversagen (ANV) kann als bedeutsame Komplikation als Folge herzchirurgischer Eingriffe unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) angesehen werden. Die Inzidenz des ANV nach herzchirurgischen Operationen mit EKZ wird allgemein mit 2-35 % beschrieben ^{14,27,28,52,53,65,66,68}; nach Herztransplantation (HTx) wird ein Inzidenz zwischen 8-30 % angegeben ^{12,29,33,39,57,58,71}.

Schon kurz nach der Einführung des Cyclosporins im Jahre 1983 ⁷² und den deutlichen Verbesserungen der Überlebensraten erkannte man die erhebliche Nephrotoxizität als Nebenwirkung und verminderte deshalb die anfänglich hohen Dosen um ein vielfaches, was eine deutliche Reduktion der renalen Komplikationen bewirkte. Die Herztransplantation stellt jedoch auch nach Reduzierung der Cyclosporin-Dosen eine sehr hohe Belastung für die Nierenfunktion dar. So berichten vorherige Studien über eine postoperative Nierenfunktionverschlechterung aller untersuchten Patienten mit einem Serumkreatinin über 1,5 mg/dl ^{14,90}. Bei einigen Patienten ist schließlich eine

postoperative temporäre Dialysebehandlung notwendig. Die Inzidenz des dialysepflichtigen ANV nach HTx wird mit 8-31% angegeben^{12,29,57,58,66,71}.

Bisherige Untersuchungen der Nierenfunktion bei Herztransplantierten wurden meist nur mittels Kontrolle des Serumkreatinins durchgeführt^{39,71,74}, auch in der Klinik wird dieser Parameter überwiegend zur Bewertung der Nierenfunktion herangezogen. Das Serumkreatinin spiegelt jedoch nur die Glomerularfiltration, nicht aber die Tubulusfunktion wieder^{2,39,85}. Doch gerade die Tubulusfunktion ist beim ANV sehr früh beeinträchtigt. Die Erfassung von Nierenfunktionsstörungen sowohl in der Akutphase als auch in der Spätphase nach Transplantationen ist von größter Bedeutung, dies allein kann das Serumkreatinin nicht gewährleisten. Damit ist die Notwendigkeit gegeben, einen schnellen sensitiven Marker für die Nierenfunktion verfügbar zu haben.

2 Grundlagen

2.1.1 Anatomie und Physiologie der Niere

Nach einem Nierenschnitt lässt sich das dunkle Nierenmark von der helleren Nierenrinde unterscheiden. Die Funktionseinheit der Niere wird vom Nephron gebildet, dessen Anzahl in einer Niere ca. zwei Millionen beträgt. Das einzelne Nephron besteht aus dem Glomerulus, dem proximalem Tubulus, der Henle-Schleife, dem distalem Tubulus und Verbindungsstück (Abb.1). Es mündet schließlich in das Sammelrohrsystem.

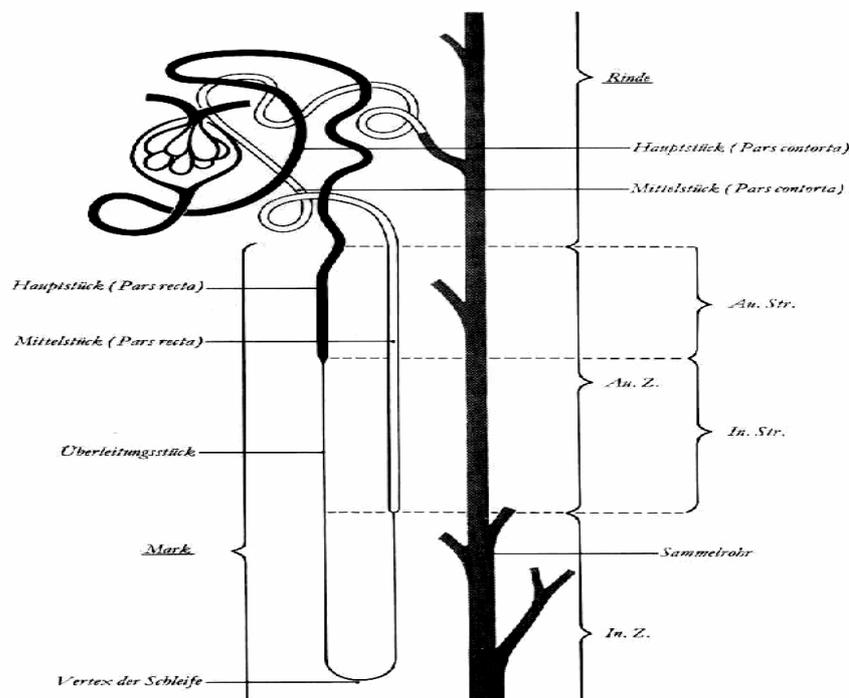


Abbildung 1 Schema eines Nephrons

Der Glomerulus ist ein Kapillarknäuel zwischen einem Vas afferens und Vas efferens. Beide Arteriolen liegen dicht zusammen und bilden den Gefäßpol des Glomerulus. Umschlossen wird der Glomerulus von der Bowman-Kapsel mit ihrem viszeralem und parietalem Blatt. In diesen Raum (Bowman-Raum) wird aus dem Blutplasma der Primärharn filtriert, welcher dann über den Harnpol in das Tubulussystem gelangt. Der glomeruläre Filter besteht aus mehreren Schichten, nämlich dem Kapillarendothel, der

Basalmembran, einer Schlitzmembran, den Podozyten mit ihren verzahnten Fortsätzen und den Mesangiumzellen. Am Gefäßpol des Glomerulus befindet sich der juxtglomeruläre Apparat. Seine Lage ermöglicht ihm die Regulation der glomerulären Filtration ¹⁵. Der proximale Tubulus besteht aus dem anfangs gewundenen Teil, Pars convoluta, und dem anschließenden geraden Teil, Pars recta (Abb. 1).

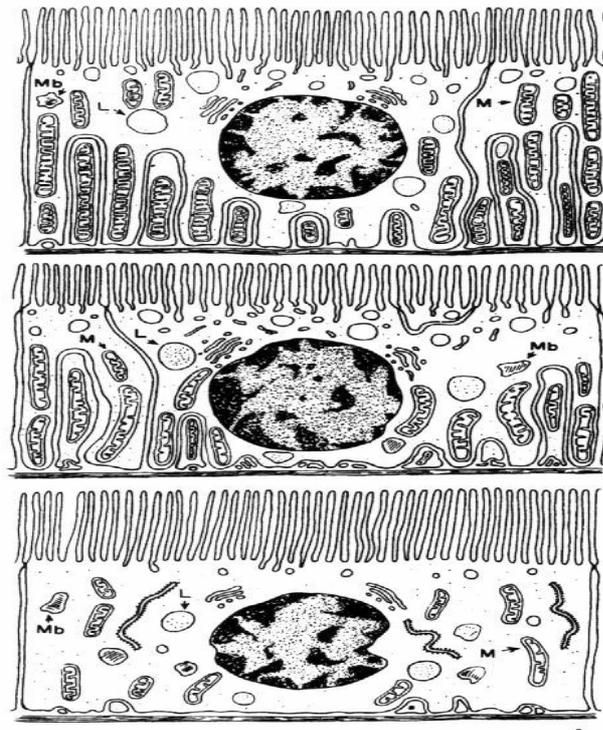


Abbildung 2 Schematisches Diagramm der Morphologie der S₁-, S₂- und S₃-Segmente (oben, mitte, unten) des proximalen Tubulus ⁸⁸

M = Mitochondrium, Mb = Mikrokörper, L = Lysosom.

Aufgrund der strukturellen Merkmale gliedert sich der proximale Tubulus in die drei Segmente S₁ bis S₃ in absteigender Anordnung auf. Im allgemeinen nimmt die strukturelle Komplexität von S₁ nach S₃ ab (Abb. 2). Das Tubulusepithel besitzt zum Lumen hin zur Oberflächenvergrößerung einen hohen Bürstensaum. Durch das Vorhandensein eines sehr ausgeprägten endozytisch-lysosomalen Apparates und der häufigen Präsenz der Na⁺/K⁺-ATPase dient der proximale Tubulus zur Reabsorption von Stoffen und resorbiert 50 bis 60 Prozent des Primärharns ¹⁵. Aufgrund der strukturellen Epithelzellunterschiede nimmt die Reabsorption von S₁ nach S₃ ab.

Dem proximalen Tubulus schließt sich im scharfen Übergang die Henle-Schleife mit ihrem dünnen absteigenden Teil und der darauffolgenden Krümmung an. Lange Nephronen besitzen einen dünnen, kurze einen dicken aufsteigenden Schenkel. Der absteigende Schenkel ist nur wasserdurchlässig, der dünne aufsteigende hingegen für Ionen permeabel. Somit findet in diesem Abschnitt des Nephrons eine erhebliche Harnkonzentrierung statt. Der distale Tubulus beginnt mit dem dicken aufsteigendem Schenkel der Henle-Schleife und bildet am Glomerulus die Macula densa zur Renin-Speicherung. Unterhalb der Macula densa erstreckt sich das distale Konvolut, welches über das Verbindungsstück in das Sammelrohrsystem mündet. Die Epithelzellen des distalen Tubulus besitzen keinen Bürstensaum, ähneln ansonsten morphologisch aber denen des proximalen Tubulus¹⁵. Ihre Funktion besteht vor allem in der aktiven Reabsorption von Natriumchlorid und der Sezernierung von Kalium-Ionen. Die Sammelrohre werden in einen kortikalen und medullären Abschnitt eingeteilt und münden an der Nierenpapille ins Nierenbecken. Das Sammelrohr ist gekennzeichnet durch die hohe Heterogenität an Zellen. In den Sammelrohren wird vor allem unter dem Einfluß des antidiuretischen Hormons (ADH) Wasser für die endgültige Konzentrierung des Harns resorbiert.

2.1.2 Nierendurchblutung und glomeruläre Filtration

Die Niere erhält ihr Blut über die Arteria renalis, welche sich in die Aa. interlobares und weiter in die Aa. arcuatae aufteilt. Aus diesen zwischen Rinde und Mark verlaufenden Gefäßen entspringen die Aa. interlobulares, von denen die Vasa afferentia abgehen. In den Vasa afferentia findet der größte Druckabfall statt (Abb. 3)^{48,92}.

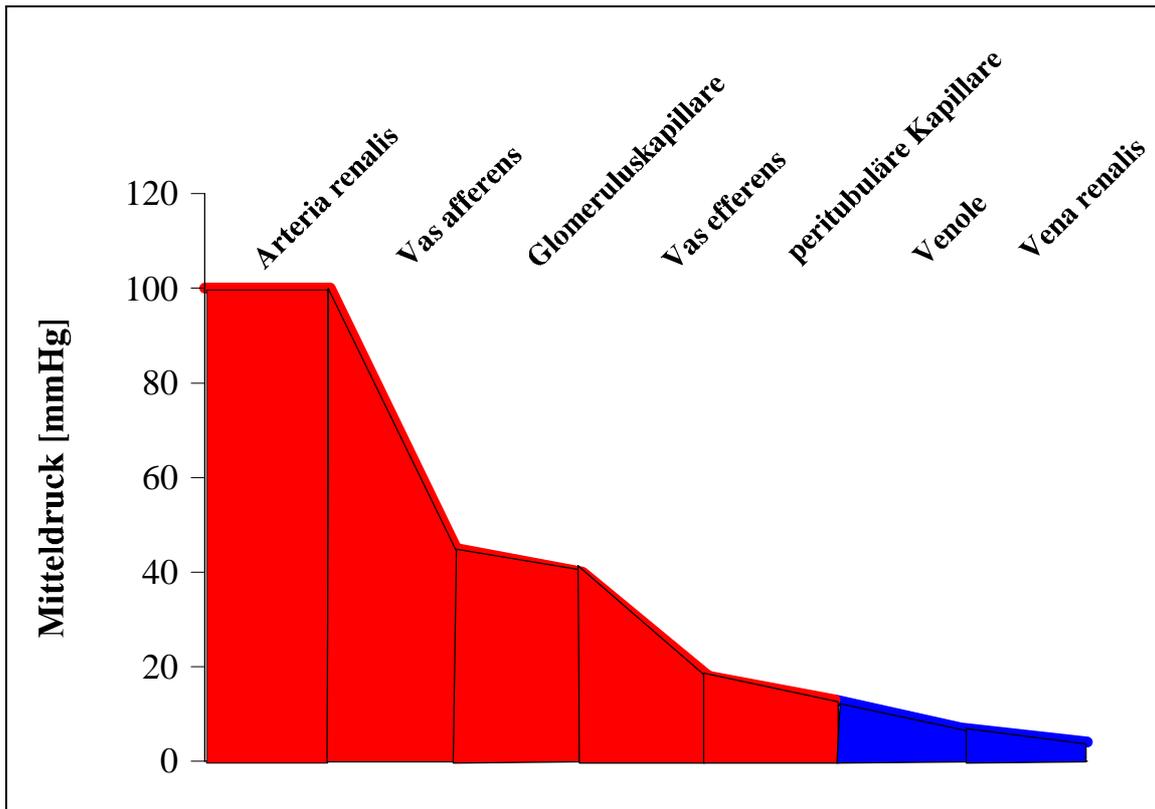


Abbildung 3 mittlerer Druckverlauf in den einzelnen renalen Gefäßabschnitten

Jedes Vas afferens gibt Glomeruluskapillaren ab, welche in die Vasa efferentia münden. Im Vas efferens besteht ein gewisser Widerstand, welcher den Druck in der Glomeruluskapillare hoch hält und somit den erforderlichen Filtrationsdruck ermöglicht⁴⁸. Die Vasa efferentia der kortikalen Nephrene geben die peritubulären Kapillaren zur Versorgung der proximalen und distalen Konvolute ab. Aus den efferenten Arteriolen der juxtaglomerulären Nephrene entspringen die Vasa recta, welche der Versorgung des Nierenmarks dienen. Die Blutverteilung auf Rinde und Mark ist sehr ungleich. So erhält das Mark von der gesamten Nierendurchblutung nur knapp 10 %. Insgesamt gesehen durchfließen ca. 1,2 l/min die Niere, welches 20 % bis 25 % des HZV entspricht.

Das Flüssigkeitsvolumen, das von allen Glomeruli pro Zeiteinheit filtriert wird, ist die glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Den glomerulären Filter können wegen seiner Morphologie nur Moleküle mit einer Molekülmasse unter 50 kDa passieren. Zudem selektiert der glomeruläre Filter die Moleküle nach ihrer Ladung⁴⁸. So werden positiv geladene Moleküle (Anionen) besser filtriert als Kationen, wie z.B. viele Proteine. Die GFR läßt sich regulieren durch die Veränderungen des Ultrafiltrations-koeffizienten, des

Widerstandes sowohl im Vas afferens als auch im Vas efferens und der Plasmakonzentration⁴⁸. Die Niere ist fähig, bei wechselndem arteriellem systemischen Blutdruck zwischen 80 mmHg und 180 mmHg die Durchblutung (RBF) und die glomeruläre Filtration konstant zu halten. Dieses wird als Autoregulation der Niere bezeichnet. Ihre Autoregulation erreicht die Niere vor allem durch Vasokonstriktion und Vasodilatation der Vasa afferentia. Sie wird nicht durch einen Vorgang allein erzielt, sondern durch das Zusammenspiel folgender drei Faktoren: myogene Vasokonstriktion (Baylis-Effekt), die durch tubuloglomeruläre Rückkopplung entstehende Widerstandserhöhung und die Bildung vasodilatatorischer Prostaglandine. Der RBF und die GFR wird durch eine Vielzahl an Mediatoren wie Hormonen, Pharmaka, etc. beeinflusst, welche in Abb. 4 dargestellt sind.

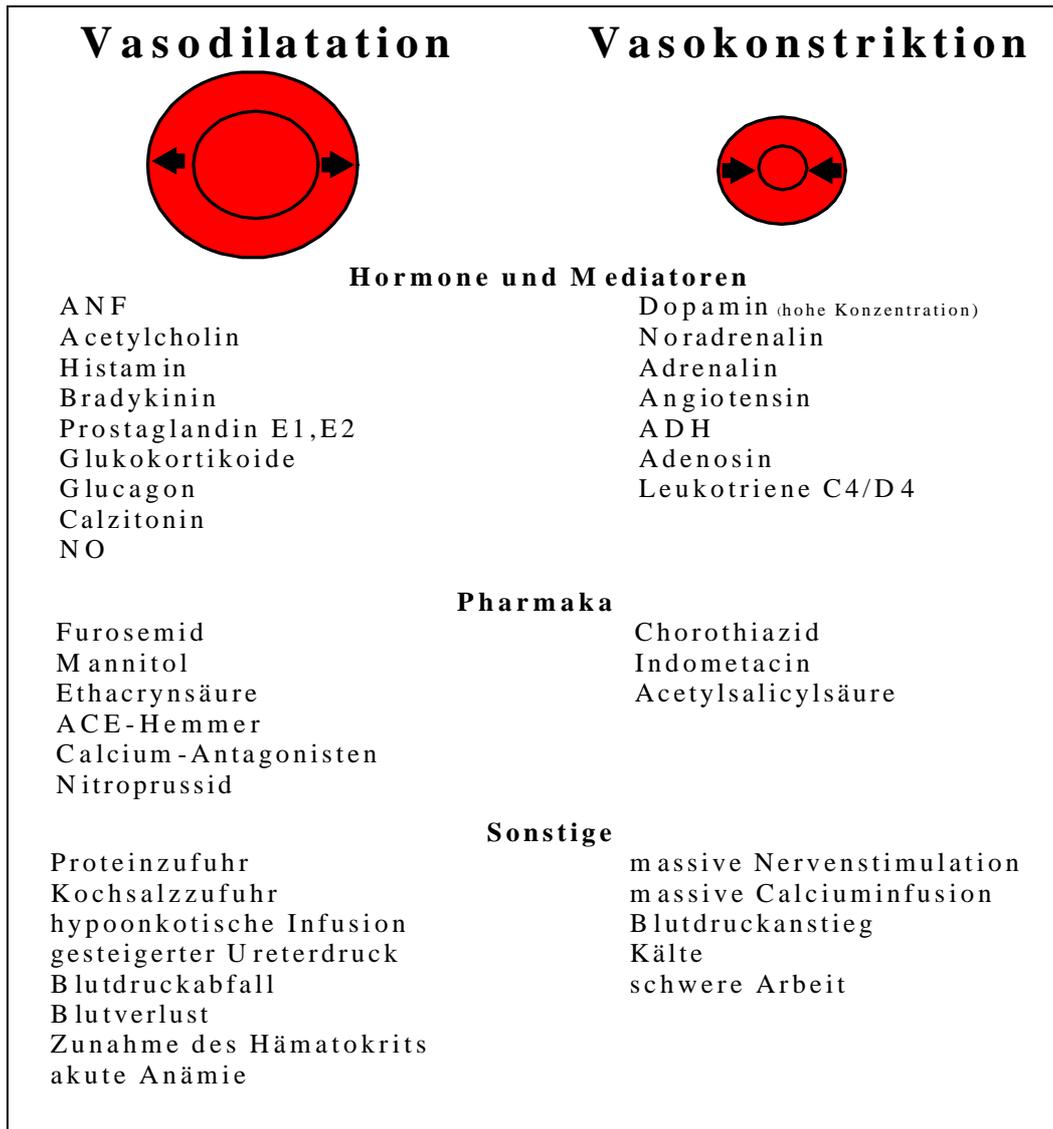


Abbildung 4 Wirkung verschiedener humoraler und anderer Faktoren auf den Gefäßwiderstand in der Niere^{22,60}

2.1.3 die Nierenfunktion bei Herzinsuffizienz

Die normale Herzpumpfunktion wird durch neurohumorale Prozesse des Herz-Kreislauf-Systems reguliert²⁰. Eine chronische Herzinsuffizienz und somit verminderte Pumpleistung aktiviert das sympathiko-adrenerge System, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und die Freisetzung an ADH (antidiuretisches Hormon). Die Serumkonzentrationsanstiege von Noradrenalin, Renin, Angiotensin II, Aldosteron und

ADH wirken renal vasokonstriktorisch und verursachen somit einen verminderten RBF⁴⁹.

Bei normaler Herzfunktion wird die Niere in Ruhe sehr gut durchblutet und erhält dann 20 % bis 25 % des HZV. Bei maximaler Belastung wird die Durchblutung der Nieren enorm vermindert, hingegen bei geringer Belastung nur geringfügig (Abb. 5)⁹⁵.



Abbildung 5 Organdurchblutung (Anteil des HZV) bei normalen Patienten in Ruhe, maximaler und leichter Belastung⁹⁵

Eine ähnliche Durchblutungsverteilung findet man bei einer Herzinsuffizienz. So verhält sich die Nierendurchblutung bei einer Herzinsuffizienz in den Stadien NYHA-I und NYHA-II in Ruhe und Belastung wie bei Patienten mit gesundem Herz; das geringere HZV wirkt sich hier vornehmlich auf die Arbeitsmuskulatur aus. Bei einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA-III und NYHA-IV kommt es von vornerein zu einer erheblich verminderten Nierendurchblutung (Abb. 6), welche sich bei Belastung noch weiter drastisch verschlechtert.

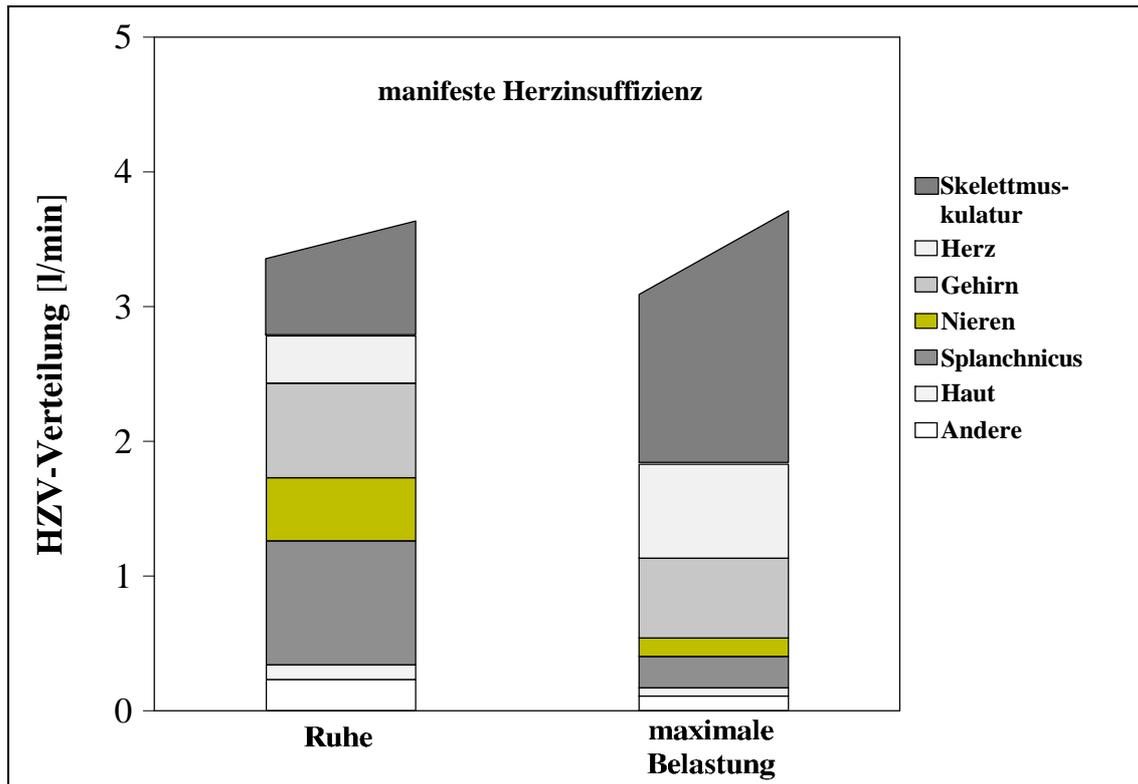


Abbildung 6 Organdurchblutung (Anteil des HZV) bei herzinsuffizienten Patienten in Ruhe und maximaler Belastung ⁹⁵

Somit hat eine schwere Herzinsuffizienz einen massiven Einfluß auf die renale Hämodynamik. Vorherige Studien berichten über eine direkte Korrelation zwischen dem jeweiligen Anteil des HZV und der GFR; bei manifester Herzinsuffizienz wurde ein 40 % bis 80 % verminderter RBF und eine 40 % bis 60 % reduzierte GFR bei bis zu 300 %igem Anstieg des renalen vaskulären Widerstands festgestellt ^{45,50}.

Es lassen sich laut vorheriger Studien mittels gewisser Hormonwerte Aussagen über den Schweregrad der jeweiligen Herzinsuffizienz machen ⁷⁵. So wird von einer Korrelation der Plasmakonzentration von Renin, Angiotensin II, Aldosteron, Noradrenalin sowie Prostaglandin E II mit dem entsprechendem NYHA-Stadium berichtet. Während die Aktivität des Angiotensin II und Aldosteron schon bei NYHA-II steigt, ist beim Renin sowie Arenaline und Prostaglandin E II erst ab NYHA-III ein Aktivitätsanstieg zu verzeichnen. Bei schwerer Herzinsuffizienz mit vermindertem RBF ist die GFR abhängig vom Gleichgewicht des vasokonstriktiv wirkenden Angiotensin II und den vasodilatatorischen Prostaglandinen ⁷⁷. Da die Prostaglandine die Vasa afferentia

dilatieren und das Angiotensin II die Vasa efferentia verengen, kann so die glomeruläre Filtration aufrechterhalten werden. Störungen dieses Gleichgewichts führen somit zur erheblichen Reduzierung der GFR und daraus resultierend zur Verschlechterung der Nierenfunktion (Abb. 7). So ist gerade die Gabe von Cyclooxygenasehemmern, welche besonders oft bei ischämisch bedingter Herzinsuffizienz als Antithrombotikum verabreicht werden, bei hoher Prostaglandinstimulation für die Nierenfunktion sehr ungünstig, da sie das Gleichgewicht verschiebt und somit den RBF und die GFR senkt (Abb. 7) ^{6,7,10,11,16}.

Diese Erkenntnisse zeigen, daß Patienten mit einer manifesten Herzinsuffizienz und einem daraus resultierendem reduzierten RBF ein hohes Risiko aufweisen, bei der schon präoperativ hormonell bedingten ungünstigen Situation ein postoperatives ANV nach einem Eingriff wie der Herztransplantation zu entwickeln.

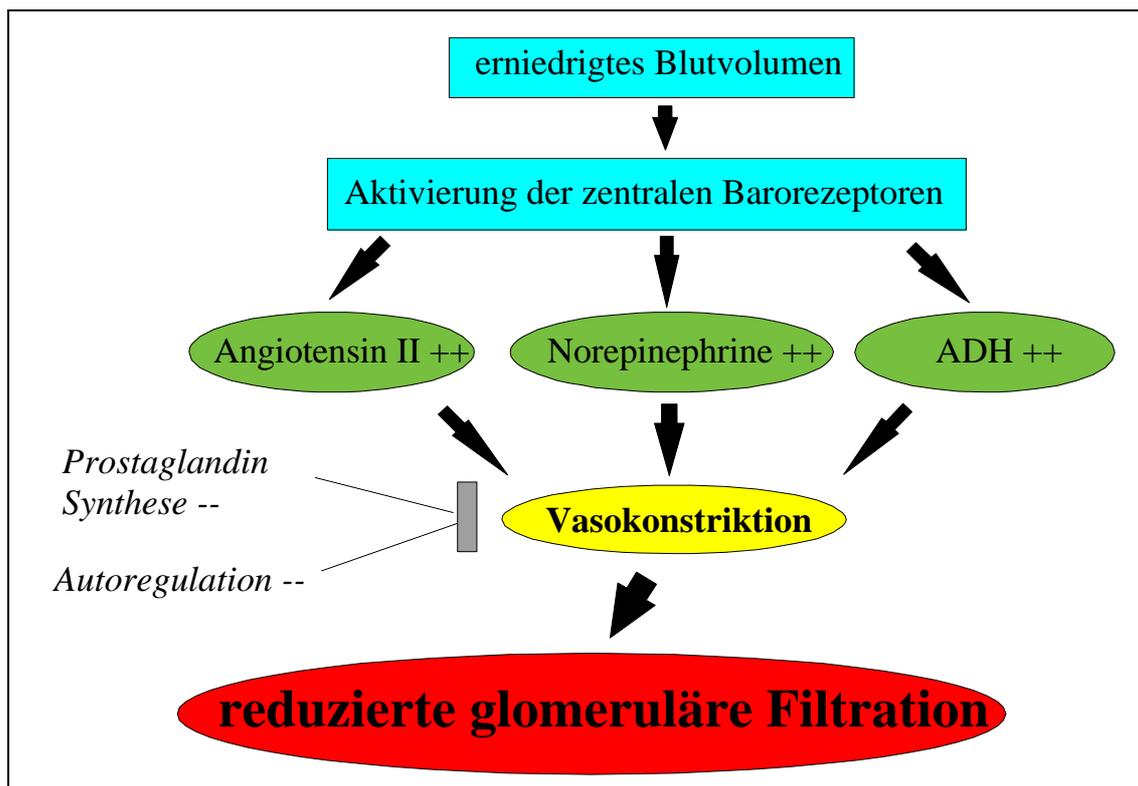


Abbildung 7 renale Auswirkung auf ein vermindertes systemisches Blutvolumen

2.1.4 Definition und Pathophysiologie des akuten Nierenversagens

Das akute Nierenversagen (ANV) wird definiert als reversibler Ausfall der exkretorischen Nierenfunktion⁶⁸. Dabei ist eine Verminderung der GFR bei vorher normaler Nierenfunktion um mindestens 50 % nötig, damit die Serumkonzentrationen an Harnstoff und Kreatinin ansteigen (Abb. 8).

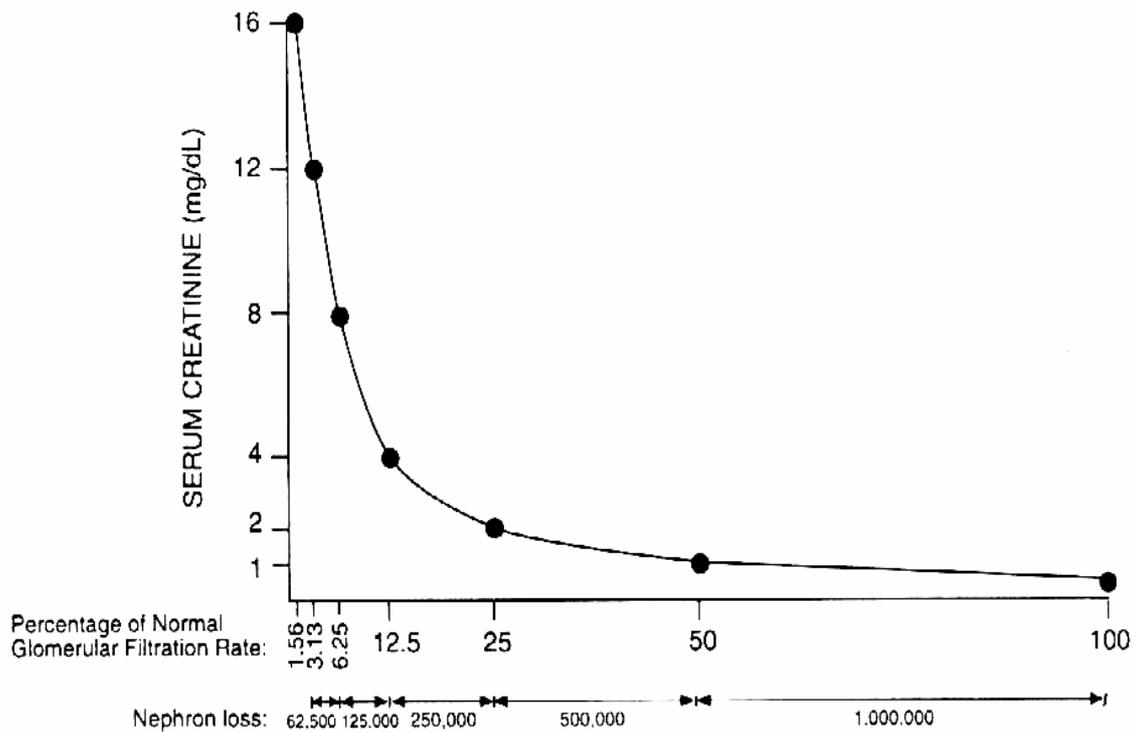


Abbildung 8 Beziehung zwischen Serumkreatinin und GFR (Glomeruläre Filtrationsrate)²³

Das ANV läßt sich einteilen in ein prärenales, intrarenales und postrenales Nierenversagen. Beim prärenalen ANV stellt die renale Hypoperfusion die Ursache der Nierenfunktionseinschränkung. Die verschiedenen Ereignisse zur Bildung der renalen Hypoperfusion sind in Abb. 9 dargestellt.

Prärenales akutes Nierenversagen

Ursache: Renale Hypoperfusion

- Abnahme des renalen Perfusionsdruckes
- gesteigerte renale Vasokonstriktion

1. Intravasaler Volumenmangel

- massive Diurese
- Blutungen
- gastrointestinale Flüssigkeits- und Elektrolytverluste
- Volumenverluste in andere Körperkompartimente
- nephrotisches Syndrom
- Leberzirrhose

2. verminderte kardiale Pumpfunktion

- **Herzinsuffizienz**
- akuter Myokardinfarkt
- Pericarditis mit Tamponade
- Lungenembolie
- Peep-Beatmung

3. Gefäßerkrankungen

- Aortenaneurysma
- Nierenarterienstenose
- Nierenarterienembolie

4. periphere Vasodilatation

- Sepsis
- Medikamente

5. gestörte Autoregulation

- Prostaglandin-Synthese-Inhibitoren (NSAID)
- Angiotensin-“converting-enzyme“-Inhibitoren (ACE-Hemmer)

Abbildung 9 Ursachen der renalen Hypoperfusion und des somit bedingten prärenalen ANV ⁶⁸

Das postrenale Nierenversagen hat als Ursache die Verlegung der Harnwege und kommt nur sehr selten vor.

Das intrarenale ANV ist ischämisch oder nephrotoxisch bedingt (Abb. 10). Vorherige Studien zeigen, dass bei 20 % der Fälle eines ANV nach Herzoperationen toxische Ursachen oder eine Sepsis vorliegen ^{28,31,49}, welche in Abb.10 detailliert aufgelistet sind.

Intrarenales ANV	
Ischämisches ANV	
Chirurgische Eingriffe und Komplikationen	
- Blutungsschock	
- Trauma	
- Rhabdomyolyse mit Myoglobinurie	
-Sepsis	
- Pankreatitis	
- Nierentransplantation	
- Schwangerschaft	
Nephrotoxisches ANV	
<i>exogene Nephrotoxine</i>	<i>endogene Nephrotoxine</i>
- Cyclosporin A	- Myoglobin
- Antibiotika	- Hämoglobin
- Röntgenkontrastmittel	- Bilirubin
- Anästhetika	- Methämoglobin
	- Hämatin

Abbildung 10 Ursachen des intrarenalen ANV ⁶⁸

Bei den anderen 80 % der Fälle ist die ANV-Ursache ischämisch bedingt. Die Entstehung des ischämisch bedingten ANV läßt sich in vaskuläre und tubuläre Störungen unterteilen (Abb. 11). Der Einfluß der vaskulären Störung mit der Aktivierung des sympatiko-adrenergen Systems, des RAAS und der ADH-Ausschüttung bei enormer Belastung und der daraus resultierenden verminderten GFR (Abb. 7) ist in Kapitel 2.1.4. umfassend beschrieben. Die tubulären Schäden, welche schließlich ebenfalls eine GFR-Reduzierung bewirken, betreffen beim ischämischen ANV vornehmlich den proximalen Abschnitt und sind durch die tubuläre Obstruktion und den passiven Rückfluß des Primärfiltrates (Backleak) bedingt (Abb.11).

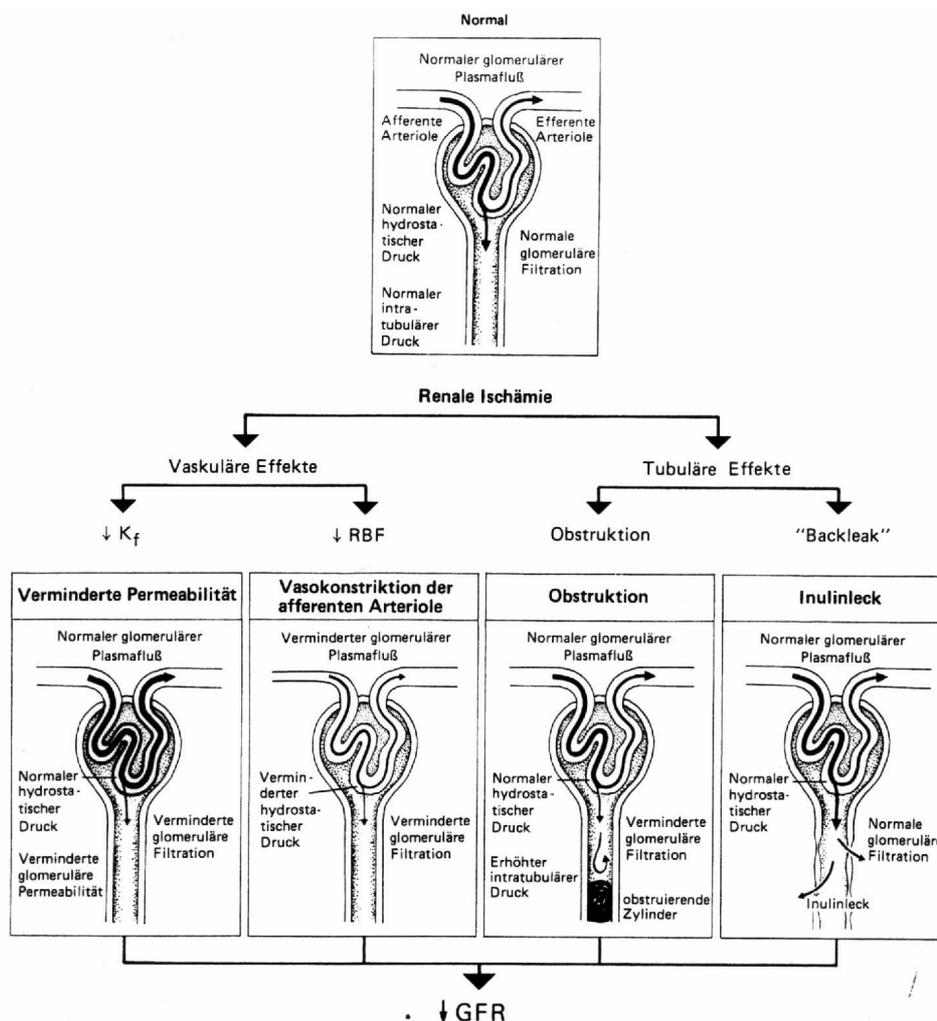


Abbildung 11 Pathophysiologie des akuten Nierenversagens. Vaskuläre und tubuläre Mechanismen⁷⁷

Die tubuläre Obstruktion kann durch Schwellung der Tubulusepithelien, vorwiegend des S₃-Segmentes des proximalen Abschnittes, sowie durch abgeschilferten Zelldetritus und Tamm-Horsfall Proteinen verursacht sein⁸². Durch die Veränderungen des Tubulusepithels kommt es zum passiven Rückfluß des Primärfiltrates (Backleak)^{21,62,64}. In der Studie von MYERS wurde bei den Patienten mit schwerer Verlaufsform des ANV nach herzchirurgischen Eingriffen der Anteil des Backleak auf 40 % der Inulin-clearance geschätzt⁶⁴. Es wird ebenso über eine Korrelation zwischen der Extensität des Backleak und der Ischämiezeit berichtet⁷⁹.

Bei andauernder Ischämie wird die Energiebildung in den Mitochondrien gehemmt, was einen ATP-Abfall in der Zelle und somit die Entwicklung einer Azidose zur Folge hat (Abb. 12) ^{61,68,93}.

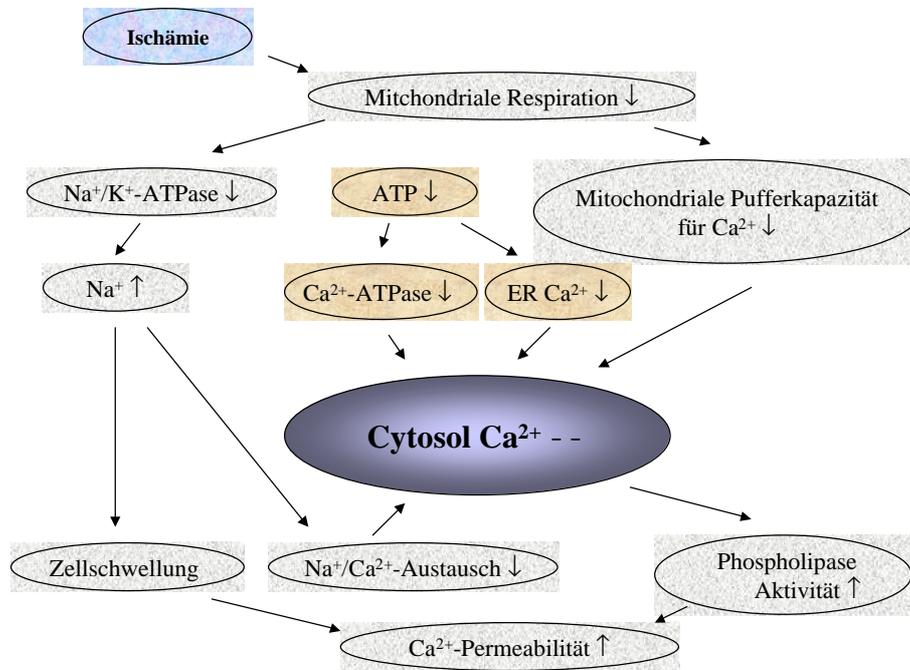


Abbildung 13 Ischämiebedingte Änderungen des intrazellulären Kalziumionengleichgewicht

ER = endoplasmatisches Retikulum

Der ATP-Mangel zerstört auch die Struktur des Cytoskeletts ^{43,44,47}. Eine Folge daraus ist der Ausfall wichtiger Ionen-Pumpen und die somit veränderte Zellpolarität (Abb. 12). So ermöglicht der Ausfall dieser wichtigen Ionenpumpen einen intrazellulären Natrium-Anstieg, welcher die Bildung eines Zellödems verursacht ⁶¹. Aufgrund des Zellschadens kommt es zur erhöhten intrazellulären Kalzium-Konzentration, was schließlich zur weiteren Zellschädigung bzw. Zelltod führt (Abb. 12 und 13) ^{47,61}.

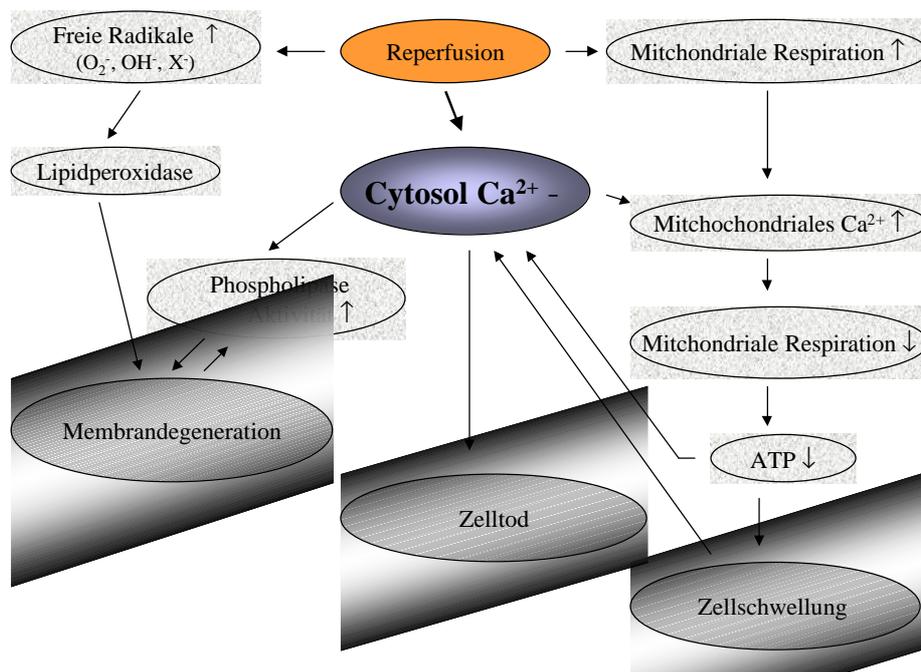


Abbildung 14 Änderungen der intrazellulären Kalziumionenkonzentration auch während der Phase der Reperfusion

Der Schaden am Cytoskelett führt ebenfalls zur Zerstörung der Mikrovilli und somit zum Verlust des Bürstensaums im proximalen Tubulus, deren Detritus sich im Tubuluslumen ansammelt und schließlich eine Obstruktion des Tubuluslumens bewirkt. Ebenso entsteht durch die Funktionsschäden des Cytoskelettes bei ATP-Mangel durch Zerstörung der tight junctions ein abnormaler Fluß von Molekülen, was die Bildung des Backleak zur Folge hat ^{47,61}. Die Schäden am Cytoskelett sind bei einer Reperfusion und erneutem ATP-Angebot reversibel. Jedoch kommt es auch bei einer Reperfusion der Niere zu Beginn eher zu einer weiteren Verschlechterung der renalen metabolischen Lage ⁶⁸. Durch die Reperfusion und der somit entstehenden Reoxygenierung steigt die Konzentration der intrazellulären Kalzium-Ionen zuerst erneut an (Abb. 14). Zudem bildet die Xanthinoxidase, welche während der Ischämie aus dem ATP entstand, unter Sauerstoffzufuhr freie Radikale, welche schließlich zusätzlich zellschädigend wirken.

Der Verlauf des ANV wird in verschiedene Phasen unterteilt. So kommt es bei der Entwicklung der Azotämie zur Schädigungsphase nach einigen Stunden bis Tagen, welche sowohl polyurisch als auch anurisch verlaufen kann. Der nachfolgenden Oligourie

(Tage bis Woche) schließt sich die polyurische Reparationsphase an. Danach folgt entweder die Restitutio ad integrum oder die Defektheilung. Ein polyurisches Nierenversagen hat eine deutlich bessere Prognose als bei Anurie ⁶⁸.

Vorherige Studien haben gezeigt, daß ein ANV nicht durch ein Einzelereignis wie eine Operation allein entsteht, sondern durch multifaktorielle Ursachen wie z.B. Operation, Immunsuppression, antibiotische Behandlung, etc. bedingt ist ⁶⁷.

2.1.5 Risikofaktoren des akuten Nierenversagen nach Herztransplantation

Die Entstehung des ANV nach HTx hat multifaktorielle Ursachen. Dabei werden prä-, peri- und postoperative Risikofaktoren unterschieden.

Die präoperative Nierenfunktionseinschränkung bei einer deutlich verminderten cardialen Pumpfunktion ist Folge einer renalen Minderperfusion mit aktiviertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, einem erhöhten Sympathikotonus und erhöhten Katecholaminen, wie in Kapitel 2.1.3 umfassend beschrieben ist. Zudem bilden präoperative renale vaskuläre Veränderungen, wie z.B. beim Diabetes mellitus bzw. Arteriosklerose ein zusätzliches Risiko bezüglich der Nierenfunktionverschlechterung.

Perioperative Einflußgrößen auf das ANV sind die nephrotoxische Medikation und vor allem die erhebliche Hypotension und Hypoxie der Niere während der Operation. Der Einfluß der extrakorporalen Zirkulation bezüglich pulslosen Blutflusses, der EKZ-Dauer und der Aortenabklemmzeit sind dabei noch umstritten ^{21,35,39,53,62,64,68,79,82}.

Zu den postoperativen Risiken zählt neben der eingeschränkten cardialen Pumpfunktion mit den neurohumeralen Regulationsprozessen auch die nephrotoxische postoperative Medikation. Bei herztransplantierten Patienten ist dies vor allem die Immunsuppression mittels Cyclosporin (CsA). Nach der Verabreichung von CsA sind Epithelzellschwächungen des Tubulus, tubuläre Atrophie, aktuelle Tubulusnekrosen und tubulo-interstitielle Nephritiden festgestellt worden. Ferner werden als Merkmale einer CsA induzierten Nierenschädigung nach HTx die obliterative Arteriopathie, die glomeruläre Ischämie bis hin zum Kollaps der kleinen Glomeruli und durch Konstriktion der afferenten Arteriolen bedingte mikrovasculäre Schäden diskutiert ^{24,31,69,74,94}. Doch auch zum jetzigen Zeitpunkt findet sich in der Literatur keine eindeutige Aussage über einen signifikanten Zusammenhang zwischen der mittleren CsA-Konzentration und dem

postoperativen Serumkreatininanstieg^{27,31,39,57,58,63,69}.

2.2 *Glutathion-S-Transferasen*

2.2.1 Klassifikation und Funktionen der Glutathion-S-Transferasen

Glutathion S-Transferasen (GST) wurden erstmals in der Literatur 1961 erwähnt^{8,17} und bilden eine wichtige Rolle bei der Befreiung von Xenobiotika aus dem menschlichen Gewebe^{4,42}.

So katalysieren sie die Umsetzung eines Fremdstoffes wie aromatische Kohlenwasserstoffe, Arylamine, Aryl-, Alkyl- und Aralkylhalogene, Nitroaryl- und Nitroalkylverbindungen, Ester, Phenole, ungesättigte Carbonsäuren, etc. zum Glutathionkonjugat der anschließenden Bildung von Mercaptursäuren^{9,41}.

Die GSTs kommen gelöst im Zytoplasma vor und werden aufgrund ihrer unterschiedlichen elektrophoretischen Eigenschaften und Molekulargewichts in drei Hauptklassen eingeteilt, α -, μ - und π -GST^{4,5,13,40,54,56,86}. In den einzelnen Klassen gibt es weiterhin verschiedene Erscheinungsformen, von denen MANNERVIK eine Nomenklatur aufgestellt hat⁵⁵.

Die basische α -GST mit ihrem Molekulargewicht von 51 kDa, welche in älterer Literatur auch als Ligandin bezeichnet wird, ist bisher in der Leber, Hoden, Niere und Nebenniere nachgewiesen worden^{1,59,80}. Die neutrale μ -GST kommt ebenfalls in der Leber vor, die saure π -GST mit ihrem Molekulargewicht von 47 kDa wurde bisher in Plazenta, Erythrozyten, Lunge und Niere entdeckt^{46,73}.

Die verschiedenen GST dienen in zahlreichen vorherigen Untersuchungen unter anderem als Marker zur Tumorerkennung^{4,34,38,70,90,91} und zur Erkennung eines akuten Leberschadens^{3,4,32,34,76}; sie erwiesen sich dort als ein zuverlässiger Marker eines Gewebeschadens. In den letzten Jahren wurden die GST auch als Marker in der Nierenfunktionsdiagnostik untersucht.

2.2.2 bisherige Erkenntnisse zur Nierenfunktionsdiagnostik mittels Glutathion-S-Transferasen

Die GST gewinnen in der Nierenfunktionsdiagnostik immer mehr an Gewicht, da sie sehr schnell auf eine Nierenschädigung reagieren und aufgrund ihrer unterschiedlichen Lokalisation in der Niere bei der Differenzierung eines Nierenparenchymschadens sehr wertvoll sein können^{2,13,25,32,83-86}. Diese Proteine lassen sich in hoher Konzentration in den Tubulusepithelzellen der Niere nachweisen, die α -GST nur in den proximalen, die π -GST nur in den distalen Tubulusepithelien. Bei einer Schädigung des entsprechenden Tubulusepithels werden die GST in den Urin sezerniert und sind somit meßbar.

In vorherigen Studien ist gezeigt worden, daß die Freisetzung der α -GST sehr sensibel auf eine renale Hypoxie reagiert^{2,19,84}. So wird dort von bis zu 20 fach erhöhten α -GST-Werten bei Patienten nach einer Nierentransplantation (NTx) mit postoperativem ANV hypoxischer Ursache berichtet, bei Niereninfarkten sogar von einem α -GST-Anstieg auf das 100 fache des Ausgangswerts. DAEMEN stellte sogar eine statistische signifikante Korrelation zwischen der „warmen Ischämiezeit“ der Niere und den 4 und 8 Stunden postoperativ gemessenen α -GST-Werten fest¹⁸. Ein α -GST-Anstieg ist ebenfalls bei Patienten nach Einnahme von Cyclosporin A beobachtet worden^{2,84}. Beide Autoren berichten über 4 bis 6 fach erhöhte α -GST-Werte ca. 2 Tage nach Verabreichung des Immunsuppressivums CsA. Ebenso sind α -GST-Anstiege bei weiteren nephrotoxischen Medikamenten wie z.B. Antibiotika verzeichnet worden^{2,25}.

Einige dieser Untersuchungen zeigten, daß die π -GST nur geringfügig auf diese Nierenschäden reagiert. So bewirkte eine CsA-Schädigung bezüglich dieser GST keine Reaktion; hingegen waren die π -GST-Werte bei NTx-Patienten mit einer akuten Abstoßungsreaktion erhöht⁸⁴, was aber sicherlich bei der Betrachtung herztransplantiertter Patienten von keinem klinischem Interesse ist.

Die oben beschriebenen Eigenschaften der α -GST könnten aber von großem klinischen Nutzen nach Operationen mit einer EKZ sein und bedürfen somit einer genauen Untersuchung des ANV nach Herztransplantation.

2.3 *Studienziele*

In den bisherigen Studien ist das ANV nach HTx meist mittels Bestimmung des Serum-Kreatinins beurteilt worden, welches ja eher ein Maß der glomerulären Filtration und nicht eines akuten Tubulusschadens bildet. Da jedoch gerade der proximale Tubulus beim ANV den ersten Schaden erfährt (vgl. Kapitel 2.1.4.), dürfte die Erfassung eines schnellen sensitiven Markers für diese Nierenschädigung von großem klinischen Interesse sein, da so evtl. mit einer Therapie früher begonnen werden kann.

Ziel unserer Untersuchungen war es, zu überprüfen, ob α -GST generell als Marker geeignet ist, zuverlässig eine Schädigung des Tubulussystems nachzuweisen. Ferner haben wir untersucht, ob α -GST dazu eingesetzt werden kann, eher als andere Marker eine Tubulusschädigung anzuzeigen, um so evtl. früher therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Wir versuchten ebenfalls zu klären, ob die Bestimmung der α -GST im klinischen Alltag einsetzbar ist.

3 Patienten und Methoden

3.1 Auswahlkriterium und Gruppenbildung

In dieser Studie wurden prospektiv 19 Empfänger eines Spenderherzens in der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Gefäß- und Herzchirurgie Münster in dem Zeitraum vom 01.10.1996 und bis 30.07.1997 untersucht. Einschlußkriterium war jede unmittelbar bevorstehende Herztransplantation ohne präoperative Dialysepflichtigkeit.

Retrospektiv unterteilten wir die Patienten in zwei Gruppen, da die individuellen Krankheitsverläufe - wie zu erwarten - sehr unterschiedlich und nur schwer vergleichbar waren. Die Gruppe SNF (stabile Nierenfunktion, n=13) wurde gebildet aus den Empfängern mit einer stabilen postoperativen Nierenfunktion, die Gruppe ANV (akutes Nierenversagen, n=6) aus den Empfängern mit postoperativem ANV.

Wir definierten das ANV als eine Kreatinindifferenz über 3 mg/dl oder als postoperative CVVH- bzw. Dialysepflichtigkeit.

3.2 Herztransplantation

3.2.1 perioperative Anästhesie

Die Narkoseeinleitung erfolgte mit der intravenösen Gabe von 0,05-0,1 mg/kg Midazolam (Dormicum[®]), 1-2 µg/kg Sufentanil (Sufenta[®]) oder 3-10 µg/kg Fentanyl (Fentanyl Janssen[®]) und 0,1 mg/kg Pancuronium (Pancuronium Organon[®]). Danach schloß sich die endotracheale Intubation an. Die Narkoseunterhaltung erfolgte mit der kontinuierlichen intravenösen Gabe von 1-2 mg/kg/h Sufentanil (Sufenta[®]), 1-4 mg/kg/h Propofol (Disoprivan[®]), Midazolam (Dormicum[®]) oder inhalativ mittels Enfluran (Ethrane[®]) bzw. Isofluran (Forene[®]).

3.2.2 Operationsverfahren

Die Herztransplantationen wurden klassisch orthotop, total orthotop oder gegebenenfalls heterotop durchgeführt.

Bei der klassisch orthotopen Herztransplantation (Abb. 15) erfolgten sowohl die Explantation als auch die Implantation des Spenderorgans nach der von Lower und Shumway beschriebenen Technik⁵¹.

Die Explantation des Spenderherzens wurde dabei mit einer medianen Sternotomie und einer Längsinzision des Perikards zur Freilegung des Herzens begonnen. Es folgte nun die genaue Inspektion des Herzens auf anatomische Veränderungen, Kontusionsherde sowie Beurteilung der Koronargefäße und Kontraktilität. Danach wurde die Ligierung der Vena cava superior und ggf. das Abklemmen der Vena cava inferior durchgeführt. Die Aorta ascendens wurde nun nach Induzierung von Kammerflimmern abgeklemmt und proximal davon die kalte Kardioplegielösung (Bretschneider HKT-Lösung) in das Herz eingebracht. Zur Entlastung des rechten Herzens erfolgte das vorhofwärtse Durchtrennen der Vena cava inferior und die Inzision der Lungenvenen. Nach der Perfusion der Kardioplegielösung wurde die Exzision des Spenderherzens durch das Abtrennen der Lungenvenen, der Pulmonalarterien distal der Bifurkation, der Vena cava superior und der Aorta ascendens direkt proximal der Aortenklemme durchgeführt. Das explantierte Herz wurde nun in der kalten Kardioplegielösung so schnell wie möglich zum entsprechenden Empfänger transportiert.

Während der Explantation des Spenderorgans wurde der Empfänger durch ein anderes Operationsteam vorbereitet, indem der Thorax mittels medianer Sternotomie und Längsinzision des Perikards eröffnet wurde. Es erfolgte nun der Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine (HLM) über die Aorta ascendens weit distal und doppelter venöser Kanülierung des rechten Vorhofs möglichst weit auf Höhe der Cava-Einmündungsstellen. Beim Eintreffen des Explantats wurde dieses für die Implantation vorbereitet, indem der linke Vorhof über die Pulmonalvenen und der rechte Vorhof eröffnet wurden. Die Koronararterien, die Herzklappen sowie das Vorhofseptum wurden nochmals auf eventuelle Anomalien bzw. Fehler inspiziert. Daraufhin wurde erst die EKZ gestartet. Der Kreislauf wurde mit einem pulslosen angestrebten Perfusionsdruck von

mindestens 60 mmHg und in mäßiger Hypothermie (34,5 °C) aufrechtgehalten. Es folgte die Induzierung von Kammerflimmern. Nach dem Abklemmen der Aorta ascendens wurde die Exzision des erkrankten Herzens unter Belassung von ca. 1,5 cm breiten Vorhofstümpfen vorgenommen.

Zur Implantation wurde das Transplantat in den Thorax eingepaßt. Die Anastomosierung begann am linken Vorhof mit fortlaufender Naht, anschließend erfolgte ab der Vorhofseptummitte die Anastomosierung des rechten Vorhofs mit gleicher Technik. Danach wurden der Truncus pulmonalis und die Aorta ascendens mit fortlaufender Naht End-zu-End anastomosiert. Nach der Entlüftung aller 4 Herzhöhlen konnte der koronare Blutstrom freigegeben werden. Das Herz begann entweder spontan oder nach notwendiger elektrischer Defibrillation im Sinusrhythmus zu schlagen.

Bei der total orthotopen Herztransplantation (Abb. 15) wurden nicht die Vorhöfe anastomosiert, sondern auch die Lungenvene und Hohlvenen End-zu-End anastomosiert.

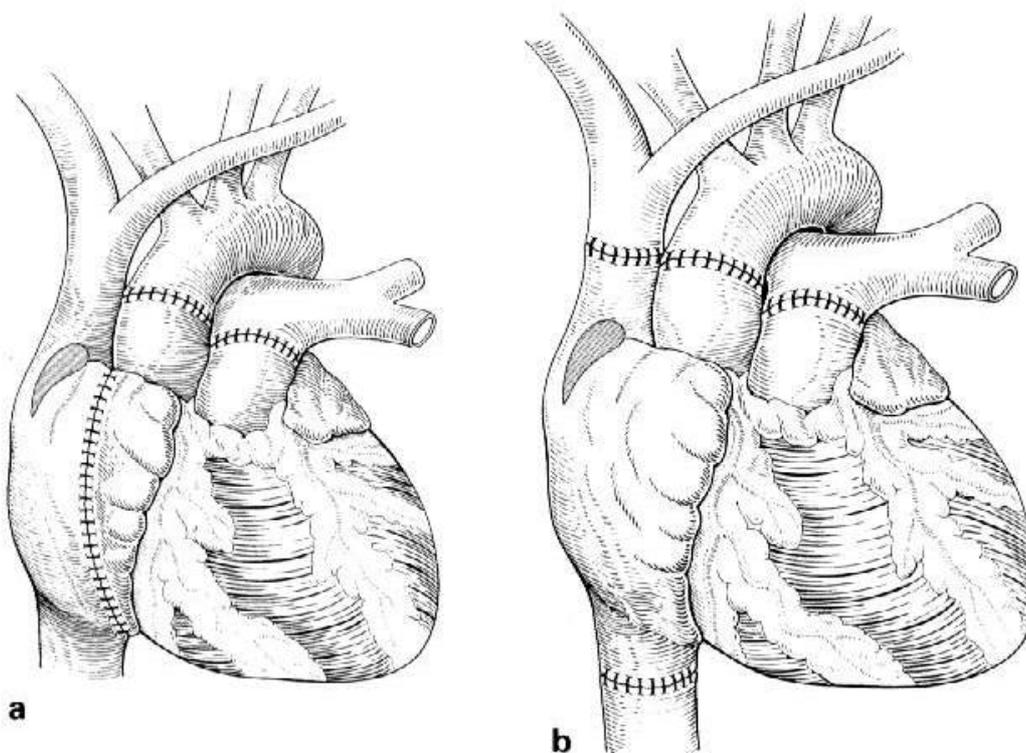


Abbildung 15 orthotope Herztransplantation ⁷⁸

a Orthotope Herztransplantation (klassische Technik nach SHUMWAY)

b total orthotope Herztransplantation

2 Empfänger erhielten in dieser Studie eine heterotope Herztransplantation. Die Explantation des jeweiligen Spenderorgans bei den heterotopen Herztransplantationen erfolgte ähnlich wie bei der orthotopen. Bei der Implantation des Spenderherzens wurde der linke Vorhof eröffnet. Das Spenderorgan wurde in die rechte Thoraxhälfte gelegt und eine Anastomose zwischen eröffneten linken Empfängervorhof und linken Spendervorhof in fortlaufender Naht ausgeführt. Danach wurden die rechten Vorhöfe ebenfalls anastomosiert. Die Spenderaorta wurde seitwärts in die Aorta ascendens des Empfängers und der Truncus pulmonalis des Spenders unter Verbindung eines Homografts an den Truncus pulmonalis des Empfängers anastomosiert (Abb. 16).

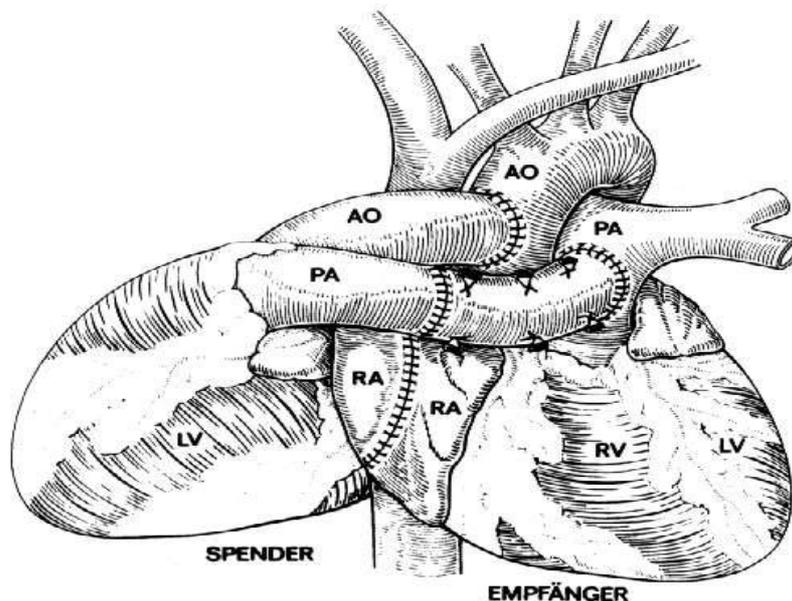


Abbildung 16 heterotope Herztransplantation ⁷⁸

3.2.3 extrakorporale Zirkulation

Die HLM (Herz-Lungen-Maschine) sollte für den operationstechnisch notwendigen Zeitraum die Funktionen von Herz und Lunge ersetzen. Prinzipiell bestand die EKZ (extrakorporale Zirkulation) aus dem venösem Schlauchsystem, dem Oxygenator, indem der Gasaustausch stattgefunden hat, dem arteriellem System mit der Pumpe, welche Saug- und Pumpfunktion verrichtete, sowie der arteriellen Zuleitung in den Körper. Zur Ableitung des venösen Blutes wurden die Vena cava superior und inferior kanüliert. Das venöse Blut floß durch Polyvinylschläuche zum Oxygenator. In dem Oxygenator

wurde das venöse Blut mit Sauerstoff aufgesättigt und Kohlendioxid eliminiert. Am Oxygenator gelangte das sauerstoffgesättigte Blut zur Pumpe. Als Pumpe wird größtenteils die Rollerpumpe nach De Bakey verwandt. In jüngster Zeit kommt die Zentrifugalpumpe wegen ihrer geringeren Schädigung bezüglich der Blutbestandteile immer häufiger zum Einsatz. Von der Pumpe aus gelangte das arterielle Blut in den Wärmeaustauscher, mit dem die Temperatur des zirkulierenden Blutes reguliert wurde. Anschließend gelangte das Blut durch das arterielle System antegrad in die Aorta ascendens oder alternativ retrograd in die Arteria femoralis bzw. Arteria iliaca.

Bei der Aufrechterhaltung des Kreislaufsystems wurde ein pulsloser Perfusionsdruck von mindestens 60 mmHg angestrebt. Abweichungen dieses Perfusionsdruckes wurden intravenös bei Hypotonie durch Noradrenalin und bei Hypertonie durch Nitroglycerin, Urapidil oder Nifedipin ausgeglichen.

Die inneren Oberflächen der heute benutzten Schlauchsysteme der HLM sind noch hochgradig thrombogen, was eine Vollheparinisierung des operierten Patienten während der Operation erfordert. Die Heparinisierung erfolgte im allgemeinen beim Legen der Nähte für die Aortenkanüle mit einem Standardbolus von 400 IE/kg. Die weitere Heparinisierung wurde nach den ACT-Werten (activated clotting time) durchgeführt.

In dieser Studie wurden als HLM 15 mal die Rollerpumpe, 3 mal die Kreiselpumpe verwendet (bei einer Herztransplantation war der verwendete Pumpentyp nicht angegeben).

3.3 Laborwertbestimmung

3.3.1 Glutathion S-Transferasen

Die Bestimmung der GSTs erfolgte mittels eines quantitativen NephkitTM-Enzym-Immunoassay.

Die Messung dieser Weise der GST-Bestimmung begann mit dem Auftragen der Probeflüssigkeit von mindestens 100 µl Urin und einer Kontrollflüssigkeit (jeweilige reine GST in 50% Glycerol) auf eine Microtiter-Platte, welche mit IgG gegen die jeweilige GST versehen war (Abb. 17). Es folgte eine 60 Minuten lange Inkubation bei Raumtemperatur (20-25°C). Danach schloß sich die Zugabe eines bestimmten

„horseradish“-Peroxidase-Konjugats zum IgG-GST-Komplex mit einer weiteren Inkubation von 60 Minuten an. Dazu wurde eine flüssige Substratlösung gegeben und schließlich 15 Minuten inkubiert. Nach der Gabe einer Stop-Lösung wurde nun die Extinktion der Probe bei 450 bzw. 630 nm bestimmt. Die Konzentration der GST ließ sich nun aus der aufgestellten Eichkurve der Kontrollflüssigkeit ermitteln. Eine Messung der GST dauerte somit ca. 2 ½ Stunden.

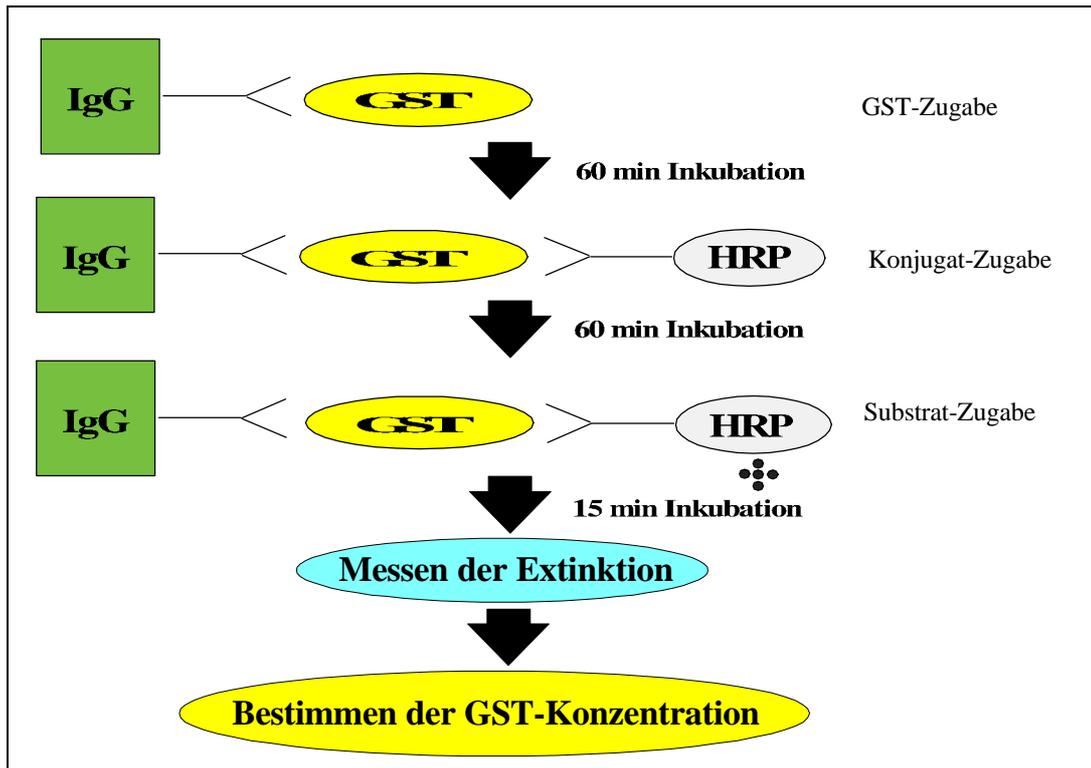


Abbildung 17 Schema der GST-Bestimmung mit dem Nephkit™-Enzym-Immunoassay

Die Messung der GST mittels Nephkit™-Enzym-Immunoassay hat eine sehr hohe Spezifität. So wurden bei vorherigen Messungen der Firma Biotrin International Ltd. Irland keine signifikanten übergreifenden Reaktionen zwischen den unterschiedlichen α -, μ - und π -Klassen beobachtet.

Vorherige Angaben über Normalwerte der α -GST liegen zwischen 1-4 ng/ml, der π -GST bis 14 ng/ml ^{2,84,85}. Jeder Benutzer des Nephkit™-Enzym-Immunoassay sollte laut dem Hersteller aber einen eigenen Referenzbereich seiner Studiengruppe bestimmen, da es im Vergleich bisheriger Studien gewisse Referenzbereichschwankungen gab.

3.3.2 Serum-Kreatinin

Das Serum-Kreatinin wurde mittels der üblichen Jaffé-Methode bestimmt⁸⁷.

3.3.3 Herkömmliche Urin-Proteine

Die Urin-Proteine Totalprotein, Albumin, IgG und α 1-Mikroglobulin wurden immunnephelometrisch bestimmt und in der Exkretionsrate mg/24h angegeben.

3.4 Methoden

3.4.1 präoperative Daten und Risikofaktoren

Bei allen Patienten wurden die Grunderkrankung, sämtliche Nebenbefunde, Alter und das Geschlecht erfaßt. Zur Beurteilung der präoperativen Hämodynamik wurden die NYHA-Klassifikation, die EF (Ejektionsfraktion), der PAP (pulmonalarterieller Druck) und der PVR (pulmonalvaskulärer Widerstand) bestimmt. Die präoperative Nierenfunktion wurde anhand des direkt vor der Operation bestimmten Serumkreatinins beurteilt.

3.4.2 perioperative Daten und Risikofaktoren

An perioperativen Daten wurden die Operationsdauer, die EKZ-Dauer (extrakorporale Zirkulation), die X-Clamp-Zeit (Aortenabklemmzeit), der niedrigste arterielle Blutdruck und die niedrigste Körpertemperatur während der Operation erfaßt (Tab. 3).

3.4.3 postoperative Daten und Risikofaktoren

3.4.3.1 postoperative Nierenfunktion

Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurden postoperativ das Serumkreatinin sowie aus dem Urin die α - und π -GST bestimmt. Die Probeentnahme erfolgte 3h, 12h und 24h nach der Operation sowie am 2. bis 7. postoperativen Tag jeweils einmal täglich und abschließend am 14. postoperativen Tag. Bei Anurie wurde die Probeentnahme so früh wie möglich, d.h. mit Einsetzen der ersten Urinproduktion durchgeführt. Zur Probeentnahme wurde der Urin bei Raumtemperatur gesammelt und bis zur Messung bei

-25 °C gelagert.

Sowohl für das gesamte Patientenkollektiv als auch für jede einzelne Gruppe wurden das maximale α -GST, das maximale Serumkreatinin sowie der Kreatininanstieg (Differenz aus maximalem und präoperativem Serumkreatinin) bestimmt. Zudem wurde der Zeitpunkt der maximalen Meßwerte erfaßt.

Die klinische Definition des ANV ist auch in vorheriger Literatur bisher nicht einheitlich beschrieben worden. Wir definierten das ANV als eine Kreatinindifferenz der jeweiligen post- und präoperativen Werte über 3 mg/dl oder als postoperative CVVH- bzw. Dialysepflichtigkeit.

3.4.3.2 hämodynamische Parameter

Zu den jeweiligen Meßpunkten wurden zur Beurteilung der Hämodynamik der MAP (mittlerer arterieller Druck), das HZV (Herzzeitvolumen) und der PVR (Pulmonalwiderstand) erfaßt, solange die Möglichkeit einer invasiven Messung gegeben war.

3.4.3.3 postoperative Medikation

Die postoperative Medikation erfolgte nach einem Standardschema für Herztransplantationen in Münster (Abb 19). Die Immunsuppressionbehandlung bestand aus einer Kombination mit Methylprednisolon (Urbason solubile[®]), Cyclosporin A (Sandimmun[®]) und Mycophenolsäure (Cell Cept[®]) (Abb. 18).

Begonnen wurde die Immunsuppression mit der präoperativen Gabe von 1000 mg Methylprednisolon (Urbason solubile[®]) i.v. . Postoperativ wurden dann am 0. POT 125 mg, am 1. POT 100 mg und am 2. POT 90 mg intravenös verabreicht. Ab dem 3. POT erfolgte die Gabe von oralem Prednison (Decortin[®]) mit einer täglichen Reduktion von 5-10 mg/Tag bis auf eine endgültige Dosis von 5 mg/Tag.

Mycophenolsäure (Cell Cept[®]) wurde den Patienten ab dem 0. POT zweimal 500 mg pro Tag gegeben.

Die Verabreichung an Cyclosporin A (Sandimmun[®]) wurde frühpostoperativ begonnen und je nach Kreislauf- und Nierenfunktion des Empfängers dosiert. Die Gabe erfolgte in den ersten POTs je nach Situation i.v. oder oral. Die Dosis richtete sich dabei nach den

jeweiligen CsA-Vollblutspiegeln der Patienten. Bei Dosierungen von 0,5-2 mg/kg Körpergewicht wurden in den ersten Monaten ein CsA-Spiegel von 200-300 ng/ml, später von 150-250 ng/ml angestrebt.

Ferner wurden den Empfängern standardmäßig Amphotericin B i.v. (Amphomoronal[®]), Cytotect[®] i.v., Cefmandol i.v. (Mandocef[®]), Acetylsalicylsäure p.o. (ASS[®]), Aciclovir i.v. (Zovirax[®]), Ranitidin i.v. (Zantic[®]) (Abb. 18) und je nach Bedarf Adrenalin i.v. (Suprarenin[®]), Nitroglycerin i.v., Heparin i.v., Pirenzepin i.v. (Gastrozepin[®]) und Furosemid i.v. (Lasix[®]) verabreicht. Diese Standardmedikation wurde durch weitere Medikamente an die jeweilige Situation des Patienten angepaßt.

Substanz	0. POT	1. POT	2. POT	3. POT	4. POT	5. POT
Immunsuppressiva						
Methylprednisolon Urbason soluble [®]	125 mg	100 mg	90 mg	/	/	/
Prednison Decortin [®]				80 mg	70 mg	60 mg
Mycophenolsäure Cell Cept [®]	2 x 500 mg/d					
Cyclosporin Sandimmun [®]	0,5-2 mg/kg KG	0,5-2 mg/kg KG	0,5-2 mg/kg KG	0,5-2 mg/kg KG	0,5-2 mg/kg KG	0,5-2 mg/kg KG
Sonstige						
Acetylsalicylsäure ASS [®]	100 mg					
Cefmandol Mandocef [®]	3 x 2 g	3 x 2 g	3 x 2 g	3 x 2 g	3 x 2 g	3 x 2 g
Amphomoronal		4 x 2 ml				
Cytotect[®]		100 ml				
Ranitidin Zantic [®]		150 mg				
Aciclovir Zovirax [®]		3 x 200 mg				

Abbildung 18 postoperatives Medikamentschema nach HTx in Münster

3.5 Statistik

Als Ergebnisse der quantitativen Daten wurden der jeweilige Median \pm Standardabweichung errechnet. Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz wurde der nonparametrische Mann-Whitney U-Test durchgeführt. Ein Zusammenhang bezüglich des Auftretens eines ANV und der Risikovariablen wurde mittels einer bivariaten Korrelationsanalyse untersucht. Die Zuverlässigkeit der α -GST als Marker eines ANV wurde mittels Bestimmung der Sensitivität und Spezifität überprüft. Die statistischen Analysen erfolgten mittels „Superior Performing Statistical Software“ (SPSS).

4 Ergebnisse

4.1 präoperative Daten

4.1.1 demographische Daten

Wir untersuchten 1 Frau und 18 Männer. Das mittlere Alter betrug 57 Jahre (37-66 Jahre). Als Grunderkrankung hatten 10 Patienten eine DCM (dilatative Kardiomyopathie), 8 litten an einer KHK (koronare Herzkrankheit) und 1 Patient hatte ein angeborenes komplexes Vitium. (Tab. 1 und 2).

5 Transplantatempfänger hatten einen Diabetes mellitus, 1 davon einen NIDDM (nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus) und 4 einen IDDM (insulinpflichtiger Diabetes mellitus).

Hinsichtlich der demographischen Daten unterschieden sich die beiden Patientengruppen nicht (Tab. 1 und 2).

4.1.2 präoperative Herzfunktion

Zur Beurteilung der präoperativen Herzfunktion wurde die NYHA-Klassifikation herangezogen. Der größte Teil des Patientenkollektivs (57%) befand sich im NYHA-Stadium III und 43 % der Patienten NYHA IV. Beim Vergleich der beiden Gruppen ließen sich Unterschiede in der präoperativen Herzfunktion feststellen. So besaßen anhand der NYHA-Klassifikation 2/3 der Patienten mit späterem ANV eine deutlich verminderte präoperative Herzfunktion, welches auch bei der Betrachtung der präoperativen EF bestätigen ließ. Die EF der Patienten mit späterem ANV ist im Mittel mit 23 % geringer als die EF der Patienten mit stabiler postoperativer Nierenfunktion (33%).

Der präoperative PAP (Pulmonalarteriendruck) aller Patienten betrug im Mittel $34 \pm 23,33$ mmHg, der PVR $263 \pm 123,18$ dyn*s*cm⁻⁵. Bei dem PAP gab es bezüglich der beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Der präoperative PVR war hingegen bei der Gruppe SNF deutlich geringer als in der Gruppe ANV (Tab. 2).

4.1.3 präoperative Nierenfunktion

Die präoperativen Serumkreatininwerte lagen zwischen 0,8 mg/dl und 2,1 mg/dl, der Median betrug 1,2 mg/dl. 33% aller Patienten hatten ein erhöhtes präoperatives Serumkreatinin mit Werten über $1,2 \pm 0,3$ mg/dl. Vergleicht man die präoperative Nierenfunktion beider Gruppen, so fällt auf, daß immerhin 67% der Patienten mit späterem ANV schon eine verminderte präoperative Nierenfunktion aufwiesen; in der Gruppe mit stabiler postoperativer Nierenfunktion lag dagegen das präoperative Serumkreatinin nur bei 23% über 1,2 mg/dl. Der Mittelwert lag bei Gruppe ANV mit $1,3 \pm 0,39$ mg/dl geringfügig höher als bei Gruppe SNF mit $1,2 \pm 0,24$ mg/dl. Bei einem Patienten war eine präoperative kompensierte Niereninsuffizienz bekannt, bei dem sich schließlich ein postoperatives ANV entwickelte (Tabelle 2).

4.2 *perioperative Daten*

Die Operationen wurden als 5 orthotope, 12 total orthotope und 2 heterotope Herztransplantationen durchgeführt. Ein Einfluß der Operationstechnik (orthotop, total orthotop oder herterotop) bzw. HLM-Typ (Roller-/Kreiselpumpe) auf die postoperative Nierenfunktion ließ sich bei unserem Patientenkollektiv nicht feststellen (Tabelle 3).

Die mittlere Operationsdauer des gesamten Patientenkollektivs betrug $230 \pm 37,50$ Minuten. Die mittlere Operationsdauer der Patienten mit späterem ANV war mit $225 \pm 39,47$ Minuten geringer als die Operationsdauer der stabilen Gruppe ($235 \pm 38,23$ Minuten). Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen gab es bezüglich der EKZ-Dauer und der X-Clamp-Zeit (Tab. 3). Die EKZ-Dauer aller Patienten betrug im Mittel $135 \pm 32,24$ min, die Aortenabklemmzeit im Mittel $61 \pm 16,74$ min. Der niedrigste gemessene arterielle Blutdruck bei allen in die Untersuchung einbezogenen Patienten lag im Mittel bei $50 \pm 10,70$ mmHg. Die Blutdruckwerte beider Gruppen wiesen im Mittel keine Unterschiede auf. Die niedrigste intraoperative Körpertemperatur aller Patienten war im Mittel $30,8 \pm 3,92$ °C. Beim Vergleich der beiden Gruppen ließ sich feststellen, daß die Körpertemperatur der Patienten mit späterem ANV ($32,1 \pm 2,44$

°C) im Mittel höher war als die Körpertemperatur der Gruppe mit stabiler Nierenfunktion ($30,8 \pm 4,45$ °C).

4.3 postoperative Daten

Die postoperative Herzfunktion beurteilten wir mittels MAP, HZV und PVR. Der MAP aller Patienten lag im Mittel 3 h post OP bei $85 \pm 12,61$ mmHg und 12 h post OP bei $90 \pm 14,70$ mmHg. Diese Werte trafen auch für die Gruppe SNF zu (Tab. 4). Bei der Gruppe ANV war der MAP 3h post OP gleich der Grundgesamtheit, 12 h post OP mit $80 \pm 17,22$ mmHg aber niedriger. Das HZV aller Patienten lag nach 3 h im Mittel bei $6,5 \pm 1,71$ l/min, nach 12 h bei $6,4 \pm 0,84$ l/min. Bei der Gruppe SNF war der Median nach 3 h mit $8,2 \pm 1,93$ l/min höher, nach 12 h mit $6,1 \pm 1,36$ l/min leicht unterhalb des HZV der Grundgesamtheit. Während das HZV bei Gruppe ANV 3 h post OP mit $6,1 \pm 0,37$ l/min leicht niedriger war, ließ sich 12 h post OP mit $7,9 \pm 2,72$ l/min in Bezug auf die Gesamtheit ein höherer Wert feststellen. Deutlichere Unterschiede gab es bei den PVR-Werten. Der PVR aller Patienten lag im Mittel 3 h post OP bei $142 \pm 78,62$ dyn*s*cm⁻⁵ und 12 h post OP bei $139 \pm 50,96$ dyn*s*cm⁻⁵. Die PVR-Werte der Gruppe SNF waren mit $108 \pm 60,57$ dyn*s*cm⁻⁵ und $144 \pm 15,95$ dyn*s*cm⁻⁵ deutlich geringer (Tabelle 4). Hingegen waren die PVR-Werte der Gruppe ANV mit $201 \pm 80,61$ dyn*s*cm⁻⁵ nach 3 h post OP gegenüber Gruppe SNF deutlich erhöht. Bei der 12 h-Messung war die Erhöhung mit $151 \pm 58,20$ dyn*s*cm⁻⁵ jedoch geringfügiger.

Der CsA-Spiegel des gesamten Patientenkollektivs stieg bis zum 4. POT an (Abb. 19). Am 1. POT lag er im Mittel bei 105 ng/ml und steigerte sich dann kontinuierlich. Die CsA-Verlaufskurve der SNF-Gruppe wies keine signifikanten Unterschiede verglichen mit der Verlaufskurve der Gesamtheit auf (Abb. 19). Hingegen ließ die CsA-Spiegelkontrolle der ANV-Gruppe wegen der deutlichen Konzentrationsschwankungen Unterschiede erkennen. Bezüglich des ANV ließ sich für die CsA-Spiegel keine Signifikanz errechnen, ebenso konnten wir keine direkte Korrelation zwischen den CsA- und GST-Werten feststellen.

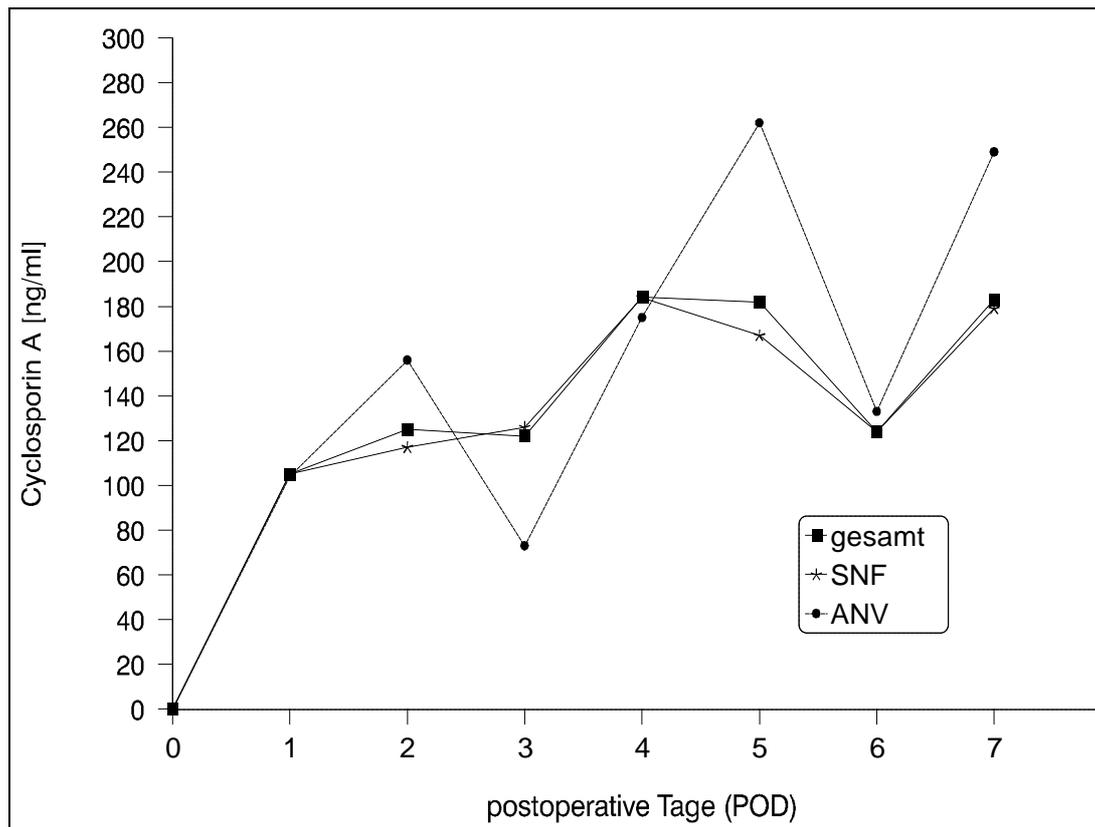


Abbildung 19 Cyclosporin A-Spiegel im Blut (Median) nach HTx für gesamte Patienten (n=19) so wie Gruppe SNF (n=13) und ANV (n=6)

4.4 *postoperative Nierenfunktion*

4.4.1 Häufigkeit des akuten Nierenversagens

Von den 19 untersuchten Transplantatempfängern hatten 13 Patienten eine stabile postoperative Nierenfunktion (SNF), 6 Patienten (32%) entwickelten postoperativ ein ANV (akutes Nierenversagen). Bei 4 (21%) dieser Patienten war eine temporäre Hämodialyse notwendig, deren Nierenfunktion sich nach der Nierensersatztherapie wieder erholte.

4.4.2 Serum-Kreatinin

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv ließ sich ein Anstieg des Serumkreatinins direkt nach der Operation bis zum 2. Postoperativen Tag (POT) feststellen (Abb. 20). So stieg der Median des Serumkreatinins von präoperativ 1,2 mg/dl stetig auf 2,3 mg/dl am 2. POT an. Am 3. POT lag er mit 2,2 mg/dl etwas niedriger, sank ab dem 4. POT wieder

langsam ab; so betrug er am 7. POT 1,7 mg/dl, am 14. POT schließlich 1,3 mg/dl.

Bei den anderen 13 Patienten der Gruppe SNF stieg das Serumkreatinin nach der Operation im Mittel bis zu dem Wert 1,8 mg/dl 12 h postoperativ an (Abb. 21). Nachdem es am darauffolgenden Tag bei 1,6 mg/dl lag, erreichte es am 2. POT erneut mit 1,8 mg/dl. Bis zum 7. POT sank das Serumkreatinin kontinuierlich auf 1,1 mg/dl und war am 14. POT mit 1,3 mg/dl leicht erhöht.

Bei den 6 Patienten der Gruppe ANV stieg das Serumkreatinin während der ersten 3 Tage stetig an (Abb. 22). Von dem präoperativen Wert 1,3 mg/dl erreichte es im Mittel 3 h post OP 1,7 mg/dl und kletterte schließlich bis zum 3. POT auf 3,9 mg/dl. Am 4. POT sank der Wert auf 3,5 mg/dl, nachdem er am 5. POT 3,8 mg/dl erreichte. Danach sank das Serumkreatinin kontinuierlich, sodaß es am 7. POT 2,8 mg/dl und am 14. POT schließlich 1,7 mg/dl betrug.

4.4.3 Glutathion-S-Transferasen

Die α -GST-Verlaufskurve der Mediane aller Patienten begann mit dem Wert 18,75 ng/ml. Die α -GST-Werte fielen nun bis zum 2. POT auf 6,5 ng/ml. Am 3. POT wurde für alle Patienten der höchste Median mit 24,14 ng/ml erreicht. Nachdem der Median am 4. POT verringert war, war er am 5. POT wieder mit 23,84 ng/ml erhöht. Von nun an sank die α -GST-Verlaufskurve auf schließlich 5,73 ng/ml am 14. POT (Abb. 20). Das π -GST erreichte seinen höchsten Wert 3 h postoperativ mit 9,33 ng/ml. Danach sank es auf 1,68 ng/ml ab und veränderte sich während der nächsten Tage nicht signifikant, bis es am 14. POT bei 0,22 ng/ml im Mittel erreichte (Abb. 20).

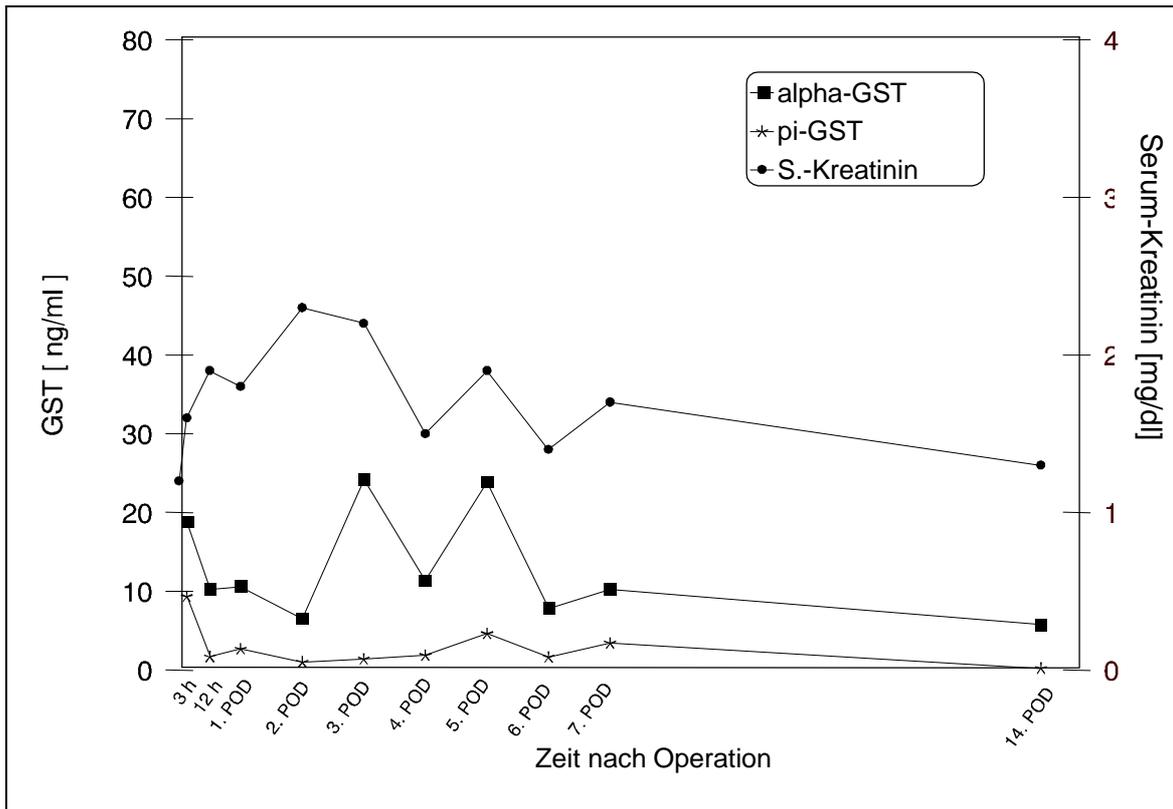


Abbildung 20 α -GST, π -GST und Serumkreatinin während der ersten 14 POT nach HTx für das gesamte Patientenkollektiv, n=19 (Median)

Die α -GST-Verlaufskurve der Gruppe SNF unterschied sich kaum von der Verlaufskurve der Grundgesamtheit (Abb. 21). Das π -GST stieg 3 h post OP im Mittel auf 7,33 ng/ml an, fiel auf 0,58 ng/ml beim 12 h-Wert zurück, verzeichnete am 5. POT mit 5,92 ng/ml eine leichte Erhöhung, verhielt sich aber nicht signifikant (Abb. 21).

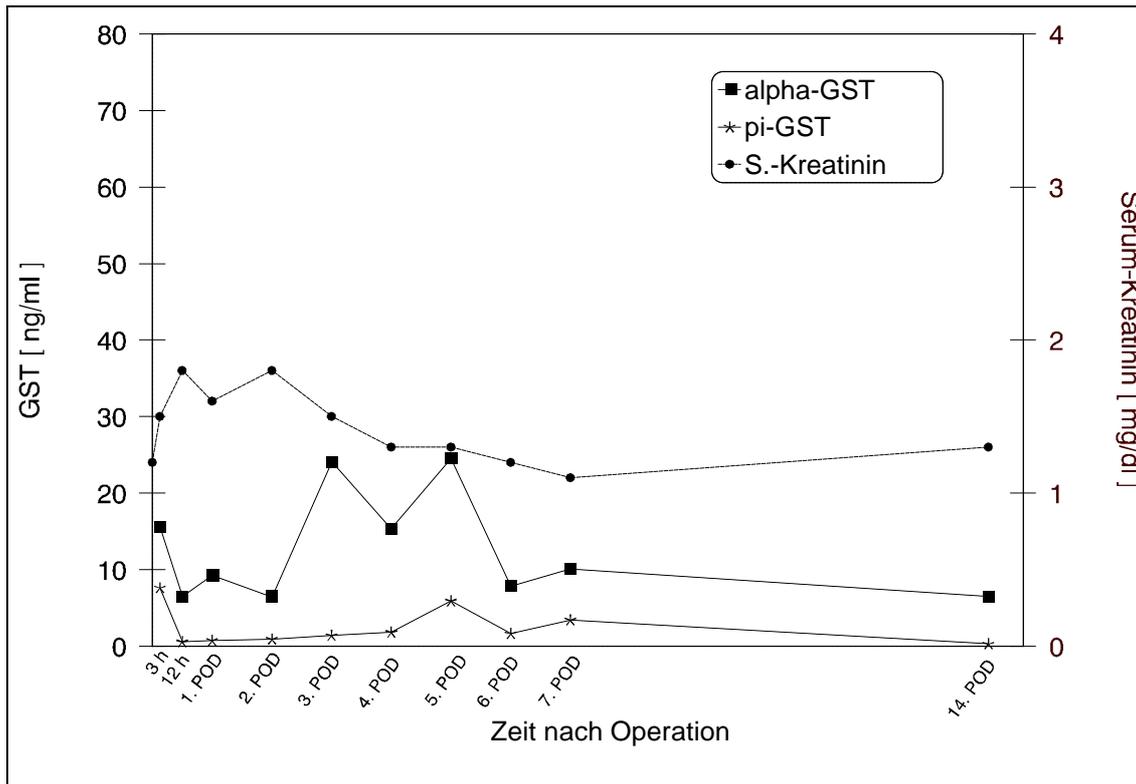


Abbildung 21 α -GST, π -GST und Serumkreatinin während der ersten 14 POT nach HTx für die Gruppe SNF, n=13 (Median)

Die α -GST-Verlaufskurve der Gruppe ANV fiel durch ihre deutlich erhöhten Werte innerhalb der ersten drei Messungen auf. So begann sie mit dem deutlich erhöhten Wert 36,29 ng/ml im Mittel 3 h post OP (Abb. 22). Die α -GST-Rate sank 12 h post OP auf den aber immer noch erhöhten Wert 22,74 ng/min, stieg am 1. POT auf 38,24 ng/ml und erreichte am 2. POT mit 6,9 ng/ml einen deutlich geringeren Wert. Am 3. POT stieg sie nochmals stark auf 54,53 ng/ml an und sank am darauffolgenden Tag auf 5,85 ng/ml herab. Während der nächsten 3 POT kletterte das α -GST im Mittel knapp über 10 ng/ml und lag am 14. POT schließlich deutlich geringer bei 3,09 ng/ml. Das π -GST lag direkt nach der Operation bei 12,67 ng/ml und zeigte im weiteren Verlauf während der ersten 14 POT keine signifikanten Unterschiede.

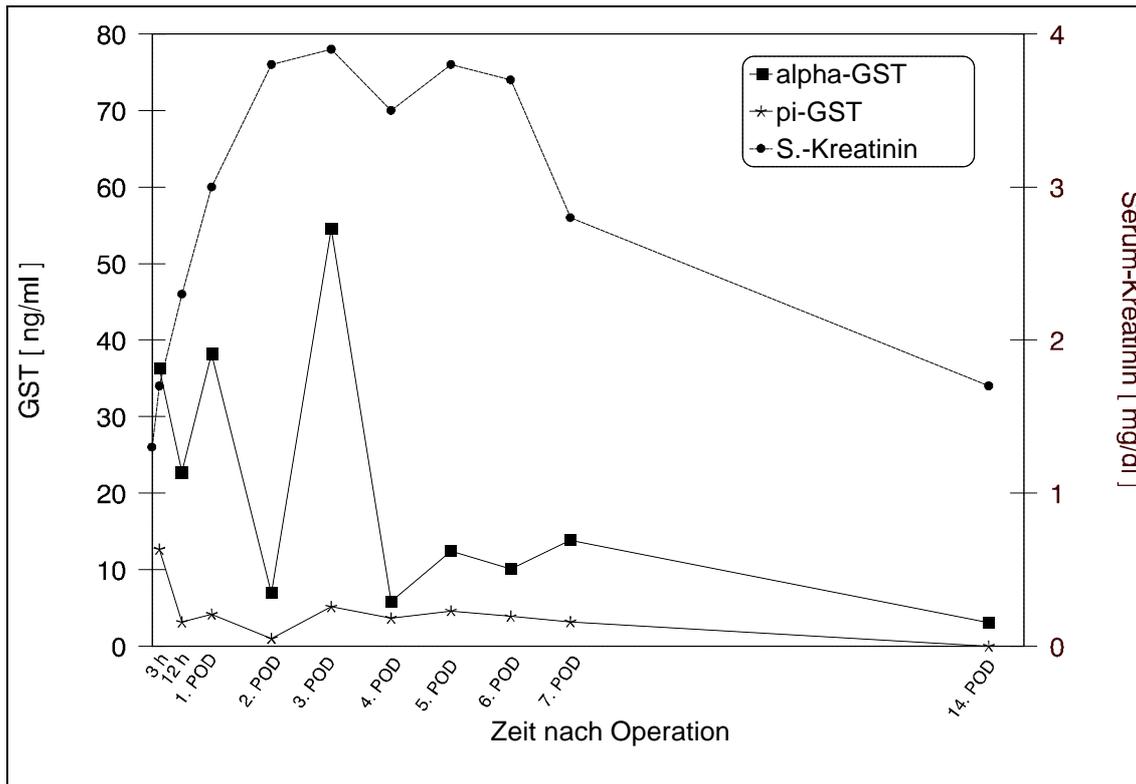


Abbildung 22 α -GST, π -GST und Serumkreatinin während der ersten 14 POT nach HTx für die Gruppe ANV, n=6 (Median)

4.4.4 sonstige Urin-Proteine

Die mittleren Totalproteine im Urin waren in der Gruppe SNF 3h post OP mit 3315 mg/24h deutlich erhöht. Sie sanken 12h post OP auf einen Wert von 614 mg/24h, bei dem sie sich bis zum 5. Tag ungefähr hielten. Am 7.POT stiegen die Totalproteine wieder deutlich an auf 2433 mg/24h (Abb. 23).

Die mittleren Totalproteine der Gruppe ANV waren direkt 3h postoperativ zwar geringer als in der Gruppe SNF, bei einem Wert von 2245 aber immerhin deutlich erhöht. 12h post OP wurde ein Maximum von 2620 mg/24 erreicht, danach erfolgte ein Absinken auf 447 mg/24h mit einem Stagnieren während der nächsten Tage. Am 4. POT stieg der Wert nochmals an auf 1981 mg/dl und normalisierte sich während der weiteren Beobachtungszeit.

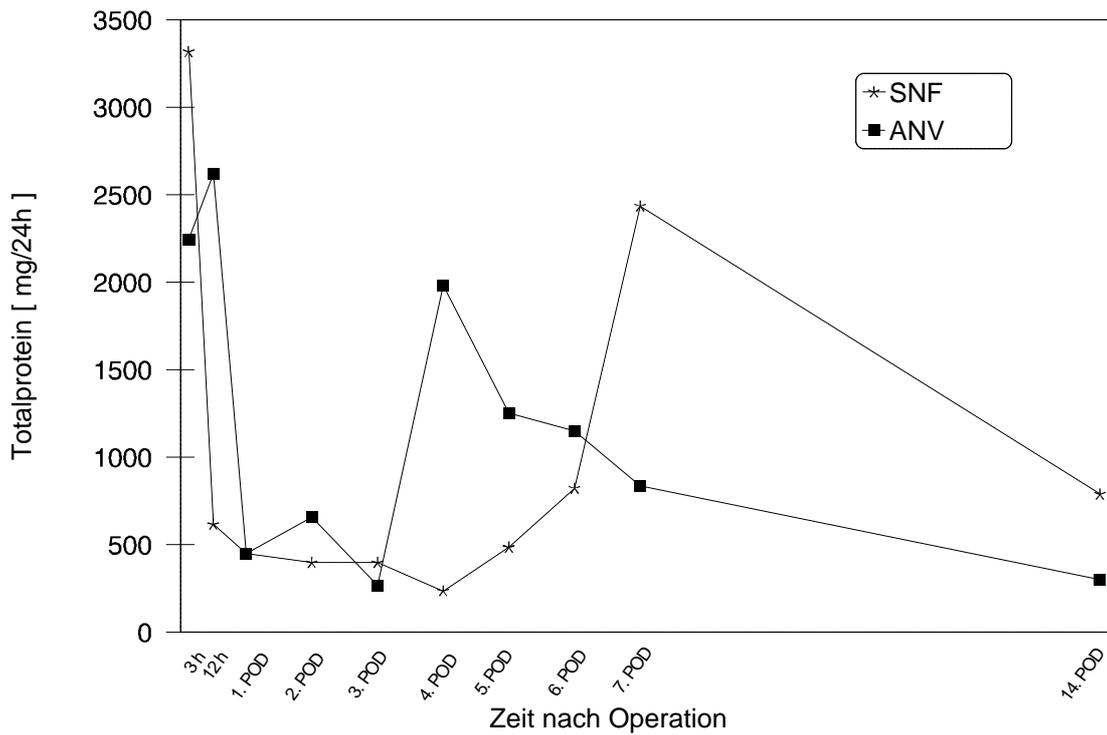


Abbildung 23 Totalprotein im Urin während der ersten 14 POT nach HTx für die Gruppe SNF, n=13, und ANV, n=6 (Median)

Ein ähnlicher Verlauf war bei dem IgG und dem Albumin zu verzeichnen. Das IgG war in Gruppe Gruppe SNF 3h post OP mit 59,2 mg/24h deutlich erhöht, fiel auf 18,2 mg/24h 12 h post-OP herab, blieb hier nahezu unverändert, bis es ab dem 5. POT kontinuierlich auf 40 mg/24h am 7.POT stieg (Abb. 24). In der Gruppe ANV war der Wert mit 52,8 mg/24 ebenfalls erhöht und normalisierte sich bis zum 3. POT. Am 4. Und 5. POT erfolgte eine Anstieg auf 34 mg/24h mit einer späteren Normalisierung.

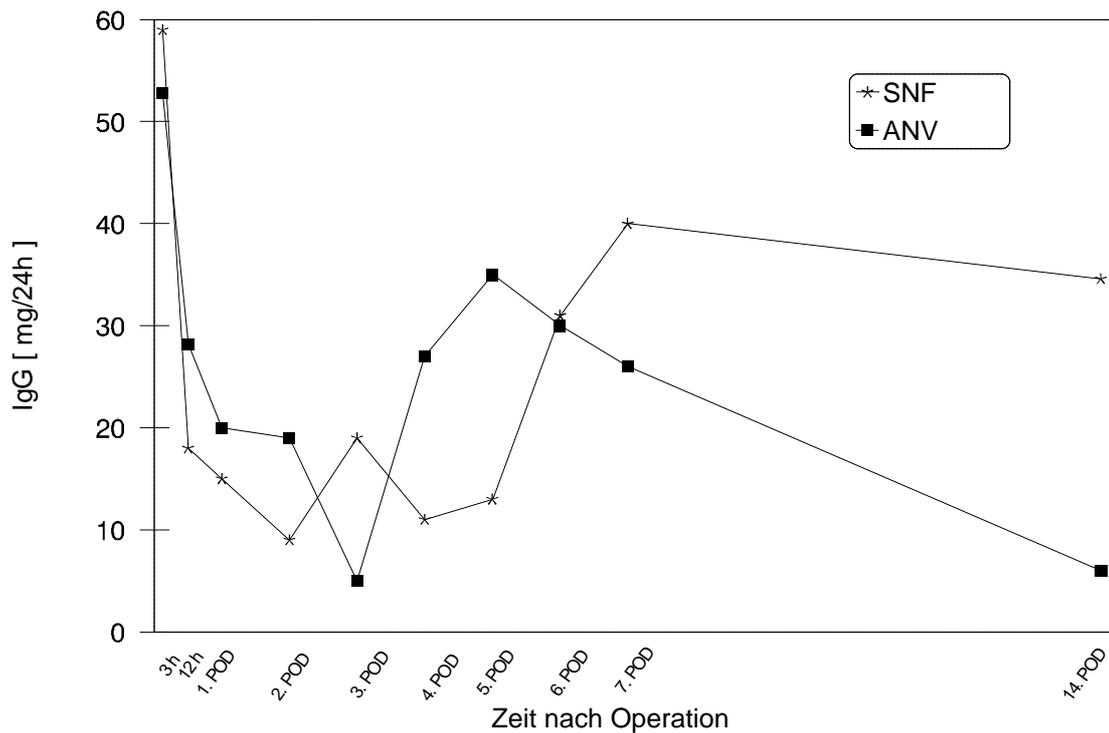


Abbildung 24 IgG im Urin während der ersten 14 POT nach HTx für die Gruppe SNF, n=13, und ANV, n=6 (Median)

Das Albumin im Urin der Gruppe SNF hatte ebenfalls seinen Höhepunkt 3h post-OP mit 400,7 mg/24h, sank auf 53,8 mg/24h herab und war bis zum 2. POT recht konstant; am 3. POT ließ sich ein Peak von 219 mg/24h feststellen; ab dem 4. POT stieg das Albumin von 28,6 mg/24h kontinuierlich bis zum 7. POT auf 197 mg/24h an (Abb. 25). In Gruppe ANV ist ein ähnlicher Verlauf zu verzeichnen. Nach einer anfänglichen Erhöhung von 483 mg/24 3h post OP normalisierten sich die Mittelwerte bis zum 3. POT. Am 4. POT ist ein erneuter Anstieg auf 157 mg/24 h mit späterer Normalisierung zu verzeichnen.

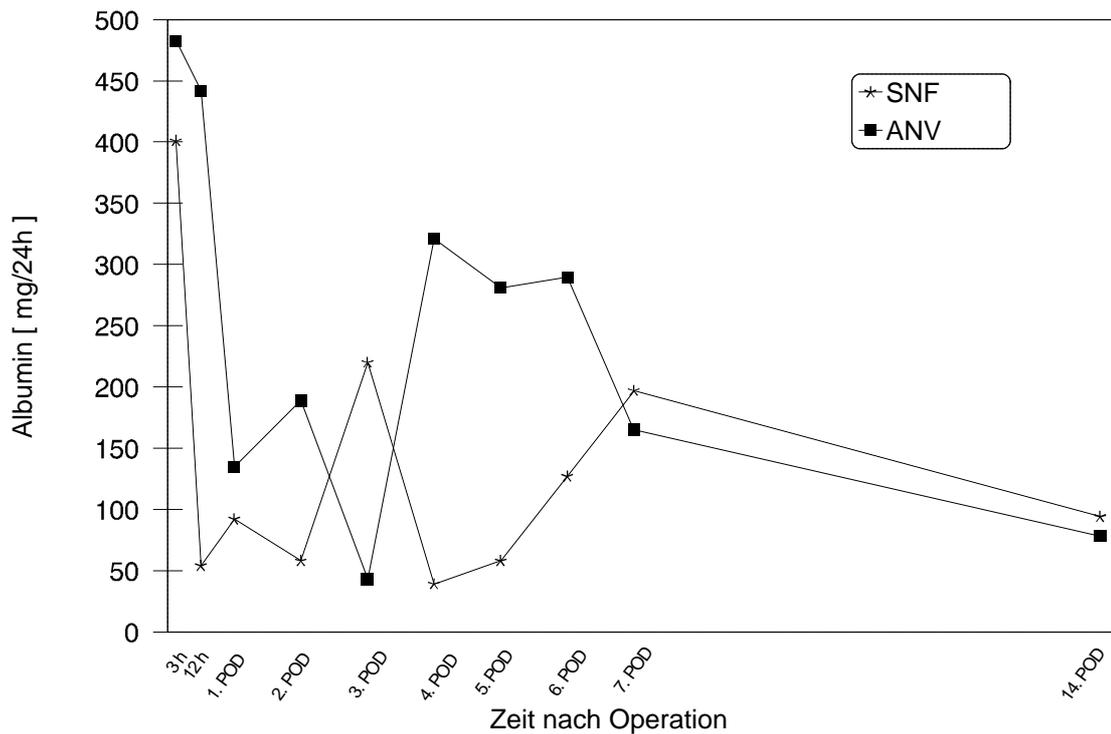


Abbildung 25 Albumin im Urin während der ersten 14 POT nach HTx für die Gruppe SNF, n=13, und ANV, n=6 (Median)

Beim α 1-Mikroglobulin im Urin konnte waren die Mittelwerte 3h und 12 h mit 195 und 254 mg/24h deutlich erhöht. Nach einem leichten Abfall der Werte bis zum 3. POT erfolgte am 4. POT ein deutlicher Anstieg auf 487 mg/24, nach einer nochmaligen leichten Erhöhung am 5. POT anschließen eine langfristige Normalisierung (Abb. 26). In der Gruppe ANV war der Kurvenverlauf ähnlich, nur mit deutlich erhöhten Absolutwerten. So lagen die erhöhten Werte 3h und 12 h post OP bei 91 bzw. 128 mg/24. Nach der Normalisierung erfolgte eine deutlicher Anstieg am 4. und 5. POT auf 487 und 497 mg/24h. Danach normalisierten sich auch bei diesen Personen die vorher erhöhten Werte.

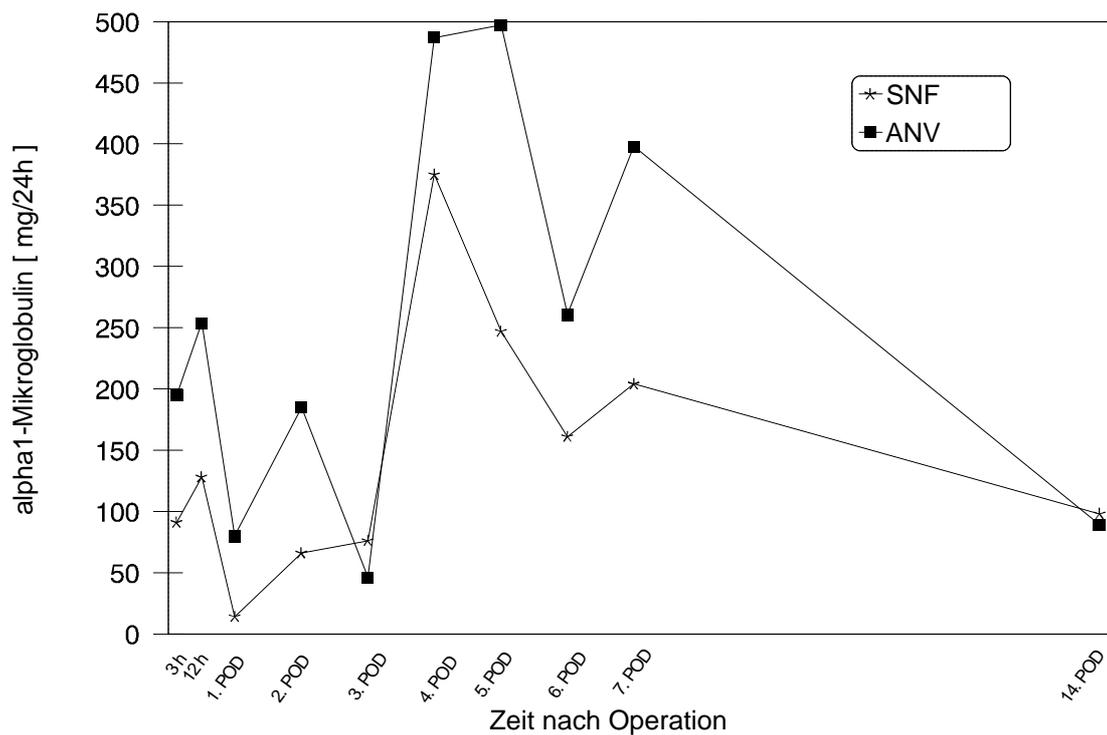


Abbildung 26 α 1-Mikroglobulin im Urin während der ersten 14 POT nach HTx für die Gruppe SNF, n=13, und ANV, n=6 (Median)

4.4.5 Vergleich der Meßwerte

Zum Vergleich der α -GST bezüglich der unterschiedlichen Gruppen stellten wir die Verlaufskurven der α -GST der Gruppe SNF und ANV in einem Flächendiagramm dar (Abb. 27). Es läßt sich daraus ablesen, daß in der Gruppe ANV innerhalb der ersten Meßpunkte (3 h, 12h und 1. POT) doppelt so hohe α -GST-Werte erreicht wurden als in der SNF-Gruppe. Eine ähnliche Verteilung gab es am 3. POT.

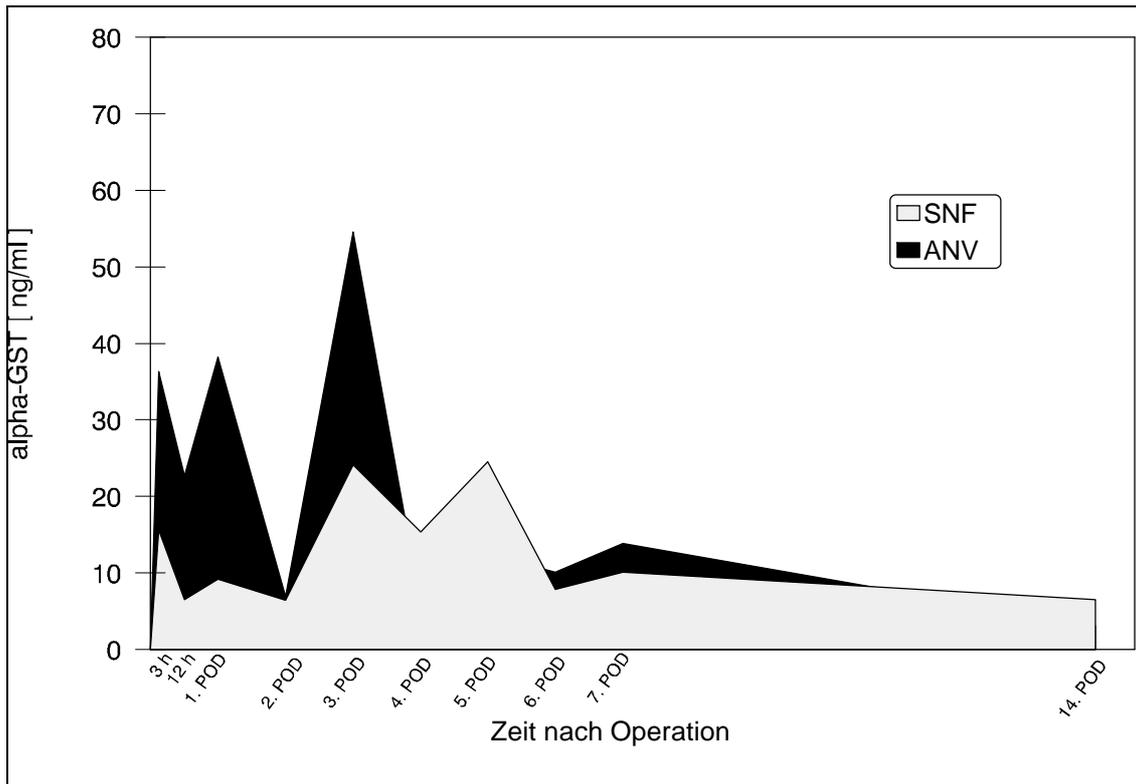


Abbildung 27 Flächendiagramm für das α -GST (Median) während der ersten 14 POT nach HTx getrennt in die Gruppe SNF (n=13) und ANV (n=6)

Das maximale Serumkreatinin aller Patienten lag im Mittel bei $2,6 \pm 1,63$ mg/dl. Dieser Wert war in der Gruppe ANV mit $5,1 \pm 1,48$ mg/dl signifikant höher als das maximale Serumkreatinin der Gruppe SNF mit $2,2 \pm 0,64$ mg/dl ($p < 0,01$). Ähnliche Feststellungen konnten bei dem postoperativen Kreatininanstieg gemacht werden. Dieser war ebenfalls mit $4,0 \pm 1,53$ mg/dl in der Gruppe ANV signifikant höher als $1,1 \pm 0,74$ mg/dl bei Gruppe SNF ($p < 0,01$). Für das gesamte Patientengut lag der Kreatininanstieg im Mittel bei $1,6 \pm 1,62$ mg/dl. Das maximale α -GST für die Patiengesamtheit betrug im Mittel $48,43 \pm 26,94$ ng/min ($p < 0,05$). Der Wert des mittleren maximalen α -GST war mit $60,86 \pm 89,57$ ng/ml in Bezug auf die Grundgesamtheit und die Gruppe SNF ($33,60 \pm 17,99$ ng/ml) stark erhöht ($p < 0,1$). Einerseits war der Median der α -GST-Maxima der Gruppe SNF im Gegensatz zur Gruppe ANV nur halb so groß, andererseits lagen bei der Gruppe SNF alle α -GST-Maxima unterhalb 80 ng/ml. Der Großteil der α -GST-Maxima der Gruppe ANV erreichte Werte deutlich über 80 ng/ml (Abb. 28).



Abbildung 28 Boxplot-Diagramm für die maximalen postoperativen α -GST-Maxima jedes Patienten unterteilt in die Gruppen SNF (=nein) und Gruppe ANV (=ja)

Bei der Betrachtung des Zeitpunktes des Serumkreatinin-Maximums jedes Patienten ließ sich feststellen, daß die Maxima zumeist am 2. Und 3. POT auftraten. Während dieser beiden Tage war das Serumkreatinin bei 9 Patienten (47%) maximal hoch (Abb. 29). In der Gruppe ANV waren die Maxima auf die 6 postoperativen Tage verteilt (Abb. 30). 3 h und 12 h post OP wurde kein Maximum an Serumkreatinin bestimmt. Bei der Betrachtung der Verteilung der α -GST-Maxima konnte festgestellt werden, daß bei 8 Patienten (42%) der Grundgesamtheit das Maximum schon nach 3 h postoperativ zu verzeichnen war. Innerhalb des 1. POT erreichte das α -GST bei 13 Patienten (68%) sein Maximum. 3 Patienten entwickelten am 3. POT ihr α -GST-Maximum, die anderen verteilten sich gleichmäßig auf die restlichen POT (Abb. 29).

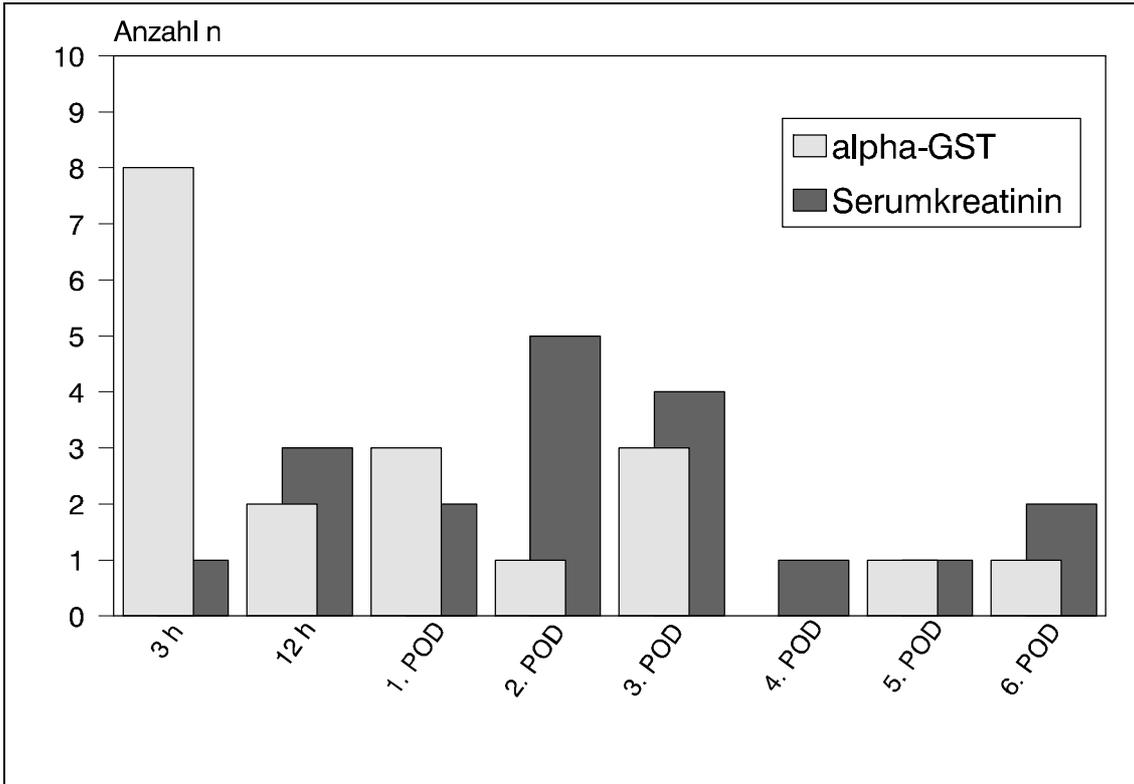


Abbildung 29 Verteilung der maximalen α -GST- und Serumkreatininwerte für das gesamte Patientengut (n=19)

In der Gruppe ANV wurden die Maxima für das α -GST erheblich früher bestimmt als die Serumkreatininmaxima. So gab es bei 2 Patienten die α -GST-Maxima innerhalb 3 h post OP; bei 5 Patienten (83%) wurde das Maximum innerhalb der ersten 24 h erreicht (Abb.30).

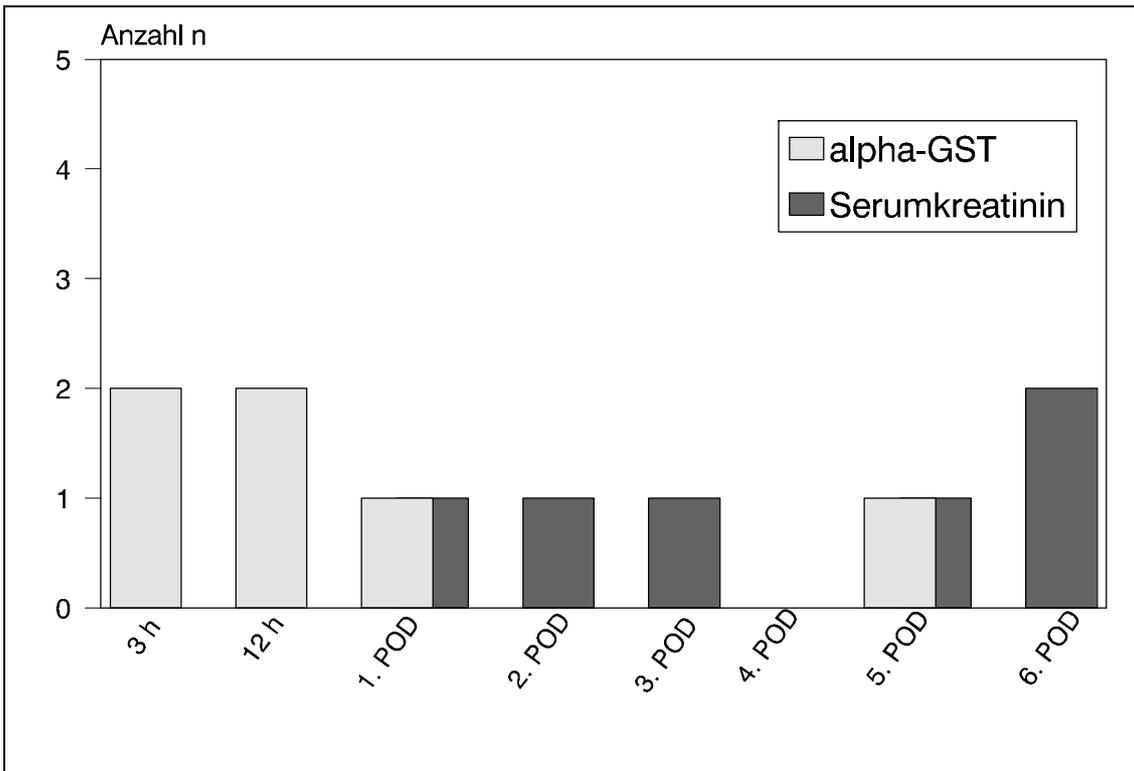


Abbildung 30 Verteilung der maximalen α -GST- und Serumkreatininwerte für die Gruppe ANV (n=6)

4.5 Statistik

Neben den maximalen α -GST-Werten ($p < 0,05$) hatten auch die ersten drei einzelnen α -GST-Messungen, 3 h post OP ($p < 0,1$), 12 h post OP ($p < 0,01$) und 1. POT ($p < 0,05$) eine deutliche Signifikanz zum postoperativen ANV. Eine sehr hohe Korrelation bestand bei den α -GST-Werten 3h und 12h postoperativ bezüglich der α -GST-Maxima ($p < 0,01$). Ein Zusammenhang zum ANV bestand beim maximalem Serumkreatinin ($p < 0,01$) und Kreatininanstieg ($p < 0,01$).

Bei der Betrachtung der vorab definierten Risikofaktoren auf das ANV ließ sich nur bei der NYHA-Klassifikation ein Zusammenhang erkennen ($p < 0,1$). Alle anderen Risikofaktoren, sowohl prä- als auch perioperative, erwiesen sich in unserer Studie als nicht signifikant. Es ergab sich keine Korrelation zwischen unseren gemessenen α -GST- und Serumkreatininwerten ($r = 0,16$) sowie den Vergleichsurinproteinen TPU, IgG, Albumin und α 1-Mikroglobulin.

Die Sensitivität der α -GST bezüglich des Erkennens eines ANV betrug 67%, die Spezifität 92%.

5 **Diskussion**

5.1 Notwendigkeit eines neuen Markers zur Beurteilung der Nierenfunktion

In zahlreichen Studien zuvor wurde die Nierenfunktion nach Herztransplantation gerade in Bezug auf die postoperative Cyclosporintherapie untersucht; dabei beschränkte man sich ausschließlich auf das chronische Nierenversagen^{24,31,62,69,74,94}. Die wenigen Untersuchungen der unmittelbar postoperativen Nierenfunktion nach Herztransplantation wurden meist nur mittels Kontrolle des Serumkreatinins durchgeführt^{39,71,74}, welches ja nur die glomeruläre Filtration bedingt widerspiegelt. Wegen der großen Bedeutung von tubulären Schäden peri- und postoperativ ergibt sich die Notwendigkeit, einen schnellen sensitiven Marker für einen tubulären Schaden verfügbar zu haben. In vorherigen Studien wurde die Messung eines tubulären Nierenschadens per Glutathion-S-Transferasen im Urin vor allem bei nierentransplantierten Personen durchgeführt. Wir untersuchten die Zuverlässigkeit und Schnelligkeit dieses neuen Markers in der postoperativen Phase nach Herztransplantation, da hier eine doch recht hohe Gefahr eines postoperativen Nierenversagens besteht und gegebenenfalls durch ein schnelleres Verfahren der Nierenschädigungsbestimmung langfristig eher therapeutische Maßnahmen ergriffen werden können und zusätzliche Nierenparenchymschäden sowie eine unter Umständen komplikationsvolle Dialysepflichtigkeit vermieden werden könnte.

5.2 Methodik und Repräsentanz der Daten

5.2.1 Demographische Daten

In dieser Studie wurden 19 Patienten untersucht. Für signifikant statistische Aussagen ist diese Anzahl an untersuchten Personen zu gering, Tendenzen hinsichtlich der postoperativen Nierenfunktion und Zuverlässigkeit der Glutathion-S-Transferasen lassen sich aber stets erheben.

Im Vergleich zu vorherigen Studien über Herztransplantationen ist das Alter der untersuchten Personen gut vergleichbar^{39,71}. Bezüglich der Geschlechtsverteilung war der Anteil von 95% Männern im Gegensatz zur internationalen Sammelstatistik (83% Männer) erhöht, was sicherlich durch die geringe Anzahl an Patienten zu erklären ist. Entsprechend der internationalen Sammelstatistik bildet bei 36% der Herztransplantationen eine koronare Herzkrankheit die cardiale Grunderkrankung, bei 53% eine dilatative Kardiomyopathie. Die Häufigkeit unserer ermittelten dilatativen Kardiomyopathie stimmt mit diesen Ergebnissen voll überein, das bei uns erhöhte Vorkommen der koronaren Herzerkrankung läßt sich am ehesten durch die niedrige Anzahl der anderen Ursachen einer terminalen Herzinsuffizienz begründen.

5.2.2 Präoperative Herz- und Kreislauffunktion

Im Gegensatz zu der weltweiten Sammelstatistik bestehenden Häufigkeit von 11% war bei keiner der untersuchten 19 Personen ein mechanisches Kreislaufunterstützungssystem wie z.B. Left-Ventricle-Assist-Device notwendig, was durch den kurzen Untersuchungszeitraum und der zufälligen fehlenden Notwendigkeit eines solchen Systemes zu erklären ist.

Der gemessene mittlere pulmonale arterielle Druck war mit 34 mmHg ebenso groß wie in anderen Zentren, in denen Werte zwischen 34 bis 36 mmHg angegeben wurden.

5.2.3 Präoperative Nierenfunktion

Die ermittelten Serumkreatininwerte von 1,2 mg/dl liegen in der Höhe der Untersuchung von OUSEPH⁷¹. Es gibt auch Angaben mit leicht höheren Serumkreatininwerten von 1,3 mg/dl³⁹ und auch Beschreibungen niedriger Werte⁵⁸.

Bezüglich der präoperativen Nierenfunktion gab es betreffend die beiden Gruppen SNF (1,2 mg/dl) und ANV (1,3 mg/dl) keine großen Unterschiede. Nur 1 Patient hatte präoperativ eine kompensierte Niereninsuffizienz, bei allen anderen lagen die Werte innerhalb des Referenzbereiches. Somit ist hinsichtlich der Ausbildung eines postoperativen Nierenversagens die untersuchte Patientengruppe gut vergleichbar und aussagekräftig.

5.2.4 Operationsverfahren

Bei den untersuchten Personen wurden 5 orthotope, 12 total orthotope und 2 heterotope Herztransplantationen durchgeführt unter der Verwendung von Roller-/Kreiselpumpen als Herzlungenmaschine. Bezüglich der Operationstechnik und HLM-Typ gab es keinen Einfluß auf die postoperative Nierenfunktion. Die Operationsverfahren und peri- und postoperativen Medikationen erfolgten wie in anderen Kliniken mit Herztransplantationen standardmäßig.

5.2.5 Messverfahren der Glutathion-S-Transferasen

Die Bestimmung der GST mittels Nephkit[®] ist einfach zuverlässig durchzuführen. Eine Messung dauert ca. 2,5 Stunden, somit insgesamt geringfügig länger als die Bestimmung des Serumkreatinins. Betrachtet man allerdings die Trägheit des Serumkreatinins, Nierenfunktionsänderungen anzuzeigen, so ist der geringe Zeitunterschied der Bestimmungsmethoden bezogen auf die pathologischen und klinischen Veränderungen irrelevant. Einschränkend ist zu erwähnen, dass die Bestimmung der GST nur bei einer Eigendiurese und nicht bei einer Anurie erfolgen kann.

5.2.6 Definition des ANV

Wir definierten das ANV als eine Serumkreatinindifferenz zwischen maximalen postoperativem und präoperativem Serumkreatinin von mehr als gleich 3 mg/dl oder CVVH-/ bzw. Dialysepflichtigkeit. Eine genaue Definition ist sehr schwierig, da es keine einheitlichen Kriterien für das ANV bzw. den Einsatz einer Nierenersatztherapie gibt. Wir wählten diese Definition, welche sicher sehr hoch gegriffen ist, um unsere Werte mit denen der vorherigen Studien vergleichen zu können, welche dieselbe Definition des ANV auswählten^{39,71}.

5.2.7 Zusammenfassung

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die erhobenen demographischen Daten und präoperative Herz-, Kreislauf- und Nierenfunktion als repräsentativ betrachtet werden können.

5.3 *Postoperative Nierenfunktion*

5.3.1 Das akute Nierenversagen und Serumkreatinin

In dieser Studie und in anderen Untersuchungen des ANV nach Herztransplantation diente vor allem das Serumkreatinin als Marker einer Nierenfunktionsstörung. Das Serumkreatinin ist schon sehr lange als zuverlässiger Marker einer Nierenschädigung bekannt und ist im klinischen Alltag bei der Beurteilung eines ANV etabliert und wohl am weitesten verbreitet.

Wir stellten bei unseren 19 Empfängern eines Spenderherzens fest, dass sich gemessen am jeweiligen Serumkreatinin bei 89 % aller Patienten die Nierenfunktion postoperativ verschlechterte und 95 % aller Patienten mit einem Serumkreatinin von mehr als 1,5 mg/dl eine verminderte Nierenleistung besaßen. Unsere Resultate, welche sich mit den Ergebnissen anderer Studien decken ³⁹, zeigen den Einfluß einer Herztransplantation auf die akute postoperative Nierenfunktion. Wir stellten einen kontinuierlichen Anstieg des Serumkreatinins von dem Zeitpunkt der OP bis zum 2. und 3. POT und eine Erholung der Nierenfunktion bis zum 14. POT fest. Dieses Ergebnis entspricht den Aussagen anderer Autoren ^{39,58,68}. Das mittlere maximale postoperative Serumkreatinin aller Patienten lag mit 2,6 mg/dl innerhalb der vorbeschriebenen Werte, welche mit 2,3 mg /dl und 2,8 mg/dl angegeben wurden ^{39,58}. Bei unserer Definition des ANV (Serumkreatininanstieg >3 mg/dl oder CVVH-/Dialysepflichtigkeit) lag die Inzidenz des ANV in unserer Klinik bei 32%. Der Vergleich mit den Inzidenzen anderer Kliniken ist nur schwer durchzuführen, da es keine einheitlichen Kriterien für das ANV bzw. den Einsatz einer Nierenersatztherapie gibt. Im Vergleich zur Literatur, welche die gleiche Definition des ANV benutzte, war unsere Inzidenz des ANV leicht erhöht ³⁹. Einige Studien mit anderer ANV-Definition berichten über geringfügig niedrigere Werte (25 %) ¹⁴, andere über ein erheblich niedriges Auftreten des ANV nach HTx ^{27,52,66}. Unsere Häufigkeit der Dialysetherapie mit 21% aller Patienten entsprach derjenigen anderer Kliniken (8%-31%) ^{12,57,68}. Das maximale Serumkreatinin und der Serumkreatininanstieg (p<0,01) waren bei der Gruppe ANV erwartungsgemäß deutlich höher als bei der Gruppe SNF (Tabelle 4).

Die enorme Anzahl der postoperativen Nierenfunktionseinbußen und doch recht hohen Anzahl an ANV zeigen nochmals die Dringlichkeit eines schnellen Nierenfunktionsmarkers für ggf. schnellere medikamentöse und nichtinvasive Therapiemöglichkeiten

5.3.2 Glutathion-S-Transferasen

Ein anderes Wirkprinzip als beim Serumkreatinin, welches ja ein Maß der glomerulären Filtration darstellt, liegt bei den GST vor. Die GST reagieren nicht auf glomeruläre Fehlfunktionen, sondern nur auf Schäden des jeweiligen Tubulussystems^{2,84}. In dieser Studie untersuchten wir die Fähigkeit und Schnelligkeit des α -GST, eine Nierenschädigung zuverlässig anzuzeigen und somit das Vorhandensein eines neuen für den klinischen Alltag nützlichen Markers zum Erkennen eines ANV. Wir konnten in dieser Studie zeigen, daß Patienten mit postoperativem ANV deutlich höhere α -GST-Werte aufwiesen als in der Gruppe SNF. Einerseits waren die jeweiligen α -GST-Maxima deutlich höher als in Gruppe SNF ($p < 0,05$), andererseits fielen die bis 4-fach höheren α -GST-Werte der Gruppe ANV während der Messungen 3h, 12h post OP und 1.POT im Gegensatz zur Gruppe SNF auf (Abb.28). Die Meßwerte lassen sich in die Beschreibungen vorheriger Studien gut einordnen. Dort wurde ein Anstieg der beiden α - und π -GST nach Hypoxie, Hypotension und Operation beschrieben^{2,28,65,84}. So steigerten sich dort die α -GST bei einer tubulären Nekrose auf das ca. 20-fache des ursprünglichen Wertes, bei Niereninfarkten sogar um mehr als das 100-fache. Unsere ermittelten α -GST-Verlaufskurven ähnelten sehr stark den Verlaufskurven des α 1-Mikroglobulins, ein weiterer Marker für eine tubuläre Nierenparenchymschädigung. Der fehlende Anstieg der GST am 4. und 5. POT könnte dadurch bedingt sein, daß bei einer deutlich eingeschränkten GFR, wie sie ja bei den Patienten zu diesem Zeitpunkt auftritt, die Anzahl der noch funktionstüchtigen Nephrone zu gering ist, um einen α -GST-Anstieg messen zu können. Auffällig in unserer Studie war, daß sich die Werte der π -GST nicht signifikant änderten, dies spricht in Betracht auf die Lokalisation der GST auf einen Nierenparenchymschaden ausschließlich im Bereich des proximalen Tubulussystems.

Die statistisch ermittelte Signifikanz der erhöhten α -GST-Werte in der Gruppe ANV verglichen mit der Gruppe SNF, die Sensitivität, Spezifität und die Ähnlichkeit der

Verlaufskurve des tubulären Markers α 1-Mikroglobulins zeigt schließlich, daß die α -GST ein zuverlässiger Marker ist, um eine tubuläre Schädigung der Niere anzuzeigen.

5.3.3 Totalprotein, Albumin, IgG und α 1-Mikroglobulin im Urin

Die deutlich erhöhten Werte direkt postoperativ des Totalproteins, IgG und Albumins im Urin in beiden untersuchten Gruppen SNF und ANV spiegeln einen generalisierten glomerulären Schaden wieder und zeigen einen deutlich schädigenden Einfluß der Operation auf die jeweilige glomeruläre Filtrationsleistung. Diese glomeruläre Schädigung scheint aber keine Hinweise auf ein mögliches späteres ANV zu geben, da die Werte bei den Personen in beiden Gruppen erhöht sind, die Werte 3 Stunden postoperativ des Totalproteins und IgG in der Gruppe SNF sogar deutlich höher als in der Gruppe ANV.

Am 4. postoperativen Tag waren die Werte der drei Urinproteine ebenfalls deutlich vermehrt nachweisbar, nun aber im Gegensatz zur Gruppe SNF nur bei den Personen mit ANV, was z.B. Folge einer vorherigen Tubulusschädigung oder nephrotoxischen Medikation wie z.B. Cyclosporin-A, Amphotericin, etc. sein könnte.

Die im Vergleich zur Gruppe SNF bestehenden deutlich erhöhten Werte des α 1-Mikroglobulins im Urin zeigen einen direkten peri- und postoperativen tubulären Nierenparenchymschaden an. So sind die mittleren Werte 3 Stunden und 12 Stunden postoperativ in der Gruppe ANV mehr als doppelt so hoch wie in Gruppe SNF.

Auffällig ist ebenfalls in der Gruppe ANV der deutliche mittlere Anstieg am 4. postoperativen Tag als Zeichen eines tubulären Schaden und verglichen mit den anderen herkömmlichen Urinproteinen wohl ein genereller Nierenparenchymschaden.

5.3.4 Vergleich von Serumkreatinin und Glutathione-S-Transferasen /anderen Marker

Vergleicht man nur die glomerulären Urinmarker, lassen sich alle gut miteinander vereinbaren. Eine statistische Signifikanz zwischen diesen Parametern und der α -GST

besteht nicht. Dies war aber auch nicht zu erwarten, da diese Marker einen unterschiedlichen Nierenschaden anzeigen.

Trotz fehlender statistischer Signifikanz ähneln sich die Verlaufskurven der Mittelwerte der α -GST und des α 1-Mikroglobulin sehr und zeigen sehr früh einen direkt postoperativen klinisch relevanten tubulären Schaden an. Die unmittelbar postoperativ erhöhten Urinproteine Totalprotein, IgG und Albumin, zu denen es bezogen auf die α -GST ebenfalls keine statistische Signifikanz gibt, sind klinisch nicht relevant bei der Beurteilung eines drohenden und sich entwickelnden ANV. So waren die Werte der Personen in Gruppe SNF und ANV mindestens gleich, teilweise sogar in der Gruppe SNF deutlich erhöht. Das Serumkreatinin reagiert laut unserer Messergebnisse deutlich verzögert auf Nierenparenchymschäden, was sich mit schon vorbekannten Pathomechanismen gut in Einklang bringen lässt.

Die Analyse der Zeitpunktverteilung der verschiedenen Maxima zeigte, daß es schon sehr früh zu einer postoperativen tubulären Nierenschädigung kommt (Abb. 30 und 31). Während sich bei der Gruppe ANV die Maxima des Serumkreatinins ab dem 1. POT auf die darauffolgenden Tage verteilte (sie entsprach in etwa der Verteilung einer Studie von HUMMEL³⁹⁾), waren bei den α -GST-Maxima erstaunliche 83% bis zum 1.POT gemessen worden. Diese Messung spricht für die Schnelligkeit des α -GST, ein ANV anzuzeigen. Diese Feststellung entspricht der Beschreibung der schnellen Reaktion auf eine proximale Tubulusschädigung in bisherigen Studien^{18,19,84}. Der schnelle α -GST- und spätere Serumkreatininanstieg entspricht den allgemeinen Vorstellungen der Pathophysiologie eines ischämischen ANV, bei dem es nach einer renalen Ischämie auch zu erheblichen Tubulusschäden und hämodynamischen Abnormalitäten wie Vasokonstriktion der afferenten Arteriolen und Mesengialkontraktion kommt, welche dann eine spätere Reduzierung der Glomerulärfiltrationsrate bewirken und bestätigt die Aussagekraft unserer Untersuchungsergebnisse.

Insgesamt gesehen sind das α 1-Mikroglobulin und insbesondere die α -GST besser geeignet als das Serumkreatinin und die Urinproteine Totalprotein, IgG und Albumin, einen Nierenparenchymschaden und somit ein drohendes ANV direkt postoperativ nach einer Herztransplantation anzuzeigen.

5.4 perioperative und postoperative Risikofaktoren

Bei unseren Patienten stellten wir bei allen, sowohl SNF als auch ANV, einen Anstieg beider GSTs, Totalprotein, IgG und Albumin im Urin direkt nach der Operation und somit wie beim Serumkreatinin eine allgemeine postoperative Nierenfunktionsverschlechterung fest. Die enorme Tubulusschädigungen in der Gruppe ANV, welche wir durch den enormen Anstieg der α -GST und des α 1-Mikroglobulins bestimmten, könnten durch die Hypoperfusion der Niere während der Operation verursacht worden sein. Wir konnten aber keine signifikante Korrelation der intraoperativen hämodynamischen Parameter (Perfusionsdruck, EKZ-Dauer, X-Clamp) bezogen auf das ANV feststellen. Mit dieser Feststellung teilen wir die Meinung vieler Autoren, welche den Perfusionsdruck, EKZ-Dauer und X-Clamp zwar als eine enorme Einflußgröße, aber nicht als statistisch signifikant bezüglich des postoperativen ANV ansahen^{14,28,52,53,57,66}.

Die deutlich erhöhten α -GST- und α -Mikroglobulin-Werte unserer ANV-Patienten direkt post OP lassen sich unter Umständen zusätzlich durch die erhöhte intraoperative Körpertemperatur der Gruppe ANV erklären (Tabelle 3). Es gibt Untersuchungen, daß so vor allem der proximale Tubulus geschädigt wird und es somit zu einem α -GST-Anstieg kommt¹⁹. Eine direkte signifikante Korrelation zwischen niedrigster intraoperativer Körpertemperatur und α -GST konnten wir in unserer Studie nicht nachweisen, jedoch könnte die Feststellung, daß die α -GST-Werte direkt nach der Operation deutlich höher sind als die π -GST-Werte, durch diese These erklärt werden. Auch wenn wir keine Erklärung für die deutlich höheren α -GST der Gruppe ANV direkt nach der Operation haben, können wir aber anhand unserer Ergebnisse die Sensitivität der α -GST bezogen auf eine Nierenfunktionsstörung und dem ANV bestätigen ($p < 0,05$).

Ein Grund der erhöhten Werte der α -GST am 3. POT und , α 1-Mikroglobulin, Totalprotein, IgG und Albumin am 4. und 5. POT könnte die Immunsuppression mittels CsA sein. Zudem wird in vorherigen Studien berichtet, daß von den GST nur die α -Klasse sensibel auf CsA-Schädigungen der Niere reagiert^{2,84}. Die Nierenschädigung des CsA nach HTx sind zahlreich untersucht worden. Es existieren Veröffentlichungen über

eine Verbesserung der Nierenfunktion nach der Reduktion des CsA-Dosierung²⁹, ein statistischer signifikanter Zusammenhang zwischen CsA-Vollblutspiegel und Nierenversagen konnte aber nicht nachgewiesen werden^{27,39,57,58}. Auffällig in unserer Studie war der erhöhte mittlere CsA-Spiegel der Gruppe ANV am 5. POT. Im Vergleich zu anderen Studien erreichten wir in unserer Studie insgesamt gesehen im Mittel deutlich geringere CsA-Werte. Es wurde aber auch schon früher über reversible Nierenausfälle bei geringer CsA-Dosierung nach HTx berichtet^{27,39,52,57}. Zudem wird teilweise behauptet, daß nicht die mittlere Cyclosporin A-Vollblutkonzentration mit dem ANV korreliert, sondern eher die additive oder potenzierende nephrotoxische Wirkung³⁹. Durch den erst postoperativen Beginn dieser Medikation in unserer Klinik wird der additive CyclosporinA-Wert eher kleiner gehalten als in Kliniken mit schon präoperativem Beginn dieser Immunsuppression.

Bei der Betrachtung der präoperativen Einflußgröße auf das postoperative ANV war die präoperative Herzfunktion von klinischer Bedeutung. Wir stellten fest, daß Patienten mit einer schlechten präoperativen Pumpfunktion (NYHA-IV) ein signifikant häufigeres Auftreten eines postoperativen ANV ($p > 0,1$) entwickelten als Patienten mit einer stabileren Herzfunktion. Dieses Ergebnis entspricht ebenfalls den Feststellungen zahlreicher anderer Untersuchungen^{28,35,77}. Die präoperative Nierenfunktion war bei unserem Patientengut mit einem Serumkreatinin von 1,2 mg/dl leicht besser als in vorherigen Untersuchungen mit Angaben von 1,3 mg/dl^{39,58,64}. Das präoperative Serumkreatinin war zwar in der Gruppe ANV mit 1,3 mg/dl gegenüber 1,2 mg/dl in der Gruppe SNF leicht erhöht, wir konnten aber keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem präoperativen Serumkreatinin und dem ANV ermitteln.

Heutzutage besteht die Auffassung, daß nicht nur ein Ereignis für die Nierenfunktionsstörung mit anschließendem Nierenversagen verantwortlich ist. Einige klinische Untersuchungen zeigten, daß sich das ANV nicht nach Einzelereignissen, sondern erst nach einer Sequenz schädigender Ereignisse entwickelt. Wenn wir auch nicht den Grund des ANV ermittelten, konnten wir aber zeigen, daß α -GST als Marker geeignet ist, eine Tubulusschädigung und damit ein ANV zuverlässig anzuzeigen.

5.5 *Therapeutische Ausblicke*

In dieser Studie untersuchten wir 19 Empfänger eines Herztransplantates auf die direkt postoperative Nierenfunktion. Die Anzahl der beobachteten Personen ist für präzise statistische Aussagen nicht geeignet; eine Tendenz und allgemeine Aussagen lassen sich aber dennoch machen. Um präzisere statistische Aussagen machen zu können, sind zusätzlich weitere Untersuchungen notwendig. Eine Fortführung dieser Untersuchung in unserer Klinik ist daher geplant; zumal bereits parallel die postoperative Nierenfunktion von Patienten nach Aortokoronarer Bypass-Operation sowie nach Implantation eines LVAD mittels GST im Urin durchgeführt wurden. Durch die Ergebnisse dieser Studie und der oben beschriebenen Untersuchungen halten wir die Bestimmung der α -GST aus dem Urin bei dem Erkennen des ANV direkt postoperativ nach einer Herztransplantation bei Personen mit Eigenausscheidung in Ergänzung zum Serumkreatinin im klinischen Alltag für einen großen Nutzen. Wir konnten zwar neben des Schweregrads der präoperativen Herzinsuffizienz und des daraus resultierenden erhöhten Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems keine weiteren statistisch signifikanten peri- und postoperativen Risikofaktoren zur Bildung eines ANV feststellen; die festgestellte generalisierte Nierenfunktionsverschlechterung und die hohe Dialysepflichtigkeit zeigen aber die Dringlichkeit, einen schnellen Marker zur Erkennung einer Nierenparenchymschädigung zur Verfügung zu haben. Einerseits könnten bei eventuellen Veränderungen der perioperativen Hämodynamik ggf. geringere Nierenfunktionseinbußen festgestellt, andererseits eher konservative Therapien zur Verhinderung eines ANV eingeleitet werden. Therapieversuche und Studien mit Vasodilatoren wie z.B. Urodilatin³⁹ oder anderen Substanzen sind derzeit in Erprobung und lassen auf baldige Therapiemöglichkeiten zur Prävention eines ANV hoffen. Gerade bei Präsenz solcher neuen Therapiemöglichkeiten ist ein frühes Erkennen eines klinisch relevanten Nierenparenchymschadens und somit drohendem ANV von höchster Wichtigkeit und die Bestimmung von α -GST aus dem Urin dringends angebracht.

6 Zusammenfassung

Die postoperative Nierenschädigung ist mit einer Häufigkeit bis zu 30% nach Herztransplantation als bedeutsame Komplikation als Folge herzchirurgischer Eingriffe anzusehen. Glutathion-S-Transferasen sind multifunktionale Entgiftungsenzyme, welche eine wichtige Rolle bei der Befreiung von Xenobiotika aus dem menschlichem Gewebe bilden. Die basische α -GST (51 kDa Molekulargewicht) kommt unter anderem im proximalen Tubulus der Niere vor und wird bei einer Schädigung dieser Zellen in den Urin abgegeben und somit meßbar. Ziel dieser Studie ist es, zu überprüfen, ob die Glutathion-S-Transferasen generell und gegebenenfalls auch eher als die herkömmlichen Marker ein akutes Nierenversagen anzuzeigen.

In dieser Studie wurden prospektiv 19 Empfänger eines Spenderherzens untersucht. Wir definierten das Akute Nierenversagen als eine Kreatinindifferenz über 3 mg/dl bezüglich präoperativem und maximalem postoperativem Serumkreatininwert oder als eine postoperative CVVH- bzw. Hämodialysepflichtigkeit. Es wurden die prä-, peri- und postoperativen klinischen Routineparameter bestimmt. Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurden das Serumkreatinin, α - und π -GST sowie herkömmliche Urinproteine 3h, 12h, 24h nach der Operation sowie am 2. bis 7. und 14. postoperativen Tag bestimmt.

Von den 19 untersuchten Transplantatempfängern entwickelten 6 Personen postoperativ ein Akutes Nierenversagen (Gruppe ANV), 4 Personen davon wurden dialysiert. Aus dieser Gruppe starben 2 Personen an einem Multiorganversagen, bei den anderen stabilisierte sich die Nierenfunktion. Die anderen 13 Patienten entwickelten postoperativ kein ANV (Gruppe SNF). In dieser Gruppe verschlechterte sich die Nierenfunktion direkt postoperativ reversibel mit einem maximalen mittleren Serumkreatinin von 1,8 mg/dl und unauffälliger α -GST. In der Gruppe ANV stieg das mittlere Serumkreatinin bis zum 3. postoperativen Tag. Ein früheres erheblichen Ansteigen direkt postoperativ

konnte bei der α -GST festgestellt werden. Die ermittelte Sensitivität der α -GST bezüglich des Auftretens eines ANV betrug 67%, die Spezifität 92%.

Für signifikante statistische Aussagen ist die Anzahl der untersuchten Personen zu gering, Tendenzen hinsichtlich der postoperativen Nierenfunktion und Zuverlässigkeit der α -GST lassen sich aber stets erheben. So konnte gezeigt werden, daß die α -GST ein zuverlässiger Marker zur Bestimmung eines ANV ist und sogar eine Nierenschädigung früher als herkömmliche Marker bei einer Eigendiurese der untersuchten Person anzeigt. Zur Ergänzung zum Serumkreatin halten wir die Bestimmung der α -GST im Urin zur Beurteilung der Nierenfunktion als sehr sinnvoll, um gegebenenfalls eher eine drohende Nierenschädigung zu erkennen und so eventuell mit einer früher beginnenden Therapie eine Dialysepflichtigkeit vermeiden zu können.

Schlüsselwörter:

Herztransplantation, akutes Nierenversagen, extrakorporale Zirkulation, Cyclosporin, Glutathion-S-Transferase

7 Literaturverzeichnis

1. Aceto A, Di Ilio C, Angelucci S, Tenaglia R, Zezza A, Caccuri AM, Federici G. Glutathione-related enzyme activities in testis of patients with malignant diseases. *Clin Chim Acta* 1989; 183: 83-86
2. Bäckmann L, Appelkvist EL, Rindgen O, Dallner G. Glutathion transferase in the urine: a marker for post-transplant tubular lesions. *Kidney Int* 1988; 33: 571-577
3. Beckett GJ, Chapman BJ, Dyson EJ, Hayes JD. Plasma glutathione S-transferase measurements following paracetamol overdose: evidence for early hepatocellular damage. *GUT* 1985; 26: 26-31
4. Beckett GJ, Hayes JD. Glutathion-S-transferases: Biomedical applications. *Advances In Clinical Chemistry* 1993; 30: 282-380
5. Beckett GJ, Howie AF, Hume R, Matharoo B, Hiley C, Jones P, Strange RC. Human glutathion S-transferase: radioimmunoassay studies on the expression of alpha-, mu- and pi-class isoenzymes in developing lung and kidney. *Biochimica et Biophysica Acta* 1990; 1036: 176-182
6. Blackshear JL, Davisman M, Stillman MT. Identification of risk for renal insufficiency from non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med.* 1983; 143: 1130ff
7. Bonventre JV. Mechanism of ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 1993; 43: 1160ff
8. Booth J, Boyland E, Sims P. An enzyme from rat liver catalysing conjugations with glutathione. *Biochem J* 1961; 79: 516-524
9. Boyland E, Chasseaud LF. The role of glutathione and glutathione s-transferase in mercapturic acid biosynthesis. *Adv Enzymol* 1969; 32: 173-219
10. Brady HR, Brenner BM, Lieberthal W. Acute renal failure. In: *The Kidney.* 1995; 28: 1228-1229
11. Bunning RD, Barh WF. Sulindac: A potential renal sparing non-steroidal anti-inflammatory drug. *JAMA* 1983; 248: 2864ff
12. Cabrol C, Gandjbakch I, Pavie A, Cabrol A, Mattei MF, Leger P, Chomette G, Aupetit B. Heart and heart-lung transplantation. *Transplantation Proceedings* 1987; 19: 88-91
13. Campbell JAH, Corrigan AV, Guy A, Kirsch RE. Immunohistologic localization of alpha, mu and pi class glutathione S-transferases in human tissues. *Cancer* 1991; 67: 1608-1613
14. Carrier M, Pelletier GB, Leclerc Y, Castonguay YR, Soymoss BC, Pelletier LC. Effet de la cyclosporine sur la fonction renale apres transplantation cardiaque: peut-on diminuer la toxite? *Can J Surg* 1990; 33: 243-247
15. Clapp WL, Tisher CC. Anatomie der Niere. In: Franz HE, Risler T (Hrsg): *Nephrologie für Klinik und Praxis* 1995; I:1-21
16. Clive DBM, Stoff JS. Renal syndroms associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Eng J Med.* 1984; 310: 563ff
17. Coombes B, Stakelum GS. A liver enzyme that conjugates sulfobromophthalein

- with glutathione. *J Clin Invest* 1961; 40: 981-988
18. Daemen JHC, Oomen APA, Janssen MA, van de Schoot L, van Kreel BK, Heinemann E, Kootstra G. Glutathione S-transferase as predictor of functional outcome in transplantation of machine preserved non-heart-beating donor kidneys. Presented at the XVIth International Congress of the Transplantation Society. Barcelona, 25th-30th August 1996
 19. Davies SJ, Reichardt PSY, Vaughan D, Russell GI. Differential effect of ischemia-reperfusion injury on anti-oxidant enzyme activity in the rat kidney. *Exp Nephrol* 1995; 3(6): 348-354
 20. Deng MC. Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz. In: Park JW (Hrsg): Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Papst-Verlag, Lengerich 1992
 21. Donohoe JF, Venkatachalam MA, Bernard DB, Levinsky NG. Tubular leakage and obstruction after renal ischemia: structural-functional correlations. *Kidney Int* 1978; 13: 208-222
 22. Dworkin LD, Brenner BM. Biophysical basis of glomerular filtration. In: Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney. Physiology and Pathophysiology, second edition, Raven Press New York 1992: 979-1016
 23. Faber MD, Kupin WL, Krishna G, Nairns NG: The differential diagnosis of acute renal failure. In Lazarus JM, Brenner BM (eds): Acute renal failure, 3rd ed. Churchill Livingstone, New York 1993: 133
 24. Falkenhain ME, Cosio FG, Sedmak DD. Progressive histologic injury in kidneys from heart and liver transplant recipients receiving cyclosporine. *Transplantation* 1996 ; 62: 364-370
 25. Feinfeld DA, Fleischner GM, Arias IM. Urinary ligandin and glutathione S-transferase in gentamicin-induced nephrotoxicity in the rat. *Clinical Science* 1981; 61: 123-125
 26. Feinfeld DA, Fleischner GM, Goldenstein EJ, Levine RD, Levine SD, Avram MM, Arias IM. Immunohistological localization of ligandin in human tissues. *Curr Probl Clin Biochem* 1979; 9: 273-278
 27. Fieguth HG, Wahlers T, Jurmann M, Schäfer HJ, Haverich A, Borst HG. Acute renal failure after heart transplantation. *J Heart Transplant* 1988; 7(1): 67
 28. Grabensee B, Ivens K, Krian A. Extrakardiale Risikofaktoren in der Herzchirurgie-Niere. *Z Kardiologie* 1990;79 (suppl 4): 47-57
 29. Greenberg A. Renal failure in cardiac transplantation. *Cardiovasc Clin* 1990; 20: 189-198
 30. Griffith BP, Hardesty RL, Trento A, Lee A, Bahnson HT. Targeted blood levels of cyclosporine for cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 952-957
 31. Griffith MH, Crowe AV, Papadaki L, Banner NR, Yacoub MH, Thompson FD, Neild GH. Cyclosporine nephrotoxicity in heart and lung transplants patients. *QJM (England)* 1996; 89(10): 751-763
 32. Harrison DJ, Kharbanda R, Cunningham DS, McLellan LI, Hayes JD. Distribution of glutathione S-transferase isoenzymes in human kidney: basis for possible markers of renal injury. *J Clin Pathol* 1989; 42: 624-628
 33. Hausmann H, Topp H, Siniawski H, Holz S, Hetzer R. Decision-making in end-stage coronary artery disease: revascularization or heart transplantation ? *Ann Thorac Surg* 1997; 64(5): 1296-1301

34. Hayes PC, Bouchier IAD, Beckett GJ. Glutathione S-transferase in humans in health and disease. *GUT* 1991; 32: 813-818
35. Hilbermann MD, Bryan D, Myers MB, Carrie BJ, Derby G, Jamison RL, Stinson EB. Acute renal failure following cardiac surgery. *J Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1979; 77(6): 880-888
36. Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossmann W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-115
37. Hosenpud JD, Novick RJ, Breen TJ, Daily OP. The registry of international society for heart and lung transplantation: Eleventh official report – 1994. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 561-570
38. Howie AF, Forrester LM, Glancy MJ. Glutathione S-transferase and glutathion peroxidase in human tumors. *Carcinogenesis* 1990; 11: 451-458
39. Hummel M. Akutes Nierenversagen nach Herztransplantation. In: Hetzer R (Hrsg) Fortschritte der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. Steinkopf, Darmstadt 1995; Bd 4
40. Imagawa M, Osada S, Okuda A, Muramatsu M. Silencer nindings proteins function on multiple cis-elements in the glutathione transferase P gene. *Nucleic Acids Res* 1991; 19: 5-10
41. Jacoby WB. Enzymatic basis of detoxication. Academic Press New York, Band 2, 1980: 63
42. Jacoby WB. The glutathione s-transferases: a group of multifunctional detoxification proteins. *Adv Enzym Rel Areas Mol Biol* 1977; 47: 383-414
43. Kellermann PS, Bogusky RT. Microfilament disruption occurs very early in ischemic proximal tubular cell injury. *Kidney Int* 1992; 42: 896ff
44. Kellermann PS, Clark RAF, Hoilien CA. Role of microfilaments in the maintenance of proximal tubule structural and functional integrity. *Am J Physiol* 1990; 259: 279ff
45. Kirchheim H, Ehmke H, Persson P. Physiology of the renal baroreceptor mechnism of renal release and ist role in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988; 62: 68E-71E
46. Koskelo K, Valmet E, Tenhunen R. Purification and characterization of an acid glutathion S-tranferase from human lung. *Scan J Clin Lab Invest* 1981; 41: 683-689
47. Kroshian VM, Sheridan AM, Lieberthal W. Functional of cytoskeletal changes induced by sublethal injury in epithelial cells. *Am J Physiol* 1994; 266: 21ff
48. Lang F. Nierendurchblutung und glomeruläre Filtration. In: Franz HE, Risler T (Hrsg): *Nephrologie für Klinik und Praxis* 1995;
49. Linton AL. Acute renal failure in sepsis. In: Bihari D, Neild G: Acute renal failure in the intensive therapy unit 1990: 181-189
50. Ljungmann S, Larach JH, Cody RJ. Role of the kidney in congestive heart failure. *Drugs* 1990; 39 (suppl 4): 10-21
51. Lower RR, Shumway NE. Studies on orthotopic transplantation of the canine heart. *Surg Forum* 1960; 11: 18-20
52. Macris MP, Ford EG, Van Buren CT, Frazier OH. Predictors of severe renal dysfunction after heart transplantation and intravenous cyclosporine therapy. *J Heart Transplant* 1989; 8: 444-449

53. Mangos GJ, Brown MA, Chan WY, Horton D, Trew P, Whitworth JA. Acute renal failure following cardiac surgery: incidence, outcomes and risk-factors. *Aust N Z J Med* 1995; 25(4): 284- 289
54. Mannervik B, Alin P, Guthenberg C, Jansson H, Tahir MK, Warholm M, Jornvall H. Identification of three classes of cytosolic glutathione transferase common to several mammalian species: Correlation between structural data and enzymic properties. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985b; 72: 7202-7206
55. Mannervik B, Awasthi YC, Board PG, Hayes JD, Dillio C, Ketterer B, Listowsky I, Morgenstern R, Muramatsu M, Pearson W, Pickett CB, Sato K, Widersten M, Wolf CR. Nomenclature for human glutathione transferases. *Biochem J* 1992; 282: 305-306
56. Mannervik B. The isoenzymes of glutathione transferase. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 1985a; 57: 357-417
57. McGiffin DC, Kirklin JK, Naftel DC. Acute renal failure following heart transplantation with cyclosporine. *J Heart Transplant* 1985; 4: 396-399
58. McKenzie N, Keown P, Stiller C. Effects of cyclosporine on renal function following orthotopic heart transplantation. *J Heart Transplant* 1985; 4: 400-403
59. Meikle I, Hayes JD, Walker SW. Expression of an abundant alpha-class glutathione S-transferase in bovine and human adrenal cortex tissues. *J Endocrinol* 1992; 132: 83-92
60. Mené P, Dunn MJ. Vascular, glomerular, and tubular effects of angiotensin II, kinins and prostaglandins. In: Seldin DW, Giebisch G (eds): *The Kidney. Physiology and Pathophysiology*, second edition, Raven Press New York 1992: 1205-1248
61. Molitoris BA. Na⁺-K⁺-ATPase that redistributes to apical membrane during ATP depletion remains functional. *Am J Physiol* 1993; 265: 693ff
62. Moran SM, Myers MD. Pathophysiology of protracted acute renal failure in man. *J Clin Invest* 1985; 76: 1440-1448
63. Myers BD, Cohen JJ, Harrington JT, Kassirer JP, Madias NE. Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 1986; 30: 964-974
64. Myers BD, Carrie BJ, Yee RR, Hilberman M, Michaels AS. Pathophysiology of hemodynamically mediated acute renal failure in man. *Kidney Int* 1980; 18: 495-504
65. Myers BD. Nature of postischaemic renal injury following aortic or cardiac surgery. In: Bihari D, Neild G: *Acute renal failure in the intensive therapy unit* 1990: 167-180
66. Myre SA, Schroeder TJ, Melvin DB, Pesce AJ, Collins JA, Stephens GW, First MR. Comparison of the safety and efficacy of oral vs constant-rate intravenous infusion of cyclosporine immediately following orthotopic heart transplantation. *Transplantation Proceedings* 1989; 21: 2484-2486
67. Neumayer HH, Wagner K. Neue Aspekte zur Pathogenese des akuten Nierenversagens und mögliche therapeutische Konsequenzen. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1984; 13: 179-185
68. Neumayer HH. Akutes Nierenversagen. In: Franz HE, Rislér T: *Nephrologie für Klinik und Praxis* 1995; IX: 1-20
69. Newton L, Myers BD. Cyclosporine-induced chronic nephropathy: an obliterative microvascular renal injury. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 45

70. Niitsu Y, Takahashi Y, Saito C. Serum glutathione S-transferase as a tumor marker for gastrointestinal malignancies. *Cancer* 1989; 63: 317-323
71. Ouseph R, Brier ME, Jacobs AJ, Erbeck KM. Continuous venovenous hemofiltration and hemodialysis after orthotopic heart transplantation. *American Journal of Kidney Diseases*, 1998, Vol 32, No 2:290-294
72. Oyer PE, Stinson EB, Jamieson SW, Hunt SA, Perlroth M, Billingham M, Shumway NE. Cyclosporine in cardiac transplantation: a 2 ½ year follow-up. *Transplantation Proceedings* 1983; 15 (4 suppl. 1): 2546-2552
73. Partridge CA, Dao DD, Awasthi YC. Glutathione S-transferase of lung: Purification and characterization of human lung glutathione S-transferases. *Lung* 1984; 162: 27-36
74. Pattison JM, Petersen J, Kuo P, Valantine V, Robbins RC, Theodore J. The incidence of renal failure in one hundred consecutive heart-lung transplant recipients. *American Journal Of Kidney Diseases* 1995; 26: 643-648
75. Punzengruber C, Staneck B, Sinzinger H, Silberbauer K. Bicyclo-prostaglandin E2 metabolite in congestive heart failure and relation to vasoconstrictor neurohumoral principles. *Am J Cardiol* 1986; 57: 619-623
76. Rees GW, Trull AK, Doyle S. Evaluation of an enzyme-immunometric assay for serum α -glutathione S-transferase. *Ann Clin Biochem* 1995; 32: 575-583
77. Risler T. Herz und Niere (Herzinsuffizienz). In: Franz HE, Risler T: *Nephrologie für Klinik und Praxis* 1995; VI-20: 1-8
78. Scheld HH, Deng MC, Hammel D. Leitfaden Herztransplantation: Interdisziplinäre Betreuung vor, während und nach Herztransplantation. Steinkopff, Darmstadt 1997
79. Sibley K, Rynasiewicz J, Ferguson RM, Fryd D, Sutherland DER, Simmons R, Najarian J. Morphology of cyclosporine nephrotoxicity and acute rejection in patients immuno-suppressed with cyclosporine and prednisone. *Surgery August* 1983: 225-234
80. Singh VS, Leal T, Ansari GAS, Awasthi YC. Purification and characterization of glutathione S-transferase of human kidney. *Biochem* 1987; 246: 179-186
81. Solez K, Morel-Maroger L, Straer JD. The morphology of „acute tubular necrosis“ in man: Analysis of 57 renal biopsies and a comparison with glycerol model. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58: 362 ff
82. Solez K. The morphology of acute renal failure in acute renal failure. In Lazarus JM, Brenner BM (eds): *Acute renal failure*, 3rd ed. Churchill Livingstone, New York 1993: 33 ff
83. Sundberg AGM, Appelkvist AL, Bäckmann L, Dallner G. Quantitation of glutathione S-transferase-pi in the urine by radioimmunoassay. *Nephron* 1994a; 66: 162-169
84. Sundberg AGM, Appelkvist AL, Bäckmann L, Dallner G. Urinary π -class glutathione transferase as an indicator of tubular damage in the human kidney. *Nephron* 1994b; 67: 308-316
85. Sundberg AGM, Appelkvist AL, Dallner G, Nilsson R. Glutathione S-transferase in the urine: Sensitive methods for detection of kidney damage induced by nephrotoxic agents in humans. *Environmental Health perspectives* 1994c; 102 (suppl 3): 293-296
86. Sundberg AGM, Nilsson R, Appelkvist EL, Dallner G. Immunohistochemical

- localization of α and π class glutathione transferases in normal human tissues. *Pharm Tox* 1993; 72: 321-331
87. Thomas L, Labordiagnostik von Erkrankungen der Nieren und der ableitenden Harnwege. In *Labor und Diagnose*. TH-Books-Verl.-Ges. 1998, 5. Aufl.:376-381
 88. Tisher CC, Madsen KM, Anatomy of the kidney. IN: Brenner BM, Rector FC jr. (eds): *The Kidney*, 3rd ed., Philadelphia, WB Saunders 1986: 3-60
 89. Trull A, Hue K, Tan K, GoreS, Whitewood S, Smyth R, Scott J, Price C, Wallwork J. Cross-correlation of cyclosporine concentrations and biochemical measures of kidney and liver function in heart-lung transplant recipients. *Clin Chem* 1990; 36: 1474-1478
 90. Trull AK, Facey SP, Rees GW, Wight DGD, Noble-Jamieson G, Joughin C. Serum alpha-glutathione S-transferase: a sensitive marker of hepatocellular damage associated with liver allograft rejection. *Transplantation* 1994; 58: 1345-1351
 91. Tsuchida S, Sekine Y, Shineha R, Nishihira T, Sato K. Elevation of the placental glutathione S-transferase form (π -form) in tumor tissues and the levels of sera of patients with cancer. *Cancer Res* 1989; 49: 5225-5229
 92. Ulfendahl HR, Wolgast M. Renal circulation and lymphatics. In: Seldin DW, Giebisch G (Hrsg). *Physiology and Pathophysiology*. Raven Press New York 1992, second edition: 1017-1048
 93. Weinberg JM. The cell biology of ischemic renal injury. *Kidney Int* 1991; 39: 476ff
 94. Woolfson RG, Neild GH. Cyclosporin nephrotoxicity following cardiac transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2054-2056
 95. Zelis R, Flaim SF. Alterations in vasomotor tone in congestive heart failure. *Progr Cardiovasc Dis* 1982; 24: 437-459

8 Anhang

8.1 Abkürzungen

ACT	activated clotting time
ADH	antidiuretisches Hormon
ANV	akutes Nierenversagen
CsA	Cyclosporin A
DCM	dilatative Cardiomyopathie
EF	Ejektionsfraktion
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GST	Glutathion-S-Transferase
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HTx	Herztransplantation
HZV	Herzzeitvolumen
i.v.	intravenös
IDDM	insulinpflichtiger Diabetes mellitus
KHK	koronare Herzkrankheit
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MOV	Multiorganversagen
NIDDM	nichtinsulinpflichtiger Diabetes mellitus
NTx	Nierentransplantation
NYHA	New York Heart Association
p.o.	per os
PAP	pulmonalarterieller Druck
POT, POD	postoperativer Tag
PVR	pulmonalvaskulärer Widerstand
RBF	renaler Blutfluß
SAP	systolischer arterieller Blutdruck
SNF	stabile Nierenfunktion
X-Clamp	Aortenabklemmzeit

8.2 Tabellen

Tabelle 1

Demographische Daten

	alle Patienten n = 19	Gruppe SNF n = 13	Gruppe ANV n = 6
Anzahl [n/%]	19 (100%)	13 (68%)	6 (32%)
Alter [J]	57 ± 8,8	60 ± 9,68	55 ± 2,77
<i>Geschlecht</i>			
männlich	18 (95%)	12 (92%)	6 (100%)
weiblich	1 (05%)	1 (08%)	0
<i>Grunderkrankung</i>			
DCM	10 (53%)	7 (54%)	3 (50%)
KHK	8 (42%)	5 (39%)	3 (50%)
Sonstige	1 (05%)	1 (07%)	0

DCM: dilatative Kardiomyopathie

KHK: Koronare Herzkrankheit

Tabelle 2

präoperative Daten

	alle Patienten n = 19	Gruppe SNF n = 13	Gruppe ANV n = 6
<i>Serumkreatinin präoperativ</i>			
≤ 1,2 mg/dl	12 (63%)	10 (77%)	2 (33%)
> 1,2 mg/dl	7 (37%)	3 (23%)	4 (67%)
Serumkreatinin [mg/dl]	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,24	1,3 ± 0,39
komp. Niereninsuffizienz	1 (05%)	0	1 (17%)
<i>NYHA-Klassifikation</i>			
III	11 (57%)	9 (69%)	2 (33%)
IV	8 (43%)	4 (31%)	4 (67%)
Ejektionsfraktion [%]	30,0 ± 7,44	33 ± 8,41	23,0 ± 5,13
PAP [mmHg]	34,0 ± 23,33	38,0 ± 25,46	29,0 ± 12,60
PVR [mmHg]	263 ± 123,18	228 ± 145,45	285 ± 62,73
<i>Diabetes mellitus</i>			
NIDDM			
IDDM	1 (05%)	1 (08%)	0
	4 (21%)	3 (23%)	1 (17%)

PAP: Pulmonalarterien-Druck

PVR: Pulmonalwiderstand

ACVB: Aortocoronarer Venenbypass

IDDM: insulinpflichtiger Diabetes mellitus

NIDDM: nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus

Tabelle 3
perioperative Daten

	alle Patienten n = 19	Gruppe SNF n = 13	Gruppe ANV n = 6
<i>OP-Technik</i>			
total orthotop	12 (63%)	8 (62%)	4 (67%)
orthotop	5 (26%)	3 (23%)	2 (33%)
heterotop	2 (11%)	2 (15%)	0
<i>HLM-Typ</i>			
Roller-Pumpe	15 (79%)	10 (77%)	5 (83%)
Kreisel-Pumpe	3 (16%)	2 (15%)	1 (07%)
nicht angegeben	1 (05%)	1 (08%)	0
OP-Dauer [min]	230 ± 37,50	235 ± 38,23	225 ± 39,47
EKZ-Dauer [min]	135 ± 32,24	131 ± 35,59	137 ± 26,19
X-Clamp [min]	61 ± 16,74	61 ± 17,34	62 ± 16,76
niedrigster art. RR [mmHg]	50 ± 10,70	50 ± 12,30	49 ± 6,50
niedrigste Körpertemperatur [°C]	30,8 ± 3,92	30,8 ± 4,45	32,1 ± 2,44

HLM: Herz-Lungen-Maschine
EKZ: extracorporale Zirkulation
X-Clamp: Aortenabklemmzeit
art. RR: arterieller Druck

Tabelle 4
postoperative Daten

	Alle Patienten n = 19	Gruppe SNF n = 13	Gruppe ANV n = 6
<i>Herzfunktion</i>			
SAP _{3h}	110 ± 18,24	120 ± 20,01	103 ± 7,23
MAP _{3h}	85 ± 12,61	85 ± 9,95	85 ± 16,03
HZV _{3h}	6,5 ± 1,71	8,2 ± 1,93	6,1 ± 0,06
PVR _{3h}	142 ± 78,62	108 ± 60,57	201 ± 80,61
SAP _{12h}	125 ± 18,88	128 ± 16,33	110 ± 22,5
MAP _{12h}	90 ± 14,70	95 ± 13,39	80 ± 17,82
HZV _{12h}	6,4 ± 1,84	6,1 ± 1,36	7,9 ± 2,72
PVR _{12h}	139 ± 50,96	114 ± 15,95	151 ± 58,20
<i>Nierenfunktion</i>			
max. Serumkreatinin [mg/dl]	2,6 ± 1,63	2,2 ± 0,64	5,1 ± 1,48
Kreatininanstieg ¹ [mg/dl]	1,6 ± 1,62	1,1 ± 0,74	4,0 ± 1,53
max. α-GST [ng/ml]	48,43 ± 26,94	33,60 ± 17,99	60,86 ± 89,57
Dialyse	4 (21%)	0	4 (67 %)
Exitus	2 (11%)	0	2 (33%)
<i>Todesursachen:</i>			
Multiorganversagen	2 (11%)	0	2 (33%)

¹ Differenz aus maximalem und präoperativem Serumkreatinin

SAP: systolischer arterieller Blutdruck [mmHg]

MAP: mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]

HZV: Herzzeitvolumen [l/min]

PVR: Pulmonalwiderstand [dyn*s*cm⁻⁵]

Tabelle 5

Zeitpunkt der maximalen Laborwerte

postoperative Messung	α -GST gesamt n = 19	S.-Kreatinin gesamt n = 19	α -GST SNF n = 13	S.-Kreatinin SNF n = 13	α -GST ANV n = 6	S.-Kreatinin ANV n = 6
3 h	8	1	6	1	2	0
12 h	2	3	0	3	2	0
1. POT	3	2	2	1	1	1
2. POT	1	5	1	4	0	1
3. POT	3	4	3	3	0	1
4. POT	0	1	0	1	0	0
5. POT	1	1	0	0	1	1
6. POT	1	2	1	0	0	2

h: Stunden

POT: Postoperativer Tag

8.3 Einverständniserklärung

Einverständniserklärung zur Studienteilnahme

Die Rolle von a- und p-GST im Urin bei der Vorhersage des Nierenversagens

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Bei herzchirurgischen Eingriffen unter der Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine kann es zu einer verminderten Durchblutung der Organe und nachfolgend unter anderem zu einer Nierenschädigung kommen.

Es wurden zwei neue Eiweiße entdeckt, welche in hoher Konzentration in den Nierenzellen vorkommen und bei einer Schädigung des Nierengewebes in den Urin abgegeben werden.

In dieser Studie wird untersucht,

- ob die Eiweiße für das Feststellen einer Nierenschädigung geeignet sind,
- ob man mit Hilfe der Eiweiße eine Nierenschädigung schneller als mit den bekannten Laborwerten nachweisen kann,
- an welcher Stelle die Niere geschädigt ist, was bis jetzt durch die bekannten Laborwerte
- nicht möglich war.

Bei einer Zuverlässigkeit der neuen Eiweiße würden das Verhindern oder die Heilungschancen einer Nierenschädigung erheblich verbessert.

Wie werden die Messungen gemacht ?

Für die Studie müssen von Ihnen Urinproben abgenommen werden. Vor und nach der Operation wird Ihr Urin auf der jeweiligen Station gesammelt und aus dieser Menge eine Probe zur Untersuchung entnommen. Ausgewertet wird Ihre Probe dann mit speziellen Meßverfahren.

Ihre persönlichen Daten wie Name, Adresse, usw. ist nur dem Studienteam bekannt. Ihre Urinproben erhalten für die Studie Nummern, aus denen keine Information über Ihre Identität zu entnehmen ist.

Bei weiteren Fragen wenden Sie sich bitte an das Studienteam oder an das Pflegepersonal.

.....
Datum

.....
Unterschrift der Patientin/des Patienten
oder des Betreuers

.....
Unterschrift des Arztes

8.4 Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. H.H. Scheld, Leiter der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster , und dessen Mitarbeitern für die nette Aufnahme im ärztlichen Team, welche eine schnelle und unkomplizierte Durchführung dieser Studie ermöglichte. Zudem bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. med. R. Soeparwata und Herrn Dr. med. A. Hoffmeier für die außerordentliche Betreuung dieser Studie. Ein weiterer Dank geht an die Firma Biotrin International Limited aus Irland und an Herrn Prof. Dr. med. R. Schaefer, OA der Klinik und Poliklinik der Medizinischen Klinik D der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster für die Mithilfe der Bestimmungen der jeweiligen Urinproteine.

8.5 *Curriculum vitae*

Persönliche Daten

Name: Tobias Hoge
geboren am: 08. Mai 1973
in: Georgsmarienhütte
Konfession: katholisch
Familienstand: ledig
Kinder: 5 -jährige Tochter

Schulbildung

1979 – 1983 Grundschule Bissendorf
1983 – 1985 Orientierungsstufe Innenstadt Osnabrück
1985 – 1992 Ratsgymnasium Osnabrück
Abschluß: Abitur *Leistungskurse Latein, Mathematik*

Ersatzdienst

05/ 1991- 05/ 1999 Katastrophenschutz des Landkreises Osnabrück
bei der Freiwilligen Feuerwehr Bissendorf

Hochschulausbildung

1992 – 1993 Diplom-Mathematik an der Universität Osnabrück
1993 – 1995 Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
16. Mai 2000 Ärztliche Prüfung

Praktische Erfahrung

- 03/ 1996 Famulatur, Innere Medizin, St. Raphael-Krankenhaus Ostercappeln
- 03/ 1997 Famulatur, Chirurgie, Klinik und Poliklinik für Thorax,- Herz- und Gefäßchirurgie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
- 03/ 1999 Famulatur, Allgemeinmedizin, Praxis Dr. Kleine-Wortmann in Münster
- 08/ 1998 Famulatur, Pädiatrie und Allergologie, Praxis Frau Loseck-Hehmann in Münster
- 07/ 1994 – 02/1996 regelmäßige Tätigkeit im Pflegedienst, Innere Medizin, Orthopädie, Chirurgie, Franziskus Hospital Harderberg
- seit 03/ 1996 regelmäßige Tätigkeit im Pflegedienst, Internistische Intensivstation der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
- 04/ 1999 – 08/ 1999 1. Terial des Praktischen Jahres, Innere Medizin
Clemenshospital Münster
- 08/ 1999 – 11/ 1999 2. Terial des Praktischen Jahres, Chirurgie,
Clemenshospital Münster
- 11/ 1999 – 02/ 2000 3. Terial des Praktischen Jahres, Anästhesiologie
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
- 07/ 2000 – 01/ 2002 Arzt im Praktikum
Klinikum Ibbenbüren gGmbH, Medizinische Klinik,
Chefarzt Prof. Dr. med. M. Ritter
- 15.01.2002 Approbation
- Seit 01/ 2002 Assistenzarzt
Klinikum Ibbenbüren gGmbH, Medizinische Klinik,
Chefarzt Prof. Dr. med. M. Ritter

Sonstige Erfahrungen

- Seit 1996 Tätigkeit als Dozent, Kurs Gesundheitsberater,
Volkshochschule Georgsmarienhütte / Osnabrück

Ibbenbüren, den 14. März 2002

8.6 Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, daß ich meine Dissertation

Die Rolle von alpha- und pi-GST im Urin bei der Vorhersage des Nierenversagens in der perioperativen Phase bei Herztransplantationen

In der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
des Universitätsklinikum Münster
unter Anleitung von
OA PD Dr. med. Soeparwata

1. selbst angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Ibbenbüren, den 14. März 2002

Tobias Hoge

Poststrasse 45b

49477 Ibbenbüren

- Unterschrift -