

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. P. Fornara)

**Diagnostik und Therapie der Komplikationen nach  
Nierentransplantation anhand klinischer, laborchemischer  
und immunologischer Parameter**

**Habilitation**

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. habil.

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dr. med. Amir Hamza  
geboren am 14. August 1960 in Bagdad (Irak)

Gutachter:

- 1.
- 2.
- 3.

## Referat und bibliographische Beschreibung

Die Organtransplantation hat sich in den letzten Jahrzehnten als Spezialdisziplin etabliert, die in vielen Ländern zum sicheren Standard der medizinischen Versorgung gehört. Speziell die Nierentransplantation, die weltweit am häufigsten durchgeführte Organverpflanzung weist die höchste Erfolgsquote aller Organübertragungen auf. Dennoch sind nicht alle Probleme gelöst.

Zielstellung der Arbeit ist es, Informationen über die Entwicklung der Diagnostik und Therapie der häufigsten Komplikationen nach einer Nierentransplantation zu erhalten. Trotz der stürmischen Entwicklung der Transplantationsmedizin – nicht zuletzt vor dem Hintergrund des Einsatzes neuer Immunsuppressiva und der Optimierung operativer Techniken – bleibt die akute Abstoßungskrise (Rejektion) nach einer Nierentransplantation die häufigste Frühkomplikation, so dass deren frühzeitige Diagnostik und auch Therapie für die Prognose der Transplantatnieren von entscheidender Bedeutung ist. Es werden neue nicht invasive Methoden der Rejektionsdiagnostik bei der Nierentransplantation anhand eigener Daten vorgestellt. Die Untersuchung verschiedener Urinproteine und Interleukine im Urin und im Serum des Empfängers ermöglichen neue diagnostische Informationen zur Frühdiagnostik der Rejektion mit der Zielstellung, die invasive Transplantatbiopsie ersetzen zu können. Eine weitere häufige Komplikation nach Nierentransplantation ist die Entstehung von Lymphozelen. Nicht selten verursachen Lymphozelen beginnende lokale Infektionen, Harntransportstörung etc., so dass die frühzeitige Erkennung von Lymphozelen, z. B. noch im asymptomatischen Stadium, von weit reichender Bedeutung ist. Es wird ein Stufenprogramm zur Diagnostik und auch Therapie vorgestellt, was auch im Bezug auf die Therapie die neuen Möglichkeiten der laparoskopischen Techniken zur operativen Therapie einschließt. Es hat sich gezeigt, dass die nicht invasiven diagnostischen Möglichkeiten frühzeitige und darüber hinaus auch differenzialdiagnostische Details vermittelt, die für die klinische Praxis auch für die Zukunft von großem Wert ist.

Amir, Hamza: Diagnostik und Therapie der Komplikationen nach Nierentransplantation anhand klinischer, laborchemischer und immunologischer Parameter. Halle, Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie / Nierentransplantationszentrum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 50 Seiten, 2007

# Inhaltsverzeichnis

<b>REFERAT UND BIBLIOGRAPHISCHE BESCHREIBUNG.....</b>	<b>II</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS.....</b>	<b>III</b>
<b>VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN.....</b>	<b>IV</b>
1. VORBEMERKUNGEN ZUR ENTWICKLUNG DER NIERENTRANSPLANTATION.....	1
2. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG.....	10
3. DIAGNOSTIK UND THERAPIE DER AKUTEN REJEKTION.....	12
4. DIAGNOSTIK UND THERAPIE DER LYMPHOZELENBILDUNG NACH NIERENTRANSPLANTATION.....	19
5. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	27
6. LITERATUR.....	30
1	
7. THESEN.....	43
8. TABELLARISCHER LEBENS LAUF.....	45
9. ANLAGE	

## Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.:	Abbildung
AV-Fistel:	Arteriell-venöse Fistel
CAN:	Chronic Allograft Nephropathy
CADI:	Chronic Allograft Dysfunction - Index
CRP:	c-reaktives Protein
IL:	Interleukin
ILMA:	Immunoluminometrischer Assay
LPS:	Lebendspende
MMF:	Mycophenolat-Mofetil
MRT:	Magnet-Resonanz-Tomograph
NLPS:	Nierenlebendspende

# **1. Vorbemerkungen und Geschichte der Nierentransplantation**

Die Ergebnisse der vorliegenden Habilitationsschrift basieren auf Untersuchungen, die im Nierentransplantationszentrum Halle an der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Univ.-Prof. Dr. P. Fornara) durchgeführt wurden.

Ohne die großzügige Förderung durch den Direktor der Klinik, Herrn Univ.-Prof. Dr. Paolo Fornara, wären die durchgeführten Untersuchungen nicht möglich gewesen. Sie trugen maßgeblich dazu bei, dass ein etabliertes Konzept entwickelt wurde, mit dem die Diagnostik und Therapie möglicher Komplikationen nach Nierentransplantation verbessert werden könne.

Im Mittelpunkt der Forschungsarbeiten stehen die Evaluierung laborchemischer und immunologischer Parameter, die häufigsten Komplikationen nach Nierentransplantationen und nicht zuletzt die frühzeitige Erkennung und Behandlung der akuten Rejektion.

Es werden im Wesentlichen 8 international publizierte Arbeiten zu dieser Thematik als wesentlicher Bestandteil der kumulativen Habilitationsschrift vorgestellt.

Um die Historie der Nierentransplantation darzustellen, wird die weltweite Entwicklung ebenso wie die deutsche und speziell die hallesche Geschichte der Nierentransplantation einleitend kurz umrissen.

Die häufigsten Komplikationen nach Nierentransplantationen sind die akute Rejektion und die postoperativ auftretende Lymphozelenbildung. Die Schwerpunkte der Arbeit sind die Diagnostik und Therapie der akuten Rejektion und der Lymphozelenbildung nach Nierentransplantation. Es wird bewusst darauf verzichtet, Grundlagen und Diskussionen zu den einzelnen Ergebnissen noch einmal detailliert darzustellen, dazu sei auf die entsprechenden Publikationen im Anhang verwiesen. Bei der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse lediglich kurz zitiert. Besonderer Wert wird hingegen auf die entscheidenden Aussagen gelegt.

Der jahrhundertalte Traum der Menschen, ein schwer erkranktes Organ durch ein gesundes Organ ersetzen zu können, bietet für viele Menschen die Chance, weiterzuleben und zukünftig ein Leben höherer Qualität führen zu können. Schon viele Jahrhunderte vor Christi Geburt haben chinesische Ärzte über das Prinzip der

Organtransplantation nachgedacht. Es ist kein Zufall, dass gerade die Schutzpatrone der Medizin, Cosmas und Damian, die erste Transplantation durchführten. (Es handelte sich, wie in der Legende berichtet, dabei um ein Bein eines Toten schwarzer Hautfarbe. Über den Erfolg der Operation ist jedoch nichts berichtet, siehe Abb. 1). Die eigentliche Entwicklung der Organtransplantation begann zum Anfang des 20. Jahrhunderts. Der österreichische Chirurg Ullmann führte erste Nierentransplantationen bei Hunden und Ziegen durch. Die Entwicklung der Gefäßchirurgie durch den Nobelpreisträger Carrel führte zur Nierentransplantation bei Menschen [15].

J. E. Murray und J. H. Harrison haben schließlich erst 1954 in Boston / USA die erste erfolgreiche Nierentransplantation an eineiigen Zwillingen durchgeführt. Aufgrund der raschen Entwicklung der Transplantationsmedizin ist heute die Nierentransplantation eine bewährte und standardisierte Behandlungsmöglichkeit, die den Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz medizinisch, sozial und psychisch ein neues besseres Leben ermöglicht [1, 36].



Abbildung 1 (Transplantation durch Cosmas und Damian)

1962 / 1963 wurde Azathioprin zur immunsuppressiven Behandlung eingeführt. Dieses Medikament erlaubte in Kombination mit Kortikosteroiden eine Ausweitung der Transplantationsaktivität. Den entscheidenden Durchbruch erbrachte aber erst die Entwicklung von Cyclosporin A, dessen immunsuppressives Potenzial ca. 1970 erstmals mitgeteilt und in ersten klinischen Studien 1978 eingesetzt wurde.

Tabelle 1

### Eckpunkte der Nierentransplantation

Eckpunkte der Nierentransplantation	
1888	Bericht über erste Hornhauttransplantation
1902	Erste Nierentransplantation im Tierexperiment (Ullmann, Wien, Österreich)
1933	Erste Nierentransplantation von einem verstorbenen Spender (Vorony, Khersov, USSR)
1952	Nierentransplantation von einem Lebendspender (Prof. Hamburger, Paris, Frankreich)
1954	Nierentransplantation eineiiger Zwillinge (J. Murray, Boston, USA)
1960	Immunsuppressive Therapie mit Imurek
1975	Erste erfolgreiche Nierentransplantation in Halle / Saale (Rockstroh)
1983	Sandimmun vom Bundesgesundheitsamt zugelassen
1992	Erste Lebendtransplantation im Nierentransplantationszentrum Halle

Die Phase der Etablierung der Nierentransplantation im klinischen Alltag wurde ab diesem Zeitpunkt durch die Entwicklung der Nierenersatztherapie als therapeutischer Standard in der Versorgungsmedizin abgelöst. In Deutschland führten Wilhelm Brosig und Reinhold Nagel die erste Nierentransplantation durch. Leider verstarb die 21-jährige Empfängerin infolge einer Nierenruptur (akute nicht zu beherrschende Ruptur?). Im Februar 1967 starteten Lars Röhl und Manfred Ziegler in der Heidelberger Urologie ein Nierentransplantationsprogramm, welches bis Mitte 1975 in Deutschland führend war.

Von besonderer Bedeutung für die Urologie ist auch die Entwicklung der Nierentransplantation im Osten Deutschlands. In den zwanziger Jahren des vorigen Jahrhunderts etablierte sich ein nephrologisch-urologischer Arbeitskreis, der schnell an Bedeutung zunahm und weit über die Grenzen Deutschlands hinaus bekannt war. Er ging in die Geschichte als „Hallesche Schule“ ein. Die Therapie der terminalen Niereninsuffizienz durch den Nierenersatz zum integrativen Bestandteil des Fachgebietes in Halle zu machen, geht auf den Ordinarius für Urologie in Halle, Heinz Rockstroh zurück.

Bereits 1959 wurde in Halle (Saale) zum ersten Mal eine künstliche Niere, die so genannte „Möller-Niere“ zur Behandlung des akuten Nierenversagens eingesetzt. In der Folgezeit etablierte sich an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg ein Nierenzentrum und Richter / Kaden brachten die erste DDR-eigene Entwicklung eines Dialysegerätes, die so genannte „Aue-Niere“ zum Einsatz [K4]

Im April 1966 konnte Heinz Rockstroh in Halle (Saale) die erste Nierentransplantation in der DDR durchführen. Es handelte sich um eine Lebendspende einer Mutter für ihren Sohn. Weitere Transplantationen, aber vor allem Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Organkonservierung, wurden in Halle erfolgreich auf den Weg gebracht.

Im November 1974 wurde das Nierentransplantationszentrum an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg gegründet. Nach der Berufung von Bernd Langkopf zum Direktor unserer Klinik (1981) wurde das Nierentransplantationszentrum weiter ausgebaut.

1991 übernahm J. Schabel, zunächst kommissarisch, später berufen auf den Lehrstuhl für Urologie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, die Leitung der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie, in das das Nierentransplantationszentrum integriert ist. Seit Mai 2000 leitet Univ.-Prof. Dr. Paolo Fornara die Klinik und das Nierentransplantationzentrum [K4].

Die Nutzung laparoskopischer Operationstechniken in der Transplantation gewann zunehmend unter seinem maßgeblichen Einfluss an Bedeutung. Ziel dieser minimalinvasiven Techniken ist es, die Reaktion des Organes auf ein Operationstrauma so weit wie möglich zu begrenzen und die systemischen Reaktionen zu reduzieren. Fornara et al. konnten in mehreren experimentellen und klinischen Studien nachweisen, dass die laparoskopischen Techniken im Vergleich zu den chirurgisch offenen Eingriffen mit einem geringeren Trauma zur Reduktion der systemischen Stressantwort führt [51].

Die Lübecker Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die Intensität der Akut-Phasenreaktion mit dem chirurgischen Zugang korreliert. Serumkonzentrationen von Zytokinen, wie z. B. Interleukin 1, Interleukin 6, Interleukin 10, Serotonin und CRP (C-reaktives Protein) waren bei laparoskopisch operierten Patienten signifikant niedriger im Vergleich zu offen chirurgisch behandelten Patienten [52].

Die dabei weniger ausgeprägte Postaggressionsphase laparoskopisch operierter Patienten führt damit generell zu einem günstigen postoperativen Verlauf mit schnellerer Rekonvaleszenz und Wiederaufnahme der körperlichen Aktivität bei den urologischen Patienten. Diese wichtige Erkenntnis war Ausgangspunkt zur Anwendung der Laparoskopie auch in der Transplantationsmedizin [17, 51, 52].

Die laparoskopischen Techniken wurde in der Therapie verschiedener Krankheitsbilder nach Nierentransplantation erfolgreich eingesetzt, wie z. B. zur laparoskopischen Lymphozelenmarsupialisation, der laparoskopische Binephrektomie der eigenen Nieren bei terminaler Niereninsuffizienz und nicht beherrschbarer Hypertonie sowie auch bei onkologischen Erkrankungen im Urogenitaltrakt (Nierentumoren) vor und nach Nierentransplantationen.

Die ersten erfolgreichen Transplantationen im Zusammenhang mit der laparoskopischen Lebend-Organspende begannen mit der Nierenlebenspende.

Seit dieser Zeit bestand auch der Wunsch Lebendspenden nicht nur zwischen unmittelbaren Verwandten, sondern auch zwischen Ehepaaren und einander nahe stehenden Personen durchzuführen.

Die Lebendnierenspende bei der Nierentransplantation gewinnt gegenwärtig in den mitteleuropäischen Ländern, insbesondere auch in der Bundesrepublik Deutschland an zunehmender Bedeutung.

Das Transplantationsgesetz der Bundesrepublik Deutschland (1997) definiert die juristischen, rechtlichen und menschlichen Grundlagen für die Lebendspende, aber auch die Voraussetzungen und Einschränkungen [11]. Die Gründe für den Anstieg der Lebendspende in Deutschland und den mitteleuropäischen Ländern sind:

- Rückgang der Anzahl der Leichennierenspende und der daraus entstehende zunehmende Organmangel.
- Die ansteigenden Wartezeiten der dialysepflichtigen Patienten auf eine Niere (derzeit in Deutschland durchschnittlich 5 Jahre Wartezeit!).
- Die zunehmende Bereitschaft der Bevölkerung, dem Partner mit einer Lebendspende zu helfen.

Wenn man die Entwicklung der Nierenlebendspende in Deutschland zwischen 1991 und 2006 anhand der prozentualen Anteile der Nierenlebendspende zur postmortalen Nierentransplantation vergleicht, stellt man fest, dass eine Zunahme von 2,6 % auf 16,3 % im Jahr 2001 und 23,2 % im Jahr 2006 besteht (siehe Diagramm 1).

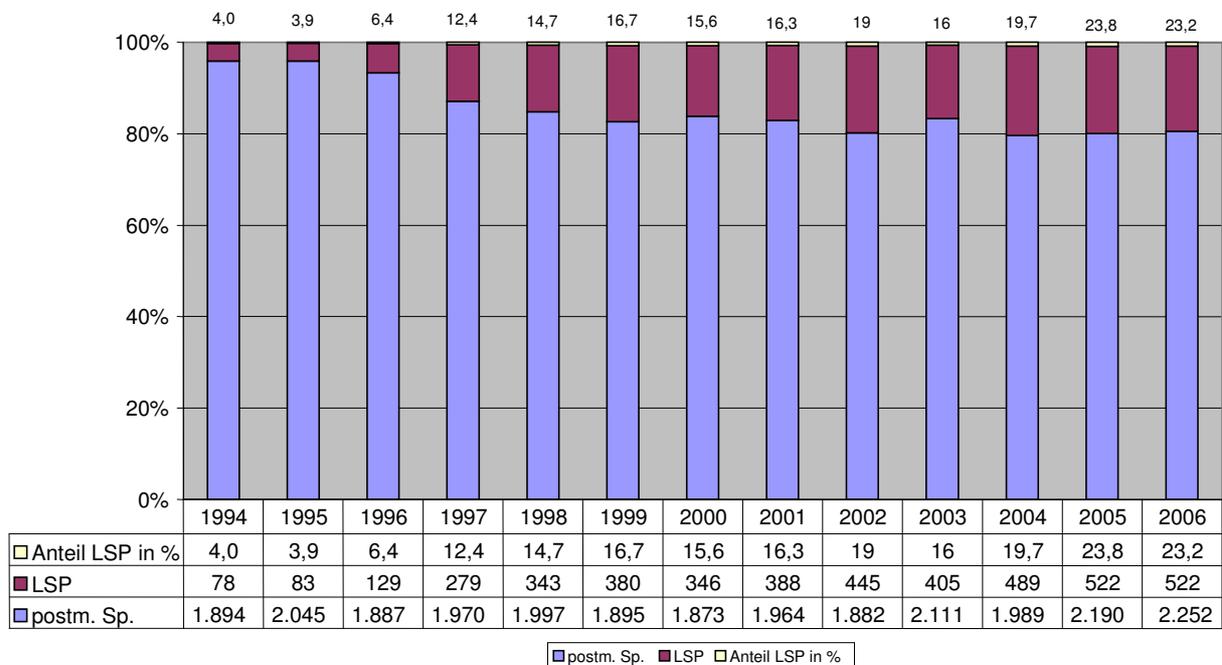


Diagramm 1 (Übersicht Nierenlebendspende in Deutschland 01.01.1991 – 31.12.2006)

Die Collaborative Transplant Study (CTS) konnte anhand einer großen Anzahl von nierentransplantierten Patienten zeigen, dass die 5-Jahres-Überlebensrate der Lebendnierentransplantation um 10 % höher ist als die postmortale Nierentransplantation (siehe Abbildung 2) [38].

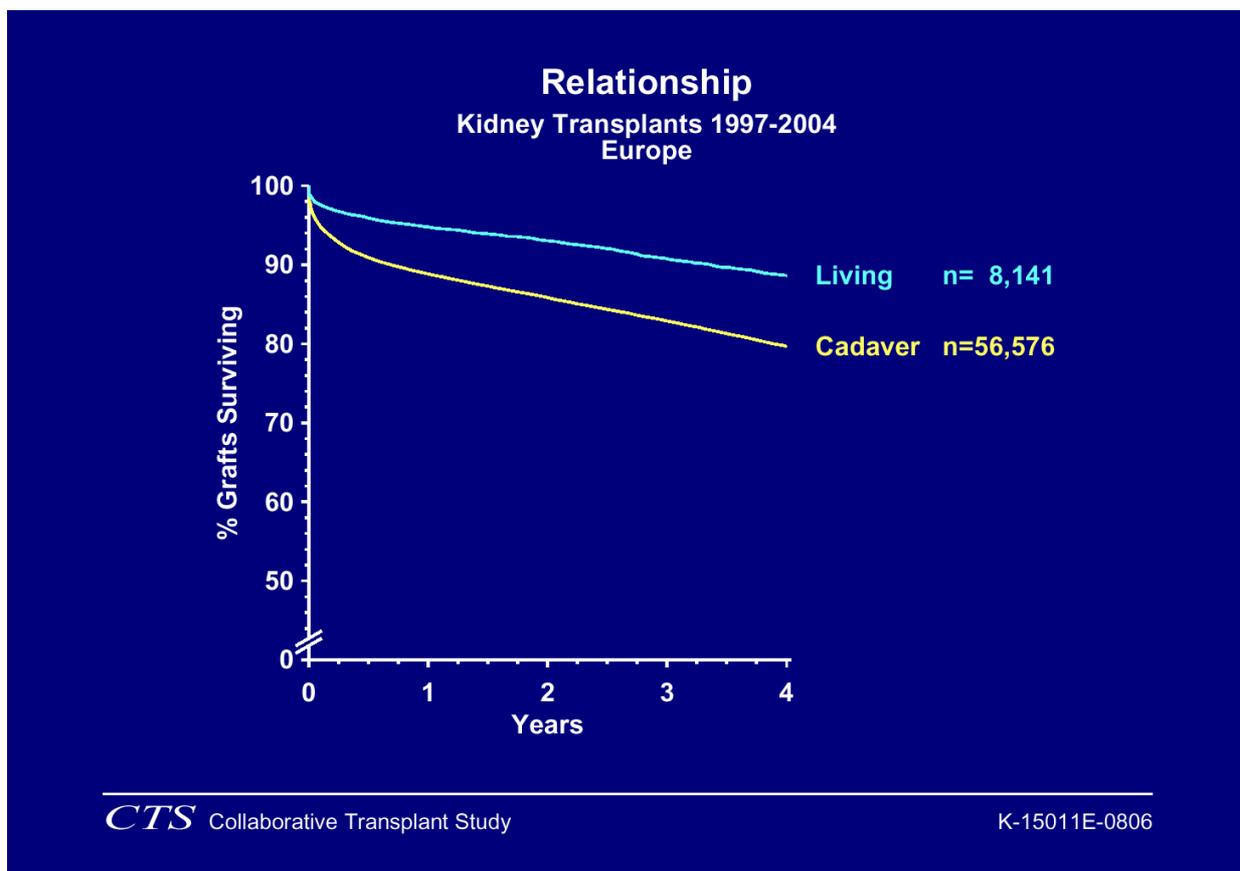


Abbildung 2 (5-Jahres Überlebensrate der Nierenlebenspenden und postmortalen Nierenspenden)

Darüber hinaus belegen Studien anderer Länder (wie z. B. der Schweiz), dass die Lebendspende bessere Ergebnisse sowohl zwischen Blutverwandten als auch zwischen Nicht-Blutverwandten zeigt.

Die Vorteile der Lebendnierenspende gegenüber der Leichennierenspende beruhen auf folgenden Faktoren:

- Verkürzte Wartezeit / verkürzte Dialysedauer.
- Verkürzte kalte Ischämiezeit.
- Verbesserte Organqualität durch planbare Organentnahme und Transplantation. Optimale Zeitplanung der Nierentransplantation.
- Planbare Immunsuppression peri- und postoperativ.

Im Jahre 1996 erfolgte die erste laparoskopische Donornephrektomie [17, 52]. 1998 erfolgte erstmalig die handassistierten laparoskopischen Donornephrektomie, was eindeutig mit einer Verkürzung der warmen Ischämiezeit einherging [21, 40, 55].

Seit dem 15.12.2004 wurden in Halle (Saale) unter Leitung von Herrn Univ.-Prof. Dr. Paolo Fornara 24 laparoskopische handassistierte Donornephrektomien durchgeführt. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit den Operationszeiten und den warmen Ischämiezeiten bei der offenen Donornephrektomie.

Die stationäre Verweildauer der Spender konnte auf 5 – 7 Tage verkürzt werden. Die Nierenfunktions- und akuten Phasenparameter zeigten einen Anstieg unter bzw. nach dem operativen Eingriff. Die meisten Patienten erreichten bereits am 3.- 4. postoperativen Tag bezüglich der Laborparameter die präoperativen Ausgangswerte. In der Zusammenschau mit den klinischen Daten bestätigt sich die minimale Invasivität der laparoskopischen Donornephrektomie.

Spendenbereite Lebendnierenspende können wegen eines positiven Cross-Matches ihre Niere nicht spenden, dies bedeutet meist das „Aus“ für die Nierenlebenspende. In Anlehnung an amerikanische und japanische Untersuchungen wurde als Ausweichmöglichkeit, in Zusammenarbeit mit den Kollegen des Institutes für Immunologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Seliger) unserer Fakultät, die Möglichkeit eine Änderung der Crossmatch-Reaktion bei primär positiven Befund zu erzielen, angewandt.

Wir verabreichten dem potentiellen Empfänger präoperativ über 4 Wochen Immunsuppressiva (MMF) und wiederholten die Cross-Match-Testung, die dann ein negatives Ergebnis erbrachte. Nach dreimaliger negativer Cross-Match-Testung führten wir die Lebenspende durch.

Die Empfängerin hat gegenwärtig ein funktionierendes Nierentransplantat mit einem Creatininwert von 109  $\mu\text{mol/l}$ . Dieser neue Weg ist immunologisch riskant und auch aus immunologischer Sicht nicht unumstritten. Leider existieren noch keine Langzeitdaten über die Funktion der Nieren bei den Empfängern.

Um in einer solchen Situation trotzdem eine positive Lösung für Spender und Empfänger zu finden, wird in einigen Ländern die so genannte Über-Kreuz-Spende (Cross over) durchgeführt. Dabei spendet der Ehepartner des einen Ehepaares eine Niere an den Empfänger eines anderen Ehepaares und umgekehrt.

Diese Art der Nierentransplantation findet z. B. in der Schweiz und in den Niederlanden bereits seit einiger Zeit Anwendung, ist aber in Deutschland gegenwärtig gesetzlich nicht zulässig. Eine so genannte Ringtauschtransplantation, wie sie in verschiedenen Ländern seit längerer Zeit durchgeführt wird, sollte auch in Deutschland zwischen den Zentren angestrebt werden.

Hierbei werden alle interessierten Cross over –Paare registriert und auf einander abgestimmt. In der Schweiz werden seit 1993 diese Transplantationen erfolgreich realisiert [55]. Als Folge des höheren Anteils der Nierenlebendspender in anderen Ländern, wie z. B. Norwegen und USA, beträgt dort die durchschnittliche Wartezeit auf ein Spenderorgan weniger als ein Jahr. In Deutschland wird die durchschnittliche Wartezeit derzeit mit 5 – 7 Jahren angegeben. Aus diesem Grunde erfolgte eine ausführliche Umfrage zur Akzeptanz potentieller Über-Kreuz-Nierentransplantation (Cross over) in Deutschland. Die Ergebnisse zeigten ein steigendes Interesse und die Bereitschaft der meisten Transplantationzentren zur Durchführung dieser Cross over-Transplantationen, wenn die gesetzlichen und juristischen Voraussetzungen im Rahmen eines Transplantationsgesetzes dies ermöglichen würden [A1, A3, A4, A5].

## 2. Einleitung und Zielsetzung

Zur Therapie der chronischen Niereninsuffizienz kommt der allogenen Nierentransplantation eine herausragende Bedeutung zu. Anders als bei der Dialyse wird neben der verloren gegangenen Ausscheidung und Entgiftung nicht zuletzt auch die endokrine Funktion der Niere ersetzt. Die wichtigsten Erkrankungen, die eine Nierenersatztherapie erforderlich machen sind die Glomerulonephritis, die Pyelonephritis, die diabetische Nephropathie, angeborene Zystennieren und die hypertensive Nephrosklerose [26].

Die prozentuale Wichtung der verschiedenen Ursachen für das terminale Nierenversagen, fällt in den vielen aus der internationalen Literatur bekannten Studien sehr unterschiedlich aus. Die allogene Nierentransplantation ist die Therapie der Wahl für die terminale Niereninsuffizienz. Bei der derzeit angewendeten Immunsuppression liegt die Transplantatüberlebensrate in Europa bei 85 % - 90 % im ersten Jahr und bei 65 % nach fünf Jahren nach Nierentransplantation [2, 25].

Neben den chirurgischen Komplikationen nach Nierentransplantation (Gefäßanastomosen-Blutung, Lymphozelenbildung, Gefäßverschlüsse wie z. B. Thrombosen und Embolien usw.) stellt die akute Rejektionen die häufigste Komplikation im ersten Jahr nach einer Nierentransplantation dar und kann im Einzelfall bis zum Transplantatverlust führen.

Ca. 25 % aller Nierentransplantatempfänger haben eine akute Rejektion während der ersten 4 Wochen und ca. 50 % während der ersten 6 Monate nach Nierentransplantation. Die Collaborative Transplant Study (CTS) zeigte bei Patienten ohne akute Rejektion eine Jahrestransplantatüberlebensrate von 95 %, während sich bei Patienten mit rezidivierenden akuten Rejektionen eine reduzierte 1-Jahres-Transplantatüberlebensrate von ca. 70 % fand [38]. Die Prognose einer Nierentransplantation ist von verschiedenen Faktoren abhängig.

An erster Stelle stehen das zeitliche Auftreten und die Häufigkeit der akuten Rejektion, d. h. je schneller eine Rejektion nach Nierentransplantation auftritt, desto schlechter ist die Prognose für das Organ. Aus diesem Grund ist die Früherkennung einer akuten Rejektion und die erfolgreiche Therapie von zentraler Bedeutung [1, 2, 32].

Ziel ist es, die Diagnostik der akuten Rejektion durch eine Nierentransplantatbiopsie als invasive Methode verbunden mit Komplikationen für die Patienten durch minimalinvasive, laborchemische und immunologische diagnostische Maßnahmen zu ersetzen. Außerdem steht das Monitoring nach Nierentransplantation, begleitet durch ein ausgewiesenes Forschungslabor und die frühzeitige Erkennung von Abstoßung, aber auch die optimale Steuerung der Immunsuppressiva im Vordergrund der Forschungen. Die Optimierung und Weiterentwicklung der Operationstechniken zur Nierentransplantation (Nahttechniken, Implantationstechniken) führte zu einer deutlichen Reduzierung chirurgischer Komplikationen nach Nierentransplantation. Jedoch stellt die Lymphozelenbildung in der Inzidenz zwischen 2,2 – 8,2 % nach wie vor ein Problem dar [6, 9, 10].

Die Pathogenese der Lymphozelen nach chirurgischen Eingriffen wird als mögliche Folge der Lymphgefäßdissektion diskutiert. Noch immer besteht Unklarheit darüber, ob eine exzessive Lymphgefäßdissektion bei dem Empfänger oder die Transplantatniere selbst die Ursache für die Lymphozele ist [9, 10]. Außerdem wurden in den letzten Jahren anhand der Ergebnisse der multizentrischer Studien in den USA und in Europa die Rolle bestimmter Immunsuppressiva bei der Entstehung von Lymphozelen diskutiert. Es zeigte sich z. B., dass die Patienten, die nach einer Nierentransplantation das Immunsuppressivum Serolimus erhalten haben, eine höhere Inzidenz an Lymphozelen entwickelten [33, 57].

Grundsätzlich werden nur symptomatische Lymphozelen therapiert. Ziel ist die Etablierung eines modernen Konzeptes zur Diagnostik und Therapie symptomatischen Lymphozelen anhand laborchemischer und klinischer Parameter. So wurden in diesem Zusammenhang die Interleukin 8-Konzentration in Lymphozelenflüssigkeit asymptomatischer Lymphozelen bestimmt, um eine prognostische Aussage zu einer möglichen Infektion der Lymphozele treffen zu können.

### **3. Diagnostik und Therapie der akuten Rejektion nach Nierentransplantation**

Es wird grundsätzlich zwischen einer hyperakuten, akuten und chronischen Transplantatabstoßung differenziert.

Eine hyperakute Rejektion, die sich wenige Stunden nach Transplantation durch präformierte zytotoxische Antikörper oder einer Blutgruppeninkompatibilität manifestiert, wird heute durch eine entsprechende Cross-Match-Untersuchung vermieden.

Der akuten Rejektion liegen meist humorale Mechanismen zu Grunde, hierbei kommt es binnen weniger Tage zu einer Boosterung niedrig-titriger HLA-Antikörper oder zu einer de-novo-Bildung von Non-HLA-Antikörpern gegen allo-spezifische Endothelzell-Antigene [46, 53].

Innerhalb der ersten drei Monate verlieren ca. 5 % der Transplantatempfänger die Transplantatniere, ausgelöst durch eine akute Abstoßungsreaktion, dabei ist in den ersten 4 Wochen das Risiko besonders hoch [1, 34,58]. Bei der akuten Abstoßung wird zwischen zellulären und humoralen Effektmechanismen differenziert, die sich prinzipiell gegen die HLA-Antigene des Spenders richten.

Histologisch wird primär zwischen einer tubulo-interstitiellen und einer vaskulären Abstoßung unterschieden. Während letztere über entzündliche Veränderung der Gefäßendothelien zu einer Gefäßobstruktion bis hin zu einer Organschädigung führen, ist erstere durch eine fokal-betonte interstitielle Infiltration mit Lymphozyten aber auch mit Makrophagen charakterisiert [42]. Typisch ist hierbei die so genannte Tubulitis – eine Invasion der Tubulusepithelverbände durch Lymphozyten, die wesentlich zu einer degenerativen Organschädigung beiträgt. Werden durch abgelaufene Abstoßungsreaktionen meist irreversible Veränderungen wie eine interstitielle Fibrose, Tubulusathrophie und Intimaverdickungen induziert, liegt eine chronischen Rejektion (chronic allograft nephropathy – CAN) vor.

Sie stellt das bisher nur teilweise gelöste Problem der Transplantationsmedizin dar, weil die zur Unterdrückung einer Abstoßungsreaktion eingesetzten Medikamente hier kaum eine definitive Wirkung zeigen [45, 541]. Für die Rejektionsdiagnostik gilt bisher die perkutane Stanzbiopsie mit anschließender histologischer Untersuchung des Transplantatgewebes als Goldstandard.

Sie ermöglicht die Beurteilung des Schweregrades einer akuten tubulo-interstitiellen Rejektion und ebenso die sichere Diagnose einer vaskulären Abstoßung, vorausgesetzt, dass das gewonnene Material ein größeres Blutgefäß enthält [3, 8, 37, 59].

Die Nierenbiopsie ist jedoch ein invasiver Eingriff mit nicht zu vernachlässigenden Risiken, die von leicht zu beherrschenden Blutungen bis hin zum Organverlust reichen. Die Transplantatbiopsie lässt sich nicht beliebig oft wiederholen und ist somit nur bedingt zur Verlaufskontrolle des Transplantatzustandes geeignet. Außerdem ermöglicht die histologische Untersuchung eines Biopsiezylinders nur die Beurteilung eines umschriebenen Bereiches.

Prozesse mit diffuser Ausbreitung, wie z. B. die Abstoßungsreaktion, können aber auch fokal verstärkt auftreten. Durch diese lokal unterschiedlich starke Ausprägung der Abstoßungsvorgänge ergibt sich daher nicht immer ein repräsentatives Bild der komplex ablaufenden Pathomechanismen. Zur histologischen Unterteilung der akuten und chronischen Abstoßungen in jeweils 3 Schweregrade mit klinischer Relevanz, wurde 1991 die „Banff-Klassifikation“ entwickelt [3, 8].

Ein weiteres Einteilungsschema wurde 1991 von ISONIEN entwickelt [33]. Es bezieht sich wie der Chronic Allograft Dysfunction-Index (CADI) nur auf die chronischen histologischen Veränderungen. 1995 ist die Banff-Klassifikation durch den CADI ergänzt und somit verbessert worden. 1997 wurde die derzeit aktuelle Banff-Klassifikation durch zahlreiche klinische Studien und eine umfangreiche Datenanalyse bestätigt [37].

Trotz der Verbesserung und Entwicklung der histologischen Aufarbeitung und der Anwendung neuer Anfärbungstechniken wie auch histochemischer Methoden zur Optimierung der ultraschallgestützten Biopsietechniken zeigten große Studien von Fricke et al. und Steinhoff et al. [43] eine große Diskrepanz zwischen den klinischen, laborchemischen und den histologischen Befunden.

Davon ausgehend wurden seit 1995 neue Strategien etabliert, die zur Besserung des laborchemischen und immunologischen Monitorings der akuten Rejektion nach Nierentransplantation beitragen. Die Komplikationsrate nach Transplantationsbiopsie wie auch die psychologische Belastung der Patienten durch die invasive Methode (Biopsie) sowie die mitunter eingeschränkte Aussage der Transplantatbiopsie war Anlass, andere, neue Methoden zur Früherkennung der akuten Rejektion,

insbesondere laborchemische und immunologische Tests zu entwickeln, um in nicht wenigen Fällen die Transplantatbiopsie zu ersetzen [16, 20, 22, 35]. So war es eine Herausforderung, die Diagnostik der akuten Rejektion mit neuen Tests zu sichern. Die funktionellen, wie auch die immunologischen Diagnostikmöglichkeiten stehen der morphologischen Befunderhebung als weitere Säule des differenzierten diagnostischen Vorgehens zur Verfügung.

Untersuchungsmethoden zur Früherkennung einer akuten Rejektion:

- Klinische Untersuchung einschließlich farbcodierter Dopplersonographie.
- Laborchemische Parameter.
- Nierentransplantatbiopsie.

Die Routine-Untersuchungsparameter wie z. B. das Serum-Creatinin und der Serum-Harnstoff, haben sich längst als Indikatoren zur Beurteilung der Nierenfunktion bewährt. Ergänzend dazu erfolgen Bestimmungen des C-reativen Proteins im Urin zum Verlauf.

Das C-reaktive Protein (CRP) wurde erstmals 1930 von Tillet und Francis beschrieben. Im Rahmen ihrer experimentellen Arbeiten über serologische Reaktionen mit Pneumokokken-Extrakten, isolierten sie eine nicht-typenspezifische Substanz aus Pneumokokken, die sie als Fraktion C bezeichneten. Dabei handelte es sich um das C-Polysaccharid der Zellwand von *Streptokokkus pneumonia* [5, 11]. 10 Jahre später charakterisierten Avery und Mitarbeiter diese C-reaktive Substanz als ein Protein, das in Anwesenheit von Kalziumionen in der Lage ist, sich an ein C-Polysaccharid zu binden, so dass es als C-reaktives Protein benannt wurde. Die Autoren prägten den Begriff „akute Phase“ für das akute Stadium der infektiösen Krankheiten, in dem diese Substanz im Serum nachweisbar ist. Als CRP-Syntheseort wurde von HURLIMANN et al. (1966) die Leber identifiziert. Später konnte diese Funktion den Hepatozyten zugeordnet werden [8, 11, 19].

Die Erfassung des CRP im Serum ermöglicht zwar die Erkennung einer Komplikation, ist jedoch nicht spezifisch für eine Rejektion und eignet sich daher nicht als alleiniger Parameter zur Verlaufskontrolle.

Der Nachweis von CRP im Urin (ILMA) ist ein wichtiges Kriterium zur Erkennung einer Abstoßungskrise. Die Herkunft des CRP im Urin im Rahmen der akuten Transplantatabstoßung ist nach wie vor unklar. Erst deutlich pathologisch erhöhte CRP-Spiegel führen im Sinne einer Überlauf-Proteinurie zu einer diskreten CRP-Ausscheidung im Urin, wohingegen bei akuten Abstoßungskrisen auch bei normalen CRP-Konzentrationen eine CRP-Ausscheidung mit dem Urin auftreten kann.

Das im Serum zirkulierende CRP mit einem Molekulargewicht von ca. 120 kD wird kaum glomerulär filtriert, so dass für das eliminierte CRP bei dem entzündlichen Prozess der Transplantatabstoßung eine andere Herkunft vermutet werden muss. Auf Grund dieser Beobachtung stellt sich die Frage, ob im Zusammenhang mit einer akuten Rejektion in der Niere selbst eine CRP-Synthese stattfinden kann. Die Produktion eines akuten Phaseproteines am Ort der Entzündung selbst, wurde bislang nur ungenügend untersucht.

Diese Hypothese widerspricht dem Dogma, dass die Leber der alleinige Synthesort von CRP ist. Als möglicher Synthesort von extrahepatischen CRP kommen während der Abstoßung einwandernde Mono- und Lymphozyten, vor allem die epithelialen Nierentubuluszellen in Frage – die Zellarten, die unmittelbar am Abstoßungsprozess beteiligt sind [12, 43, 56].

Der Verdacht auf eine Rejektion wird erst anhand klinischer Parameter, wie z. B. dem Rückgang der Diurese, Anstieg der Retentionsparameter, Schmerzen im Transplantatbereich und nicht zuletzt unspezifischer Unterbauchbeschwerden festgestellt. Die Überwachung der Patienten erfolgte nach einem festgelegten Schema, das sich nach langer Erfahrung im Nierentransplantationzentrum Halle bewährt hat. Neben der Bestimmung der laborchemischen Parameter und Durchführung der regelmäßigen Ultraschall-Doppleruntersuchungen, werden seit 1996 im Speziallabor des Nierentransplantationszentrums an der Urologischen Universitätsklinik und Poliklinik Halle-Wittenberg, die Urinproteine (z. B. CRP im Urin, Alpha II- und Beta II-Mikroglobuline) in regelmäßigen Abständen untersucht.

Bei 58 transplantierten Patienten wurde zwischen 2003 und 04/2006 auf Grund des Verdachtes auf eine akute Rejektion eine Transplantatbiopsie durchgeführt. Dabei handelte es sich um 31 Frauen (53 %) und 27 Männer (47 %). Das Durchschnittsalter lag bei 47,9 Jahren. Bei 25 Patienten wurde die erste Nierentransplantation durchgeführt, bei 12 Patienten wurde bereits die Zweittransplantation durchgeführt sowie bei 1 Patienten die 3. Transplantation.

Nach einer sonographisch gestützten Transplantatbiopsie wurde bei 4 Patienten ein perirenales Hämatom als Komplikation festgestellt. Bei 2 dieser Patienten führte dies zu einer operativen Revision mit Hämatomausräumung. Eine passagere Makrohämaturie nach Biopsie wurde bei 10 Patienten diagnostiziert, bei 2 Patienten entstanden zwei AV-Fisteln im Transplantatparenchym im unteren Polbereich, was dopplersonographisch diagnostiziert wurde. Nur bei 40 (68 %) von 58 Patienten mit dem Verdacht auf eine akute Rejektion nach Nierentransplantation wurde die akute Rejektion histologisch gesichert.

Die eigenen Ergebnisse zeigen, dass bei 21 Patienten (52,5 %) die Diagnose „akute Rejektion“ nur durch den Anstieg des CRP im Urin bei negativer Transplantatbiopsie erfolgte. Bei 9 Patienten (22,5 %) wurde die Abstoßungsreaktion durch eine Transplantatbiopsie, ohne Anstieg des CRP im Urin erkannt. Bei den weiteren 9 Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung beide Parameter (Biopsieergebnis und CRP) gleichzeitig positiv. Bei 9 Patienten (22,5 %) waren die Befunde (Biopsie- und CRP-Befund) unauffällig. Trotzdem war klinisch eine akute Rejektion eindeutig und nach erfolgter medikamentöser Rejektionstherapie ließ sich eine objektive Besserung der Nierenfunktion feststellen.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Beurteilung des CRP im Urin bei ca. 75 % der Fälle eine hilfreiche Aussage zur Früherkennung der akuten Rejektion liefert. Die Ergebnisse bestätigen die Mitteilungen von Steinhoff und Fricke [43]. In der Publikation von Steinhoff et al. [44] wird klar, welche Bedeutung dem Urin-CRP bei der Diagnose der akuten Rejektion zukommt. Sie konnten bei 67 akuten interstitiellen und 13 akut-vaskulären Abstoßungen in 78 Fällen das CRP im Urin nachgewiesen, nur bei 2 Rejektionen war dies nicht der Fall. Lasmar et al.[28] untersuchten 44 Patienten von denen 14 eine histologisch gesicherte Rejektion aufwiesen. Bei 30 Patienten wurde eine Rejektion klinisch und laborchemisch diagnostiziert. Alle 44 Patienten wurden über 3 – 5 Tage mit Methylprednisolon erfolgreich behandelt. Laborchemisch richteten sie sich dabei nach dem Serum-Plasma-Creatinin, das Werte von mehr als 20 % über dem Differenzbereich auswies.

Im Verlauf fand sich zwei Jahre später kein erhöhtes Risiko für einen Transplantatverlust, Tod oder Infektion in der Gruppe der Patienten ohne histologisch gesicherter Rejektion.

Die Ausscheidung von CRP im Rahmen einer akuten Transplantatabstoßungsreaktion bei nicht gleichermaßen erhöhtem CRP-Serumspiegel war Anlass zu weiteren Untersuchungen. Weitere immunologische wirksame Moleküle werden offensichtlich im Rahmen eines Rejektionsgeschehens in den Nierenzellen gebildet und vermehrt ausgeschieden.

So finden sich bei der akuten Nierentransplantatabstoßung erhöhte Interleukin 6-Serumspiegel, wobei das vermehrt mit dem Urin ausgeschiedene Interleukin eine vorrangige Rolle spielt. Es ist bekannt, dass Zytokine lokal in der Niere durch Tubuluszellen und durch in das Transplantat einwandernde Monozyten und Makrophagen synthetisiert werden. Die Untersuchungen von Vandebroecke, Nakahara und Mitarbeitern unterstützen die Vermutung, dass die CRP-Synthese durch humane Nierenzellen bei inflammatorischen Ereignissen auftritt [39, 53].

Dies wird entweder durch Zytokinstimulation ausgelöst oder bei einer akuten Transplantatabstoßung induziert. Das extrahepatische renale CRP ist vermutlich an der lokalen Immunantwort beteiligt. Hierfür sprechen auch nicht wenige internationale Publikationen, die über eine extrahepatische CRP-Synthese in arteriosklerotischen Plaques berichten. Das im Rahmen einer akuten Nierentransplantatabstoßung lokal reduzierte CRP konnte, wie die Autoren mitteilen, das Transplantat vor einem Funktionsverlust und Nekrose schützen, die durch die immunologische Rejektion verursacht werden [30, 50, 60]. Ziel der immunsuppressiven Therapien nach Nierentransplantation ist, die Abstoßungsreaktion zu unterdrücken und dennoch dabei die immunologische Reaktivität des Empfängerorgans gegenüber Infektionserregern weitgehend zu erhalten.

Da das Risiko von Abstoßungsreaktionen während der gesamten Überlebenszeit eines Transplantates droht, ist bis heute eine lebenslange immunsuppressive Immuntherapie unumgänglich. Bei einer Infektion kann die immunsuppressive Therapie zwar modifiziert bzw. die Dosierung reduziert werden, um den transplantierten Patienten eine ausreichende immunologische Kompetenz während des Infektes zu ermöglichen, gleichwohl darf sie nie komplett abgesetzt werden [49]. Bei der immunsuppressiven Therapie werden eine initiale Induktion, eine Erhaltungs- und eine Abstoßungstherapie unterschieden.

Diese richten sich nach der Art des Transplantates und dem jeweiligen immunsuppressiven Protokoll des Transplantationszentrums. Grundsätzlich erfolgt nach einer Nierentransplantation eine hoch dosierte initiale Induktionstherapie in Abhängigkeit von folgenden wesentlichen, die Therapie beeinflussenden Faktoren:

- Alter und Qualität des Organs.
- Immunologische Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger (HLA-Match).
- Existenz und Anzahl der aktuellen bzw. historischen Antikörper (Präsensibilisierung) [18, 24, 27, 49].

Bezug nehmend auf diese Faktoren erhalten die Patienten entweder Dual- oder Tripletherapie zur immunsuppressiven Therapie. Diese Therapiemodifikationen bestehen aus Tacrolimus (Prograf) oder Cyclosporin A (Sandimmun opt.), MMF (CellCept) und Methylprednisolon. Bei Nachweis aktueller oder historischer Antikörper des Empfängers werden monoklonale oder polyklonale Antikörper verabreicht. Die Rejektionstherapie wird zunächst mit Methylprednisolon-Abstoßtherapie (500 mg/Tag) für 5 Tage durchgeführt.

Im Laufe dieser Therapie wird die Entscheidung zur Anwendung von polyklonalen Antikörpern getroffen. Ein laborchemisches und immunologisches Monitoring des Patienten erfolgt nach einem festgelegten Schema.

#### **4. Diagnostik und Therapie der Lymphozelenbildung nach Nierentransplantation**

Komplikationen, die nach einer Nierentransplantation auftreten können, lassen sich in Komplikationen der frühen postoperativen Phase und in Komplikationen, die längere Zeit nach Transplantation entstehen unterscheiden. Darüber hinaus werden technische Komplikationen und Komplikationen differenziert, die im Zusammenhang mit der Einnahme der immunsuppressiven Medikamente stehen. Die Nierentransplantation erfolgt grundsätzlich entsprechend einer standardisierten Operationstechnik:

Nach extraperitonealer Eröffnung der kontralateralen Fossa iliaca und Darstellung der Vasa iliaca externa unter Vermeidung einer extensiven Lymphgefäßdissektion erfolgt die End-zu-Seit Anastomose der Vena renalis der Transplantatniere mit der Vena iliaca externa sowie die End-zu-Seit Anastomose der Arteria renalis der Transplantatniere mit der Arteria iliaca externa des Empfängers. Nach Fertigstellung der Gefäß-Anastomose und Prüfung auf Suffizienz, erfolgt die Freigabe des Blutstromes und die Beurteilung der Qualität der Durchblutung der Transplantatniere anhand der Gleichmäßigkeit der Durchblutung und des Organ-Turgors.

Die Transplantatniere wird in der Fossa iliaca platziert und es schließt sich die extravasikale Ureterozystoneostomie nach Kürzung des Ureters auf entsprechende Länge an. Häufig wird eine Ureterschiene (DJ-Katheter) eingelegt, die 4 – 6 Wochen nach der Transplantation zystoskopisch entfernt wird. Die Harnblase wird für 7 Tage durch einen transurethral eingelegten Harnröhren-Dauerkatheter entlastet. Während der Harnblasenkatheter einliegt, erfolgt eine Antibiotikaprophylaxe. Urologisch-chirurgische Komplikationen treten häufig in den ersten 4 Wochen nach Nierentransplantation auf [9, 10]:

- Harntransportstörungen: 2 – 10 %.
- Stenosen und Thrombosen der Nierentransplantatgefäße: 0,5 – 2 %.
- Urinfistel: 1 – 3 %.
- Transplantatruptur 0,5 – 1 %.
- Lymphozelen 0,6 – 18 %.

Durch die Optimierung der Operationstechnik, insbesondere durch den Einsatz besseren Gefäßnahtmaterials und die Technik der OP-Technik der Ureter-Implantation in die Harnblase sowie auch durch die Verbesserung der antibiotischen und antiviralen Prophylaxe konnte eine Reduzierung und Minimierung der chirurgisch bedingten Komplikationen erreicht werden.

Mitteilungen aus dem internationalen Schrifttum zeigen allerdings die höhere Inzidenz der Lymphozelenbildung. Unter einer Lymphozele ist die Ansammlung von Lymphflüssigkeit in der Umgebung der Transplantatnieren zu verstehen. Diese Lymphflüssigkeit stammt aus Lymphgefäßen, die bei der Präparation der großen Beckengefäße des Empfängers durchtrennt werden. Sie besitzen eine Pseudomembran um das Transplantat, meist im unteren medialen Bereich. Die Pathogenese der Lymphozelen nach chirurgischen Eingriffen wird als Folge der Lymphgefäßdissektion diskutiert [6, 9, 10].

Noch immer besteht Unklarheit darüber, ob eine exzessive Lymphgefäßdissektion bei dem Empfänger oder die Transplantatnieren selbst die Ursache der Lymphozelenbildung ist [10]. Außerdem wurde in den letzten Jahren anhand der Ergebnisse multizentrischer Studien aus den USA und in Europa die Rolle bestimmter Immunsuppressiva bei der Entstehung von Lymphozelen diskutiert [29].

Es wird mitgeteilt, dass Patienten, die nach einer Transplantation das Medikament Serolimus erhielten, eine höhere Inzidenz an Lymphozelen aufwiesen im Vergleich zu anderen Patienten. Die meisten Lymphozelen nach einer Nierentransplantation bleiben symptomlos und verursachen keine Beschwerden. Der Zeitpunkt der Entstehung der Lymphozele ist sehr unterschiedlich und wahrscheinlich von mehreren Faktoren abhängig.

Die Symptome sind auch von der Größe und Lage der Lymphozele bestimmt. Eine symptomatische Lymphozele liegt bei folgenden Kriterien vor [7, 23]:

- Zunahme der Lymphozelengröße.
- Auftreten von Beschwerden (z. B. Druckgefühl im Bereich des Transplantates, verbunden mit Druckschmerzen).
- Kompression der benachbarten Organe und Auftreten von Harnabflussbehinderung (Harnstauung, Verdrängung der Harnblase).
- Infektion der Lymphozelenflüssigkeit.

Wenn eine oder mehrere dieser Komplikationen festgestellt werden, muss eine systematische Diagnostik und anschließend die Therapie unverzüglich eingeleitet werden.

Die Diagnostik der Lymphozele nach Nierentransplantation umfasst die klinische Untersuchung des Patienten, den Einsatz bildgebenden Verfahren (z. B. Sonographie) und die laborchemische Analyse der Lymphozelenflüssigkeit bezüglich Elektrolyte und Creatinin- sowie auch Harnstoffkonzentration. Zum Ausschluss einer Harnblasenleckage wird ein Zystogramm durchgeführt. Zur genaueren Lokalisation der Lymphozele erfolgt eine MRT-Untersuchung, wenn der dringende Verdacht auf ein zusätzliches Hämatom besteht. Die Lymphozele kann am leichtesten in der bildgebenden Diagnostik durch eine Ultraschalluntersuchung nachgewiesen werden.

Die Angaben zur Häufigkeit des Auftretens von perirenenalen Lymphozelen nach allogener Nierentransplantation sind in der Literatur sehr unterschiedlich und werden mit 2,1 – 17,5 % angegeben (siehe auch Tabelle 1) [14, 31].

Dreikorn et al. sowie Conrad et al. [9, 10] konnten anhand umfangreicher Untersuchungen die Lymphozelenbildung nach Nierentransplantation zeigen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2

### Häufigkeit der Lymphozelenbildung nach Nierentransplantation

Autor	Jahr	n	Lymphozele
Brockis et al.	1978	156	6 (3,8 %)
Dreikorn et al.	1982	437	36 (8,2%)
Burgos et al.	1988	199	7 (3,5 %)
Conrad et al.	1994	539	12 (2,2 %)
Reek et al.	1997	301	52 (17,3 %)
Hamza et al.	2006	689	47 (6,8 %)

Die differenten Inzidenz-Angaben der operativen Eingriffe zur Sanierung der Lymphozelen beruht auf den unterschiedlichen Therapieansätzen zur Behandlung. Im eigenen Krankengut betrug sie 2,2 %. Ursächlich dafür ist, dass sich die Lymphozelen mit einem minimal-invasiven Eingriff mittels perkutanen Drainage und einer lokalen Sklerosierungstherapie gut behandeln ließen.

Die Arbeitsgruppe um Tasar (2005) [47] konnte zeigen, dass die Ethanol-Sklerosierung einer Lymphozele durch einen perkutanen Katheter eine invasive, effiziente und darüber hinaus einfache Methode ist, auch eine große Lymphozele mit einem Fassungsvermögen > 1.000 ml stellt dabei keine Kontraindikation zur perkutanen Drainage und einer Sklerosierungstherapie dar.

Die eigenen Ergebnisse bestätigen diese Aussage. Bei kleineren Lymphozelen konnte die Arbeitsgruppe um Reek (1997) [41] zeigen, dass eine einmalige Punktion auch eine weitere Therapieoption zur Lymphozele sein kann. So wurden so 15 von 24 Lymphozelen durch die alleinige perkutane Drainage erfolgreich behandelt und der Lymphfluss sistierte spontan.

Von der Arbeitsgruppe um Bischof (1999) [4] wurde das Therapieschema von 63 symptomatischen Lymphozelen nach Nierentransplantation mitgeteilt: 44 % der Lymphozelen hatten einen Einfluss auf die renale Funktion, 29 % zeigten eine Harntransportstörung und 6 % wiesen eine primäre Infektion auf.

Es wurden 20 der 63 Lymphozelen (32 %) primär offen chirurgisch versorgt und 8 (13 %) mit laparoskopischer Marsupialisation. In der Mehrzahl der Fälle wurden jedoch die symptomatischen Lymphozelen primär perkutan drainiert, so konnte diese Arbeitsgruppe zeigen, dass die perkutane Drainage einer Lymphozele sehr effizient ist, nur in 14 Fälle (30 %) musste auf Grund eines Rezidives einer weitere Therapie erfolgen. So wurden 2 Fälle erneut die Lymphozelen perkutan abgeleitet und bei 12 Fällen machte sich eine offene bzw. laparoskopische Intervention erforderlich. Die häufigste Komplikation für die Entstehung einer Lymphozele wird auf verschiedene Faktoren zurückgeführt:

- Sekretion aus den Lymphgefäßen des Transplantates [23].
- Erneute Transplantation (Zweit-, Dritt-, Viertransplantation) [24].
- Akute Rejektion [25].
- Einfluss medikamentöser Therapie [26, 27].

Die Sekretion aus den Empfängergefäßen der begleitenden Lymphbahnen ist ein häufig unterschätzter Faktor für die Entstehung von Lymphozelen. Eine gute Vorbeugung zur Vermeidung von Lymphozelen ist die Begrenzung der Präparation auf ein vertretbares Mindestmaß. So sollte gleichfalls auf eine sorgfältige Unterbindung der Lymphbahnen im Nierenhilusbereich geachtet werden [7, 10].

Die Wichtung dieser einzelnen Faktoren über die Ethnologie und Pathophysiologie zur Entstehung der Lymphozele ist in der Literatur nach wie vor kontrovers. Die Analyse der eigenen Daten zeigt keine Referenz für das Auftreten von Lymphozelen hinsichtlich des Alters, des Geschlechtes, der Grunderkrankung, der Dialysedauer des Spenderalters, der Rejektion, ggf. einer Mehrfachtransplantationen oder des Spenderalters.

Die häufigste Lokalisation der Lymphozele fand sich im eigenen Patientenkollektiv am unteren Transplantatpol (14 von 32) sowie am oberen Nierenpol (9 von 32). Die Häufigkeiten und auch die Lokalisation der Lymphozele konnten in der Mehrzahl der Literaturangaben bestätigt werden. Auf Grund beschriebener gleichhäufiger Verteilung der Lymphozelen sollte auch zur Therapie der Lymphozele ein therapeutischer Stufenplan beachtet werden (siehe Abbildung 3).

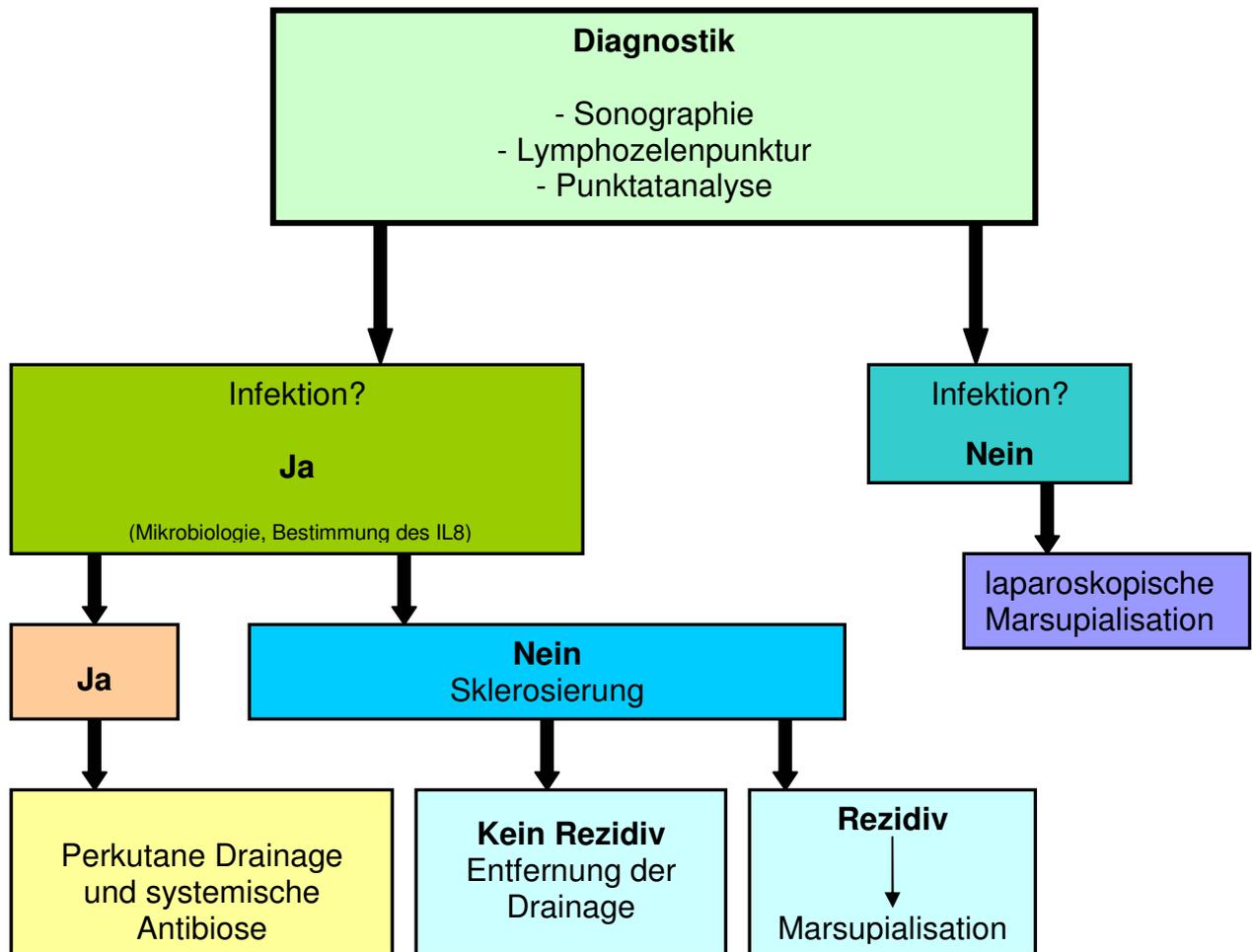


Abbildung 3 (Stufenplan der Diagnostik und Therapie der symptomatischen Lymphozelen nach Nierentransplantation)

In Auswertung der Ergebnisse vieler unterschiedlicher Studienzentren und der eigenen Daten ist die primäre perkutane Drainage der Lymphozele die Therapie der ersten Wahl. Sie stellt ein minimal-invasives Vorgehen dar, sollte jedoch einer engmaschigen Kontrolle unterliegen.

Diese Maßnahme allein führt in der Mehrzahl der Fälle zu einem definitiven Sistieren der Lymphorrhöe, so kann durch eine zusätzliche Sklerosierung (Ethanol) eine Heilung herbeigeführt werden. Zur Durchführung der Sklerosierung bieten sich Fibrinkleber, lokal applizierte Tetra-Zykline (Antibiotika) [Eigene Ergebnisse, A4 4, 23] oder der Einsatz von Ethanol an.

Eine Verklebung der Lymphozelenwand wird durch eine begrenzt sterile Entzündungsreaktion hervorgerufen.

Es ist dabei streng darauf zu achten, um eine lokale Abszessbildung zu vermeiden, dass die Lymphflüssigkeit steril bleibt. Auf Grund der lokal begrenzten Entzündungsreaktion durch die Sklerosierungssubstanzen empfiehlt sich eine ständige engmaschige sonographische Kontrolle des Transplantats. Bei Auftreten von Schmerzen nach der Erstapplikation von Sklerosierungssubstanzen sollte auf eine Fortführung der Sklerosierungstherapie verzichtet werden. Als letzten Schritt schließt sich nach diesem Therapieschema die operative Versorgung der Lymphozele an.

Sollte die alleinige Drainage nach einem Zeitraum von ca. 3 – 4 Wochen zu keiner erfolgreichen Behandlung geführt haben, ist die Indikation zur operativen Intervention gegeben. Bei einem länger bestehenden Lymphfluss ist die Marsupialisation anzustreben. Als letzte Therapieoption, schließlich auch zur Rezidivprophylaxe) bietet sich die Omentoplastie an [23]. Therapie der Wahl ist inzwischen die laparoskopische Marsupialisation. Sie hat die offene Marsupialisation ersetzt. In Abhängigkeit der topographischen Lage der Lymphozele zeigt die laparoskopische Fensterung die besten Erfolgsraten [52] (siehe Tabelle 3)

Tabelle 3

**Laparoskopische Lymphozelenfensterung nach Nierentransplantation  
Ergebnisse verschiedener Studien mit 5 oder mehr Patienten  
Vergleich mit operativen Techniken**

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>Patienten, n</b>	<b>Erfolgsrate, %</b>
Mc Cullogh	1991	1	100
Fahlenkamp	1991	10	100
Lange	1994	9	100
Ishitani	1994	5	100
Schilling	1995	5	100
Gruessner	1995	14	100
Oyen	1995	13	100
Gill	1995	12	100
Fornara	1997	9	100
Bischof	1998	8	100
<b>Gesamt</b>		<b>86</b>	<b>100</b>

Der laparoskopische Eingriff kann sowohl bei Erstoperierten als auch bei mehrfach voroperierten Patienten durchgeführt werden. Die Erfolgsrate der laparoskopischen Drainage ist bei der gekammerten Lymphozele wie auch bei der lateralen und posterior liegenden Lymphozele deutlich eingeschränkt - hier ist die offene Marsupialisation indiziert [13, 23, 52]

## 5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die Geschichte der Nierentransplantation zeigt verschiedene Entwicklungsphasen hinsichtlich der medizinischen, immunologischen und operativen Aspekte. Durch den nach wie vor bestehenden chronischen Organmangel der postmortalen Organspenden und der Zunahme der Anzahl der terminal-niereninsuffizienten Patienten, die auf eine Nierentransplantation warten, nimmt die Nierenlebendspende von Jahr zu Jahr an Bedeutung zu.

Die Einführung der Laparoskopie in der Urologie und insbesondere in der Transplantationsmedizin bringt große Vorteile für die Patienten. Die Nutzung der transperitonealen handassistierten laparoskopischen Donornephrektomie zeigt Anhand der Nierenfunktions- und akut Phasenparameter für die Spender postoperativ große Vorteile gegenüber der chirurgisch offenen Technik und bestätigt die minimale Invasivität der laparoskopischen Donornephrektomie.

Trotz Anstieges der Anzahl der Lebendspenden in Deutschland bleibt die Gesamtzahl der durchgeführten Nierentransplantationen im Vergleich zur Anzahl der terminal-niereninsuffizienten Patienten inakzeptabel. Das Transplantationsgesetz der Bundesrepublik Deutschland (1997) definiert die juristischen Grundlagen für die Nierentransplantation und Lebendspende, aber auch die Voraussetzungen und die Einschränkungen. Dieses Gesetz bedarf einer dringend erforderlichen juristischen und medizinischen Überarbeitung. Die durchgeführte bundesweite Umfrage über die Ring-Nierentransplantation (Cross-Over) erbrachte eindeutig den Hinweis für den Bedarf der Transplantationsmedizin, diese Thematik zu bearbeiten und juristische Rahmenbedingung für die Realisierung der Cross-Over-Transplantationen in Deutschland zu schaffen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Diagnostik der akuten Rejektion als häufigste Komplikation nach Nierentransplantation auf 3 Schwerpunkten beruht:

- Die klinische Untersuchung, Rückgang der Diurese, Schmerzen im Transplantatbereich und Erhöhung der Retentionsparameter.
- Laborchemische Untersuchung mit Bestimmung vom C-reaktiven Protein im Urin.
- Ultraschallgestützte Nierenbiopsie.

Die Sicherung der Diagnose der akuten Rejektion muss im Zusammenspiel und der Erfassung aller 3 Schwerpunkte erfolgen.

Es zeichnet sich ab, dass die Bestimmung des C-reaktiven Proteins im Urin eine zunehmende Bedeutung in der Diagnostik der akuten Rejektion nach Nierentransplantation erlangt. Die Bestimmung des CRP im Urin ist ein einfacher und darüber hinaus nicht-invasiver diagnostischer Parameter, der eine hohe Genauigkeit bei der Erkennung einer möglichen Rejektion nach Nierentransplantation bietet. So kann bei einer deutlichen Erhöhung des CRP im Urin mit der Korrelation der paraklinischen Parameter (Creatininanstieg, Diureserückgang, Ausschluss einer systemischen Infektion usw.) eine Rejektion sicher diagnostiziert und auf eine Transplantatpunktion ggf. verzichtet werden.

Die Bestimmung des CRP im Urin sollte daher routinemäßig bei der Funktionskontrolle der Transplantatnierenfunktion erfolgen.

Aufgrund der nicht zu unterschätzenden Komplikationsrate nach Transplantatbiopsie und der hohen psychischen Belastungen für die transplantierten Patienten ist die routinemäßige „Protokollbiopsie“ nicht sinnvoll und sollte in Zukunft nur bei ausgewählten unklaren Fällen zum Einsatz kommen.

Die internationale Forschung der Transplantationsmedizin orientiert sich zukünftig auf neue laborchemische und immunologisch nicht-invasive Parameter, die zur Früherkennung der akuten Rejektion dienen. Durch die Optimierung der Operationstechnik der Organtransplantation und die Verbesserung der Immunsuppression ist die Anzahl urologisch-chirurgischer Komplikationen bei der Nierentransplantation deutlich gesunken.

Die Entwicklung einer Lymphozele nach Nierentransplantation ist trotz Anwendung verschiedener Operationstechniken (Clips, Ligaturen) der Unterbindung der Lymphbahnen im kleinen Becken sowie auch im Bereich der Transplantatniere immer noch hoch. Nur die symptomatische Lymphozele bedarf einer aktiven Therapie.

Die Diagnostik und Therapie der Lymphozele sollte einem klar strukturiertem Stufenschema folgend realisiert werden, wobei die Behandlung der Lymphozele nach Nierentransplantation sollte mit minimal-invasiven Verfahren beginnen sollte, entsprechend dem Konzept: Lymphozelenpunktion und –ableitung, Sklerosierung und Marsupialisation (laparoskopisch bzw. offen). Die Auswertung der eigenen

Ergebnisse zeigte keinen Zusammenhang der Lymphozelenbildung mit dem Ausmaß der Präparation der Iliacalgefäße beim Transplantatempfänger oder den dabei verwendeten Materialien zur operativen Therapie.

Die Frage, ob die erforderliche Operation laparoskopisch oder offen chirurgisch durchgeführt werden sollte, ist von der topographischen Lage der Lymphozele abhängig. Nur in seltenen Fällen muss eine chirurgisch-offene Fensterung der Lymphozele erfolgen (z. B. wenn die Lymphozele kaudal zwischen Harnblase, Ureter und unteren Nierenpol liegt, oder es sich um ein Lymphozelen-Rezidiv handelt).

Eine Reduzierung der Gefäßpräparation beim Transplantatempfänger auf ein vertretbares Mindestmaß ist ebenso ratsam wie die sorgfältige Unterbindung der Lymphbahnen im Bereich des Nierenhilus bei der Präparation der Transplantatniere. Die Bestimmung der Interleukin 8-Konzentration in der Flüssigkeit der Lymphozele ist ein aussagefähiger Parameter für die Prognose der asymptomatischen Lymphozele hinsichtlich der Infektionsgefahr und der Bildung von Abszessen, was zukünftige umfangreichere Untersuchungen noch belegen müssen.

## 6. Literatur

### Eigene Artikel (Erstautor):

- A1**            **Hamza A.**, Rettkowski O., Osten B., Fornara P.  
Lebendspende für die Nierentransplantation  
Urol A 2003, 42: , 961 – 974
- A2**            **Hamza A.**, Loertzer H., Wicht A., Altermann W., Fornara P.  
Transduction of a Positive Crossmatch into a Negativ Crossmatch  
through Immunosuppressive Therapy  
Tx Med, 2005; 17 Jahrg., 13 - 18
- A3**            **A. Hamza**, H. Loertzer, A. Wicht, O. Rettkowski, E. Koch, P. Fornara  
Umfrage zur Überkreuznierentransplantation in Deutschland  
Urol A, 2006; 45
- A4**            **Hamza A.** Wicht A., Zacharias M., Fornara P.  
„Therapie der Lymphozelenbildung nach Nierentransplantation – Offene  
oder laparoskopische Operationstechnik?  
Tx Med, 2005; 17. Jahrg., 50 - 55
- A 5**            **A. Hamza**, A. Jurczok, O. Rettkowski, K. Fischer, P. Fornara  
Handassistierte transperitoneale laparoskopische Donornephrektomie  
Urol A 2006, 45: 1118 – 1126
- A6**            **A. Hamza**, L. Kielwagen, A. Wicht, H. Loertzer, O. Rettkowski,  
K. Fischer, P. Fornara  
Wertigkeit der Transplantatbiopsie im Vergleich zur laborchemischen  
Diagnostik der akuten Rejektion bei Z. n. Nierentransplantation  
Tx Med 2006, 18: 25 - 29

**A7**           **A. Hamza**, K. Fischer, E. Koch, A. Wicht, M. Zacharias, H. Loertzer,  
P. Fornara  
Diagnostics and Therapy of Lymphoceles after Kidney Transplantation  
Transpl Proc 2006; 38: 701 - 706

**A8**           **A. Hamza**, K. Fischer, H. Loertzer, P. Fornara  
Is the Determination of the Soluble Interleukin-2 Receptor after  
Application of Interleukin-2 Receptor Antibodies Still Appropriate for  
Immunological Monitoring after Renal Transplantation?  
Urol Internat 36, 2006

### **Eigene Artikel (Co-Autor):**

**K1**           Fischer K, **Hamza A**, Eismann R, Amoury M, Heynemann H, Fornara P:  
(2000) Interleukinbestimmungen zum Patientenmonitoring nach  
Nierentransplantation Transplantationsmedizin. 1900, Suppl: 126

**K2**           Fischer K, **Hamza A**, Eismann R, Amoury M, Heynemann H, Fornara P.  
Differential diagnostic use of interleukin patterns in patients being  
monitored after transplantation.  
Clin Chim Acta. 2001 Aug 1;310(1):71-80.

**K3**           Fischer K, **Hamza A**, Wicht A, Heynemann H, Fornara P:  
Die Wertigkeit der Bestimmung des löslichen Interleukin 2-Rezeptors in  
der Diagnostik von Virusinfektionen nach Nierentransplantation.  
Urol A 2001, Suppl. 1: V4.3

**K4**           Heynemann H., Wicht A., Loertzer H., **Hamza A.**, Wagner S., Jurczok  
A., Zacharias M., Wachsmuth C., Markau S., Rettkowski O., Osten B.,  
Fornara P.  
30 Jahre Nierentransplantationszentrum Halle  
Ärzteblatt Sachsen-Anhalt 2005; 16: 2

- K5** Loertzer H., **Hamza A.**, Schneider T., Fornara P.  
Hat das Old-for-Old-Programm einen Sinn? Erste Ergebnisse des  
Nierentransplantationszentrums der Martin-Luther-Universität Halle-  
Wittenberg
- K6** Loertzer H., **Hamza A.**, Wicht A., Rettkowski O., Fornara P.  
Artery Aneurysm After Kidney Transplantation Rule Complication  
Diagnosis and Therapy  
Am J Urol 2005, 3: 31 – 34
- K7** Loertzer H., Soukup J., **Hamza A.**, Wicht A., Rettkowski O., Koch E.,  
Fornara P.  
Use of Catheters with the AgION Antimicrobial System in Kidney  
Transplant Recipients to Reduce Infection Risk  
Transpl Proceeding 2006; 38: 707 – 710
- K8** Markau S., Rettkowski O., Heins S., **Hamza A.**, Osten B.  
Genetisch determinierte Thrombophilie marker und Transplantatfunktion  
bei Nierentransplantierten  
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2004; 33 (9): 484
- K9** Rettkowski O., Loertzer H., Wienke A., Wicht A., **Hamza A.**, Fornara P.  
Der prädiktive Wert eines eingeschränkten Ernährungszustandes für  
den Funktionsverlust von Transplantatnieren  
Urol A 2005, Suppl. 1
- K10** Wicht A., **Hamza A.**, Loertzer H., Dietl M., Heynemann H., Fornara P.  
Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms nach  
Nierentransplantation  
Urol A 2006; 45: 32 - 37
- K11** Zacharias M., **Hamza A.**, Doehn Ch., Fricke L., Jocham D., Fornara P.  
Transplantatfunktion nach laparoskopischen Eingriffen.  
Tx Med Suppl. 2001, 197

- K12** Zacharias M., **Hamza A.**, Doehn Ch., Fricke L., Jocham D., Fornara P.  
Langzeitergebnisse nach laparoskopischer bilateraler Nephrektomie  
Transplantationsmedizin Suppl. 2001, 200  
Urol A 2002, 1: 70

## **Fremdliteratur**

- 1.** Almond P. S., Matas A., Gillingham K., Dunn D. L., Payne W. D., Gores P., Gruessner R., Najarian J. S.  
Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients  
Transpl 1993; 55: 752 - 757
- 2.** Arns W., Webber M.  
Zusammenhang zwischen akuter und chronischer Abstoßungsreaktion  
In: Frei U., Kempnauer J., Ringe B., Sperschneider H.  
Langzeitüberleben nach Nierentransplantation sichern:  
Einflussfaktoren und Behandlungskonzepte  
Med Klinik 2002, Vol.97, 10: 609 - 613
- 3.** Belitsky P., Gupta R.  
Fine needle aspiration biopsy  
In: Burdick J. F., Racusen L. C., Solez K., Williams G. M. (eds)  
Kidney transplant rejection: Diagnosis and treatment  
2<sup>nd</sup> ed., Marcel Dekker, New York 1992, 419 - 436
- 4.** Bischof G., Rockenschaub S., Berlakovich G., Längle F., Mühlbacher F., Függer R., Steiniger R.  
Management of lymphoceles after kidney transplantation.  
Transpl Intern 1998; 11:277 - 280

5. Bray R. A., Samberg N. L., Gewurz H., Potempa L. A., Landay A. L.  
C-reactive protein antigenicity on the surface of human peripheral blood lymphocytes. Characterization of lymphocytes reactive with anti-neo-CRP  
J Immunol 1988; 140: 4271 – 4278
6. Brockis J. G., Hulbert J. C., Patel S. A., Golinger D., Hurst D., Saker B., Haywood E. F., House A. K., van Merwyk A.  
The diagnosis and treatment of lymphoceles associated with renal transplantation  
Br J Urol 1978; 50: 307 - 312
7. Burgos F. J., Teruel J. L., Mayayo T., Lovaco F., Berenguer A., Orte L., Tallada M., Ortuno J.  
Diagnosis and management of lymphoceles after renal transplantation  
Br J Urol 1988; 61: 289 - 293
8. Ciliberto G., Arcone R., Wagner E. F., R  ther U.  
Inducible and tissue-specific expression of human C-reactive protein in transgenic mice  
EMBO J 1987; 6: 4017 - 4022
9. Conrad S., Schneider A. W., Gonnermann D., Ganama A., Tenschert W., Huland H.  
Urologische Komplikationen nach Nierentransplantation  
Urol A 1994; 33: 392 – 400
10. Dreikorn K., Horsch R., R  bler W.  
Chirurgisch-urologische Komplikationen nach Nierentransplantation  
Urol A 1982, 21: 256 - 264

- 11.** Du Clos T. W.  
Function of C-reaktive protein  
Ann Med 2000; 32: 274 - 278
- 12.** Evéquo D., Rosman J., Reichenstein T., Garzoni D., Rohrer W., Thiel G.  
C-reaktives Protein und Früherfassung der  
Nierentransplantatabstoßung  
Schweizer Medizinisches Wochenschriften 1993; 123: 1837 - 1842
- 13.** Fahlenkamp D., Beer D., Schöneberger B., Lein M., Türk I., Loening S.  
A. Laparoscopic adrenalectomy  
Tech Urol 1996; 2: 48 - 53
- 14.** Fahlenkamp D., Schöneberger B., Türk I., Loening S. A.  
Erfahrungen in der laparoskopischen Lymphozelendrainage  
Urol A 1994; 33: 336 - 341
- 15.** First M. R.  
Transplantation in the nineties  
Transpl 1992; 53: 1-11
- 16.** Fobbe F., Schudrowitsch M., Dietzel K. J.  
Verlaufskontrolle von Nierentransplantaten mit der farbcodierten  
Duplexsonographie  
Fortschritt Röntgenstrahlen 1989; 150: 76
- 17.** Fornara P., Doehn C., Jocham D.  
Systemic response after laparoscopic and open nephrectomy: results  
from prospective controlled animal and clinical studies  
J Urol 1997; 151: 139

- 18.** Gonnermann D., Tenschert W., Cremaschi L.  
Diagnostik der Transplantatabstoßung  
Urol A 1994; 33: 383 - 387
- 19.** Harris K. R., Digard N. J., Lee H. A.  
Serum C-reactive Protein – A useful and economical marker of immune activation in renal transplantation  
Transpl 1996; 61: 1593 - 1600
- 20.** Höppner W., Zantvoort F. A., Lison A.-E., Dreikorn K.  
Automatische ultraschallgesteuerte Feinnadelbiopsie der Transplantatniere  
Urol A 1994; 33: 388 – 391
- 21.** Kim F. J., Ratner L. E., Kavoussi L. R.  
Renal transplantation: laparoscopic live donor nephrectomy  
Urol Clin North Am 2000; 27: 777
- 22.** Kiss D., Landmann J., Mihatsch M., Huser B., Brunner F. B., Thiel G.  
Risks and benefits of graft biopsy in renal transplantation under cyclosporin-A  
Clin Nephrol 1992; 38: 132 - 134
- 23.** Khauli R. B., Mosenthal A. C., Caushaj P. F.  
Treatment of lymphocele and lymphatic fistula following renal transplantation by laparoscopic peritoneal window  
J Urol 1992; 47: 1353 - 1355
- 24.** Kountz S. L., Rao T. K. S., Butt K. H. M.  
The efficacy of bolus doses of intravenous methyl-prednisolone (MPIV) in the treatment of acute renal allograft rejection  
Transpl Proc 1975; 7: 73

- 25.** Koyama H., Cecka J. M.  
Rejection episodes in Clinical transplants, 1992  
Edited by Terasaki, P.I., Cecka J. M., Los Angeles:  
UCLA Tissue Typing Laboratory 1993; 391 - 403
- 26.** Land W., Margreiter R.  
Organentnahme beim Lebendspender  
In: Land W. (Hrsg.)  
Transplantationschirurgie. Breitner-Chirurgische Operationslehre-  
Band XII,  
Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1996; 53
- 27.** Land W., Meßmer K.  
The impact of ischemia/re-perfusion injury on specific and non-specific,  
early and late chronic events after organ transplantation  
Transpl Rev 1996; 10: 108
- 28.** Lasmar EP, Lasmar MF, Giordano LFC, Lucas Jr. FR, Borges MJ.  
Progression of the Renal Graft: Treatment of Acute Rejection Based on  
a Biopsy Against a Presumptive Diagnosis.  
Transpl Proc 2005; 37: 2775 - 2776
- 29.** Lee V.W., Chapman J.R.  
Sirolimus: Its role of nephrology  
Nephrol 2005; 10: 6006 - 614
- 30.** Lew W., Oppenheim J. J., Matsushima K.  
Analysis of the suppression of al II-1 alpha and II-1 beta production in  
human peripheral mononuclear adherent cells by a glucocorticoid  
hormone  
J Immunol 1988; 140: 1895

- 31.** Loughlin K. R., Tilney N. L., Richie J. P.  
Urologic complications in 718 renal transplant patients  
Surgery 1984; 95: 297 - 302
- 32.** Matas A. J., Gillingham K. J., Payne W. D., Najarian J. S.  
The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival  
Transpl 1994; 57: 857 - 859
- 33.** Mehrabi A., Fonouni H., Kashfi A., Schmied B. M., Monrath Ch., Sadeghi M., Schemmer P., Encke J., Sauer P., Zeier M., Weitz J., Böhler M.W., Schmidt J.  
The role and value of sirolimus administration in kidney and liver transplantation  
Clin Transpl 2006; 20: (Suppl. 17) 30 - 43
- 34.** Monaco A. P., Burke Jr. J. F., Ferguson R. M., Halloran P. F., Kahan B. D., Light J. A., Matas A. J., Solez K.  
Current thinking on chronic renal allograft rejection: Issues, concerns, and recommendations from a 1997 roundtable discussion  
Am J Kidney Diseases 1999, 33 (1): 150 - 160
- 35.** Müller G. H., Greger B., Schareck W., Hopt U., Junger K., Bockhorn H.  
Nutzen und Risiken der perkutanen Transplantatbiopsie  
Nieren und Hochdruckkrankheiten 1986; 15: 89 - 92
- 36.** Murray J. E.  
Human organ transplantation: background and consequences  
Science 1992; 256: 141

- 37.** Nahas W. C., Mazzucchi E., Henrique A., Iranhez L. E., Saldanha L. B., Sabbaga E., Arap S.  
Percutaneous needle biopsy of the renal allograft using the automated needle system: evaluation of 87 procedures  
Journal of Urology 1993; 150: 313 - 315
- 38.** Opelz G. for the Collaborative Transplant Study  
Critical evaluation of the association of acute with chronic graft rejection  
In kidney and heart transplant recipients  
Transpl Proc 1997; 29: 73 - 76
- 39.** Raasveld M.H.M., Weening J.J., Kerst J.M., Surachno S., Ten Berge R.J.M.  
Local production of interleukin-6 during acute rejection in human renal allografts  
Nephrol Dial Transplant 1993; 8: 75 - 78
- 40.** Ratner L. E., Cisek L. J., Moore R. G. et al.  
Laparoscopic live donor nephrectomy  
Transpl 1995; 60: 1047
- 41.** Reek C., Tenschert W., Fernandez S., Meyer-Moldenauer W.-H., H. Hulan  
Investigation on the occurrence of lymphoceles after allogenic kidneytransplantation and therapy  
Urol A 1997; 36: 313 - 317
- 42.** Rush D., Somorjai R., Deslauriers R., Shaw A., Jeffrey J., Nickerson P.  
Subclinical rejection – a potential surrogate marker for chronic rejection  
– may be diagnosed by protocol biopsy or urine spectroscopy  
Ann. Transpl. 2000; 5 (2): 44 - 49

- 43.** Steinhoff J., Bühner U., Feddersen A., Wood W. G., Wiedemann G., Preuss R., Fricke L., Faerber P., Hoyer J., Sack K.  
Analysis of C-reactive protein in urine as an aid in the clinical diagnosis of disturbed renal transplant function  
Transpl Proc 1992; 24: 2735 - 2737
- 44.** Steinhoff J., Fricke L., Preuss R., Niederstadt C., Hoyer J., Sack K.  
Untersuchungen zur Korrelation von histologischen Nierenbefunden mit Akutphaseproteinen und Immunglobulin G im Harn bei Nierentransplantatstörungen  
Tx Med 1996; 8: 34 – 38
- 45.** Suthanthiran M., Morris R. E., Strom T. B.  
Immunosuppressants: cellular and molecular mechanisms of action  
Am J Kidney Disease 1996; 28: 159
- 46.** Szczech L. A., Feldmann H. I.  
Effect of anti-lymphocyte antibody induction therapy on renal allograft survival  
Transpl Proc 1999; 31: 9S – 11S
- 47.** Tasar M., Gulec B., Saglam M., Yavuz I., Bozlar U., Ugurel  
Posttransplant symptomatic lymphocele treatment with percutaneous drainage and ethanol sclerosis long-term follow up  
J Clinic Imaging; 29: 109
- 48.** Thalhammer C., Aschwanden M., Mayr M., Staub D., Jaeger K.A.  
Farbkodierte Duplexsonografie nach Nierentransplantation  
Ultraschall in der Medizin 2007; 28: 6
- 49.** Thiru S., Waldmann H. (eds.)  
Pathology and Immunology of transplantation and rejection  
Blackwell Science, Oxford 2001

- 50.** Tosato G., Miller J., Marti G., Pike S. E.  
Accessori function of interleukin-1 an interleukin-6: preferential costimulation of T4 positive lymphocytes  
Blood 1990; 75: 922
- 51.** Türk I., Deger S., Davis J. W., Giessing M., Fabrizio M. D., Schöneberger B., Jordan G. H., Loening S. A.  
Laparoscopic live donor right nephrectomy: a new technique with preservation of vascular lenght  
J Urol 2002; 167 (2): 630 - 633
- 52.** Türk I., Deger S., Schöneberger B., Loening S. A.  
Laparoskopische Operationen in der Urologie  
J Urol Urogynäkology 1999; 2: 69 - 72
- 53.** Vandenbroecke C., Caillat-Zucman S., Legendre C., Kreis H., Woodrow D., Bach J. F., Tovey M. G.  
Differential in situ expression of cytokines in renal allograft rejection  
Transpl 1991; 51: 602 – 609
- 54.** Vanrenterghem Y. F. C.  
Acute rejection an renal allograft outcome  
Nephrol Dial Transpl 1995; 10 [Suppl. 1]: 29 – 31
- 55.** Vögeli T. A., Janetschek G., Sulser T.  
Stand der Laparoskopie – Umfrage in Deutschland, Österreich und der Schweiz  
Übersichtsreferat 1996, 53. Kongress der DGU,  
Düsseldorf, 19. – 22.09.2001
- 56.** Volanakis J. E.  
Review: Human C-reactive protein: expression, structure, and function  
Mol Immunol 2001; 38: 189 – 197

- 57.** Wonigeit K.  
Immunsuppression bei Organtransplantation – Neue Substanzen und  
Therapiestrategien  
Internist 1996, 37: 229 - 239
- 58.** Wormer K. L., Vella J. P., Sayegh M. H.  
Chronic allograft dysfunction: Mechanisms and new approaches to  
therapy.  
Semin. Nephrol. 2000; 20 (2), 126 - 147
- 59.** Yilmaz S., Kallio E., Yilmaz A., Häyry P.  
Chronic renal allograft rejection can be predicted by the surface area  
under the serum creatinine versus time curve  
Transpl Proc 1995; 27: 927
- 60.** Zanker B., Walz G., Wieder K. J., Strom T. B.  
Evidence that glucocorticosteroids block expression of the human  
interleukin-6 gene by accessory cells  
Transpl 1990; 49: 183

## 7. Thesen

1. Die Geschichte der Nierentransplantation zeigt verschiedene Entwicklungsphasen hinsichtlich der medizinischen, immunologischen und operativen Aspekte.
2. Durch den Organmangel der postmortalen Spenden und der Zunahme der Anzahl der terminalen Niereninsuffizienten Patienten, die auf eine Nierentransplantation warten, nimmt die Nierenlebendspende von Jahr zu Jahr an Bedeutung zu.
3. Die Einführung der Laparoskopie insgesamt in der Urologie und insbesondere in der Transplantationsmedizin bringt große Vorteile für die Patienten.
4. Die Verwendung der transperitonealen handassistierten laparoskopischen Donornephrektomie zeigt Anhand der Nierenfunktions- und akuten Phasenparameter für die Spender postoperativ einen großen Vorteil und bestätigt die minimale Invasivität der laparoskopischen Donornephrektomie.
5. Das Transplantationsgesetz der Bundesrepublik Deutschland von 1997 bedarf einer radikalen juristischen und medizinischen Veränderung.
6. Die Diagnostik der akuten Rejektion als häufigste Komplikation nach Nierentransplantation beruht auf 3 Säulen:
  1. Die klinische Untersuchung, Rückgang der Diurese, Schmerzen im Transplantatbereich und Erhöhung der Retentionsparameter.
  2. Die laborchemische Untersuchung mit Bestimmung vom C-reaktiven Protein im Urin.
  3. Die ultraschallgestützte Nierenbiopsie.
7. Die Bestimmung des C-reaktiven Proteins im Urin erlangt eine zunehmende Bedeutung in der Diagnostik der akuten Rejektion nach Nierentransplantation.

8. Die Bestimmung des CRP im Urin ist ein einfacher und nicht invasiver diagnostischer Parameter, der eine relativ hohe Genauigkeit bei der Erkennung einer möglichen Rejektion nach Nierentransplantation besitzt
9. Die Bestimmung des CRP im Urin sollte daher routinemäßig bei der Funktionskontrolle der Transplantatnierenfunktion erfolgen.
10. Durch die Entwicklung der Operationstechnik der Nierentransplantation und die Verbesserung der Immunsuppression sind die Inzidenzen der urologisch-chirurgischen Komplikationen der Nierentransplantation stark gesunken.
11. Die Diagnostik und Therapie der symptomatischen Lymphozele soll schematisch aufgebaut werden.
12. Die Frage ob die Operation laparoskopisch oder offen durchgeführt werden sollte, muss von der Lage der Lymphozele abhängig gemacht werden. Nur in seltenen Fällen sollte eine offene Fensterung der Lymphozele durchgeführt werden.
13. Die Reduzierung der Präparation auf ein vertretbares Mindestmaß scheint die sinnvollste Maßnahme zu sein sowie die sorgfältige Unterbindung der Lymphbahnen im Bereich des Nierenhilus bei der Präparation der Transplantatniere.

## 8. Tabellarischer Lebenslauf

### Lebenslauf

#### Persönliche Angaben

Name: Hamza

Vorname: Amir

Akademischer Grad: Dr. med.

Geboren: 14.08.1960 in Bagdad, Irak

Staatszugehörigkeit: deutsch

Zivilstand: verheiratet (Daniela Hamza, Beruf: Krankenschwester)

Anzahl der Kinder: 2 (Jasmin Hamza, geb. 24.11.1993,  
Sari Hamza, geb. 22.09.1999)

berufliche Anschrift: Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Medizinische Fakultät  
Nierentransplantationszentrum  
Ernst-Grube-Straße 40  
06097 Halle (Saale)

Tel.: (03 45) 5 57 – 13 51  
Fax: (03 45) 5 57 – 47 00

private Anschrift: Mühlrain 55  
06118 Halle (Saale)

Tel.: (03 45) 2 90 43 73

## Schulische und universitäre Ausbildung

1966 – 1979	Grund- und Oberschule in Bagdad mit Abiturabschluss
1981 – 1982 Hochschule:	Herder-Institut in Leipzig Erlernen der deutschen Sprache
1982 – 1988 Universität	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther- Halle-Wittenberg
1989	Diplomanerkennung zum Diplom-Mediziner
1989	Approbation als Arzt

## Ärztliche Tätigkeiten:

1990 – 1995	Facharztausbildung zum Urologen an der Klinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
1995	Anerkennung als Facharzt für Urologie
1995	Verleihung des akademischen Grades: doctor medicinae
1997	Ernennung zum Oberarzt der Klinik für Urologie und des Nierentransplantationszentrums
1997	Hospitation in der Klinik für Urologie Bremen (Prof. Dreikorn)
1999 – 05/2000	Ernennung zum leitenden Oberarzt und stellvertretenden Klinikdirektor sowie OP-Oberarzt
2002	Erwerb der Urkunde der speziellen urologischen Chirurgie im Gebiet Urologie
2005	Hospitation im urologischen Zentrum in El-Mansoura / Ägypten (Prof. Dr. Abol-Enein)
ab 01.08.2006	Leiter der Nierentransplantation

## **Wissenschaftlicher und beruflicher Werdegang**

- Untersuchung über die Wirksamkeit der Radio-Chemotherapie und der systemischen Chemotherapie beim fortgeschrittenen Harnblasenkarzinom im eigenen Krankengut
  - Etablierung der Diagnostik mit ALA beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom im Universitätsklinikum für Urologie in Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik Großhadern in München
  - Tumorchirurgie: Neoblasen und verschiedene Urinumleitungen (Hospitation bei Prof. Dr. Abol-Enein in El-Mansoura / Ägypten)
- Spezialisierung in der immunsuppressiven Therapie nierentransplantierte Patienten

## **Klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte**

- Tumorchirurgie der urogenitalen Tumore
- Rekonstruktionschirurgie des äußeren Genitale
- Rekonstruktionschirurgie der harnableitenden Organe
- Rekonstruktionschirurgie der Gefäße
- Laparoskopie bei Nierentransplantierten

## **Auszeichnungen und wissenschaftliche Preise**

- Innovationspreis 2002 des Arbeitskreises Nierentransplantation der Fort- und Weiterbildungskommission der Deutschen Urologen „Laparoskopische Eingriffe bei Nierentransplantierten“
- Posterpreis „Laparoscopic procedures in renal transplant patients“ XXth EAU congress in Istanbul, 16 – 19 March 2005
- Autor des ersten Patienten-Aufklärungsbogen über Nierentransplantation in Zusammenarbeit mit der DIOMed. Verlags GmbH
- Nomination als Berater der neuen Bundesländer im Prograf Advisory Board in München über die Probleme der Immunsuppression nach Nierentransplantation

## **Lehrtätigkeit**

- Vorlesung für Medizinstudenten
- ISK-Seminare
- Blockpraktikum für Medizinstudenten
- aktive Teilnahme am Schwesternunterricht im Rahmen der Fachschwesterweiterbildung der Medizinischen Fakultät

## **Sprachen**

- Deutsch
- Englisch
- Arabisch
- 

## **Mitgliedschaften**

- European Association of Urology (EAU)
- European Society for Organ Transplantation (ESOT)
- Arbeitskreis Urologische Onkologie (AUO)
- Arabican Association of Urologie
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
- Berufsverband der Deutschen Urologen
- Deutsche Transplantations Gesellschaft (DTG)
- Urologisch-Onkologischer Arbeitskreis Sachsen-Anhalt e.V.
- Hartmannbund e. V.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind, weder früher noch gleichzeitig habe ich ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet.

Die vorgelegte Habilitationsschrift habe ich ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse wurden selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel. Die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur wurden vollständig angegeben.

Die geltende Habilitationsordnung ist mir bekannt.

Halle (Saale), 2007

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Paolo Fornara, Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Ohne seine Motivation, Innovation und massive Unterstützung wäre ich nicht in der Lage zu habilitieren. Er war und ist mein wissenschaftliches und operatives Vorbild. Seine Liebe zur Nierentransplantation und besonders zur Entwicklung der Lebendspende, stellte eine riesige Motivation in meiner Tätigkeit dar. Mein Dank gilt ebenfalls meinen Kolleginnen und Kollegen der Klinik, insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Heynemann, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben. Mein Dank gilt ebenso Frau Dr. Fischer und den Mitarbeitern der Forschungsabteilung des Labors unserer Klinik für die hilfreiche wissenschaftliche Unterstützung. Mein besonderer Dank gilt Frau Heinrich und Frau Kalks für ihre Geduld beim Schreiben und der Korrektur dieser Arbeit. Mein Dank gilt meiner Familie, meiner Frau und meinen Kindern, die mich durch meine intensive Arbeit sehr oft entbehren mussten.