

**Aus dem Institut für Pathologie  
der Universität Rostock  
Direktor: Prof. Dr. med. H. Nizze**

**Transplantatnierenbiopsiebefunde und ihre prognostische  
Bedeutung – Eine klinisch-pathologische Studie an 115  
nierentransplantierten Patienten**

urn:nbn:de:gbv:28-diss2008-0044-6

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von  
Albrecht H. K. Dietze  
geb. am 12.02.1976 in Jena

Rostock, 2007

1. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Nizze
2. Gutachter: Prof. Dr. med. O.W. Hakenberg
3. Gutachter: Prof. Dr. K. Amann

## Inhaltsverzeichnis

|  | Seiten |
|--|--------|
| <b>1. Einleitung</b>   | 1      |
| <b>2. Material und Methoden</b>  |        |
| 2.1 Patientengut   | 5      |
| 2.2 Nierenbiopsien   | 6      |
| 2.2.1 Allgemeines  | 5      |
| 2.2.2 Histologie   | 7      |
| 2.2.3 Datenerfassung   | 10     |
| 2.3 Auswertung   | 11     |
| 2.3.1 Allgemeines  | 11     |
| 2.3.2 Definitionen   | 11     |
| 2.3.3 Statistische Auswertung  | 12     |
| <b>3. Ergebnisse</b>   |        |
| 3.1 Diagnosen nach der Banff 97-Klassifikation                           | 14     |
| 3.2 Patientenmerkmale  | 15     |
| 3.3 Biopsiespezifische Merkmale  | 18     |
| 3.4 Histopathologische Nebendiagnosen                                    | 19     |
| 3.5 Transplantatfunktion 3 und 6 Monate nach Transplantation             | 22     |
| 3.6 Transplantatverluste   | 32     |
| 3.7 Transplantatüberleben und Banff 97-Diagnosegruppen                   | 34     |
| 3.8 Transplantatnierenbiopsien und immunhistologischer C4d-Nachweis      | 36     |
| <b>4. Diskussion</b>   |        |
| 4.1 Entwicklung der Nierentransplantation                                | 43     |
| 4.2 Histopathologische Klassifikation der Nierentransplantatbiopsie      | 44     |
| 4.3 Patienten- und Biopsiemerkmale                                       | 47     |
| 4.4 Transplantatfunktion und Transplantatüberleben nach Banff 97-Gruppen | 48     |
| 4.5 Klinische Bedeutung des immunhistologischen C4d Antikörernachweises  | 53     |

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| <b>5. Zusammenfassung</b>      | 56 |
| <b>6. Literaturverzeichnis</b> | 59 |
| <b>7. Anhang</b>               |    |
| <b>8. Thesen</b>               |    |

## **1. Einleitung**

Die Erkrankung von Organen, der damit verbundene Funktionsverlust und das Ziel einer adäquaten Behandlung hat die Medizin schon über Jahrhunderte beschäftigt. Nierenerkrankungen, die irreversibel mit einer terminalen Niereninsuffizienz endeten, standen die Ärzte lange Zeit machtlos gegenüber. Erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts entwickelten sich experimentelle Forschungsansätze zur Nierentransplantation. Parallel wurde versucht, mittels Blutwäscheverfahren die gestörte Flüssigkeitsausscheidungs- und Filtrationsfunktion nierenkranker Patienten zu kompensieren (Klinkmann 1985 und 1990, Pfitzmann et al. 2001). Im Jahre 1944 entwickelte Wilhelm Kolff das erste klinisch anwendbare Hämodialyseverfahren, welches ersatzweise die nierenpflichtigen Substanzen aus dem Blut entfernte (Kolff and Berk 1944). Ein Meilenstein war die erste erfolgreiche Nierentransplantation, die Murray und Harrison 1954 zwischen genetisch identischen Zwillingen durchführten. Der Patient überlebte mit der transplantierten Niere 8 Jahre und verstarb später nicht nierenbedingt (Merrill et al. 1956; Murray 2001). Im Oktober 1976 erfolgte die erste erfolgreiche allogene Nierentransplantation an der Urologischen Klinik der Universität Rostock (Seiter et al. 2000).

Der Erfolg der Nierentransplantation wird am Transplantatüberleben und dem Patientenüberleben gemessen. Die durchschnittliche 1-Jahres-Überlebensrate der Patienten beträgt 97% und nach 5 Jahren 85%. Das Transplantatüberleben nach einem Jahr beträgt 85-90%, nach 5 Jahren 65-75% und nach 10 Jahren etwa 50% (Pfitzmann et al. 2001).

Neben der chirurgischen Implantation, der Histokompatibilität zwischen Spender und Empfänger, rekurrenten bzw. de novo Transplantatnierenerkrankungen und Medikamenten-toxizität sind die akute und chronische Abstoßung die wichtigste Ursache einer Transplantatnierendysfunktion. Um eine Rejektion zu verhindern, werden die Patienten mit einem prophylaktischen Immunsuppressionsschema aus Prednisolon, Azathioprin oder Mycophenolat, Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin A, Tacrolimus) und in der Anfangsphase wahlweise (nach behandelnder Klinik) mit ATG bzw. IL-2-Rezeptor-Antikörpern behandelt.

Mit der Transplantation der Niere beginnt die genetisch determinierte immunologische Auseinandersetzung zwischen Empfänger und Spenderorgan. Dieser als Abstoßung (Rejektion) bezeichnete Vorgang kann in eine humorale (antikörpervermittelte) und zelluläre

(T-zellvermittelte) Rejektion eingeteilt werden. Die humorale Abstoßung wird durch vorbestehende (Sensibilisierung vor Transplantation) und/oder nach Transplantation induzierte zytotoxische Antikörper des Empfängers gegen das Gefäßendothel und/oder HLA I und II Antigene der Spenderniere verursacht. Die zelluläre Abstoßung ist ein durch antigen-präsentierende Zellen (APZ) vermittelter Prozess, in dem aktivierte Th1-Zellen die Immunantwort dominieren (Burmester et al. 1998).

Die Transplantatnierenbiopsie gilt als Goldstandard zur Abklärung eines klinischen Verdachtes auf akute Transplantatabstoßung. Sie ermöglicht Aussagen zum Rejektionstyp, dessen Schweregrad, zur klinischen Prognose und zu alternativen Ursachen der Transplantatnierenfunktion (Finkelstein et al. 1976, Hsu et al. 1976, Matas et al. 1983, Colvin 1996, Seron et al. 1997). Die Abstoßungsreaktionen können in verschiedene Typen eingeteilt werden. Berücksichtigt werden dabei die Pathogenese und der klinisch zeitliche Verlauf. Im Allgemeinen lassen sich die:

- **Hyperakute Abstoßung:** nach wenigen Stunden, durch präformierte, zytotoxische Antikörper des Empfängers gegen das Transplantat verursacht.
- **Akzelerierte Abstoßung:** nach wenigen Tagen, vorwiegend durch humorale Abstoßung mit zellulärer Komponente gekennzeichnet.
- **Akute Abstoßung:** innerhalb von Tagen bis Wochen, durch eine zelluläre Abstoßung mit einer möglichen humoralen Komponente charakterisiert.
- **Chronische Abstoßung** bzw. Chronische Transplantatnephropathie: innerhalb von Monaten bis Jahren, führt zum Transplantatversagen mit obliteriender Transplantatvaskulopathie.

unterscheiden (Pfitzmann et al. 2001). Für die Differenzierung der Abstoßungsmechanismen sind Veränderungen an den Gefäßen, Tubuli, Glomeruli und dem Interstitium von besonderem Interesse.

Im August 1991 trafen sich in Banff (Kanada) Nephrologen, Transplantationschirurgen und Nierenpathologen um einen internationalen Standard für histologisch diagnostische Kriterien

und eine Nomenklatur für Abstoßungsreaktionen von Nierentransplantaten zu erarbeiten. Hauptziel war die Schaffung histologischer Diagnosegruppen, um eine bessere Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu ermöglichen. Mit der Banff Working Classification of Kidney Transplant Pathology wurde 1993 die erste Fassung vorgelegt (Solez et al. 1993). In dieser werden 6 diagnostische Kategorien unterschieden. Es wurden Diagnosegruppen für den Normalbefund, die hyperakute Rejektion, die akute Rejektion, verdächtig auf eine akute Rejektion, die chronische Transplantatnephropathie und andere Veränderungen (nicht rejektionsbedingt) definiert.

Im Jahre 1997 veröffentlichten Colvin et al. zur Beurteilung der akuten Transplantatnierenrejektion das Cooperative Clinical Trials in Transplantation System (CCTT). Darin wurden drei Typen der akuten Rejektion unterschieden, deren Einteilung sich am klinischen Verlauf und der Ätiologie (Gruppe I-II zelluläre Rejektion, III antikörpervermittelte Rejektion) orientierte (Colvin et al. 1997). Im März 1997 fand die vierte Banff Nachfolgekonferenz statt. Kritikpunkte an der Banff 93-Klassifikation und Bewährtes aus dem CCTT-System führten zur fundierten Modifikation der Banff 93-Klassifikation, welche als Banff 97-Working Classification of Allograft Pathology veröffentlicht wurde (Racusen et al. 1999).

Die in der vorliegenden retrospektiven Studie zur Auswertung angewandte Banff 97-Klassifikation (Racusen et al. 1999) stellt eine international anerkannte und verwendete „Working Classification“ zur histopathologischen Beurteilung von Transplantatnierenbiopsien dar (Dooper et al. 1995, Gaber et al. 1996, Racusen et al. 1999, Macdonald et al. 1999, Bates et al. 1999, Lorriaux et al. 2000, Mueller et al. 2000).

Bei zunehmenden Erkenntnissen der klinischen Bedeutung sowie der diagnostischen und therapeutischen Relevanz der antikörpervermittelten Abstoßungsmechanismen wurden der Banff 97-Klassifikation 2003 ergänzende histopathologische Kriterien zur Definition der akuten humoralen Rejektion angefügt (Racusen et al. 2003).

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven klinisch-pathologischen Studie wurde erstmals die prognostische Bedeutung der in der Erstbiopsie nach Nierentransplantation histopathologisch beschriebenen Banff 97-Rejektionstypen für das Transplantatüberleben und die Transplantatfunktion untersucht. Im Speziellen wurde folgenden Fragen nachgegangen:

- Ergeben sich Zusammenhänge zwischen den Patientenmerkmalen (Empfängeralter, Empfängergeschlecht, Grunderkrankung des Empfängers, Anzahl der Mehrfachtransplantationen), Biopsimerkmalen (Biopsieanzahl, Rang der gewerteten Biopsie, dem Biopsieintervall) und den Banff 97-Diagnosegruppen?
- Sind die in der Banff 97-Klassifikation definierten Diagnosegruppen bei klinischem Rejektionsverdacht geeignet, die prognostisch relevante Transplantatfunktion und das Transplantatüberleben vorab einzuschätzen?
- Erlaubt der histopathologische Befund der Erstbiopsie eine prognostische Aussage zum Transplantatüberleben?
- Stellt sich die klinische Prognose der akuten vaskulären Rejektion im Vergleich zu den anderen Banff 97-Rejektionstypen/Diagnosegruppen schlechter dar und sind die Endothelzellaktivierung mit dem sog. „Lymphocyte Sticking“ (mononukleäre Zelladhäsion) histopathologisch relevante frühe Gefäßveränderungen, die auf eine anlaufende akute vaskuläre Rejektion hinweisen?
- Welche Bedeutung haben das Vorkommen von Nebendiagnosen (Akute Tubulusnekrose (ATN), Ciclosporin-A-Toxizität und Arteriosklerose) in der Transplantatbiopsie in Verbindung mit den Banff 97-Diagnosegruppen?
- Welche diagnostische und klinisch-prognostische Bedeutung hat der Nachweis C4d positiver Komplementablagerungen in peritubulären Kapillaren in der Transplantatnieren-erstbiopsie und wie ist die Häufigkeitsverteilung auf die Banff 97-Diagnosegruppen?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patientengut**

Im Untersuchungszeitraum der Jahre 1993 bis 1999 wurde an der Urologischen Universitätsklinik Rostock bei 328 Patienten eine allogene Nierentransplantation durchgeführt. Bei 170 Patienten wurden zur Abklärung einer Transplantatdysfunktion im Verlauf insgesamt 263 Transplantatnierenbiopsien entnommen. Bei 115 dieser Patienten wurde eine erste Nierentransplantatbiopsie innerhalb der ersten 7 Monate nach Nierentransplantation durchgeführt. Diese 115 Patienten bildeten die nach der Banff 97-Klassifikation eingeteilten Diagnosegruppen, deren Eigenschaften retrospektiv analysiert wurden. Die jeweils erste Transplantatnierenbiopsie eines Patienten bei klinischem Rejektionsverdacht ging in die Studie ein und wurde für diese Arbeit erneut histopathologisch befundet, um eine Einteilung nach der Banff 97-Klassifikation vorzunehmen. War die Einbeziehung der Erstbiopsie nach den Kriterien der Banff 97-Klassifikation nicht möglich wurde die Folgebiopsie (maximal 3 Monate nach der Erstbiopsie) in gleicher Weise erneut ausgewertet. Von der Studie ausgeschlossen wurden 2 Transplantatnierenbiopsien, welche für eine Auswertung nach der Banff 97-Klassifikation nicht ausreichend repräsentatives Biopsiematerial (mindestens 7 Glomeruli, 1 Arterien) enthielt und keine Folgebiopsie vorhanden war und je eine Biopsie mit einer hyperakuten und einer chronischen Abstoßung. Die histologische Erstbegutachtung des Transplantatbiopsiegewebes war am Institut für Pathologie der Universität Rostock erfolgt und hatte sich an der Banff 93-Klassifikation orientiert (Solez et al. 1993). Die Betreuung der Patienten, die prophylaktische Immunsuppression mit Methyl-prednisolon, Azathioprin und Ciclosporin A als standardisierte Tripeltherapie und die standardisierte Rejektionsbehandlung wurden an der Urologischen Klinik in Kooperation mit der Abteilung für Nephrologie der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock durchgeführt (Barth 1999).

## 2.2 Nierenbiopsien

### 2.2.1 Allgemeines

Die Nierenbiopsie gilt als verlässliches diagnostisches Verfahren mit hoher Spezifität und Sensitivität zur differentialdiagnostischen Abklärung eines klinischen Verdachtes auf akute Transplantatabstoßung bzw. Transplantatsdysfunktion sowie der Abschätzung des klinischen Transplantationserfolges (Finkelstein et al. 1976, Hsu et al. 1976, Matas et al. 1983, Colvin et al. 1996). Die in unsere Untersuchung eingegangenen Transplantatnierenbiopsien wurden bei klinischer Indikation im Verfahren der perkutanen ultraschallassistierten Punktionspistole an der Urologischen Universitätsklinik Rostock gewonnen.

Die allgemeinen Indikationen zur Durchführung einer Transplantatnierenbiopsie sind nach Mihatsch et al. (1993):

1. Initiale Nichtfunktion eines Ersttransplantates 2 Wochen nach komplikationsloser Transplantation.
2. Initiale Nichtfunktion bei Risikopatienten (hohe präformierte Antikörpertiter, Retransplantation) und Lebendspendernieren im Laufe der 1. Woche nach Transplantation.
3. Verspätete Normalisierung der Nierenfunktion mit einem Serumkreatinininspiegel über 200 $\mu$ mol/l in den ersten 2 Wochen nach Transplantation
4. Akuter Funktionsverlust mit Serumkreatininanstieg von 50-100  $\mu$ mol/l der nicht sofort auf eine Steroidbolusbehandlung reversibel ist.
5. Langsam fortschreitender Nierenfunktionsverlust mit Serumkreatininanstieg auf über 150-200  $\mu$ mol/l
6. Proteinurie von mehr als 1g/l
7. Hämaturie mit dominierenden glomerulären Erythrozyten.
8. Jede Transplantatdysfunktion die mit anderer nichtinvasiver Diagnostik nicht ausreichend beurteilt werden kann.
9. Außer in lebensbedrohlichen Situationen sollte vor einer Transplantatnephrektomie eine Biopsie durchgeführt werden.

Bei schlechter Nierenfunktion über Monate mit Serumkreatinininspiegel über 400 µmol/l ist wegen mangelnder Spezifität des Befundes und fehlender therapeutischer Konsequenz eine Nierenbiopsie fragwürdig.

## 2.2.2 Histologie

In der vorliegenden Studie wurden die histologischen Originalbefunde von 111 Transplantatnierenbiopsien von zwei unabhängigen Untersuchern<sup>1</sup> ohne Kenntnis des weiteren klinischen Verlaufs retrospektiv analysiert und die sich an der Banff 93-Klassifikation orientierenden Erstdiagnosen in Banff 97-Diagnosen reklassifiziert. Die Aufarbeitung und Auswertung des histologischen Materials erfolgte nach der in der Banff 97-Klassifikation dargelegten Vorgehensweise. Danach muss eine als optimal geltende Nierentransplantatbiopsie 10 oder mehr Glomeruli und wenigstens 2 Arterien enthalten. Die Minimalanforderung zur Beurteilung sind 7 Glomeruli und 1 Arterie je Biopsie. Sieben Stufenschnitte, 3 in Hämatoxylin-Eosin (HE), 3 in Periodic Acid Schiff (PAS) und 1 in Trichrome wurden angefertigt (Racusen et al. 1999). Weiterhin wurden routinemäßig die Sonderfärbungen wie Chromotrope-Anilinblau (CAB)-, Movat-, Säurefuchsin-Orange G (SFOG)-, Elastika Domagk (El-Do) Färbungen sowie die immunhistologischen Marker für CD 3, CD 4, CD 8, CD 20, CMV und HLA II angefertigt. Bei Farbverlust des archivierten Materials wurden Nachfärbungen des in Paraffin eingebetteten Restgewebes vorgenommen.

Der Nachweis des Komplementspaltproduktes C4d erfolgte mit Anti-Human C4d-polyklonalen Antikörper der (Firma Biozol; 250µl; 0,2 mg/ml). Von 111 retrospektiv untersuchten Transplantatnierenbiopsien konnte für 91 Biopsien (82%) an dem in Paraffin eingebetteten Restgewebe eine zusätzliche C4d-Antikörperfärbung erfolgen.

In der Banff 97-Klassifikation werden als Hauptläsionen für die akute Rejektion die interstitieller Entzündung mit lymphozytären tubulointerstitiellen Infiltraten, die Tubulitis, die intime Arteritis und die Glomerulitis (die aber keinen Einfluß auf die Festlegung des Rejektionstypes hat) beschrieben. Die Tabelle 1 stellt eine Zusammenfassung der Banff 97-Diagnosegruppen dar. Die Tabelle 2 zeigt die semiquantitative Einteilung der Hauptläsionen nach Schweregraden (Racusen et al. 1999).

<sup>1</sup>Ich danke Oberarzt Dr. med. H. J. Kreutzer für die unabhängige Zweitbegutachtung.

**Tabelle 1:** Zusammenfassung der Banff 97-Klassifikation nach Racusen et al. 1999.

|   |
|---|
| <b>1. Normal</b>  |
| <b>2. Antikörper-vermittelte Rejektion</b>  |
| A Hyperakute Rejektion  |
| B Akzelerierte akute Rejektion  |
| <b>3. Grenzwertige Veränderungen (Borderline): „verdächtig“ für akute Rejektion</b>   |
| Diese Kategorie soll genutzt werden, wenn <b>keine</b> Arteritis, aber eine fokale geringe Tubulitis vorliegt (1 bis 4 mononukleäre Zellen pro Tubulus-querschnitt) <b>und</b> mindestens 10 bis 25 % des Interstitiums rundzellig infiltriert sind (i1). |
| <b>4. Akute/ aktive Rejektion (AR)</b>  |
| <b>Typen</b> <u>Histopathologische Veränderungen</u>  |
| <b>IA</b> >25 % Rundzellinfiltration des Parenchyms (i2) <b>und</b> fokale mäßige Tubulitis (t2)  |
| <b>IB</b> >25 % Rundzellinfiltration des Parenchyms (i2) <b>und</b> fokale schwere Tubulitis (t3)   |
| <b>IIA</b> geringe bis mäßige intime Arteritis (v1)   |
| <b>IIB</b> stärkere intime Arteritis mit mindestens 25% Lumeneinengung<br>in wenigstens einem Gefäßquerschnitt (v2)   |
| <b>III</b> transmurale Arteritis <b>und/oder</b> arterielle fibrinoide Veränderungen und<br>Mediamyozytennekrosen (v3) mit begleitender lymphozytärer Entzündung  |
| <b>5. Chronische/ sklerosierende Transplantatnephropathie (CTN)*</b>  |
| <b>Typen (Grade)</b> <u>Histopathologische Veränderungen</u>  |
| <b>I</b> (geringe)      geringe interstitielle Fibrose (ci1) <b>und</b> Tubulusatrophie (ct) ohne (a) <b>oder</b><br>mit (b) spezifischen Veränderungen, die auf eine chronische Rejektion<br>hinweisen   |
| <b>II</b> (mäßige)       mäßige interstitielle Fibrose (ci2) <b>und</b> Tubulusatrophie (a) <b>oder</b> (b)   |
| <b>III</b> (schwere)      schwere interstitielle Fibrose (ci3) <b>und</b> Tubulusatrophie (a) <b>oder</b> (b)   |
| *Glomeruläre und vaskuläre Läsionen (cg, cv, mm) helfen bei der Bestimmung des Typs der chronischen Nephropathie; chronische/ rekurrierende Rejektionen können erst diagnostiziert werden, wenn typische Gefäßveränderungen zu sehen sind.                |
| <b>6. Andere Diagnose (Andere):</b> keine Rejektionszeichen   |

**Tabelle 2:** Semiquantitative Einteilung der Schweregrade der histologischen Merkmale der akuten Rejektion.

|   |  |
|---|--|
| <b>Kriterien für Tubulitis-Score („t“)</b>                                      |  |
| <b>t0</b>   | kein Nachweis mononukleärer Zellen in Tubuli   |
| <b>t1</b>   | Foci mit 1 bis 4 mononukleären Zellen pro tubulärem Querschnitt (oder 10 Tubuluszellen)  |
| <b>t2</b>   | Foci mit 5 bis 10 mononukleären Zellen pro tubulären Querschnitt   |
| <b>t3</b>   | Foci mit mehr als 10 mononukleären Zellen pro tubulärem Querschnitt oder wenigstens zwei Areale mit Destruktion der tubulären Basalmembran begleitet von interstitieller Entzündung (i2/i3) und t2-Tubulitis an anderer Stelle derselben Biopsie |
| <b>Kriterien für intime Arteritis („v“)</b>                                     |  |
| <b>v0</b>   | keine Arteritis  |
| <b>v1</b>   | geringe bis mäßige intime Arteritis in wenigstens einem Gefäßquerschnitt   |
| <b>v2</b>   | stärkere intime Arteritis mit mindestens 25% Lumeneinengung in wenigstens einem Gefäßquerschnitt   |
| <b>v3</b>   | transmurale Arteritis und/oder arterielle fibrinoide Veränderungen und Media-myozytennekrosen mit lymphozytären Infiltraten in den Gefäßen   |
| <b>Kriterien für mononuklearen interstitiellen Entzündungs-Score („i“)</b>      |  |
| <b>i0</b>   | keine oder zu vernachlässigende interstitielle Entzündung (weniger als 10 %)   |
| <b>i1</b>   | 10 bis 25% entzündetes Parenchym   |
| <b>i2</b>   | 26 bis 50% entzündetes Parenchym   |
| <b>i3</b>   | mehr als 50% entzündetes Parenchym   |
| <b>Quantitative Kriterien für frühen Transplantat-Glomerulitis -Score („g“)</b> |  |
| <b>g0</b>   | keine Glomerulitis   |
| <b>g1</b>   | Glomerulitis in weniger als 25 % der Glomeruli   |
| <b>g2</b>   | segmentale oder globale Glomerulitis in 25 bis 75% der Glomeruli   |
| <b>g3</b>   | Glomerulitis (überwiegend global) in mehr als 75% der Glomeruli  |

Fanden sich in einer Biopsie keine Zeichen einer akuten Abstoßung, erfolgte die Zuordnung in die Banff 97-Diagnosegruppe „Andere“.

Neben den Banff 97-Diagnosen/Rejektionstypen, wurde jede Biopsie auf das Vorkommen von Transplantarteriosklerose, Akuter Tubulusnekrose (ATN), Hinweisen einer Ciclosporin-A-Toxizität und dem kombinierten Vorkommen aktiverer Endothelzellen mit sog.

„Lymphocyte Sticking“ (mononukleären Zelladhäsion) untersucht und entsprechend dokumentiert.

## **2.2.3 Datenerfassung**

Die klinischen Daten wurden in Zusammenarbeit mit der Urologischen Universitätsklinik Rostock aus archivierten Patientenunterlagen und Nierenbiopsiebegleitscheinen zusammengetragen. Folgende Merkmale flossen in die statistische Auswertung ein:

### **Klinische Merkmale:**

- Datum der Transplantation
- Datum des Funktionsverlustes des Transplantates
- Transplantatfunktion nach 3 Monaten
- Transplantatfunktion nach 6 Monaten
- Vorerkrankung des Empfängers
- Alter des Empfängers
- Geschlecht des Empfängers
- Anzahl der Transplantationen je Patient
- Datum der Erstbiopsie
- Datum der gewerteten Biopsie
- Wievielte Biopsie in Wertung
- Gesamtzahl der Biopsien je Patient

### **Histopathologische Merkmale:**

- Banff 97-Klassifikationsdiagnose
- Akute Tubulus Nekrose (ATN)
- Ciclosporin A Toxizität
- Arteriosklerose
- Aktivierte Endothelzellen mit sog. „Lymphocyte Sticking“ (mononukleären Zelladhäsion)
- C4d-Komplementablagerungen in peritubulären Kapillaren

## 2.3 Auswertung

### 2.3.1 Allgemeines

Aus den untersuchten histopathologischen Biopsiebefunden wurden unter Anwendung der Banff 97-Klassifikation die entsprechenden Diagnosegruppen/Rejektionstypen erstellt. Aus den histopathologischen Merkmalen wurden die Kategorien Borderline Veränderungen (Borderline), Akute Rejektion (AR) IA, AR IB, AR IIA, AR IIB, AR III, chronische Rejektion/Transplantatnephropathie (CTN), andere Diagnose (Andere) und unzureichendes Material (keine Auswertung) gebildet. Dabei kam es aufgrund der geringen Fallzahlen zum Ausschluss der Kategorien AR III (1 Fall), CTN (1 Fall) und unzureichendes Material (2 Fälle). Von den insgesamt 115 Fällen wurden somit 111 statistisch ausgewertet. Die nachträgliche C4d-Antikörperfärbung erfolgte für 91 (82%) der 111 Patienten an archiviertem Restgewebe. Bei den übrigen 20 Fällen war für die nachträgliche immunhistologische Untersuchung kein ausreichendes Restmaterial vorhanden.

### 2.3.2 Definitionen

**Transplantatüberleben:** Zeit von der Transplantation bis zum Funktionsverlust des Transplantates oder dem 31.12.1999 (Stichtag) dem Ende des Beobachtungszeitraumes.

**Transplantatfunktion:** Einteilung: sehr gute Funktion (Serumkeatinin (SK) <130 µmol/l); gute Funktion (SK 130-259 µmol/l); verschlechterte Funktion (SK 260-400 µmol/l); schlechte Funktion (SK >400 µmol/l); Funktionsverlust (Rückkehr zur Dialyse oder Versterben des Patienten) rejektionsbedingt und Patient stirbt mit funktionstüchtigem Nierentransplantat.

**Transplantatverlust:** Wird definiert als Funktionsverlust des Transplantates mit Rückkehr zum chronischen Dialyseprogramm oder Tod des Empfängers abstoßungsbedingt oder nicht abstoßungsbedingt.

**Vorerkrankungen des Empfängers:** Glomerulonephritis, Pyelonephritis, polyzystische Nierenerkrankung und diabetische Nephropathie als Empfängergrundleiden sind am häufigsten. Die restlichen Vorerkrankungen wurden unter 'Andere' subsummiert. Die Zuordnung der Grunderkrankung erfolgte mit Hilfe gesicherter histologischer Befunde und/oder klinischer Diagnosen.

**Banff 97-Klassifikationsdiagnose:** Nach den Richtlinien der Banff 97-Klassifikation erhobene histologische Diagnose.

**Biopsieintervall:** Definiert den Zeitraum zwischen Transplantation und dem Biopsiedatum der gewerteten Biopsie.

**Gewertete Biopsie:** Ist diejenige Biopsie, des jeweiligen Patienten, welche nach der Banff 97 klassifiziert wurde und deren Banff-97 Diagnosegruppen auf signifikante Unterschiede in Transplantatfunktion und Transplantatüberleben untersucht wurden. Dabei handelte es sich in der Regel um die Erstbiopsie.

**Erstbiopsie:** Ist die erste Biopsie, die im Verlauf nach Transplantation entnommen wurde. Respektive ist die Zweite die Zweitbiopsie usw. und stellt damit den Biopsierang dar.

**Biopsierang:** Entspricht der konsekutiven Position einer Biopsie in der Abfolge von Biopsieentnahmen je Transplantatniere.

**Gesamtzahl der Biopsien:** Alle Biopsien, die je Transplantatniere bis zum Erlöschen der Transplantatfunktion bzw. Ende des Beobachtungszeitraums durchgeführt wurden.

### **2.3.3 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Programms SPSS 11.0 für Windows vorgenommen. Zur Untersuchung der Häufigkeitsunterschiede qualitativer Merkmale wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson eingesetzt. Für quantitative Merkmale wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors-Test eine Prüfung auf Normalverteilung vorgenommen.

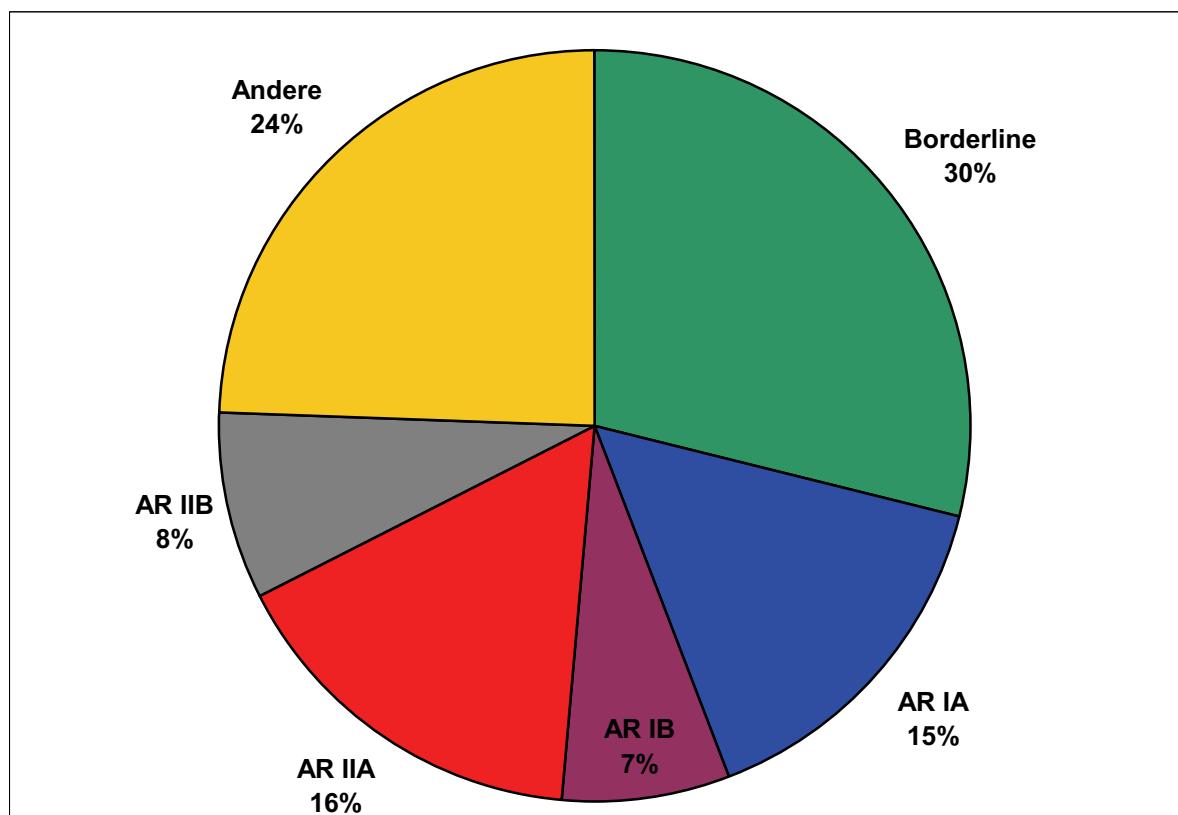
Lag eine Normalverteilung vor, wurden die Unterschiede eines Merkmals in den unabhängigen Stichproben (Banff 97-Gruppen) mit den T-Test oder der Einfaktoriellen Univariaten Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Bei nicht normalverteilten quantitativen Merkmalen wurde der U-Test nach Mann und Whitney oder Kruskal-Wallis-Test zum ermitteln signifikanter Unterschiede zwischen einem Merkmal und den Banff 97-Gruppen angewandt. Die Berechnung des Transplantatüberlebens wurde mit der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Zur Ermittlung statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den Banff 97-Diagnosegruppen bezüglich des Transplantatüberlebens kam der Log-Rank-Test zur Anwendung.

Ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$ (\*) wurde als signifikanter Unterschied akzeptiert. Für  $p < 0,01$ (\*\*) gilt sehr signifikant und  $p < 0,001$ (\*\*\*) hoch signifikant. Die Korrelationsanalyse wurde nach der Spearman'schen Methode zur Ermittlung des Rangkorrelationskoeffizienten vorgenommen. Sehr geringe Korrelation ( $0 < r < 0,2$ ), geringe Korrelation ( $0,2 < r < 0,5$ ), mittlere Korrelation ( $0,5 < r < 0,7$ ), hohe Korrelation ( $0,7 < r < 0,9$ ), und sehr hohe Korrelation ( $0,9 < r < 1$ ).

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Diagnosen nach der Banff 97-Klassifikation**

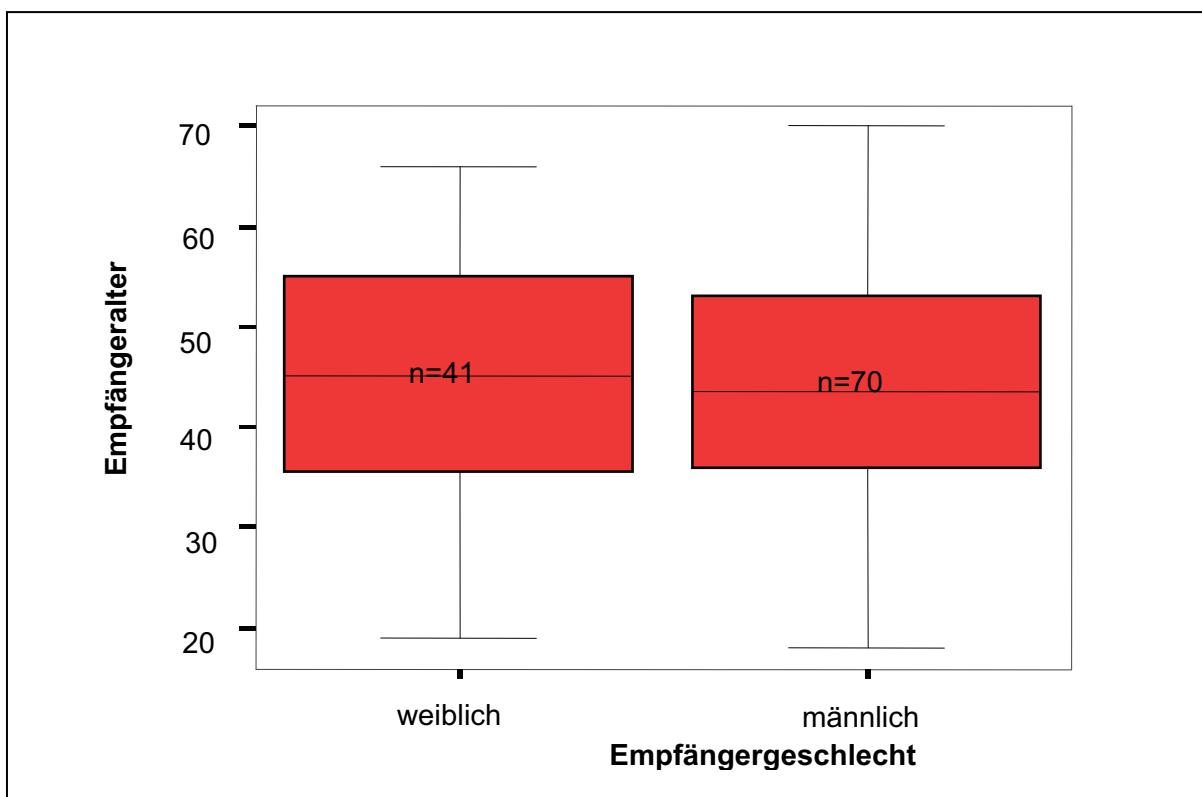
Von 115 untersuchten Patienten zeigten 32 Patienten (30%) grenzwertige Veränderungen mit Verdacht auf akute Rejektion (Borderline), 17 Patienten (15%) eine akute Rejektion Typ IA (AR IA), 8 Patienten (7%) eine akute Rejektion Typ IB (AR IB), 18 Patienten (16%) eine akute Rejektion Typ IIA (AR IIA) und 9 Patienten (8%) eine akute Rejektion Typ IIB (AR IIB) (Abb.1). Ein Patient zeigte das Bild einer akuten Rejektion Typ III (AR III), und ein Patient das Bild einer chronischen Rejektion/ Transplantatnephropathie (CTN). Die Biopsien von 27 Transplantatnieren (24%) zeigten histopathologisch keine Hinweise auf eine akute Rejektion und fielen in die Kategorie 'andere Diagnose' (Andere). In zwei Fällen enthielten die Biopsien kein ausreichendes Material zur Auswertung und eine Folgebiopsie lag nicht vor. Wegen zu geringer Fallzahlen wurden die Fälle mit AR III (n 1), CTN (n 1) und unzureichendem Material (n 2) von der statistischen Auswertung ausgeschlossen.



**Abbildung 1:** Banff-97 Diagnosegruppen bei den ausgewerteten Transplantatnierenbiopsien (n 111)

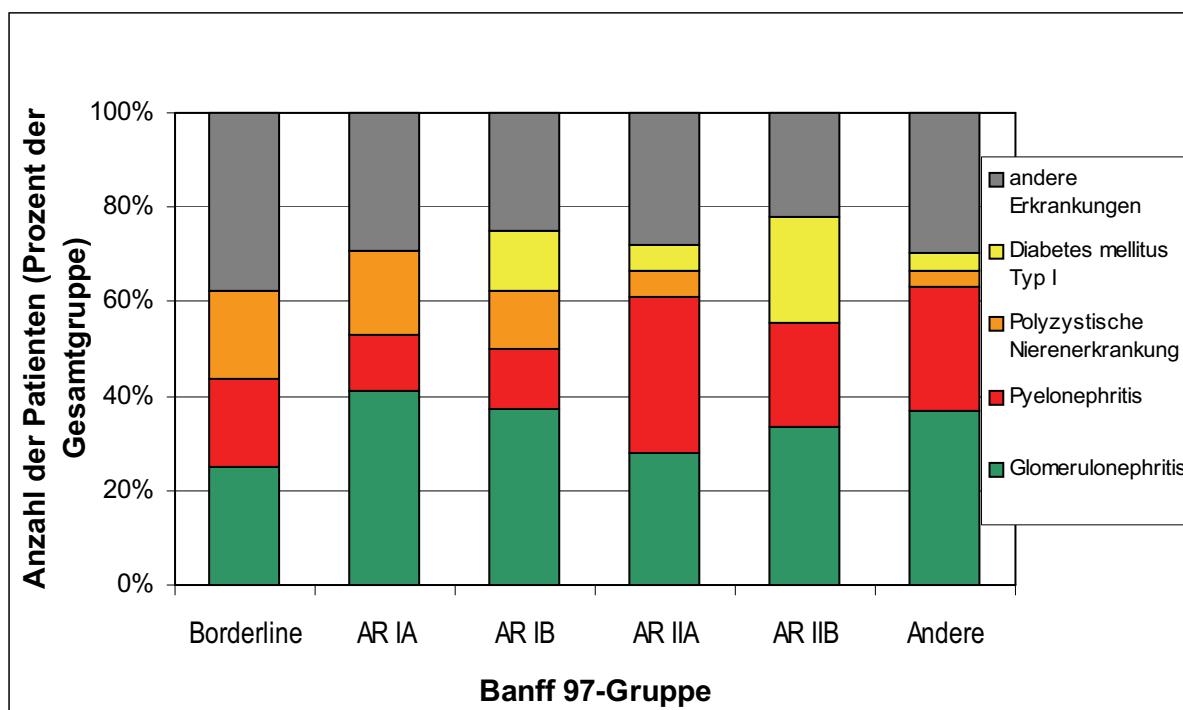
### 3.2 Patientenmerkmale

Das durchschnittliche Alter der 111 untersuchten nierentransplantierten Patienten lag bei 45 Jahren ( $STD \pm 12$ ). Der älteste Patient war 70, der jüngste 18 Jahre alt. Es wurde der klinische Verlauf von 41 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 45 Jahren ( $STD \pm 12$ ) und 70 Männern mit einem Durchschnittsalter von 45 Jahren ( $STD \pm 12$ ) untersucht (Abb.2). Die statistische Auswertung von Patientenalter und Patientengeschlecht ergab keine signifikanten Verteilungsunterschiede zwischen den Banff 97- Diagnosegruppen.



**Abbildung 2:** Empfängeralter und Empfängergeschlecht der bioptierten Patienten (n 111)

Die häufigsten Grunderkrankungen, welche zu einer Nierentransplantation führten, waren bei 36 Patienten (32%) eine Glomerulonephritis (GN), bei 24 Patienten (21%) eine Pyelonephritis (PN), bei 12 Patienten (11%) eine Polyzystische Nierenerkrankung (PzNk), 5 Patienten (5%) litten an Diabetes mellitus Typ I mit Nephropathie (Dm I) und 34 Patienten (31%) hatten andere Erkrankungen (Tab.3, Abb.3). Die statistische Auswertung der Grunderkrankungen der Eigennieren der Empfänger ergab keine signifikanten Verteilungsunterschiede zwischen den Banff 97- Diagnosegruppen.

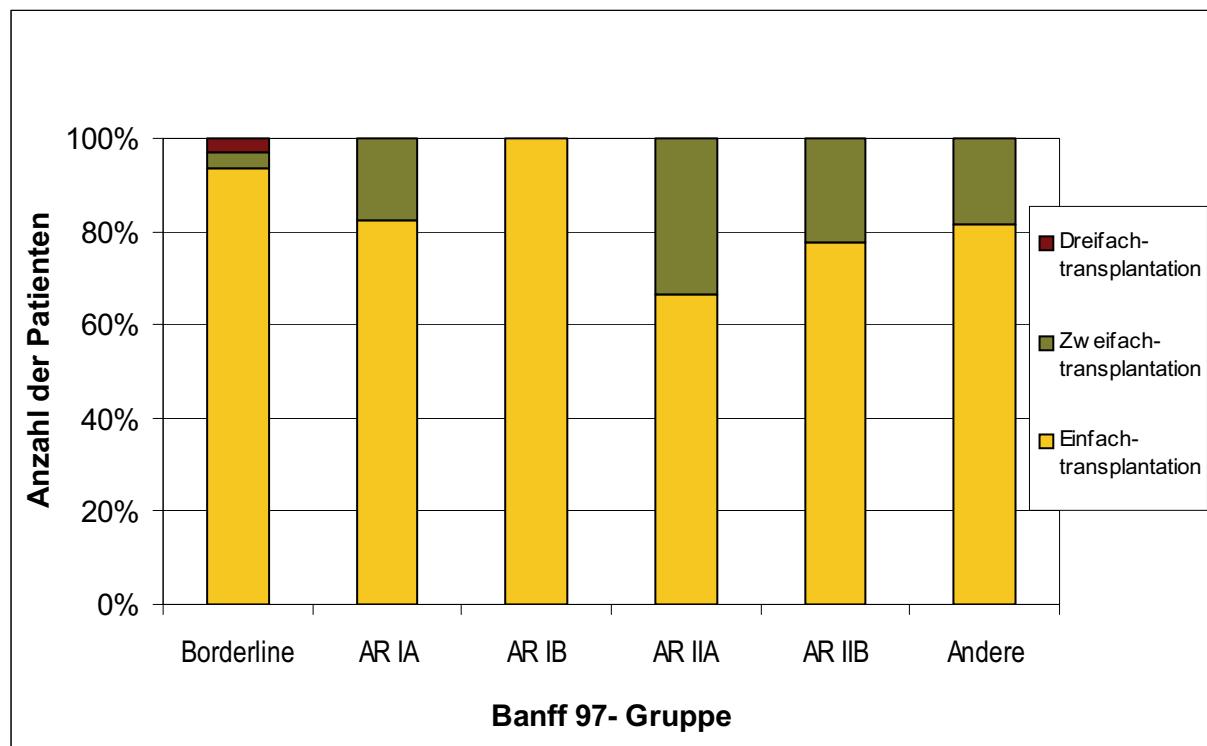


**Abbildung 3:** Grunderkrankungen der bioptierten Patienten (n 111) und Banff 97-Gruppen

Von den in unsere Studie untersuchten Patienten wurden 93 Patienten (84%) erstmalig nierentransplantiert. Zum zweiten Mal einer Transplantation unterzogen sich 17 Patienten (15%) und ein Patient wurde drittmalig transplantiert (Tab.3, Abb.4). Die statistische Auswertung der Anzahl der Transplantationen ergab keine signifikanten Verteilungsunterschiede zwischen den Banff 97- Diagnosegruppen.

**Tabelle 3:** Patientenmerkmale und Banff-97 Diagnosegruppen

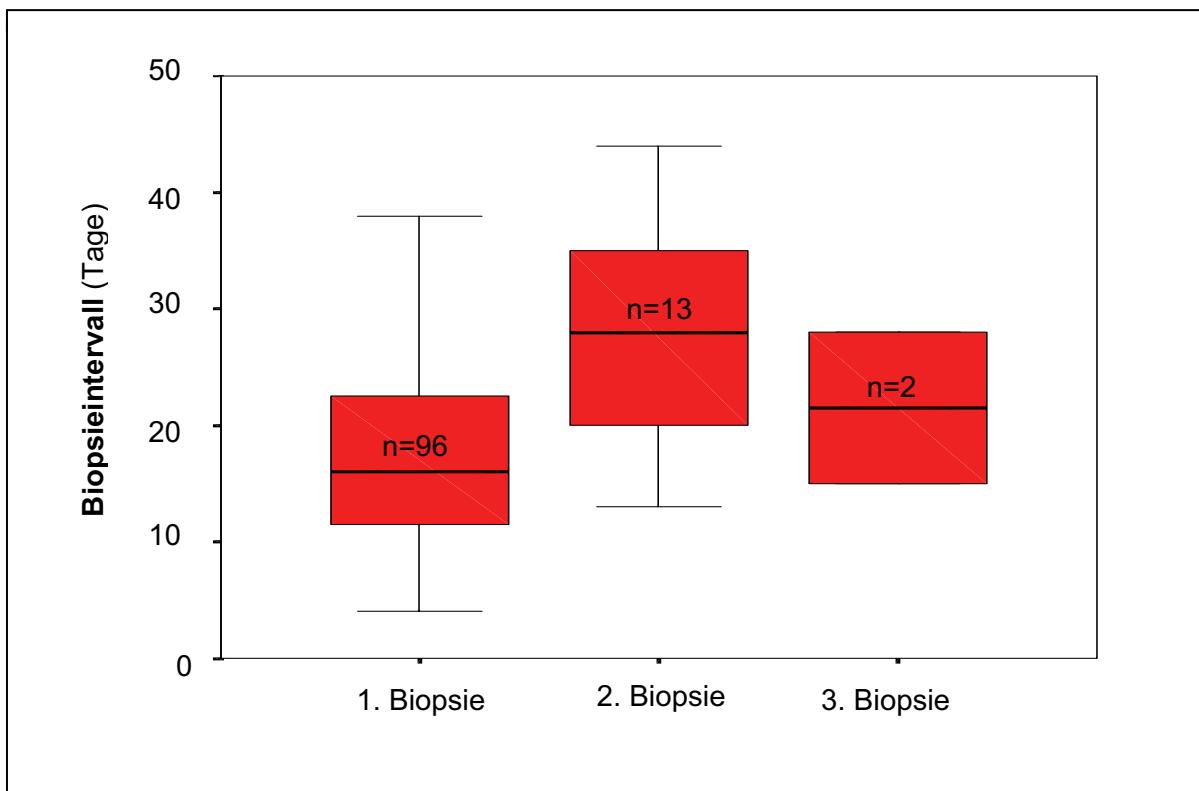
| Patientenzahl n=111            | Borderline<br>(n=32) | Akute Rejektion Banff 97 |                |                  |                 | Andere<br>(n=27) |
|--------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------|------------------|-----------------|------------------|
|                                |                      | AR IA<br>(n=17)          | AR IB<br>(n=8) | AR IIA<br>(n=18) | AR IIB<br>(n=9) |                  |
| Alter (Jahre $\pm$ STD)        | 44 $\pm$ 11,7        | 46 $\pm$ 13,3            | 44 $\pm$ 7,9   | 45 $\pm$ 13,6    | 43 $\pm$ 11,4   | 45 $\pm$ 11,8    |
| Frauen/ Männer                 | 17/15                | 6/11                     | 2/6            | 7/11             | 3/6             | 6/21             |
| Anzahl Mehrfachtransplantation | 2                    | 3                        | 0              | 6                | 2               | 5                |
| Empfängererkrankung            |                      |                          |                |                  |                 |                  |
| Glomerulonephritis             | 8                    | 7                        | 3              | 5                | 3               | 10               |
| Pyelonephritis                 | 6                    | 2                        | 1              | 6                | 2               | 7                |
| Polyzystische Nierenerkrankung | 6                    | 3                        | 1              | 1                | 0               | 1                |
| Diabetes mellitus Typ I        | 0                    | 0                        | 1              | 1                | 2               | 1                |
| andere Erkrankungen            | 12                   | 5                        | 2              | 5                | 2               | 8                |



**Abbildung 4:** Mehrfachtransplantationen und Banff 97-Diagnosegruppen

### 3.3 Biopsiespezifische Merkmale

Die Zeitspanne zwischen Transplantation und Biopsie (Biopsieintervall) lag durchschnittlich bei 24 Tagen ( $STD \pm 25$ ). In Abhängigkeit von dem Rang der analysierten Biopsie zeigte sich für 96 Patienten (86%) mit Erstbiopsie ein Biopsieintervall von 23 Tagen ( $STD \pm 26$ ), für 13 Patienten (12%) mit Zweitbiopsie ein Biopsieintervall von 34 Tagen ( $STD \pm 27$ ) und für 2 Patienten (2%) mit untersuchter Drittbiopsie ein Biopsieintervall von 21 Tagen ( $STD \pm 9$ ) (Abb.5, Tab.4) Die statistische Auswertung des Biopsieintervalls und des Ranges der gewerteten Biopsien ergaben keine signifikanten Verteilungsunterschiede zwischen den Banff 97-Diagnosegruppen.



**Abbildung 5:** Biopsieintervall und Rang der gewerteten Biopsie

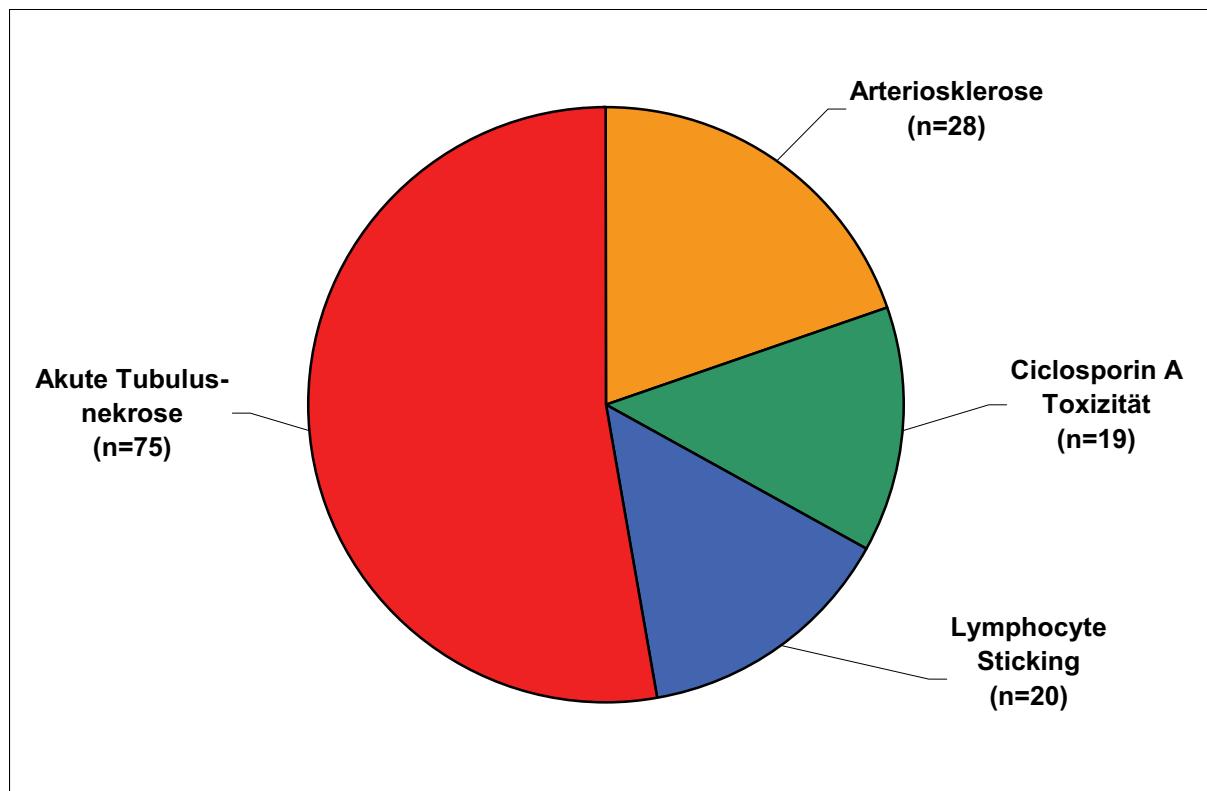
Die Anzahl der durchgeführten Biopsien je Transplantatniere im Beobachtungszeitraum (1993 bis 1999) ergaben 54 Transplantatnieren (49%) mit einer Biopsie, 36 Transplantatnieren (32%) mit zwei Biopsien, 17 Transplantatnieren (15%) mit drei Biopsien und 4 Transplantatnieren (4%) mit vier Biopsien. Die statistische Auswertung der Anzahl von durchgeführten Biopsien je Transplantatniere zeigte für die Banff 97-Diagnosegruppe AR IIA eine signifikant höhere Biopsieanzahl im Vergleich zu den Gruppen AR IA ( $p = 0,049$ ), Borderline ( $p = 0,009$ ) und Andere ( $p = 0,001$ ).

**Tabelle 4:** Rang der gewerteten Biopsie und deren durchschnittliches Biopsieintervall

| Patientenzahl<br>(n=111)                               | Borderline<br>(n=32) | Akute Rejektion Banff 97 |                |                  |                 | Andere<br>(n=27) |
|--|----------------------|--------------------------|----------------|------------------|-----------------|------------------|
|  |                      | AR IA<br>(n=17)          | AR IB<br>(n=8) | AR IIA<br>(n=18) | AR IIB<br>(n=9) |                  |
| <b>Erstbiopsie</b>                                     | 29                   | 13                       | 8              | 13               | 8               | 25               |
| <b>Zweitbiopsie</b>                                    | 3                    | 4                        | 0              | 4                | 0               | 2                |
| <b>Drittbiopsie</b>                                    | 0                    | 0                        | 0              | 1                | 1               | 0                |
| <b>Biopsieintervall<br/>(Tage<math>\pm</math> STD)</b> | 20 $\pm$ 12,2        | 28 $\pm$ 28,1            | 20 $\pm$ 6,5   | 21 $\pm$ 14,4    | 20 $\pm$ 8,2    | 32 $\pm$ 43,2    |

### 3.4 Histologische Nebendiagnosen

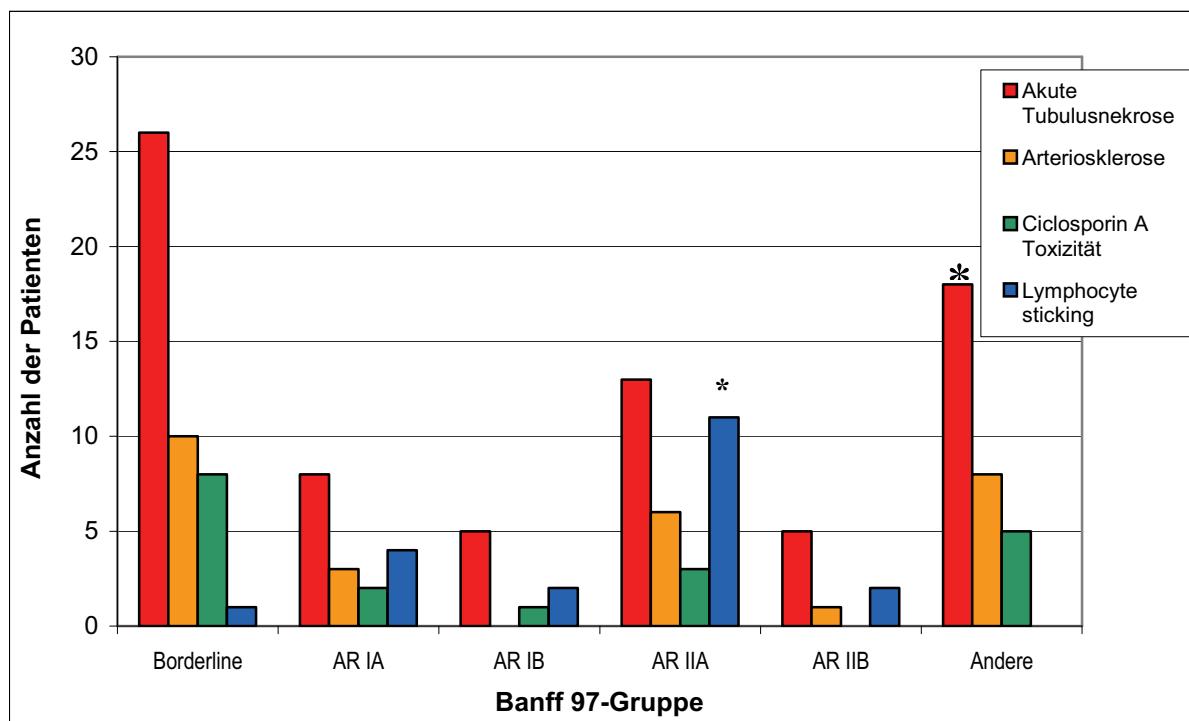
Die in unserer Studie untersuchten histopathologischen Nebendiagnosen sind nach den Kriterien der Banff 97-Klassifikation zur Feststellung einer akuten Transplantatabstoßung nicht entscheidend. Das mit einer akuten Abstoßung kombinierte oder isolierte Vorkommen war möglich. Von den 111 Patienten zeigten 75 Patienten (67%) eine akute Tubulusnekrose als Zeichen eines fortdauernden akuten Transplantatnierenversagens und 28 Patienten (25%) wiesen Zeichen einer Transplantarteriosklerose auf. Die Gefäßsklerosierungen wurden meist als vorbestehende Spendernierenveränderung angesehen. 19 Patienten (17%) zeigten Zeichen der Ciclosporin A-Toxizität und 20 Patienten (18%) wiesen aktivierte Endothelzellen mit Lymphocyte Sticking (mononukleärer Zelladhäsion) auf (Abb.6.) Die statistische Analyse der verschiedenen Nebendiagnosegruppen ergab, wie in der Abb.7 und Tabelle 5 dargestellt, nur für die aktivierte Endothelzellen mit mononukleärer Zellmargination ein signifikant ( $p < 0,001$ ) häufigeres Auftreten bei der akuten vaskulären Rejektion AR IIA (intimale Arteritis) im Vergleich zu den anderen Banff 97-Diagnosegruppen (Tab.5, Abb.7).



**Abbildung 6:** Histologische Nebendiagnosen der untersuchten Transplantatbiopsien (n = 111), (ein gemeinsames Auftreten verschiedener histologischer Nebendiagnosen war möglich).

**Tabelle 5:** Histologische Nebendiagnosen und Banff 97-Diagnosegruppen

| Patientenzahl<br>(n=111) | Borderline<br>(n=32) | Akute Rejektion |                |                  |                 | Andere<br>(n=27) |
|--------------------------|----------------------|-----------------|----------------|------------------|-----------------|------------------|
|                          |                      | AR IA<br>(n=17) | AR IB<br>(n=8) | AR IIA<br>(n=18) | AR IIB<br>(n=9) |                  |
| Akute Tubulusnekrose     | 26                   | 8               | 5              | 13               | 5               | 18               |
| Arteriosklerose          | 10                   | 3               | 0              | 6                | 1               | 8                |
| Ciclosporin A-Toxizität  | 8                    | 2               | 1              | 3                | 0               | 5                |
| Lymphocyte Sticking      | 1                    | 4               | 2              | 11               | 2               | 0                |



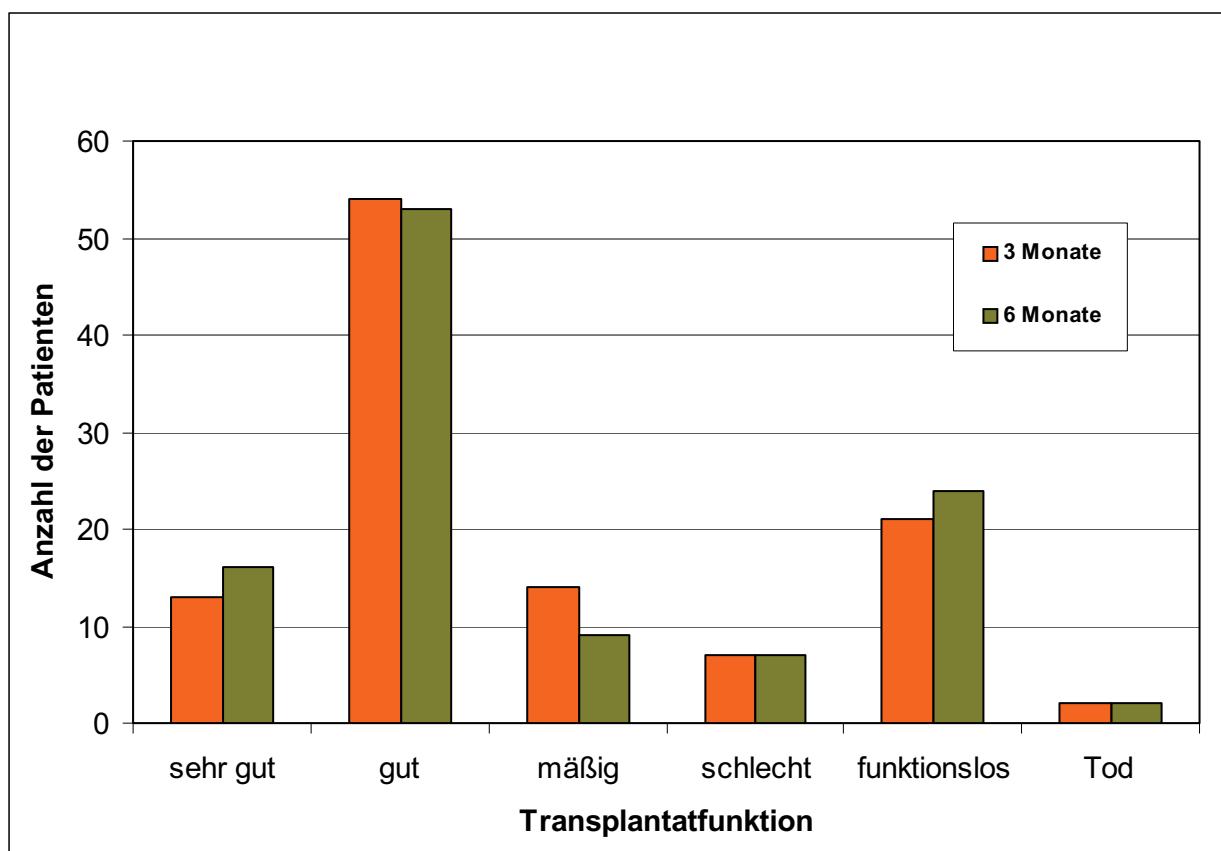
**Abbildung 7:** Verteilung der histologischen Nebendiagnosen auf die Banff 97-Diagnosegruppen.

Zeigte die Biopsie einer Transplantatniere in unserer Studie keine Zeichen der akuten Rejektion, wurde sie der Banff 97-Diagnosegruppen ‚Andere‘ zugeordnet. In diese Kategorie fielen 27 Biopsien. Als häufigste histopathologische Befunde fanden sich bei 18 Transplantatnieren (67%) die akute Tubulusnekrose (ATN), bei 5 Transplantatnieren (18%) die Ciclosporin A-Toxizität (siehe Abb.19), bei 8 Transplantatnieren (30%) eine meist vorbestehende Transplantarteriosklerose und bei 3 Transplantatnieren (11%) eine seltene Diagnose (Tab.5). Die akute Tubulusnekrose war in 3 Fällen mit Ciclosporin A-Toxizität kombiniert und die Transplantarteriosklerose trat zweimal als alleiniger histologischer Befund auf. Die akute Tubulusnekrose (ATN) war damit der signifikant ( $p < 0,001$ ) häufigste Befund der Banff 97-Diagnosegruppe ‚Andere‘.

### **3.5 Transplantatfunktion 3 und 6 Monate nach Transplantation**

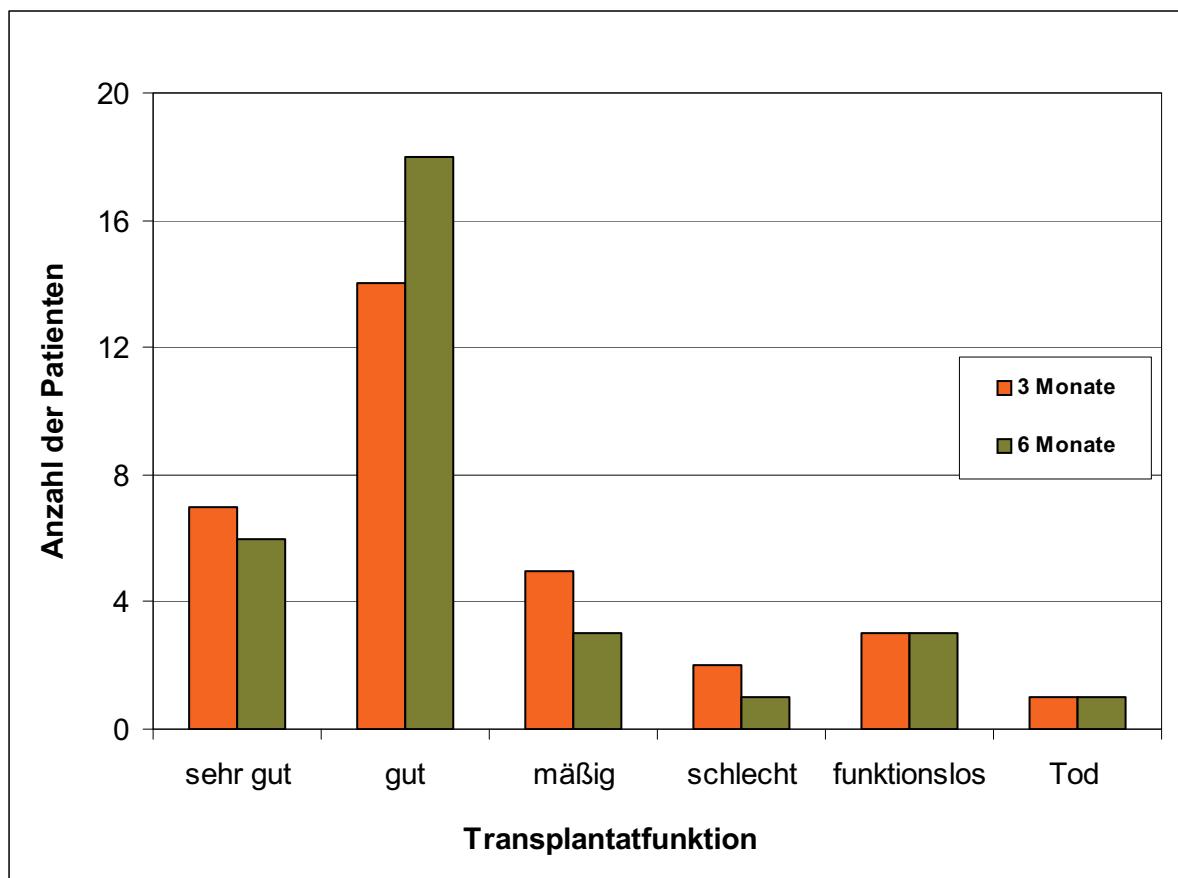
Zur Beurteilung der Transplantatfunktion wurden die Veränderungen des Serumkreatinin-Spiegel (SK) untersucht. Das Funktionsniveau wurde 3 und 6 Monate nach Transplantation analysiert und 6 Referenzbereichen zugeordnet. Eine sehr gute Funktion entsprach einem Serumkreatinin (SK) von  $<130 \mu\text{mol/l}$ ; eine gute Funktion einem SK von  $130-259 \mu\text{mol/l}$ ; eine mäßige Funktion einem SK von  $260-400 \mu\text{mol/l}$  und eine schlechte Funktion einem SK  $>400 \mu\text{mol/l}$ . Als Funktionsverlust wurde die Rückkehr zur Dauerdialyse bzw. das Versterben des Patienten definiert.

Von den in der vorliegenden Studie untersuchten Nierentransplantaten funktionierten nach 3 Monaten 13 Transplantate (12%) sehr gut, 54 Transplantate (48%) gut, 14 Transplantatnieren (13%) mäßig, 7 Transplantatnieren (6%) schlecht und 23 Transplantatnieren (21%) waren funktionslos. Von diesen wurden zwei Verluste funktionstüchtiger Transplantate durch den Tod des Empfängers verursacht, der nicht auf eine Transplantatabstoßung zurückzuführen war. Nach 6 Monaten funktionierten 16 Transplantatnieren (15%) sehr gut, 53 Transplantatnieren (48%) gut, 9 Transplantatnieren (8%) mäßig, 7 Transplantatnieren (6%) schlecht und 26 Transplantatnieren (23%) waren funktionslos. Der Verlust zweier funktionstüchtiger Transplantate wurde durch den nicht rejektionsbedingten Tod der Empfänger verursacht (Abb.8, Tab.6).



**Abbildung 8:** Funktion der untersuchten Transplantatnieren (n 111) 3 und 6 Monate nach Transplantation

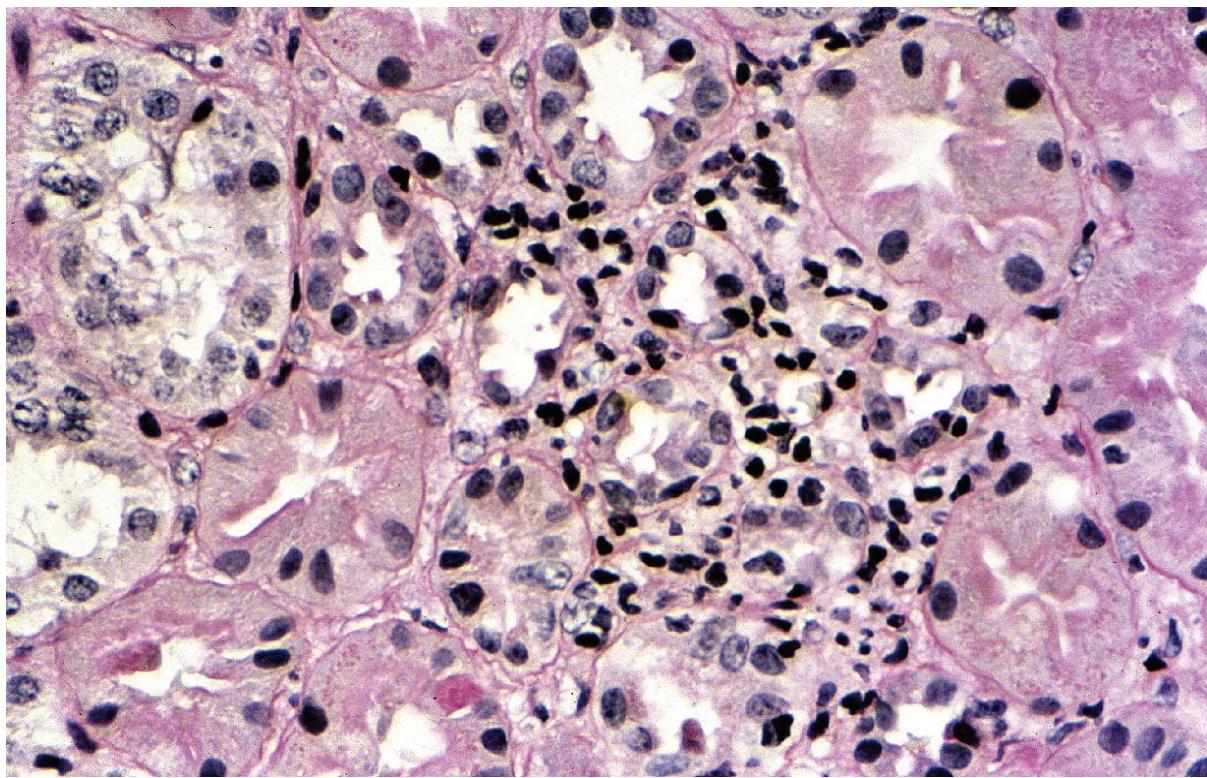
Die Banff 97-Diagnosegruppe **grenzwertige Veränderungen (Borderline)** wies im ersten Halbjahr nach Transplantation eine überwiegend gute Transplantatfunktion auf. Dabei zeigten nach 3 Monaten 7 Transplantate (22 %) eine sehr gute, 14 Transplantate (44%) eine gute, 5 Transplantate (16%) eine mäßige, 2 Transplantate (6%) eine schlechte Transplantatfunktion und ein Patient (3%) war verstorben. 3 Patienten (10%) verloren ihre Transplantatniere. Nach 6 Monaten kam es zu keinen wesentlichen Veränderungen. 6 Transplantate (19%) funktionierten sehr gut, 18 Transplantate (56%) gut, 3 Transplantate (9%) mäßig und 1 Transplantat (3%) schlecht (Abb.9, Tab.6). Die Zahl der verstorbenen und dialysepflichtigen Patienten änderte sich nicht



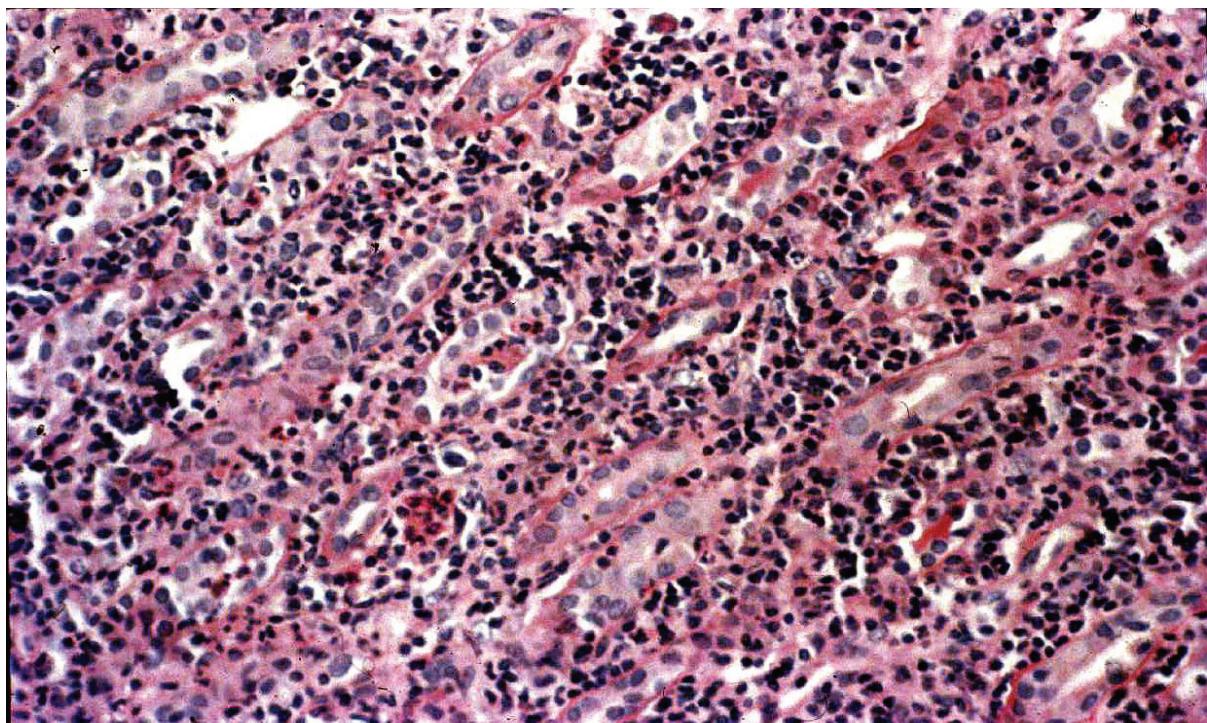
**Abbildung 9:** Transplantatfunktion in der Diagnosegruppe Borderline Veränderungen (n = 32)

Die Diagnosegruppe **akute tubulo-interstielle Rejektion** (AR I, siehe Abb. 10) zeigte eine der Borderlinegruppe ähnliche Transplantatfunktion. Die Diagnosegruppe **akute Rejektion IA** wies nach 3 Monaten 2 Transplantate (12%) mit sehr guter, 11 Transplantate (65%) mit guter, 3 Transplantate (17%) mit mäßiger und 1 Transplantat (6%) mit schlechter Funktion auf. Nach 6 Monaten zeigten 2 Transplantate (12%) eine sehr gute, 11 Transplantate (65%) eine gute, 2 Transplantate (11%) eine mäßige und 1 Transplantat (6%) eine schlechte Transplantatfunktion (Abb.12, Tab.6). Ein Patient (6%) wurde dialysepflichtig.

Bei der Gruppe **akute Rejektion IB** (siehe Abb. 11) war die Funktion nach 3 Monaten bei 4 Transplantaten (50%) gut und bei einem Transplantat (13%) mäßig. Nach 6 Monaten funktionierten 4 Transplantate (50%) gut und 1 Transplantat (13%) mäßig (Abb.11, Abb.13, Tab.6). Zu beiden Zeitpunkten waren 3 Transplantatnieren (37%) funktionslos.



**Abbildung 10:** Akute Rejektion Banff IA mit mehr als 25 % interstitieller Rundzellinfiltration und fokal mäßiger Tubulitis mit Herden von 5 bis 10 Rundzellen/ Tubulusquerschnitt, PAS, 400x.



**Abbildung 11:** Akute Rejektion Banff IB mit mehr als 25% interstitieller Rundzellinfiltration und fokal schwerer Tubulitis mit Herden von mehr als 10 Rundzellen/ Tubulusquerschnitt, HE, 125x.

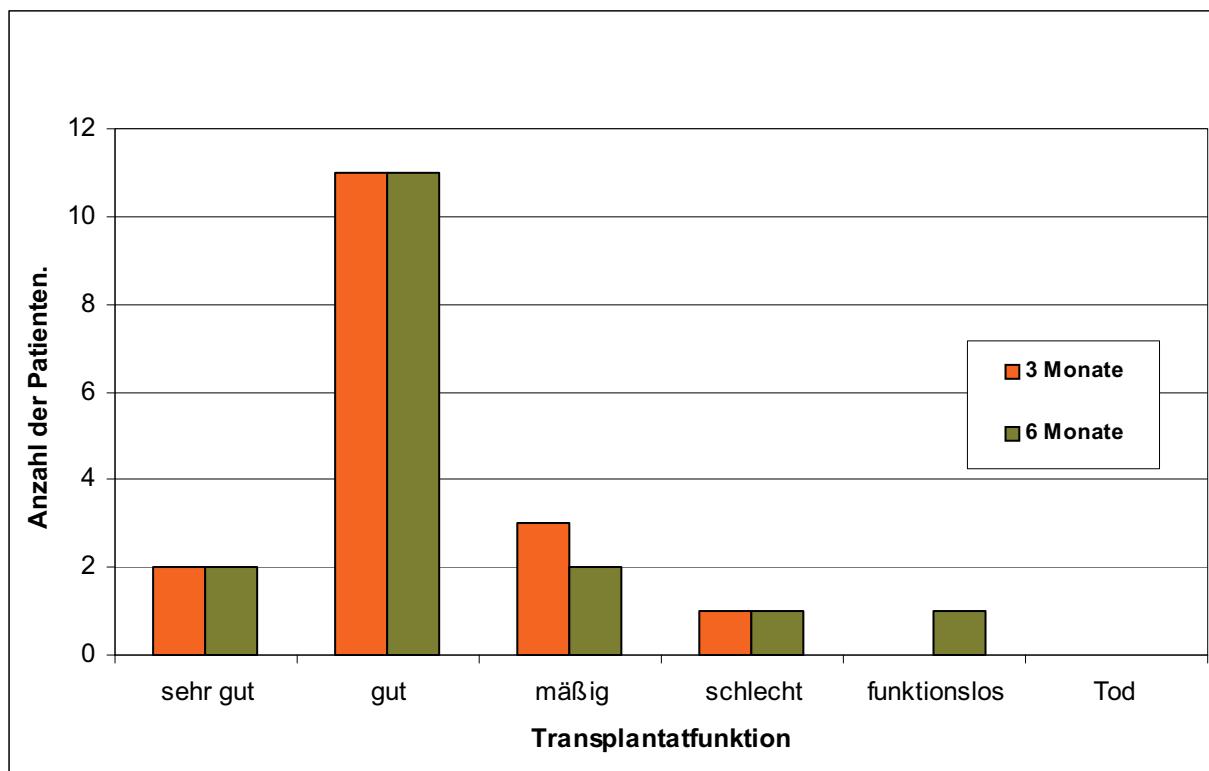


Abbildung 12: Transplantatfunktion in der Diagnosegruppe Akute Rejektion IA (n = 17)

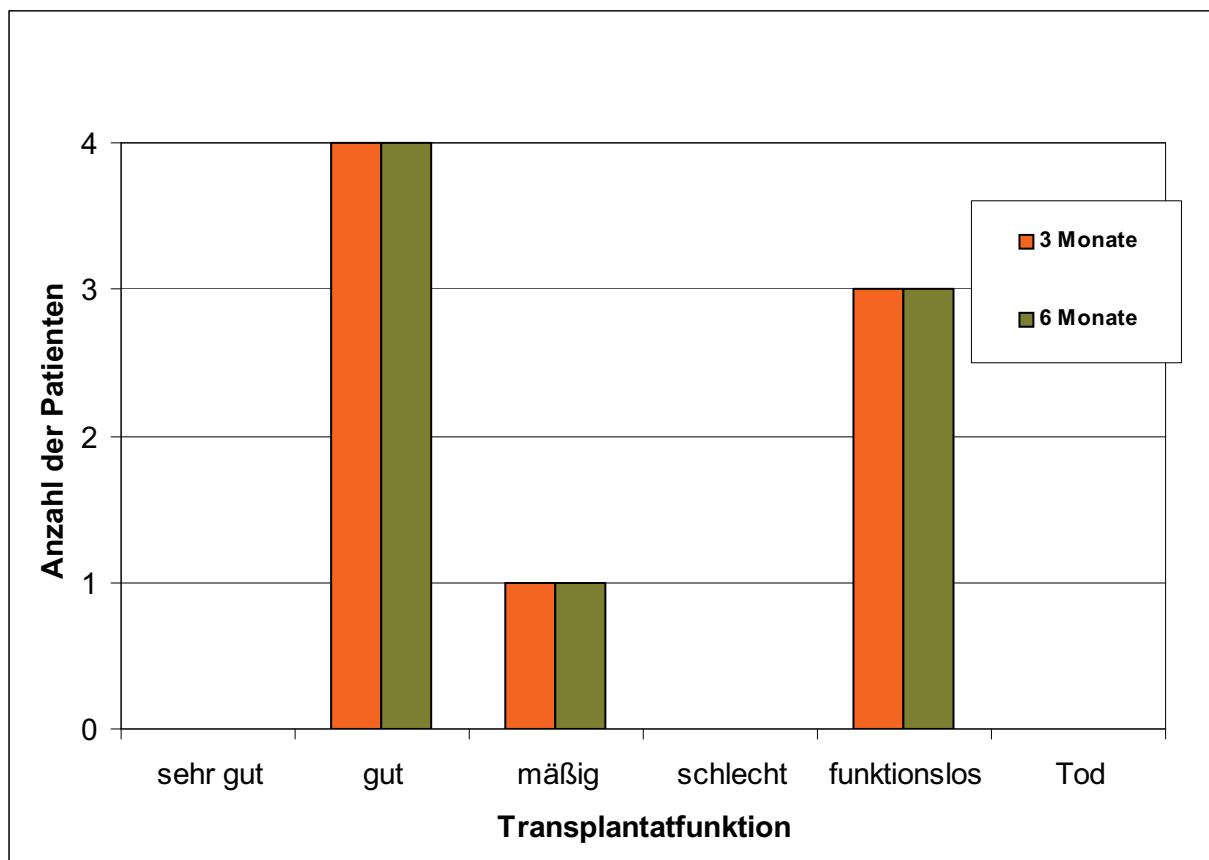
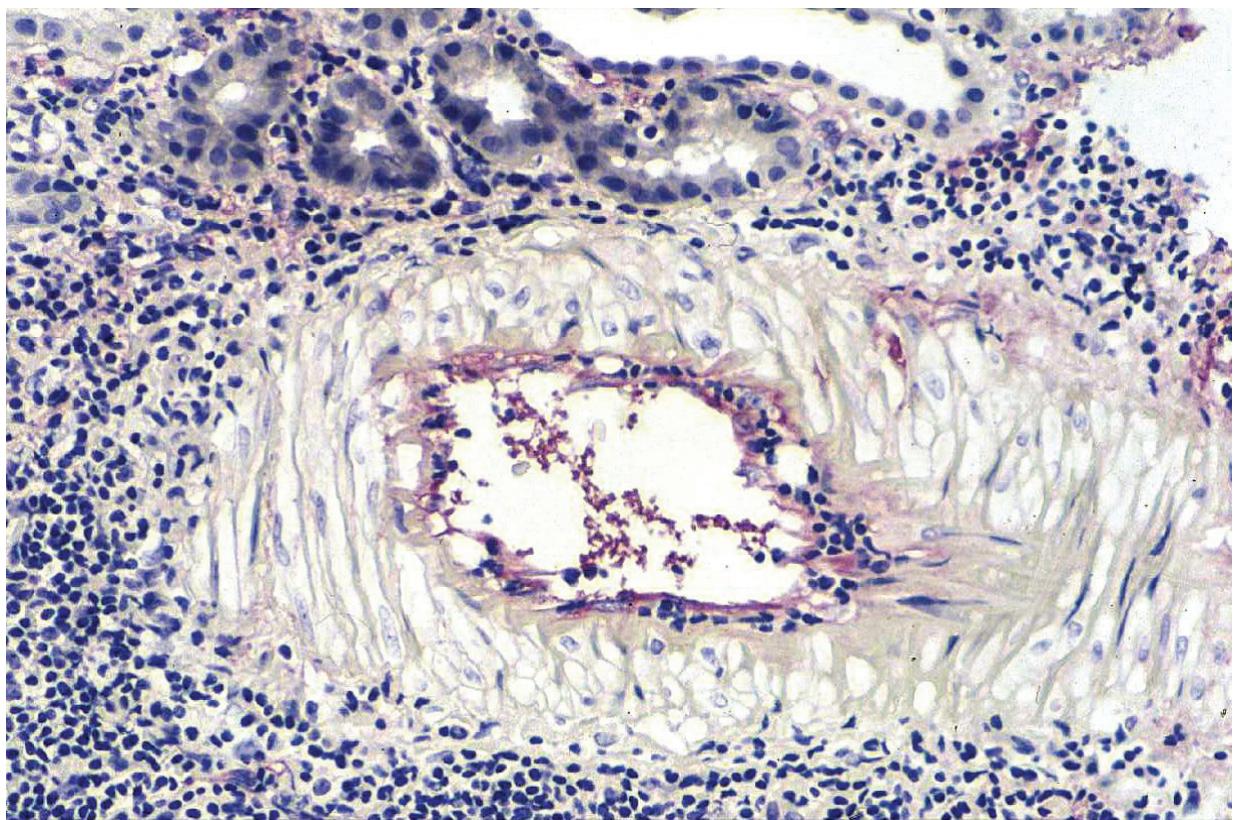


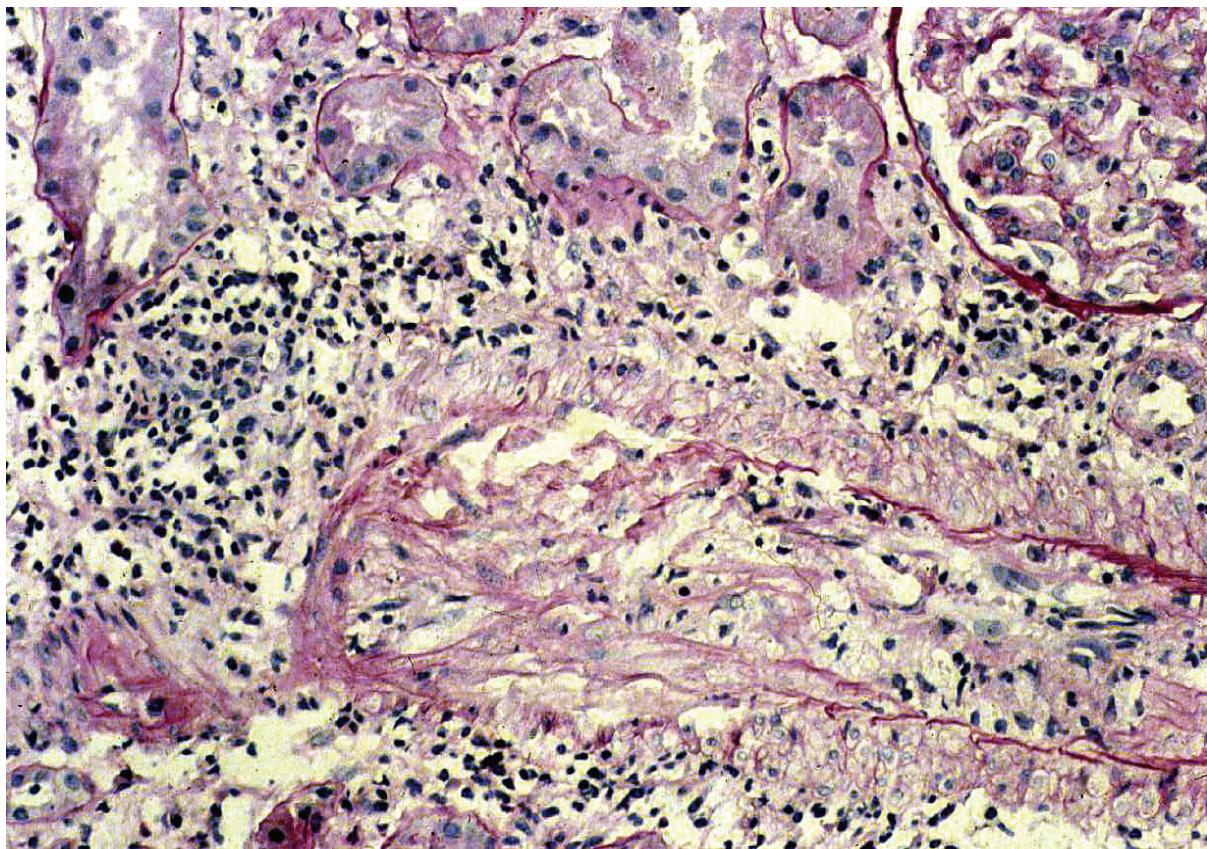
Abbildung 13: Transplantatfunktion und Diagnosegruppe Akute Rejektion IB (n = 8)

Die Transplantatfunktion der Fälle mit einer akuten vaskulären Rejektion AR II war am stärksten eingeschränkt. In der Gruppe **akute Rejektion IIA** (siehe Abb.14) war die Funktion nach 3 Monaten für ein Transplantat (6%) sehr gut, für 6 Transplantate (33%) gut, für ein Transplantat (6%) mäßig und 2 Transplantate (11%). Nach 6 Monaten funktionierten ein Transplantat (6%) sehr gut, 7 Transplantate (39%) gut und 2 Transplantate (11%) schlecht (Abb.17, Tab.6). 8 Patienten (44%) waren noch vor dem erreichen des 4. postoperativen Monats dialysepflchtig.

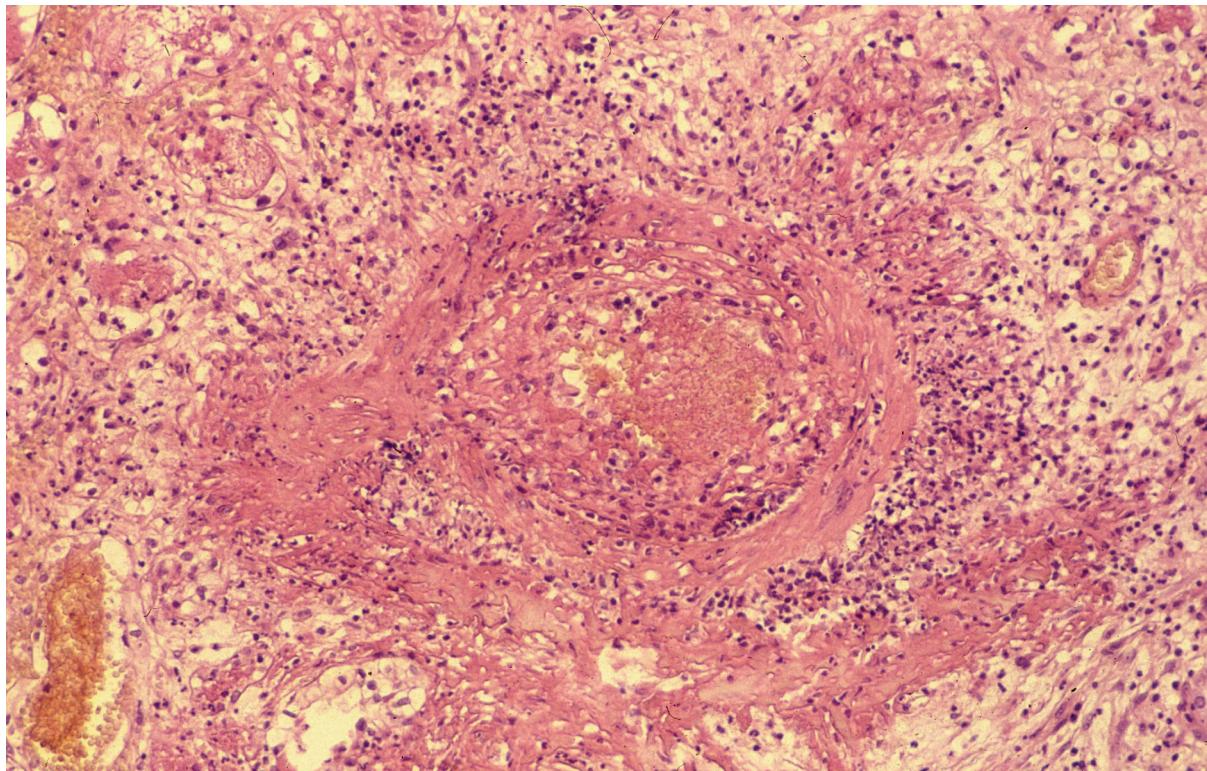
Die Transplantatfunktion der Gruppe **akute Rejektion IIB** (siehe Abb.15) war nach 3 Monaten für ein Transplantat (11%) sehr gut, für 4 Transplantate (45%) gut und für ein Transplantat (11%) mäßig. 3 Transplantate (33%) waren funktionslos. Nach 6 Monaten wiesen hier 3 Transplantate (33%) eine gute, ein Transplantat (11%) eine mäßige und ein Transplantat (11%) eine schlechte Funktion auf (Abb.18, Tab.6). 4 Patienten (45%) waren dialysepflchtig.



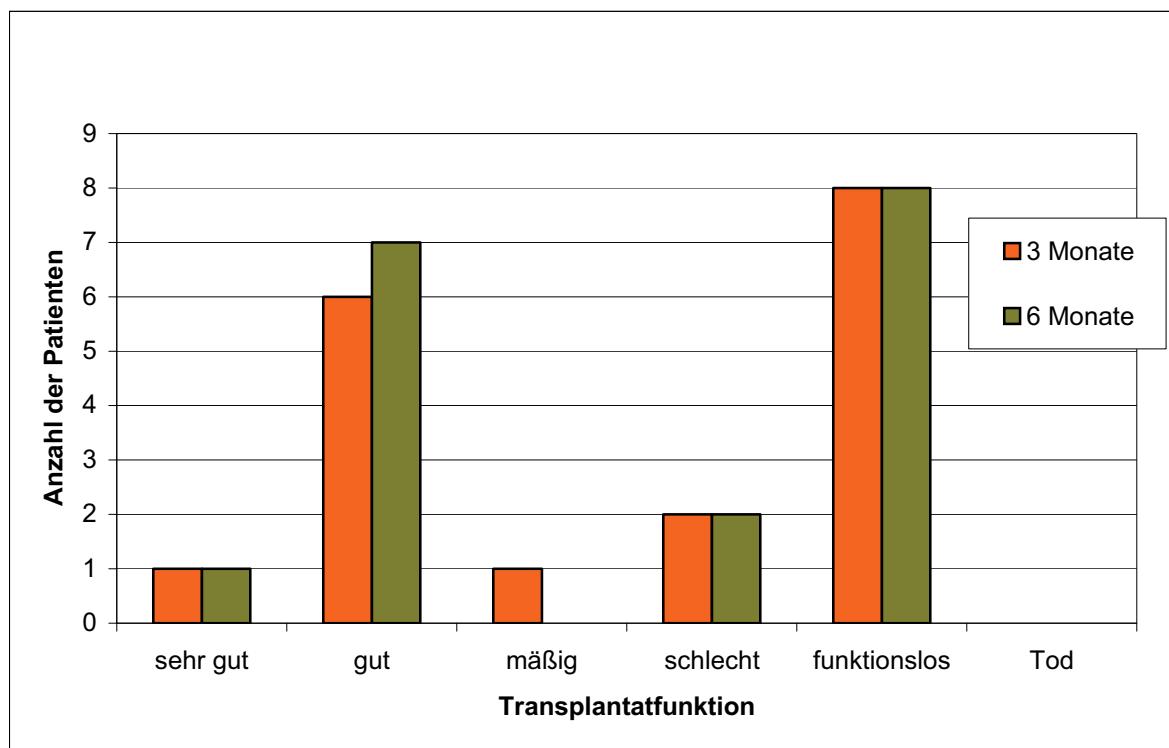
**Abbildung 14:** Akute Rejektion Banff IIA mit geringer bis mäßiger intimaler Arteriitis, immunhistochemische CD 31 Nachweis, 250x.



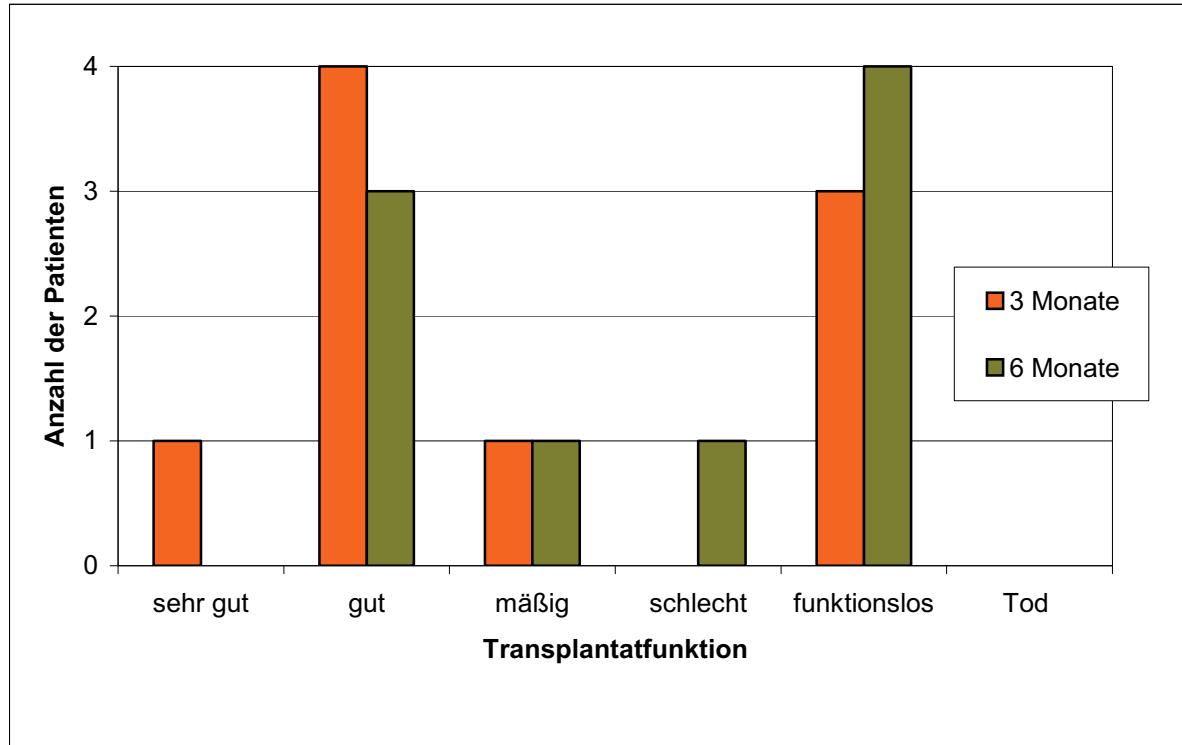
**Abbildung 15:** Akute Rejektion Banff IIB mit stärkerer intimaler Arteriitis mit mindestens 25% Lumeneinengung; PAS, 250x.



**Abbildung 16:** Akute Rejektion Banff III mit transmuraler Arteriitis mit entzündlicher Gefäßobliteration, HE, 250x.



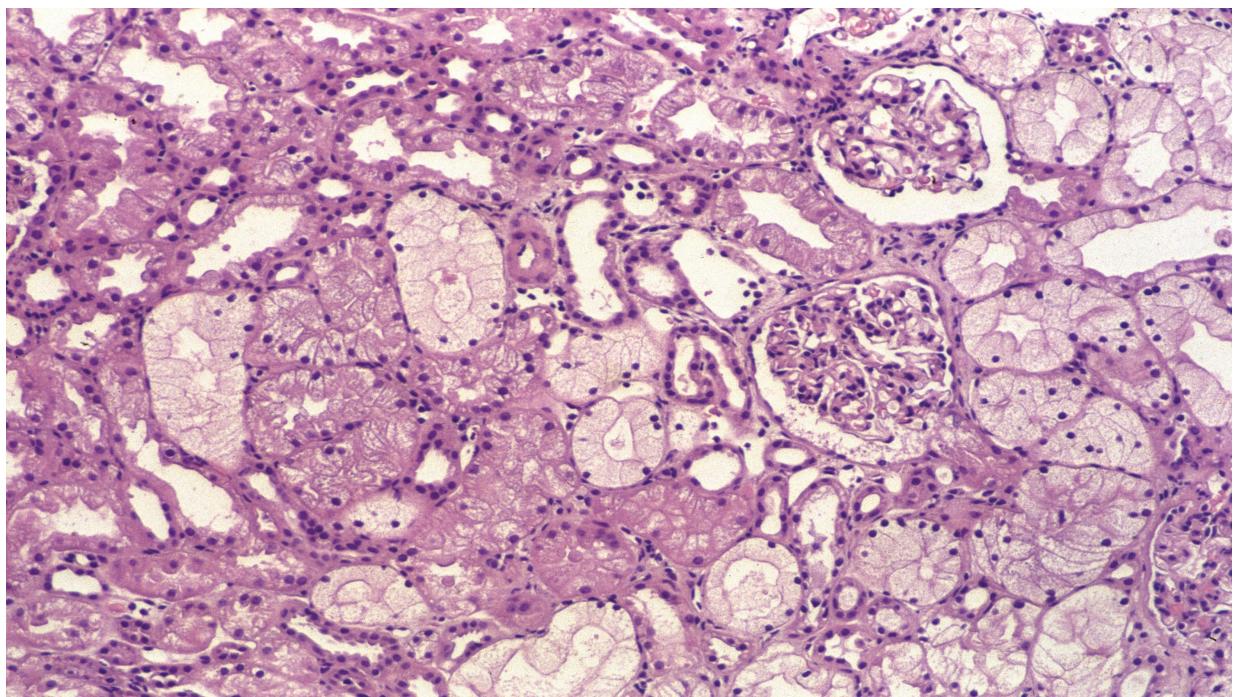
**Abbildung 17:** Transplantatfunktion in der Diagnosegruppe Akute Rejektion IIA (n = 18)



**Abbildung 18:** Transplantatfunktion und Diagnosegruppe akute Rejektion IIB (n = 9)

Die Banff 97-Diagnosegruppe **Andere** zeigte eine den Gruppen AR I und Borderline-Veränderungen ähnlich gute Transplantatfunktion. Nach 3 Monaten zeigten 2 Transplantate (7%) eine sehr gute, 15 Transplantate (56%) eine gute, 3 Transplantate (11%) eine mäßige und 2 Transplantate (7%) eine schlechte Funktion. Ein Patient (4%) verstarb und 4 Transplantate (15%) waren funktionslos. Nach 6 Monaten wurden nur wenig Änderungen verzeichnet. 7 Transplantate (26%) funktionierten sehr gut, 10 Transplantate (37%) gut, 2 Transplantate (7%) mäßig und 2 Transplantate (7%) schlecht (Abb.20, Tab.6). 5 Patienten (18%) waren dialysepflichtig.

Bei der statistischen Auswertung wurden sowohl 3 Monate als auch 6 Monate nach Transplantation keine signifikanten Funktionsunterschiede zwischen den Banff 97-Diagnosegruppen gefunden. Weiterhin zeigte sich unabhängig von der Einteilung nach Banff 97-Diagnosegruppen bzw. Rejektionstypen eine deutliche Korrelation zwischen der post-operativen Transplantatfunktion der 111 Patienten nach 3 Monaten und nach 6 Monaten ( $r = 0,87$ ).



**Abbildung 19:** Die Ciclosporin A-Toxizität mit isometrischer Vacuolisierung des Tubulus-epithels (Banff-Diagnosegruppe: Andere) PAS, 125x.



**Abbildung 20:** Transplantatfunktion und Diagnosegruppe Andere (n=27)

**Tabelle 6:** Transplantatfunktion 3 und 6 Monate nach Transplantation bei Biopsiebefunden in den Banff 97-Diagnosegruppen (n=111).

| Patientenzahl<br>(n=111)                  | Borderline<br>(n=32) |      | Akute Rejektion |      |                |      |                  |      |                 |      | Andere<br>(n=27) |      |
|---|----------------------|------|-----------------|------|----------------|------|------------------|------|-----------------|------|------------------|------|
|   |                      |      | AR IA<br>(n=17) |      | AR IB<br>(n=8) |      | AR IIA<br>(n=18) |      | AR IIB<br>(n=9) |      |                  |      |
| Transplantatfunktion                      | 3 Mo                 | 6 Mo | 3 Mo            | 6 Mo | 3 Mo           | 6 Mo | 3 Mo             | 6 Mo | 3 Mo            | 6 Mo | 3 Mo             | 6 Mo |
| sehr gut                                  | 7                    | 6    | 2               | 2    | 0              | 0    | 1                | 1    | 1               | 0    | 2                | 7    |
| gut                                       | 14                   | 18   | 11              | 11   | 4              | 4    | 6                | 7    | 4               | 3    | 15               | 10   |
| mäßig                                     | 5                    | 3    | 3               | 2    | 1              | 1    | 1                | 0    | 1               | 1    | 3                | 2    |
| schlecht                                  | 2                    | 1    | 1               | 1    | 0              | 0    | 2                | 2    | 0               | 1    | 2                | 2    |
| Rejektionsbedingter Tx-Verlust            | 3                    | 3    | 0               | 1    | 3              | 3    | 8                | 8    | 3               | 4    | 4                | 5    |
| Nichtrejektionsbedingter Tx-Verlust (Tod) | 1                    | 1    | 0               | 0    | 0              | 0    | 0                | 0    | 0               | 0    | 1                | 1    |

### 3.6 Transplantatverluste

Kam es im Verlauf nach einer Transplantation zu einem Anstieg der Nierenretentionsparameter und wurde die Rückkehr zur Dauerdialysebehandlung notwendig, lag ein Transplantatversagen vor.

Die Banff 97-Gruppe **Borderline** zeigte mit 3 Transplantaten (9%) nach 3 Monaten und gleicher Anzahl nach 6 Monaten eine relativ geringe anfängliche Transplantatsversagensrate. Im Beobachtungszeitraum kam es jedoch zu einem Anstieg auf 10 Transplantatverluste (31%). Die mediane Überlebenszeit war 54 Wochen (Abb.21).

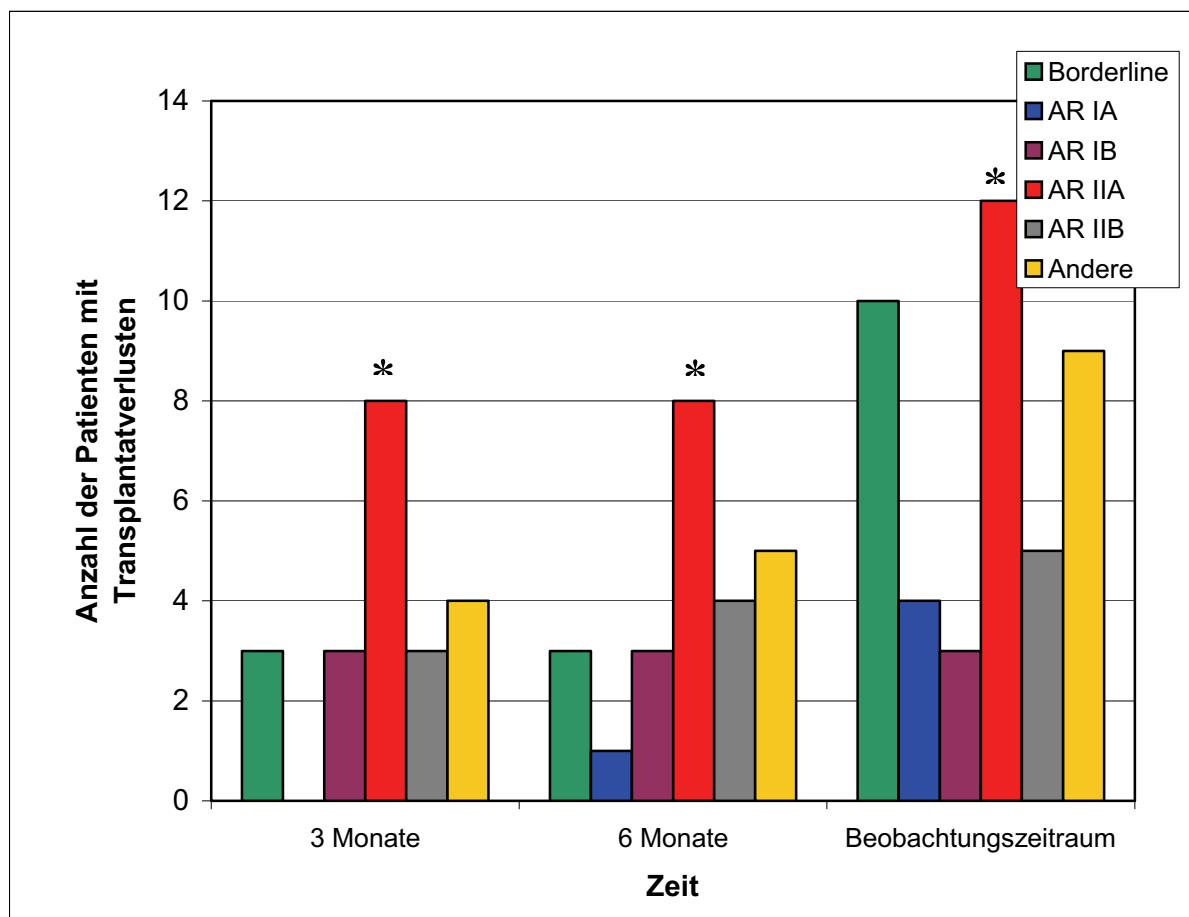
Die geringsten Verluste hatte die Banff 97-Gruppe **akute Rejektion IA**, bei welcher nach 3 Monaten kein Transplantat und nach 6 Monaten 3 Transplantate (37%) versagten. Im Beobachtungszeitraum stellten nur 4 Transplantate (23%) ihre Funktion ein und die mediane Überlebenszeit war mit 117 Wochen am größten (Abb.21).

Ähnlich zeigten sich auch die Ergebnisse der Gruppe **akute Rejektion IB** mit jeweils 3 Transplantatverlusten (37%) nach 3 und 6 Monaten. Im Beobachtungszeitraum blieben die Verluste gleich. Die mediane Überlebenszeit belief sich auf 6 Wochen (Abb.21).

Die größten Transplantatverluste waren in der Banff 97-Diagnosegruppe **akute Rejektion IIA** mit 8 Transplantaten (44%) nach 3 Monaten und unveränderten Zahlen nach 6 Monaten zu verzeichnen. Im Beobachtungszeitraum zeigte sich ein Anstieg der Transplantatverlust-rate auf 12 (67%). Die mediane Überlebenszeit der Nierentransplantate in dieser Gruppe betrug 6 Wochen.

Für die Banff 97-Gruppe **akute Rejektion IIB** zeigten sich 3 Transplantatverluste nach 3 Monaten (33%) und 4 Transplantatverluste nach 6 Monaten (44%). Im Beobachtungszeitraum versagten 5 Transplantate (56%) und die mediane Überlebenszeit betrug 7 Wochen (Abb.21).

Die Banff 97- Diagnosegruppe **Andere** zeigte nach 3 Monaten 4 Transplantatverluste (14%) und nach 6 Monaten 5 Transplantatverluste (19%). Im Beobachtungszeitraum versagten 9 Transplantate (33%) und die mediane Überlebenszeit betrug 13 Wochen (Tab.7, Abb.21).



**Abbildung 21:** Anzahl der bioptierten Patienten mit Transplantatversagen im Beobachtungszeitraum in den Banff 97-Diagnosegruppen (n=43)

**Tabelle 7:** Transplantatnierenverluste nach Banff 97-Diagnosegruppen 3 und 6 Monate nach Transplantation und im Beobachtungszeitraum.

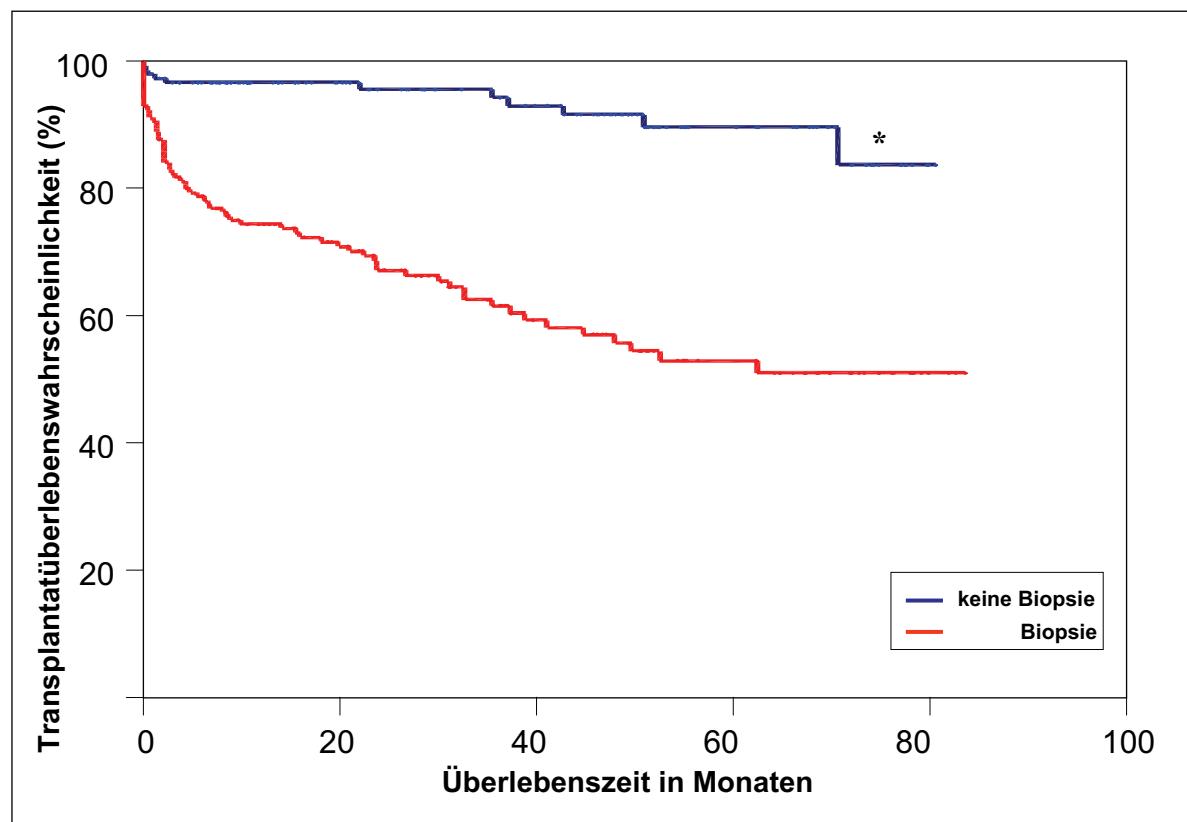
| Patientenzahl (n=111)<br>Transplantatversagen | Borderline<br>(n=32) | Akute Rejektion |                |                  |                 | Andere<br>(n=27) |
|---|----------------------|-----------------|----------------|------------------|-----------------|------------------|
|   |                      | AR IA<br>(n=17) | AR IB<br>(n=8) | AR IIA<br>(n=18) | AR IIB<br>(n=9) |                  |
| nach 3 Monaten                                | 3                    | 0               | 3              | 8                | 3               | 4                |
| nach 6 Monaten                                | 3                    | 1               | 3              | 8                | 4               | 5                |
| im Beobachtungszeitraum                       | 10                   | 4               | 3              | 12               | 5               | 9                |

Beim Vergleich der Transplantatverluste zeigten die Banff 97-Diagnosegruppen der akuten vaskulären Rejektion (AR IIA und AR IIB) zu den untersuchten Zeitpunkten nach Transplantation signifikant höhere Verluste als die Banff 97-Diagnosegruppen der tubulo-

interstiellen Rejektion (AR IA, AR IB und Borderline). Die Irrtumswahrscheinlichkeiten der Transplantatverlustraten lagen für AR IIA nach 3 Monaten bei  $p = 0,001$ , nach 6 Monaten bei  $p = 0,003$  und im Beobachtungszeitraum bei  $p = 0,005$ . Für die Banff 97 Diagnosegruppe AR IIB zeigte sich ein vergleichbarer Trend, nach 3 Monaten ( $p = 0,064$ ), nach 6 Monaten ( $p = 0,016$ ) und im Beobachtungszeitraum ( $p = 0,131$ ).

### 3.7 Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit und Banff 97-Gruppen

Die Untersuchungen zur mittleren Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit ergaben für die Gesamtzahl der 170 im Beobachtungszeitraum bioptierten Patienten ein mittleres Transplantatüberleben von 51,6 Monaten. Bei den 148 Patienten ohne Biopsieentnahme war das mittlere Transplantatüberleben mit 74,5 Monaten signifikant länger ( $p = 0,0001$ ) (Abb. 22).



**Abbildung 22:** Kaplan-Meier Überlebensanalyse von Nierentransplantaten ( $n = 170$ ) mit und ( $n = 148$ ) ohne Biopsie

Die Auswertung der 111 untersuchten Transplantatnierenbiopsien zeigte für die 32 Fälle der **Borderline** (28 %) Gruppe ein mittleres Transplantatüberleben von 60,1 Monaten. Die 17 Transplantate (15 %) der **akute Rejektion IA** zeigte ein mittleres Transplantatüberleben von 44,3 Monaten. Die Diagnosegruppe **akute Rejektion IB** mit 8 Transplantaten (7%) zeigte ein mittleres Transplantatüberleben von 48,0 Monaten. Die 18 Fälle der **akuter Rejektion IIA** (16%) zeigte ein mittleres Transplantatüberleben von 32,4 Monaten. Die Banff-97 Diagnosegruppe **akute Rejektion IIB** mit 9 Transplantaten (8%) zeigte ein mittleres Transplantatüberleben von 37,0 Monaten. Die 27 Transplantate (23,5%) der Diagnosegruppe **Andere** zeigten ein mittleres Transplantatüberleben von 49,6 Monaten.

Somit wiesen die Transplantatbiopsien der Banff 97-Diagnosegruppe akuten vaskulären Rejektion AR II die schlechteste Prognose für das Transplantatüberleben auf (Abb. 23).

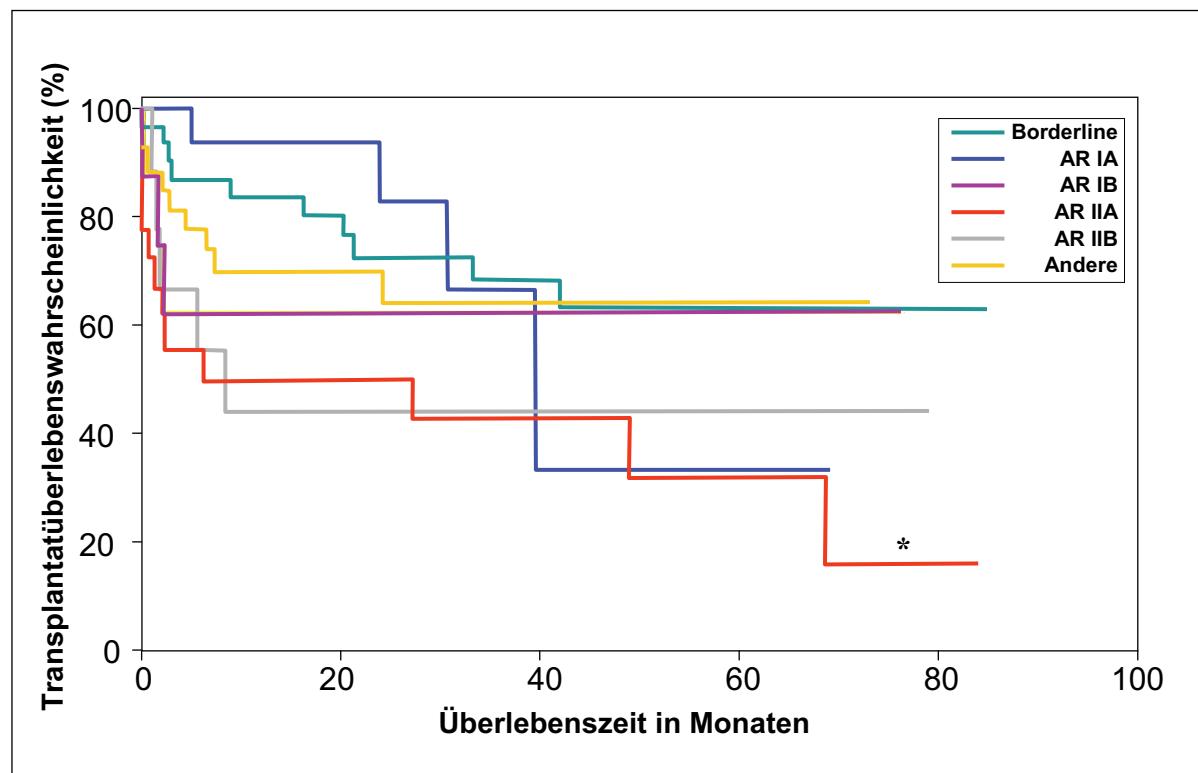


Abbildung 23: Kaplan-Meier Überlebensanalyse nach Banff 97-Diagnosegruppen

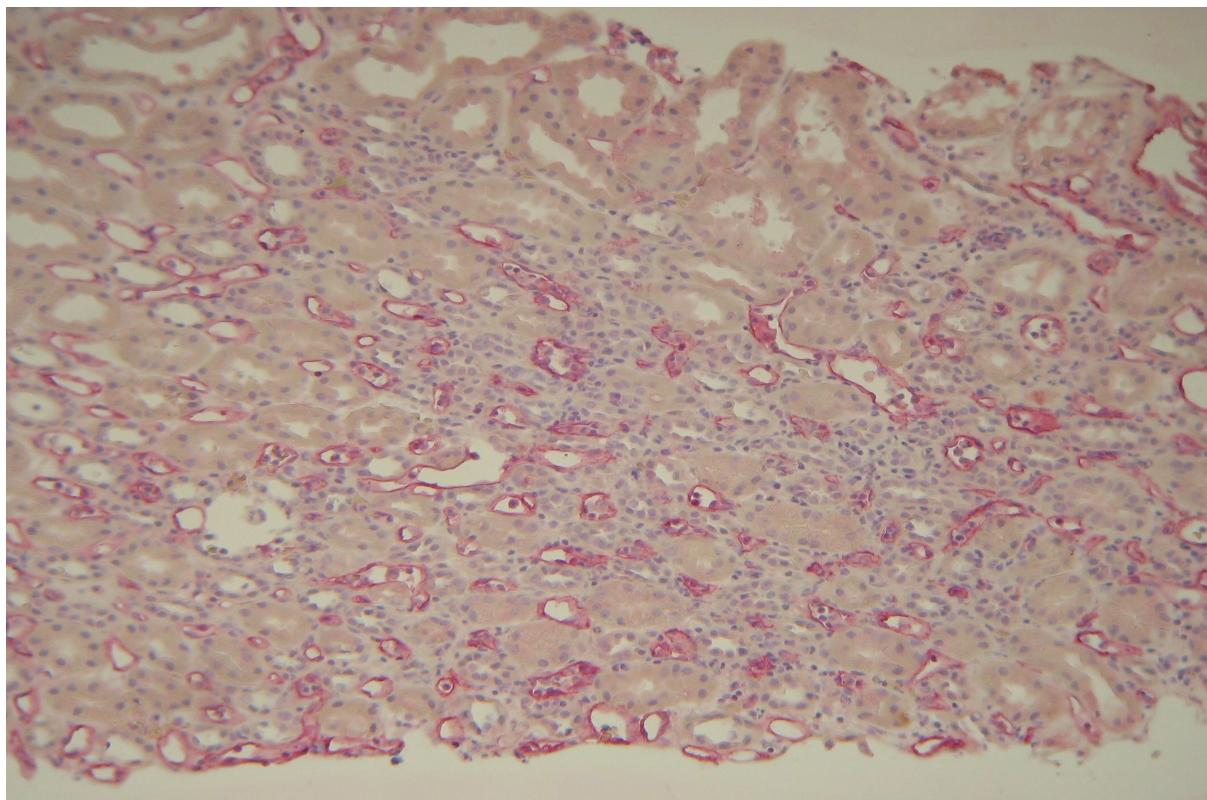
Bei der statistischen Untersuchung der Transplantatüberlebenszeiten ergaben sich für die akuten vaskulären Rejektionen **AR IIA** (p 0,006) und **AR IIB** (p 0,048) jeweils ein signifikant schlechteres Transplantatüberleben im Vergleich zur Banff 97-Diagnosegruppe **Borderline**. Die vaskuläre Rejektion **AR IIA** zeigte eine signifikant schlechtere klinische Prognose (p 0,039) als die Fälle der Kategorie **Andere**. Weiterhin stellte sich für die akute tubulointerstielle Rejektion AR IA ein signifikant bzw. in einem deutlichen statistischen Trend besseres Transplantatüberleben im Vergleich zu der akuten vaskulären Rejektionen **IIA** (p 0,05) und **IIB** (p 0,07) dar.

### **3.8 Transplantatnierenbiopsien und C4d-Nachweis**

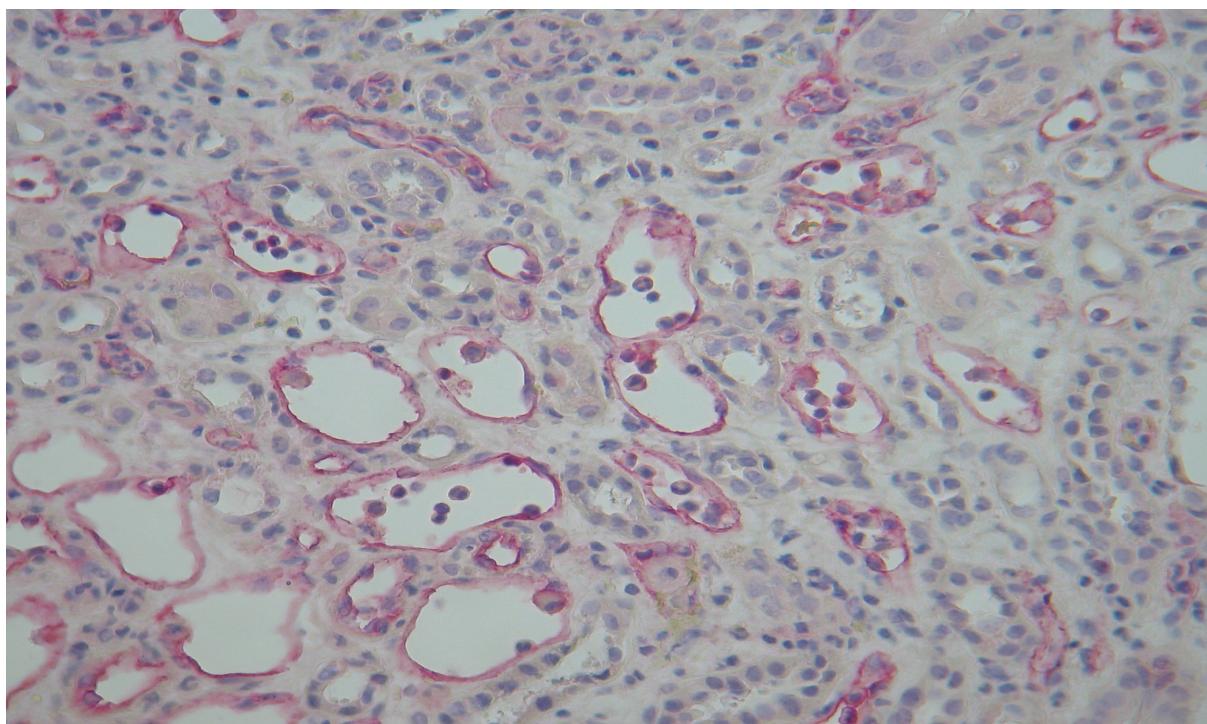
Von den 111 in unserer Studie untersuchten Transplantatnierenbiopsien konnte in 91 Fällen (82%) aus Restgewebe eine immunhistologische C4d Antikörperreaktion durchgeführt werden. Dabei waren 17 Biopsien (19%) C4d-positiv (siehe Abb.24 und 25) und 74 Biopsien (81%) C4d-negativ. Von 20 Biopsiezylindern der 111 untersuchten Fälle (18%) war kein ausreichendes Rest-gewebe vorhanden.

Von den 17 C4d-positiven Befunden zählten 8 Biopsien (46%) zur **Borderline-Veränderungen**, keine Biopsie zur akuten tubulo-interstiellen Rejektion **AR IA** und eine Biopsie (6%) zur **AR IB**, 4 Biopsien (24%) zur akuten vaskulären Rejektion **AR IIA** und 3 Biopsien (18%) zur **AR IIB**. Eine Biopsie (6%) der Banff 97-Diagnosegruppe „**Andere**“ war C4d positiv.

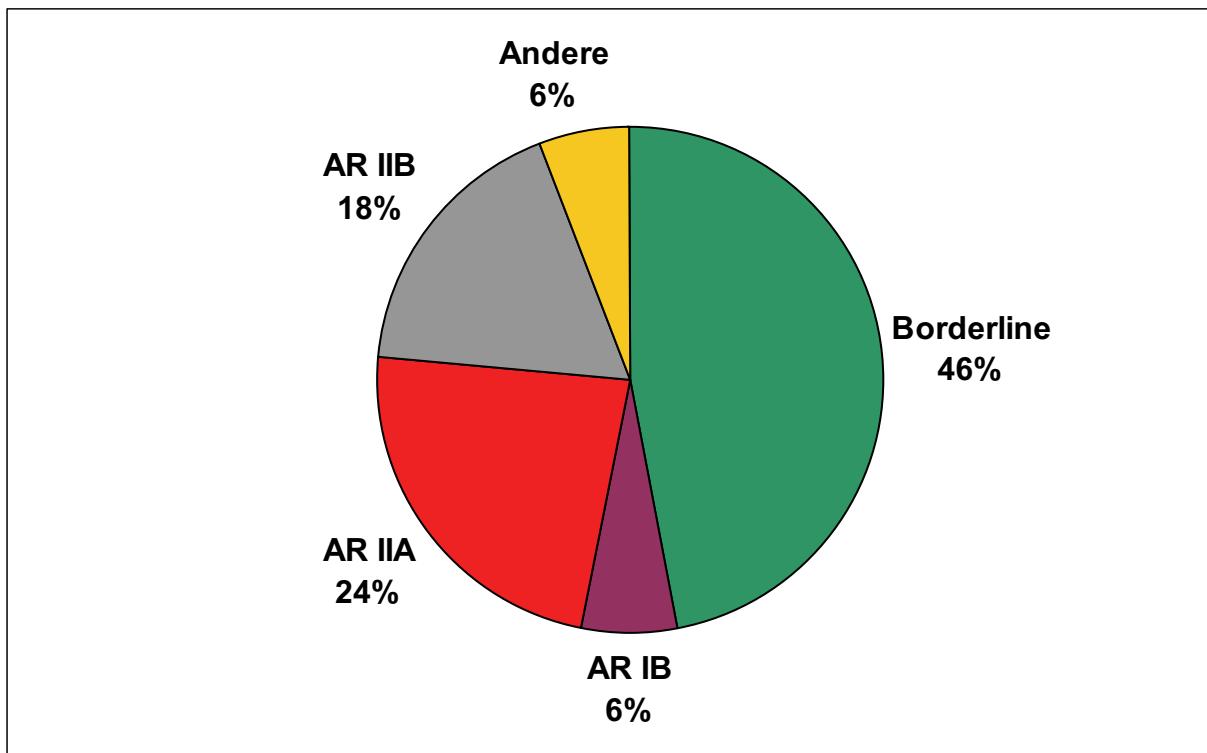
Somit entfiel auf die Diagnosegruppe **Borderline** die größte Zahl der C4d positiven Transplantatnierenbiopsien (Abb. 26).



**Abbildung 24:** Biopsiezylinders mit positivem Nachweis von C4d Komplementablagerungen in peritubulären Kapillaren, immunhistologische Reaktion für C4d, 80x.

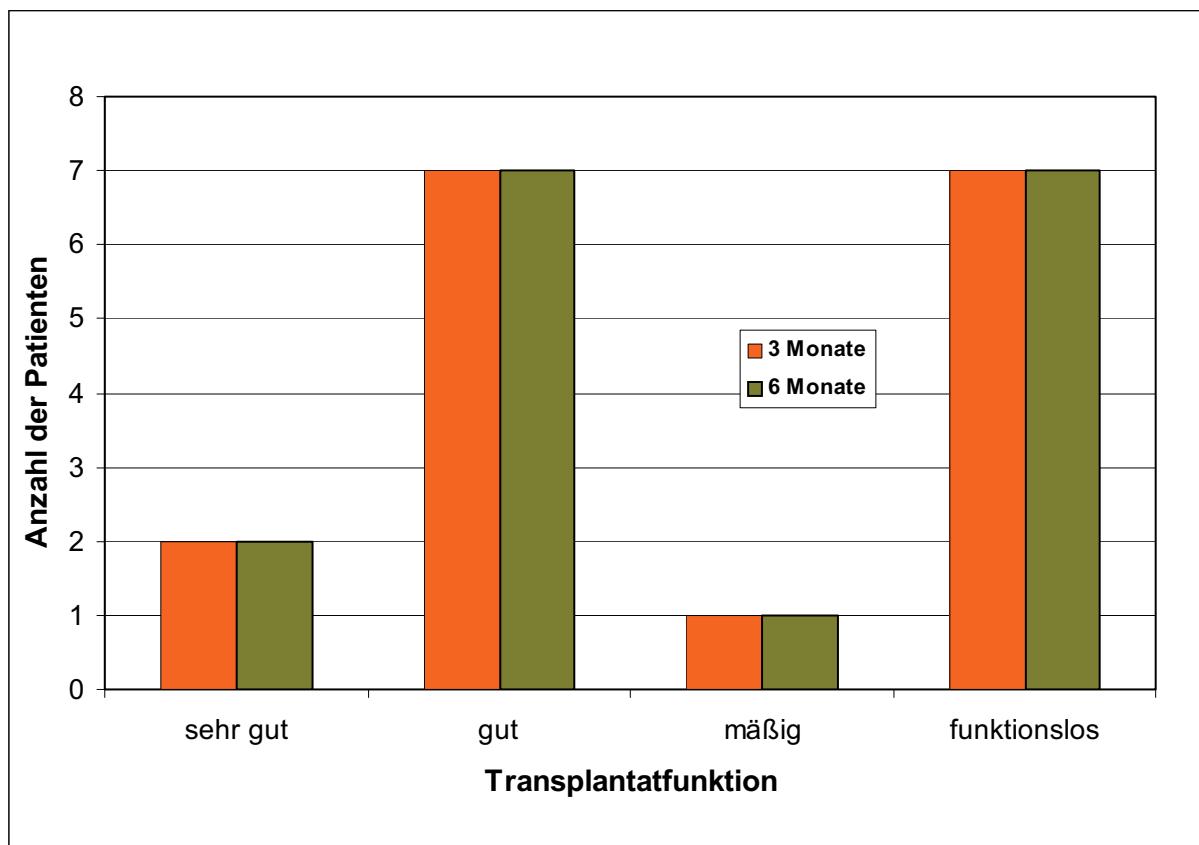


**Abbildung 25:** Detaildarstellung von peritubulären Kapillaren mit positivem C4d-Antikörernachweis, immunhistologische Reaktion für C4d, 125x.



**Abbildung 26:** Verteilung der Banff 97-Diagnosegruppen bei positivem C4 d-Nachweis (n = 17)

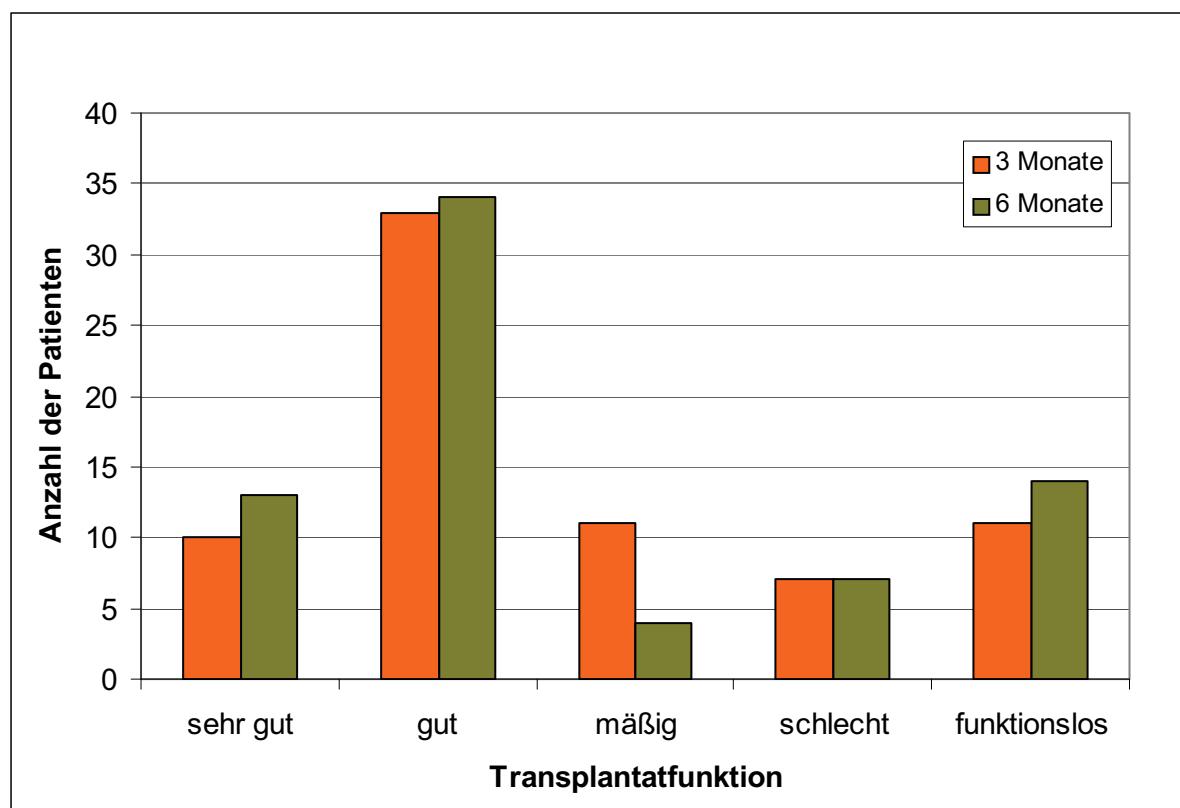
Die Funktion der 17 **C4d-positiven** Transplantate ergab nach 3 Monaten bei 2 (12%) eine sehr gute, bei 7 Transplantaten (41%) eine gute und bei einem Transplantat (6%) eine mäßige Funktion. Bei 7 Transplantaten (41%) war keine Funktion mehr nachweisbar. Nach 6 Monaten zeigten sich keine weiteren Veränderungen (Abb. 27).



**Abbildung 27:** Transplantatfunktion der C4d-positiven Biopsien (n = 17) 3 und 6 Monate nach Transplantation

Von den **C4d-negativen** Transplantaten hatten nach 3 Monaten 10 (14%) eine sehr gute, 33 Transplantate (45%) eine gute, 11 Transplantate (15%) eine mäßige und 7 Transplantate (9%) eine schlechte Funktion. 11 Transplantate (15%) hatten versagt. Nach 6 Monaten funktionierten 13 Transplantate (18%) sehr gut, 34 Transplantate (46%) gut, 4 Transplantate (5%) mäßig, 7 Transplantate (9%) schlecht und 14 Transplantate (19%) hatten ihre Funktion verloren (Abb. 28, Tab. 8).

Bei der Untersuchung der Transplantatfunktion der C4d-positiven und C4d-negativen Transplantatbiopsien in den Banff 97 Diagnosegruppen ergaben sich keine signifikanten Funktionsunterschiede.



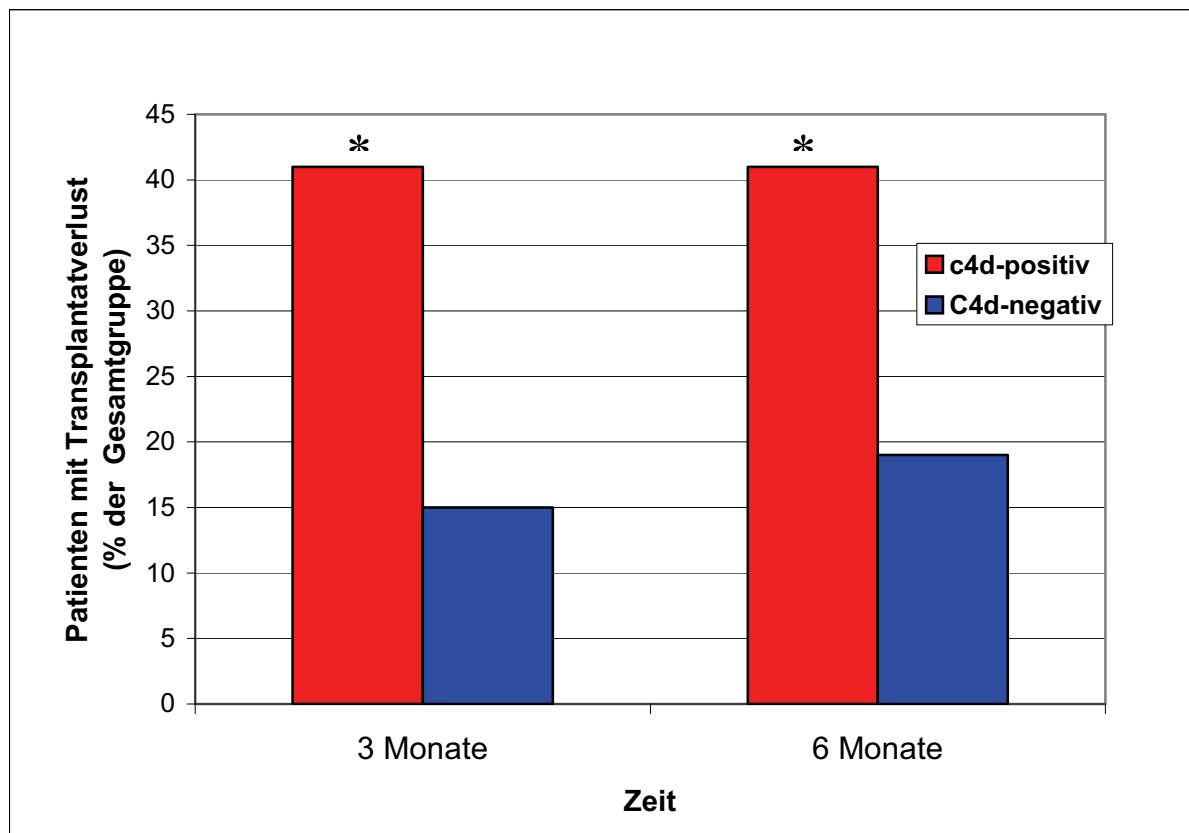
**Abbildung 28:** Transplantatfunktion der C4d-negativen Biopsien (n 74) 3 und 6 Monate nach Transplantation

**Tabelle 8:** Transplantatfunktion C4d-positiver und C4d-negativer Biopsien 3 und 6 Monate nach Transplantation

| Anzahl der Patienten  | C4d-positiv (n=17) |         | C4d-negativ (n=74) |          |
|---|--------------------|---------|--------------------|----------|
|   | 3 Mo               | 6 Mo    | 3 Mo               | 6 Mo     |
| Transplantatfunktion  |                    |         |                    |          |
| sehr gut  | 2 (12%)            | 2 (12%) | 10 (14%)           | 13 (18%) |
| gut   | 7 (41%)            | 7 (41%) | 33 (45%)           | 34 (46%) |
| mäßig   | 1 (6%)             | 1 (6%)  | 11 (15%)           | 4 (5%)   |
| schlecht  | 0                  | 0       | 7 (9%)             | 7 (9%)   |
| rejektionsbedingter Funktionsverlust                          | 7 (41%)            | 7 (41%) | 11 (15%)           | 14 (19%) |
| nichtrejektionsbedingter Funktionsverlust (Tod des Patienten) | 0                  | 0       | 0                  | 0        |

Bei den C4d-positiven Biopsien traten nach 3 und 6 Monaten je 7 Transplantatverluste (41%) auf. Im Beobachtungszeitraum versagten 11 Transplantate (65,7%). Für die C4d-negativen Biopsien zeigten sich nach 3 Monaten 11 Transplantatverluste (15%) nach 6 Monaten 14 Transplantatverluste (19%) und im gesamten Beobachtungszeitraum 27 Transplantatverluste (36,5%) (Abb. 29, Tab. 9).

Beim Vergleich der Transplantatnierenverluste der C4d-positiven Transplantatnieren zeigten diese nach 3 Monaten ( $p = 0,014$ ), nach 6 Monaten ( $p = 0,05$ ) und am Ende des Beobachtungszeitraums ( $p = 0,033$ ) signifikant höhere Verlustraten als die C4d-negativen Fälle. Weiterhin trat der Transplantatverlust bei den C4d-positiven Transplantatnieren im Verlauf früher auf, als bei den C4d-negativen Transplantatnieren.

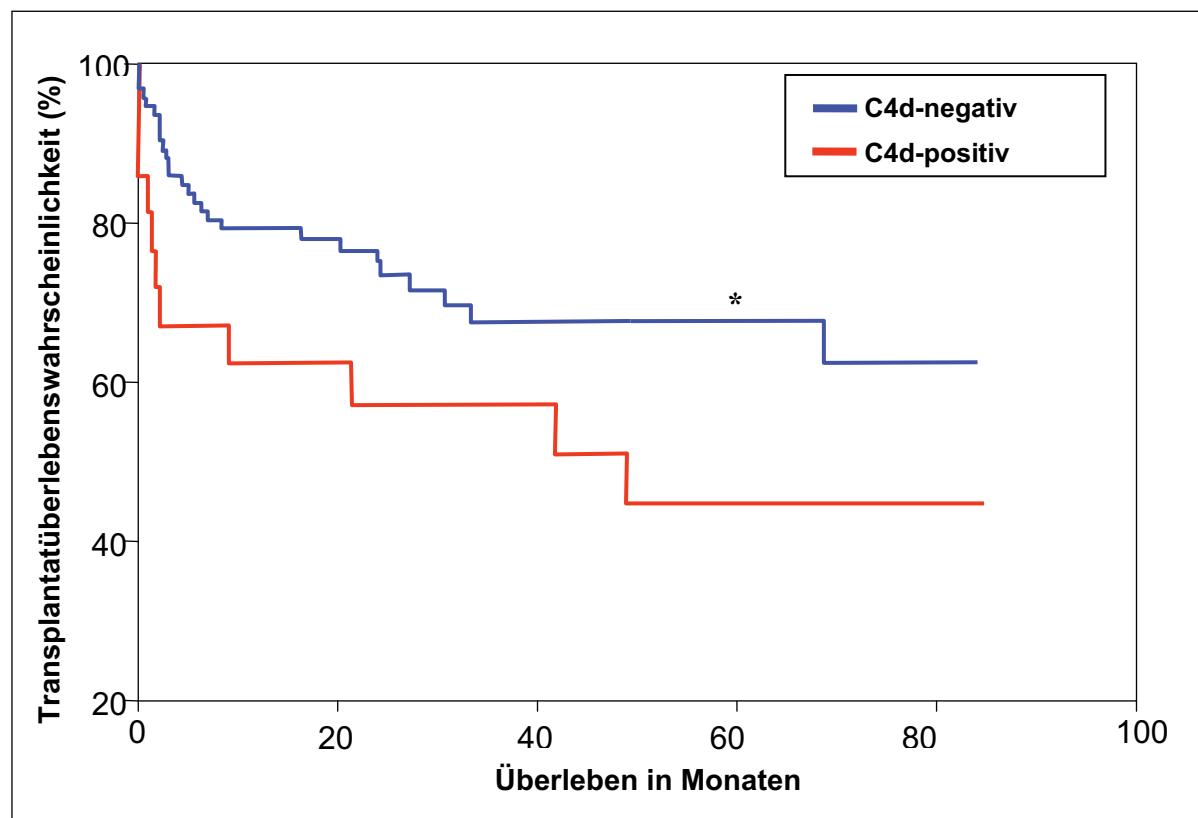


**Abbildung 29:** Transplantatverluste der Fälle mit C4d-positiven und C4d-negativen Biopsien 3 und 6 Monate nach Transplantation

**Tabelle 9:** Transplantatverluste der Fälle mit positivem und negativem C4d Nachweis in der Transplantatbiopsie

| Transplantatverluste     | C4d-positiv (n=17) | C4d-negativ (n=74) |
|--------------------------|--------------------|--------------------|
| nach 3 Monaten           | 7(41%)             | 11(15%)            |
| nach 6 Monaten           | 7(41%)             | 14(19%)            |
| Im Beobachtungs-zeitraum | 11(65,7%)          | 27(36,5%)          |

Zur Abschätzung der klinischen Relevanz des C4d-Nachweises wurde das Transplantatüberleben ausgewertet. Dabei war die mittlere Transplantatüberlebenszeit der C4d-positiven Transplantatbiopsien ( $p = 0,039$ ) mit 35,6 Monaten signifikant geringer als die der C4d-negativen mit 53,5 Monaten (Abb. 30).



**Abbildung 30:** Kaplan-Meier-Überlebenskurven der C4d-positiven (n=17) und C4d-negativen (n=74) Biopsiefälle

## **4. Diskussion**

### **4.1 Entwicklung der Nierentransplantation**

Zu Beginn der Nierentransplantationsforschung am Anfang des 20. Jahrhunderts waren die chirurgisch-technische Durchführung der Nierentransplantation und das unmittelbare Überleben des Transplantates im Körper des Organempfängers die größten Herausforderungen (Morris 1979).

Einen ersten Beleg für die Durchführbarkeit einer Nierenübertragung erbrachte Emerich Ullmann (1902) in Wien mit einer experimentellen allogenen Nierentransplantation bei Hunden. In seinen Experimenten zeigten sich jedoch Defizite in der funktionsgerechten Gefäßanbindung der Nierentransplantate an den Blutkreislauf des Empfängers (Nagy 1999). Die Einführung der Gefäßnaht durch Alexis Carrel (1906) schaffte die gefäßchirurgische Grundlage zur funktionsgerechten Anastomosierung der Transplantatnierengefäße mit dem Empfängerkreislauf.

Erste Versuche einer Nierentransplantation am Menschen führte Ernst Unger durch, als er 1910 einem nierenkranken Patienten eine Affenniere in Berlin transplantierte. Im Jahre 1936 führte Voronoy die erste allogene Nierentransplantation beim Menschen in Kiew durch (Toledo-Pereyra LH et al. 1999). In beiden Fällen verstarben die Transplantatempfänger nach wenigen Tagen. Im Jahre 1954 führten Murray, Harrison und Merrill am Brigham and Women's Hospital in Boston eine homogene Nierentransplantation bei eineiigen Zwillingen durch. Der transplantierte Patient überlebte 8 Jahre und verstarb dann nicht nierenbedingt (Merrill et al. 1954, Murray 2000). Dieser Eingriff stellte einen Meilenstein in der Entwicklung der klinischen Anwendung der Nierentransplantation zur Therapie chronisch nierenkranker Patienten dar. Weiterhin konnte so eindrucksvoll der Einfluß des genetischen Verwandtheitsgrades von Spenderniere und Empfängerorganismus auf das Transplantatüberleben demonstriert werden (Mihatsch 1993).

In diesen Zeitraum fiel auch die Entwicklung eines ersten Hämodialyseverfahrens durch Willem J. Kolff (1944), wodurch die Möglichkeit zur Entfernung von nierenpflichtigen Substanzen aus dem Blutkreislauf geschaffen wurde. Dieses Verfahren ermöglichte, die terminale Niereninsuffizienz symptomatisch zu behandeln und das Auftreten von sekundären

Komplikationen hinauszuzögern. Die Kombination beider Verfahren stellte eine Weiterentwicklung und Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten chronisch niereninsuffizienter Patienten sowie eine Steigerung ihrer Lebenserwartung dar (Klinkmann 1990).

## **4.2 Histopathologische Klassifikation der Nierentransplantatbiopsie**

Das histopathologische Bild einer Nierentransplantatbiopsie wird von verschiedenen Einflussgrößen bestimmt. Morphologische Veränderungen können durch immunologische Abstoßung, medikamentöse Behandlung, Transplantatinfektion, vorbestehende Erkrankungen des Spenderorgans oder den operativen Eingriff selbst hervorgerufen werden. Das Wiederauftreten der Empfängergrunderkrankung oder einer neuen Krankheit mit direkter und indirekter Beteiligung der Transplantatniere kann die Befunderhebung zusätzlich erschweren (Colvin 1998).

Einen ersten Bericht über die histologischen Veränderungen in Nierentransplantaten nach experimenteller Organtransplantation bei Hunden und Ziegen veröffentlichte Carl S. Williamson (1926). Darin beschrieb er initial eine atypische Glomerulonephritis und Tubulusschäden gefolgt von einer generellen Nephritis mit lymphozytären Infiltrationen. Nach längerem Verbleiben der Transplantatniere im Körper des Empfängertieres zeigte sich ein das gesamte Nierenparenchym umfassender fibrotischer Umbau.

Heute ist die histologische und immunhistologische Untersuchung der Transplantatniere durch eine Biopsieentnahme die beste Methode zum Nachweis einer akuten Abstoßungsreaktion und einer chronischen Transplantatnephropathie (Hsu et al. 1976, Graf-Deuel et al. 1980, Colvin 1996, Bates et al. 1999, Racusen et al. 1999). Weiterhin erlaubt die histopathologische Gewebeuntersuchung eine prognostische Beurteilung des Transplantatüberlebens und gibt entscheidende Hinweise für die weitere klinische Therapie (Finkelstein et al. 1976, Colvin 1996). Der an einer Transplantatnierenbiopsie erhobene histopathologische Befund gilt als repräsentativ für die Veränderungen der Transplantatniere (Matas et al. 1983).

Die wiederholt auftretende akute Rejektion gilt als wesentliche Ursache der chronischen Transplantatnephropathie und eines damit verbundenen chronischen Transplantatversagens (Colvin 1998). Um rejektionsbedingte Transplantatverluste zu vermeiden, müssen die

Ursachen der klinischen Transplantatdysfunktion sicher diagnostiziert und ätiologiegerecht behandelt werden (Colvin 1998).

Die in der vorliegenden retrospektiven Studie eingesetzte Banff 97-Klassifikation (Racusen et al. 1999) ist eine seit 1991 weiterentwickelte „working classification“ zur standardisierten Beurteilung von histopathologischen Veränderungen in Nierentransplantatbiopsien. Ziel ist die Evaluierung definitiver histopathologischer Veränderungen zur Vorhersage des Transplantatüberlebens und der Transplantatfunktion sowie die Überprüfung der Wirksamkeit der Rejektionsbehandlung durch die angewandten Immunsuppressiva (Solez et al. 1993, Solez et al. 1995, Lorriaux et al. 2000).

Für die optimale histopathologische Befunderhebung und Behandlung der akuten Abstoßung bei akuter Transplantatdysfunktion zur Vermeidung einer chronischen Transplantatnephropathie hat sich die Einteilung der Banff 97-Klassifikation nach Rejektionstypen bewährt. Es werden 3 Typen der akuten Abstoßung (AR) nach histologischen Merkmalen unterschieden (Racusen et al. 1999):

- AR Typ I ist charakterisiert durch interstitielle lymphozytäre Infiltrationen und aggressive Tubulitis,
- AR Typ II zeigt zusätzlich eine intimale Arteritis und
- AR Typ III zeigt eine transmurale Arteritis und/oder fibrinoide Gefäßwandnekrosen .

Die Anwendbarkeit und Reproduzierbarkeit der Banff 93-Klassifikation und der in unserer Studie verwendeten weiterentwickelten Banff 97-Klassifikation wurde in entsprechenden Untersuchungen belegt (Solez et al. 1995, Marcussen et al. 1995).

In der Literatur erwiesen sich die vaskulären Veränderungen wie die intimale Arteritis als die verlässlichsten Merkmale für eine klinisch relevante akute Rejektion mit eingeschränkter Transplantatfunktion und vermindertem Transplantatüberleben (van Saase et al. 1995, Colvin et al. 1997, Castro et al. 1998, Nickleit et al. 1998, Macdonald et al. 1999).

McCarthy und Roberts (2002) bestätigten die Banff 97-Richtlinien zur Aufbereitung des Biopsiematerials. Die in den Banff 97-Richtlinien empfohlene Anzahl der zu untersuchenden Schnittstufen und die mindestens vorhandenen Nierenparenchymstrukturen (1 Arterie, 7 Glomeruli) als Grundlage für eine zuverlässige Diagnosestellung wurden bestätigt. Bei

weniger auswertbarem Material besteht ein erhöhtes Risiko einer Unterschätzung von Abstoßungereignissen, deren Schweregrad und den Rejektionstypen.

Als pathogenetische Immunmechanismen der akuten Abstoßung sind eine zelluläre und eine humorale Immunantwort bekannt, welche unterschiedliche Therapieansätze erfordern (Colvin 1998). Die Transplantatnierenbiopsie mit ihren lichtmikroskopisch dargestellten histopathologischen Veränderungen konnte lange keinen direkten Nachweis einer humoralen Abstoßung liefern (Collins et al. 1999, Fiebeler et al. 2003). Die Einbeziehung hinweisender histopathologischer Merkmale und die klinischen Patientendaten wie Panel Reactivity, HLA-Mismatch, Schweregrad des klinischen -und zeitlichen Verlaufes der Rejektion waren zur Diagnosestellung zwingend notwendig (Trpkov et al. 1996).

Mit dem immunhistologischen Nachweis pathologischer C4d-Komplementablagerungen konnten Feucht et al. (1993) erstmals eine humorale Abstoßungskomponente nachweisen. In späteren Untersuchungen wurde für C4d-Komplementablagerungen in peritubulären Kapillaren eine verstärkte, signifikante Korrelation mit vorbestehenden und neugebildeten Antispenderantikörpern nachgewiesen (Collins et al. 1999) und diese als Merkmal für ein signifikant geringeres Transplantatüberleben und somit schlechteres Transplantationsergebnis bestätigt (Regele et al. 2001, Nickleit et al. 2002, Herzenberg et al. 2002, Segerer S et al. 2003). Als erfolgreiche Behandlungsverfahren bei gesicherter akuter humoraler Rejektion werden die Plasmapherese, Immunadsorption und Antithymozytenglobulingaben angegeben. (Haas et al. 2002, Lennertz et al. 2003, Shah et al. 2004)

Im Jahre 2003 erfolgte eine Ergänzung zur Banff 97-Klassifikation, in welcher der immunhistologische C4d Nachweis in Kombination mit dem Vorliegen von Antispenderantikörpern im Empfänger serum sowie dem histologischen Nachweis von akuter Tubulusnekrose, kapillärer Glomerulitis, peritubulärer kapillärer Leukozyteninfiltration und transmuraler Inflammation und/oder fibrinoider Nekrose als Kriterien einer humoralen Abstoßung festgeschrieben wurde (Racusen et al. 2003).

### **4.3 Patienten- und Biopsiemarkmale**

Die Analyse von epidemiologischen Patientenmerkmalen (u.a. Alter, Geschlecht und Empfängererkrankung) und deren Einfluß auf das Transplantatüberleben wurde in der Literatur ausführlich beschrieben (Mihatsch 1993, Colvin 1998).

Die Auswertung der in unserer retrospektiven Studie betrachteten Biopsiemarkmale (Biopsieintervall, Rang der gewerteten Biopsie und Biopsieanzahl) zeigte, dass hauptsächlich Erstbiopsien im frühen postoperativen Verlauf (durchschnittlich 4 Wochen nach Transplantation) zur Abschätzung des Transplantatüberlebens verwendet wurden. In der Literatur wurde die klinisch prognostische Bedeutung des Transplantatbefundes in der Regel anhand der im Verlauf histopathologisch am meisten veränderten Transplantatbiopsie untersucht.

Die Untersuchung der Biopsiemarkmale im Vergleich zwischen den Banff 97-Gruppen zeigte für die im Beobachtungszeitraum je Transplantatniere durchgeführten Transplantatbiopsien einen charakteristischen Zusammenhang. Akzeptiert man die Biopsieentnahme als klinische stattgefundene Rejektion so fanden wir für die Banff-Diagnosegruppe AR IIA signifikant häufiger akute Rejektionsepisoden. Diese erhöhte Transplantatabstoßungsrate bei initial histopathologisch gesicherter intimaler Arteritis (Banff-Diagnosegruppe AR IIA) wurde auch von Tanaka et al. (2004) beobachtet. Weiterhin beschrieben Gaber et al. (1996) eine erhöhte Anzahl von Rejektionsereignissen als wesentlichen Faktor für eine schlechte Transplantatfunktion und ein schlechtes Transplantatüberleben.

Die erhöhte Anzahl klinisch manifester Rejektionen in der Banff 97-Gruppe AR IIA und das damit assoziierte schlechte Transplantatüberleben macht die Weiterentwicklung diagnostischer Strategien zur Optimierung der Rejektionsprophylaxe und Rejektionsbehandlung unter Berücksichtigung der vorliegenden Pathomechanismen der akuten vaskulären Rejektion notwendig. Den Ergebnissen unserer Untersuchung folgend, ist eine Transplantatbiopsieentnahme nach den Kriterien von Mihatsch (1993) sowie deren Beurteilung nach den Kriterien der Banff 97-Klassifikation unter Berücksichtigung des histochemischen C4d-Komplementnachweises als angemessenes diagnostisches Vorgehen zu empfehlen.

## 4.4 Transplantatfunktion und Transplantatüberleben nach Banff 97-Gruppen

Das Transplantatüberleben und die Transplantatfunktion sind von unterschiedlichen Faktoren abhängig. In unserer Studie untersuchten wir die Korrelation der histopathologischen Kriterien der Banff 97-Klassifikation mit der Transplantatfunktion und dem Transplantatüberleben. Für die Transplantatfunktion 3 und 6 Monate nach Transplantation zeigten sich unabhängig vom Biopsiezeitpunkt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Banff 97-Gruppen. Die überwiegende Zahl der Transplantate funktionierte ein halbes Jahr nach Transplantation sehr gut bis gut, wobei sich in der Borderline Gruppe die geringsten und in der AR II-Gruppe (akuten vaskuläre Rejektion) die stärksten Nierenfunktionsstörungen darstellten. Die Analyse der Transplantatfunktion 3 Monate zu 6 Monaten nach Transplantation je Fall zeigte eine klare Korrelation ( $r = 0,87$ ). Allerdings bleibt der Biopsiezeitpunkt, der Rejektionstyp und eine etwaige Rejektionsbehandlung in dieser Betrachtung unberücksichtigt.

In der Literatur finden sich zahlreiche Studien, in denen die Transplantatfunktion im Zusammenhang mit histopathologischen Veränderungen untersucht wurde. Wie bei Hsu et al. (1976) wurden häufig auch von anderen Autoren histopathologische Gefäßveränderungen im Transplantat respektive Biopsie als Merkmale für reduzierte Transplantatfunktion beschrieben (Haas et al. 2002, Mueller et al. 2000, Nickeleit et al. 1998).

Die Banff 97-Diagnosegruppe **Borderline** ist histopathologisch durch eine milde Tubulitis und geringgradige lymphozytäre interstitielle Infiltrate gekennzeichnet. Histopathologische Kriterien einer Rejektion liegen noch nicht vor. Die Bedeutung dieser Läsion für die klinische Prognose ist umstritten. Wir fanden in unserer Untersuchung hier das längste Transplantatüberleben, wenngleich die Transplantatverlustraten im ersten Halbjahr nach Transplantation und im Beobachtungszeitraum mit der Diagnosegruppe AR I vergleichbar waren. Nach Saad et al. (1997) gehen die Borderline-Veränderungen auf eine Abstoßungsreaktion zurück und die Patienten profitieren von einer Erhöhung der Immunsuppressionsbehandlung. Schweitzer et al. (1996) zeigten, dass 80% der Patienten mit einer klinisch akuten Transplantatabstoßung und histopathologischen Borderline-Veränderungen, im Folgemonat, durch eine Biopsie gesicherte, eindeutige Zeichen einer akuten Rejektion nach der Banff 97-Klassifikation aufwiesen. Somit scheint die Ausbildung einer chronischen Transplantatnephropathie und das Transplantatüberleben bei Patienten mit Borderline Veränderungen durch eine Rejektions-

behandlung positiv beeinflussbar zu sein. Das zusätzliche Auftreten einer akuten Tubulusenekrose (ATN) kombiniert mit Borderline-Veränderungen wurde von den selben Autoren als Hinweis auf eine schlechtere klinische Prognose gewertet. Weiterhin zeigte sich in der Diagnosegruppe Borderline ein starker Trend zu einem erhöhten Vorkommen von Transplantatbiopsien mit C4d positiven Ablagerungen in peritubulären Kapillaren, welches einen negativen Einfluß auf die klinische Prognose haben könnte. Andere Ursachen einer klinischen Transplantatdysfunktion bei histopathologischen Borderline-Veränderungen müssen vor allem bei Nichtansprechen der Abstoßungstherapie diagnostisch abgeklärt werden.

Bei der **akuten tubulo-interstitiellen Rejektion** mit dem Hauptmerkmal der lymphozytären tubulo-interstitiellen Infiltration zeigte die Banff 97-Diagnosegruppe **AR IA und IB** eine bessere klinische Prognose als die Banff 97-Diagnosegruppe AR II. Signifikante Unterschiede des Transplantatüberlebens und der Transplantatfunktion zwischen den Banff 97-Gruppen AR IA und AR IB konnten in der vorliegenden Studie jedoch nicht nachgewiesen werden. Die prognostische Bedeutung der diagnostizierten aggressiven Tubulitis und der lymphozytären interstitiellen Infiltrate wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt. Nach Burdick et al. (1984) und Rush et al. (1994) konnten lymphozytäre interstitielle Infiltrationen auch bei gut funktionierenden Transplantaten in Protokollbiopsien in der Frühphase nach Transplantation nachgewiesen werden. Auch Bogman et al. (1995) sahen in lymphozytären interstitiellen Infiltraten allein keine prognostische Bedeutung für den Transplantationserfolg. In Verbindung mit aggressiver Tubulitis oder intimaler Arteritis kommen lymphozytären interstitiellen Infiltraten eine gewisse Bedeutung für das histopathologische Gesamtbild der akuten Rejektion zu (Isoniemi et al. 1992, Saisu et al. 1999). So fordern Colvin et al. (1997) und Racusen et al. (1999) ein Mindestmaß an lymphozytären interstitiellen Infiltraten für den Nachweis einer akuten Rejektion. Die Tubulitis und ihr Schweregrad wird von mehreren Autoren als Merkmal für eine schlechte klinische Prognose mit geringerem Transplantatüberleben diskutiert (Solez et al. 1993, Solez et al. 1995, Mueller et al. 2000, Haas et al. 2002, Tanaka et al. 2004). Mit dem Nachweis einer Tubulitis in Protokollbiopsien klinisch unauffälliger Transplantatnieren von Rush et al. (1994 und 1996) ist ihre Spezifität für die akute Rejektion jedoch mit gewisser Einschränkung zu betrachten.

Die **akute vaskuläre Abstoßung** mit dem Hauptmerkmal der intimalen Arteritis, aufgeteilt in die **AR IIA und IIB**, zeigten in unserer Studie übereinstimmend mit der Literatur eine signifikant höhere Transplantatverlustrate sowohl nach 3 Monaten, 6 Monaten als auch über

den gesamten Beobachtungszeitraum nach Transplantation. Das Transplantatüberleben der Banff 97-Gruppen AR IIA war am geringsten im Vergleich zu den restlichen Banff 97-Diagnosegruppen. Im Vergleich zeigte sich das Transplantatüberlebens in einem deutlichen statistische Trend für die Banff 97-Diagnosegruppen AR II geringer als für die Banff 97-Diagnosegruppen AR I. Signifikante Unterschiede des Transplantatüberlebens und der Transplantatfunktion zwischen den Banff 97-Gruppen AR IIA und AR IIB wie bei Haas et al. (2002) und Tanaka et al. (2004) beschrieben, konnten in der vorliegenden Studie jedoch nicht beobachtet werden.

In mehreren Studien wurde die intime Arteritis des Nierentransplantates als Risikofaktor für eine schlechte klinische Prognose beschrieben. Nach Magil et al. (1980) waren die Transplantatverlustraten und das Transplantatüberleben von mäßigen akuten vaskulären Rejektionen (entspricht AR II) signifikant schlechter, als die der Vergleichsgruppe mit akuter zellulärer tubulointerstitieller Abstoßung. Van Saase et al. (1995) untermauerte in seiner Untersuchung die mit der intimen Arteritis assoziierte Verschlechterung des Kurz- und Langzeitüberlebens. Macdonald et al. (1999) wiesen für die Banff 97-Gruppen mit vaskulären Rejektionen gekennzeichnet durch intime Arteritis eine signifikant schlechtere Prognose im Vergleich zu zellulären tubulointerstitiellen Rejektionen nach. Auch neuere Studien zeigten die intime Arteritis als entscheidendes histopathologisches Merkmal für ein signifikant geringeres Transplantatüberleben und eine schlechtere klinische Prognose (Nickeleit et al. 1998, Saisu et al. 1999, Mueller et al. 2000, Haas et al. 2002, Tanaka et al. 2004).

Histopathologische Zeichen der **transmuralen Arteritis** der AR III wurden in unserer Studie nur in einem Fall nachgewiesen. Typisch für diesen vaskulären Rejektionstyp ist die massive, die komplette Gefäßwand betreffende Gewebsnekrose mit einem meist fulminant schlechten klinischen Verlauf. Mit einem geringeren Transplantatüberleben als dem der Gruppe AR II ist zu rechnen (Racusen et al. 1999). Die geringe Zahl von Fällen mit Diagnosegruppe AR III in unserer Untersuchung war möglicherweise durch eine frühe Transplantatexplantation ohne Biopsieentnahme bei akuter klinischer Verschlechterung der transplantierten Patienten zu erklären. Weiterhin hat sich die präoperative diagnostische Abklärung von klinischen und immunologischen Risikofaktoren von Empfänger und Spender vor und während des Beobachtungszeitraums weiter verbessert. Zusätzlich könnten Neuerungen bei Rejektionsprophylaxe und Rejektionstherapie in speziellen Risikokonstellationen das geringe Vorkommen dieser schweren Form der akuten Abstoßung erklären. Als Ursache des Banff 97-Rejektionstyps AR III ist ein dominierender humoraler Abstoßungsmechanismus

wahrscheinlich (Racusen et al. 1999). Um ätiologiegerechte therapeutische Schritte einzuleiten sind spezifische und verlässliche diagnostische Methoden notwendig (Shimizu et al. 2002).

Die **Banff 97-Diagnosegruppe „Andere“** fasst alle Transplantatnierenbiopsiebefunde ohne histopathologische Kriterien der akuten oder chronischen Abstoßung zusammen. Die differentialdiagnostische Abklärung des klinischen Rejektionsverdachtes mit Hilfe des Biopsiebefundes wurde in der Banff 97-Klassifikation mit dokumentiert. In unserer Untersuchung häufig beschriebene Befunde bei klinischer Transplantatdysfunktion ohne histopathologische Rejektionszeichen waren die akute Tubulusnekrose und Ciclosporin A-Toxizität. Seltener Ursachen waren Neu- bzw. Wiederholungserkrankungen der Transplantatniere, obstruktive Veränderungen der ableitenden Harnwege oder sonstige Nierenverletzungen.

Das Auftreten einer Kombination von histopathologischen Zeichen der akuten Abstoßung mit anderen histopathologischen **Nebendiagnosen** war allgemein möglich.

Die **akute Tubulusnekrose (ATN)** stellte die häufigste, durch verschiedene Ursachen herbeigeführte, histopathologische Nebendiagnose dar. Ein gehäuftes Vorkommen in einer Banff 97-Diagnosegruppe wurde in unserer Untersuchung nicht gefunden. Saad et al. (1997) zeigten, dass mit zunehmendem Schweregrad der akuten Tubulusnekrose die Reversibilität der klinischen Abstoßung durch immunsuppressive Behandlung abnimmt.

Die Nephrotoxizität von **Ciclosporin A** stellt seit dessen Einführung in die immunsuppressive Therapie Ende der 1970er Jahre eine mögliche Ursache der akuten Transplantatdysfunktion dar (Mihatsch 1993). Nach Mihatsch et al. (1995) kann die Ciclosporin A-Toxizität in 2 Hauptgruppen unterteilt werden, die funktionelle und die strukturelle Toxizität. Die funktionelle Toxizität wird wahrscheinlich durch eine Vasokonstriktion der afferenten Arteriolen der Glomeruli bedingt und ist reversibel. Bei der strukturellen Toxizität, der Ciclosporin A assoziierten Arteriopathie, handelt es sich um lichtmikroskopisch sichtbare hyaline Ablagerungen in den afferenten Arteriolen der Glomeruli. Diese histopathologisch fassbare Gefäßveränderung scheint teilweise durch eine Dosisanpassung reversibel zu sein. Die interstitielle Fibrose und die tubuläre Atrophie können mit einer strukturellen Ciclosporin A-Toxizität aber auch mit einer akuten oder chronischen Rejektion einhergehen und sind so unspezifisch. Nach Mihatsch et al. (1995) lag das Auftreten einer Ciclosporin A-Toxizität in

den ersten 3 Monaten nach Transplantation unter 20%. Besteht eine klinische Transplantatdysfunktion unter Ciclosporin A Therapie und zeigen sich in der Biopsie kaum Zeichen einer Rejektion sollte verstört nach einer histopathologischen Ciclosporin A-Toxizität gesucht werden. Eine Dosisanpassung wurde empfohlen.

Die sich häufig darstellenden histopathologischen Zeichen der **Transplantarteriosklerose** sind bei dem in unserer Studie vorliegenden frühen Biopsieentnahmepunkt nach Transplantation am ehesten als vorbestehende Gefsschden der Spenderniere einzuordnen. Das Auftreten von Gefssklerose ist abhigig vom Spenderalter (Mihatsch 1993). Weiterhin kann eine Transplantarteriosklerose auch Zeichen einer chronischen Transplantatnephropathie oder eines chronischen Ciclosporin A-Schadens sein (Mihatsch 1993, Racusen et al. 1999).

Als Ergzung zu den in der Banff 97-Klassifikation aufgeführten histopathologischen Gefässveränderungen haben wir in unserer Studie das kombinierte Auftreten von **aktivierten Endothelzellen mit „Lymphocyte Sticking“ (mononukleärer Zelladhäsion)** in den Banff 97-Diagnosegruppen untersucht. Dabei zeigte sich ein signifikant erhöhtes Vorkommen in der Diagnosegruppe AR IIA. Damit ist das Auftreten von aktivierten Endothelzellen mit „Lymphocyte sticking“ in einer Transplantatnierenbiopsie hinweisend auf eine anlaufende akute vaskuläre Abstoßung AR IIA. Eine Untersuchung von Nickeleit et al. (1998) gleicht unseren Ergebnissen, wobei aktivierte Endothelzellen signifikant häufiger mit einer vaskulären Rejektion einhergingen und „Lymphocyte Sticking“ ein Hinweis für eine schlechte klinische Prognose war.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung ist es uns erstmalig gelungen schon an Erstbiopsien in der frühen postoperativen Phase nach Nierentransplantation die klinisch prognostische Relevanz der Banff-97 Rejektionstypen nachzuweisen. Weiterhin konnten wir erstmalig das Auftreten von aktivierten Endothelzellen mit „Lymphocyte Sticking“ (mononukleärer Zellmargination) in den Arterien und Arteriolen des Transplantates in der Erstbiopsie als histopathologisches Hinweiszeichen für eine anlaufende, mit schlechter Prognose einhergehenden, akuten vaskulären Abstoßung herausarbeiten. Trotz der mit einer retrospektiven Studie einhergehenden Beurteilungseinschrkungen und unter Berücksichtigung der Literatur, stellen die dargestellten Ergebnisse unserer Studie eine nützliche Analyse

zur klinischen Relevanz von histopathologischen Transplantatbiopsiebefunden dar und können so dem behandelnden, klinisch tätigen Arzt als Entscheidungshilfe dienen.

#### **4.5 Klinische Bedeutung des C4d-Antikörpernachweises**

Eine strenge Trennung der zellulären und humoralen Immunmechanismen als Ursachen der Transplantatabstoßung sowie die Abgrenzung deren histopathologischer Merkmale schien lange Zeit schwierig. Neben den histopathologischen Merkmalen wurde auch der klinische Verlauf bis zum Abstoßungereignis und das Vorkommen bzw. die Neuentstehung von Antikörpern, insbesondere Antispender-Antikörpern (Anti-HLA I-, Anti-HLA II- und anti-endotheliale-AK) zur Einteilung der akuten Abstoßung herangezogen (Halloran et al. 1990 und 1992). Als Hauptursache für die klinisch fulminant verlaufende hyperakute Rejektion werden meist humorale Mechanismen diskutiert (Colvin 1991, Mauiyyedi et al. 2002). Ursächlich für die klinisch meist weniger schwer verlaufende und besser auf Rejektionsbehandlung ansprechende akute Abstoßung werden zelluläre Abstoßungsmechanismen angenommen (Colvin 1998).

Aufgrund des schlechten Transplantatüberlebens bei der hyperakuten Abstoßung war das Erarbeiten von klinisch-immunologischen und histopathologischen Kriterien zu deren Früherkennung und Behandlung zwingend notwendig. Die Untersuchungen von Trpkov et al. (1992 und 1996) beschrieben bei klinisch hyperakut auftretenden Abstoßungen eine mit serologischer Antispender-Antikörper Positivität assoziierte schwere Vaskulitis mit einem deutlich eingeschränkten Transplantatüberleben. In der Banff 97-Klassifikation wurde die humorale Abstoßung orientierend am klinischen Verlauf in die hyperakute und akzelerierte Rejektion unterteilt. Bei histopathologischem Verdacht wurde ein Antikörpersuchtest (cross-match) empfohlen (Racusen et al. 1999).

Feucht et al. (1993) publizierten erstmalig die Assoziation von C4d-positiven Ablagerungen in peritubulären Kapillaren mit geringem Transplantatüberleben bei der Nierentransplantation. Das Auftreten von erhöhten Antispender Antikörpertitern mit C4d-positiven Ablagerungen in peritubulären Kapillaren wurde wiederholt als Hinweis auf ein signifikant schlechteres Transplantatüberleben bestätigt (Collins et al. 1999; Bohmig et al. 2001; Nickeleit et al. 2003). Crespo et al. (2001) untermauerten die klinische Relevanz des positiven C4d-Antikörpernachweises als Hinweis für eine schlechte frühe postoperative Transplantatfunktion und ein schlechtes Ansprechen auf die übliche Rejektionsbehandlung.

Regele et al. (2001) untersuchten den prognostischen Einfluß kapillärer peritubulärer C4d-Ablagerungen unabhängig von einer morphologisch nachweisbaren zellulären Rejektion. Patienten mit C4d-Ablagerungen in den peritubulären Kapillaren der Nierentransplantatbiopsien zeigten in dieser Studie einen signifikant höheren Serumkreatinininspiegel 18 Monate nach Transplantation, als C4d-negative nierentransplantierte Patienten.

Die in der Literatur beschriebenen Nachweise zur prognostischen Relevanz von C4d als Marker für die humorale Abstoßung führten zur Aktualisierung der Banff 97-Klassifikation durch Racusen et al. (2003). Die dort beschriebenen Kardinalmerkmale der antikörpervermittelten Abstoßung sind die akute tubuläre Schädigung, neutrophile Granulozyten und mononukleäre Zellen in peritubulären Kapillaren und/oder Glomeruli, die kapilläre Thrombose, eine intime Arteritis, die intra bzw. transmurale Arteritis und die fibrinoide Nekrose der Media. Immunhistopathologische Hinweise auf antikörpervermittelte Transplantatschädigungen sind C4d-Ablagerungen in peritubulären Kapillaren sowie Immunglobulin- und Komplementablagerungen in einer fibrinoiden Gefäßwandnekrose.

In Übereinstimmung mit der Literatur konnten wir in unserer Studie für Nierentransplantate mit C4d-Ablagerungen in den peritubulären Kapillaren eine signifikant schlechtere klinische Prognose bestätigen. Sowohl die Verlustrate im ersten Halbjahr nach Transplantation, wie auch das Transplantatüberleben stellten sich für Nierentransplantate mit C4d-positivem Befund signifikant schlechter dar als für Nierentransplantate mit C4d-negativen Biopsien. Dabei zeigten sich C4d-positive Nierentransplantatbiopsien in allen Banff 97-Diagnosegruppen. In den Banff 97-Gruppen AR II und Borderline war das Vorkommen am größten. Unsere Ergebnisse weisen auf ein kombiniertes Auftreten von humoralen und zellulären Abstoßungsmechanismen, besonders bei der Banff-97-Diagnosegruppe AR II (akuten vaskulären Rejektion) hin.

Als erfolgversprechende Therapieoptionen bei vorliegender antikörpervermittelter Abstoßung wurden die ATG-Behandlung, die Plasmapherese (Lennertz et al. 2003), die Immunadsorption (Böhmig et al. 2001, Haas et al. 2002) oder eine Kombination (Shah et al. 2004, Koller et al. 2004) dieser Maßnahmen beschrieben. Trotz eingeschränkter Aussagefähigkeit unserer Studienergebnisse bei unvollständiger Nachuntersuchungsmöglichkeit von Biopsie-restgewebe (Restgewebe nur in 91 von 111 Fällen vorhanden) und mit den Ergebnissen in der Literatur übereinstimmend, stellt der C4d-Nachweis in peritubulären Kapillaren der Transplantatnierenbiopsie einen klinisch prognostisch relevanten und eine auf die Pathogenese des

Rejektionstypes hinweisende Untersuchungsmethode dar. Er ist somit eine geeignete Entscheidungshilfe bei der gezielten Rejektionsbehandlung (Habicht et al. 2002, Herzenberg et al. 2002).

## **5. Zusammenfassung**

Die Nierentransplantation hat sich vom Experiment zu Beginn des 20. Jahrhunderts zu einem heute anerkannten und weltweit verbreiteten Therapieprinzip der chronisch terminalen Niereninsuffizienz entwickelt. Die optimale immunsuppressive Prophylaxe und Therapie der genetisch bedingten immunologischen Transplantatnierenabstoßung sind die entscheidenden Behandlungsmaßnahmen, um ein langes Transplantat- und Patientenüberleben zu erreichen.

Seit Einführung der Nierentransplantation hat sich die Transplantatnierenbiopsie als diagnostischer Goldstandard zur histopathologischen Sicherung und differentialdiagnostischen Abklärung eines klinischen Rejektionsverdachtes erwiesen. Weiterhin kommt der Transplantatnierenbiopsie bei der Differenzierung der verschiedenen Rejektionstypen, deren Pathogenese (zelluläre und/oder humorale Rejektion) und deren klinischer Prognose eine entscheidende Bedeutung zu. Zur standardisierten histopathologischen Beurteilung von Transplantatnierenbiopsien, zur Abschätzung des Transplantatüberlebens und zur Verbesserung des objektiven Vergleichs der Biopsiebefunde zwischen den Transplantationszentren hat sich die Banff 97-Klassifikation bewährt.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde erstmalig anhand der Erstbiopsie in der Frühphase nach Nierentransplantation die klinisch prognostische Bedeutung der in der Banff 97-Klassifikation definierten Rejektionstypen für die Transplantatfunktion und das Transplantatüberleben analysiert. Weiterhin wurde die klinische Relevanz des immunhistologischen C4d-Antikörpernachweises in peritubulären Kapillaren als Merkmal humoraler Abstoßungsaktivität mit Auswirkungen auf das Transplantatüberleben untersucht.

Unsere Untersuchungsergebnisse zeigten für die Banff 97-Diagnosegruppe akute vaskuläre Rejektion AR II (gekennzeichnet durch intime Arteritis) den schlechtesten klinischen Verlauf mit dem geringstem Transplantatüberleben und hohen, im postoperativen Verlauf frühen Transplantatverlusten, was die Notwendigkeit der Früherkennung dieses Rejektionstyps zur entsprechenden Behandlung unterstreicht. Als histopathologischer Warnhinweis für eine beginnende akute vaskuläre Rejektion stellte sich die Endothelzellaktivierung mit „Lymphocyte Sticking“ (mononukleäre Zelladhäsion) dar, welche signifikant häufig mit der AR IIA assoziiert auftrat.

Die **akute tubulo-interstitielle Rejektion** (gekennzeichnet durch aggressive Tubulitis) zeigte die bessere klinische Prognose mit längerem Transplantatüberleben und geringeren Transplantatverlusten als die Fälle mit akuter vaskulärer Abstoßung, welches ein besseres Ansprechen auf die Rejektionsbehandlung nahelegt.

Die Banff 97-Diagnosegruppe **Borderline** zeigte der akuten tubulo-interstitiellen Rejektion ähnliche klinische Ergebnisse ohne das definitionsgemäß nach der Banff 97-Klassifikation histopathologisch eine akute Rejektion vorlag. Patienten mit histopathologischen Borderline Veränderungen in der Transplantatnierenbiopsie wird bei klinischer Transplantatdysfunktion und nach Ausschluss differentialdiagnostischer Ursachen (Medikamententoxizität, Infektionen, recurrente oder de novo Erkrankungen der Transplantatniere oder obstruktiver Uropathie) eine Abstoßungstherapie empfohlen.

Bei der histopathologischen Beurteilung des Rejektionstyps und der daraus resultierenden Therapieempfehlung ist die Beachtung der pathogenetischen Abstoßungsmechanismen von großer Bedeutung. Für die akute tubulo-interstitielle Rejektion AR I werden zelluläre und für die klinisch prognostisch schlechtere akute vaskuläre Rejektion AR II/III wird eine Kombination aus humoralen und zellulären Abstoßungsmechanismen verantwortlich gemacht. Lange Zeit war es schwierig spezifische histopathologische Kriterien für die antikörpervermittelte Abstoßung festzulegen. Der immunhistologische C4d-Nachweis in peritubulären Kapillaren jedoch wird allgemein als Hinweis auf eine akute humorale Rejektion akzeptiert.

In den vorliegenden Untersuchungsergebnissen wurde die klinisch prognostische Relevanz der C4d Komplementablagerungen in peritubulären Kapillaren bereits anhand der Erstbiopsie als Merkmal für geringeres Transplantatüberleben deutlich. Auch das gehäufte Auftreten der C4d Komplementablagerungen bei der akuten vaskulären Rejektion AR IIA macht hier das Vorliegen eines zumindest partiell humoralen Abstoßungsmechanismus wahrscheinlich. Auch in der Banff 97-Diagnosegruppe mit Borderline-Veränderungen wurden C4d Komplementablagerungen in peritubulären Kapillaren ohne lymphozytäre tubulo-interstitiellen Infiltrate beobachtet, welche jedoch einer serologischen Antispenderantikörpersuche und gegebenenfalls eine angepasste Rejektionsbehandlung bedürfen können.

Nach unseren Untersuchungsergebnissen ist die Banff 97-Klassifikation ein geeignetes Untersuchungsprotokoll zur klinisch prognostischen Beurteilung von histopathologischen Nierentransplantatbiopsiebefunden und ermöglicht bereits in der frühen postoperativen Phase nach Nierentransplantation anhand der Erstbiopsie verbindliche Rückschlüsse auf das Transplantatüberleben und in Kombination mit dem immunhistologischen C4d Nachweis auf die Pathogenese der vorliegenden Abstoßungsmechanismen. Diese Informationen sind essenziell zur optimalen Anpassung der Rejektionsprophylaxe und -Behandlung, um den maximalen Transplantationserfolg für die nierenkranken Patienten zu erreichen.

## **6. Literaturverzeichnis**

1. Abe M, Sawada T, Horita S, Toma H, Yamaguchi Y, and Teraoka S: C4d deposition in peritubular capillary and alloantibody in the allografted kidney suffering severe acute rejection. *Clin Transplant* 2003, 17 Suppl 10:14-9
2. Barth U. Einfluß von Therapieformen der Immuninduktion auf das Transplantationsergebnis. 1999. Med Dissertation, Universität Rostock
3. Bates WD, Davies DR, Welsh K, Gray DW, Fuggle SV, and Morris PJ: An evaluation of the Banff classification of early renal allograft biopsies and correlation with outcome. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14: 2364-2369
4. Bogman MJ and Dooper IM: Banff classification for the histological diagnosis of renal graft rejection: what are the advantages? *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10: 1291-1293
5. Bohmig GA, Exner M, Watschinger B, Wenter C, Wahrmann M, Osterreicher C, Saemann MD, Mersich N, Horl WH, Zlabinger GJ, and Regele H: C4d deposits in renal allografts are associated with inferior graft outcome. *Transplant Proc* 2001, 33: 1151-1152
6. Bohmig GA, Exner M, Watschinger B, and Regele H: Acute humoral renal allograft rejection. *Curr Opin Urol* 2002, 12: 95-99
7. Burmester GR and Pezzutto A. Taschenatlas der Immunologie. 1998, Stuttgart, Thieme.
8. Carrel A and Guthrie CC: Anastomosis of blood vessels by the patching method and transplantation of the kidney. *JAMA* 1906,
9. Castro MC, David DS, Saldanha LB, Sabbaga E, Arap S, and Ianhez LE: Acute vascular rejection: a clinical and morphological study. *Transpl Int* 1998, 11 Suppl 1:S15-8

10. Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, Williams WW, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB, and Colvin RB: Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 1999, 10: 2208-2214
11. Colvin RB: The pathogenesis of vascular rejection. *Transplant Proc* 1991, 23: 2052-2055
12. Colvin RB: The renal allograft biopsy. *Kidney Int* 1996, 50: 1069-1082
13. Colvin RB, Cohen AH, Saiontz C, Bonsib S, Buick M, Burke B, Carter S, Cavallo T, Haas M, Lindblad A, Manivel JC, Nast CC, Salomon D, Weaver C, and Weiss M: Evaluation of pathologic criteria for acute renal allograft rejection: reproducibility, sensitivity, and clinical correlation. *J Am Soc Nephrol* 1997, 8: 1930-1941
14. Colvin RB: Renal Transplant Pathology. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Edited by Jennette J.C., Olson J.L., and Schwarz MM. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, pp. 1411-1515
15. Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, Mauiyedi S, Collins AB, Fitzpatrick D, Farrell ML, Williams WW, Delmonico FL, Cosimi AB, Colvin RB, and Saidman SL: Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation* 2001, 71: 652-658
16. Desvaux D, Le Gouvello S, Pastural M, Abtahi M, Suberbielle C, Boeri N, Remy P, Salomon L, Lang P, and Baron C: Acute renal allograft rejections with major interstitial oedema and plasma cell-rich infiltrates: high gamma-interferon expression and poor clinical outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19: 933-939
17. Dooper MM, Hoitsma AJ, Koene RA, and Bogman MJ: Evaluation of the Banff criteria for the histological diagnosis of rejection in renal allograft biopsies. *Transplant Proc* 1995, 27: 1005-1006
18. Feucht, H. E., Schneeberger H., Hillebrand G., and et al. Capillary depositions of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney Int* 1993, 43: 1333-1338.

19. Fiebeler A, Mengel M, Merkel S, Haller H, and Schwarz A: Diffuse C4d deposition and morphology of acute humoral rejection in a stable renal allograft. *Transplantation* 2003, 76: 1132-1133
20. Finkelstein FO, Siegel NJ, Bastl C, Forrest JNJ, and Kashgarian M: Kidney transplant biopsies in the diagnosis and management of acute rejection reactions. *Kidney Int* 1976, 10: 171-178
21. Gaber LW, Schroeder TJ, Moore LW, Shakouh-Amiri MH, and Gaber AO: The correlation of Banff scoring with reversibility of first and recurrent rejection episodes. *Transplantation* 1996, 61: 1711-1715
22. Gaber LW: Role of renal allograft biopsy in multicenter clinical trials in transplantation. *Am J Kidney Dis* 1998, 31: S19-S25
23. Graf-Deuel E, Briner J, Largiader F, and Binswanger U: [Value of renal biopsy in deteriorating graft function following renal allotransplantation]. *Schweiz Med Wochenschr* 1980, 110: 1268-1273
24. Haas M, Ratner LE, and Montgomery RA: C4d staining of perioperative renal transplant biopsies. *Transplantation* 2002, 74: 711-717
25. Haas M, Kraus ES, Samaniego-Picota M, Racusen LC, Ni W, and Eustace JA: Acute renal allograft rejection with intimal arteritis: histologic predictors of response to therapy and graft survival. *Kidney Int* 2002, 61: 1516-1526
26. Habicht A, Regele H, Exner M, Soleiman A, Horl WH, Watschinger B, Derfler K, and Bohmig GA: A case of severe C4d-positive kidney allograft dysfunction in the absence of histomorphologic features of rejection. *Wien Klin Wochenschr* 2002, 114: 945-948
27. Halloran P: The Banff schema for allograft pathology: the end of the beginning. *Transplant Proc* 1996, 28: 500-501
28. Herzenberg A.M., Gill J.S., and Mauiyyedi, S. C4d deposition in acute Rejection: an independent long-term prognostic factor. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13: 234-241
29. Hsu AC, Arbus GS, Noriega E, and Huber J: Renal allograft biopsy: a satisfactory adjunct for predicting renal function after graft rejection. *Clin Nephrol* 1976, 5: 260-265

30. Isoniemi HM, Krogerus L, von Willebrand E, Taskinen E, Ahonen J, and Hayry P: Histopathological findings in well-functioning, long-term renal allografts. *Kidney Int* 1992, 41: 155-160
31. Klinkmann H: Therapie der chronischen Niereninsuffizienz im Wandel der Zeit. *Sitzungsberichte der AdW der DDR* 1985, 11 N: 8-26
32. Klinkmann H: Historical overview of renal failure therapy - A Homage to Nils Alwall. *Contrib Nephrol* 1990, 78: 1-23
34. Kolff W.J. and Berk H.T.J.: The Artificial Kidney: a dialyser with a great area. *Acta med scandinav* 1944, CXVII: 121-134
35. Koller H, Steurer W, Mark W, and et al. Clearance of C4d deposition after successful treatment of acute humeral rejection in follow up biopsies: a report of three cases. *Transpl Int* 2004, 17: 177-181..
36. Krentz H. Statistische Analysen und Datenverwaltung mit SPSS in der Medizin. 2001 Universität Rostock.
37. Lernnertz A., Fertmann J., Thomae R., and et al. Plasmapheresis in C4d-positive acute humorale rejection following kidney transplantation: a review of 4 cases. *Ther Apher Dial* 2003, 7: 529-535
38. Lorriaux C, Pouteil NC, Dijoud F, Cahen R, Touraine JL, and MacGregor B: Clinical correlation of acute rejection according to Banff classification in renal transplantation. *Transplant Proc* 2000 Mar; 32: 443-444
39. Macdonald FI, Ashraf S, Picton M, Dyer PA, Parrott NR, Short CD, and Roberts IS: Banff criteria as predictors of outcome following acute renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14: 1692-1697
40. Magil A, Rubin J, Ladewig L, Johnson M, Goldstein MB, and Bear RA: Renal biopsy in acute allograft rejection. Significance of moderate vascular lesions in long-term graft survival. *Nephron* 1980, 26: 180-183
41. Marcussen N, Olsen TS, Benediktsson H, Racusen L, and Solez K: Reproducibility of the Banff classification of renal allograft pathology. Inter- and intraobserver variation. *Transplantation* 1995, 60: 1083-1089

42. Marcussen N, Lai R, Olsen TS, and Solez K: Morphometric and immunohistochemical investigation of renal biopsies from patients with transplant ATN, native ATN, or acute graft rejection. *Transplant Proc* 1996, 28: 470-476
43. Matas AJ, Sibley R, Mauer M, Sutherland DE, Simmons RL, and Najarian JS: The value of needle renal allograft biopsy. I. A retrospective study of biopsies performed during putative rejection episodes. *Ann Surg* 1983, 197: 226-237
44. Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, Tolkoff-Rubin NE, Williams WW, Delmonico FL, Cosimi AB, and Colvin RB: Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13: 779-787
45. McCarthy G.P. and Roberts I.S.D.: Diagnosis of acute Renal Allograft Rejection. Evaluation of the Banff 97 Guidelines for slide Preparation. *Transplantation* 2002, 73: 1518-1521
46. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, and et al: Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. By John P. Merrill, Joseph E. Murray, J. Hartwell Harrison, and Warren R. Guild. *JAMA* 1956, 160: 277-282
47. Mihatsch MJ, Zollinger HU, Gudat F, Schuppler J, Riede UN, Thiel G, Brunner F, and Enderlin F: Transplantation arteriopathy. *Pathol Microbiol (Basel )* 1975, 43: 219-223
48. Mihatsch, M. J., Gudat, F., Ryffel, B., et al., Renal Pathology. Tisher C.C., Brenner B. M. 1993. Philadelphia, JB Lippincott Company.
49. Mihatsch MJ, Morozumi K, Strom EH, Ryffel B, Gudat F, and Thiel G: Renal transplant morphology after long-term therapy with cyclosporine. *Transplant Proc* 1995, 27: 39-42
50. Morris PJ: Kidney Transplantation Principles and Practice. Preface, Morris PJ, pp. 7-10, 1979. London Academic Press
51. Mueller A, Schnuelle P, Waldherr R, and van der Woude FJ: Impact of the Banff 97 classification for histological diagnosis of rejection on clinical outcome and renal function parameters after kidney transplantation. *Transplantation* 2000, 69: 1123-1127
52. Murray JE: Surgeon Scientist. *World J Surg* 2000, 24: 757-758

53. Nagy J: A note on the early history of renal transplantation: Emerich (Imre) Ullmann. *Am J Nephrol* 1999, 19: 346-349
54. Nickeleit V, Vamvakas EC, Pascual M, Poletti BJ, and Colvin RB: The prognostic significance of specific arterial lesions in acute renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 1998, 9: 1301-1308
55. Nickeleit V, Zeiler M, Gudat F, Thiel G, and Mihatsch MJ: Histological characteristics of interstitial renal allograft rejection. *Kidney Blood Press Res* 1998, 21: 230-232
56. Nickeleit V, Zeiler M, Gudat F et al. Detection of the Complement Degradation Product C4d in Renal allografts: Diagnostic and Therapeutic Implications. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13: 242-251
57. Nickeleit V and Mihatsch MJ: Kidney transplants, antibodies and rejection: is C4d a magic marker? *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18: 2232-2239
58. Racusen L, Rayner D, Trpkov K, Olsen S, and Solez K: The Banff classification of renal allograft pathology: where do we go from here? *Transplant Proc* 1996, 28: 486-488
59. Racusen LC: Improvement of lesion quantitation for the Banff schema for renal allograft rejection. *Transplant Proc* 1996, 28: 489-490
60. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, Croker BP, Demetris AJ, Drachenberg CB, Fogo AB, Furness P, Gaber LW, Gibson IW, Glotz D, Goldberg JC, Grande J, Halloran PF, Hansen HE, Hartley B, Hayry PJ, Hill CM, Hoffman EO, Hunsicker LG, Lindblad AS, and Yamaguchi Y: The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999, 55: 713-723
61. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campbell PM, Cecka MJ, Cosyns JP, Demetris AJ, Fishbein MC, Fogo A, Furness P, Gibson IW, Glotz D, Hayry P, Hunsicker L, Kashgarian M, Kerman R, Magil AJ, Montgomery R, Morozumi K, Nickeleit V, Randhawa P, Regele H, Seron D, Seshan S, Sund S, and Trpkov K: Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003, 3: 708-714

62. Regele H, Exner M, Watschinger B, Wenter C, Wahrmann M, Osterreicher C, Saemann MD, Mersich N, Horl WH, Zlabinger GJ, and Bohmig GA: Endothelial C4d deposition is associated with inferior kidney allograft outcome independently of cellular rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16: 2058-2066
63. Regele H, Bohmig GA, Habicht A, Gollowitzer D, Schillinger M, Rockenschaub S, Watschinger B, Kerjaschki D, and Exner M: Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13: 2371-2380
64. Rush D, Jeffery J, Trpkov K, Solez K, and Gough J: Effect of subclinical rejection on renal allograft histology and function at 6 months. *Transplant Proc* 1996, 28: 494-495
65. Rush DN, Henry SF, Jeffery JR, Schroeder TJ, and Gough J: Histological findings in early routine biopsies of stable renal allograft recipients. *Transplantation* 1994, 57: 208-211
66. Saad R, Gritsch HA, Shapiro R, Jordan M, Vivas C, Scantlebury V: Clinical significance of renal allograft biopsies with borderline changes as defined in the Banff Schema. *Transplantation* 1997, 64: 992-995
67. Saisu K, Morozumi K, Suzuki K, and Fujita K: Significance of interstitial lesions as the early indicator for acute vascular rejection in human renal allografts. *Clin Transplant* 1999, 13 Suppl 1:17-23
68. Segerer S, Bohmig GA, Exner M, Colin Y, Cartron JP, Kerjaschki D, Schlondorff D, and Regele H: When renal allografts turn DARC. *Transplantation* 2003, 75: 1030-1034
69. Seiter H et al: Nierentransplantation an der Urologischen Klinik. *Traditio et innovatio* 2000, 5: 13-16
70. Seron D, Moreso F, Bover J, Condom E, Gil-Vernet S, Canas C, Fulladosa X, Torras J, Carrera M, Grinyo JM, and Alsina J: Early protocol renal allograft biopsies and graft outcome. *Kidney Int* 1997, 51: 310-316

71. Shimizu T, Tokiwa M, and Yamaguchi Y: A case of acute antidonor antibody-mediated humoral rejection after renal transplantation with specific consideration of serial graft biopsy histology. *Clin Transplant* 2002, 16 Suppl 8: 62-67
72. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, Croker BP, Droz D, Dunnill MS, and Halloran PF: International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993, 44: 411-422
73. Solez K, Hansen HE, Kornerup HJ, Madsen S, Sorensen AW, Pedersen EB, Marcussen N, Benediktsson H, Racusen LC, and Olsen S: Clinical validation and reproducibility of the Banff schema for renal allograft pathology. *Transplant Proc* 1995, 27: 1009-1011
74. Solez K: Renal allograft histopathology. *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10 Suppl 1:44-50
75. Solez K, Benediktsson H, Cavallo T, Croker B, Demetris AJ, Drachenberg C, Emancipator S, Furness PN, Gaber LW, Gibson IW, Gough J, Gupta R, Halloran P, Hayry P, Kashgarian M, Marcussen N, Massy ZA, Mihatsch MJ, Morozumi K, Noronha I, Olsen S, Papadimitriou J, Paul LC, Picken M, and Racusen LC: Report of the Third Banff Conference on Allograft Pathology (July 20-24, 1995) on classification and lesion scoring in renal allograft pathology. *Transplant Proc* 1996, 28: 441-444
76. Solez K, Racusen L, Rayner D, Olsen S, and Halloran P: The Banff schema four years later. *Transplant Proc* 1996, 28: 450-452
77. Striker G, Striker L., D' Agati V., The Renal Biopsy: Major Problems in Pathology, 1997 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders Company
78. Tanaka T, Kyo M, Kokado Y, Takahara S, Hatori M, Suzuki K, Hasumi M, Toki K, Ichimaru N, Yazawa K, Hanafusa T, Namba Y, Oka K, Moriyama T, Imai E, Okuyama A, and Yamanaka H: Correlation between the Banff 97 classification of renal allograft biopsies and clinical outcome. *Transpl Int* 2004, 17: 59-64
79. Toledo-Pereyra LH and Palma-Vargas JM: Searching for history in transplantation: early modern attempts at surgical kidney grafting. *Transplant Proc* 1999, 31: 2945-2948

80. Trpkov, K., Campbell, P., Pazderka, F., and et al. The significance of the anti class I response II: Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody. *Transplantation* 1992, 53: 550-555
81. Trpkov K, Campbell P, Pazderka F, Cockfield S, Solez K, and Halloran PF: Pathologic features of acute renal allograft rejection associated with donor-specific antibody, Analysis using the Banff grading schema. *Transplantation* 1996, 61: 1586-1592
82. Tullius SG, Neuhaus P, Pfitzmann R: Nierentransplantation. *Organtransplantation*. Edited by Pfitzmann R et al. New York, Walter de Gruyter, 2001, pp. 181-198
83. Ullmann E: Experimentelle Nierentransplantation. *Wien Klin Wochenschr* 1902, 281-285
84. van Saase JL, van der Woude FJ, Thorogood J, Hollander AA, van Es LA, Weening JJ, van Bockel JH, and Bruijn JA: The relation between acute vascular and interstitial renal allograft rejection and subsequent chronic rejection. *Transplantation* 1995, 59: 1280-1285
85. Williamson CS: Further studies on the transplantation of the kidney. *J Urol* 1926, 16: 231-253

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor H. Nizze für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. med. H.-J. Kreutzer für die fachliche Betreuung sowie die freundlichen und wertvollen Hinweise und die Geduld bei der Erstellung dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich Herrn Dipl. Ing. W. Kram für die freundliche Unterstützung bei der Patientendatenerfassung und Frau Dipl. math. H. Krentz für die Hilfe bei der statistischen Bearbeitung.

Allen Mitarbeiterinnen des histologischen Labors des Institutes für Pathologie möchte ich für ihre Hilfsbereitschaft und Geduld mir gegenüber danken.

Ganz besonders danke ich meiner Familie für den Rückhalt, die Aufmunterung und den Ansporn ohne Euch wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

## **Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Transplantatnierenbiopsiebefunde und ihre prognostische Bedeutung      Eine klinisch-pathologische Studie an 115 nierentransplantierten Patienten

am Institut für Pathologie der Universität Rostock unter Anleitung von Herrn Prof. H. Nizze ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Rostock, den 01.02.2007

Albrecht H.K. Dietze

## **Lebenslauf**

**Persönliche Daten:** Geburtsdatum: 12.02.1976 Geburtsort: Jena

**Schulbildung:** 1982-1993 Schulbesuche in Jena und Rostock  
1994 Hochschulreife Anderson High School in Lerwick, Schottland

**Zivildienst:** 1995-1996 im Fachkrankenhaus Waldeck Zentrum für neurologische Rehabilitation

**Studium:** 1994-1995 Biochemie an der Universität Glasgow in Schottland  
1997-2003 Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock  
1999 Physikum  
2000 1. Staatsexamen  
2002 2. Staatsexamen  
2003 3. Staatsexamen

**Tätigkeit:** seit 07/2004 Assistenzarzt in der Abteilung für Unfall- und Wiederherstellungs chirurgie der Chirurgischen Universitätsklinik Rostock (Direktor Prof. T. Mittlmeier)

**Rostock, den 01.02.2007**

**Albrecht H.K. Dietze**

## **Thesen**

**Zur Inauguraldissertation**

# **Transplantatnierenbiopsiebefunde und ihre prognostische Bedeutung – Eine klinisch-pathologische Studie an 115 nierentransplantierten Patienten**

Aus dem Institut für Pathologie

der Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. H. Nizze

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

von

**Albrecht H. K. Dietze**

geb. am 12.02.1976 in Jena

## Rostock, 2007

1. Die Nierentransplantation stellt heute für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ein weitverbreitetes Therapieverfahren dar. Ein Schwerpunkt im Behandlungsregime ist dabei die Erkennung und frühzeitige Therapie akuter Rejektionen zur Vermeidung einer chronischen Transplantatnephropathie.
2. Das Ausmaß des genetischen Unterschiedes zwischen Spender und Empfänger ist ausschlaggebend für die Abstoßung der Transplantatniere durch das Immunsystem des Empfängers. Die immunsuppressive Prophylaxe und Therapie dient der Unterdrückung des Empfängerimmunsystems zur Verhinderung einer akuten Abstoßungreaktion und ermöglicht ein langes Transplantat- und Patientenüberleben.
3. Der diagnostische Goldstandard zum Nachweis einer akuten Rejektion bei klinischer Transplantatdysfunktion ist die Transplantatnierenbiopsie.
4. Die frühzeitige Erkennung, Zuordnung des Rejektionstyps und die optimale Behandlung einer frühen akuten Transplantatnierenrejektion ist ausschlaggebend für den klinischen Erfolg der Transplantation.. Der histopathologische Befund der Transplantatnierenbiopsie und seine Wertigkeit für die klinische Prognose sind ein Schwerpunkt der interdisziplinären Transplantationsforschung.
5. Zur standardisierten Befunderhebung und Beurteilung von Nierentransplantatbiopsien wurde die Banff-Klassifikation entwickelt. Die in unserer retrospektiven Studie angewandte Banff 97-Klassifikation ist ein klinisch validiertes, praktisch bewährtes Untersuchungsprotokoll zur Beurteilung von Nierentransplantatbiopsien.
6. Für die akute klinische Transplantatdysfunktion unterscheidet die Banff 97-Klassifikation folgende Diagnosegruppen: grenzwärtige Veränderungen mit Verdacht auf akute Rejektion (Borderline), akute tubulointerstielliche Rejektion (AR IA und AR IB), akute vaskuläre Rejektion (AR IIA, AR IIB, AR III) und andere Veränderungen (Andere).
7. Erstmals wurde in der vorliegenden Studie anhand von 115 Patienten und deren entsprechender Biopsie unter Verwendung der Banff 97-Klassifikation der klinisch

prognostische Wert speziell der Erstbiopsie für die Funktion und das Überleben einer Transplantatniere untersucht.

8. Das Transplantatüberleben und die Transplantatverluste in den Diagnosegruppen Borderline und akute tubulointerstitielle Rejektion zeigten bezüglich der klinischen Prognose die günstigsten Ergebnisse, unterschieden sich jedoch nicht signifikant. Deshalb sollten Patienten mit Borderlineveränderungen und klinisch manifester Abstoßung in gleicher Weise wie eine akute tubulointerstitielle Abstoßung immunsuppressiv behandelt werden.
9. Die akute vaskuläre Rejektion zeigte im Beobachtungszeitraum ein signifikant geringeres Transplantatüberleben und größere Transplantatverluste im Vergleich zu den übrigen Banff 97-Diagnosegruppen. Beim Vorliegen einer vaskulären Rejektion ist eine dem Rejektionstyp entsprechende Therapiestrategie erforderlich.
10. Als Rejektionsursachen werden zelluläre und humorale Immunmechanismen unterschieden. Bisher konnten diese mit konventionellen Färbungen histopathologisch nicht eindeutig differenziert werden. Mit der Einführung des C4d-Antikörpernachweises in den peritubulären Kapillaren wurde ein Direktnachweis für die humorale Rejektionsaktivität möglich, der an 91 unserer Fälle untersucht wurde.
11. Mit Ausnahme der tubulointerstiellen Rejektion (AR AI) konnten in allen Banff 97-Diagnosegruppen C4d-Ablagerungen in peritubulären Kapillaren nachgewiesen werden. Eine Häufung von C4d positiven Kapillaren fanden sich in den Diagnosegruppen Borderline und akute vaskuläre Rejektion (IIA). Somit wird die akute vaskuläre Rejektion von humoralen und die akute tubulointerstitielle Rejektion von zellulären Abstoßungsmechanismen dominiert. Eine strenge Zuordnung der vorliegenden Rejektionsmechanismen war auf Grundlage der Banff 97-Klassifikation nicht /bzw. noch nicht möglich.
12. Die Biopsiebefunde der Nierentransplantate mit C4d Nachweis in peritubulären Kapillaren zeigten ein signifikant geringeres Transplantatüberleben und größere Transplantatverluste als die C4d-negativen Transplantate.
13. Das Vorkommen der in der Banff 97-Klassifikation bisher nicht berücksichtigten aktivierten Endothelzellen und das sog. Lymphocyte Sticking im histopathologischen Bild der

Transplantatnierenbiopsie war signifikant häufiger mit der Diagnosegruppe akute vaskuläre Abstoßung assoziiert. Die Kombination dieser vaskulären Läsionen kann als zusätzlicher Hinweis auf das Vorliegen einer akuten vaskulären Rejektion nach der Banff 97-Klassifikation angesehen werden.

14. Sowohl das gehäufte Auftreten von aktivierten Endothelzellen und eines Lymphocyte Sticking als auch der C4d-Nachweis in peritubulären Kapillaren mit der damit verbundenen schlechteren klinischen Prognose bei der akuten vaskulären Rejektion erfordern eine dem Rejektionstyp angepasste Therapie. Sie stellen somit klinisch prognostisch relevante histopathologische Kriterien dar, welche zur individuellen Behandlungstrategie eines nierentransplantierten Patienten entscheidend beitragen.

15. Bei klinischem Verdacht auf akute Abstoßung und fehlenden histopathologischen Hinweisen müssen differentialdiagnostisch nicht rejektionsbedingte Ursachen der akuten Transplantatdysfunktion ausgeschlossen und entsprechend ursächlich behandelt werden. Auch in diesen Fällen kann die Transplantatnierenbiopsie wichtige Hinweise für das weitere therapeutische Vorgehen geben.