

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Hepatobiliäre und Transplantationschirurgie

Direktor: Prof. Dr. med Björn Nashan

Bedeutung von NFκBIA- und PTPN22-Genpolymorphismen für das Langzeitüberleben von Nierentransplantierten unter Berücksichtigung weiterer transplantationsrelevanter Parameter. Eine retrospektive Analyse

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Filip Barbarewicz
aus Stettin, Polen

Hamburg 2015

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 28.11.2016**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Martina Koch

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Jun Oh

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
1. Einleitung.....	1
1.1 Langzeitüberleben nach Nierentransplantation	1
1.2 HLA und Nierentransplantation	3
1.3 NFκB und Nierentransplantation	6
1.4 Rolle von NFκBIA in der Nierentransplantation für die chronische Transplantatdysfunktion.....	9
1.5 Rolle von PTPN22 in der Nierentransplantation	11
1.6 Mögliche Folgen für das Transplantat	14
1.7 Ziel der Arbeit	15
2. Material und Methoden	16
2.1 Studienaufbau.....	16
2.1.1 Einschlusskriterien	16
2.1.2 Ausschlusskriterien	16
2.1.3 Datenschutz	16
2.2 Gruppenbildung	17
2.3 Laborparameter	18
2.4 HLA-Typisierung	19
2.5 Genotypisierung.....	20
2.6 Statistische Auswertung.....	20
3. Ergebnisse.....	21
3.1 Charakterisierung aller typisierter Patienten.....	21
3.2 Gruppenbildung	23
3.3 Nierenfunktion: Serumkreatinin und Clearance	24
3.4 Demographische Parameter	35
3.5 Grunderkrankungen	38
3.6 Immunologisch relevante Parameter.....	40
3.7 Immunsuppression.....	42
3.8 Genotypisierung.....	44
3.8.1 PTPN22	44
3.8.2 NFκBIA	48
3.9 Haplotypanalyse	51
4. Diskussion	53
4.1 NFκBIA-Genpolymorphismen.....	53
4.2 PTPN22-Genpolymorphismen	55

4.3 Differenzen in den Modellen	58
4.4 Beantwortung der Fragen	60
4.5 Ausblick	61
5. Zusammenfassung	62
5.1 Einleitung:	62
5.2 Material und Methoden:	62
5.3 Ergebnisse:	62
5.4 Diskussion:	62
Anhang	63
6. Abkürzungsverzeichnis.....	72
7. Literaturverzeichnis.....	73
8. Danksagung	85
9. Lebenslauf	86
10. Eidesstattliche Versicherung	87

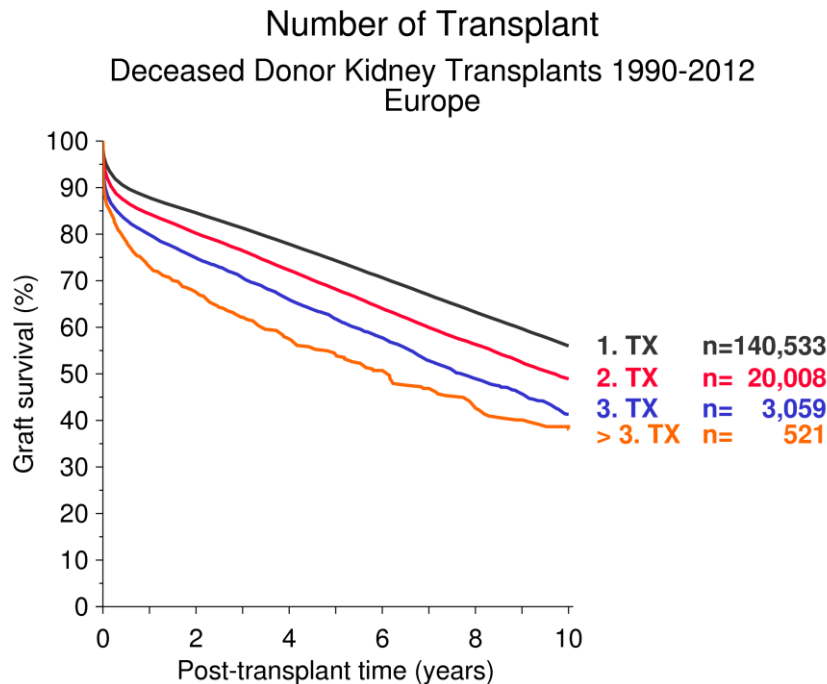
1. Einleitung

1.1 Langzeitüberleben nach Nierentransplantation

Bereits im Jahr 1900 beschäftigte Saltow und 1955 Murray et al. die Optimierung der bis dahin wenig erfolgreichen Transplantationen. Forschungsarbeiten von u.a. Merrill et al. (1956) entdeckten nicht nur die immunologischen Grundlagen einer Transplantation, sie entwickelten in ihren Studien Konzepte zur Begleittherapie: Die immunsuppressive Medikation (Hume et al. 1960). Sie ermöglicht eine Transplantation und schützt das transplantierte Organ vor immunologischen Schäden durch humorale und zelluläre Mechanismen, die nach Kirchner et al. (2007) ähnlich einer Autoimmunreaktion ablaufen.

In Deutschland transplantierten Wilhelm Brosig und Reinhard Nagel die erste Niere im Jahr 1963. Seither finden nach Angaben der Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) in Deutschland jährlich über 2800 Eingriffe (Stand 2012) statt. Seit 1963 wurden insgesamt 73.699 Nieren transplantiert. Damit zählt die Niere zu den am häufigsten transplantierten Organen.

Die 1-Jahres-Überlebensrate nach Nierentransplantation liegt bei 80-90% (s. Abb. 1). Untersuchungen der Collaborative Transplant Study der Universität Heidelberg weisen dennoch darauf hin, dass die 10-Jahres-Überlebensrate einer transplantierten Niere 50% beträgt. Das bedeutet, dass trotz der stetigen Entwicklung der Transplantationsmedizin ein transplantiertes Organ nicht ein Leben lang hält (s. Abb. 1) (Pascual et al. 2003).



CTS Collaborative Transplant Study

K-11101E-0214

Abb. 1: Langzeitüberleben von NTX in Abhängigkeit von der Anzahl an NTx

(Quelle: <http://www.ctstransplant.org/servlet/ArchiveServlet?group=K-11101E-0214&archivemode=false&ts=1392817895052>)

Mit steigender Anzahl an (Vor-)Transplantationen sinken die Überlebensrate der transplantierten Niere und damit die Rate der Langzeitüberlebenden: Abbildung 1 illustriert, dass bei einer Nierentransplantation mit mehr als 3 durchgeführten Vortransplantationen das 10-Jahres-Transplantatüberleben nur bei 40% liegt, während bei der ersten Transplantation das Transplantatüberleben bei 60% liegt. Die Anzahl der bereits erfolgten Transplantationen ist für die (Allo-)Reaktivität des Immunsystems des Organempfängers von Relevanz. Das erste transplantierte Organ sollte aus diesem Grund so lange wie möglich vor der Alloreaktivität des Organempfängers geschützt werden, um weitere Transplantationen zu vermeiden.

1.2 HLA und Nierentransplantation

Die Alloreaktivität bezeichnet die Stimulierung von T-Lymphozyten durch nicht Selbst-HLA-Moleküle und kennzeichnet die Erkennung fremder (allogener) HLA-Moleküle. Es gibt zwei Typen von HLA-Molekülen: HLA-Klasse I- und HLA-Klasse II-Moleküle. Zu den HLA-Klasse I-Molekülen gehören: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-G, HLA-E und HLA-F. Zur Gruppe der HLA-Klasse II-Moleküle zählen: HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP, HLA-DM und HLA-DO. Auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 sind die Gene für die HLA-Moleküle lokalisiert. Der sehr hohe Polymorphismusgrad dieser Gene ist ein charakteristisches Merkmal des HLA-Systems.

Bei der Nierentransplantation werden aktuell in Deutschland bei der Organvergabe durch Eurotransplant lediglich die HLA-A-, HLA-B- und HLA-DR-Moleküle berücksichtigt. Zurzeit sind 2735 A Allele, 3455 B Allele und 1569 DRB1 Allele bekannt. Die entsprechenden Allele kodieren für 1939 unterschiedliche HLA-A-Moleküle, 2577 unterschiedliche HLA-B-Moleküle und 1158 unterschiedliche HLA-DR-Moleküle (nach: IMGT/HLA Database).

HLA-A- und HLA-B-Moleküle werden von sämtlichen kernhaltigen Zellen des Körpers exprimiert, sind somit auch auf jeder Nierenzelle nachweisbar. HLA-DR-Moleküle werden von antigenpräsentierenden Zellen, wie zum Beispiel B-Zellen, Makrophagen und aktivierten Endothelzellen exprimiert. Dabei werden die HLA-Moleküle kodominant exprimiert: Sowohl das mütterliche als auch das väterliche Gen werden gleichberechtigt exprimiert.

Aufgrund des hohen Polymorphismusgrades unterscheiden sich Organempfänger und Organspender meistens im HLA-Muster. Da HLA-Moleküle extrem immunogen sind, resultiert aus einem Unterschied meistens eine Immunantwort des Nierenempfängers gegen die fremden HLA-Moleküle auf dem Transplantat (Gralla et al. 2013). Differenziert wird zwischen der akuten zellulären und der humoralen Abstoßungsreaktion.

Bei der akuten zellulären Abstoßungsreaktion entwickelt der Nierenempfänger zytotoxische CD8-Effektorzellen. Diese Zellen mit Reaktivität gegen die fremden HLA-Moleküle auf dem Transplantat schädigen oder töten die Zellen des Transplantats durch unterschiedliche Effektormechanismen ab.

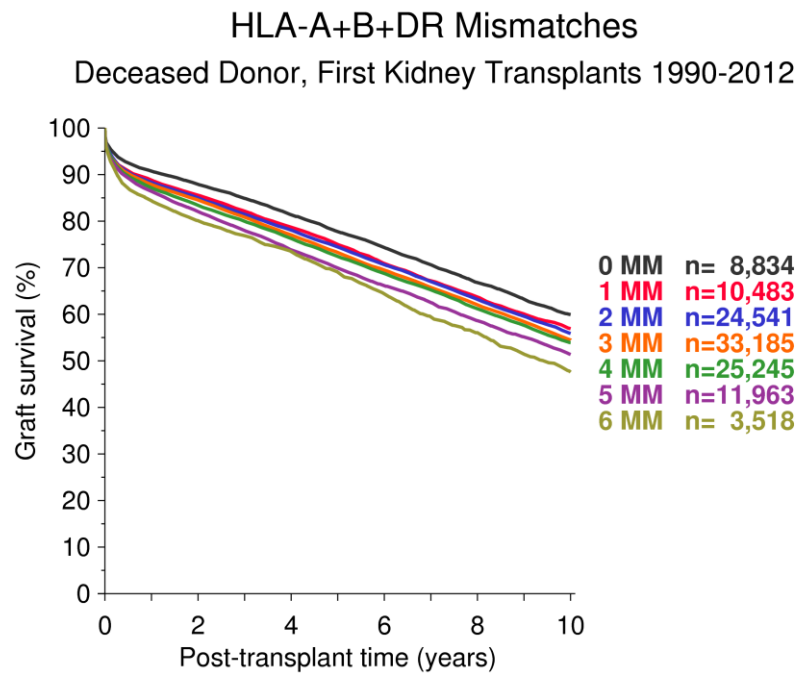
Die Ausprägung von alloreaktiven Antikörpern beim Organempfänger mit Spezifität gegen die fremden HLA-Moleküle des Transplantats ist charakteristisch für die

humorale Abstoßung. Diese Antikörper können die transplantierte Niere durch verschiedene Mechanismen beeinträchtigen.

HLA-Differenzen haben auch einen Einfluss auf das Langzeitüberleben der transplantierten Niere. Dieses ist in Abbildung 2 dargestellt: Das Nierentransplantatüberleben fällt günstiger aus, wenn mit möglichst wenig HLA-Mismatches transplantiert wird. Da bei der Nierentransplantation die HLA-A-, HLA-B- und HLA-DR-Moleküle betrachtet werden, denen sowohl ein mütterliches als auch ein väterliches Gen zugrunde liegt, gibt es maximal 6 Unterschiede im HLA-Muster zwischen Organspender und Organempfänger. Aus Abbildung 2 ist zu entnehmen, dass bei einer Nierentransplantation mit 6 Unterschieden das 10-Jahres-Transplantatüberleben nur bei 50% liegt, während das Transplantatüberleben bei 65% liegt, wenn es keinen Unterschied gibt. Das Ausmaß des Unterschiedes beeinflusst nicht nur das Überleben der transplantierten Niere, sondern ist auch von zentraler Bedeutung für die chronische Nierentransplantatdysfunktion.

Unter chronischer Transplantatdysfunktion wird ein sukzessiver Verlust der Transplantatfunktion verstanden: Über einen Zeitraum zwischen wenigen Monaten bis mehreren Jahren sinkt im Falle eines Nierentransplantats die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) langsam. Nach Blume et al. (2006) wird dieser Funktionsverlust häufig durch eine Hypertonie und im weiteren Verlauf eine unselektive glomeruläre Proteinurie bis zur Ausprägung eines nephrotischen Syndroms begleitet. Der schleichende Abfall der GFR kann durch Anstieg des Serumkreatinins oder besser durch Bestimmung der aus dem Serumkreatinin mit der Formel nach Cockcroft und Gault (1976) oder Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (Levey et al. 1999) ermittelten Clearance identifiziert werden (Blume et al. 2006).

Außer den immunologischen Faktoren scheinen auch nicht-immunologische Faktoren (Spendenalter, Ischämiezeit, Immunsuppression, Infektionen, Non-Compliance) eine Rolle für die chronische Transplantatdysfunktion zu spielen (Chen et al. 2013, Dempster et al. 2013, Dick et al. 2013, Vavallo et al. 2013).



CTS Collaborative Transplant Study

K-21101-0214

Abb. 2: Bedeutung der Anzahl an HLA-MM für das Langzeitüberleben von NTx

(Quelle: http://www.ctstransplant.org/servlet/ArchiveServlet?group=K-21101_0214&archivemode=false&ts=1392817653548)

1.3 NFκB und Nierentransplantation

Zelluläre und humorale Abstoßungsreaktionen sind meistens akut ablaufende Entzündungsprozesse, während eine chronische Transplantatdysfunktion einen schleichenden Entzündungsprozess darstellt. In diesen Entzündungsprozessen nimmt der Transkriptionsfaktor NFκB eine zentrale Rolle ein.

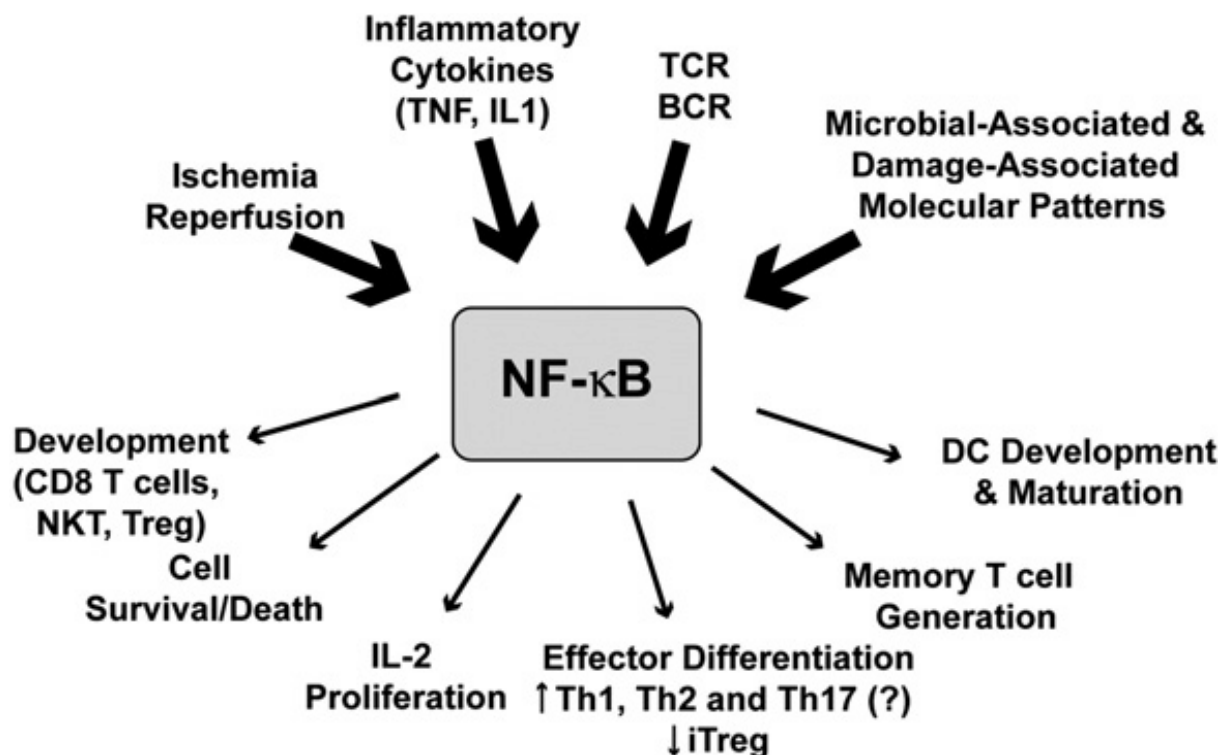


Abb. 3: Aktivierungssignale von NFκB mit nachgeschalteter Reaktion und Funktion (nach Molinero und Alegre 2012)

Nach Gilmore (2006) und Pahl (1999) reguliert NFκB über 500 Gene, die essentiell sind für die Entwicklung und Regulation der Immunantwort, den Zelltod, die Zellproliferation, die Embryogenese und die Stressantwort einer Zelle (s. Abb. 3). Laut Molinero und Alegre (2012) werden in der Folge eine Reihe von Zytokinen mit proinflammatorischem Charakter, u.a. IL-1, IL-6, IL-8, IL-17 und TNF-alpha und unterschiedliche Adhäsionsmoleküle, freigesetzt. NFκB supprimiert des weiteren die Expression von Genen, die zuständig sind für die Metabolisierung von u.a. immunsuppressiven Medikamenten, wie dem Cytochrom P450-System, wie eine Studie von Gu (2006) belegte.

Abb. 3 fasst die wesentlichen Stimuli zur Aktivierung von NFκB und die Effekte von NFκB zusammen.

Wie bereits von mehreren Wissenschaftlern diskutiert, ist NFκB essentiell für den menschlichen Körper: Der in unterschiedlichen Studien experimentell durchgeführte Knockout von NFκB kann zu beeinträchtigter Immunreaktion (Sha et al. 1995), fehlendem Immunsystem (Kontgen et al. 1995) und Letalität (Weih et al. 1997, Klement et al. 1996) führen.

Ursprünglich entdeckten u.a. Karin und Ben-Neriah (2000) den Faktor in B-Lymphozyten. B-Lymphozyten initiieren mithilfe von T-Helferzellen durch dessen Expression ihre Aktivierung und Differenzierung. Aus diesem Zusammenhang stammt der Name.

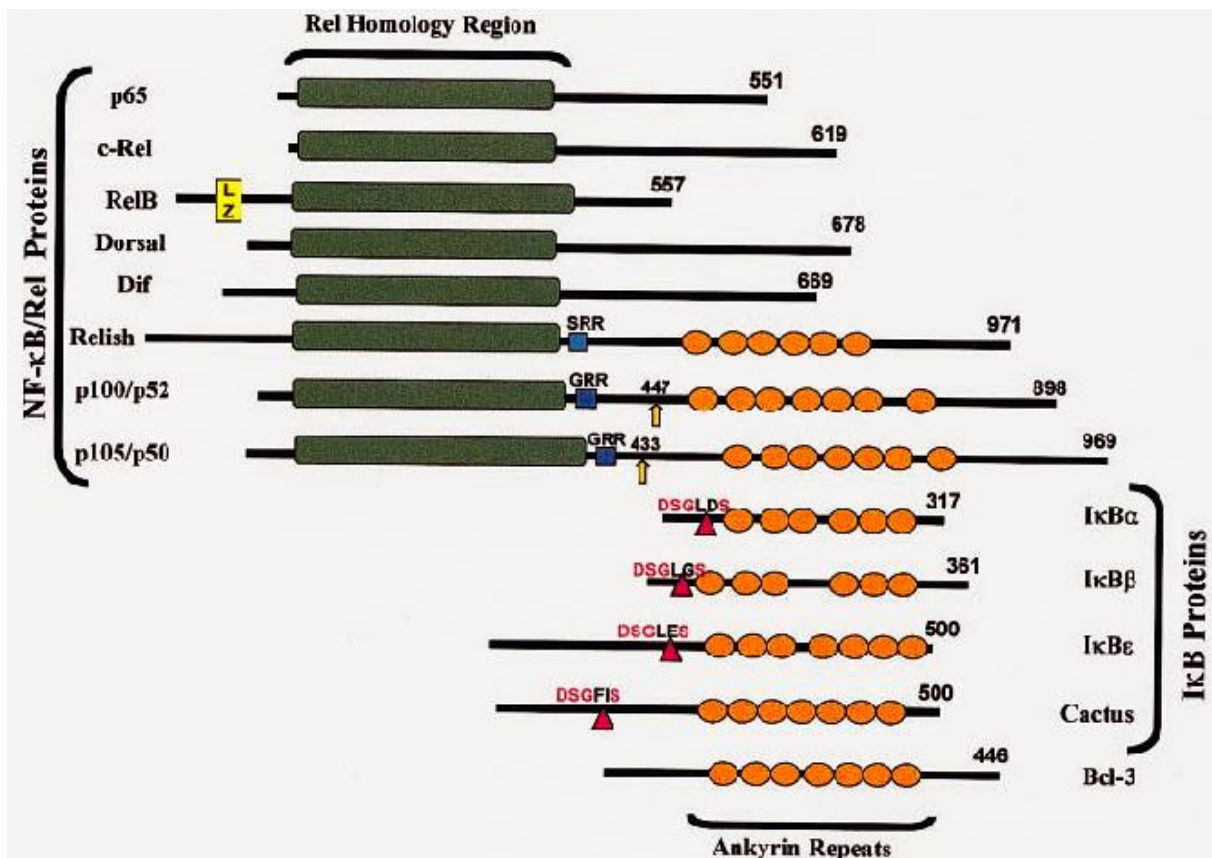


Abb. 4: molekularer Aufbau der Proteine NFκB und IκB (nach Karin und Ben-Neriah 2000)

Abb. 4 zeigt, dass NFκB die Bezeichnung für eine Proteinfamilie ist, die aus mehreren Untereinheiten besteht:

Diese können jeweils dimerisieren und entsprechende Effektor Komplexe bilden (Perkins 2000). Aus Abb. 4 ist der komplexe molekulare Aufbau von NFκB und IκB

ersichtlich. Zu beachten ist, dass Dorsal, Dif, Relish und Cactus lediglich bei *Drosophila* zu finden ist. Alle anderen Bestandteile lassen sich bei Menschen nachweisen.

Es existieren mehrere sogenannte NF κ B-Rel-Komplexe, die als aktivierende Transkriptionsfaktoren fungieren. Nach Oeckinghaus und Ghosh (2009) ist von allen NF κ B-Subtypen der transaktivierende Subtyp p65p50 (RelA-p50) relevant, denn nur dieser Typ ist in allen Zellen induzierbar und durch das in dieser Arbeit untersuchte I κ B α inhibierbar (Baeuerle und Baltimore 1996). Die Signalkette von NF κ B ist ein eng regulierter Prozess, der überwiegend durch I κ B α kontrolliert wird (Karin und Ben-Neriah (2000).

Störungen in dieser Regulation können nach Brand (2001) in Dysregulationen des Immunsystems münden. Dysregulationen begünstigen die Entstehung und den Progress von chronischen Entzündungsreaktionen, wie Arteriosklerose (Ross et al. 2001) durch Induktion der Cyclooxygenase (Kaltschmidt et al. 2002), oder Autoimmunerkrankungen, wie systemischer Lupus erythematoses (Oikonomidou et al. 2006), Lupus-Nephritis (Zheng et al. 2006) und Tumoren, wie das Nierenzellcarcinom (Oya et al. 2003) oder das hepatozelluläre Carcinom (Arsura und Cavin 2005). Die Beteiligung von NF κ B an Nierenerkrankungen beschreiben Guijarro und Egido (2001).

Der in dieser Arbeit behandelten Problematik der chronischen Transplantatdysfunktion könnte ebenfalls eine Dysregulation der Immunantwort zugrunde liegen: Nach Oeckinghaus und Ghosh (2009) und Xia et al. (1999) führt eine Fehlregulation der NF κ B-Signalkette zu einer übermäßigen Expressionsverstärkung der bereits genannten Zytokine (Molinero und Alegre 2012) mit mannigfaltiger Wirkung auf die transplantierte Niere.

1.4 Rolle von NFκBIA in der Nierentransplantation für die chronische Transplantatdysfunktion

IκBα ist, wie bereits erwähnt, ein entscheidender Regulator der NFκB-Aktivität.

Durch konstitutive Bindung an die Rel-Domäne von NFκB verhindert es die Komplexierung und damit die Aktivierung und Translokation von NFκB in den Zellkern (Gilmore 2006): Eine Bindung von NFκB an sein spezifisches DNA-Motiv ist nicht mehr möglich (vgl. Abb. 5), wie Hayden und Ghosh (2004) beschreiben.

IκBα sorgt für eine Balance des Immunsystems: Es steuert u.a. die Reifung von DCs (antigenpräsentierenden Zellen) (De Molfetta et al. 2010), damit die Entwicklung von naiven T-Lymphozyten und B-Lymphozyten, und in der Folge ihre Antigen-spezifität (Mancino et al. 2013).

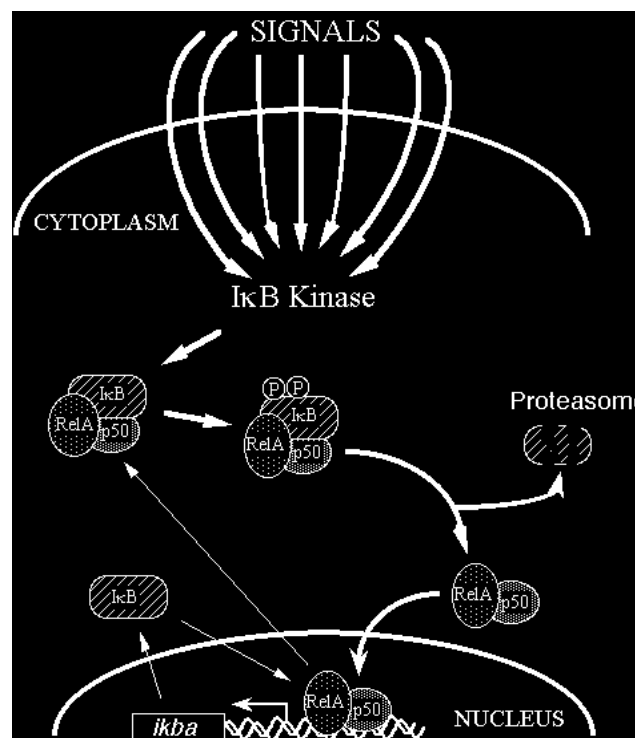


Abb. 5: Endstrecke der zur Degradation des RelA-p50 (NFκB) -IκB (IκBα)-Komplexes führenden Reaktionen: Nach Aktivierung der IκB-Kinase (IκBα-Kinase) kann in der letzten Reaktion der IκB-RelA-p50-Komplex (IκBα-NFκB-Komplex) phosphoryliert werden, sodass IκBα degradiert: IκBα entlässt sein Targetmolekül NFκB aus seiner Bindung und wird nach Ubiquitinylierung durch das Proteasom der Zelle abgebaut (s. Abb. 5) (Gilmore 2006).

(Quelle: <http://www.bu.edu/nf-kb/files/2011/02/gilmorefig2.gif> besucht am 20.11.2013 um 19:37 Uhr)

Zur Familie des I κ B-Proteins gehören 4 Proteine, die in Abb. 4 aufgelistet sind: Nach Perkins (2000) nimmt I κ B α eine zentrale Funktion ein. Es findet sich sowohl im Zellkern als auch im Zytoplasma einer Zelle.

Das für I κ B α kodierende Gen NF κ BIA sitzt auf dem langen Arm von Chromosom 14 (14q13). Das menschliche NF κ BIA-Gen setzt sich zusammen aus insgesamt sechs Exons und erstreckt sich über 3,5 Kilo-Basenpaare. Es konnten bereits 209 SNPs im Gen lokalisiert werden (Stand 03/2014 Assemble Genbank). Davon konnten insgesamt 47 Stellen im Exonbereich identifiziert werden, von denen nur 18 die Codierung beeinflussen könnten. Weitere SNPs konnten in den Introns oder im 3'untranslatierten Bereich des Gens entdeckt werden. Die 2011 veröffentlichte Meta-Analyse von Zhang et al. stellt eine Auswahl häufig untersuchter SNPs im NF κ BIA-Gen dar. Für die Forschung interessant erscheint insbesondere die Funktion des SNP am 3'UTR des NF κ BIA-Gens (Miller et al. 2010, Leshinsky-Silver et al. 2007). Dieser scheint für die Regulation der mRNA-Stabilität zuständig zu sein. Polymorphismen in diesem Bereich können die Stabilität der mRNA verändern:

Studien legen nahe, dass durch diesen SNP die Stabilität der mRNA negativ beeinflusst werden kann. Yongchao et al. (2009) begründen dieses damit, dass wahrscheinlich der PolyA-Schwanz nicht regelrecht angebaut wird. In der Folge wird die mRNA instabil. Umar et al. (2013) weisen darauf hin, dass durch eine instabile mRNA die Transkription von I κ B α und damit seine Expression sinken. Die verminderte Transkription von I κ B α kann nach Klement et al. (1996) dazu führen, dass NF κ B eine höhere Aktivität erlangt. In der Folge wird die Expression der bereits genannten proinflammatorischen Zytokine massiv gesteigert. Hierdurch werden Entzündungsprozesse begünstigt, die eine Grundlage der chronischen Transplantatdysfunktion bilden.

Wie mehrere Forschungsarbeiten darstellten, ist dieser SNP mit anderen immunologischen Dysfunktionen assoziiert (Grunau et al. 2013). Hierzu gehören u.a. chronisch entzündliche Erkrankungen, wie M. Basedow (Kurylowicz et al. 2009, Heward et al. 2007), M. Crohn (Klein et al. 2007), ANCA-assoziierte Vaskulitiden (Carr et al. 2009) und Tumoren, wie das colorektale Carcinom (Gao et al. 2007).

Aus diesem Grund wurde der NF κ BIA-SNP rs696, der im 3'UTR des NF κ BIA-Gens lokalisiert ist, für die Nierentransplantation analysiert.

1.5 Rolle von PTPN22 in der Nierentransplantation

Neben NF κ BIA ist PTPN22 ein weiteres Protein mit Relevanz für die Nierentransplantation. PTPN22 wird vorrangig in allen hämatopoetischen Zellen exprimiert (Bottini und Peterson 2014).

PTPN22 codiert für die intrazelluläre Phosphatase Lyp. Lyp kann durch Bindung an CBL die Regulation in der Signaltransduktion des TZR mitbestimmen, wie Chang et al. (2012) feststellten. Lyp reguliert die T-Zellaktivierung negativ, indem es nach Interaktion mit Csk durch Dephosphorylierung die Aktivität mehrerer Signalmoleküle mindert. Darunter fallen die für die T-Zellantwort essentiellen Kinasen Lck und Fyn (s. Abb. 6) (Xue et al. 2013).

Über die Beeinflussung des NF κ B-Signalwegs könnten I κ B α und PTPN22 relevant für chronische Dysregulationen des Immunsystems sein.

Das PTPN22-Gen befindet sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (1p13.3-p13.1).

Publikationen weisen darauf hin, dass Punktmutationen im Gen für PTPN22 Einfluss auf den TZR-Signalweg haben können. Es konnten bislang mehrere SNPs nachgewiesen werden, von denen eine Auswahl relevanter Vertreter in Tab. 1 mit ihrer Funktion aufgelistet ist (Zhang et al. 2012):

Die Funktion der verschiedenen SNPs besteht entweder in einer Veränderung der Aktivität der Phosphatase Lyp (s. Tab. 1: Nr. 4 und 5) oder in einer Modifikation der Expressionseigenschaften des PTPN22-Gens (s. Tab. 1: Nr. 1-3 und 6) durch unterschiedliche in Tab. 1 beschriebene Mechanismen.

Forschungsberichte von mehreren Wissenschaftler zeigten für einige dieser SNPs eine Assoziation zu chronischen Dysfunktionen und Autoimmunerkrankungen, wie M. Basedow (Xue et al. 2013) und rheumatoider Arthritis (Ronninger et al. 2012, Chang et al. 2012).

Hierbei konnte insbesondere für den G-zu-A SNP an Position 1858 (rs2476601) und für den G-zu-C SNP an Position -1123 (rs2488457) des PTPN22-Gens eine Prädisposition zu Autoimmunerkrankungen nachgewiesen werden (Dullin et al. 2014).

Bis heute ist nicht hinreichend geklärt, wie eine gain-of-function-Mutation im Falle des SNP an Position 1858 mit erhöhter Aktivität von Lyp zu der Manifestation von Autoimmunerkrankungen führen kann.

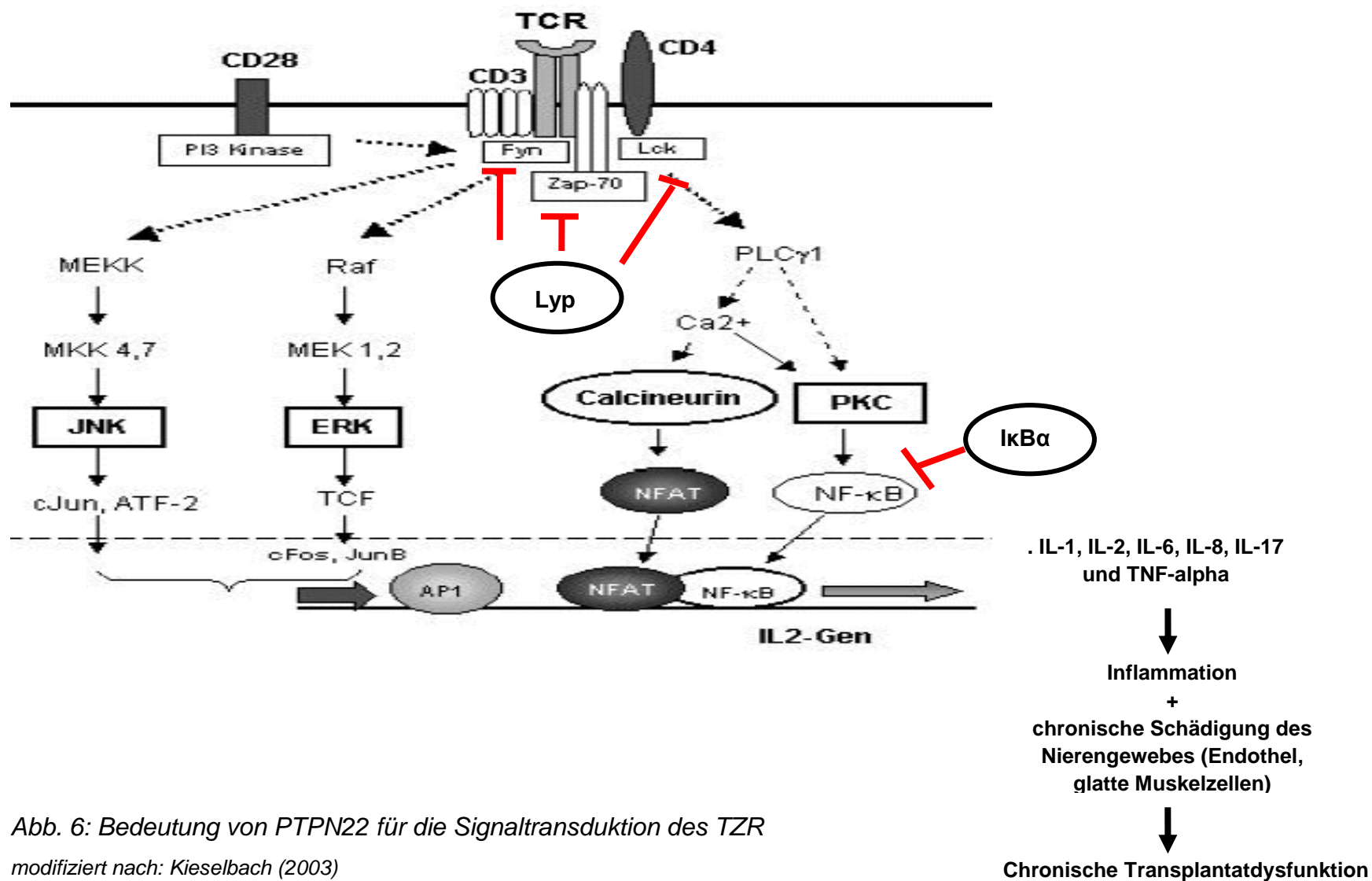


Abb. 6: Bedeutung von PTPN22 für die Signaltransduktion des TZR
 modifiziert nach: Kieselbach (2003)

Tab. 1: Darstellung untersuchter Mutationen im PTPN22-Gen mit Lokalisation und Funktion (Dullin et al. 2014)

Nr.	rs-Nummer	HGVS Bezeichnung	Lokalisation	Phänotyp
1	1217388	-2200G>A	Intron	verändert möglicherweise Expressionseigenschaften durch Ausprägung eines Sequenzmotives für den Transkriptionsfaktor EBPα
2	2488457	-1123G>C	Promotor	verändert möglicherweise Expressionseigenschaften durch Inaktivierung eines Sequenzmotives für den Transkriptionsfaktor AP-4
3	1310182	-852A>G	Intron	verändert möglicherweise Expressionseigenschaften durch Schaffung eines Sequenzmotives für den Transkriptionsfaktor Nkx-2
4	33996649	788C>T	Exon	reduziert Phosphataseaktivität von Lyp
5	2476601	1858G>A	Exon	erhöht Phosphataseaktivität von Lyp
6	3789604	64434T>G	3' UTR	verändert möglicherweise Expressionseigenschaften durch Modifikation der mRNA Stabilität

1.6 Mögliche Folgen für das Transplantat

In Abb. 7 sind die Signalwege von I κ B α und Lyp dargestellt: Beide Moleküle sind starke Inhibitoren der T-Zell-Signaltransduktionskette. Dadurch wird die T-Zell-Signaltransduktion negativ reguliert.

SNPs in diesen Genen könnten durch eine veränderte Basenabfolge eine Modifizierung der Expressionsfähigkeit von NF κ BIA und PTPN22 bewirken. Durch eine fehlende Inhibition von NF κ B kommt es zu einer gesteigerten Expression und Produktion der in Abb. 3 genannten Zytokine (Molinero und Alegre 2012).

Aus einer anfangs generalisierten ungerichteten entwickelt sich eine lokale hochspezifische Immunantwort gegen das Transplantat.

Die kontinuierliche Freisetzung dieser Mediatoren bewirkt eine schleichende Schädigung des transplantierten Nierengewebes: Zytokine schädigen in der Niere insbesondere das Endothel (Guzik und Harrison 2007). Die genaue Pathogenese ist nicht vollständig verstanden. Es wird davon ausgegangen, dass sie die Beschaffenheit des Endothels durch lokale Reizung und Erhöhung der Permeabilität für Immunzellen schädigen. Anschließend werden Fibroblasten zur Proliferation angeregt, um Defekte der ablaufenden Immunreaktion zu verschließen (Molinero und Alegre 2012). Die Fibrosierung führt zu einer Beeinträchtigung der Elastizität der Endothelzellen. Zusätzlich üben die Zytokine Einfluss auf die glatten Muskelzellen des Nierenendothels aus. Beides kann die Autoregulation des Perfusionsdrucks beeinträchtigen. Die beschriebenen Vorgänge münden in einer Dysregulation der Durchblutung. In der Folge kann es schleichend zu chronischer Transplantatdysfunktion kommen (Blume et al. 2006).

Aufgrund der veränderten Aktivität der Proteine I κ B α und Lyp kann die Reaktion nicht effektiv abgeschaltet werden. Wie Camici (2007) eindrucksvoll beschreibt, resultiert aus der beschriebenen Dysregulation ein *circulus vitiosus*.

Wegen dieses schleichenden Prozesses ist eine frühzeitige Identifikation des Risikokollektivs schwierig.

1.7 Ziel der Arbeit

Die Arbeit analysiert retrospektiv die Entwicklung der Nierenfunktion nach 3 Jahren bei 84 nierentransplantierten Patienten. Die Nierenfunktion wird mithilfe des Serumkreatins und der daraus ermittelten Clearance bestimmt.

Das Ziel der Arbeit ist, folgende Fragestellungen zu beantworten:

1. Sind SNPs im NFκBIA-Gen mit dem Langzeitüberleben und der Nierenfunktion von nierentransplantierten Patienten assoziiert?

2. Sind SNPs im PTPN22-Gen mit dem Langzeitüberleben und der Nierenfunktion von Nierentransplantierten assoziiert?

Möglicherweise können Genpolymorphismen gefunden werden, die in Zukunft genutzt werden können, um das individuelle Risiko für die Entwicklung einer Transplantatverschlechterung bereits präoperativ zu erfassen. Diese Erkenntnis kann dazu beitragen, frühzeitig gezielt mit therapeutischen Maßnahmen gegenzusteuern.

2. Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Eine langfristige retrospektive Fall-Kontroll-Studie wurde durchgeführt.

Hierfür wurden alle von 2007 bis 2010 nierentransplantierten Patienten am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf retrospektiv analysiert.

2.1.1 Einschlusskriterien

Einbezogen in die Auswertung waren alle volljährigen Nierentransplantierten, die zur Zeit der NTx

- für die weiter unten genannten SNPs im NFκBIA- und PTPN22-Gen typisiert waren,
- mit ihren 3-J-FU-Daten bis 15. September 2013 vollständig erfasst waren ,
- entweder postmortal entnommene Organe oder Lebendspenden erhielten,
- entweder das erste Mal oder re-transplantatiert wurden,
- Verluste immunologischer Genese (humorale/zelluläre Abstoßungsreaktionen) erlitten.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen von der Untersuchung wurden Patienten, die zur Zeit der NTx

- unter 18 Jahre alt waren,
- kombiniert transplantiert wurden, z.B. Pankreas-/Nierentransplantation,
- die eine andere Transplantation erhielten, wie Leber-/Herz-/Pankreas-TX,
- doppelt nierentransplantiert wurden,
- ABO-inkompatibel transplantiert wurden,
- einen Organverlust nichtimmunologischer Genese erlitten und
- zur Zeit der NTx oder während der Beobachtungszeit verstorben sind.

2.1.3 Datenschutz

Ein Ethikvotum lag vor (PV-Nr. 3248).

Eine Einverständniserklärung der Patienten lag unterzeichnet vor.

Alle Daten wurden in anonymisierter Form bearbeitet.

2.2 Gruppenbildung

Die Patienten wurden nach der prozentualen Veränderung ihrer Nierenfunktion vom 1-Jahres-Wert zum 3-Jahres-Wert in Gruppen eingeteilt.

Der 1-Jahres-Wert stellt erwartungsgemäß den besten Nierenfunktionswert und der 3-Jahres-Wert den zeitlich betrachtet letzten im Followup erhältlichen Wert dar.

Aufgrund der Beeinflussung des Serumkreatinins durch mehrere Faktoren, wie Geschlecht, Alter, Muskelmasse etc., wurde die Studie um zwei Modelle erweitert:

Die Formeln nach Cockcroft Gault (1976) und MDRD (Levey et al. 1999) zur Clearance-Bestimmung.

Modell 1 liegt die Veränderung der Nierenfunktion gemessen anhand des Serumkreatinins zugrunde.

Modell 2 ist bezogen auf die Veränderung der Clearance nach der Cockcroft Gault-Formel.

Modell 3 ist die Veränderung der Clearance nach der MDRD-Formel zugrunde gelegt.

Für jedes Modell werden zwei Fallgruppen mit einer Kontrollgruppe statistisch verglichen:

- Die Kontrollgruppe umfasste alle Patienten mit einer Veränderung der Nierenfunktion unter 20%, gewertet als kontinuierlich stabile Funktion der Niere.
- Fallgruppe 1 setzte sich zusammen aus allen Patienten mit funktionierender Niere 3 Jahre nach NTX, aber mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion um über 20% von Jahr 1 zu Jahr 3.
- Fallgruppe 2 umfasste alle Patienten mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion um über 20% inklusive aller immunologisch bedingten Transplantatverluste binnen 3 Jahren.

Eine Fallgruppe 2 wurde in Modell 1 nicht gebildet, da für Patienten mit Transplantatverlust ein Kreatininwert unabhängig von der Dialyse nicht bestimmbar ist. In den Modellen 2 und 3 wurde für diese Patienten ein Clearance-Wert von 0 ml/min festgelegt.

Die Patienten wurden nach dem dominanten Modell in den Subgruppen homozygot für das dominante Allel (höhere Frequenz, daher als dominant angenommen) mit den

heterozygoten Allelträgern im Vergleich zu den Homozygoten für das rezessive Allel analysiert. Beim rezessiven Modell wurde umgekehrt verfahren.

Ein Beispiel mit den fiktiven Allelen A und B soll dieses verdeutlichen: Ist Allel A das Allel mit höherer Frequenz, wird es als dominant angesehen. Allel B mit niedrigerer Frequenz ist dann entsprechend als rezessiv anzusehen.

Für das dominante Modell ergibt sich die Konstellation AA+AB vs. BB. Für das rezessive Modell dann entsprechend AA vs. AB+BB.

Alle Grunderkrankungen wurden zu 3 Gruppen zusammengefasst:

- Gruppe 1: Alle immunologischen (Glomerulonephritis unterschiedlicher Form, IgA-Nephropathie, systemischer Lupus erythematodes, M. Wegener, FSGS)
- Gruppe 2: Alle nichtimmunologischen (diabetische Nephropathie, arterielle Hypertonie, polyzystische Nierenerkrankung)
- Gruppe 3: Andere, nicht bezeichnete Erkrankungen.

2.3 Laborparameter

Alle benötigten klinischen Laborparameter stammen aus der elektronischen Patientenakte am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und aus der jährlich durchgeführten Nachsorge von nierentransplantierten Patienten beim behandelnden Arzt, dem sogenannten Followup, bis einschließlich des dritten Followup-Jahres.

Aus den Serumkreatinin-Werten nach einem Jahr Followup, sowie nach zwei und nach drei Jahren wurde mit den Formeln nach Cockcroft-Gault und nach MDRD die Clearance der Patienten berechnet. Die Clearance gibt das Blutvolumen an, das pro Zeiteinheit von der Niere gereinigt wird

Formel nach Cockcroft Gault (Cockcroft und Gault 1976):

$$\text{GFR} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht} \times \text{Faktor}}{\text{Serumkreatinin [mg/dl]} \times 72}$$

Faktor= 0,85 (Frauen)

Faktor= 1 (Männer)

Formel nach MDRD (Levey et al. 1999):

$$\text{GFR [ml/min/1.73m}^2\text{]} = 186 \times \text{Serumkreatinin [mg/dl]}^{(-1.154)} \times \text{Alter [Jahre]}^{(-0.203)} \times \text{Faktor}$$

Faktor: 0,742 (Frauen),

Faktor: 1 (Männer)

Weitere klinische Daten zum Tod, Abstoßung, Therapie stammen aus der elektronischen Patientenakte.

2.4 HLA-Typisierung

Alle Daten zu HLA-Mismatches und PRA wurden der elektronischen Patientenakte entnommen.

Eine Analyse auf donorspezifische Antikörper, kurz DSA, wurde nicht routinemäßig durchgeführt.

2.5 Genotypisierung

Die Genotypisierungsarbeiten wurden zuvor im Forschungslabor der Klinik für Hepatobiliäre und Transplantationschirurgie durchgeführt. Hierzu isolierte das Labor aus Blutproben zur Zeit der NTx die DNA von Transplantatempfängern und wies mit der PCR-RFLP-Methode (Rasmussen 2012) die beschriebenen Genpolymorphismen nach.

Insgesamt wurden 3 SNPs von NFκBIA untersucht: zwei Im Promotor des Gens an Position -297 C>T Transition (rs2233409), -826 C>T Transition (rs2233406) und eine G>A Transition an Position 126 im 3'UTR des Gens (rs696).

Zusätzlich wurden 6 Polymorphismen von PTPN22 untersucht, die alle innerhalb des PTPN22-Gens lokalisiert sind: -2200 G>A (Intron) Transition (rs1217388), -1123 G>C (Promotor) Transition (rs2488457), 1858 G>A (Exon) Transition (rs2476601), -852 A>G (Intron) Transition (rs1310182), 788 C>T (Exon) Transition (rs33996649) und 64434 T>G (3'UTR) Transition (rs3789604).

2.6 Statistische Auswertung

Alle statistischen Auswertungen wurden mit dem Programm „R 3.0.1“ (Ihaka und Gentleman (1996), von: „The R Foundation for Statistical Computing“, zugänglich über: <http://www.r-project.org/>) durchgeführt. Als statistischer Test wurde der Fisher-Exakt-Test angewendet. Die mit dem Fisher-Exact Test bzw. studentischen T-Test ermittelten p-Werte vergleichen Fallgruppe 1 mit der Kontrollgruppe und Fallgruppe 2 mit der Kontrollgruppe.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde auf 5% gesetzt, sodass p-Werte unter 0,05 als statistisch signifikant betrachtet wurden. Für das Risikomaß wurde das Odds Ratio angenommen. Dazugehörige 95% Konfidenzintervalle wurden zusätzlich bestimmt. Wenn das 95%-Konfidenzintervall den Wert 1 überspannte, wurde das Odds Ratio als nicht signifikant angesehen.

Die Berechnung der Haplotypen erfolgte mit „Unphased 3.1.7“ (Dudbridge (2008), zugänglich über: <https://sites.google.com/site/fdudbridge/software/unphased-3-1>).

3. Ergebnisse

3.1 Charakterisierung aller typisierter Patienten

Zwischen 2007 und 2010 wurden am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 304 volljährige Patienten nierentransplantiert. Hiervon waren 125 typisiert für die untersuchten Polymorphismen.

Eine Zusammenstellung relevanter Merkmale für das typisierte Kollektiv ist Tab. 2 zu entnehmen.

Unter allen 125 Patienten waren 40,8% weiblich und 59,2% männlich. 41,6% waren Lebendspenden und 58,4% postmortal entnommene Spenden. Es verstarben 4 Patienten. Insgesamt gab es 17 Transplantatverluste, darunter bei 14 Patienten einen Transplantatverlust immunologischer Genese.

41 Patienten wurden ausgeschlossen: 4 verstorbene, 3 Verluste nichtimmunologisch, 7 ABO-inkompatible, 7 Lost for followup (Verlust der Anbindung an behandelnden Arzt bei Umzug, Auswanderung o.Ä.) und 19 Patienten, deren 3-Jahres-FU nicht mehr bis zum 15.09.2013 vorlag.

Es wurden insgesamt 84 Patienten mit vollständigen 3-Jahres-FU Datensätzen in die Studie eingeschlossen.

Tab. 2: Charakteristika typisierter Patienten (rein deskriptiv, ohne statistische Testanwendung)

n gesamt = 125	MITTEL	SD	MIN	MAX
Alter z.Z. Tx	51,3	15,5	19,0	79,0
Größe cm	172,0	10,1	150,0	197,0
Gewicht kg	74,9	16,2	40,0	114,0
MMA	0,9	0,7	0,0	2,0
MMB	1,1	0,7	0,0	2,0
MMDR	0,9	0,7	0,0	2,0
PRA vor Tx %	3,3	13,6	0,0	81,0
PRA max %	8,1	20,4	0,0	94,0
Krea bei E mg/dl	1,5	0,5	0,7	2,8
krea CI bei E ml/min	62,1	22,7	20,0	122,0
Krea 1 J mg/dl	1,4	0,7	0,0	3,4
CI CG 1 J ml/min	62,0	23,9	21,1	123,4
CI MDRD 1 J ml/min	53,1	20,1	21,9	111,2
Gewicht 1 J kg	72,9	16,2	0,0	113,0
Krea 2 J mg/dl	1,5	0,5	0,0	3,1
CI CG 2 J ml/min	60,8	26,0	0,0	149,6
CI MDRD 2 J ml/min	51,7	21,1	21,4	147,3
Gewicht 2 J kg	74,4	15,8	42,0	122,0
Krea 3 J mg/dl	1,7	0,6	0,8	4,6
CI CG 3 J ml/min	41,7	32,8	0,0	129,9
CI MDRD 3 J ml/min	34,2	25,6	0,0	126,2
Gewicht 3 J kg	74,7	16,4	38,0	105,0

n gesamt = 125	n	%
Geschlecht		
W	51	40,8%
M	74	59,2%
Typ Nierentransplantation		
postmortal	73	58,4%
lebend	52	41,6%
Initialfunktion		
ja	106	84,8%
Dialyse	19	15,2%
Funktion bei Entlassung		
ja	114	91,2%
Dialyse	11	8,8%
verstorben	4	3,2%
Verlust Transplantat	17	13,6%
Grunderkrankung		
immunologisch rez.	46	36,8%
nichtimmun. rez.	60	48,0%
andere	19	15,2%
Vortransplantationen		
0	98	78,4%
1	22	17,6%
2	4	3,2%
3	0	0,0%
4	1	0,8%
>4	0	0,0%
AB0-inkompatibel		
nein	116	92,8%
ja	9	7,2%

Initialfunktion: perioperative Aufnahme der Funktion durch die transplantierte Niere. Eine Dialyse wird durchgeführt, wenn keine Initialfunktion vorliegt.

3.2 Gruppenbildung

Nach Anwendung der Ausschlusskriterien lag der Studie ein Kollektiv von 84 Patienten zugrunde.

Nach Berechnung der Veränderung der Nierenfunktion vom 1. zum 3. Jahr Followup konnte das Gesamtkollektiv von 84 Patienten auf die 3 Modelle aufgeteilt werden. Die Zusammensetzungen der Gruppen sind in Tab. 3 aufgelistet.

Tab. 3: Patientenzahlen nach Zuteilung zu den drei Modellen

Gruppe	Modell 1: Serumkreatinin	Modell 2: Clearance nach CG	Modell 3: Clearance nach MDRD
stabile Funktion (Kontrolle)	50	56	53
Transplantatverschlechterung (Fallgruppe 1)	20	14	17
Transplantatverschlechterung inkl. Transplantatverluste (Fallgruppe 2)	34 (14)	28 (14)	31 (14)
Gesamt	84	84	84

Die Kontrollgruppe umfasste in Modell 1 50 Patienten, in Modell 2 56, in Modell 3 53, Fallgruppe 1 in Modell 1 20 Patienten, in Modell 2 14, in Modell 3 17 und Fallgruppe 2 in Modell 1 34 Patienten, in Modell 2 28 und in Modell 3 31.

Insgesamt erlitten 14 Patienten einen Verlust des Transplantates durch immunologische Genese nach durchschnittlich 1 Jahr.

3.3 Nierenfunktion: Serumkreatinin und Clearance

Tab. 4a-c fasst die wesentlichen Ergebnisse zusammen. In Tab. 4a sind die Ergebnisse für Modell 1, in Tab. 4b für Modell 2 und in Tab. 4c für Modell 3 dargestellt. Die Daten für die grafische Darstellung der Ergebnisse des 3-jährigen Followup-Zeitraums entstammen diesen Tabellen.

In Modell 2 konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich der Funktion der transplantierten Niere bei Entlassung aus dem stationären Aufenthalt zur NTx zwischen Fallgruppe 2 und Kontrollen festgestellt werden: In Fallgruppe 2 hatten 85,7% eine Funktion bei Entlassung gegenüber 98,2% in der Kontrolle (s. Tab. 4b). Die restlichen Patienten waren auf eine Dialyse angewiesen.

Wie aus Tab. 4c ersichtlich wird, konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich der Initialfunktion der Niere postoperativ zwischen Fallgruppe 2 und Kontrollen beobachtet werden: In Fallgruppe 2 67,7% der Patienten gegenüber 94,3% der Patienten in der Kontrolle.

Es konnten in allen 3 Modellen zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede im Serumkreatinin und der Clearance bei Entlassung verzeichnet werden mit $p > 0,05$: Das durchschnittliche gemessene Serumkreatinin bei Entlassung betrug in der Kontrolle in Modell 1 1,5 mg/dl, in Modell 2 60,8 ml/min und in Modell 3 59,7 ml/min. In Fallgruppe 1 in Modell 1, in Modell 2 58,7 ml/min und in Modell 3 61,9 ml/min. In Fallgruppe 2 in Modell 2 betrug es 51,9 ml/min und in Modell 3 54,5 ml/min.

Die Ergebnisse der Entwicklung der Nierenfunktion sind in Abb. 8-10 grafisch dargestellt: Aufgetragen sind jeweils die Mittelwerte der einzelnen Gruppen mit einfacher Standardabweichung gegen das Followup-Jahr für den Beobachtungszeitraum von 3 Jahren, beginnend mit dem ersten Followup-Jahr.

Von allen 84 Patienten erlitten in Modell 1 knapp 40,5% (34/84), in Modell 2 33,3% (28/84) und in Modell 3 36,9% (31/84) eine kontinuierliche Verschlechterung der Nierenfunktion.

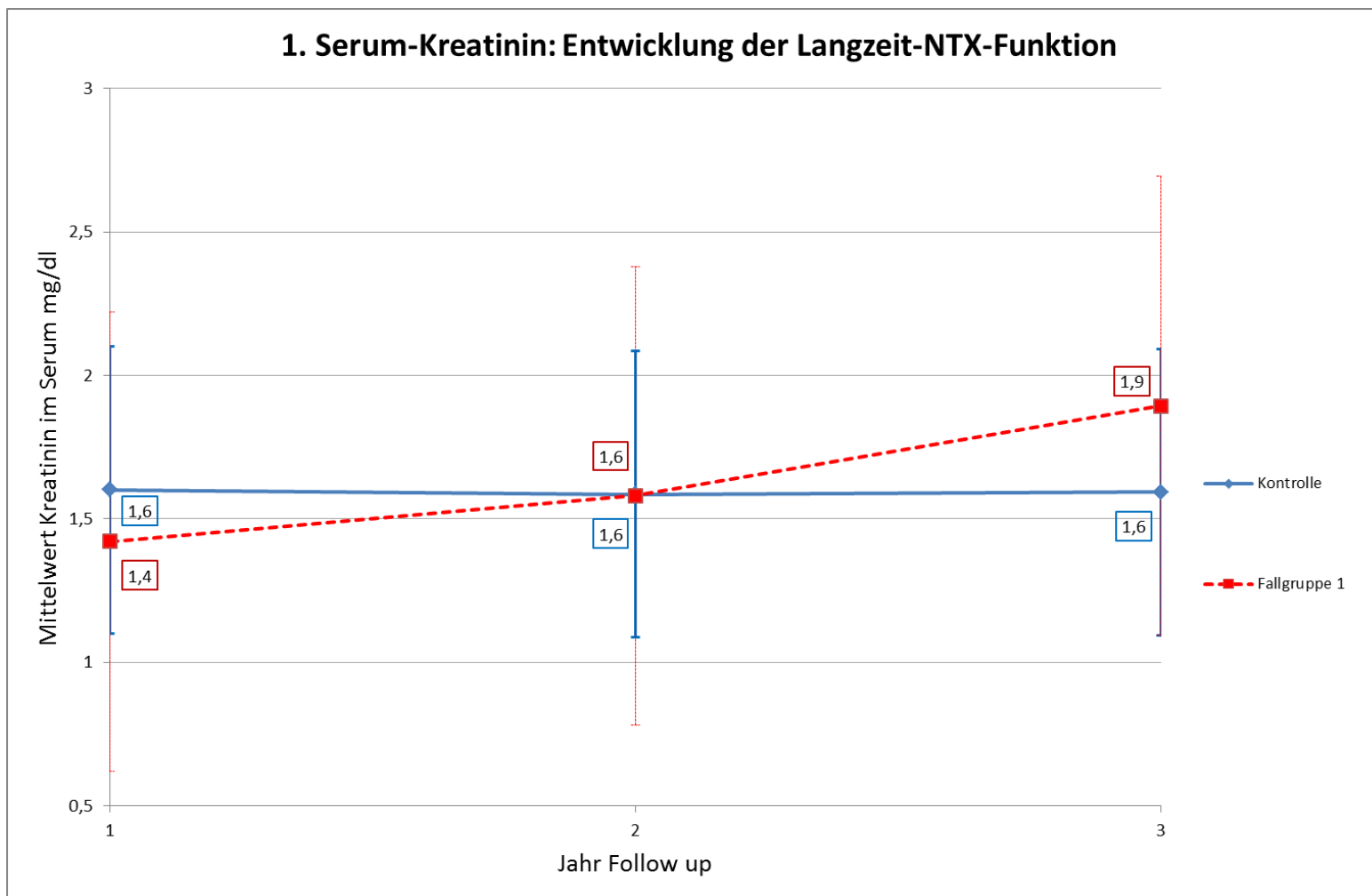


Abb. 8: Modell 1: Mittelwerte mit einfacher Standardabweichung (SD) für Kontrolle und Fallgruppe 1 mit SCr-Verlauf für 3 Jahre Followup:

Fallgruppe 1= rot gestrichelt; Kontrolle = blaue Linie;

SD entsprechend als Spannbreite auf der Ordinate zu jeweiligem Followup Jahr dargestellt; zugrunde liegende Daten eingerahmt.

Der Unterschied in der relativen Veränderung der Nierenfunktion über 3 Jahre ist statistisch signifikant: p -Wert $< 0,0001$

Abb. 8 stellt die Ergebnisse für Modell 1 dar. Die Daten, die diesen Diagrammen zugrunde lagen, finden sich in Tab. 4a.

Nach 1 Jahr in der Kontrollgruppe betrug das durchschnittliche Serumkreatinin 1,6 mg/dl. Die Kurve für die Kontrollgruppe (s. Abb. 8: blaue Linie) stagniert für den gesamten Beobachtungszeitraum von 3 Jahren bei einem durchschnittlichen Wert von 1,6 mg/dl für das Serumkreatinin. Die Nierenfunktion der Kontrollpatienten blieb stabil.

In Fallgruppe 1 betrug das Serumkreatinin nach 1 Jahr 1,4 mg/dl. Die Kurve für die Fallgruppe 1 (s. Abb. 8: rote gestrichelte Linie) steigt von dem Ausgangswert auf einen Wert von 1,6 mg/dl nach 2 Jahren und auf 1,9 mg/dl nach 3 Jahren Beobachtung.

Die Kurve für Fallgruppe 1 beginnt zwar mit einem geringeren Wert für das Serumkreatinin, sie entwickelt aber eine kontinuierliche Steigung im Gegensatz zur Kurve für die Kontrollgruppe: Die Nierenfunktion der Patienten in Fallgruppe 1 verschlechterte sich kontinuierlich.

In Modell 1 unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant in den absoluten Serumkreatininwerten an den 3 Beobachtungszeiträumen (s. Tab. 4a). Die Fallgruppe 1 unterschied sich gegenüber der Kontrolle hingegen signifikant in der prozentualen Änderung des Serumkreatinins mit einem signifikanten p-Wert unter 0,0001 (s. Abb. 8).

Tab. 4a: Darstellung der Nierenfunktion in Modell 1

Modell 1									
n ges=84	Kontrolle			Fall 1		p-Wert	Fall 2		
		n=50		n=20			n=34		p-Wert
Initialfunktion	Ja	47	94,0%	17	85,0%	0,343	24	70,6%	0,005
	Dialyse	3	6,0%	3	15,0%		10	29,4%	
Funktion bei E	Ja	49	98,0%	20	100,0%	1,000	30	88,2%	0,153
	Dialyse	1	2,0%	0	0,0%		4	11,8%	
Ø Serumkreatinin bei E in mg/dl		1,5	(1-2)	1,5	(1-2)	0,792			
Ø Serumkreatinin 1 Jahr in mg/dl		1,6	(1,1-2,1)	1,4	(0,8-2)	0,267	<i>keine Angabe aufgrund durch Dialyse nicht bestimmbarer Serumkreatininwerte</i>		
Ø Serumkreatinin 2 Jahre in mg/dl		1,6	(1,2-2)	1,6	(1-2,2)	0,970			
Ø Serumkreatinin 3 Jahre in mg/dl		1,6	(1,2-2)	1,9	(1,1-2,7)	0,121			

Modell 1: Grundlage ist das Serumkreatinin

Ø= ermittelter Mittelwert mit in Klammern angegebener einfacher Standardabweichung

fett markiert= signifikanter p-Wert: Die ermittelten p-Werte vergleichen Fallgruppe 1 mit der Kontrollgruppe

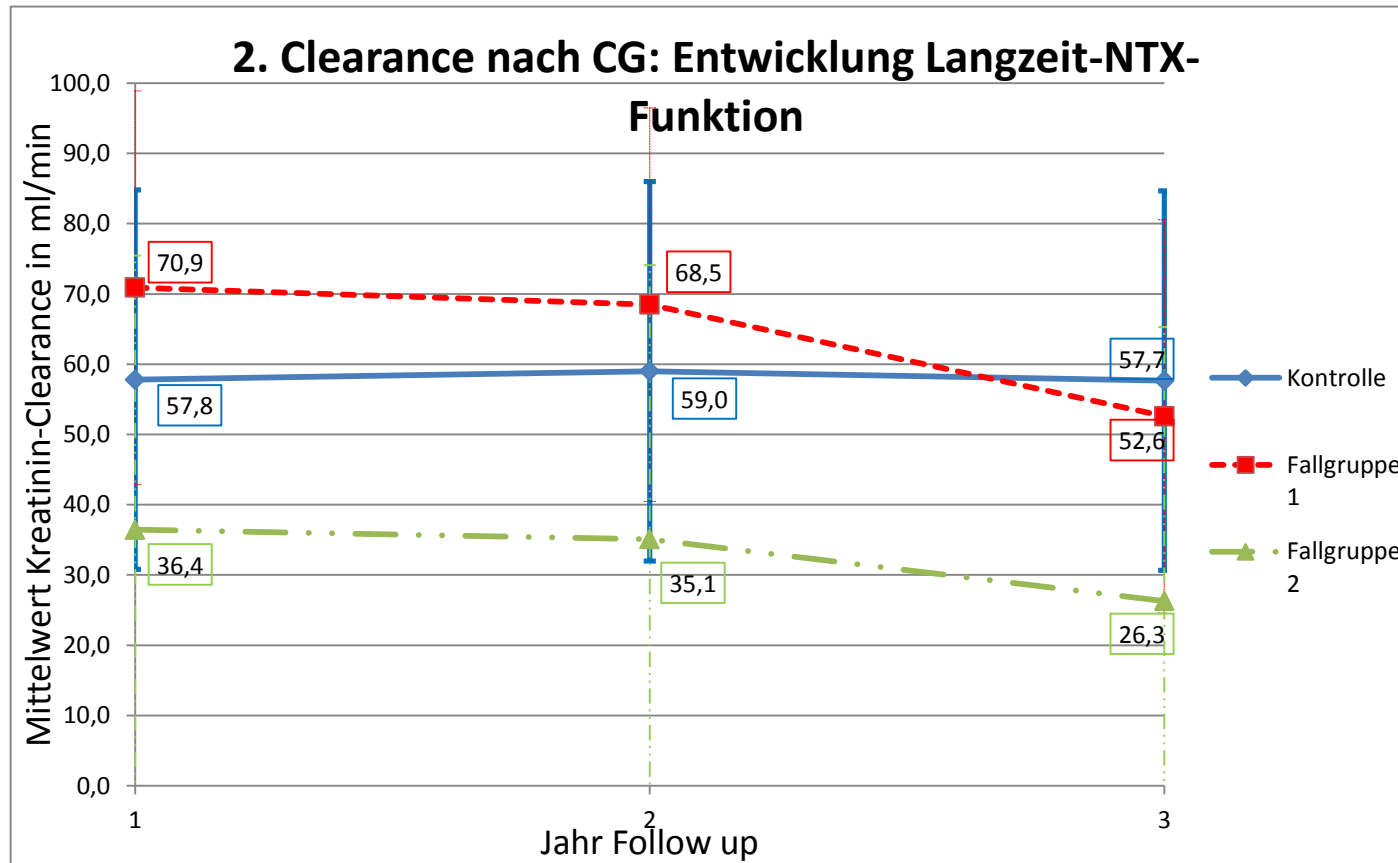


Abb. 9: Modell 2: Mittelwerte mit einfacher Standardabweichung (SD) für Kontrolle, Fallgruppe 1 und 2 mit Clearance nach CG-Verlauf für 3 Jahre Followup: Fallgruppe 1= Verschlechterung ohne Verlust (rot gestrichelt); Fallgruppe 2= Verschlechterung mit Verlust (grün gestrichelt mit Punkten); Kontrolle (blaue Linie); SD entsprechend als Spannbreite auf der Ordinate zu jeweiligem Followup-Jahr dargestellt; zugrunde liegende Daten eingerahmt. Der Unterschied in der relativen Veränderung der Nierenfunktion über 3 Jahre ist statistisch signifikant: p -Wert $< 0,0001$

Abb. 9 stellt die Ergebnisse für Modell 2 dar. Die zugrunde liegenden Daten finden sich in Tab. 4b.

Nach 1 Jahr in der Kontrollgruppe betrug die Clearance nach CG 57,8 ml/min. Die Kurve für die Kontrollgruppe (s. Abb. 9: blaue Linie) steigt nach 2 Jahren vom Ausgangswert auf einen Wert von 59,0 ml/min für die Clearance nach CG und fällt nach 3 Jahren auf einen Wert von 57,7 ml/min.

Die Kurve fällt gemittelt über den Beobachtungszeitraum gering: Die Nierenfunktion der Kontrollpatienten blieb annähernd stabil (<20% Veränderung). Sie ist zunächst besser geworden (steigende Clearance nach 2 Jahren) und verschlechterte sich anschließend (fallende Clearance nach 3 Jahren).

In Fallgruppe 1 betrug die Clearance nach CG 70,9 ml/min nach 1 Jahr. Die Kurve für die Fallgruppe 1 (s. Abb. 9: rote gestrichelte Linie) fällt von dem Ausgangswert auf einen Wert von 68,5 ml/min nach 2 Jahren und auf 52,6 ml/min nach 3 Jahren Beobachtung. Die Kurve für Fallgruppe 1 beginnt zwar mit einem höheren Wert, sie entwickelt aber eine kontinuierlich abnehmende Steigung im Gegensatz zur Kurve für die Kontrollgruppe: Die Nierenfunktion der Patienten in Fallgruppe 1 verschlechterte sich kontinuierlich.

In Fallgruppe 2 betrug die Clearance nach CG 36,4 ml/min nach 1 Jahr. Die Kurve für die Fallgruppe 2 (s. Abb. 9: grüne gestrichelte Linie mit Punkten) fällt von dem Ausgangswert auf einen Wert von 35,1 ml/min nach 2 Jahren und erreicht einen Wert von 26,3 ml/min nach 3 Jahren Followup. Zu allen drei Zeitpunkten konnte ein signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe verzeichnet werden mit p-Werten von $p < 0,05$ (s. Tab. 4b). Die Kurve für Fallgruppe 2 beginnt bereits bei einem niedrigeren Wert für das Clearance als Fallgruppe 1 und fällt ebenso kontinuierlich auf niedrigere Werte als die Kurve für Fallgruppe 1.

Die Fallgruppen 1 und 2 unterschieden sich gegenüber der Kontrolle signifikant in der prozentualen Änderung der Clearance über 3 Jahre mit einem p-Wert unter 0,0001 (s. Abb. 9).

Tab. 4b: Darstellung der Nierenfunktion in Modell 2

Modell 2

	Kontrolle		Fall 1		p-Wert	Fall 2		p-Wert
	n=56		n=14			n=28		
n ges=84								
Initialfunktion	Ja	50 89,3%	14 100,0%	0,337	21 75,0%		0,113	
	Dialyse	6 10,7%	0 0,0%		7 25,0%			
Funktion bei E	Ja	55 98,2%	14 100,0%	1,000	24 85,7%		0,040	
	Dialyse	1 1,8%	0 0,0%		4 14,3%			
Ø Serumkreatinin bei E in mg/dl		1,5 (1,1-1,9)	1,5 (1-2)	0,996	* *		*	
Ø Clearance bei E in ml/min		60,8 (37,7-83,9)	58,7 (41,2-76,2)	0,794	51,9 (27,4-76,4)		0,303	
Ø Serumkreatinin 1 Jahr in mg/dl		1,6 (1,1-2,1)	1,4 (0,7-2,1)	0,327	* *		*	
Ø Clearance CG 1 Jahr in ml/min		57,8 (34,8-80,8)	70,9 (45,9-95,9)	0,116	36,4 (0-75,4)		0,016	
Ø Serumkreatinin 2 Jahre in mg/dl		1,6 (1,1-2,1)	1,5 (0,9-2,1)	0,633	* *		*	
Ø Clearance CG 2 Jahre in ml/min		59 (32,9-85,1)	68,5 (41,2-95,8)	0,270	35,1 (0-73,9)		0,006	
Ø Serumkreatinin 3 Jahre in mg/dl		1,6 (1,1-2,1)	1,9 (1,1-2,7)	0,313	* *		*	
Ø Clearance CG 3 Jahre in ml/min		57,7 (31-82,6)	52,6 (34,2-72,4)	0,419	26,3 (0-55,4)		0,000	

Modell 2: Grundlage ist die aus dem dargestellten Serumkreatinin (Mittelwerte gemäß Gruppenbildung für Modell 2) ermittelte Clearance mit der Formel nach Cockcroft Gault (CG).

Ø= ermittelter Mittelwert mit in Klammern angegebener einfacher Standardabweichung

fett markiert= signifikanter p-Wert: Die ermittelten p-Werte vergleichen Fallgruppe 1 mit der Kontrollgruppe und Fallgruppe 2 mit der Kontrollgruppe

*= keine Angabe aufgrund durch Dialyse nicht bestimmbarer Serumkreatininwerte in Fallgruppe 2

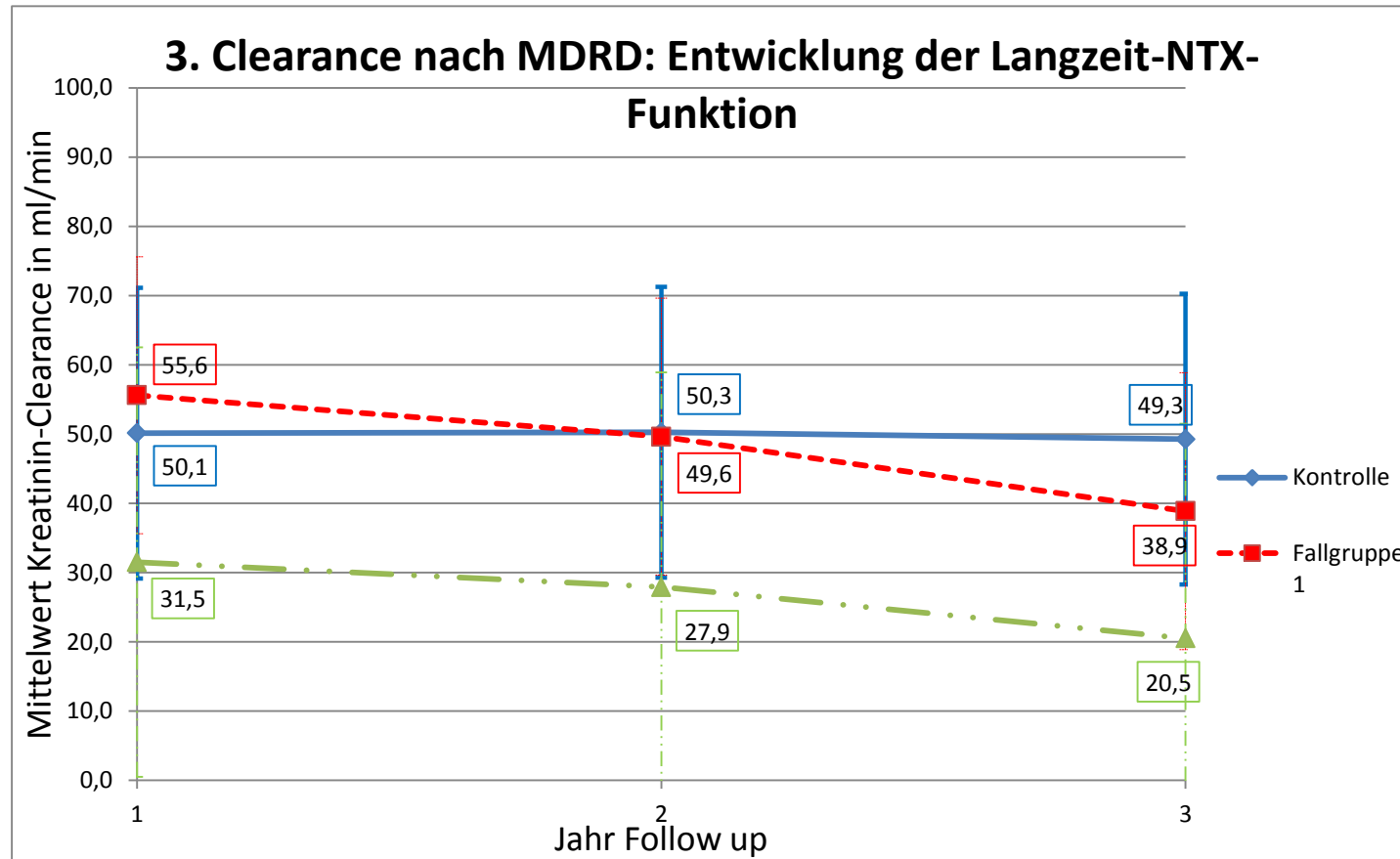


Abb. 10: Modell 3: Mittelwerte mit einfacher Standardabweichung (SD) für Kontrolle, Fallgruppe 1 und 2 mit Clearance nach MDRD-Verlauf für 3 Jahre Followup: Fallgruppe 1= rot gestrichelt; Fallgruppe 2 = grün gestrichelt mit Punkten; Kontrolle = blaue Linie; SD entsprechend als Spannbreite auf der Ordinate zu jeweiligem Followup-Jahr dargestellt; zugrunde liegende Daten eingerahmt. Der Unterschied in der relativen Veränderung der Nierenfunktion über 3 Jahre ist statistisch signifikant: p -Wert $< 0,0001$

Abb. 10 stellt die Ergebnisse für Modell 3 dar. Die zugrunde liegenden Daten sind in Tab. 4c dargestellt.

Nach 1 Jahr in der Kontrollgruppe betrug die Clearance nach MDRD 50,1 ml/min. Die Kurve für die Kontrollgruppe (s. Abb. 10: blaue Linie) steigt nach 2 Jahren vom Ausgangswert auf einen Wert von 50,3 ml/min für die Clearance nach MDRD und fällt nach 3 Jahren auf einen Wert von 49,3 ml/min.

Die Kurve fällt gemittelt über den Beobachtungszeitraum gering: Die Nierenfunktion der Kontrollpatienten blieb annähernd stabil (<20% Veränderung). Sie ist zunächst besser geworden (steigende Clearance nach 2 Jahren) und verschlechterte sich anschließend (fallende Clearance nach 3 Jahren).

In Fallgruppe 1 betrug die Clearance nach MDRD 55,6 ml/min nach 1 Jahr. Die Kurve für die Fallgruppe 1 (s. Abb. 10: rote gestrichelte Linie) fällt von dem Ausgangswert auf einen Wert von 49,6 ml/min nach 2 Jahren und auf 38,9 ml/min nach 3 Jahren Beobachtung. Die Kurve für Fallgruppe 1 beginnt zwar mit einem höheren Wert, sie entwickelt aber eine kontinuierlich abnehmende Steigung im Gegensatz zur Kurve für die Kontrollgruppe: Die Nierenfunktion der Patienten in Fallgruppe 1 verschlechterte sich kontinuierlich. Fallgruppe 1 unterschied sich gegenüber der Kontrolle signifikant in der prozentualen Änderung der Clearance über 3 Jahre mit einem signifikanten p-Wert unter 0,0001 (s. Abb. 10). Für die Clearance-Werte zu den drei Beobachtungszeitpunkten konnte gegenüber der Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied für das dritte Followup-Jahr festgestellt werden mit einem p-Wert von $p=0,011$.

In Fallgruppe 2 betrug die Clearance nach MDRD 31,5 ml/min nach 1 Jahr. Die Kurve für die Fallgruppe 2 (s. Abb. 10: grüne gestrichelte Linie mit Punkten) fällt von dem Ausgangswert auf einen Wert von 27,9 ml/min nach 2 Jahren und erreicht einen Wert von 20,5 ml/min nach 3 Jahren Followup. Zu allen drei Zeitpunkten konnte ein signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe verzeichnet werden mit p-Werten von $p<0,05$ (s. Tab. 4c). Die Kurve für Fallgruppe 2 beginnt bereits bei einem niedrigeren Wert für die Clearance als Fallgruppe 1 und fällt ebenso kontinuierlich auf niedrigere Werte als die Kurve für Fallgruppe 1.

Fallgruppe 2 unterschied sich gegenüber der Kontrolle signifikant in der prozentualen Änderung der Clearance mit einem p-Wert unter 0,0001 (s. Abb. 10).

Die Unterschiede in der prozentualen Entwicklung der Nierenfunktion über 3 Jahre Followup waren signifikant (s. Abb. 8-10).

In Modell 1 konnten im Gegensatz zu Modell 2 und 3 keine signifikanten Unterschiede in der Nierenfunktion zu den einzelnen Beobachtungszeiten festgestellt werden. Gemäß der unterschiedlichen Formeln zur Berechnung der GFR sind alle Werte für die Clearance in Modell 3 (MDRD) geringer als in Modell 2 (CG). In den Modellen 2 und 3 unterschied sich die Nierenfunktion, sowohl im Verlauf als auch zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten zwischen den Gruppen stärker (vgl. signifikante p-Werte in Modell 2 und 3) als in Modell 1 (fehlende Signifikanz zu den einzelnen Beobachtungsjahren).

Signifikante Unterschiede in Initialfunktion und Funktion bei Entlassung zwischen Fallgruppe 2 und der Kontrollgruppe in den Modellen 2 und 3 sind dadurch zu erklären, dass in Fallgruppe 2 die Transplantatverluste mitberücksichtigt wurden.

Tab. 4c: Darstellung der Nierenfunktion in Modell 3

Modell 3

n ges=84	Kontrolle		Fall 1		p-Wert	Fall 2		p-Wert	
	n=53		n=17			n=31			
Initialfunktion	Ja	50	94,3%	14	82,4%	0,149	21	67,7%	0,003
	Dialyse	3	5,7%	3	17,6%		10	32,3%	
Funktion bei E	Ja	52	98,1%	17	100,0%	1,000	27	87,1%	0,060
	Dialyse	1	1,9%	0	0,0%		4	12,9%	
Ø Serumkreatinin bei E in mg/dl		1,5	(1,1-1,9)	1,5	(1-2)	0,866	*	*	*
Ø Clearance bei E in ml/min		59,7	(36,5-82,9)	61,9	(43,9-79,9)	0,784	54,5	(29,6-79,4)	0,539
Ø Serumkreatinin 1 Jahr in mg/dl		1,6	(1,1-2,1)	1,5	(0,9-2,1)	0,483	*	*	*
Ø Clearance MDRD 1 Jahr in ml/min		50,1	(30,7-69,5)	55,6	(37,3-73,9)	0,328	31,5	(1,2-61,8)	0,006
Ø Serumkreatinin 2 Jahre in mg/dl		1,6	(1,1-2,1)	1,6	(1-2,2)	0,674	*	*	*
Ø Clearance MDRD 2 Jahre in ml/min		50,3	(29,3-71,3)	49,6	(30,2-69)	0,911	27,9	(0-56,1)	0,000
Ø Serumkreatinin 3 Jahre in mg/dl		1,6	(1,1-2,1)	2	(1,2-2,8)	0,073	*	*	*
Ø Clearance MDRD 3 Jahre in ml/min		49,3	(29,5-68,3)	38,9	(26,6-50,4)	0,011	20,5	(0-41,6)	0,000

Modell 3: Grundlage ist die aus dem dargestellten Serumkreatinin (Mittelwerte gemäß Gruppenbildung für Modell 3) ermittelte Clearance mit der Formel nach MDRD.

Ø= ermittelter Mittelwert mit in Klammern angegebener einfacher Standardabweichung

fett markiert= signifikanter p-Wert: Die ermittelten p-Werte vergleichen Fallgruppe 1 mit der Kontrollgruppe und Fallgruppe 2 mit der Kontrollgruppe

*= keine Angabe aufgrund durch Dialyse nicht bestimmbarer Serumkreatininwerte in Fallgruppe 2

3.4 Demographische Parameter

Analysiert wurden insgesamt 84 Patienten, die normalverteilt waren hinsichtlich Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe: Die Gruppen unterschieden sich nicht in der Verteilung der aufgeführten Merkmale mit jeweils einem p-Wert $>0,05$.

In Tab. 5a-c sind relevante Merkmale des untersuchten Kollektivs dargestellt. Tab. 5a stellt dabei die Ergebnisse für Modell 1, Tab. 5b für Modell 2 und Tab. 5c für Modell 3 dar.

Tab. 5a: Darstellung demographischer Parameter in Modell 1

Modell 1

	Kontrolle		Fall 1		p-Wert
	n=50		n=20		
n ges=84					
Ø Alter z.Z. Tx in Jahren (+/- 1SD)	48,4	(32,8-64)	51,9	(38,5-65,3)	0,357
Geschlecht					
W	22	44,0%	8	40,0%	0,796
M	28	56,0%	12	60,0%	
Ø Gewicht bei E in kg	73,1	(56,8-89,4)	76,8	(61,4-92,2)	0,391
Ø Gewicht 1 Jahr in kg	72	(58,2-85,8)	74,2	(59,1-89,3)	0,598
Ø Gewicht 2 Jahre in kg	73,1	(58,4-87,8)	77,6	(62,9-92,3)	0,266
Ø Gewicht 3 Jahre in kg	72,4	(55,7-89,1)	77,1	(61,7-92,5)	0,278
Ø Größe in cm	172,3	(162,3-182,3)	173,1	(164,1-182,1)	0,773

Ø= ermittelter Mittelwert mit in Klammern angegebener einfacher Standardabweichung
Die ermittelten p-Werte vergleichen Fallgruppe 1 mit der Kontrollgruppe

Tab. 5b: Darstellung demographischer Parameter in Modell 2

Modell 2

	Kontrolle		Fall 1		p-Wert	Fall 2		p-Wert
	n=56		n=14			n=28		
n ges=84								
Ø Alter z.Z. Tx in Jahren	50	(35-65)	46,9	(31,9-61,9)	0,504	50,4	(34,1-66,7)	0,917
Geschlecht								
W	23	43,4%	7	50,0%	0,562	11	39,3%	1,000
M	33	62,3%	7	50,0%		17	60,7%	
Ø Gewicht bei E in kg	73,7	(57,8-89,6)	76	(58,9-93,1)	0,658	77,4	(60,8-94)	0,351
Ø Gewicht 1 Jahr in kg	72,2	(58,5-85,9)	74,5	(58,7-90,3)	0,656	72	(56,9-87,1)	0,955
Ø Gewicht 2 Jahre in kg	73,7	(59,2-88,2)	77,3	(61,8-92,8)	0,456	75,1	(58,1-92,1)	0,743
Ø Gewicht 3 Jahre in kg	73,5	(57,5-89,5)	75	(56,7-93,3)	0,783	76,1	(58,1-94,1)	0,609
Ø Größe in cm	172,3	(162,6-182)	173,6	(163,8-183,4)	0,649	172,3	(162,6-182)	0,997

Ø= ermittelter Mittelwert mit in Klammern angegebener einfacher Standardabweichung

Die ermittelten p-Werte vergleichen Fallgruppe 1 mit der Kontrollgruppe und Fallgruppe 2 mit der Kontrollgruppe

Tab. 5c: Darstellung demographischer Parameter in Modell 3

Modell 3	Kontrolle		Fall 1		p-Wert	Fall 2		p-Wert
	n=53		n=17			n=31		
n ges=84								
Ø Alter z.Z. Tx in Jahren	48,4	(33-63,8)	52,4	(38,8-66)	0,336	53,1	(37,9-68,3)	0,189
Geschlecht								
W	24	45,3%	6	35,3%	0,578	10	32,3%	0,260
M	29	54,7%	11	64,7%		21	67,7%	
Ø Gewicht bei E in kg	72,7	(56,5-88,9)	78,5	(63,2-93,8)	0,200	78,8	(63,3-94,3)	0,107
Ø Gewicht 1 Jahr in kg	71,5	(57,8-85,2)	76,1	(61-91,2)	0,305	73,3	(58,4-88,2)	0,622
Ø Gewicht 2 Jahre in kg	72,8	(58,2-87,4)	79,5	(65,1-93,9)	0,112	77	(60,7-93,3)	0,295
Ø Gewicht 3 Jahre in kg	72	(55,5-88,5)	79,1	(63,9-94,3)	0,125	79,6	(64,5-94,7)	0,084
Ø Größe in cm	172	(161,9-182,1)	174,3	(166,1-182,5)	0,356	172,8	(163,9-181,7)	0,712

Ø= ermittelter Mittelwert mit in Klammern angegebener einfacher Standardabweichung

Die ermittelten p-Werte vergleichen Fallgruppe 1 mit der Kontrollgruppe und Fallgruppe 2 mit der Kontrollgruppe

3.5 Grunderkrankungen

Tab. 6 fasst die Grunderkrankungen der transplantierten Patienten zusammen.

Es konnte zwischen den Gruppen kein Unterschied für die Verteilung der zur NTx führenden Grunderkrankungen beobachtet werden. Die ermittelten p-Werte waren nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die häufigste Grunderkrankung unter immunologischen war neben der Glomerulonephritis unterschiedlicher Form die IgA-Nephropathie, unter nichtimmunologischen die diabetische Nephropathie und die polyzystische Nierenerkrankung.

Tab. 6: Darstellung der Grunderkrankungen in Modell 1-3

Modell 1	Kontrolle		Fall 1		p-Wert			
n ges=84	n=50		n=20					
Grunderkrankung								
Immunologisch	22	44,0%	7	35,0%	0,595			
Nichtimmunologisch	23	46,0%	11	55,0%	0,599			
Andere	5	10,0%	2	10,0%	1,000			
Modell 2	Kontrolle		Fall 1		Fall 2		p-Wert	
n ges=84	n=56		n=14		n=28		p-Wert	
Grunderkrankung								
Immunologisch	20	37,7%	9	64,3%	0,071	14	50,0%	0,243
Nichtimmunologisch	30	56,6%	4	28,5%	0,136	10	35,7%	0,165
Andere	6	11,3%	1	7,1%	1,000	4	14,3%	0,725
Modell 3	Kontrolle		Fall 1		Fall 2		p-Wert	
n ges=84	n=53		n=17		n=31		p-Wert	
Grunderkrankung								
Immunologisch	22	41,5%	7	41,2%	1,000	12	38,7%	0,822
Nichtimmunologisch	26	49,1%	8	47,0%	1,000	14	45,2%	0,822
Andere	5	9,4%	2	11,8%	1,000	5	16,1%	0,487

Die ermittelten p-Werte vergleichen Fallgruppe 1 mit der Kontrollgruppe und Fallgruppe 2 mit der Kontrollgruppe

3.6 Immunologisch relevante Parameter

Die Ergebnisse sind im Anhang den Punkten 1-3 zu entnehmen.

Es konnten zwischen den Gruppen keine Unterschiede festgestellt werden in der Verteilung der Anzahl an HLA-Mismatches. Alle errechneten p-Werte waren nicht signifikant ($p\text{-Wert} > 0,05$).

Die HLA-Mismatches (HLA-MM) für das HLA-Merkmal A betragen durchschnittlich in der Kontrollgruppe in Modell 1 0,7 MM, in Modell 2 0,8, in Modell 3 0,7, in Fallgruppe 1 in allen Modellen 0,9 und in Fallgruppe 2 in allen Modellen 1,0.

Für HLA-B ergaben sich 1,1 MM in der Kontrolle in allen Modellen, in Fallgruppe 1 in Modell 1 1,0 MM, in Modell 2 und 3 1,1 und in Fallgruppe 2 in Modell 1 1,0 MM, in Modell 2 und 3 1,1.

Für das HLA-Merkmal DR ergaben sich 0,9 MM in der Kontrolle in allen Modellen, in Fallgruppe 1 in allen Modellen 0,9 MM und in Fallgruppe 2 in Modell 1 1,0 MM, in Modell 2 und 3 1,1.

Die Panelreaktivität PRA vor der Transplantation betrug in der Kontrollgruppe in Modell 1 durchschnittlich 3,5 und maximal 8,4, in Modell 2 durchschnittlich 3,3 und maximal 6,4, in Modell 3 durchschnittlich 3,5 und maximal 8,0.

In Fallgruppe 1 betrug die PRA vor Tx in Modell 1 im Mittel 0,6 und maximal 3,7, in Modell 2 durchschnittlich 0,0 und maximal 8,5, in Modell 3 durchschnittlich 0,0 und maximal 3,2.

In Fallgruppe 2 betrug die PRA vor Tx in Modell 1 im Mittel 0,4 und maximal 5,9, in Modell 2 durchschnittlich 0,0 und maximal 8,9, in Modell 3 durchschnittlich 0,0 und maximal 5,9. Diese Unterschiede waren nicht signifikant mit einem p-Wert über 0,05.

Die Fallgruppen unterschieden sich nicht bezüglich der Verteilung des Typs der Spende im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die dabei beobachteten p-Werte waren nicht signifikant ($p\text{-Wert} > 0,05$).

Gleiches gilt für die Verteilung der Anzahl an Vortransplantationen für die Modelle 1 und 3.

In Modell 2 unterschieden sich die Patienten der Fallgruppe 2 in der Kategorie 4 Vortransplantationen von der Kontrollgruppe mit einem signifikanten p-Wert von $p=0,027$ (s. Punkt 2 im Anhang): In der Kontrollgruppe gab es keine Patienten mit 4 Vortransplantationen, während in Fallgruppe 2 10,7% der Patienten bereits 4-fach

vortransplantiert wurden. Der signifikante Unterschied ist damit zu erklären, dass gemäß Abb. 1 Patienten mit mehrfachen Retransplantationen ein schlechteres Outcome nach NTx haben als einfach transplantierte. Entsprechend der Gruppenkriterien finden sich diese häufiger in Fallgruppe 2. Für Modell 3 zeigte sich hierfür kein signifikanter Unterschied, aber die absoluten Zahlen entsprechen Modell 2.

Die Patienten mit und ohne Transplantatverschlechterung unterschieden sich zum Zeitpunkt der Transplantation nicht in folgenden Parametern: HLA-Mismatches, PRA vor Tx und maximal und Spendentyp. Die Patienten unterschieden sich in Modell 1 und 3 zusätzlich nicht in der Anzahl an Vortransplantationen.

Auf die ausführliche Beschreibung dieser Parameter wird an dieser Stelle verzichtet. Gleichzeitig wird auf die Punkte 1-3 im Anhang verwiesen, in der die Ergebnisse hierzu nachgelesen werden können.

3.7 Immunsuppression

In Tab. 7 sind die erhobenen Ergebnisse für die Immunsuppression zur Zeit der NTx dargestellt.

In Modell 2 wurden 42,9% der Patienten in Fallgruppe 1 zusätzlich mit ATG behandelt und 11,3% der Patienten in der Kontrollgruppe.

Bei der Berechnung des p-Wertes konnte eine statistische Signifikanz ermittelt werden mit einem p-Wert von $p=0,011$) (vgl. Tab. 7).

In Modell 3 konnte kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der immunsuppressiven Medikation beobachtet werden. Die dabei beobachteten p-Werte waren nicht signifikant ($p\text{-Wert}>0,05$).

Aufgrund fehlender Unterschieden wird auf eine Beschreibung der Medikation an dieser Stelle verzichtet und auf Tabelle 7 verwiesen.

Tab. 7: Immunsuppression in Modell 1-3

n=	Modell 1			Modell 2			Modell 3						
	Kontrolle	Fall 1	p-Wert	Kontrolle	Fall 1	p-Wert	Fall 2	p-Wert	Kontrolle	Fall 1	p-Wert	Fall 2	p-Wert
	50 %	20 %		56 %	14 %		28 %		53 %	17 %		31 %	
Cyclosporin A	35 70,0%	10 50,0%	0,167	39 69,6%	6 42,9%	0,116	15 53,6%	0,158	36 67,9%	9 52,9%	0,383	18 58,1%	0,480
Tacrolimus	15 30,0%	10 50,0%	0,167	17 30,4%	8 57,1%	0,116	10 35,7%	0,629	17 32,1%	8 47,1%	0,383	10 32,3%	1,000
MMF	36 72,0%	15 75,0%	1,000	41 73,2%	10 71,4%	1,000	17 60,7%	0,318	39 73,6%	12 70,6%	1,000	19 61,3%	0,328
mTOR Inhibitor	14 28,0%	6 30,0%	1,000	14 25,0%	6 42,9%	0,202	11 39,3%	0,210	15 28,3%	5 29,4%	1,000	10 32,3%	0,806
Basiliximab	36 72,0%	16 80,0%	0,560	42 75,0%	10 71,4%	0,745	18 64,3%	0,318	39 73,6%	13 76,5%	1,000	21 67,7%	0,621
ATG	7 14,0%	5 25,0%	0,304	6 10,7%	6 42,9%	0,011*	8 28,6%	0,060	8 15,1%	4 23,5%	0,468	6 19,4%	0,763

***fett markiert=signifikant:** Die ermittelten p-Werte vergleichen Fallgruppe 1 mit der Kontrollgruppe und Fallgruppe 2 mit der Kontrollgruppe

Patienten der Fallgruppe 1 in Modell 2 unterscheiden sich signifikant in der Verteilung von ATG von der Kontrolle. Gleichzeitig hatten mehr Patienten in dieser Fallgruppe eine immunologische Grunderkrankung (s. Tab. 6) und mehr Vortransplantationen (s. Punkt 2 im Anhang) als in der Kontrollgruppe. Ein erhöhtes Risiko für akute Abstoßungsreaktionen, die zusätzlich mit ATG behandelt werden, kann die Folge sein. Da jedoch akute Abstoßungsreaktionen nicht Thema dieser Arbeit sind, sollte dieser Unterschied durch Studien zu diesem Thema weiter verifiziert werden.

Wie Huang et al. (2011) in ihrer Studie feststellen, können Polymorphismen im NFKBIA-Gen über die Beeinflussung der Metabolisierung durch das Cytochrom P-450-System (CYP) für verminderte Wirkspiegel von z.B. Cyclosporin A sorgen. Die zusätzliche Gabe von Medikamenten, die insbesondere nicht der Metabolisierung durch CYP unterliegen, ist in diesem Fall sinnvoll. Ein Beispiel ist ATG aus der Gruppe der Antikörper.

3.8 Genotypisierung

Die Genotypisierungsergebnisse für die drei ausgewählten SNPs aus dem NFκBIA-Gen und sechs ausgewählten SNPs aus dem PTPN22-Gen waren für alle 84 Patienten bekannt.

Aufgrund der fehlenden Unterschiede in den Merkmalen Alter, Geschlecht, HLA-MM, PRA, VorTx, NTx-Typ und Gewicht in den Gruppen wurde keine logistische Regression durchgeführt.

3.8.1 PTPN22

Tab. 8a und b fassen die erhobenen Ergebnisse für die 6 untersuchten SNPs im PTPN22-Gen zusammen. Die dazugehörigen Risikomaße mit Konfidenzintervall sind aus Gründen der Übersichtlichkeit dem Anhang unter den Punkten 4-6 zu entnehmen.

Für den SNP an Position -1123 G>C (rs2488457) des PTPN22-Gens wurde in Modell 3 bei der Allelfrequenzverteilung ein Unterschied zwischen Fallgruppe 2 und Kontrollen entdeckt. Das Allel G findet sich bei 29% der Fälle (18/62) in Modell 3 und 14,2% der Kontrollen in Modell 3 (15/106). Die Berechnung des p-Werts mit dem Fisher-Exakt-Test ergab einen signifikanten p-Wert (Modell 3: p-Wert=0,026; OR=0,405; 95% KI=0,172-0,940). Nach Bestimmung des OR zur Quantifizierung als Risikomaß und des entsprechenden 95% Konfidenzintervalls konnte die Signifikanz aufrechterhalten werden.

In Modell 3 ließ sich bei der Allelfrequenzverteilung ein Unterschied zwischen Fallgruppe 1 und Kontrollen feststellen. Die Berechnung des p-Werts mit dem Fisher-Exakt-Test ergab einen signifikanten p-Wert (p-Wert=0,024; OR=0,348; 95% KI=0,128-0,956). Nach Bestimmung des OR zur Quantifizierung als Risikomaß und des zugehörigen 95% Konfidenzintervalls konnte die Signifikanz aufrechterhalten werden.

Bei der Genotypverteilung zwischen Fallgruppe 2 und Kontrollen ließ sich ein Unterschied in Modell 3 feststellen mit einem signifikanten p-Wert (p-Wert=0,038; OR=0,375; 95% KI=0,133-1,030). Nach Bestimmung des OR zur Quantifizierung als Risikomaß und des entsprechenden 95% Konfidenzintervalls konnte die Signifikanz nicht aufrechterhalten werden.

Sowohl in Modell 1 als auch in Modell 2 konnte weder bei der Allelfrequenz- noch bei der Genotypverteilung für die Fallgruppen eine Signifikanz verzeichnet werden.

Für die Varianten an Position -2200 G>A (rs1217388), 1858 G>A (rs2476601), -852 A>G (rs1310182), 788 C>T (rs33996649) und 64434 T>G (rs3789604) konnte modellübergreifend weder bei der Genotyp- noch bei der Allelfrequenzverteilung ein Unterschied zwischen Fallgruppen und Kontrollen festgestellt werden. Bei Betrachtung der zu den Risikomaßen gehörigen 95% Konfidenzintervalle ließ sich die fehlende Signifikanz dieser Ergebnisse bestätigen.

Eine Berechnung nach Hardy-Weinberg wurde ergänzend durchgeführt. Hierbei konnte keine Abweichung vom Gleichgewicht ($p > 0,05$) verzeichnet werden.

Tab. 8a: Ergebnisse Genpolymorphismen und Allelfrequenzen PTPN22

SNP	Genotyp	Ver- erbung	Modell 1						Modell 2						Modell 3								
			K		F1		p-Wert	K		F1		p-Wert	F2		p-Wert	K		F1		p-Wert	F2		p-Wert
			50	(100)	20	(40)		56	(112)	14	(28)		28	(56)		53	(106)	17	(34)		31	(62)	
rs1217388	AA	dom	34	68,0%	11	55,0%	0,399	35	62,5%	10	71,4%	1,000	17	60,7%	1,000	35	66,0%	10	58,8%	1,000	17	54,8%	0,720
-2200 G>A	AG	rez	12	24,0%	6	30,0%	0,409	15	26,8%	3	21,4%	0,756	8	28,6%	1,000	13	24,5%	5	29,4%	0,772	10	32,3%	0,356
	GG		4	8,0%	3	15,0%		6	10,7%	1	7,1%		3	10,7%		5	9,4%	2	11,8%		4	12,9%	
	A		80	80,0%	28	70,0%	0,265	85	75,9%	23	82,1%	0,618	42	75,0%	1,000	83	78,3%	25	73,5%	0,640	44	71,0%	0,352
	G		20	20,0%	12	30,0%		27	24,1%	5	17,9%		14	25,0%		23	21,7%	9	26,5%		18	29,0%	
rs2488457	CC	dom	36	72,0%	10	50,0%	0,099	38	67,9%	8	57,1%	0,534	15	53,6%	0,235	38	71,7%	8	47,1%	0,081	15	48,4%	0,038*
-1123 G>C	GC	rez	14	28,0%	8	40,0%	0,079	17	30,4%	5	35,7%	0,362	12	42,9%	1,000	15	28,3%	7	41,2%	0,056	14	45,2%	0,133
	GG		0	0,0%	2	10,0%		1	1,8%	1	7,1%		1	3,6%		0	0,0%	2	11,8%		2	6,5%	
	C		86	86,0%	28	70,0%	0,052	93	83,0%	21	75,0%	0,414	42	75,0%	0,224	91	85,8%	23	67,6%	0,024*	44	71,0%	0,026*
	G		14	14,0%	12	30,0%		19	17,0%	7	25,0%		14	25,0%		15	14,2%	11	32,4%		18	29,0%	
rs1310182	GG	dom	18	36,0%	4	20,0%	0,259	18	32,1%	4	28,6%	1,000	8	28,6%	0,806	19	35,8%	3	17,6%	0,232	7	22,6%	0,231
-852 A>G	AG	rez	22	44,0%	10	50,0%	0,366	24	42,9%	8	57,1%	0,497	13	46,4%	1,000	23	43,4%	9	52,9%	0,513	14	45,2%	0,299
	AA		10	20,0%	6	30,0%		14	25,0%	2	14,3%		7	25,0%		11	20,8%	5	29,4%		10	32,3%	
	G		58	58,0%	18	45,0%	0,191	60	53,6%	16	57,1%	0,833	29	51,8%	0,871	61	57,5%	15	44,1%	0,235	28	45,2%	0,150
	A		42	42,0%	22	55,0%		52	46,4%	12	42,9%		27	48,2%		45	42,5%	19	55,9%		34	54,8%	

K=Kontrolle, F1=Fallgruppe 1, F2=Fallgruppe 2, in Klammern: Gesamtzahl Allele,

***fett markiert=signifikant:** : Die ermittelten p-Werte vergleichen Fallgruppe 1 mit der Kontrollgruppe und Fallgruppe 2 mit der Kontrollgruppe

Tab. 8b: Ergebnisse Genpolymorphismen und Allelfrequenzen PTPN22

SNP	Genotyp	Ver- erbung	Modell 1					Modell 2					Modell 3										
			K		F1		p-Wert	K		F1		p-Wert	F2		p-Wert	K		F1		p-Wert	F2		p-Wert
			50	(100)	20	(40)		56	(112)	14	(28)		28	(56)		53	(106)	17	(34)		31	(62)	
rs33996649	CC	dom	45	90,0%	19	95,0%	1,000	51	91,1%	13	92,9%	1,000	27	96,4%	1,000	48	90,6%	16	94,1%	1,000	30	96,8%	1,000
788 C>T	CT	rez	5	10,0%	1	5,0%	0,666	5	8,9%	1	7,1%	1,000	1	3,6%	0,658	5	9,4%	1	5,9%	1,000	1	3,2%	0,406
	TT		0	0,0%	0	0,0%		0	0,0%	0	0,0%		0	0,0%		0	0,0%	0	0,0%		0	0,0%	
	C		95	95,0%	39	97,5%	0,674	107	95,5%	27	96,4%	1,000	55	98,2%	0,665	101	95,3%	33	97,1%	1,000	61	98,4%	0,415
	T		5	5,0%	1	2,5%		5	4,5%	1	3,6%		1	1,8%		5	4,7%	1	2,9%		1	1,6%	
rs2476601	GG	dom	41	82,0%	16	80,0%	1,000	46	82,1%	11	78,6%	1,000	20	71,4%	1,000	44	83,0%	13	76,5%	1,000	22	71,0%	1,000
1858 G>A	GA	rez	8	16,0%	4	20,0%	1,000	9	16,1%	3	21,4%	0,715	8	28,6%	0,273	8	15,1%	4	23,5%	0,721	9	29,0%	0,271
	AA		1	2,0%	0	0,0%		1	1,8%	0	0,0%		0	0,0%		1	1,9%	0	0,0%		0	0,0%	
	G		90	90,0%	36	90,0%	1,000	101	90,2%	25	89,3%	1,000	48	85,7%	0,441	96	90,6%	30	88,2%	0,745	53	85,5%	0,324
	A		10	10,0%	4	10,0%		11	9,8%	3	10,7%		8	14,3%		10	9,4%	4	11,8%		9	14,5%	
rs3789604	TT	dom	37	74,0%	12	60,0%	1,000	41	73,2%	8	57,1%	1,000	18	64,3%	0,550	40	75,5%	9	52,9%	1,000	19	61,3%	0,529
64434 T>G	TG	rez	11	22,0%	8	40,0%	0,263	13	23,2%	6	42,9%	0,329	10	35,7%	0,452	11	20,8%	8	47,1%	0,126	12	38,7%	0,218
	GG		2	4,0%	0	0,0%		2	3,6%	0	0,0%		0	0,0%		2	3,8%	0	0,0%		0	0,0%	
	T		85	85,0%	32	80,0%	0,460	95	84,8%	22	78,6%	0,406	46	82,1%	0,661	91	85,8%	26	76,5%	0,286	50	80,6%	0,391
	G		15	15,0%	8	20,0%		17	15,2%	6	21,4%		10	17,9%		15	14,2%	8	23,5%		12	19,4%	

K=Kontrolle, F1=Fallgruppe 1, F2=Fallgruppe 2, in Klammern: Gesamtzahl Allele,

***fett markiert=signifikant:** Die ermittelten p-Werte vergleichen Fallgruppe 1 mit der Kontrollgruppe und Fallgruppe 2 mit der Kontrollgruppe

3.8.2 NFκBIA

Tab. 8c fasst alle erhobenen Ergebnisse für die 3 untersuchten SNPs im NFκBIA-Gen zusammen. Die dazugehörigen Risikomaße mit Konfidenzintervall sind aus Gründen der Übersichtlichkeit dem Anhang unter den Punkten 4-6 zu entnehmen.

Für den an Position 126 im 3'UTR lokalisierten SNP G>A (rs696) im NFκBIA-Gen wurde in den Modellen 2 und 3 bei der Genotyp- und Allelfrequenzverteilung ein Unterschied zwischen Fallgruppen und Kontrollen verzeichnet. Der Genotyp AA lag bei 19,6% (11/56) (Modell 2) bzw. 22,6% (12/53) der Kontrollen (Modell 3), 14,3% (2/14) (Modell 2) bzw. 5,9 % (1/17) (Modelle 3) der Fallgruppe 1 und 28,6% (8/28) (Modell 2) bzw. 22,6 % (7/31) der Fallgruppe 2 vor. Der Genotyp GA lag bei 39,3% (22/56) (Modell 2) bzw. 37,7% (20/53) (Modell 3) der Kontrollen, 78,6% (11/14) (Modell 2) bzw. 76,5% (13/17) (Modell 3) der Fallgruppe 1 und 60,7% (17/28) (Modell 2) bzw. 61,3 % (19/31) (Modell 3) der Fallgruppe 2 vorlag. In Modell 1 konnte kein Unterschied festgestellt werden.

Die Berechnung des p-Werts mit dem Fisher-Exakt-Test ergab für die Genotypverteilung einen signifikanten p-Wert im rezessiven Modell in Fallgruppe 1 (Modell 2 p-Wert=0,025; OR=8,852; 95% KI=1,173-400,702) und in Fallgruppe 2 (Modell 2: p-Wert=0,005; OR=5,701; 95% KI=1,472-32,957) bzw. (Modell 3: p-Wert=0,029; OR=3,365; 95% KI=1,042-13,018). Das bedeutet, dass die Chance, mit Allel A eine chronische Transplantatdysfunktion zu erleiden, 2-9x höher ausfällt als mit Allel G.

Weder ein signifikanter p-Wert noch ein signifikantes 95% Konfidenzintervall konnten für Fallgruppe 1 in Modell 3 und Modell 1 beobachtet werden ($0,05 < p < 0,1$; unterer Wert 95 % KI < 1).

Das Allel A konnte bei 39,3% (44/112) (Modell 2) bzw. 41,5% (44/106) (Modell 3) der Kontrollen, 53,6% (15/28) (Modell 2) bzw. 44,1% (15/34) (Modell 3) der Fallgruppe 1 und 58,6% (33/56) (Modell 2) bzw. 53,2% (33/62) (Modell 3) der Fallgruppe 2 ermittelt werden. Bei der Allelfrequenzverteilung für das Allel A konnte ein signifikanter p-Wert in Fallgruppe 2 in Modell 2 (p-Wert=0,021; OR=2,207; 95% KI=1,097-4,501), jedoch weder in Fallgruppe 1 noch in den beiden anderen Modellen, errechnet werden. Diese Signifikanz bleibt nach Bestimmung des 95% Konfidenzintervalls der OR als geeignetes Risikomaß erhalten, da der untere Wert >1 ist.

Für die beiden am Promotor des NFκBIA-Gens lokalisierten Varianten an Position -297 C>T (rs2233409) und -826 C>T (rs2233406) konnte modellübergreifend weder bei der Genotyp- noch bei der Allelfrequenzverteilung ein Unterschied zwischen Fallgruppen und Kontrollen festgestellt werden. Die ermittelten p-Werte waren nicht signifikant ($p > 0,05$). Bei Betrachtung der zu den Risikomaßen gehörigen 95% Konfidenzintervalle konnte die fehlende Signifikanz dieser Ergebnisse bestätigt werden (unterer Wert 95 % KI < 1).

Eine Berechnung nach Hardy-Weinberg wurde ergänzend durchgeführt. Hierbei konnte keine Abweichung vom Gleichgewicht ($p > 0,05$) verzeichnet werden.

Es konnte für den an Position 126 im 3'UTR lokalisierten SNP G>A (rs696) abschließend kein Unterschied festgestellt werden zwischen Kontrollen und Fallgruppen bei der Verteilung von immunologischen (entzündlich-rekurrierenden) Grunderkrankungen.

41,4% (24/58) der Patienten mit dem Allel A hatten gegenüber 33,8% (22/65) der Patienten mit dem Allel G eine immunologische (entzündlich-rekurrierenden) Grunderkrankung. Der ermittelte p-Wert war ebenso wenig wie das zugehörige 95% Konfidenzintervall des OR signifikant (p-Wert=0,559; 95% KI=0,332-1.797; OR=0,775).

Für die Modelle 2 und 3 wurde bei Vorliegen von signifikanten Ergebnissen zusätzlich eine Haplotypanalyse für die drei SNPs im Gen für NFκBIA durchgeführt.

Tab. 8c: Ergebnisse Genpolymorphismen und Allelfrequenzen NFkBIA

SNP	Genotyp	Ver- erbung	Modell 1			Modell 2					Modell 3				
			K	F1	p-Wert	K	F1	p-Wert	F2	p-Wert	K	F1	p-Wert	F2	p-Wert
			50 (100)	20 (40)		56 (112)	14 (28)		28 (56)		53 (106)	17 (34)		31 (62)	
rs2233409	CC	dom	30 60,0%	14 70,0%	1,000	34 60,7%	10 71,4%	0,494	21 75,0%	1,000	33 62,3%	11 64,7%	1,000	22 71,0%	1,000
-297 C/T	CT	rez	18 36,0%	5 25,0%	0,586	20 35,7%	3 21,4%	0,548	6 21,4%	0,230	18 34,0%	5 29,4%	1,000	8 25,8%	0,481
	TT		2 4,0%	1 5,0%		2 3,6%	1 7,1%		1 3,6%		2 3,8%	1 5,9%		1 3,2%	
	C		78 78,0%	33 82,5%	0,649	88 78,6%	23 82,1%	0,798	48 85,7%	0,304	84 79,2%	27 79,4%	1,000	52 83,9%	0,544
	T		22 22,0%	7 17,5%		24 21,4%	5 17,9%		8 14,3%		22 20,8%	7 20,6%		10 16,1%	
rs696	GG	dom	19 38,0%	5 25,0%	0,091	23 41,1%	1 7,1%	1,000	3 10,7%	0,412	21 39,6%	3 17,6%	0,165	5 16,1%	1,000
126 G/A	GA	rez	19 38,0%	14 70,0%	0,406	22 39,3%	11 78,6%	0,025*	17 60,7%	0,005*	20 37,7%	13 76,5%	0,143	19 61,3%	0,029*
	AA		12 24,0%	1 5,0%		11 19,6%	2 14,3%		8 28,6%		12 22,6%	1 5,9%		7 22,6%	
	G		57 57,0%	24 60,0%	0,850	68 60,7%	13 46,4%	0,202	23 41,1%	0,021*	62 58,5%	19 55,9%	0,843	29 46,8%	0,152
	A		43 43,0%	16 40,0%		44 39,3%	15 53,6%		33 58,9%		44 41,5%	15 44,1%		33 53,2%	
rs2233406	CC	dom	26 52,0%	11 55,0%	0,708	29 51,8%	8 57,1%	0,370	17 60,7%	0,725	28 52,8%	9 52,9%	0,678	18 58,1%	1,000
-826 C/T	CT	rez	18 36,0%	6 30,0%	1,000	21 37,5%	3 21,4%	0,772	7 25,0%	0,492	19 35,8%	5 29,4%	1,000	9 29,0%	0,658
	TT		6 12,0%	3 15,0%		6 10,7%	3 21,4%		4 14,3%		6 11,3%	3 17,6%		4 12,9%	
	C		80 80,0%	28 70,0%	0,265	85 80,0%	23 80,0%	0,618	42 80,0%	1,000	83 80,0%	25 80,0%	0,640	44 80,0%	0,352
	T		20 20,0%	12 30,0%		27 20,0%	5 20,0%		14 20,0%		23 20,0%	9 20,0%		18 20,0%	

K=Kontrolle, F1=Fallgruppe 1, F2=Fallgruppe 2, in Klammern: Gesamtzahl Allele,

***fett markiert=signifikant:** : Die ermittelten p-Werte vergleichen Fallgruppe 1 mit der Kontrollgruppe und Fallgruppe 2 mit der Kontrollgruppe

3.9 Haplotypanalyse

In Tab. 9 sind alle erhobenen Ergebnisse aufgeführt.

In Modell 2 (s. Tab. 9a) konnten sieben und in Modell 3 acht unterschiedliche Haplotypen (s. Tab. 9b) bestimmt werden. Hiervon wurden jeweils sechs verschiedene Haplotypen bei Kontrollen und Fallgruppen verzeichnet. Fünf der gefundenen Haplotypen konnten sowohl bei den Kontrollen als auch den Fallgruppen beobachtet werden. Die berechneten p-Werte waren nicht signifikant.

Ein Haplotyp wurde nur bei den Fällen beobachtet: Der Haplotyp 2 (C-A-T) konnte ausschließlich bei 1,3% (Modell 2) bzw. 1,4% (Modell 3) der Patienten aus Fallgruppe 1 und 2,4% (Modell 2) bzw. 2,5% (Modell 3) der Patienten aus Fallgruppe 2 nachgewiesen werden. Dieser Haplotyp konnte nicht bei den Kontrollen festgestellt werden (0,0%).

Ein signifikanter p-Wert konnte ermittelt werden in Fallgruppe 1 (Modell 2: $p=0,023$; $OR=1.509^{13}$; 95% $KI=5.418^{12}-4.201^{13}$) und Fallgruppe 2 (Modell 2: $p=0,028$; $OR=5.487^{10}$; 95% $KI=2.669^{10}-1.128^{11}$) bzw. (Modell 3: $p\text{-Wert}=0,049$; $OR=4,5^{11}$; 95% $KI=2,2^{11}-9,3^{11}$). Bei Betrachtung der 95% Konfidenzintervalls des dazugehörigen OR als Risikomaß konnte die Signifikanz aufrechterhalten werden.

Bei Vorliegen des einzelnen an Position 126 im 3'UTR lokalisierten SNP G>A (rs696) im NFκBIA-Gen erhöht sich die Chance, eine chronische Transplantatdysfunktion zu erleiden, um das 2-9-fache (Modell 2 und 3). Bei Vorliegen dieses Haplotyps (C-A-T) erhöht sich die Chance auf den Faktor 10^{11} - 10^{15} (Modell 2 und 3). Der p-Wert bleibt dabei auf dem signifikanten Niveau mit $p<0,05$.

Bei den restlichen Haplotypen konnten weder signifikante p-Werte noch 95% Konfidenzintervalle erzielt werden.

Tab. 9a: Analyse von Haplotypen für 3 NFκBIA-SNPs -297 C>T (rs2233409), 126 G>A (rs696), -826 C>T (rs2233406) für Modell 2
(Häufigkeiten in %)

Haplotyp	Nukleotidreihenfolge	Kontrolle	Fall 1	OR	95% KI	Chisq	p-Wert	Fall 2	OR	95% KI	Chisq	p-Wert		
1	C-A-C	37,8	10,7	1,00	1,00	1,00	0,38	0,537	27,0	1,00	1,00	1,00	3,84	0,050
2	C-A-T	0,0	1,3	1,5 ¹³	5,4 ¹²	4,2 ¹³	5,15	0,023*	2,4	5,5 ¹⁰	2,7 ¹⁰	1,1 ¹¹	4,80	0,028*
3	C-G-C	40,1	8,3	0,73	0,26	2,07	0,62	0,432	14,0	0,49	0,21	1,13	2,44	0,118
4	C-G-T	10,1	2,7	0,95	0,21	4,39	0,07	0,798	4,6	0,63	0,18	2,19	0,00	0,953
5	T-A-C	1,1	0,0	0,00	0,00	0,00	0,28	0,600	0,0	0,00	0,00	0,00	0,53	0,467
6	T-A-T	5,0	3,0	2,09	0,36	12,17	1,24	0,266	3,6	1,00	0,18	5,46	0,24	0,623
7	T-G-T	17,8	2,0	0,40	0,08	1,99	1,30	0,254	4,4	0,35	0,11	1,14	2,18	0,140

Tab. 9b: Analyse von Haplotypen für 3 NFκBIA-SNPs -297 C>T (rs2233409), 126 G>A (rs696), -826 C>T (rs2233406) für Modell 3

Haplotyp	Nukleotidreihenfolge	Kontrolle	Fall 1	OR	95% KI	Chisq	p-Wert	Fall 2	OR	95% KI	Chisq	p-Wert		
1	C-A-C	38,1	10,7	1,00	1,00	1,00	0,02	0,880	27,7	1,00	1,00	1,00	1,72	0,190
2	C-A-T	0,0	1,4	1,4 ³⁵	5,2 ³⁴	3,9 ³⁵	3,52	0,061	2,5	4,5 ¹¹	2,2 ¹¹	9,3 ¹¹	3,86	0,049*
3	C-G-C	35,8	12,3	1,22	0,44	3,39	0,01	0,930	17,3	0,62	0,28	1,40	0,96	0,326
4	C-G-T	10,1	2,6	0,93	0,19	4,42	0,02	0,898	4,5	0,59	0,17	2,07	0,12	0,726
5	T-A-C	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00	0,33	0,568	0,0	0,00	0,00	0,00	0,60	0,440
6	T-A-T	5,9	2,9	1,75	0,28	11,04	0,20	0,657	2,8	0,62	0,10	3,73	0,04	0,850
7	T-G-C	1,1	0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	1,000	-	-	-	-	-	-
8	T-G-T	15,1	4,1	0,97	0,26	3,62	0,03	0,864	7,2	0,65	0,23	1,83	0,37	0,545

Für die Berechnung der Haplotypen wurden folgende SNPs einbezogen: NFκBIA -297 C>T (rs2233409), 126 G>A (rs696) und -826 C>T (rs2233406). Die Reihenfolge der Basensequenz der Haplotypen entspricht der Reihenfolge der aufgeführten SNPs. Stelle 1 entspricht dabei dem SNP NFκBIA -297 C>T (rs2233409) etc.

(Häufigkeiten in %)

***fett markiert =signifikant:** : Die ermittelten p-Werte vergleichen Fallgruppe 1 mit der Kontrollgruppe und Fallgruppe 2 mit der Kontrollgruppe

4. Diskussion

4.1 NFκBIA-Genpolymorphismen

Die vorliegende Studie ergab, dass Unterschiede zwischen Fallgruppen und Kontrollen für den an Position 126 im 3'UTR im NFκBIA-Gen lokalisierten SNP G>A (rs696) (Miller et al. 2010) im rezessiven Modell bestanden. Der o.g. SNP wurde statistisch signifikant häufiger bei den Fällen diagnostiziert: Die Chance, eine Verschlechterung der Transplantatfunktion zu erleiden, war um den Faktor 2-9 erhöht. Unter Zuhilfenahme der zugehörigen 95% Konfidenzintervalle konnte die Signifikanz bestätigt werden.

Aus der Studie folgt unter Berücksichtigung der Transplantatverluste, dass Patienten mit dem SNP 126 Transition G>A (rs696) im NFκBIA-Gen mit Allel A eine 2,2-fach so hohe Chance (Modell 2, Fall 2) haben, eine statistisch signifikant verschlechterte Nierenfunktion zu erleiden, wie Patienten mit dem Allel G.

Patienten mit dem Genotyp GA oder AA haben eine 8,9-fach erhöhte (Modell 2, Fall 1) Chance, eine statistisch signifikant verschlechterte Nierenfunktion zu erleiden. Unter Berücksichtigung der Transplantatverluste ist die Chance, eine verschlechterte Nierenfunktion zu erleiden, um das 5,7-Fache (Modell 2, Fall 2) bzw. 3,4-Fache (Modell 3, Fall 2) erhöht im Gegensatz zu Patienten mit dem Genotyp GG.

Die entsprechenden Konfidenzintervalle waren signifikant, sodass diese Chance nicht nur als statistisch, sondern als klinisch relevant betrachtet werden kann.

Diese Hypothesen sollten durch Expressionsstudien bestätigt werden.

Die Ergebnisse sprechen dafür, dass der SNP rs696 im NFκBIA-Gen prädisponierend für Entzündungsprozesse ist. Diese Annahme wird durch eine weitere Tatsache unterstützt: Es ist beschrieben, dass der SNP rs696 mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen (M. Crohn, ANCA-assoziierte Vaskulitiden, M. Basedow) assoziiert ist. Bei diesen Erkrankungen sind ebenfalls Entzündungsprozesse zu finden.

Die Fallgruppen wiesen zu Beginn der Betrachtungen eine bessere Nierenfunktion auf als die Kontrollgruppe. Alle Patienten der Fallgruppe 1 verließen das Krankenhaus ohne Dialysepflichtigkeit.

Desweiteren unterscheiden sich die Patienten nicht in den HLA-Mismatches, wie gemäß Abb. 2 zu erwarten wäre. Nach Abb. 2 (Bedeutung der Anzahl an HLA-MM für das Langzeitüberleben nach NTx) müsste das Kollektiv in den Fallgruppen 1 und 2 mehr HLA-Mismatches haben. Diese Erwartung ließ sich in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigen. Dieses hat folgende Gründe: Erstens liegt der Collaborative Transplant Study (Abb. 2) eine deutlich größere Patientenzahl (>100.000 Patienten) zugrunde. Zweitens wurde auf den hohen Polymorphismusgrad des HLA-Systems bereits eingegangen. Jedoch kann der fehlende Unterschied zwischen den untersuchten Patientengruppen in HLA-Mismatches und weiteren Merkmalen für eine klinisch noch relevantere Bedeutung des untersuchten SNPs oder eines anderen Parameters sprechen. Diese Erkenntnisse können den Hinweis auf die Relevanz des NFκBIA-SNP 126 G>A (rs696) und seine Auswirkungen auf das Langzeitüberleben erhärten.

Für die beiden am Promotor des NFκBIA-Gens lokalisierten SNPs an Position -297 C>T (rs2233409), der laut Publikationen von Zhang et al. (2011) in der Nähe der Bindungsstelle von NFκB im Promotorbereich von NFκBIA lokalisiert ist, und -826 C>T (rs2233406), dem eine Behinderung der Bindungsstelle des für die Expression von NFκBIA essentiellen Transkriptionsfaktors GATA-2 am NFκBIA-Promotor zugesprochen wird, konnte modellübergreifend kein Unterschied zwischen Fallgruppen und Kontrollen festgestellt werden. Die ermittelten p-Werte waren nicht signifikant.

Im Haplotyp der drei SNPs konnte eine Signifikanz nachgewiesen werden.

Das bedeutet, dass wahrscheinlich die einzelnen SNPs an Position -297 C>T (rs2233409) und -826 C>T (rs2233406) keinen großen Einfluss haben auf das Langzeitüberleben nach NTx. Im Haplotyp erhöhen sie zusammen mit dem SNP 126 G>A (rs696) kumulativ die Chance, eine Transplantatverschlechterung zu erleiden, vom Faktor 8-9 auf den Faktor 10^{15} .

Ausschlaggebend ist der bereits beschriebene signifikante SNP 126 G>A (rs696).

Aufgrund der geringen Fallzahl der Studie kann nicht mit abschließender Sicherheit eine Relevanz dieses SNP bestätigt werden.

Da diese NFκBIA-Gen SNPs hier zum ersten Mal im Rahmen der Transplantation untersucht worden sind, können die Daten nicht mit anderen Publikationen verglichen werden.

4.2 PTPN22-Genpolymorphismen

Für die untersuchten SNPs im PTPN22-Gen an Position -2200 G>A (rs1217388), -1858 G>A (rs2476601), -852 A>G (rs1310182), 788 C>T (rs33996649) und 64434 T>G (rs3789604) konnten modellübergreifend keine Unterschiede beobachtet werden zwischen Fällen und Kontrollen. Die Ergebnisse waren nicht signifikant.

Für den SNP an Position -1123 G>C (rs2488457) konnte in Modell 3 ein statistisch signifikanter Unterschied in der Allelfrequenzverteilung zwischen Fallgruppe 1 gegenüber der Kontrolle und Fallgruppe 2 gegenüber der Kontrolle verzeichnet werden ($p < 0,05$): Patienten mit dem PTPN22-SNP an Position -1123 G>C (rs2488457) mit Allel C haben eine 0,348-fach so hohe Chance (Modell 3, Fall 1), eine statistisch signifikant verschlechterte Nierenfunktion zu erleiden, wie Patienten mit dem Allel G. Unter Berücksichtigung der Transplantatverluste (Modell 3, Fall 2) ist die Chance mit Allel C, eine statistisch signifikant verschlechterte Nierenfunktion zu erleiden, 0,405-fach so hoch wie mit Allel G.

Für die Genotypverteilung konnte in Modell 3 zwischen Fallgruppe 2 und Kontrollen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Nach Bestimmung des OR und des 95% Konfidenzintervalls war das 95% KI für die Allelfrequenzverteilung signifikant.

Für die Genotypverteilung nahm der untere Wert des 95% KI einen Wert < 1 an, sodass diese Signifikanz nicht aufrechterhalten werden konnte und damit klinisch wahrscheinlich nicht relevant ist.

Wie mehrere Forschungsarbeiten feststellten, gibt es keine Hinweise auf eine Assoziation des PTPN22-SNP an Position 1858 G>A (rs2476601) (Domanski et al. 2011, Domanski et al. 2013) mit verschlechterter Transplantatfunktion von transplantierten Patienten.

Die in der vorliegenden Arbeit beobachteten Werte für die p-Werte und OR waren nicht signifikant. Dieses stimmt überein mit den bisher publizierten Daten zu diesem Thema. Die Daten lassen sich mit den Ergebnissen von Domanski et. al. aus 2011 und 2013 vergleichen, die ebenfalls kaukasische Patienten untersucht haben. Desweiteren muss bedacht werden, dass die Signifikanz für den PTPN22-SNP an Position -1123 G>C (rs2488457) lediglich in Modell 3 für die Allelfrequenzverteilung gefunden wurde. Eine Bewertung dieser Ergebnisse sollte daher vor dem Hintergrund der kleinen Kollektivgröße umso zurückhaltender geschehen.

Die Ergebnisse mehrerer Studien, wonach eine Assoziation der beiden SNPs mit Autoimmunerkrankungen, wie ANCA-assoziierten Vaskulitiden (Carr et al. 2009), M. Basedow (Xue et al. 2013) und rheumatoider Arthritis (Bottini und Peterson 2014, Chang et al. 2012, Ronninger et al. 2012,) resultiert, konnte damit nicht auf die Nierentransplantation in der kaukasischen Bevölkerung übertragen werden.

Anscheinend haben Dysregulationen des durch PTPN22 beeinflussten Signalwegs für das Langzeitüberleben nach Nierentransplantation keine statistische und vor allem keine klinische Relevanz. Der PTPN22-Signalweg scheint nicht von so großer Relevanz wie in den dargestellten Krankheitsbildern und vor allem nicht so relevant wie der NFκBIA-Signalweg.

Die fehlende Assoziation könnte darauf hindeuten, dass noch alternative Signalkaskaden existieren, die diese Dysregulation umgehen. Ebenso könnten die falschen bzw. nicht ausschlaggebenden SNPs untersucht worden sein.

Abb. 6 verdeutlicht, dass die Ausschüttung von second messengern, wie z.B. Ca^{2+} , durch PTPN22 inhibiert werden kann. PTPN22-SNPs könnten keine Relevanz für die chronische Transplantatdysfunktion haben, weil u.U. diese second messenger-Signalkaskaden bereits gestört sind. Calcium ist hierbei als relevanter second messenger zu nennen. Zwar korreliert der Calcium-Haushalt nicht direkt mit dem Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, das für Signaltransduktionen verantwortlich ist. Wie Höck (2009) aber kritisch anmerkt, kann bei nierentransplantierten Patienten der intrazelluläre Calcium-Spiegel verändert sein. Dieses ist wahrscheinlich darin begründet, dass über eine langfristig bestehende Störung der Vitamin-D-Aktivierung in der Niere die Calcium-Homöostase gestört ist (Heaney 2006, Hewison et al. 2005). Die Calcium-Reserve kann dann nicht mehr ausreichen, um den PTPN22-Signalweg fortzusetzen. Nach Coleman et al. (1994) bewirkt ein Calcium-Mangel die Ausschüttung von Parathormon aus der Nebenschilddrüse, das eine Mobilisierung von freiem Calcium fördert. Freies Calcium gilt laut Höck (2009) wiederum als Stresssignal für die Zelle. Dieses kann zusätzlich die chronische Entzündung antreiben (D'Ambrosio et al. 1998).

Allerdings war weder der Calcium- noch der Vitamin-D-Haushalt Thema dieser Arbeit, sodass weitere Studien zum Beweis dieser Hypothesen beitragen sollten.

Abschließend wird darauf hingewiesen, dass rein signifikante p-Werte keine klinische Relevanz gewährleisten. Hierzu ist streng genommen ein Risikomaß mit

Konfidenzintervall besser geeignet. Denn ein p-Wert zeigt nach du Prel et al. 2009 nicht die „Effektrichtung und -stärke“ der untersuchten Variable an. So kann es bei fehlender Signifikanz des Konfidenzintervalls vorkommen, dass trotz signifikantem p-Wert mit der untersuchten Variable sowohl ein protektiver als auch schädigender Effekt vereinbar ist. Konkret bedeutet ein nicht signifikantes Konfidenzintervall, dass aus dem untersuchten SNP eine fehlende klinische Relevanz resultiert.

4.3 Differenzen in den Modellen

Zwischen den drei Modellen sind Differenzen aufgefallen. Gründe hierfür werden nun erörtert:

Die reine Bestimmung von Kreatinin im Serum ist sehr störepfindlich, wie Zhang et al. 2013 feststellten: Die Kreatinin-Konzentration hängt von vielen Faktoren ab, wie Muskelmasse, Alter, Geschlecht, Hautfarbe, Ernährungsgewohnheiten, Bewegung und Sport. Zusätzlich unterliegt Kreatinin einer tubulären Sekretion, die den wahren Wert verfälschen kann. Auf den kreatininblinden Bereich sei in diesem Kontext ebenfalls hingewiesen: Nach Schuch (2008) kann sich ein Anstieg des Kreatinins im Serum erst manifestieren, wenn über 50% (bei älteren Patienten über zwei Drittel) der Nierenfunktion bereits gestört ist.

Hiermit könnten fehlende Signifikanzen in Modell 1 erklärt werden. Es sei darauf hingewiesen, dass die in Modell 2 und 3 beobachteten signifikanten Ergebnisse in diesem Modell dem Trend nach nahe dem Signifikanzniveau lagen und sich mit den dort beobachteten Ergebnissen vereinbaren ließen. Denkbar ist auch, dass für das Modell 1 mit schwacher Sensitivität die Fallzahl zu gering war.

Nach Auswertung der Studie wurden zwischen Modell 2 und 3 abweichende Ergebnisse festgestellt. Die Abweichungen in Modell 3 lassen sich u.a. dadurch erklären, dass den Formeln unterschiedliche Berechnungsfaktoren zugrunde liegen und dementsprechend die Gruppenaufteilung verschieden ausfällt. Während die Formel nach MDRD exponentiell ausgelegt und weniger störanfällig ist für beispielsweise das Gewicht des Patienten, ist die Formel nach CG in Form einer Multiplikations-Divisions-Rechnung einfacher und dadurch störanfälliger, wie Wahbeh et al. (2013) kritisch reflektieren. Da die betrachteten Kollektive aber normalverteilt sind hinsichtlich Größe und Gewicht, können beide Formeln berücksichtigt werden.

Dias et al. (2013) arbeiteten in ihrer Studie explizit heraus, dass beide Formeln keine genaue Abbildung der Nierenfunktion erlauben. Gewiss sind beide Formeln aber genauer als das bloße Serumkreatinin und sollten als Hinweis allemal Beachtung finden. Es wird darauf hingewiesen, dass beide Formeln nicht für transplantierte Patienten entwickelt worden sind. Aus diesem Grund kann aus der aktuellen Literatur nicht abschließend festgestellt werden, welche besser ist.

Die MDRD-Formel ist Goldstandard für die Einteilung der chronischen Nierenerkrankungen, jedoch Maillard et al. (2010) zufolge nicht präzise als Filter für

geringe Schwankungen, zu denen Verschlechterungen bei transplantierten Patienten zählen. Hier nennen Maillard et al. (2010) die Formel nach CG als sensitiver.

In Modell 3, insbesondere für die Fallgruppe 1, konnte keine Signifikanz verzeichnet werden. Diese Erkenntnis lässt sich mit den diskutierten Gründen vereinbaren: Die Maillard et al. (2010) zufolge geringere Sensitivität der MDRD-Formel für transplantierte Patienten könnte hierfür ursächlich sein. Die Formel nach MDRD kann später als die Formel nach CG die ohnehin niedrigen Ausschläge der Nierenfunktionswerte signalisieren. Somit kann sie erst bei stärker vorangeschrittener Funktionseinschränkung der transplantierten Niere aufmerksam machen.

Für diese Gruppe könnte die Formel nach CG besser geeignet sein.

Jedoch sei auch hier darauf hingewiesen, dass die für die Fallgruppe 1 in Modell 3 beobachteten Ergebnisse sich dem Trend nach vereinbaren lassen mit den restlichen signifikanten Ergebnissen. Vereinbar mit der niedrigeren Sensitivität der MDRD-Formel werden nicht so viele erkrankte Patienten als krank erkannt wie mit der CG-Formel.

Einschränkend gilt, dass der Gegenstand der Arbeit nicht die Feststellung war, welche der beiden Formeln bei nierentransplantierten Patienten besser ist. Entsprechend kann dem aktuellen Stand der Forschung (u.a. Wahbeh et al. 2013) zu diesem Thema zugestimmt werden.

4.4 Beantwortung der Fragen

1. Aus der durchgeführten Studie ergeben sich Hinweise, dass der SNP 126 G>A (rs696) im NFκBIA-Gen assoziiert werden kann mit verschlechtertem Langzeitüberleben nach Nierentransplantation. Es kann davon ausgegangen werden, dass Patienten nach NTx, bei denen der SNP nachgewiesen wird, eine erhöhte Chance haben, ein verschlechtertes Langzeitüberleben in Form einer klinisch relevanten Funktionsverschlechterung des transplantierten Organs zu entwickeln.

Für die zwei weiteren untersuchten SNPs an Position -297 C>T (rs2233409) und -826 C>T (rs2233406) konnte keine Assoziation mit verschlechtertem Langzeitüberleben nach NTX eruiert werden. Es kann nach Auswertung der Ergebnisse entsprechend nicht von einem erhöhten Risiko bei Nachweis dieser SNPs ausgegangen werden.

Es ergeben sich zudem Hinweise, dass der Haplotyp NFκBIA -297 C (rs2233409), 126 A (rs696) und -826 T (rs2233406) (C-A-T) von Relevanz sein kann. Zumal er lediglich bei Patienten mit verschlechtertem Langzeitüberleben beobachtet werden konnte und kumulativ sich eine deutliche statistisch signifikante Chancen-Erhöhung ergibt, an chronischer Transplantatdysfunktion zu erkranken.

2. Für keinen der PTPN22-SNPs an Position -2200 G>A (rs1217388), -1123 G>C (rs2488457), 1858 G>A (rs2476601), -852 A>G (rs1310182), 788 C>T (rs33996649) und 64434 T>G (rs3789604) kann aus der durchgeführten Studie eine Assoziation mit verschlechtertem Langzeitüberleben nach NTx gezeigt werden.

Diese Erkenntnisse deuten darauf hin, dass genetisch bedingte Modifikationen im Signalweg von PTPN22 von fehlender Relevanz sein können für nierentransplantierte Patienten hinsichtlich ihres langfristigen Outcomes.

4.5 Ausblick

Aufgrund der eingeschränkten Patientenzahlen ist eine Fortführung der Analyse, insbesondere des Polymorphismus von NFκBIA 126 G>A (rs696), mit einer größer angelegten Studie erstrebenswert. Ob dieser Polymorphismus als Risikofaktor und damit im Sinne eines Markers bei der Planung von zukünftigen Transplantationen genutzt werden kann, sollten prospektive Längsschnittstudien verifizieren.

Neben allen die Transplantation mitbeeinflussenden Faktoren könnte zukünftig bei der Planung einer NTx der Nachweis dieses Polymorphismus die Einstufung des Risikos einer Funktionsverschlechterung nach NTx besser quantifizieren.

Mit aus diesen Erkenntnissen abgeleiteten therapeutischen Maßnahmen könnte dem in der Einleitung beschriebenen Trend sinkender Überlebensraten mit zunehmender Zahl an Transplantationen und der trotz immenser Fortschritte gering ausfallenden 10 JÜR nach NTx entgegen gewirkt werden.

5. Zusammenfassung

5.1 Einleitung:

Die Gene NFκBIA und PTPN22 kodieren für die Proteine IκBα und Lyp, die zentrale Signaltransduktionswege in der Immunantwort hemmen.

IκBα reguliert die Aktivität von NFκB, einem proinflammatorischen Transkriptionsfaktor mit Bedeutung für immunregulatorische Zytokine. Es konnten Punktmutationen festgestellt werden, die die Aktivität bzw. die Expression dieser Gene modifizieren. Diese Punktmutationen können von Relevanz für chronisch entzündliche Prozesse sein, zu denen auch die chronische Transplantatdysfunktion zählt. Deshalb untersuchte die vorliegende Studie, ob definierte SNPs in den Genen von NFκBIA und PTPN22 mit verschlechtertem Langzeitüberleben assoziiert sind.

5.2 Material und Methoden:

Die Fall-Kontroll-Studie untersuchte retrospektiv von 2007-2010 am UKE einfach nierentransplantierte 84 Patienten, deren prozentuale Veränderung der Nierenfunktion vom ersten bis zum dritten Followup-Wert (3 Jahre) verfolgt wurde.

Modell 1 wurde das Serumkreatinin, Modell 2 die Clearance nach CG und Modell 3 die Clearance nach MDRD zugrunde gelegt.

Untersucht wurden die NFκBIA-SNPs -297C>T (rs2233409), -826C>T (rs2233406), 126 G>A (rs696) und die PTPN22-SNPs -2200G>A (rs1217388), -1123G>C (rs2488457), 1858G>A (rs2476601), -852A>G (rs1310182), 788C>T (rs33996649) und 64434T>G (rs3789604).

5.3 Ergebnisse:

Für den am 3'UTR im NFκBIA-Gen lokalisierten SNP 126 G>A (rs696) konnten zwischen Fallgruppen und Kontrollen signifikante Unterschiede im rezessiven Modell bei der Verteilung der Genotypen und Allelfrequenzen in Modell 2 und 3 beobachtet werden: Zusätzlich konnte ein signifikanter Unterschied für den Haplotyp C-A-T für die o.g. NFκBIA-SNPs festgestellt werden. Für die restlichen SNPs im NFκBIA-Gen und sämtliche SNPs im PTPN22-Gen konnte kein signifikanter Unterschied verzeichnet werden.

5.4 Diskussion:

Die untersuchten SNPs im PTPN22-Gen scheinen keine Bedeutung für das Langzeitüberleben der transplantierten Niere zu haben. Im Gegensatz dazu ist der SNP 126 G>A (rs696) mit verschlechtertem Langzeitüberleben der transplantierten Niere assoziiert. Träger des A Allels haben eine um den Faktor 2-9 erhöhte Chance. Der Haplotyp für die o.g. NFκBIA SNPs C-A-T erhöht diese Chance weiter um den Faktor 10^{10} - 10^{11} . Dies ist ein erster Hinweis darauf, dass der SNP G>A im NFκBIA-Gen möglicherweise ein vielversprechender genetischer Biomarker ist, um frühzeitig nierentransplantierte Patienten mit ungünstigem Transplantatüberleben zu identifizieren und gesonderten therapeutischen Maßnahmen zuzuführen.

Anhang

1: Darstellung immunologisch relevanter Parameter in Modell 1

2: Darstellung immunologisch relevanter Parameter in Modell 2

3: Darstellung immunologisch relevanter Parameter in Modell 3

4: Ergebnisse Genpolymorphismen und Allelfrequenzen PTPN22 und NFκBIA mit OR und 95% in Modell 1

5: Ergebnisse Genpolymorphismen und Allelfrequenzen PTPN22 und NFκBIA mit OR und 95% KI in Modell 2

6: Ergebnisse Genpolymorphismen und Allelfrequenzen PTPN22 und NFκBIA mit OR und 95% KI in Modell 3

1: Darstellung immunologisch relevanter Parameter in Modell 1

Modell 1

		Kontrolle		Fall 1		p-Wert
n ges=84		n=50		n=20		
Ø MMA		0,7	(0-1,4)	0,9	(0,1-1,7)	0,405
Ø MMB		1,1	(0,4-1,8)	1	(0,3-1,7)	0,526
Ø MMDR		0,9	(0,2-1,6)	0,9	(0,2-1,6)	0,916
Ø PRA vor Tx		3,5	(0-16,3)	0,6	(0-2,8)	0,123
Ø PRA max		8,1	(0-26,2)	3,7	(0-12,4)	0,174
Vor-NTx Anzahl						
	0	39	78,0%	15	75,0%	0,763
	1	9	18,0%	3	15,0%	1,000
	2	1	2,0%	2	10,0%	0,194
	3	0	0,0%	0	0,0%	1,000
	4	1	2,0%	0	0,0%	1,000
NTx-Typ						
	postmortal	25	50,0%	13	65,0%	0,297
	lebend	25	50,0%	7	35,0%	

Ø= ermittelter Mittelwert mit in Klammern angegebener einfacher Standardabweichung

***fett markiert=signifikant:** Die ermittelten p-Werte vergleichen Fallgruppe 1 mit der Kontrollgruppe

für VorNTx und NTx Typ fehlten zu 3 Patienten aus Fallgruppe 2 die Angaben. Diese wurden daher von der Berechnung des p-Werts ausgeschlossen.

2: Darstellung immunologisch relevanter Parameter in Modell 2

Modell 2

	Kontrolle		Fall 1		p-Wert	Fall 2		p-Wert
	n=56		n=14			n=28		
n ges=84								
Ø MMA	0,8	(0,1-1,5)	0,9	(0,2-1,6)	0,643	1	(0,3-1,7)	0,193
Ø MMB	1,1	(0,4-1,8)	1,1	(0,5-1,7)	0,926	1,1	(0,4-1,8)	0,909
Ø MMDR	0,9	(0,2-1,6)	0,9	(0,2-1,6)	0,935	1,1	(0,4-1,8)	0,307
Ø PRA vor Tx	3,3	(0-15,5)	0	(0-0)	0,077	0	(0-0,2)	0,067
Ø PRA max	6,4	(0-21,8)	8,5	(0-27,1)	0,716	8,9	(0-30,7)	0,609
Vor-NTx Anzahl								
	0	45 84,9%	9	64,3%	0,284	17	60,7%	0,262
	1	9 17,0%	3	21,4%	0,695	4	14,3%	1,000
	2	2 3,8%	1	7,1%	0,494	1	3,6%	1,000
	3	0 0,0%	0	0,0%	1,000	0	0,0%	1,000
	4	0 0,0%	1	7,1%	0,200	3	10,7%	0,027*
NTx-Typ								
	postmortal	30 56,6%	8	57,1%	1,000	17	60,7%	0,330
	lebend	26 49,1%	6	42,9%		8	28,6%	

Ø= ermittelter Mittelwert mit in Klammern angegebener einfacher Standardabweichung

***fett markiert=signifikant:** Die ermittelten p-Werte vergleichen Fallgruppe 1 mit der Kontrollgruppe und Fallgruppe 2 mit der Kontrollgruppe für VorNTx und NTx Typ fehlten zu 3 Patienten aus Fallgruppe 2 die Angaben. Diese wurden daher von der Berechnung des p-Werts ausgeschlossen.

3: Darstellung immunologisch relevanter Parameter in Modell 3

Modell 3

n ges=84	Kontrolle		Fall 1		p-Wert	Fall 2		p-Wert	
	n=53		n=17			n=31			
Ø MMA	0,7	(0-1,4)	0,9	(0,1-1,7)	0,322	1	(0,3-1,7)	0,085	
Ø MMB	1,1	(0,4-1,8)	1,1	(0,4-1,8)	0,862	1,1	(0,4-1,8)	0,852	
Ø MMDR	0,9	(0,2-1,6)	0,9	(0,2-1,6)	0,863	1,1	(0,4-1,8)	0,307	
Ø PRA vor Tx	3,5	(0-16)	0	(0-0)	0,064	0	(0-0,2)	0,065	
Ø PRA max	8	(0-25,6)	3,2	(0-12,4)	0,154	5,9	(0-24)	0,605	
Vor-NTx Anzahl									
	0	42	79,2%	12	70,6%	0,513	20	64,5%	0,245
	1	9	17,0%	3	17,6%	1,000	4	12,9%	1,000
	2	1	1,9%	2	11,8%	0,144	2	6,5%	0,273
	3	0	0,0%	0	0,0%	1,000	0	0,0%	1,000
	4	1	1,9%	0	0,0%	1,000	2	6,5%	0,273
NTx-Typ									
	postmortal	28	52,8%	10	58,8%	0,782	19	61,3%	0,240
	lebend	25	47,2%	7	41,2%		9	29,0%	

Ø= ermittelter Mittelwert mit in Klammern angegebener einfacher Standardabweichung

***fett markier =signifikant:** Die ermittelten p-Werte vergleichen Fallgruppe 1 mit der Kontrollgruppe und Fallgruppe 2 mit der Kontrollgruppe für VorNTx und NTx Typ fehlten zu 3 Patienten aus Fallgruppe 2 die Angaben. Diese wurden daher von der Berechnung des p-Werts ausgeschlossen.

4: Ergebnisse Genpolymorphismen und Allelfrequenzen PTPN22 und NFκBIA mit OR und 95% KI (K=Kontrolle, F1=Fallgruppe 1, rot=Wildtyp) für Modell 1

SNP n=	Genotyp	Ver- erbung	K		F1		p-Wert	OR	95 % CI	
			50		20					
PTPN22 rs1217388/ -2200 G>A	AA	dom	34	68,0%	11	55,0%	0,399	2,007	0,266	13,253
	AG	rez	12	24,0%	6	30,0%	0,409	1,724	0,519	5,689
	GG		4	8,0%	3	15,0%				
	A		80	80,0%	28	70,0%	0,265	1,707	0,670	4,236
	G		20	20,0%	12	30,0%				
rs2488457/ -1123 G>C	CC	dom	36	72,0%	10	50,0%	0,099	0,395	0,117	1,308
	GC	rez	14	28,0%	8	40,0%	0,079	0,000	0,000	2,085
	GG		0	0,0%	2	10,0%				
	C		86	86,0%	28	70,0%	0,052	0,383	0,144	1,021
	G		14	14,0%	12	30,0%				
rs1310182/ -852 A>G	GG	dom	18	36,0%	4	20,0%	0,259	0,449	0,095	1,693
	AG	rez	22	44,0%	10	50,0%	0,366	0,588	0,157	2,348
	AA		10	20,0%	6	30,0%				
	G		58	58,0%	18	45,0%	0,191	0,595	0,264	1,323
	A		42	42,0%	22	55,0%				
rs3996649/ 788 C>T	CC	dom	45	90,0%	19	95,0%	1,000	0,000	0,000	-
	CT	rez	5	10,0%	1	5,0%	0,666	0,478	0,010	4,702
	TT		0	0,0%	0	0,0%				
	C		95	95,0%	39	97,5%	0,674	0,489	0,010	4,579
	T		5	5,0%	1	2,5%				
rs2476601/ 1858 G>A	GG	dom	41	82,0%	16	80,0%	1,000	0,000	0,000	97,353
	GA	rez	8	16,0%	4	20,0%	1,000	1,137	0,224	4,838
	AA		1	2,0%	0	0,0%				
	G		90	90,0%	36	90,0%	1,000	1,000	0,215	3,755
	A		10	10,0%	4	10,0%				
rs3789604/ 64434 T>G	TT	dom	37	74,0%	12	60,0%	1,000	0,000	0,000	13,445
	TG	rez	11	22,0%	8	40,0%	0,263	1,879	0,539	6,421
	GG		2	4,0%	0	0,0%				
	T		85	85,0%	32	80,0%	0,460	1,413	0,471	3,970
	G		15	15,0%	8	20,0%				
NFκBIA rs2233409/ -297 C>T	CC	dom	30	60,0%	14	70,0%	1,000	1,259	0,020	25,529
	CT	rez	18	36,0%	5	25,0%	0,586	0,647	0,173	21,769
	TT		2	4,0%	1	5,0%				
	C		78	78,0%	33	82,5%	0,649	0,754	0,247	20,564
	T		22	22,0%	7	17,5%				
rs696 126 G>A	GG	dom	19	38,0%	5	25,0%	0,091	0,170	0,004	1,313
	GA	rez	19	38,0%	14	70,0%	0,406	1,823	0,518	7,476
	AA		12	24,0%	1	5,0%				
	G		57	57,0%	24	60,0%	0,850	0,884	0,388	19,801
	A		43	43,0%	16	40,0%				
rs2233406/ -826 C>T	CC	dom	26	52,0%	11	55,0%	0,708	1,289	0,188	69,018
	CT	rez	18	36,0%	6	30,0%	1,000	0,888	0,272	28,366
	TT		6	12,0%	3	15,0%				
	C		80	80,0%	28	70,0%	0,265	1,707	0,670	42,357
	T		20	20,0%	12	30,0%				

K=Kontrolle, F1=Fallgruppe 1, F2=Fallgruppe 2, in Klammern: Gesamtzahl Allele,

***fett markiert=signifikant**: Die ermittelten p-Werte vergleichen Fallgruppe 1 mit der Kontrollgruppe und Fallgruppe 2 mit der Kontrollgruppe

5: Ergebnisse Genpolymorphismen und Allelfrequenzen PTPN22 und NFkBIA mit OR und 95% KI (K=Kontrolle, F1=Fallgruppe 1, F2=Fallgruppe 2, rot=Wildtyp) für Modell 2

SNP n=	Genotyp	Ver- erbung	K		F1		p-Wert	OR	95 % CI	F2		p-Wert	OR	95 % CI		
			56		14					28						
PTPN22 rs1217388/ -2200 G>A	AA	Dom	35	62,5%	10	71,4%	1,000	0,645	0,013	6,096	17	60,7%	1,000	1,000	0,149	5,164
	AG	Rez	15	26,8%	3	21,4%	0,756	0,670	0,136	2,710	8	28,6%	1,000	1,077	0,378	3,003
	GG		6	10,7%	1	7,1%					3	10,7%				
	A		85	75,9%	23	82,1%	0,618	0,686	0,186	2,095	42	75,0%	1,000	1,049	0,458	2,330
	G		27	24,1%	5	17,9%					14	25,0%				
rs2488457/ -1123 G>C	CC	Dom	38	67,9%	8	57,1%	0,534	0,636	0,164	2,578	15	53,6%	0,235	0,551	0,195	1,544
	GC	Rez	17	30,4%	5	35,7%	0,362	0,243	0,003	19,970	12	42,9%	1,000	0,495	0,006	39,949
	GG		1	1,8%	1	7,1%					1	3,6%				
	C		93	83,0%	21	75,0%	0,414	0,615	0,212	1,960	42	75,0%	0,224	0,615	0,263	1,461
	G		19	17,0%	7	25,0%					14	25,0%				
rs1310182/ -852 A>G	GG	Dom	18	32,1%	4	28,6%	1,000	0,846	0,170	3,466	8	28,6%	0,806	0,846	0,269	2,501
	AG	Rez	24	42,9%	8	57,1%	0,497	1,983	0,368	20,397	13	46,4%	1,000	1,000	0,317	3,392
	AA		14	25,0%	2	14,3%					7	25,0%				
	G		60	53,6%	16	57,1%	0,833	1,154	0,464	2,941	29	51,8%	0,871	0,931	0,466	1,863
	A		52	46,4%	12	42,9%					27	48,2%				
rs3996649/ 788 C>T	CC	Dom	51	91,1%	13	92,9%	1,000	0,000	0,000	-	27	96,4%	1,000	0,000	0,000	-
	CT	Rez	5	8,9%	1	7,1%	1,000	0,787	0,015	7,978	1	3,6%	0,658	0,381	0,008	3,663
	TT		0	0,0%	0	0,0%					0	0,0%				
	C		107	95,5%	27	96,4%	1,000	0,794	0,016	7,530	55	98,2%	0,665	0,391	0,008	3,618
	T		5	4,5%	1	3,6%					1	1,8%				
rs2476601/ 1858 G>A	GG	Dom	46	82,1%	11	78,6%	1,000	0,000	0,000	155,623	20	71,4%	1,000	0,000	0,000	77,906
	GA	Rez	9	16,1%	3	21,4%	0,715	1,250	0,190	6,077	8	28,6%	0,273	1,826	0,540	6,050
	AA		1	1,8%	0	0,0%					0	0,0%				
	G		101	90,2%	25	89,3%	1,000	1,101	0,184	4,611	48	85,7%	0,441	1,526	0,498	4,482
	A		11	9,8%	3	10,7%					8	14,3%				
rs3789604/ 64434 T>G	TT	Dom	41	73,2%	8	57,1%	1,000	0,000	0,000	21,744	18	64,3%	0,550	0,000	0,000	10,698
	TG	Rez	13	23,2%	6	42,9%	0,329	2,027	0,493	8,017	10	35,7%	0,452	1,511	0,504	4,439
	GG		2	3,6%	0	0,0%					0	0,0%				

	T		95	84,8%	22	78,6%	0,406	1,519	0,439	4,660	46	82,1%	0,661	1,213	0,458	3,071
	G		17	15,2%	6	21,4%					10	17,9%				
NFKBIA rs2233409/ -297 C>T	CC	Dom	34	60,7%	10	71,4%	0,494	2,051	0,033	4,229	21	75,0%	1,000	1,000	0,016	2,002
	CT	Rez	20	35,7%	3	21,4%	0,548	0,622	0,126	2,508	6	21,4%	0,230	0,519	0,159	1,543
	TT		2	3,6%	1	7,1%					1	3,6%				
	C		88	78,6%	23	82,1%	0,798	0,798	0,214	2,465	48	85,7%	0,304	0,613	0,220	1,547
	T		24	21,4%	5	17,9%					8	14,3%				
rs696 126 G>A	GG	Dom	23	41,1%	1	7,1%	1,000	0,685	0,065	3,837	3	10,7%	0,412	1,626	0,488	5,258
	GA	Rez	22	39,3%	11	78,6%	0,025	8,852	1,173	400,702	17	60,7%	0,005	5,701	1,472	32,957
	AA		11	19,6%	2	14,3%					8	28,6%				
	G		68	60,7%	13	46,4%	0,202	1,776	0,712	4,490	23	41,1%	0,021	2,207	1,097	4,501
	A		44	39,3%	15	53,6%					33	58,9%				
rs2233406/ -826 C>T	CC	Dom	29	51,8%	8	57,1%	0,370	2,241	0,315	12,640	17	60,7%	0,725	1,383	0,262	6,482
	CT	Rez	21	37,5%	3	21,4%	0,772	0,808	0,202	3,060	7	25,0%	0,492	0,698	0,247	1,915
	TT		6	10,7%	3	21,4%					4	14,3%				
	C		85	80,0%	23	80,0%	0,618	0,686	0,186	2,095	42	80,0%	1,000	1,049	0,458	2,330
	T		27	20,0%	5	20,0%					14	20,0%				

K=Kontrolle, F1=Fallgruppe 1, F2=Fallgruppe 2, in Klammern: Gesamtzahl Allele,

***fett markiert=signifikant:** : Die ermittelten p-Werte vergleichen Fallgruppe 1 mit der Kontrollgruppe und Fallgruppe 2 mit der Kontrollgruppe

6: Ergebnisse Genpolymorphismen und Allelfrequenzen PTPN22 und NFkBIA mit OR und 95% KI (K=Kontrolle, F1=Fallgruppe 1, F2=Fallgruppe 2, rot=Wildtyp) für Modell 3

SNP n=	Genotyp	Ver- erbung	K 53	F1 17	p-Wert	OR	95 % CI	F2 31	p-Wert	OR	95 % CI					
PTPN22 rs1217388/ -2200 G>A	AA	dom	35	66,0%	10	58,8%	1,000	1,275	0,111	8,833	17	54,8%	0,720	1,416	0,258	7,212
	AG	rez	13	24,5%	5	29,4%	0,772	1,355	0,371	4,751	10	32,3%	0,356	1,592	0,584	4,357
	GG		5	9,4%	2	11,8%					4	12,9%				
	A		83	78,3%	25	73,5%	0,640	1,297	0,466	3,388	44	71,0%	0,352	1,473	0,672	3,202
	G		23	21,7%	9	26,5%					18	29,0%				
rs2488457/ -1123 G>C	CC	dom	38	71,7%	8	47,1%	0,081	0,357	0,098	1,259	15	48,4%	0,038	0,375	0,133	1,030
	GC	rez	15	28,3%	7	41,2%	0,056	0,000	0,000	1,662	14	45,2%	0,133	0,000	0,000	3,080
	GG		0	0,0%	2	11,8%					2	6,5%				
	C		91	85,8%	23	67,6%	0,024	0,348	0,128	0,956	44	71,0%	0,026	0,405	0,172	0,940
	G		15	14,2%	11	32,4%					18	29,0%				
rs1310182/ -852 A>G	GG	dom	19	35,8%	3	17,6%	0,232	0,388	0,064	1,650	7	22,6%	0,231	0,526	0,160	1,569
	AG	rez	23	43,4%	9	52,9%	0,513	0,633	0,160	2,789	14	45,2%	0,299	0,554	0,180	1,711
	AA		11	20,8%	5	29,4%					10	32,3%				
	G		61	57,5%	15	44,1%	0,235	0,585	0,247	1,362	28	45,2%	0,150	0,609	0,308	1,198
	A		45	42,5%	19	55,9%					34	54,8%				
rs3996649/ 788 C>T	CC	dom	48	90,6%	16	94,1%	1,000	0,000	0,000	-	30	96,8%	1,000	0,000	0,000	-
	CT	rez	5	9,4%	1	5,9%	1,000	0,604	0,012	6,010	1	3,2%	0,406	0,324	0,007	3,097
	TT		0	0,0%	0	0,0%					0	0,0%				
	C		101	95,3%	33	97,1%	1,000	0,614	0,013	5,777	61	98,4%	0,415	0,333	0,007	3,076
	T		5	4,7%	1	2,9%					1	1,6%				
rs2476601/ 1858 G>A	GG	dom	44	83,0%	13	76,5%	1,000	0,000	0,000	121,360	22	71,0%	1,000	0,000	0,000	66,609
	GA	rez	8	15,1%	4	23,5%	0,721	1,495	0,289	6,539	9	29,0%	0,271	1,983	0,603	6,563
	AA		1	1,9%	0	0,0%					0	0,0%				
	G		96	90,6%	30	88,2%	0,745	1,278	0,273	4,848	53	85,5%	0,324	1,625	0,547	4,766
	A		10	9,4%	4	11,8%					9	14,5%				
rs3789604/ 64434 T>G	TT	dom	40	75,5%	9	52,9%	1,000	0,000	0,000	16,841	19	61,3%	0,529	0,000	0,000	9,128
	TG	rez	11	20,8%	8	47,1%	0,126	2,691	0,739	9,844	12	38,7%	0,218	1,927	0,666	5,606
	GG		2	3,8%	0	0,0%					0	0,0%				

	T		91	85,8%	26	76,5%	0,286	1,858	0,612	5,308	50	80,6%	0,391	1,453	0,572	3,623
	G		15	14,2%	8	23,5%					12	19,4%				
NFKBIA rs2233409/ -297 C>T	CC	dom	33	62,3%	11	64,7%	1,000	1,582	0,025	3,232	22	71,0%	1,000	0,852	0,014	1,701
	CT	rez	18	34,0%	5	29,4%	1,000	0,901	0,235	3,175	8	25,8%	0,481	0,678	0,228	1,915
	TT		2	3,8%	1	5,9%					1	3,2%				
	C		84	79,2%	27	79,4%	1,000	1,025	0,333	2,842	52	83,9%	0,544	0,736	0,287	1,775
	T		22	20,8%	7	20,6%					10	16,1%				
rs696 126 G>A	GG	dom	21	39,6%	3	17,6%	0,165	0,217	0,005	1,703	5	16,1%	1,000	0,997	0,290	3,204
	GA	rez	20	37,7%	13	76,5%	0,143	3,019	0,716	18,356	19	61,3%	0,029	3,365	1,042	13,018
		AA	12	22,6%	1	5,9%					7	22,6%				
	G		62	58,5%	19	55,9%	0,843	1,112	0,470	2,597	29	46,8%	0,152	1,599	0,813	3,164
	A		44	41,5%	15	44,1%					33	53,2%				
rs2233406/ -826 C>T	CC	dom	28	52,8%	9	52,9%	0,678	1,665	0,239	9,090	18	58,1%	1,000	1,158	0,220	5,395
	CT	rez	19	35,8%	5	29,4%	1,000	0,996	0,286	3,420	9	29,0%	0,658	0,811	0,299	2,163
	TT		6	11,3%	3	17,6%					4	12,9%				
	C		83	80,0%	25	80,0%	0,640	1,297	0,466	3,388	44	80,0%	0,352	1,473	0,672	3,202
	T		23	20,0%	9	20,0%					18	20,0%				

K=Kontrolle, F1=Fallgruppe 1, F2=Fallgruppe 2, in Klammern: Gesamtzahl Allele,

***fett markiert=signifikant**: Die ermittelten p-Werte vergleichen Fallgruppe 1 mit der Kontrollgruppe und Fallgruppe 2 mit der Kontrollgruppe

6. Abkürzungsverzeichnis

Abb. Abbildung

APC antigen presenting cells

CG Cockcroft Gault

CYP Cytochrom P 450

DC dendritische Zellen

etc. etecera

FU Followup

GFR glomeruläre Filtrationsrate

HLA Humanes Leukozyten Antigen

KI Konfidenzintervall

MDRD Modification of Diet in Renal Disease

NFκB nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells

NFκBIA (Gen) /IκBα (Protein) nuclear factor of kappa light polypeptide gene
enhancer in B-cells inhibitor alpha

NTx Nierentransplantation

o.a. oben aufgeführte

o.Ä. oder Ähnliche

o.g. oben genannte

o.g. oben genannte

PTPN22 Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22

RA rheumatoide Arthritis

s. siehe

SCr Serumkreatinin

SLE systemischer Lupus erythematoses

SNP single nucleotide polymorphism

s.o. siehe oben

Tab. Tabelle

Tx Transplantation

u.a. und andere, unter anderen, unter anderem

usw. und so weiter

vgl. vergleiche

7. Literaturverzeichnis

Arsura M, Cavin LG (2005): Nuclear factor-kappaB and liver carcinogenesis. *Cancer Lett.* 229(2):157-69.

Baeuerle PA, Baltimore D (1996): NF-kappa B: ten years after. *Cell.* 87(1):13-20.

Blume C, Kurschat CE, Helmchen U, Grabensee B (2006): Chronische Transplantatdysfunktion. Ursachen und Möglichkeiten zur Beeinflussung der Progression.

Der Nephrologe. 1(4):241-254. Springer Medizin Verlag 2006.

Bottini N, Peterson EJ (2014): Multifunctional regulator of immune signaling, development, and disease.

Annu. Rev. Immunol. 32: 83-119.

Brand K (2001): Dysregulation des NF-kB Systems bei entzündlichen und malignen Prozessen - Bedeutung der IKK-Komplex assoziierten Signalübertragung.

J Lab Med. 25:130-32.

Camici M (2007): The Nephrotic Syndrome is an immunoinflammatory disorder.

Med Hypotheses. 68(4):900-5.

Carr EJ, Niederer HA, Williams J, Harper L, Watts RA, Lyons PA, Smith KG (2009): Confirmation of the genetic association of CTLA4 and PTPN22 with ANCA-associated vasculitis.

BMC Med Genet. 2009 1;10:121.

Chang HH, Tai TS, Lu B, Iannaccone C, Cernadas M, Weinblatt M, Shadick N, Miaw SC, Ho IC (2012): PTPN22.6, a Dominant Negative Isoform of PTPN22 and Potential Biomarker of Rheumatoid Arthritis.

PLoS ONE 7(3): e33067.

Chen GD, Gu JL, Zhang XD, Qiu J, Wang CX. Chen LZ (2013): Donor factors predictive for poor outcomes of living donor kidney transplantation.

Transplant Proc. 45(4):1445-8.

Cockcroft DW, Gault MH (1976): Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine.

Nephron.16:31–41.

Coleman DT, Fitzpatrick LA, Bilezikian JP (1994): Biochemical mechanisms of parathyroid hormone activation.

The Parathyroids. Bilezikian JP. Raven Press New York 1994. 239-258.

D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, Mazzeo D, Di Lucia P, Lang R, Sinigaglia F, Panina-Bordignon P (1998): Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Involvement of NF-kappa B downregulation in transcriptional repression of the p40 gene.

J Clin Invest. 101(1):252-262.

De Molfetta GA, Lucíola Zanette D, Alexandre Panepucci R, Dos Santos AR, da Silva WA Jr, Antonio Zago M (2010): Role of NFKB2 on the early myeloid differentiation of CD34+ hematopoietic stem/progenitor cells.

Differentiation. 80(4-5):195-203.

De Groot IB, Veen JI, van der Boog PJ, van Dijk S, Stiggelbout AM, Marang-van de Mheen PJ (2013): The PARTNER-study group: Difference in quality of life, fatigue and societal participation between living and deceased donor kidney transplant recipients.

Clin Transplant. 27(4):E415-23.

Dempster NJ, Ceresa CD, Aitken E, Kingsmore D (2013): Outcomes following renal transplantation in older people: a retrospective cohort study.

BMC Geriatr. 13(1):79.

Dick AA, Mercer LD, Smith JM, McDonald RA, Young B, Healey PJ (2013): Donor and Recipient Size Mismatch in Adolescents Undergoing Living-Donor Renal Transplantation Affect Long-Term Graft Survival. *Transplantation*. 96(6):555-9.

Dias AH, Pintão S, Almeida P, Martins T (2013): Comparison of GFR calculation methods: MDRD and CKD-EPI vs. (99m)Tc-DTPA tracer clearance rates. *Scand J Clin Lab Invest*. Apr 16. Epub.

Domański L, Bobrek-Lesiakowska K, Kłoda K, Pawlik A, Safranow K, Kurzawski M, Wiśniewska M, Sulikowski T, Ciechanowski K (2011): Lack of association of the rs2476601 PTPN22 gene polymorphism with transplanted kidney function. *Ann Transplant*. 16(4):63-8.

Du Prel JP; Hommel G, Röhrig B, Blettner M (2009): Confidence Interval or P-Value? Part 4 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. *Dtsch Arztebl Int*. 106(19): 335-9.

Dudbridge F (2008): Likelihood-based association analysis for nuclear families and unrelated subjects with missing genotype data. *Hum Hered* 66:87-98.

Dullin R, Koch M, Sterneck M, Nashan B, Thude H: Association Between a Gain-of-Function Variant of PTPN22 and Rejection in Liver Transplantation. *Transplantation*. 2014 Jul 26 Epub.

Gao J, Pfeifer D, He LJ, Qiao F, Zhang Z, Arberman G, Wang ZL, Jia CR, Carstensen J, Sun XF (2007): Association of NFKBIA polymorphism with colorectal cancer risk and prognosis in Swedish and Chinese populations. *Scand J Gastroenterol*. 42(3):345-50.

Gilmore TD (2006): NF- κ B: from basic research to human disease.

Oncogene (Reviews) 51: 6679-6899.

Gralla J, Tong S, Wiseman AC (2013): The impact of human leukocyte antigen mismatching on sensitization rates and subsequent retransplantation after first graft failure in pediatric renal transplant recipients.
Transplantation. 95(10):1218-24.

Grunau RE, Cepeda IL, Chau CMY, Brummelte S, Weinberg J, et al. (2013) Neonatal Pain-Related Stress and NFKBIA Genotype Are Associated with Altered Cortisol Levels in Preterm Boys at School Age.
PLoS ONE 8(9): e73926.

Gu, X (2006): Role of NF- κ B in Regulation of PXR-mediated Gene Expression: a mechanism for the suppression of cytochrome P-450 3A4 by proinflammatory agents.
Journal of Biological Chemistry. 281(26): 17882-17889.

Guijarro C, Egido J (2001): Transcription factor-kappa B (NF-kappa B) and renal disease.
Kidney Int. 59(2):415-24.

Guzik TJ, Harrison DG (2007): Endothelial NF-kappaB as a mediator of kidney damage: the missing link between systemic vascular and renal disease?
Circ Res. 101(3):227-9.

Hayden MS, Ghosh S (2004): Signaling to NF- κ B.
Genes Dev 18:2195–2224.

Heaney RP (2006): The calcium economy.
In: Calcium in Human Health. Weaver CM, Heaney RP, Totowa, New Jersey: Humana Press 2006. 145-162.

Heward JM, Brand OJ, Barrett JC, Carr-Smith JD, Franklyn JA, Gough SC (2007): Association of PTPN22 haplotypes with Graves' disease.
J Clin Endocrinol Metab. 2007. 92(2):685-90.

Hewison M, Adams JS (2005): Extra-renal 1 α hydroxylase activity and human disease. In: Vitamin D. Feldman D: Elsevier Academic Press Amsterdam 2005; 1379-1400.

Höck AD (2009): Nukleärer Faktor kappa B (NF- κ B), Vitamin D und intrazelluläres Calcium.

(aus: http://www.cfs-aktuell.de/juli09_1.htm

Zusammenfassung des Vortrages vom 23.05.2009 in Würzburg besucht am 18.10.2013 um 19:02 Uhr).

Hume D, Jackson B, Zukoski C, Kauffman HL and Egdahl R (1960): The Homotransplantation of Kidneys and of Fetal Liver and Spleen after Total Body Irradiation.

Ann. Surg. 152:354.

Ihaka R, Gentleman R (1996): R: A Language for Data Analysis and Graphics. Journal of Computational and Graphical Statistics. 5:299–314.

Kaltschmidt B, Linker RA, Deng J, Kaltschmidt C (2002): Cyclooxygenase-2 is a neuronal target gene of NF- κ B.

BMC Mol Biol. 3:16.

Karin M, Ben-Neriah Y (2000): Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF- κ B activity.

Annu Rev Immunol. 18:621–63.

Klein W, Tromm A, Folwaczny C, Hagedorn M, Duerig N, Epplen JT, Schmiegel WH, Griga T (2004): A polymorphism of the NFKBIA gene is associated with Crohn's disease patients lacking a predisposing allele of the CARD15 gene.

Int J Colorectal Dis. 19(2):153-6.

Klement JF, Rice NR, Car BD, Abbondanzo SJ, Powers GD, Bhatt PH, Chen CH, Rosen CA, Stewart CL (1996): I κ B deficiency results in a sustained NF- κ B response and severe widespread dermatitis in mice.

Mol Cell Biol 16:2341–2349.

Kloda K, Domanski L, Bobrek-Lesiakowska K, Pawlik A., Safrancow K, Kwiatkowska E, Wisniewska M, Romanowski M, Ciechanowski K (2013): The impact of CTLA4 and PTPN22 genes polymorphisms on long-term renal allograft function and transplant outcomes.

Ren Fail. 35(9):1223-7.

Kieselbach B (2003): Molekulare Effekte der Immunmodulation mit einem anti-CD4-Antikörper. Biologische Dissertation. Universität Berlin.

(aus: http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/kieselbach-brit-2003-12-19/HTML/kieselbach_html_b6c04ef.png besucht am 18.10.2014 um 17:38 Uhr).

Kirchner G, Krämer B, Schlitt HJ (2007): Immunsuppression nach Nierentransplantation. Uni-Med Verlag AG.

Kontgen F, Grumont RJ, Strasser A, Metcalf D, Li R, Tarlinton D, Gerondakis S (1995): Mice lacking the c-rel proto-oncogene exhibit defects in lymphocyte proliferation, humoral immunity, and interleukin-2 expression.

Genes Dev. 9(16):1965-77.

Kurylowicz A, Miskiewicz P, Bar-Andziak E, Nauman J, Bednarczuk T (2009): Association of polymorphism in genes encoding κ B inhibitors (I κ B) with susceptibility to and phenotype of Graves' disease: a case-control study.

Thyroid Research. 2:10.

Leshinsky-Silver E, Karban A, Cohen S, Fridlander M, Davidowich O, Kimmel G, Shamir R, Levine A (2007): Lack of association of the 3'-UTR polymorphism in the NFKBIA gene with Crohn's disease in an Israeli cohort.

Int J Colorectal Dis. 22(9):1021-5.

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. (1999): A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group.

Ann Intern Med. 130(6):461-70.

Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ (2000): simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine.

J Am Soc Nephrol. 11:155A.

Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, Van Lente F (2007): Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values.

Clin Chem. 53(4):766-72.

Molinerio LL, Alegre ML (2012): Role of T cell–nuclear factor κ B in transplantation.

Transplantation Reviews. 26(3):189–200.

Maillard N, Mehdi M, Thibaudin L, Berthoux F, Alamartine E, Mariat C (2010): Creatinine-based GFR predicting equations in renal transplantation: reassessing the tubular secretion effect.

Nephrol Dial Transplant. 25(9):3076-82.

Mancino A, Habbeddine M, Johnson E, Luron L, Bebien M, Memet S, Fong C, Bajenoff, M, Wu X, Karin M, Caamano J, Chi H, Seed M, Lawrence T (2013): I kappa B kinase alpha (IKK α) activity is required for functional maturation of dendritic cells and acquired immunity to infection.

EMBO J. 32(6):816-28.

Miller MR, Zhang W, Sibbel SP, Langefeld CD, Bowden DW, Haffner SM, Bergman RN, Norris JM, Fingerlin TE (2010): Variant in the 3' Region of the I κ B α Gene Associated With Insulin Resistance in Hispanic Americans: The IRAS Family Study.

Obesity. 18: 555–562.

Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild W (1956): Successful Homotransplantation of Human Kidney between Identical Twins.

J. A. M. A. 160:277.

Huang M, Zhang Y, Li J, Wang X, Wang C (2011): Influence of MDR1 and NFKBIA polymorphisms on Cyclosporin A concentrations in Chinese renal transplant recipients.

International Society for the Study of Xenobiotics. P274.

(aus: <https://issx.confex.com/issx/17NA/webprogram/Paper25329.html>

besucht am 11.08.2014 um 08:37 Uhr).

Murray JE, Merrill JP, Harrison JH (1955): Renal Homotransplantation in Identical Twins.

Surgical Forum. 6:432.

Oeckinghaus A, Ghosh S (2009): The NF- κ B Family of Transcription Factors and Its Regulation.

Cold Spring Harb Perspect Biol. 1(4): a000034.

Oikonomidou O, Vlachoyiannopoulos PG, Kominakis A, Kalofoutis A, Moutsopoulos HM, Moutsatsou P (2006): Glucocorticoid receptor, nuclear factor kappaB, activator protein-1 and C-jun N-terminal kinase in systemic lupus erythematosus patients.

Neuroimmunomodulation. 13(4):194-204.

Oya M, Takayanagi A, Horiguchi A, Mizuno R, Ohtsubo M, Marumo K, Shimizu N, Murai M (2003): Increased nuclear factor-kappa B activation is related to the tumor development of renal cell carcinoma.

Carcinogenesis. 24(3):377-84.

Pahl HL (1999): Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors.

Oncogene. 18(49):6853-66.

Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolckoff-Rubin N, Cosimi AB (2003): Strategien zur Verbesserung der Langzeitergebnisse nach Nierentransplantation.

J nephrol Team 1-2003:53-63.

Perkins ND (2000): The Rel/NF- κ B family: friend and foe.

Trends Biochem. Sci. 25, 434–440.

Rasmussen HB (2012): Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis of PCR-Amplified Fragments (PCR-RFLP) and Gel Electrophoresis - Valuable Tool for Genotyping and Genetic Fingerprinting. In: Gel Electrophoresis - Principles and Basics. Dr. Sameh Magdeldin (2012), InTech.

(aus: <http://www.intechopen.com/books/gel-electrophoresis-principles-and-basics/restrictionfragment-length-polymorphism-analysis-of-pcr-amplified-fragments-pcr-rflp-and-related-te>

besucht am: 03.11.2014 um 12:03 Uhr).

Ronninger M, Guo Y, Shchetynsky K, Hill A, Khademi M, Olsson T, Reddy PS, Seddighzadeh M, Clark JD, Lin LL, O'Toole M, Padyukov L (2012): The balance of expression of PTPN22 splice forms is significantly different in rheumatoid arthritis patients compared with controls.

Genome Medicine. 4:2.

Ross JS, Stagliano NE, Donovan MJ, Breitbart RE, Ginsburg GS. (2001): Atherosclerosis: a cancer of the blood vessels?

Am J Clin Pathol. 116:97-107.

Saltykow S (1900): Über Transplantation zusammengesetzter Theile.

Volume 9(3): 329-409.

Schuch F (2008): Kreatininblinder Bereich bei alten Patienten.

(aus: http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/skelett_und_weichteilkrankheiten/rheuma/article/513849/kreatininblinder-bereich-alten-patienten.html

besucht am 20.10.2014 um 15:43 Uhr).

Sha WC, Liou HC, Tuomanen EI, Baltimore D (1995): Targeted disruption of the p50 subunit of NF-kappa B leads to multifocal defects in immune responses.

Cell. 80(2):321-30.

Umar M, Upadhyay R, Kumar S, Ghoshal UC, Mittal B (2013): Association of Common Polymorphisms in TNFA, NFkB1 and NFKBIA with Risk

and Prognosis of Esophageal Squamous Cell Carcinoma.
PLoS ONE 8(12): e81999.

Vavallo A, Lucarelli G, Spilotros M, Bettocchi C, Palazzo S, Selvaggi FP, Battaglia M, Ditunno P (2013): Impact of donor-recipient gender on kidney graft and patient survival: short- and long-term outcomes.
World J Urol. 2013 Aug 2.

Wahbeh AM (2013): Comparison of creatinine clearance estimates with routine measured clearance in adult Jordanians with a kidney transplant.
Exp Clin Transplant. 11(4):320-3.

Weih F, Durham SK, Barton DS, Sha WC, Baltimore D, Bravo R (1997): p50-NF-kappaB complexes partially compensate for the absence of RelB: severely increased pathology in p50(-/-)relB(-/-) double-knockout mice.
J Exp Med. 185(7):1359-70.

Xia Y, Chen S, Wang Y, Mackman N, Ku G, Lo D, Feng L (1999): RelB Modulation of Ikb α Stability as a Mechanism of Transcription Suppression of Interleukin-1 α (IL-1 α), IL-1 β , and Tumor Necrosis Factor Alpha in Fibroblasts.
Mol Cell Biol. 19(11): 7688–7696.

Xue L, Pan C, Gu Z, Zhao S, Han B, et al. (2013): Genetic Heterogeneity of Susceptibility Gene in Different Ethnic Populations: Refining Association Study of PTPN22 for Graves' Disease in a Chinese Han Population.
PLoS ONE 8(12): e84514.

Yongchao H, Hongwei Z, Jianhua Y, Jiaxin X, Xiaojie T, Shijian L, Qian Z, Chengzhong L, Jun Z, Hongyang W, Guangwen C (2009): Ikb α gene promoter polymorphisms are associated with hepatocarcinogenesis in patients infected with hepatitis B virus genotype C.
Carcinogenesis. 30(11): 1916–1922.

Zhang GL, Zou YF, Feng XL, Shi HJ, Du XF, Shao MH, Gu Y, Zhou Q (2011): Association of the NFKBIA gene polymorphisms with susceptibility to autoimmune and inflammatory diseases: a meta-analysis. Inflammation Research. 60: 11-18.

Zhang M, Cao X, Cai G, Wu D, Wei R, Yuan X, Bai X, Liu S, Chen X (2013): Clinical evaluation of serum cystatin C and creatinine in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. J Int Med Res. 41(4):944-55.

Zhang Q, Hou S, Jiang Z, Du L, Li F, et al. (2012): No Association of PTPN22 Polymorphisms with Susceptibility to Ocular Behcet's Disease in Two Chinese Han Populations. PLoS ONE 7(3): e31230.

Zheng L, Sinniah R, Hsu SI (2006): Renal cell apoptosis and proliferation may be linked to nuclear factor-kappaB activation and expression of inducible nitric oxide synthase in patients with lupus nephritis. Hum Pathol. 37(6):637-47.

<http://www.ctstransplant.org/servlet/ArchiveServlet?group=K-11101E-0214&archivemode=false&ts=1392817895052>
besucht am 19.02.2014 um 14:50 Uhr.

<http://www.ctstransplant.org/servlet/ArchiveServlet?group=K-21101-0214&archivemode=false&ts=1392817653548>
besucht am 19.02.2014 um 14:50 Uhr.

<http://pabst-publishers.de/Medizin/med%20Zeitschriften/jnt/2003-1/53-63.pdf>
besucht am: 10.12.2013 um 17:34 Uhr.

<http://www.bu.edu/nf-kb/files/2011/02/gilmorefig2.gif>
besucht am 20.11.2013 um 19:37 Uhr.

<http://www.transplantation-verstehen.de/organe/niere/einleitung/geschichte-der-nierentransplantation.html>

besucht am 19.11.2013 um 9:33 Uhr.

http://www.dso.de/uploads/tx_dsodl/DSO_JB12_d_Web.pdf: Jahresbericht DSO
2012

besucht am: 09.11.2013 um 19:25 Uhr.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, mich sehr herzlich bei meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Martina Koch, zu bedanken für die Überlassung des Themas und die klare und angenehme Betreuung während der gesamten Arbeit.

Ich danke ebenfalls meinem Betreuer Herrn PD Dr. rer. nat. Hansjörg Thude für die Einarbeitung und die wertvolle Unterstützung zu jeder Zeit.

Ich möchte mich auch bei Herrn T. Strauss sowie bei Frau E. Baritsch und Herrn M. Bode für die Versorgung mit den zahlreichen Datensätzen bedanken und bei Herrn Dr. Pakusa für den immer komplikationslosen Transfer der Daten.

Nicht zuletzt danke ich dem Laborteam der Hepatobiliären und Transplantationschirurgie für die sehr nette Aufnahme und Unterstützung.

Zu guter Letzt danke ich meiner lieben Mutter für die Unterstützung, die Motivation und den Glauben an mich zu jeder Zeit und meiner Freundin Imren, die mir die Kraft gegeben hat, diese Arbeit abzuschließen.

9. Lebenslauf

- entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Filip Barbarewicz.....