

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR CHIRURGIE
DIREKTOR: PROF. DR. MED. HANS J. SCHLITT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**EINFLUSS DER PANKREAS- UND KOMBINIERTEN NIERE-PANKREAS-
TRANSPLANTATION AUF DIE SYSTEMISCHEN ADIPOKINE SOWIE DEN
LIPID- UND KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL BEI TYP-1-DIABETIKERN**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Anja Schmid

2014

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR CHIRURGIE
DIREKTOR: PROF. DR. MED. HANS J. SCHLITT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**EINFLUSS DER PANKREAS- UND KOMBINIERTEN NIERE-PANKREAS-
TRANSPLANTATION AUF DIE SYSTEMISCHEN ADIPOKINE SOWIE DEN
LIPID- UND KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL BEI TYP-1-DIABETIKERN**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Anja Schmid

2014

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	PD Dr. Stefan Farkas
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Carsten Böger
Tag der mündlichen Prüfung:	28.04.2015

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	8
2. Hintergrund.....	10
2.1 Adipokine allgemein	10
2.2 Adiponektin	11
2.3 Chemerin	12
2.4 Leptin.....	13
2.5 Resistin	14
3. Patienten und Methoden	16
3.1 Studienaufbau	16
3.1.1 Studiendesign	16
3.1.2 Patientenangaben	16
3.1.3 Einschlusskriterien	17
3.1.4 Ausschlusskriterien	17
3.2 Messmethoden: Messparameter und Messzeitpunkte	18
3.3 Analyse der Adipokine	21
3.4 Immunsuppressive Standardtherapie.....	22
3.5 Infektionsprophylaxe.....	24
3.6 Auswertung und Statistik	24
4. Ergebnisse.....	25
4.1 Patienten	25
4.2 Transplantationsdaten.....	27
4.3 Patienten- und Organüberleben	28
4.3.1 Patientenüberleben im Gesamtzeitraum.....	28
4.3.2 Pankreastransplantatüberlebensrate im Gesamtzeitraum.....	29
4.3.3 Nierentransplantatüberlebensrate im Gesamtzeitraum	30
4.3.4 Patientenüberleben seit 2009	31
4.3.5 Pankreastransplantatüberlebensrate seit 2009.....	31
4.3.6 Nierentransplantatüberlebensrate seit 2009	32

4.3.7 Patienten mit Transplantatversagen	33
4.3.8 Retransplantierte Patienten mit wiederholtem Transplantatversagen	34
4.4 Diabetische Verlaufsparemeter vor und nach Transplantation	35
4.4.1 C-Peptid basal, nach 60 Minuten und 120 Minuten	35
4.4.2 Insulin basal, nach 60 Minuten und nach 120 Minuten	38
4.4.3 Glucose basal, nach 60 Minuten und 120 Minuten.....	41
4.4.4 HbA1c	46
4.5 Lipidstoffwechsel vor und nach Transplantation	49
4.6 Adipokine vor und nach Transplantation	62
4.6.1 Adiponektin.....	62
4.6.2 Chemerin.....	64
4.6.3 Leptin	65
4.6.4 Resistin.....	68
4.7 Nierenfunktionsparameter vor und nach Transplantation	72
4.7.1 Kreatinin	72
4.7.2 Harnstoff	76
4.8 Anthropometrische Parameter vor und nach Transplantation.....	78
5. Diskussion	79
5.1 Patienten- und Organüberleben	79
5.2 Kohlenhydratstoffwechsel.....	81
5.3 Lipidstoffwechsel	85
5.4 Produktion und Funktion der Adipokine.....	88
5.4.1 Adiponektin.....	88
5.4.2 Chemerin.....	89
5.4.3 Leptin	90
5.4.4 Resistin.....	91
5.5 Nierenfunktionsparameter	92
6. Zusammenfassung	94
7. Schlussfolgerung	96

8. Anhang	97
8.1 Abbildungen	97
8.2 Tabellen	98
8.3 Abkürzungsverzeichnis	98
9. Danksagung	99
10. Lebenslauf	100
11. Literatur	103
12. Selbstständigkeitserklärung	107

1. Einleitung

Am 17. Dezember 1966 wurde von William Kelly und Richard Lillehei die erste Pankreas-
transplantation weltweit an der Universität von Minnesota durchgeführt [1-3]. Heute ist die
Pankreastransplantation der Goldstandard in der Behandlung von Typ-1-Diabetikern mit ter-
minaler Niereninsuffizienz, obwohl inzwischen Therapiealternativen wie die Inselzelltrans-
plantation entwickelt wurden [3]. Weltweit wurden bis 2010 laut dem International Pancreas
Transplant Registry (IPTR) 35 000 Pankreastransplantationen durchgeführt. Nach einem kon-
tinuierlichen Anstieg der Transplantationsraten bis 2005 kam es zu einem leichten Rückgang
[4]. Zuletzt wurden 2012 weltweit 1043 Pankreastransplantationen durchgeführt [5], davon
163 an 24 Zentren in Deutschland [6, 7]. Seit den 90er Jahren haben sich die Patienten- und
Transplantatüberlebensraten deutlich erhöht. Ursachen hierfür sind eine verbesserte immun-
suppressiva und antibiotische Therapie, die sinkende Rate an chirurgischen Komplikationen
sowie bessere Möglichkeiten zur Diagnose einer akuten Abstoßung. Die 1-Jahres-
Transplantatüberlebensraten nach Niere-Pankreastransplantation betragen im Moment 86 %
für das Pankreas und 93 % für die Niere, die 1-Jahres-Patientenüberlebensraten sogar 95 %
[4, 6]. Der β -Zellersatz durch ein Organ (Pankreas) oder Zellen (Inselzellen) ist die einzige
Möglichkeit einen normalen Glucose-Metabolismus wiederherzustellen [8] und damit die
Langzeitschäden eines insulinabhängigen Typ-1-Diabetes zu vermindern. Obwohl die intensi-
vierte Insulintherapie die Rate an Langzeitkomplikationen senkt, verhindert sie deren Progres-
sion im Gegensatz zu einer erfolgreichen Pankreastransplantation nicht. Dabei stellt die kom-
binierte Niere-Pankreastransplantation (SPK) für Typ-1-Diabetiker mit terminaler Nierenin-
suffizienz einen lebensrettenden bzw. lebensverlängernden Eingriff dar. Die alleinige Pankre-
astransplantation (PTA) trägt dagegen nicht zur Lebensrettung, sondern zur Verbesserung der
Lebensqualität in Form der insulinfreien Normoglykämie bei. Deshalb müssen hier die lang-
fristigen Vorteile gegenüber der Mortalität und Morbidität, die mit einer Operation verbunden
sind, mit den Nebenwirkungen einer langfristigen Immunsuppression abgewogen werden [3,
9]. Mit der Zunahme an Kandidaten für eine simultane Niere-Pankreastransplantation wurden
auch alternative Strategien wie die alleinige Pankreastransplantation (PTA) oder Pankreas-
nach Nierentransplantation (PAK) von einem Lebendspender verfolgt. Die Langzeitfunktion
für das Allotransplantat ist für das Pankreastransplantat belegt, jedoch nicht für das Inselzell-
transplantat [8, 10, 11].

Die Patienten können nach einer erfolgreichen Pankreastransplantation zu einem normalen, nichtdiabetischen Stoffwechsel zurückkehren. Vor einer Transplantation ist der Stoffwechsel von Typ-1-Diabetikern durch eine mangelnde Sekretion von endogenem Insulin und C-Peptid aus den β -Zellen geprägt. Es kommt zu einer abnormen Regulation des Lipid- und Glucosetoffwechsels sowie zu einer veränderten Sekretion der Adipokine [12, 13] Adiponektin, Chemerin, Leptin und Resistin. Es ist jedoch noch weitgehend unklar, wie sich die Sekretion dieser Adipokine nach der Beseitigung der vormals bestehenden Insulinopenie durch eine simultane Niere-Pankreastransplantation bzw. durch eine alleinige Pankreastransplantation verändert.

Im Folgenden soll nun der Einfluss der simultanen Niere-Pankreastransplantation bzw. der singulären Pankreastransplantation auf die systemischen Adipokine sowie den Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel im intra- und interindividuellen Vergleich untersucht werden. Im Speziellen soll dabei auf die Adipokine eingegangen werden. Das Forschungsinteresse der Arbeit liegt darin, bei den transplantierten Patienten charakteristische Veränderungen im Adipokin-Profil darzustellen, die mit Inflamationsprozessen oder der Entwicklung einer Insulinresistenz verknüpft sind. Diese Erkenntnisse könnten einen Beitrag zur weiteren Verbesserung der Transplantatfunktion sowie Patienten- und Organüberlebensraten leisten. Von Adiponektin erhofft man sich aufgrund seiner antiproliferativen, -atherogenen und -angiogenen Eigenschaften die Entwicklung von Therapiestrategien rund um Insulinresistenz und Inflammation [14]. Aufgrund seiner dualen Rolle in Inflammation und Metabolismus [15] soll der Zusammenhang zwischen Chemerin und den Markern der Inflammation, CRP und Leukozyten, untersucht werden. Resistin scheint ebenfalls eine wichtige Rolle in chronischen Entzündungsprozessen zu spielen [16]. Auch seine Entwicklung soll in Korrelation zu CRP und den Leukozyten herausgearbeitet werden. Die Leptin-Plasma-Konzentration korreliert in hohem Maße positiv mit dem Körperfettanteil [17]. In unserer Arbeit sollen die Korrelationen von Leptin zu den Markern der Inflammation, CRP und Leukozyten, sowie zum Body-Mass-Index und Gewicht beobachtet werden und ihr Anteil an der proinflammatorischen Antwort bei Adipositas dargestellt werden [18].

2. Hintergrund

2.1 Adipokine allgemein

Adipokine sind pleiotrope, von Fettzellen sezernierte Proteine mit umfassenden metabolischen Effekten, die unter anderem im viszeralen und subkutanen Fettgewebe produziert werden [19]. Sie spielen eine wesentliche Rolle in der Pathogenese des metabolischen Syndroms und kardiovaskulärer Erkrankungen, weshalb das weiße, viszerale Fettgewebe als endokrines Organ betrachtet werden muss [20, 21]. Eine weitere Funktion kommt dem weißen Fettgewebe als immunologisches Organ zu. Zum einen produziert das weiße Fettgewebe selbst Chemokine und proinflammatorische Zytokine wie TNF- α oder Interleukin-6, zum anderen regulieren die vom weißen Fettgewebe produzierten Adipokine die Makrophagenfunktion und sezernieren Molekülen, die Bestandteil des angeborenen Immunsystems sind [22].

Exzessive Speicherung von abdominellen Fettgewebe führt zur Dysregulation der Adipozytenfunktion und damit zur Hypersekretion der Adipokine bzw. Hyposekretion im Falle von Adiponektin [20]. Hierdurch ergibt sich die Unterteilung in die pro-inflammatorischen (z.B. Chemerin, Leptin, Resistin) und anti-inflammatorischen Adipokine (z.B. Adiponektin) [23].

Adipokine regulieren auch systemische Prozesse wie die Nahrungsaufnahme und -verwertung, die Insulinsensitivität, die Fortpflanzung, das Knochenwachstum, die Inflammation und den Lipidmetabolismus [20, 24, 25]. In den letzten Jahren wurde vor allem die Verbindung der Adipokine zur Entwicklung einer Hyperinsulinämie, Insulinresistenz bei Diabetes mellitus Typ 2 und einer Dyslipidämie erkannt. Sie scheinen damit ein entscheidendes Bindeglied zwischen den Faktoren Übergewicht, Insulinresistenz und Inflammation darzustellen [20].

Der Typ-1-Diabetes mellitus ist eine T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung mit überschüssiger Inflammation, unabhängig von Adipositas und Blutzuckereinstellung [26]. Erhöhte Level an zirkulierenden proinflammatorischen Zytokinen (TNF- α , IL-6, IL-1 β , CRP) und gesteigerte Zytokin-Produktion durch periphere mononukleäre Zellen sowie veränderte Sekretion der Adipokine durch das weiße Fettgewebe konnten hier beschrieben werden [27].

2.2 Adiponektin

Seit seiner Entdeckung in den 90er Jahren hat Adiponektin reges Interesse geweckt und gilt als das am besten untersuchte Adipokin [20]. Adiponektin (ADPN) wird fast ausschließlich von den Adipozyten sezerniert. Im Plasma findet man es in relativ hohen Konzentrationen (5 - 30 µg/ml) [14]. Es macht immerhin 0,01 % der Gesamt-Plasmaproteine aus [18, 20]. Dort zirkulieren die drei Hauptkomplexe: Ein niedermolekulares Trimer, ein Hexamer [20] und die scheinbar metabolisch aktivste Form, ein hochmolekulares (HMW) Adiponektin [28]. Die beiden Rezeptoren Adipo-R1 und Adipo-R2 werden vor allem in der Leber und im Muskelgewebe exprimiert, wo Adiponektin seine anti-diabetischen Funktionen entfaltet [29].

Adiponektin werden anti-proliferative, anti-atherogene, anti-angiogene Eigenschaften zugeschrieben [16]. Als Hauptmechanismus scheint Adiponektin eine Verstärkung der Expression von Enzymen der Fettsäureoxidation und der Glucoseaufnahme sowie eine Hemmung der Gluconeogenese zu bewirken, was zu einer erhöhten Insulinsensitivität führt [30]. Seine anti-inflammatorische Wirkung entfaltet Adiponektin durch Inhibition der Expression von Adhäsionsmolekülen (VCAM-1, ICAM-1, E-Selectin) und Unterdrückung der Zytokin-Produktion durch Makrophagen. Dies verhindert die Entstehung atherosklerotischer Läsionen [30].

Eine Verbindung zwischen einem niedrigen Adiponektin-Spiegel mit Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 oder kardiovaskulären Erkrankungen konnte gezeigt werden [18]. Dies geht fast ausschließlich auf eine Verminderung der HMW-Isoform zurück [28]. Adipositas senkt die Expressionsrate des Adiponektin-Rezeptors, was zur Verstärkung einer Insulinresistenz beitragen könnte [16]. Auch Katecholamine, die Zytokine TNF- α und IL-6, Prolaktin, Wachstumshormone und Androgene senken den Adiponektin-Spiegel [16]. Gewichtsabnahme bei adipösen Patienten erhöht die Adiponektin-Konzentration [28].

Stadler et al. beschäftigten sich zum ersten Mal mit der Adiponektin-Konzentration vor und nach Niere-Pankreastransplantation. Bereits in vorherigen Studien konnte eine erhöhte Adiponektin-Konzentration bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz gezeigt werden [14, 31]. Stadler et al. fanden in ihrer Studie auch bei Typ-1-Diabetikern (T1DM) höhere Adiponektin-Spiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppe. Diese waren abhängig von der

Dauer der Erkrankung und der Entwicklung von mikroangiopathischen Komplikationen und sanken nach erfolgreicher Niere-Pankreastransplantation nicht ab [13]. Als Ursachen für diesen wohl protektiv erhöhten Adiponektin-Spiegel werden eine gesteigerte Adiponektin-Produktion, eine verminderte renale Clearance sowie eine Adiponektin-Resistenz durch verminderte Expression der Rezeptoren diskutiert [29]. Ein Zusammenhang zwischen Adiponektin und der Insulinsensitivität konnte von Stadler et al. wie in anderen Studien, die sich mit der Adiponektin-Konzentration nach erfolgreicher Nierentransplantation beschäftigten, nicht gefunden werden [13, 32].

2.3 Chemerin

Chemerin ist ein vor allem im weißen Fettgewebe produziertes, chemotaktisch wirkendes Protein und wird durch C-terminales Abspalten am Prochemerin aktiviert. Dies ist ein Schlüsselmechanismus, der sowohl über die lokale als auch über die systemische Konzentration von aktiviertem Chemerin entscheidet [20]. Ursprünglich wurde Chemerin in Psoriasis-Hautläsionen entdeckt [15]. Es entfaltet seine chemotaktische Wirkung durch Bindung an den von Makrophagen und dendritischen Plasmazellen exprimierten ChemR23-Rezeptor (CMKLR1) und an Zellen des angeborenen Immunsystems, was eine Makrophageninvasion im Fettgewebe nach sich zieht. Durch Interferenz der proinflammatorischen Zytokine mit den Insulinsignalwegen kann eine Insulinresistenz ausgelöst werden [15].

Im Fettgewebe übergewichtiger Patienten und Typ-2-Diabetikern fand sich eine erhöhte Expression von Chemerin und seines Rezeptors ChemR23 [20, 33]. Eine positive Korrelation zwischen der Chemerin-Konzentration einerseits und dem BMI bzw. zirkulierenden Triglyzeriden andererseits konnte nachgewiesen werden [15, 33]. Man sieht Chemerin daher als einen möglichen Cofaktor zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und der Adipositas [34]. Weigert, Farkas et al. fanden in ihrer Studie ebenso wie Lehrke et al. eine positive Korrelation von Chemerin mit Leptin, Resistin und CRP [35, 36]. Diese duale Rolle von Chemerin in Inflammation und Metabolismus könnte eine Verbindung zwischen chronischer Entzündung und Adipositas darstellen [15].

Auch bei dialysepflichtigen Patienten konnten erhöhte Chemerin-Konzentrationen gefunden werden [37, 38].

Bisher gibt es keine Studien über die Entwicklung von Chemerin nach kombinierter Niere-Pankreastransplantation. Rutkowski et al. konnten in ihrer Studie eine Normalisierung der erhöhten Chemerin-Serumkonzentrationen nach der Nierentransplantation mit einer signifikant positiven Korrelation von Chemerin mit Kreatinin darstellen [39].

2.4 Leptin

Leptin, das vom *ob*-Gen codiert wird, ist ein Mitglied der Zytokin-Familie und wird überwiegend im subkutanen Fettgewebe produziert [18]. Es wurde 1994 als erstes Adipokin entdeckt und gab den Anstoß für weitere Forschung in diesem Bereich [40].

Die Leptin-Produktion unterliegt einem Tagesrhythmus. So sind die Spiegel in der Nachtmitte 20 bis 40 % höher als am Tag. Der Spitzenwert variiert je nach Uhrzeit der Mahlzeiteneinnahme und steigt bei Überernährung weit schneller, als sich Veränderungen im Körperfett-speicher ergeben. Sowohl bei Normal- als auch bei Übergewichtigen reduziert sich durch Fasten die Leptinkonzentration um 60 bis 70 % innerhalb von 48 Stunden [17].

Leptin reguliert das Körpergewicht und die Nahrungsaufnahme, indem es anderen Organen, vor allem dem Hypothalamus, die Menge an gespeichertem Fett im Gewebe meldet. Der Hypothalamus produziert Neuropeptide und Neurotransmitter, welche ihrerseits die Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch steuern [41]. Bei Abnahme der Fettmasse vermindert sich die Leptinsekretion durch die Adipozyten und reduziert somit den Energieverbrauch und stimuliert das Hungergefühl [17, 42]. Nimmt die Fettmasse hingegen zu, steigt die Leptinproduktion. Sie vermindert das Hungergefühl und erhöht den Energieverbrauch, bis sich die Fettmasse verringert [42].

Die Leptin-Plasma-Konzentration korreliert in hohem Maße positiv mit dem Körperfettanteil, bei Frauen höher als bei Männern [17], was sie zu einem wichtigen Indikator für die absolute Fettmasse macht [18]. Die meisten adipösen Menschen haben einen erhöhten Leptinspiegel

und sind Leptin-resistent, was diese physiologische Balance aufhebt. Nur eine geringe Anzahl von Menschen mit massivem Übergewicht hat einen genetisch bedingten Leptin-Mangel, der mit Leptinsubstitution behandelbar ist [42].

Leptin wird ein Einfluss auf die Glucosehomöostase zugeschrieben. Es verbessert die Insulinsensitivität durch Steigerung der Fettsäureoxidation und Abbau der Fettspeicher in der Muskulatur [34]. Im endokrinen Pankreas wird der Leptin-Rezeptor in hohen Mengen exprimiert. Leptin nimmt durch Verminderung der Insulinsynthese und –freisetzung einen direkten Einfluss auf die β -Zellfunktion des Pankreas [34, 43]. Da Insulin umgekehrt auch die Leptinfreisetzung aus den Adipozyten stimuliert, ergibt sich eine zweiseitige Rückkoppelungsschleife. Man denkt, dass eine Störung dieses Regulationsmechanismus die Entwicklung von Diabetes mellitus bei adipösen Patienten bedingt [44].

Hyperleptinämie gilt als Teil der proinflammatorischen Antwort bei Adipositas. Leptin übt über verschiedene Biomechanismen schädigende Einflüsse auf Gefäßwände aus und nimmt so an der Inflammation teil [18].

Bisher wurden keine Studien zur Entwicklung der Leptin-Konzentration nach Niere-Pankreastransplantation durchgeführt. Nach erfolgreicher Nierentransplantation zeigte sich bei Souza et al. und Kayacan et al. eine Abnahme der Leptinkonzentration in den ersten Monaten nach Transplantation mit einem Wiederanstieg ab dem sechsten Monat [45, 46]. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen Leptin und der Nierenfunktion [46].

2.5 Resistin

Resistin (oder „resistance to Insulin“) wurde das erste Mal 2001 durch Stepan et al. als neues Peptid, das von Mäuse-Adipozyten sezerniert wird, beschrieben. Benannt wurde es nach seiner ursprünglich angenommenen Eigenschaft als Insulin-Antagonist [47, 48]. Beim Menschen wird Resistin nicht primär in den Adipozyten, sondern in den peripher mononukleären Zellen, in Makrophagen sowie im Knochenmark produziert [48, 49]. Resistin ist ein 12,5 kDa schwe-

res Cystein-reiches Molekül, das auf Chromosom 19 lokalisiert ist [48] und zu den FIZZ 3-Proteinen gehört („found in inflammatory zones“) [50].

Zur Rolle von Resistin in der Glucosehomöostase und Insulinsensitivität und mögliche prodiabetogene Effekte wie gestörte Glucosetoleranz und Insulinresistenz gibt es viele widersprüchliche Studien. Anfangs ging man wie im Mausversuch von einer wichtigen Funktion in der Entwicklung der Insulinresistenz aus. Diese Rolle als Bindeglied zwischen Adipositas und Diabetes mellitus hat sich beim Menschen bisher nicht eindeutig bestätigt [51].

Die vorwiegende Produktion von Resistin in peripher mononukleären Zellen legt eine Beteiligung an inflammatorischen Prozessen nahe. Es scheint eine wichtige Rolle bei chronischen Entzündungsprozessen und Autoimmunerkrankungen wie Rheumatoider Arthritis zu spielen [16, 26]. Zudem fand man eine positive Korrelation mit einer erhöhten CRP- und Leukozytenkonzentration sowie der Krankheitsaktivität und einem septischem Schock [26, 51, 52]. Resistin begünstigt die Proliferation und Aktivierung von glatten Muskelzellen, weshalb ihm eine Assoziation zu Risikofaktoren der Arteriosklerose zugeschrieben wird [16]. Die proinflammatorischen Zytokine IL-1, IL-6 und TNF- α steigern die Expression von Resistin in peripheren mononukleären Zellen [20]. Resistin per se agiert wiederum als proinflammatorischer Faktor und stimuliert Adipozyten, periphere mononukleäre Zellen und Makrophagen zur Ausschüttung von IL-6 und TNF- α [26, 51, 53].

Bisher wurden keine Studien über den Einfluss einer Niere-Pankreastransplantation auf die Resistin-Konzentration durchgeführt. In bisherigen Studien wurden erhöhte Resistin-Werte bei dialysepflichtigen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppe beschrieben [50, 54]. Die Beseitigung der chronischen Niereninsuffizienz, einer Form der chronischen Entzündung, führte zu einem signifikanten Abfall von Resistin [54].

3. Patienten und Methoden

3.1 Studienaufbau

3.1.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine teils retrospektive (PTA bis 2009), teils prospektive (PTA ab 2009, SPK 2003-2011), klinische Single-Center-Studie. Seit 2003 erhielten 43 Patienten eine simultane Niere-Pankreastransplantation bzw. zwei Patienten eine singuläre Pankreastransplantation. Bei den 30 Patienten nach simultaner Niere-Pankreastransplantation bzw. zwei Patienten nach alleiniger Pankreastransplantation mit funktionierendem Transplantat wurden mögliche Veränderungen des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels beobachtet. Bei den 15 Patienten (Patient 1-13, 15-16) nach simultaner Niere-Pankreastransplantation seit 2009 wurden zudem die systemischen Adipokine bestimmt sowie standardmäßig ein Oraler Glucosetoleranztest durchgeführt. Ein Patient (Patient 14) erhielt eine singuläre Pankreastransplantation. Als Vergleichsgruppe wurden für drei Patienten (Patienten 17, 18 und 20) mit Pankreastransplantatverlust bzw. einem Patient mit Niere- und Pankreastransplantatverlust (Patient 19) in diesem Zeitraum ebenfalls die Adipokine vor Transplantation und bis zum Transplantatverlust bestimmt.

3.1.2 Patientenangaben

Als Patientengut dienten Patienten der chirurgischen Stationen 56 und 57 mit Weiterbetreuung auf der nephrologischen Station 17 bzw. der nephrologischen Ambulanz des Klinikums der Universität Regensburg, die im Zeitraum von Januar 2003 bis August 2011 transplantiert wurden.

Die Studie erfüllt die Deklaration von Helsinki. Alle analysierten Patienten haben eingewilligt an der „Regensburger Transplantatnachsorge-Studie“ (RT-Studie) teilzunehmen. Die Studie wurde durch das positive Votum vom 21.04.2004 der Ethik-Kommission am Uniklinikum Regensburg genehmigt.

3.1.3 Einschlusskriterien

Patient/innen

- Nach erfolgreicher alleiniger Pankreas- bzw. simultaner Niere-Pankreas-
transplantation
- Nach erfolgreicher alleiniger Pankreas- bzw. simultaner Niere-Pankreas-
*re*transplantation

3.1.4 Ausschlusskriterien

Patient/innen

- Mit klinischer Pankreastransplantatdysfunktion: Insulinpflichtigkeit (Behandlung mit
Insulin \geq 30 Tage)
- Mit klinischer Nierentransplantatdysfunktion: Dialysepflichtigkeit
- Mit Pankreas- und/oder Nierentransplantatexplantation
- Mit fehlender Einwilligung in die Regensburger Transplantationsnachsorge

Die Patient/innen mit Ausschlusskriterien wurden aus allen Analysen des Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsels ausgeschlossen. In die Analyse der Patienten- und Organüberlebensraten wurden alle Patienten, auch mit Transplantatverlust, eingeschlossen. Drei Patienten mit Transplantatverlust zwischen 2009 und 2011 wurden als Vergleichsgruppe für die Adipokine herangezogen, jedoch aus der Analyse des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels ausgeschlossen.

3.2 Messmethoden: Messparameter und Messzeitpunkte

Die Visiten nach der Transplantation wurden für die simultane Niere-Pankreastransplantation ab 2003 bzw. für die singuläre Pankreastransplantation ab 2009 zu den folgenden Zeitpunkten durchgeführt:

Untersuchungszeitpunkte:	
Vor der Transplantation:	
Tag	0
Nach der Transplantation:	
Tag	7, 14, 28
Woche	8, 10, 12
Monat	6, 9, 12, 18, 24, 30, 36
Jahr	alle anschließenden Jahresuntersuchungen

Tabelle 1: Untersuchungszeitpunkte der Patienten nach der Transplantation

Der Visitenplan konnte nicht zu jedem Zeitpunkt eingehalten werden. Gründe hierfür waren:

- Der Patient hat den Visitermin abgesagt/nicht eingehalten.
- Der Patient ist nicht nüchtern zum Visitermin erschienen (kein OGTT durchgeführt).

Daher variiert die Anzahl der untersuchten Patienten zu den verschiedenen Zeitpunkten im Langzeitverlauf. Hinzu kommt die unterschiedliche Nachbeobachtungszeit zwischen drei Monaten und neun Jahren je nach dem Zeitpunkt der Transplantation.

Folgendes Schema galt für die Untersuchungen und Blutentnahmen bei den Visiten:

Visitenplan nach Niere-Pankreastransplantation															
	T0	T7	T14	T28	W8	W10	W12	M6	M9	M12	M18	M24	M30	M36	J4
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16
1*9ml EDTA	x	x	x	x	x		x			x		x		x	x
1*6ml Serum	x	x	x				x			x		x		x	x
1*6ml Serum VLDL	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x
1*6ml Serum C-Pep., Insulin basal, HbA1c	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x
2*6ml Serum OGTT 1. nach 60 Min, 2. nach 120 Min			x				x			x		x		x	x
Hüfte- /Taillenumfang, BMI, Größe, Gewicht		x					x	x	x	x	x	x	x	x	x

Tabelle 2: Visitenplan zur Nachsorge für Niere-Pankreastransplantation

Aus den stationären und ambulanten Krankenakten der Patienten wurden folgende Daten erhoben:

- Persönliche Daten des Empfängers:
Alter, Größe, Geschlecht
zu allen Untersuchungszeitpunkten.
- Anthropometrische Parameter:
Gewicht, BMI (kg/m²), Taillenumfang, Hüftumfang
zu den Untersuchungszeitpunkten Tag 7, Woche 12, Monat 6, 9, 12
und zu allen anschließenden Jahresuntersuchungen.
- Vitalparameter:
Blutdruck, Puls
zu allen Untersuchungszeitpunkten.

- Therapeutisches Drugmonitoring:
Tacrolimus bzw. Cyclosporin A
zu allen Untersuchungszeitpunkten.
- Laborwerte aus peripher venösem Blut:
Die Bestimmung erfolgte routinemäßig am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin am Uniklinikum Regensburg.
 - ❖ Standard-Laborparameter:
Calcium, Phosphat, Kreatinin, Harnstoff, Glucose basal, Albumin, Lipase, CRP, Leukozyten, Hämoglobin
zu allen Untersuchungszeitpunkten.
 - ❖ Lipidstatus:
Cholesterin, Triglyceride, LDL, VLDL, HDL, Lipoprotein (a)
zu den Untersuchungszeitpunkten Tag 0, 7, 14, Woche 12, Monat 12
und zu allen anschließenden Jahresuntersuchungen.
 - ❖ Diabetische Verlaufsparemeter in nüchternem Zustand:
C-Peptid, Insulin, Glucose und HbA1c
zu den Untersuchungszeitpunkten Tag 0, 7, 14, Woche 12, Monat 12
und zu allen anschließenden Jahresuntersuchungen.
 - ❖ Oraler Glucosetoleranztest (75 g Glucose) mit Bestimmung von:
C-Peptid, Insulin und Glucose jeweils basal, nach 60 und 120 Minuten
zu den Untersuchungszeitpunkten Tag 14, Woche 12, Monate 12
und zu allen anschließenden Jahresuntersuchungen.
- Adipokine:
Adiponektin, Chemerin, Leptin, Resistin
zu den Untersuchungszeitpunkten Tag 0, 7, 14, Woche 12, Monat 12
und zu allen anschließenden Jahresuntersuchungen.

3.3 Analyse der Adipokine

Die Probenasservierung für die Adipokine erfolgte in venösem EDTA-Plasma. Die Proben wurden zwischen Januar 2009 und August 2011 am Uniklinikum Regensburg gesammelt. Das EDTA-Plasma wurde auf drei Eppendorf-Cups alliquotiert und sofort bei -20°C tiefgefroren.

Die Analyse der Adipokine mittels ELISA erfolgte zu drei Zeitpunkten:

- 1. Analyse am 07./08.04.2010 (Resistin): Proben 1-77 (entspricht Patienten 1-3 bis Monat 6, Patient 4 bis Woche 8, Patientin 17 Tag 0 und 7).

Für die Analyse der weiteren Adipokine standen lediglich die Proben mit den Nummern 38, 39, 48, 54, 62 und 67 zur Verfügung. Diese wurden erneut tiefgefroren.

- 2. Analyse am 23.12.2011 (Adiponektin, Chemerin, Leptin, Resistin): Proben 78-244 (entspricht Patienten 5-8 bis Jahr 1, Patient 9 bis Monat 9, Patienten 10-13 bis Monat 6, Patienten 15-16 bis Woche 12, Patient 18 bis Woche 8, Patient 19 bis Tag 14, Patient 20 bis Tag 7).

- 3. Analyse am 16.01.2012 (Adiponektin, Chemerin, Leptin, Resistin): Proben 254-258 (entspricht Patient 2 Monat 30, Patient 9 Jahr 1, Patient 10 und 11 Monat 9) sowie mit Ausnahme von Resistin (siehe 1. Analyse) Proben 38 (Patient 1 Woche 12), 39, 54, 62 (Patient 2 Tag 14, Woche 12, Monat 6), 48 (Patient 3 Tag 7) und 67 (Patient 4 Tag 7).

Alle Proben mit Ausnahme der Nummern 38, 39, 48, 54, 62 und 67 wurden bis zu ihrer Analyse tiefgefroren bei -20°C aufbewahrt und zwischendurch nicht aufgetaut und wieder tiefgefroren. Die Proben 38, 39, 48, 54, 62 und 67 wurden nach der ersten Analyse erneut bei -20°C tiefgefroren und bis zur 3. Analyse aufbewahrt und dafür erneut aufgetaut.

Bei den verwendeten ELISA handelt es sich jeweils um DuoSet ELISA Kits von der Firma R&D Systems (Deutschland-Sitz in Wiesbaden). Alle Proben wurden als Doppelwert bestimmt. Die Intra-Assay-Abweichung (zwischen zwei Doppelwerten) lag bei allen bestimmten Adipokinen (Adiponektin, Chemerin, Leptin und Resistin) bis auf wenige Ausnahmen zwischen 1 und 15 % CV. Bei höherer Abweichung als 20 % CV wurde die jeweilige Messung wiederholt.

Nachweisgrenzen und Plasmaverdünnungen der einzelnen Adipokine:

Human Adiponektin: Nachweisgrenze 16,4 pg/ml; Verdünnung 1:10000

Human Chemerin: Nachweisgrenze 8,2 pg/ml; Verdünnung 1:500

Human Leptin: Nachweisgrenze 8,2 pg/ml; Verdünnung 1:50

Human Resistin: Nachweisgrenze 8,2 pg/ml; Verdünnung 1:25

3.4 Immunsuppressive Standardtherapie

Als immunsuppressive Therapie verwendeten wir eine Quadruple-Therapie. Als Basis-Immunsuppressivum erhielten 31 Patienten Tacrolimus bzw. ein Patient Cyclosporin A. Als Kombination wurde bei allen Patienten Mycophenolat mofetil gewählt. Bis 2007 erhielten die Patienten eine zusätzliche Steroidtherapie (neun Patienten). Ab Juli 2007 erfolgte die Einführung eines steroidfreien Standardschemas mit Gabe von Kortikosteroiden nur in den ersten sieben Tagen nach der Transplantation (22 Patienten). Patient 25 erhielt eine komplett steroidfreie Behandlung. Ab Juli 2007 wurde ebenfalls die Induktionstherapie mit Thymoglobulin begonnen. Ein Patient erhielt alternativ Alemtuzumab wegen Thymoglobulin-Unverträglichkeit, ein Patient Basiliximab. Als Standardtherapie erhielten die Patienten 1,5 mg/kg KG Thymoglobulin präoperativ. Zur Testung der Verträglichkeit wurde zuvor ein Thymoglobulin-Hauttest (Scratch-Test) durchgeführt. Intraoperativ wurden vor der Pankreasperfusion 250 mg Prednisolon verabreicht. Am ersten und zweiten postoperativen Tag erhielten die Patienten zuerst 100 mg Prednisolon i.v., anschließend 1,5 mg/kg KG Thymoglobulin. Zudem wurde mit Mycophenolatnatrium zweimal 720 mg p.o. für ein bis zwei Wochen begonnen. Bei einer Lymphozytenzahl von $< 3000/\mu\text{l}$ erfolgte eine Reduktion auf $2 * 360$ mg, ansonsten regelgerecht nach zwei Wochen eine Reduktion. Bei singulärer Pankreastransplantation behielt man die Dosis von $2 * 720$ mg bei. Postoperativ wurde zudem die Therapie mit Tacrolimus 0,1 mg/kg KG p.o. initiiert. Der Zielspiegel sollte hier am 3. Tag 8 bis 12 $\mu\text{g/l}$ betragen.

Die Gabe von oralen Kortikosteroiden ab 2007 erfolgte nach Schema:

3. postoperativer Tag: Prednisolon 20 mg 1-0-1
4. postoperativer Tag: Prednisolon 20 mg 1-0-1
5. postoperativer Tag: Prednisolon 10 mg 1-0-1
6. postoperativer Tag: Prednisolon 10 mg 1-0-1
7. postoperativer Tag: Prednisolon 10 mg 1-0-1

Danach wurden gemäß der steroidfreien Standardimmunsuppression keine weiteren Steroide mehr verabreicht.

Im weiteren Verlauf erfolgte bei einigen Patienten aufgrund einer Abstoßung bzw. Unverträglichkeit ein Wechsel der gewählten Medikamente:

- Bei Patient 11 wurde wegen einer Leukopenie, ausgelöst durch Mycophenolsäure, auf eine Tacrolimus-Monotherapie umgestellt.
- Bei Patient 25 wählte man aufgrund einer Mycophenolat-Mofetil-Unverträglichkeit als Alternative Azathioprin.
- Bei Patientin 14 wurde die Immunsuppression wegen eines Kinderwunsches von Tacrolimus und Mycophenolat-Mofetil auf Cyclosporin A und Azathioprin umgestellt.
- Bei Patient 12 wurde aufgrund einer Unverträglichkeit bzw. Psychose von Prograf zu Advagraf gewechselt.

Zur Bestimmung des Cyclosporin A- und Tacrolimus- Vollblutspiegels verwendete man EDTA-Blut. Die Talspiegelbestimmung erfolgte im Normalfall 12 Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme. Bis zum Erreichen der gewünschten Blutkonzentration wurde der Talspiegel postoperativ in den ersten zwei Wochen täglich bestimmt, später drei Mal pro Woche, nach 4 Wochen nur noch einmal pro Woche. Bei Komplikationen wurde die Bestimmung dementsprechend häufiger durchgeführt.

3.5 Infektionsprophylaxe

Zur Infektionsprophylaxe erhielten die Patienten einmalig präoperativ und postoperativ für drei Tage dreimal täglich 4 g Piperacillin und 2g Sulbactam. Zur PCP-Prophylaxe wurde 960 mg Cotrimoxazol dreimal pro Woche verabreicht. Zudem mussten die Patienten sechsmal täglich 10 mg Amphotericin B-Lutschtabletten einnehmen. Bei einem Candida-Nachweis in der Perfusionsflüssigkeit gab man zusätzlich 50 mg Caspofungin für zwei Wochen. Die Initialdosis betrug hierbei 70 mg. War eine zweite OP nötig, wurde 5 Tage Caspofungin i.v. verabreicht, bis die intraoperativen Abstriche negativ waren.

Eine CMV-Prophylaxe mit 5 mg/kg KG Ganciclovir (ggf. dosisreduziert bei Niereninsuffizienz) wurde nur bei einer Risikokonstellation durchgeführt (Spender pos. / Empfänger neg.). Eine Kontrolle der CMV-PCR erfolgte jeden Montag und Donnerstag, da durch die Verabreichung von Thymoglobulin ein deutlich erhöhtes CMV-Risiko besteht. Eine CMV-Reaktivierung ist bei 14 Patienten dokumentiert.

3.6 Auswertung und Statistik

Die Eingabe und Auswertung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2007 und SPSS Statistics 19.0. Die schriftliche Abfassung wurde mittels Microsoft Word 2007 angefertigt. Die Beschreibung der Daten erfolgte durch Angabe des Median = 50. Perzentile sowie dessen Range, der 25. und 75. Perzentile. Da die Daten nicht normalverteilt waren, wurden nicht-parametrische statistische Tests angewandt. Der Vergleich des Median wurde mit dem Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben durchgeführt. In einer linearen Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang der Adipokine mit anderen unabhängigen Laborparametern untersucht. Dabei wurden Werte von $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen. Die Darstellung der Überlebenszeiten erfolgte mit der Kaplan-Meier-Methode.

4. Ergebnisse

4.1 Patienten

	Gesamtzahl der transplantierten Patienten	Analyse des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels	Analyse der Adipokine ab 2009
n	45	32	16
Alter in Jahren (Mittelwert ± SA)	42,3 ± 9,0	40,7 ± 9,0	44,6 ± 8,0
Geschlecht n (%)	20 Frauen (44,4 %) 25 Männer (55,6 %)	16 Frauen (50 %) 16 Männer (50 %)	10 Männer (62,5 %) 6 Frauen (37,5 %)
Dialyse n (%)	34 Patienten (80 %)	27 Patienten (90 %)	13 Patienten (81,25 %)
Jahre seit Dialyse	2,2 ± 1,5	2,3 ± 1,6	2,3 ± 1,4
SPK n (%)	43 Patienten (95,6 %)	30 Patienten (93,75 %)	15 Patienten (93,75 %)
PTA n (%)	2 Patienten (4,4 %)	2 Patienten (6,25 %)	1 Patient (6,25 %)

Tabelle 3: Übersicht der Patientengruppen

Anmerkung zur Tabelle:

34 der im Gesamtzeitraum transplantierten Patienten waren vor der Transplantation dialysepflichtig. Zwei Patienten mit später erneutem Transplantatversagen erhielten eine Retransplantation, vor dieser sie nicht erneut dialysepflichtig waren, jedoch vor der Ersttransplantation. Diese beiden Patienten werden unter nicht-dialysepflichtig aufgeführt.

In der Zeile Jahre seit Dialyse wurden sowohl die beiden oben genannten Patienten bei der Spalte Gesamtzahl der Patienten nicht eingerechnet sowie ein Patient, bei dem die Dauer der Dialysepflichtigkeit nicht geklärt werden konnte.

Als Patientengut dienten 45 Patienten, die sich im Zeitraum von 2003 bis 2011 am Klinikum der Universität Regensburg einer simultanen Niere-Pankreastransplantation bzw. singulären Pankreastransplantation unterzogen. Bei 16 Frauen und 16 Männer nach erfolgreicher Transplantation erfolgte eine Analyse des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels. Dabei erhielten 30 Patienten eine simultane Niere-Pankreastransplantation (SPK), zwei Patienten erhielten eine singuläre Pankreastransplantation (PTA).

Genauer betrachtet wurden in dieser Gruppe die Patienten ab 2009 im Rahmen einer intensivierten Regensburger Transplantationsnachsorge mit zusätzlicher Bestimmung der Adipokine und Durchführung eines Oralen Glucosetoleranztest. Hierbei handelt es sich um 16 Patienten, 10 Männer und sechs Frauen, wovon 15 eine simultane Niere-Pankreastransplantation durchliefen, ein Patient eine singuläre Pankreastransplantation. Als Vergleichsgruppe dienten vier Patienten, drei Männer und eine Frau, mit Verlust der Pankreas- bzw. bei einem Patienten auch Verlust der Nierenfunktion nach primär erfolgreicher Transplantation. Eine weibliche Patientin erhielt hierbei eine Pankreasretransplantation nach vorausgegangener Niere-Pankreastransplantation.

Zum Startpunkt unserer Studie wurden alle Patienten zu einer Kontrollvisite einbestellt.

Bei zwei Patienten wurde eine Retransplantation durchgeführt:

- Eine Patientin: Erneute SPK nach Niere- und Pankreastransplantatverlust
(1. SPK 08/1996, 2. SPK 01/2009)
- Ein Patient: SPK nach vorheriger PTA mit Pankreastransplantatverlust
(PTA 03/1997, SPK 04/2011)

Der Einschluss der retransplantierten Patienten erfolgte ab dem Zeitpunkt der letzten erfolgreichen Pankreastransplantation.

Eine Patientin brachte im Verlauf nach der Transplantation per Sectio ein Kind zur Welt.

Die Nummerierung der Patienten erfolgte chronologisch nach dem Transplantationsdatum mit den Zahlen 1 bis 32 bzw. 1 bis 16 ab 2009. Die Patienten mit einem Transplantatverlust ab 2009 erhielten die Nummer 17 bis 20.

4.2 Transplantationsdaten

Alter der Spender		10 – 54 Jahre 34,3 ± 12,8 Jahre SA
Todesursachen der Spender		13 Subarachnoidalblutung 9 Schädel-Hirn-Trauma 3 hypoxischer Hirnschaden 2 Polytrauma 2 Basilarisverschluss 2 Hirnödeme 1 cerebrale Blutung
CMV-Status	Spender	16 positiv 16 negativ
	Empfänger	16 positiv 16 negativ
	Risikokonstellationen	8 (Spender positiv, Empfänger negativ)
	Infektion	8 Empfänger
Kalte Ischämiezeit	Pankreas	356 – 780 Minuten 539,4 ± 120,6 Minuten SA
	Niere	456 – 921 Minuten 644,5 ± 127,8 Minuten SA
Warme Ischämiezeit	Pankreas	18 – 62 Minuten 35,3 ± 12,1 Minuten SA
	Niere	27 – 72 Minuten 40,8 ± 12,5 Minuten SA
Akute Abstoßung	Diagnostiziert	12
	Erfolgreich behandelt	12

Tabelle 4: Darstellung der Spender- und Transplantatdaten im Beobachtungszeitraum für alle 32 Spender

4.3 Patienten- und Organüberleben

4.3.1 Patientenüberleben im Gesamtzeitraum

Seit 2003 erhielten insgesamt 45 Patienten am Uniklinikum Regensburg eine simultane Niere-Pankreas- bzw. singuläre Pankreastransplantation. Vier der 45 beobachteten Patienten verstarben, woraus sich eine kumulative Überlebensquote von 91,1 % ergibt. Für die 1-bzw- 5-Jahresüberlebensrate (JÜR) berechnen sich Werte von 95 % bzw. 81 %.

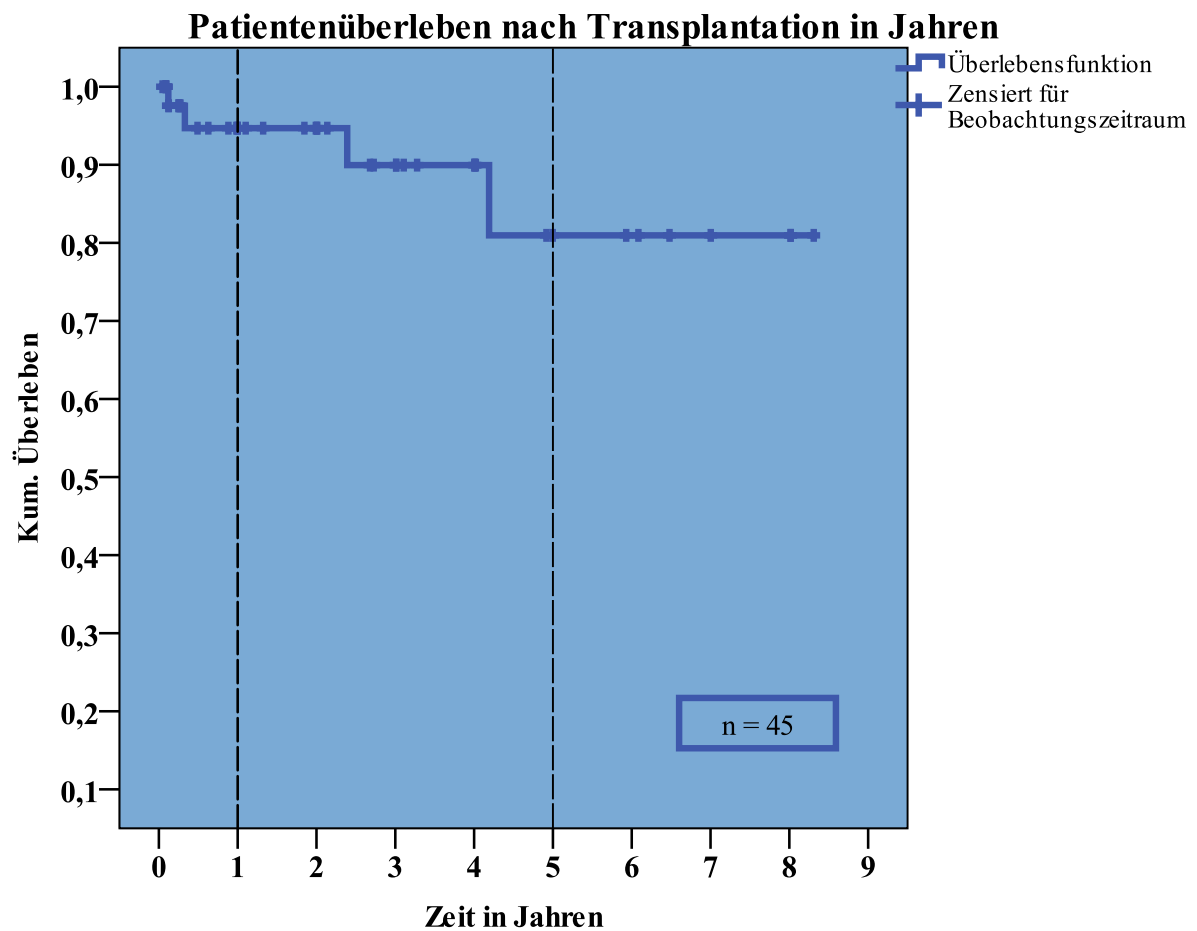


Abb. 1: Kumulatives Patientenüberleben nach Transplantation für alle Patienten

4.3.2 Pankreastransplantatüberlebensrate im Gesamtzeitraum

10 Patienten erlitten in der Beobachtungszeit von 2003 bis 2011 ein Pankreastransplantatversagen, was einer kumulativen Transplantatüberlebensrate von 77,8 % entspricht. Zudem ergeben sich daraus eine 1-JÜR von 80 % bzw. eine 5-JÜR von 69 %.

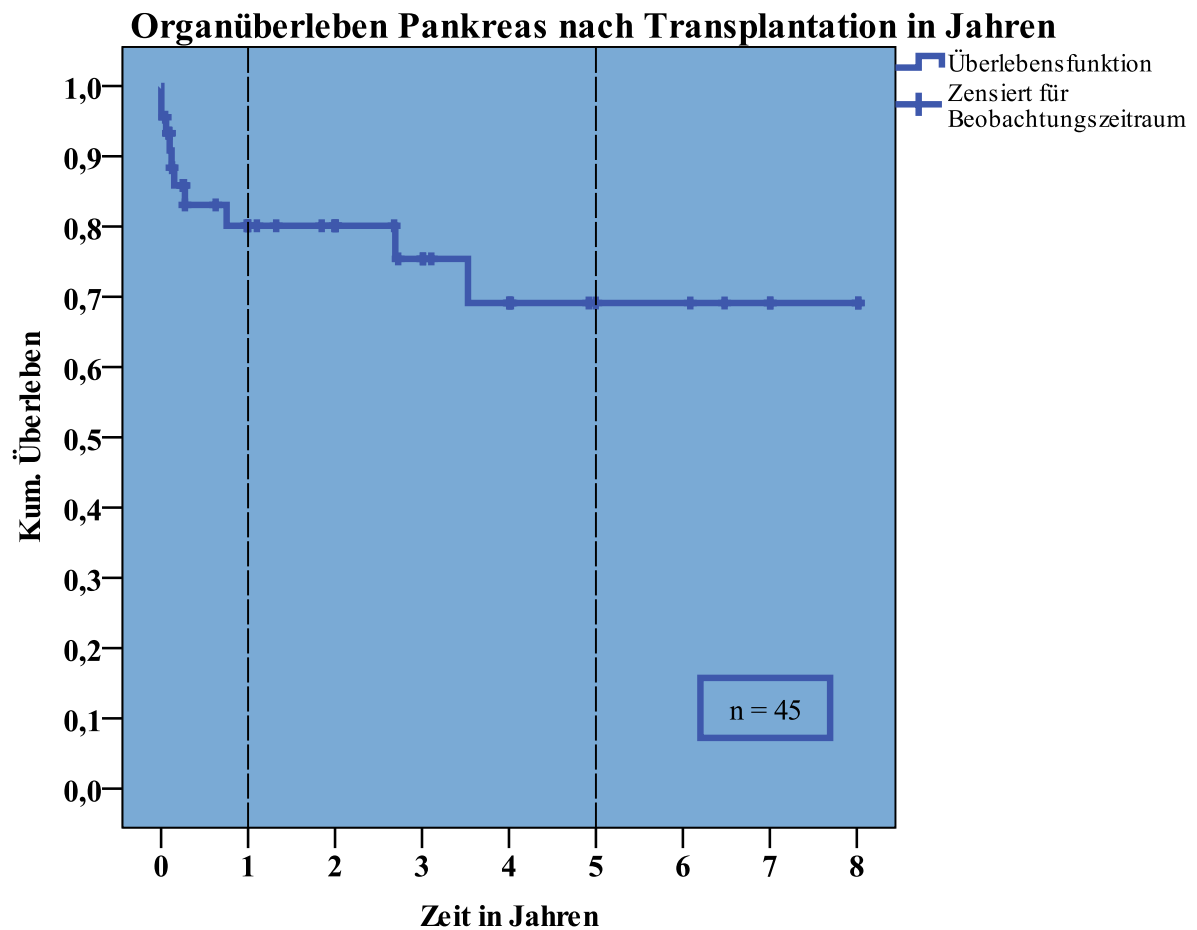


Abb. 2: Kumulatives Organüberleben Pankreas nach Transplantation für alle Patienten

4.3.3 Nierentransplantatüberlebensrate im Gesamtzeitraum

43 Patienten erhielten im Zeitraum von 2003 bis 2011 eine simultane Niere-Pankreastransplantation, wovon sieben Patienten ihre Nierentransplantatfunktion verloren. Dies ergibt eine kumulative Transplantatüberlebensrate von 86 %. Ein funktionierendes Nierentransplantat hatten nach einem Jahr noch 92 % der Patienten, nach fünf Jahren 84 %.

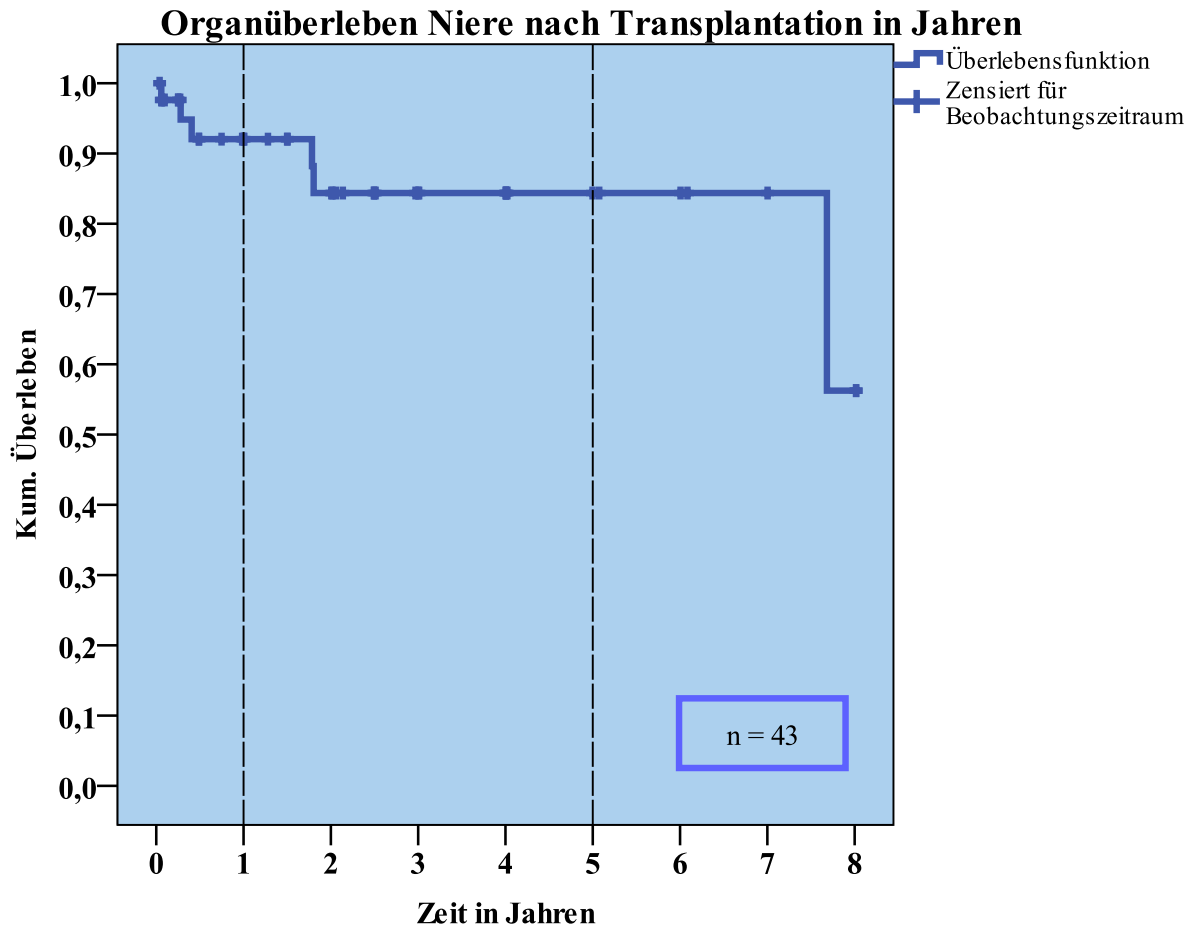


Abb. 3: Kumulatives Organüberleben Niere nach Transplantation für alle Patienten

4.3.4 Patientenüberleben seit 2009

Aufgrund optimierter Operationstechniken und Medikamente verstarb seit 2009 bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes im Dezember 2011 kein Patient mehr, was einer kumulativen Patientenüberlebensquote sowie 1-Jahresüberlebensrate von 100 % entspricht.

4.3.5 Pankreastransplantatüberlebensrate seit 2009

Von den 20 ab 2009 transplantierten Patienten erlitten vier Patienten ein Pankreastransplantatversagen. Daraus errechnen sich eine kumulative Pankreastransplantatüberlebensrate von 80 % sowie eine 1-Jahresüberlebensrate von 70 %.

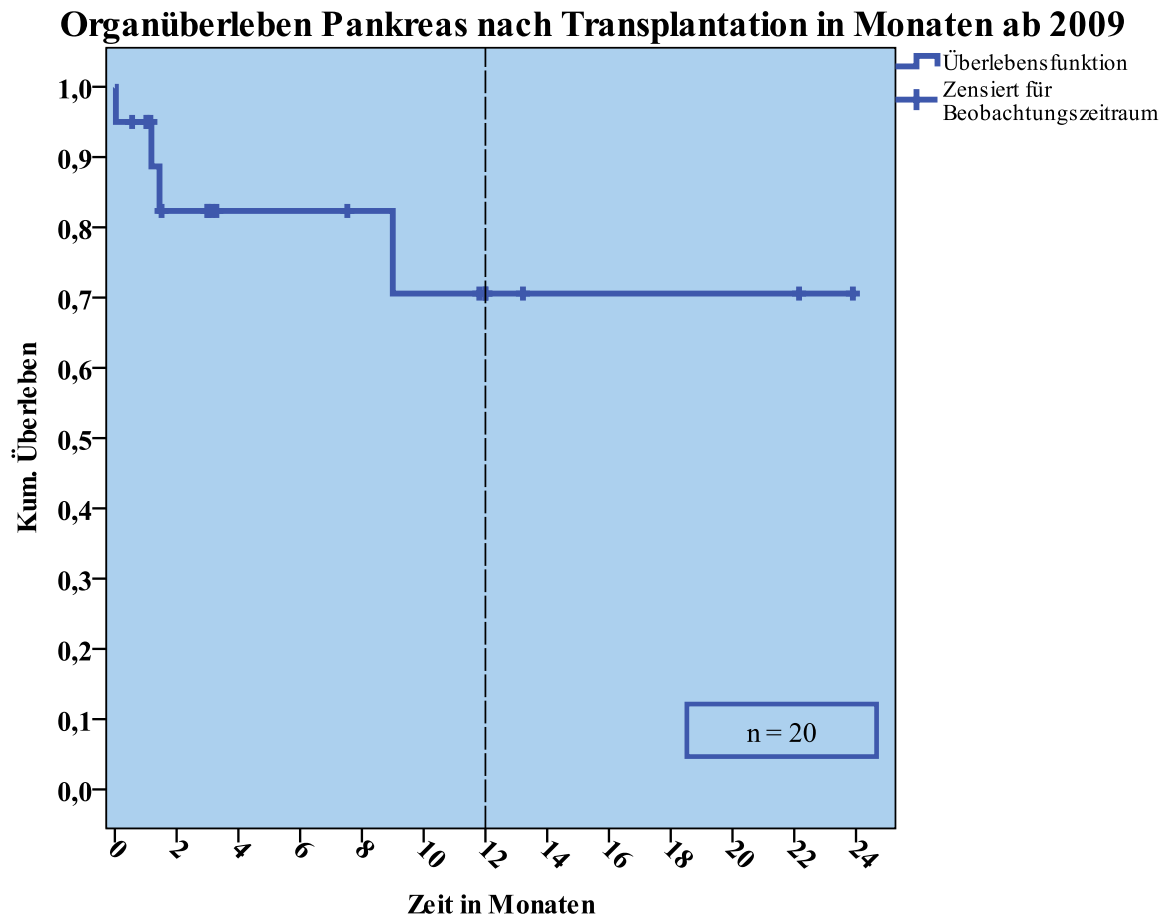


Abb. 4: Kumulatives Organüberleben Pankreas nach Transplantation ab 2009

4.3.6 Nierentransplantatüberlebensrate seit 2009

Ein Patient von 20 erlitt seit 2009 ein Nierentransplantatversagen. Dies entspricht einer kumulativen Nierentransplantatüberlebensrate von 95 %. Die 1-Jahresüberlebensrate beträgt 92 %.

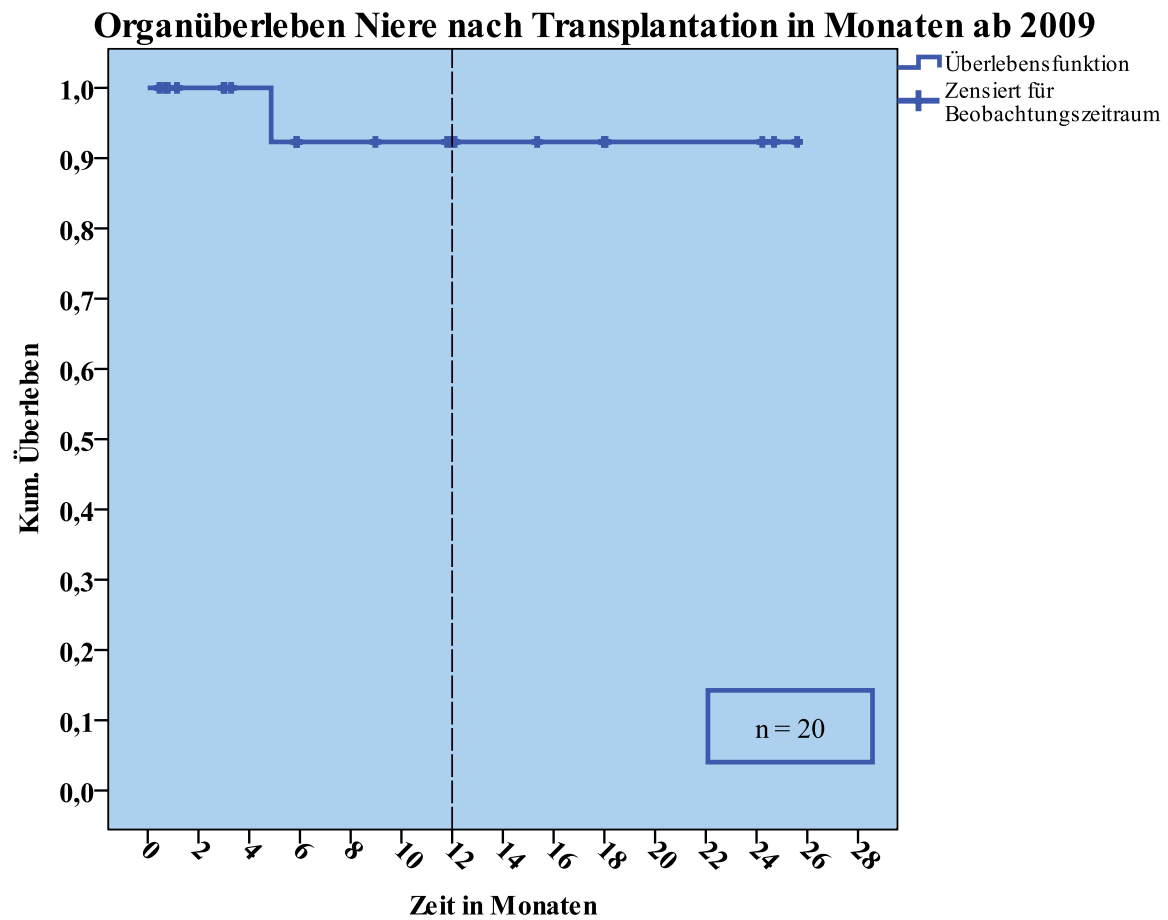


Abb. 5: Kumulatives Organüberleben Niere nach Transplantation ab 2009

4.3.7 Patienten mit Transplantatversagen

Im gesamten Beobachtungszeitraum erlitten bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes 10 der 45 Patienten ein Pankreastransplantatversagen und sieben Patienten ein Nierentransplantatversagen. Alle Patienten wurden von den Stoffwechsellanalysen ausgeschlossen. Tabelle 5 zeigt eine Übersicht der Patienten mit Transplantatversagen:

Patient	Tx-Datum	Nieren-Tx-Versagen	Explantation Niere	Pankreas-Tx-Versagen	Explantation Pankreas	Insulin	Dialyse	Verstorben
Pat. 1 (m)	16.02.2003	29.05.2003	Ja	27.05.2003	Ja	Ja	Ja	16.06.2003 MOV/Sepsis
Pat. 2 (m)	01.06.2003	03.02.2011	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	
Pat. 3 (m)	20.11.2003	11.12.2003	Ja	11.12.2003	Ja	Ja	Ja	01.01.2004 Sepsis
Pat. 4 (m)	20.03.2004	Nein	Nein	14.05.2004	Ja	Ja	Nein	
Pat. 5 (m)	21.04.2005	Nein	Nein	30.10.2008	Ja	Ja	Nein	30.06.2009
Pat. 6 (w)	17.05.2005	27.02.2007	Ja	18.05.2005	Ja	Ja	Ja	07.10.2007 Plötzl. Herztod
Pat. 7 (w)	02.10.2007	21.07.2009	Ja	11.06.2010	Nein	Ja	Ja	
Pat. 8 (w)	15.03.2009	Nein	Nein	15.12.2009	Nein	Ja	Nein	
Pat. 9 (m)	14.04.2010	Nein	Nein	28.05.2010	Ja	Ja	Nein	
Pat. 10 (m)	10.06.2010	05.11.2010	Ja	16.07.2010	Ja	Ja	Ja	
Pat. 11 (m)	29.01.2011	Nein	Nein	30.01.2011	Ja	Ja	Nein	

Tabelle 5: Übersicht der Patienten mit Transplantatversagen

4.3.8 Retransplantierte Patienten mit wiederholtem Transplantatversagen

Die Patientin 6 erhielt eine singuläre Pankreasretransplantation. Die erste simultane Niere-Pankreastransplantation war am 08.03.2000 erfolgt. Am 25.03.2000 kam es zu einem Pankreastransplantatversagen mit folgender Explantation. Die Pankreasretransplantation erhielt die Patientin am 17.05.2005. Am 28.02.2007 musste aufgrund einer Transplantat-Glomerulopathie die Transplantatniere entfernt werden. Zudem erfolgte am 22.05.2005 eine Teilresektion des Pankreas. Am 07.10.2007 verstarb die Patientin infolge eines plötzlichen Herztodes.

Die Patientin 8 unterzog sich ebenfalls einer singulären Pankreasretransplantation am 24.03.2009 nach Pankreastransplantatversagen mit Explantation im Juli 2008 bei vorausgegangener simultaner Niere-Pankreastransplantation am 21.04.2005. Vor der Retransplantation konnte ein Kreatinin-Wert von 1,76 mg/dl gemessen werden, der sich danach leicht auf 2,29 mg/dl verschlechterte und im Verlauf auf diesem Niveau konstant blieb. Im Verlauf kam es zu einem erneuten Pankreastransplantatversagen mit Insulinpflichtigkeit ab dem 15.12.2009.

4.4 Diabetische Verlaufsp Parameter vor und nach Transplantation

Zur Beurteilung des Glucose-Metabolismus wurden im Verlauf C-Peptid, Insulin und Glucose jeweils basal und 60 bzw. 120 Minuten nach einem Oralen Glucosetoleranztest (OGTT) bestimmt. Zur Einschätzung der Langzeitstoffwechseleinstellung wurde zudem der HbA1c beobachtet. Die Beschreibung des Kohlenhydratstoffwechsels erfolgt für alle 32 Patienten mit bis zu acht Jahren Nachlauf für die Parameter C-Peptid, Insulin und Glucose basal sowie zusätzlich für den OGTT bei den Patienten ab 2009.

4.4.1 C-Peptid basal, nach 60 Minuten und 120 Minuten

Alle Patienten:

Das basale C-Peptid lag präoperativ bei allen Patienten unterhalb der Norm (0,05 – 0,12 µg/l) als Folge der endokrinen Pankreasinsuffizienz. Bei 26 Patienten ergab sich 14 Tage postoperativ ein signifikanter Anstieg des Median auf 3,5 µg/l (2,6 – 5,7 µg/l, $p < 0,018$) als Zeichen der wiederhergestellten endokrinen Sekretion. Dieser Wert stieg im OGTT bei 17 Patienten nach 60 Minuten auf 6,7 ng/ml (4,8 - 10,1 ng/ml) bzw. nach 120 Minuten auf 7,6 ng/ml (5,4 – 12,8 ng/ml) an. In der nächsten Verlaufskontrolle in der 12. Woche nach der Transplantation konnte bei 21 Patienten ein Median für das basale C-Peptid von 2,1 µg/l (1,4 – 2,6 µg/l, $p < 0,018$) gefunden werden, der im anschließendem OGTT bei 15 Patienten nach 60 Minuten einen Anstieg auf 4,3 ng/ml (3,4 – 7,5 ng/ml), nach 120 Minuten auf 6,4 ng/ml (3,9 – 7,8 ng/ml) zeigte. Bei 16 Patienten konnte im ersten Jahr nach der Transplantation bei einem Median von 1,8 µg/l (1,2 – 2,3 µg/l) für das basale C-Peptid weiterhin eine β -Zellfunktion beobachtet werden. 13 Patienten erhielten zudem einen OGTT. Nach 60 Minuten wurde dort ein Median von 4,2 ng/ml (3,7 – 7,4 ng/ml) gemessen. Weitere 60 Minuten später fiel dieser auf 3,6 ng/ml (3,1 – 4,8 ng/ml).

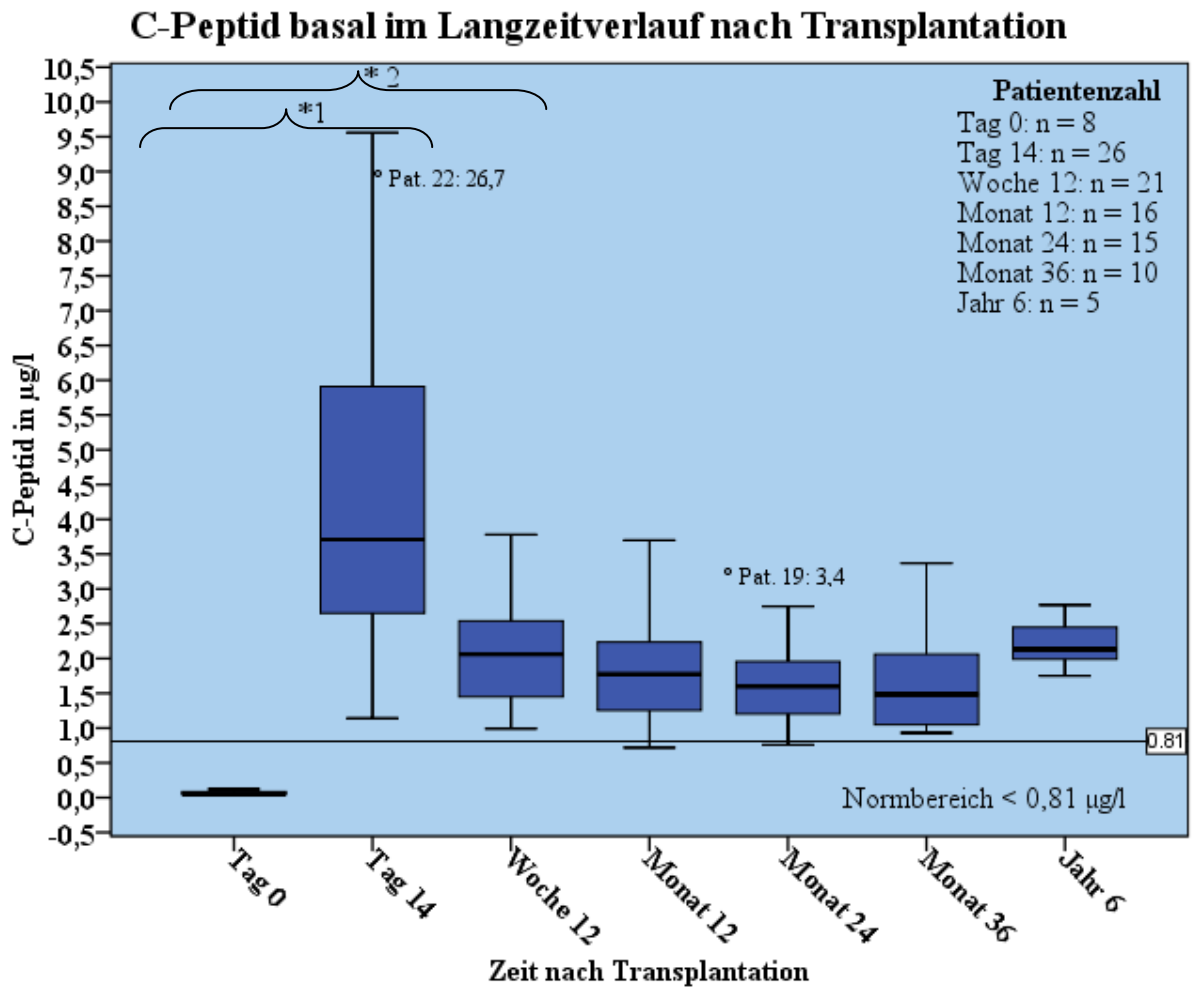


Abb. 6: C-Peptid vor und nach Transplantation für alle Patienten

Wie man der Abbildung 6 entnehmen kann, hielt sich der Median des basalen C-Peptids bei den Patienten, die maximal bis Jahr 6 beobachtet wurden, konstant über 1 µg/l. Nur dreimal im gesamten Beobachtungszeitraum wurde der Normbereich knapp unterschritten. In der 60- und 120-Minuten-Messung konnte in den Folgejahren weiter ein gutes Ansprechen verzeichnet werden.

Patienten ab 2009:

Es erfolgt nun noch einmal eine Darstellung für die 20 Patienten, die ab 2009 transplantiert wurden. 16 Patienten besaßen bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes ein funktionierendes Pankreastransplantat. Vor der Transplantation fand bei Ausgangswerten des C-Peptids zwischen 0,05 und 0,12 µg/l fast keine Sekretion mehr statt. Sieben bzw. 14 Tage nach der Transplantation ergab sich bei 14 bzw. 16 Patienten ein signifikanter Anstieg des Median auf 3,5 µg/l (2,8 – 6,9 µg/l, $p < 0,043$) bzw. 3,9 µg/l (2,4 – 6,2 µg/l, $p < 0,043$). Bei 13 Patienten wurde an Tag 14 auch ein OGTT durchgeführt. Dabei stieg der C-Peptid-Wert nach 60 Minuten bzw. 120 Minuten jeweils signifikant auf einen Median von 6,4 ng/ml (4,2 – 10,1 ng/ml, $p < 0,002$) bzw. auf 7,2 ng/ml (5,0 – 13,7 ng/ml, $p < 0,003$) an.

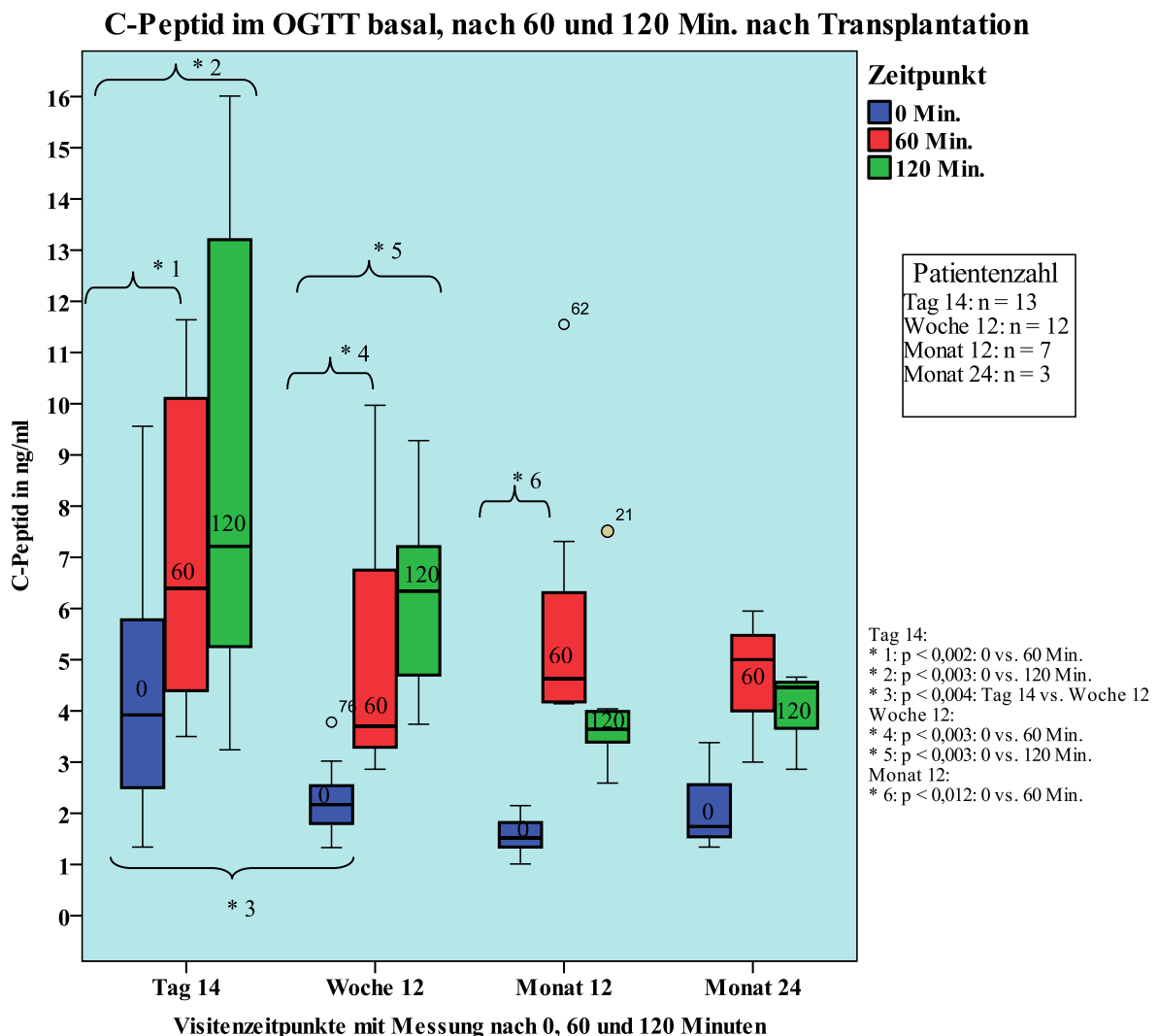


Abb. 7: C-Peptid-Verlauf im OGTT nach Transplantation ab 2009

In der Woche 12 konnte bei 17 Patienten ein signifikanter Abfall des Median im Vergleich zu Tag 14 auf 2,2 µg/l (1,6 – 2,5 µg/l, $p < 0,004$) gemessen werden. Im OGTT fand man bei 12 Patienten nach 60 Minuten einen Median von 3,7 ng/ml (3,3 – 8,0 ng/ml, $p < 0,003$) und nach 120 Minuten eine signifikante Erhöhung des Median auf 6,3 ng/ml (4,3 – 7,3 ng/ml, $p < 0,003$). Bis zum Ende unseres Beobachtungszeitraumes hatten 16 Patienten ein funktionierendes Organ. Alle C-Peptid-Werte lagen zu jeder Zeit im Normbereich, wie Abbildung 7 im Detail zu entnehmen ist.

4.4.2 Insulin basal, nach 60 Minuten und nach 120 Minuten

Alle Patienten:

Der Normbereich für Insulin liegt zwischen 3,0 und 25,0 mU/l. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Transplantation insulinpflichtig und lagen unter jenem Wert. Am 14. Tag nach der Transplantation ergab sich bei 31 Patienten für das Insulin ein Median von 13,6 mU/l (8,2 – 23,2 mU/l), der im OGTT nach 60 Minuten auf 36,0 mU/l (17,9 – 58,7 mU/l) bzw. nach 120 Minuten auf 33,1 mU/l (23,8 – 44,4 mU/l) anstieg. In der Woche 12 fand sich bei 22 Patienten ein Median für das Basalinsulin von 15,9 mU/l (13,1 – 25,7 mU/l) und zeigte im anschließenden OGTT bei 18 Patienten nach 60 Minuten einen Anstieg auf 57,0 mU/l (45,1 – 115,3 mU/l) bzw. nach 120 Minuten auf 73,9 mU/l (44,0 – 90,8 mU/l). Bei 16 Patienten wurde ein Jahr nach Transplantation ein erneuter Kontroll-OGTT durchgeführt. Dort wies das Basalinsulin einen Median von 15,8 mU/l (11,1 – 20,2 mU/l) auf. Der 60-Minuten-Wert im OGTT ergab eine 50. Perzentile von 63,3 mU/l (45,2 – 93,1 mU/l), nach 120 Minuten sank diese wieder auf 33,4 mU/l (20,5 – 52,4 mU/l). Insgesamt wurden einige Patienten bis Jahr 8 nach der Transplantation beobachtet. Der Median des Basalinsulins hielt sich hier mit einer Ausnahme konstant über 10 mU/l mit allen Werten im Normbereich.

Insulin basal im Verlauf nach Transplantation

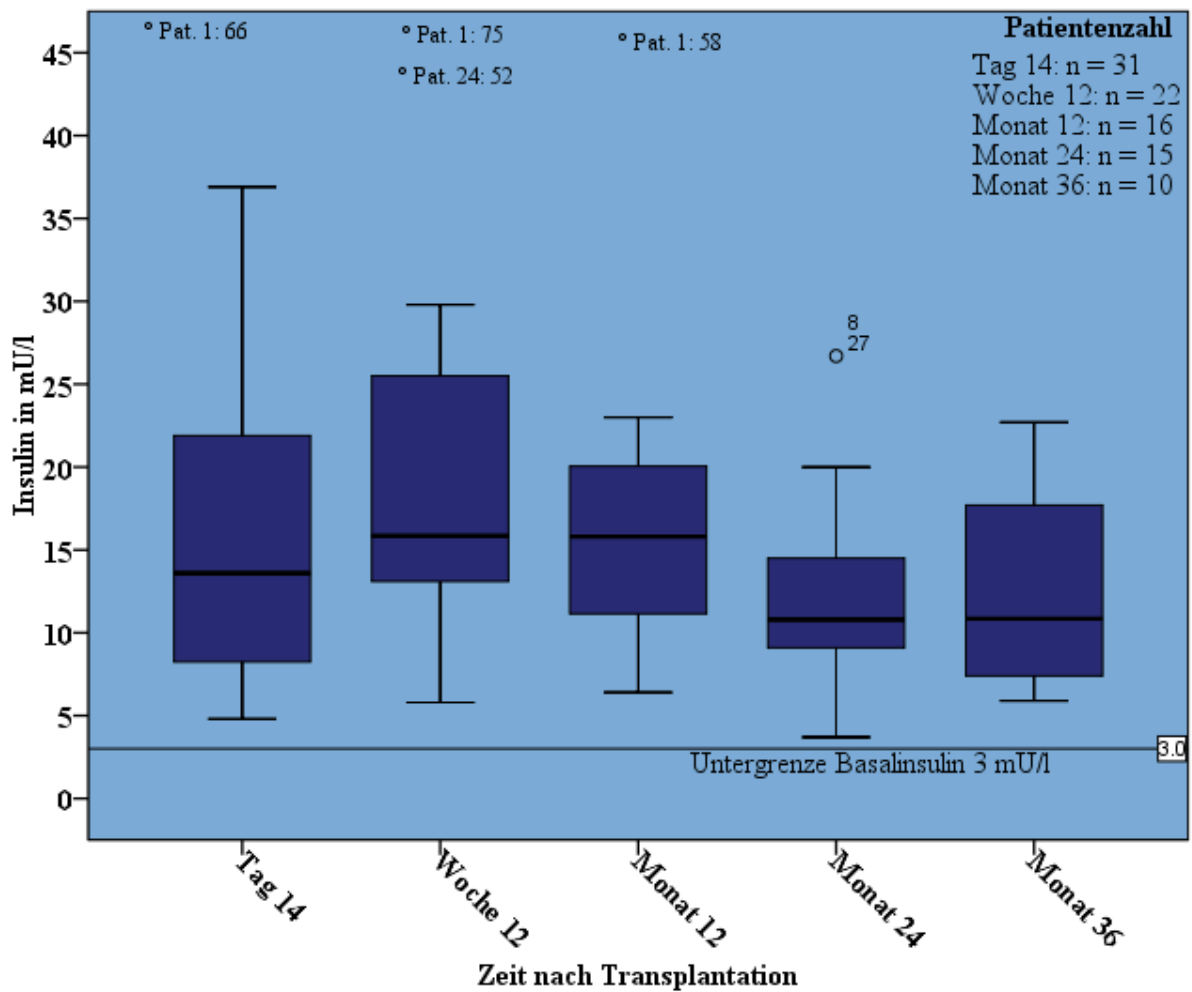


Abb. 8: Insulin im Langzeitverlauf nach Transplantation für alle Patienten

Patienten ab 2009:

Vor der Transplantation waren alle ab 2009 operierten Patienten insulinabhängig. Nach der Transplantation fand sich für alle Patienten zu jeder Zeit ein Basalinsulinspiegel im Normbereich. Zu den Visitenzeitpunkten Tag 14, Woche 12 und Monat 12 zeigte sich jeweils ein signifikanter Anstieg des Insulinspiegels nach 60 und 120 Minuten im OGTT, wie Graphik 9 verdeutlicht. Drei Patienten wurden noch bis Monat 24 beobachtet. Auch hier konnte nach 60 Minuten ein Insulin-Anstieg, nach 120 Minuten wieder eine Abnahme verzeichnet werden.

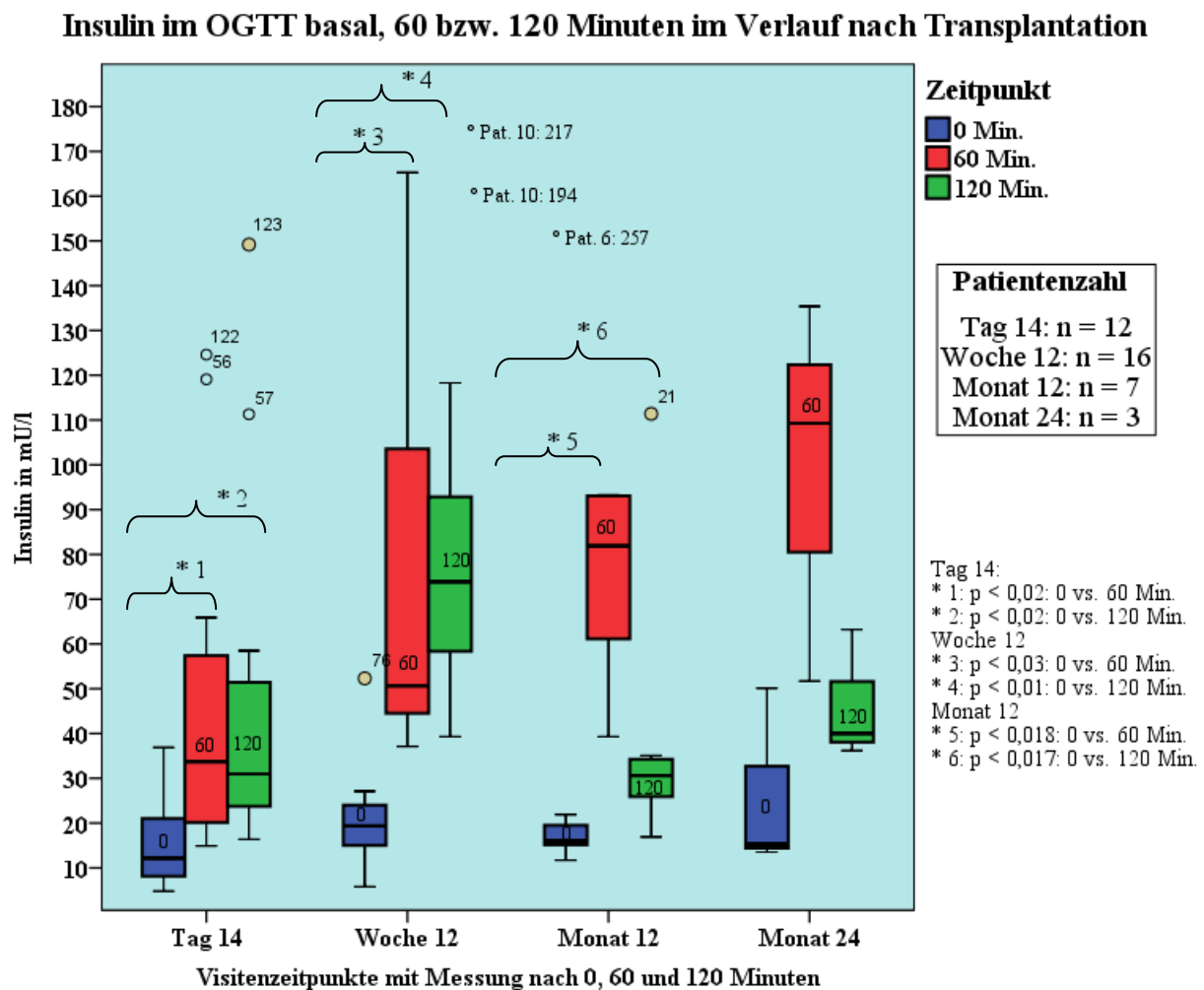


Abb. 9: Insulin im OGTT nach Transplantation ab 2009

4.4.3 Glucose basal, nach 60 Minuten und 120 Minuten

Der angenommene Normbereich für Glucose nach den Diabetes-Diagnose-Kriterien der American-Diabetes-Association (ADA) lautet:

- 1) Nüchtern-Glucose ≥ 126 mg/dl
- 2) Diabetes-Symptome und ein Glucose-Plasma-Spiegel ≥ 200 mg/dl zu einem beliebigen Zeitpunkt
- 3) 2h-Plasma-Glucosewert ≥ 200 mg/dl im OGTT

Diagnose-Kriterien für einen Diabetes nach der Transplantation:

- 1) Erfüllung der ADA-Kriterien
- 2) Behandlung mit Insulin oder oralen Antidiabetika ≥ 30 Tage [55]

Alle Patienten:

Präoperativ lagen 21 von 28 Patienten über dem Normbereich für die Nüchtern-Glucose von ≤ 126 mg/dl (Werteintervall 63 – 550 mg/dl). An Tag 14 ergab sich bei 26 Patienten ein im Vergleich zum Nullwert signifikant gefallener Nüchtern-Glucose-Median von 93 mg/dl (86 – 112 mg/dl, $p < 0,001$). Vier Patienten lagen über dem Normbereich von 126 mg/dl. Im OGTT fand sich nach 60 Minuten ein Anstieg auf 168 mg/dl (125 – 195 mg/dl), nach 120 Minuten ein Abfall auf 142 mg/dl (124 – 191 mg/dl). Der 120-Minuten-Wert sank bei zwei Patienten nicht unter 200 mg/dl und erfüllte somit die Diabetes-Kriterien der ADA. Bei sieben Patienten zeigte sich mit Werten zwischen 140 und 200 mg/dl eine pathologische Glucosetoleranz. In der 12. Woche nach der Transplantation wurde ein Median von 100 mg/dl (85 – 111 mg/dl, $p < 0,001$) basal gemessen, der nach 60 Minuten auf 151 mg/dl (118 – 185 mg/dl) anstieg und nach 120 Minuten auf 123 mg/dl (91 – 156 mg/dl) abfiel. Ein Patient lag über dem Referenzbereich der Nüchtern-Glucose, vier wiesen eine pathologische Glucosetoleranz auf und zwei Patienten eine diabetische Glucosetoleranz. Die Nüchtern-Glucosewerte nach einem Jahr waren bei 23 Patienten bekannt und ergaben einen Median von 94 mg/dl (83 – 103 mg/dl, $p < 0,001$). Nur ein Wert bewegte sich außerhalb des Normbereiches. Im OGTT zeigte sich bei 13 Patienten ein Anstieg der Glucosewerte auf 110 mg/dl (84 – 158 mg/dl) nach 60 Minuten, anschließend nach 120 Minuten ein Abfall auf 89 mg/dl (78 – 123 mg/dl). Zwei Patienten hatten eine pathologische Glucosetoleranz. In den Folgejahren konnten bei allen Patienten akzeptable Nüchtern-Glucosewerte bis maximal 145 mg/dl beobachtet werden. Zu allen folgenden Messzeitpunkten bis Jahr 8 lag maximal jeweils ein Patient pro Visitenzeitpunkt über

dem Normbereich. Ein Anstieg der Glucosewerte nach 60 Minuten sowie ein adäquater Rückgang nach 120 Minuten in den Referenzbereich von ≤ 140 mg/dl waren jeweils nachweisbar. Maximal ein Patient wies pro Messzeitpunkt eine pathologische bzw. diabetische Glucosetoleranz auf. Vergleicht man die basalen Glucosewerte aus Woche 12 mit denen zu den späteren Jahresuntersuchungen, lässt sich kein signifikanter Anstieg über die Jahre feststellen.

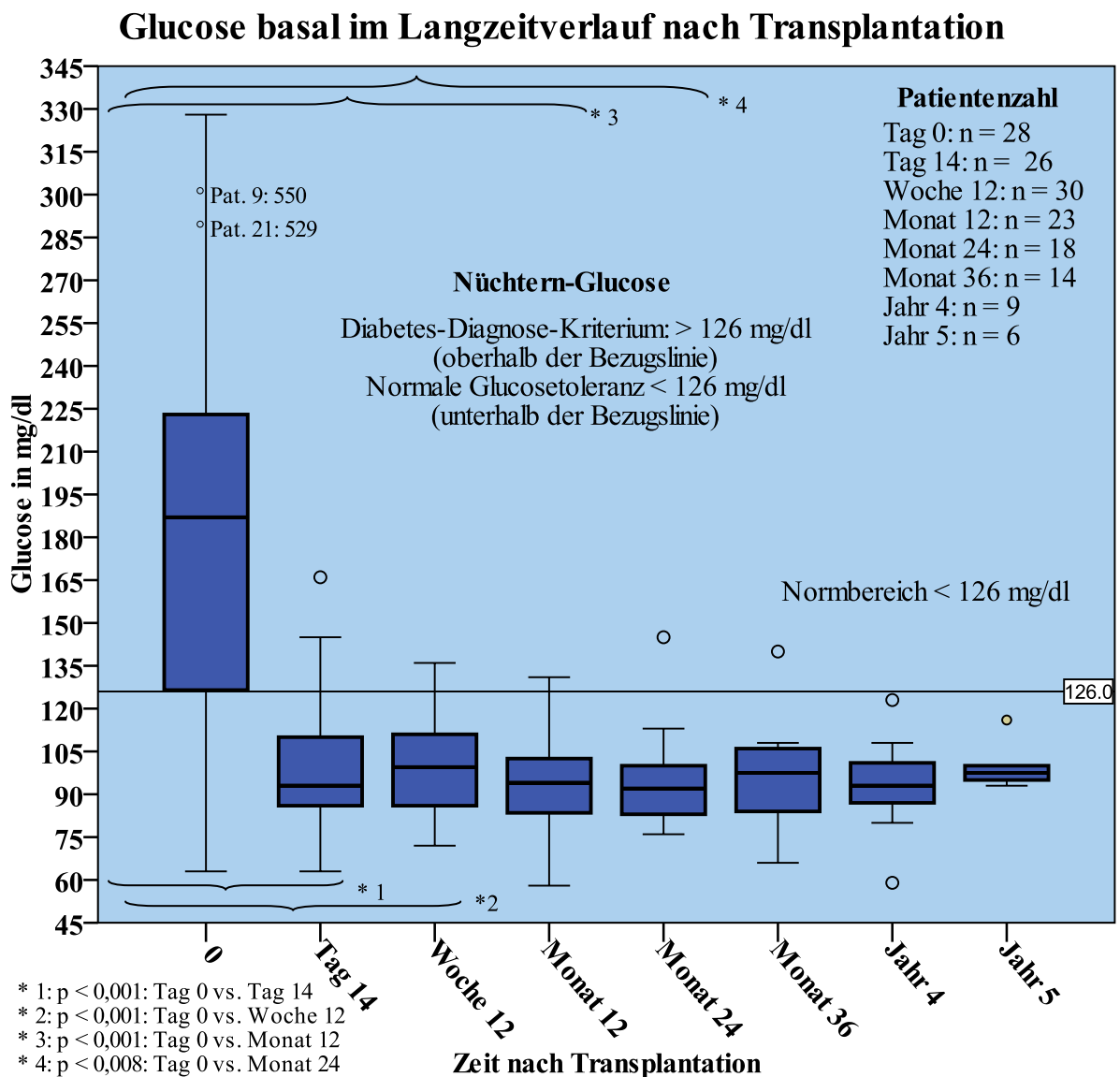


Abb. 10: Glucose basal nach Transplantation für alle Patienten

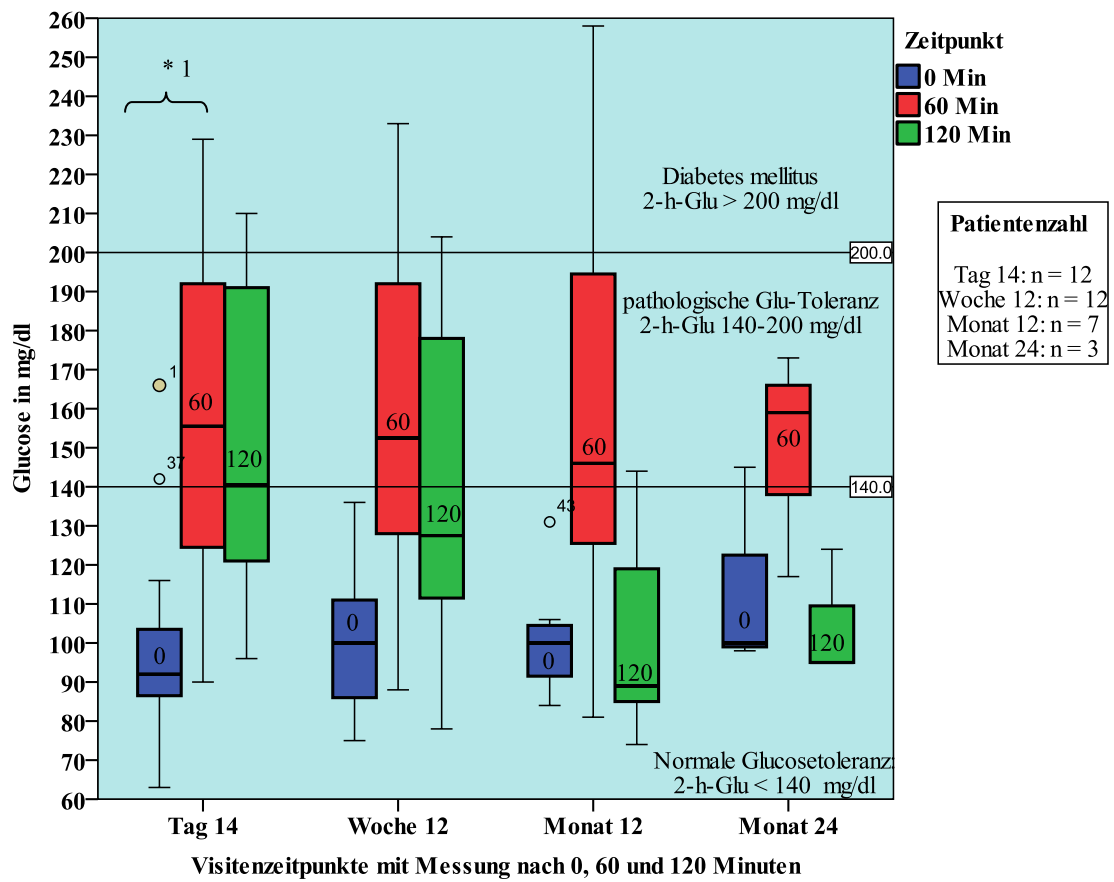
Erst ab Juli 2007 erhielten die Patienten eine nach sieben Tagen steroidfreie Standardimmunsuppression. Zuvor wurden Kortikosteroide über einen längeren Zeitraum gegeben. Vergleicht man die Glucosewerte dieser beiden Gruppen zu dem Zeitpunkt Monat 12, ergibt sich mit einem Median von 87 mg/dl (80 - 101 mg/dl) für die steroidfreie Gruppe bzw. einem Median von 100 mg/dl (94 – 112 mg/dl) für die Steroid-Gruppe ein leicht höherer Wert für die Steroid-Gruppe, jedoch kein signifikanter Unterschied ($p < 0,123$).

Patienten ab 2009:

Bei den Patienten ab 2009 waren die basalen Glucosewerte präoperativ bei 13 der 16 Patienten erhöht und bewegten sich zwischen 88 und 529 mg/dl (Median 196 mg/dl). An Tag 14 fand man bei 16 Patienten einen im Vergleich zum Ausgangswert signifikant gefallenem Median von 92 mg/dl (86 – 107 mg/dl, $p < 0,001$), der nach 60 Minuten signifikant auf 156 mg/dl (124 – 194 mg/dl, $p < 0,002$) stieg und nach 120 Minuten auf 141 mg/dl (118 – 189 mg/dl) fiel. Zwei Patienten hatten erhöhte Nüchtern-Glucosewerte, sechs eine pathologische Glucosetoleranz. In Woche 12 wurde bei 16 Patienten ein Median für die basale Glucose von 96 mg/dl (83 – 111 mg/dl) errechnet. Nach 60 Minuten ergab sich bei 12 Patienten ein Anstieg des Median auf 153 mg/dl (125 – 197 mg/dl) bzw. wieder ein Absinken auf 128 mg/dl (109 – 186 mg/dl) nach 120 Minuten. Bei zwei Patienten fand sich kein adäquater Blutzuckerabfall nach zwei Stunden unter 200 mg/dl, bei drei Patienten eine pathologische Glucosetoleranz mit Werten zwischen 140 und 200 mg/dl.

16 Patienten zeigten bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes eine Pankreasfunktion. Nur ein Patient lag pro Visitenzeitpunkt basal über dem Normbereich bzw. wies nach 120 Minuten eine diabetische Glucosetoleranz auf. Bei allen anderen Patienten war ein adäquater Abfall < 200 mg/dl zu beobachten, wie Abbildung 11 veranschaulicht.

Glucose im OGTT basal, 60 bzw. 120 Min. im Verlauf nach Transplantation

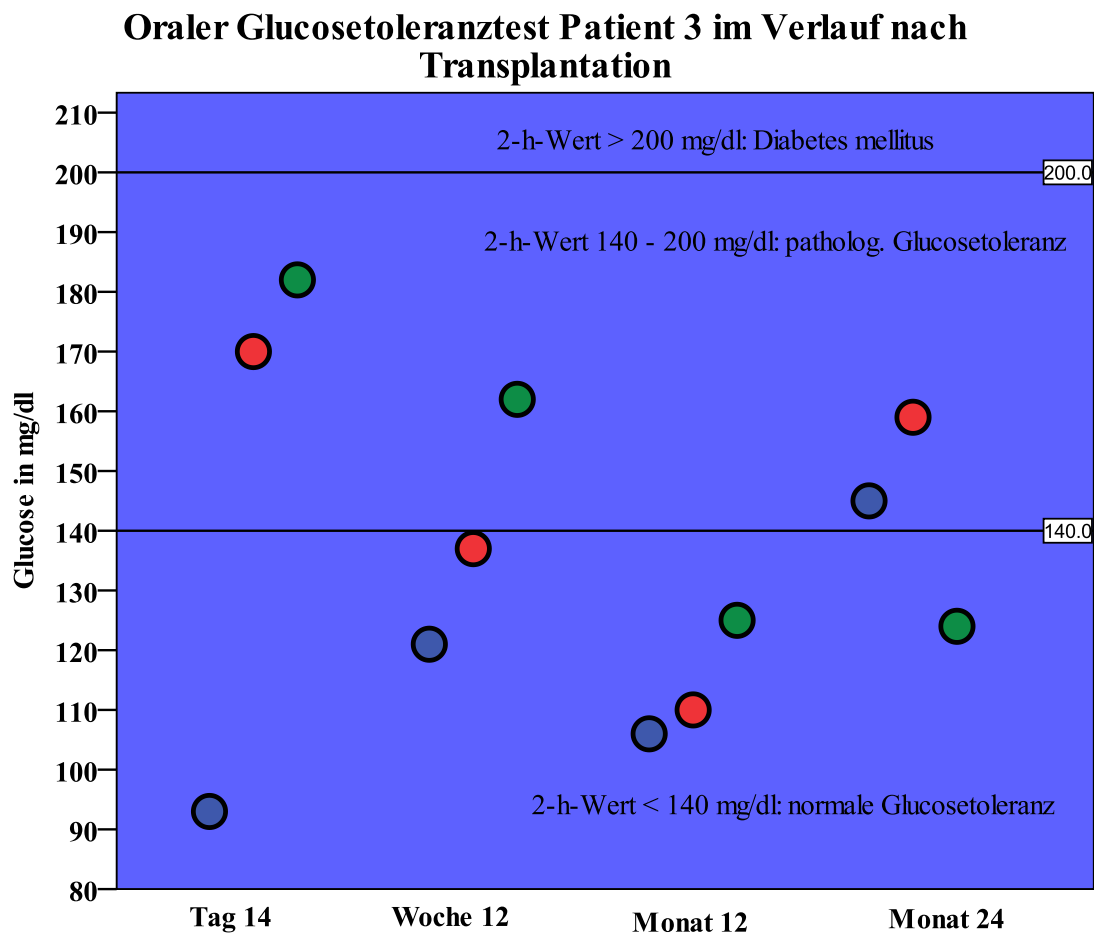


* 1: p < 0,002: 0 vs. 60 Min. an Tag 14

Abb. 11: Glucose im OGTT nach Transplantation ab 2009

Beispiel Oraler Glucosetoleranztest eines Patienten:

Noch einmal extra aufgeführt ist der Orale Glucosetoleranztest von Patient 3 zu den Zeitpunkten Tag 14, Woche 12, Monat 12 und Monat 24. Mit Ausnahme von Monat 24 fanden sich zu jedem Visitenzeitpunkt gute Nüchtern-Glucosewerte. An Tag 14 und in der Woche 12 fiel der 2h-Glucosewert in den Bereich der pathologischen Glucosetoleranz. Ab Monat 12 zeigt sich ein adäquater Abfall < 140 mg/dl.



Blau: 0-Minuten-Wert; Rot: 60-Minuten-Wert; Grün: 120-Minuten-Wert.

Abb. 12. Glucose im OGTT von Patient 3 im Verlauf nach Transplantation

4.4.4 HbA1c

Alle Patienten:

Der HbA1c, das Maß für die Güte der Einstellung des Langzeit-Glucose-Metabolismus, war präoperativ bei 13 von 32 Patienten bekannt. Der Median lag mit 7,7 % (6,8 – 9,0 %) deutlich über dem Normbereich von $\leq 6,5$ %. Postoperativ sank der HbA1c kontinuierlich. An Tag 14 ließ sich ein signifikanter Abfall auf 6,5 % (6,3 – 7,6 %, $p < 0,009$) feststellen. Ein weiteres signifikantes Absinken zeigte sich im Verlauf in der Woche 12 mit einem Median von 5,3 % (4,9 – 5,8 %, $p < 0,05$) mit allen Werten unter 7 %. In Monat 12 war bei den 23 Patienten weiterhin ein signifikanter Abfall des Median auf 5,7 % (5,4 – 6,1 %, $p < 0,028$) zu verzeichnen. Alle Werte lagen unter 6,5 %.

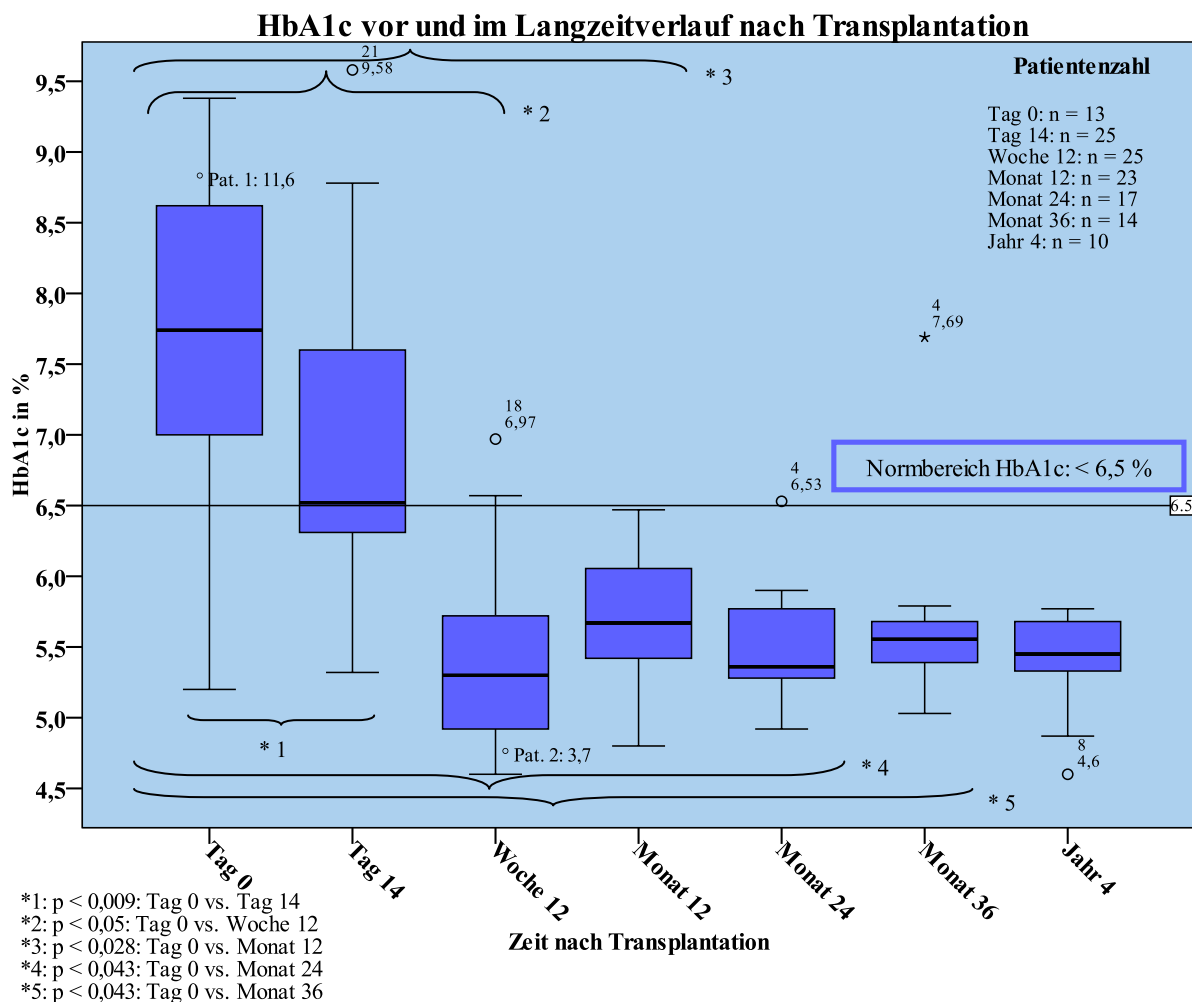


Abb. 13: HbA1c vor und im Langzeitverlauf nach Transplantation für alle Patienten

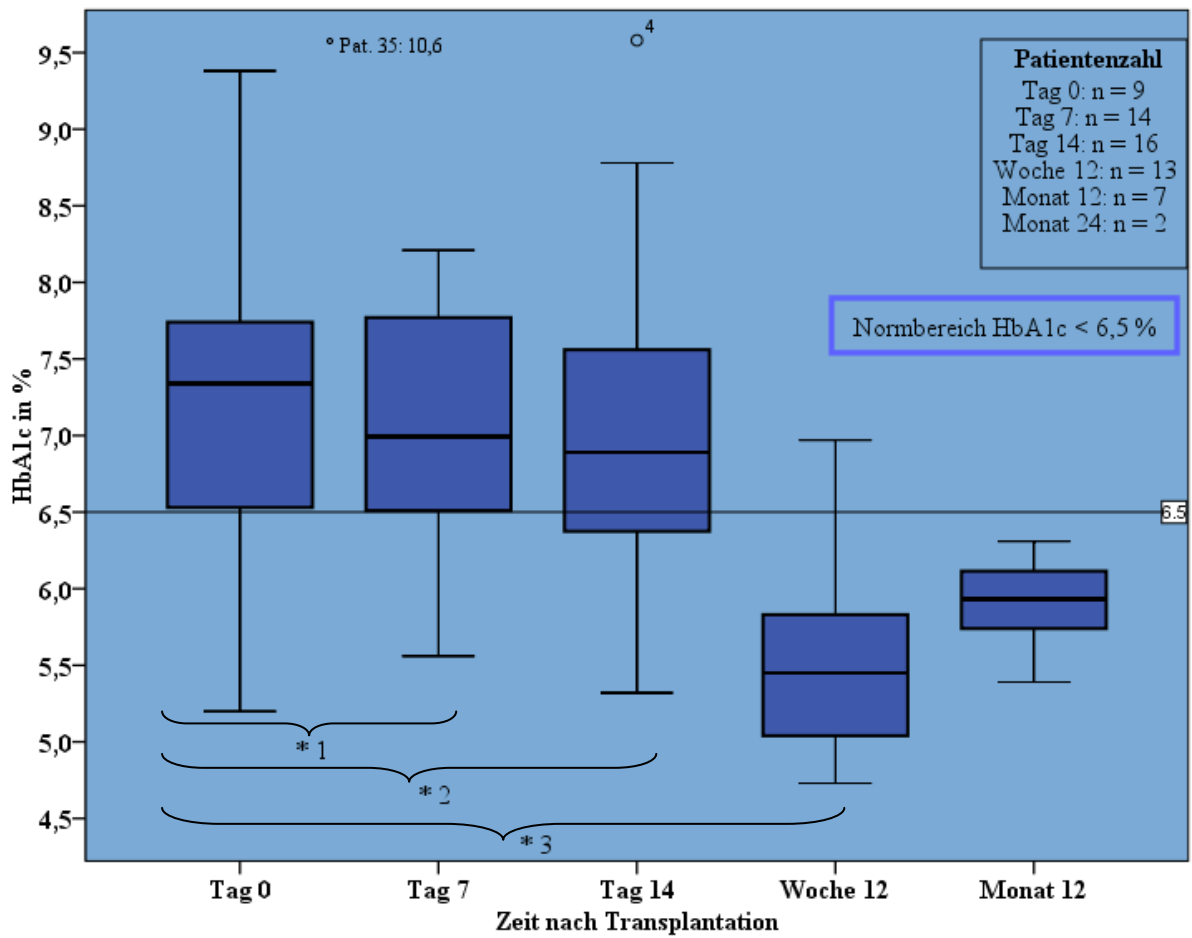
Ab Jahr zwei nach der Transplantation konnte der HbA1c bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes in Jahr 8 konstant niedrig unter 6,5 % gehalten werden, wie Abbildung 13 zeigt. Einzig Patientin 4 mit neu entwickeltem Diabetes mellitus Typ 2 überschritt diesen (HbA1c 7,7 %).

Im Vergleich der neun Patienten mit Kortikosteroidtherapie über einen längeren Zeitraum mit den 23 Patienten unter Kortikosteroidtherapie nur in den ersten sieben Tagen ergibt sich zum Zeitpunkt Monat 12 mit einem Median von 5,7 % (5,4 – 6,1 %, n = 9) bzw. 5,6 % (5,4 – 6,1 %, n = 12) kein signifikanter Unterschied ($p < 0,767$) für den HbA1c.

Patienten ab 2009:

Die ab 2009 transplantierten Patienten zeigten präoperativ eine schlechte Stoffwechseleinstellung mit einem Median für den HbA1c von 7,5 % (6,5 – 8,1 %). Mit Ausnahme eines Patienten lagen alle über einem Wert von 6,5 %. Ein signifikantes Absinken des HbA1c sah man bereits an den Tagen 7 und 14 mit einem Median von 6,8 % (6,4 – 7,9 %, $p < 0,043$) bzw. 6,9 % (6,3 – 7,6 %, $p < 0,025$). In der Woche 12 sank dieser weiter signifikant auf 5,5 % (5,1 – 5,8 %, $p < 0,012$). Die HbA1c-Werte hielten sich bei allen Patienten mit funktionierendem Organ bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes konstant niedrig $< 6,5$ %, bei den meisten sogar unter der 6 % - Marke, wie Abbildung 14 veranschaulicht. Bei den vier Patienten mit Transplantatversagen stiegen die HbA1c-Werte trotz Insulintherapie wieder stark an (6,9 % bzw. 6,8 % bzw. 7,5 % bzw. 10,1 %).

HbA1c vor und nach Transplantation im Langzeitverlauf ab 2009

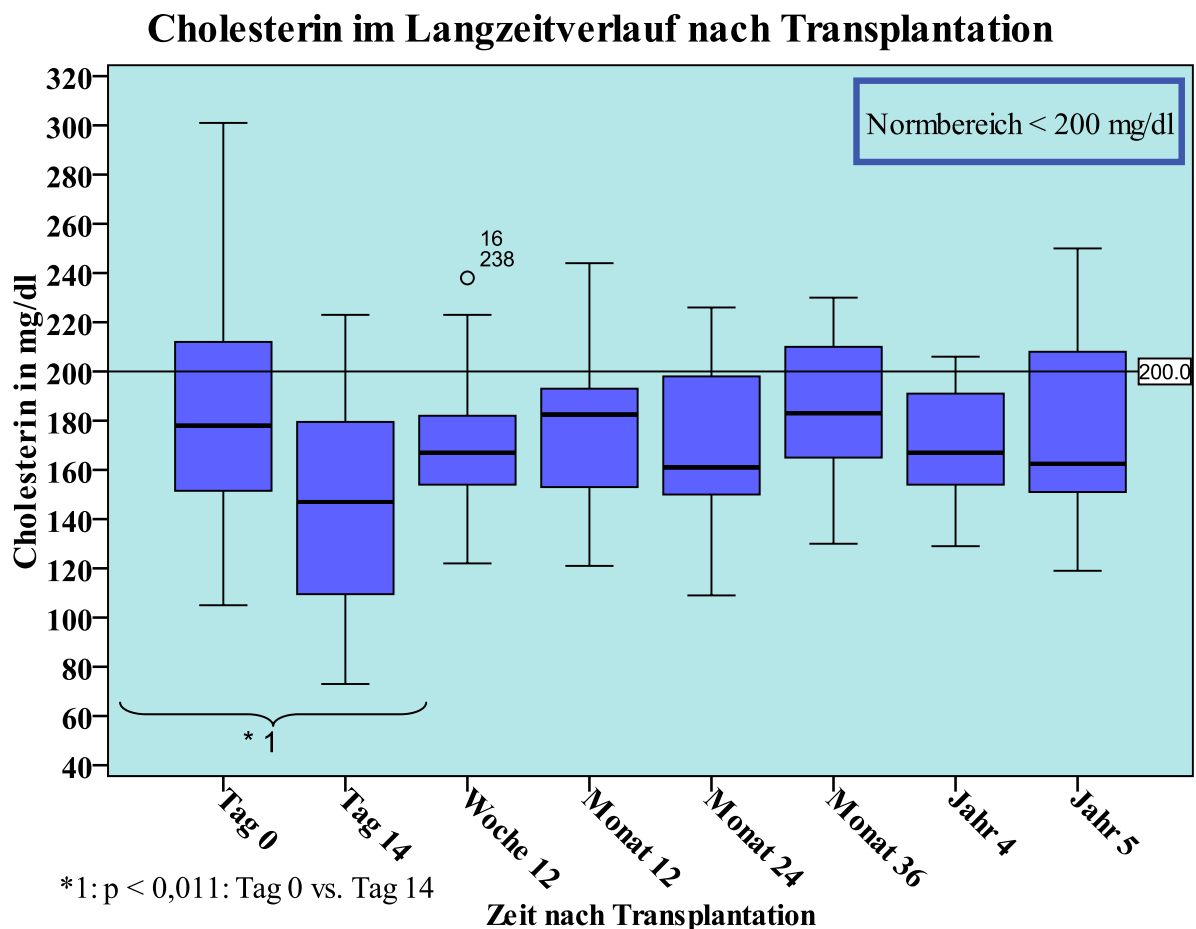


- * 1: $p < 0,043$: Tag 0 vs. Tag 7;
- * 2: $p < 0,025$: Tag 0 vs. Tag 14;
- * 3: $p < 0,012$: Tag 0 vs. Woche 12.

Abb. 14: HbA1c vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009

4.5 Lipidstoffwechsel vor und nach Transplantation

Zur Beurteilung des Lipidstoffwechsels wurden bei den Patienten vor der Transplantation und im Verlauf die Werte für Cholesterin, Triglyzeride, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und ab 2009 VLDL-Cholesterin und Lipoprotein (a) bestimmt. Die Beschreibung des Lipidstoffwechsels erfolgt für alle 32 Patienten zusammen für die Parameter Cholesterin, Triglyzeride, HDL und LDL und anschließend noch einmal gesondert für die Patienten ab 2009.



Tag 0: n = 23; Tag 14: n = 23; Woche 12: n = 21; Monat 12: n = 22;
 Monat 24: n = 19; Monat 36: n = 13; Jahr 4: n = 9; Jahr 5: n = 6.

Abb. 15: Cholesterin vor und im Langzeitverlauf nach Transplantation für alle Patienten

Alle Patienten:

Vor der Transplantation waren die Cholesterinwerte für 23 von 32 Patienten bekannt. Diese lagen im Bereich von 105 bis 301 mg/dl mit einem Median von 178 mg/dl (151 – 212 mg/dl), womit sich sieben Patienten über dem Referenzbereich von < 200 mg/dl bewegten. 14 Tage nach der Transplantation fand man bei 23 Patienten einen signifikanten Abfall des Median auf 147 mg/dl (109 – 182 mg/dl, $p < 0,011$). Ab der Woche 12 wies der Cholesterin-Median bis zum Jahr 5, in dem noch sechs Patienten beobachtet wurden, konstant Werte zwischen 160 bis 180 mg/dl auf, wie Abbildung 15 zeigt. Die Mehrzahl der Patienten zeigte einen verbesserten Cholesterinwert im präoperativen Vergleich, es wurden jedoch auch zu jedem Messzeitpunkt bei einigen Patienten Cholesterinwerte > 200 mg/dl gemessen.

Stellt man für die Cholesterinwerte einen Vergleich der beiden Gruppen mit langfristiger und kurzfristiger Kortikosteroidgabe an, ergibt sich in Monat 12 mit einem Median von 179 mg/dl (150 – 199 mg/dl, $n = 14$) bzw. 183 mg/dl (158 – 229 mg/dl, $n = 8$) zwar ein höherer Wert für die Gruppe mit langfristiger Kortikosteroidgabe, jedoch kein signifikanter Unterschied ($p < 0,674$).

Bei den Triglyzeriden ergab sich bei 22 Patienten ein Startwert von 122 mg/dl (80 – 146 mg/dl) mit einer großen Streuung der Werte von 57 bis 449 mg/dl, wobei sechs Patienten außerhalb des Normbereiches von < 150 mg/dl lagen. Der Triglyzerid-Median stieg an Tag 14 bei 23 Patienten vorübergehend auf 135 mg/dl (108 – 209 mg/dl) an. In Woche 12 und Monat 12 war ein deutlicher Abfall der Triglyzeride auf einen Median von 100 mg/dl (80 - 132 mg/dl) bzw. auf 98 mg/dl (67 – 122 mg/dl) bei den 21 bzw. 22 Patienten zu erkennen. Bis Jahr 6 lag der Median mit einer Ausnahme konstant unter 100 mg/dl. Abbildung 16 zeigt die Verteilung der Einzelwerte.

Im Vergleich der Triglyzerid-Werte zwischen der kortikosteroidfreien Gruppe bzw. der Kortikosteroid-Gruppe ergab sich zum Zeitpunkt Monat 12 ein signifikant höherer Wert für die Kortikosteroid-Gruppe mit einem Median von 120 mg/dl (84 – 249 mg/dl, $n = 8$) im Vergleich zu 84 mg/dl (83 – 111 mg/dl, $n = 14$; $p < 0,025$).

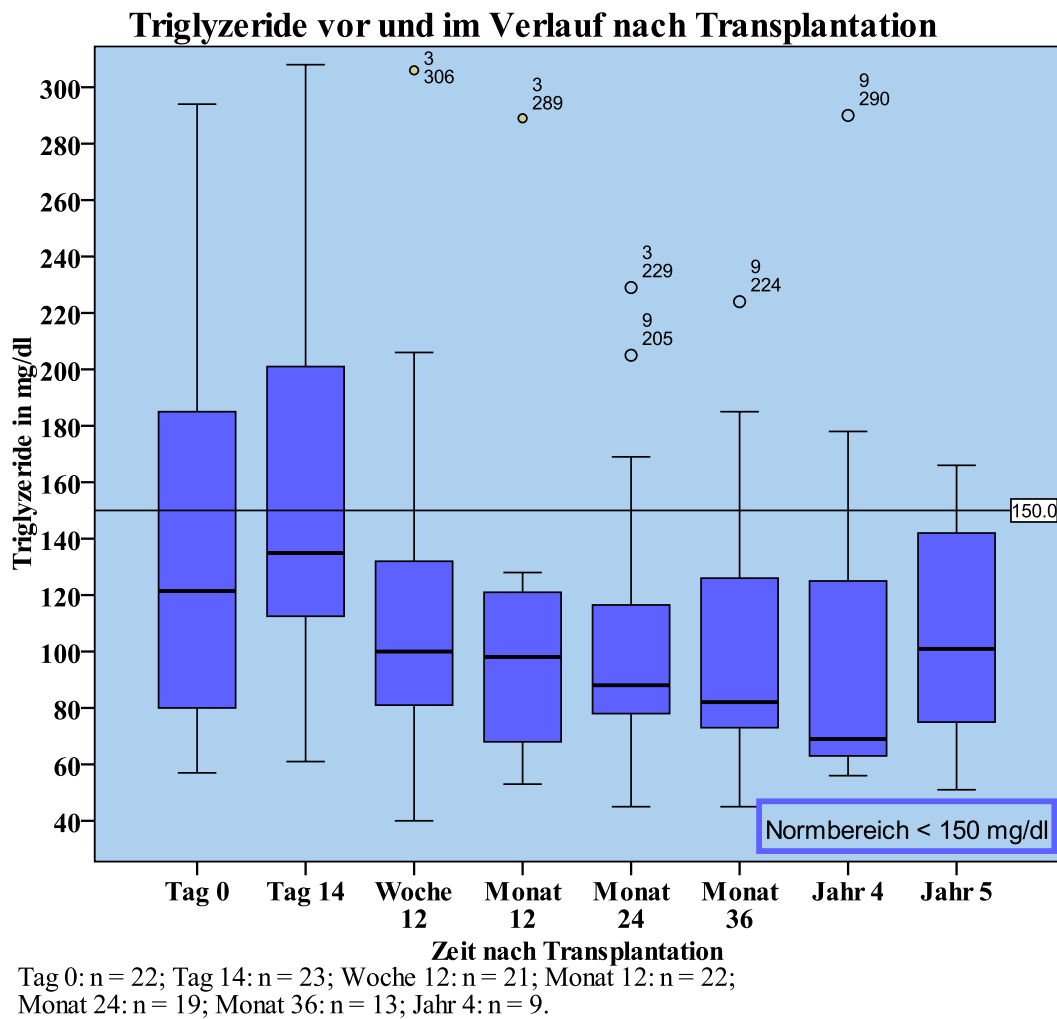
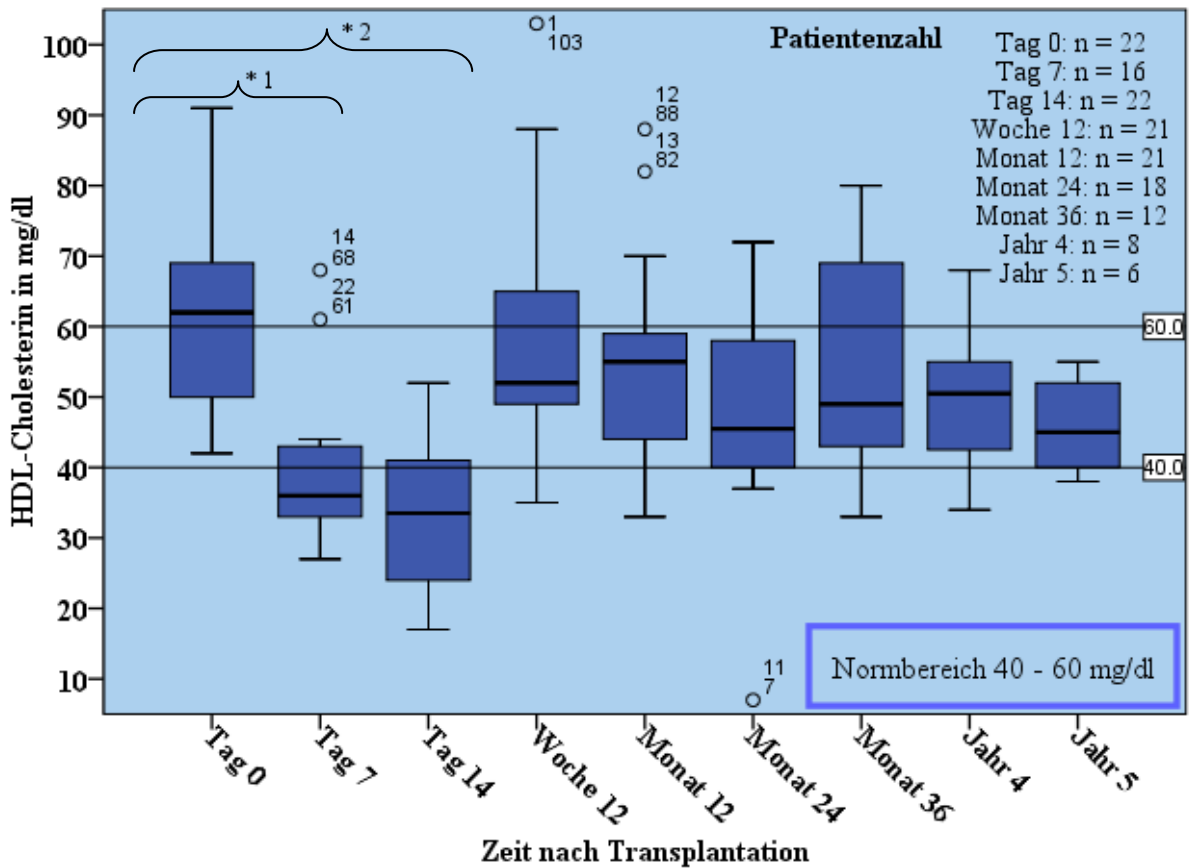


Abb. 16: Triglyzeride vor und im Langzeitverlauf nach Transplantation für alle Patienten

Für das HDL-Cholesterin fand man bei 22 Patienten vor der Transplantation einen Median von 62 mg/dl (50 – 69 mg/dl). Bei den 16 bzw. 22 Patienten an Tag 7 bzw. 14 war ein signifikanter Abfall auf 36 mg/dl (33 – 43 mg/dl, $p < 0,001$) bzw. 34 mg/dl (23 – 42 mg/dl, $p < 0,000$) zu verzeichnen. Bei 21 Patienten sah man in der Woche 12 wieder einen Anstieg des Median auf 52 mg/dl (49 – 67 mg/dl). Auch hier hielt sich der Median bis Jahr 5 konstant fast durchwegs im angegebenen Normbereich von 40-60 mg/dl. In Abbildung 17 zeigt sich die genaue Streuung der Werte.

HDL-Cholesterin vor und im Langzeitverlauf nach Transplantation

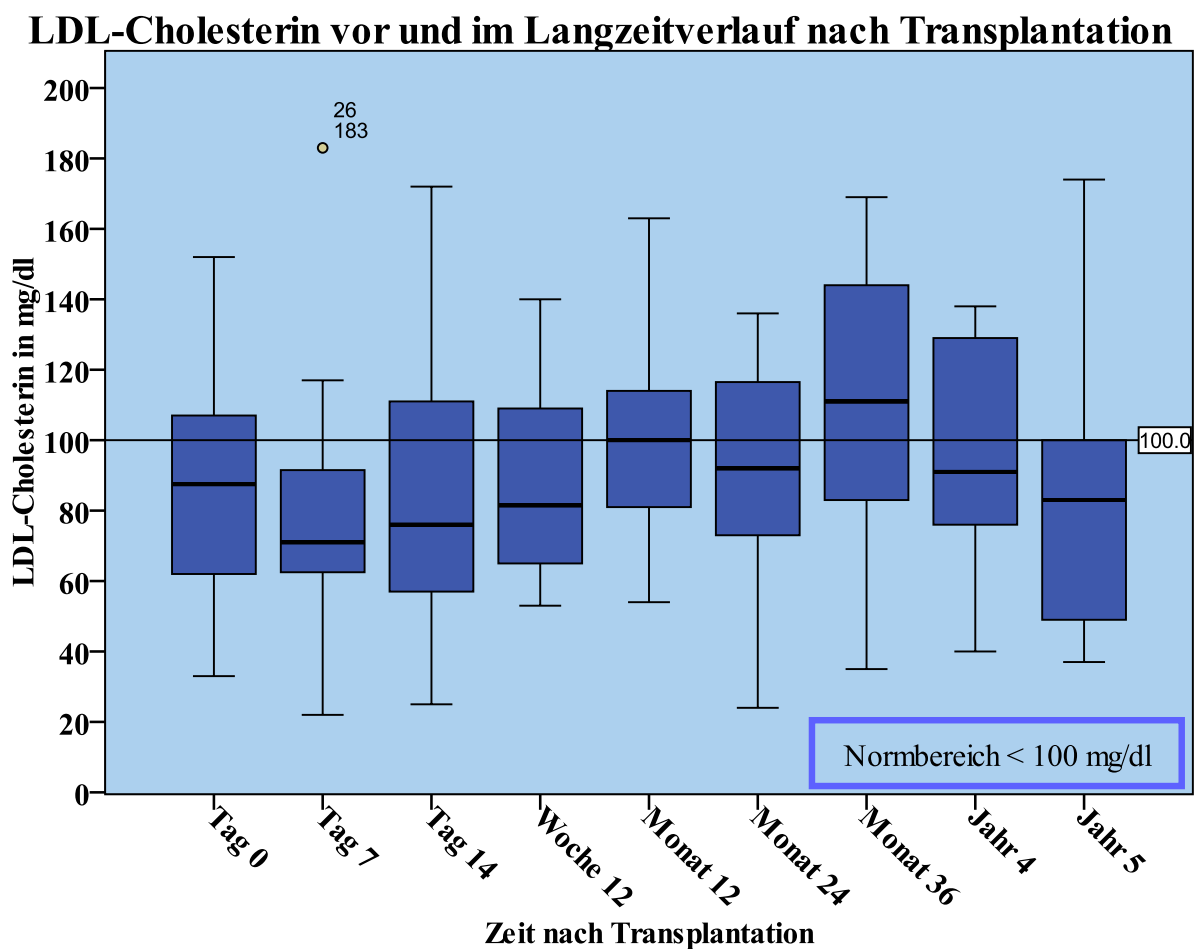


- * 1: $p < 0,001$: Tag 0 vs. Tag 7
- * 2: $p < 0,000$: Tag 0 vs. Tag 14

Abb. 17: HDL-Cholesterin vor und im Langzeitverlauf nach Transplantation für alle Patienten

Vergleicht man die HDL-Cholesterinwerte der beiden Gruppen, ergibt sich für die kortikosteroidfreie Gruppe zum Zeitpunkt Monat 12 mit einem Median von 58 mg/dl (50 – 66 mg/dl, $n = 13$) ein höherer, jedoch nicht signifikant größerer Wert als für die Kortikosteroid-Gruppe mit einem Median von 42 mg/dl (35 – 56 mg/dl, $n = 8$; $p < 0,063$).

Für die 22 Patienten ergab sich für das LDL-Cholesterin als Startwert ein Median von 88 mg/dl (61 – 109 mg/dl). 10 Patienten lagen dabei über dem Normwert von < 100 mg/dl. Bei den 21 Patienten war ein nicht signifikanter Rückgang auf 76 mg/dl (56 - 111 mg/dl, $p < 0,296$) an Tag 14 zu verzeichnen. Der LDL-Cholesterin-Median befand sich in der Woche 12 bei 82 mg/dl (63 – 111 mg/dl). In Jahr 1 stieg der Median bei 22 Patienten deutlich auf 100 mg/dl (80 – 115 mg/dl). Bis Jahr 5 kam es zu einem weiteren Anstieg des Median. Dieser lag jedoch mit Ausnahme von Monat 36 noch im Normbereich von < 100 mg/dl. Die genaue Werteverteilung zeigt Abbildung 18.

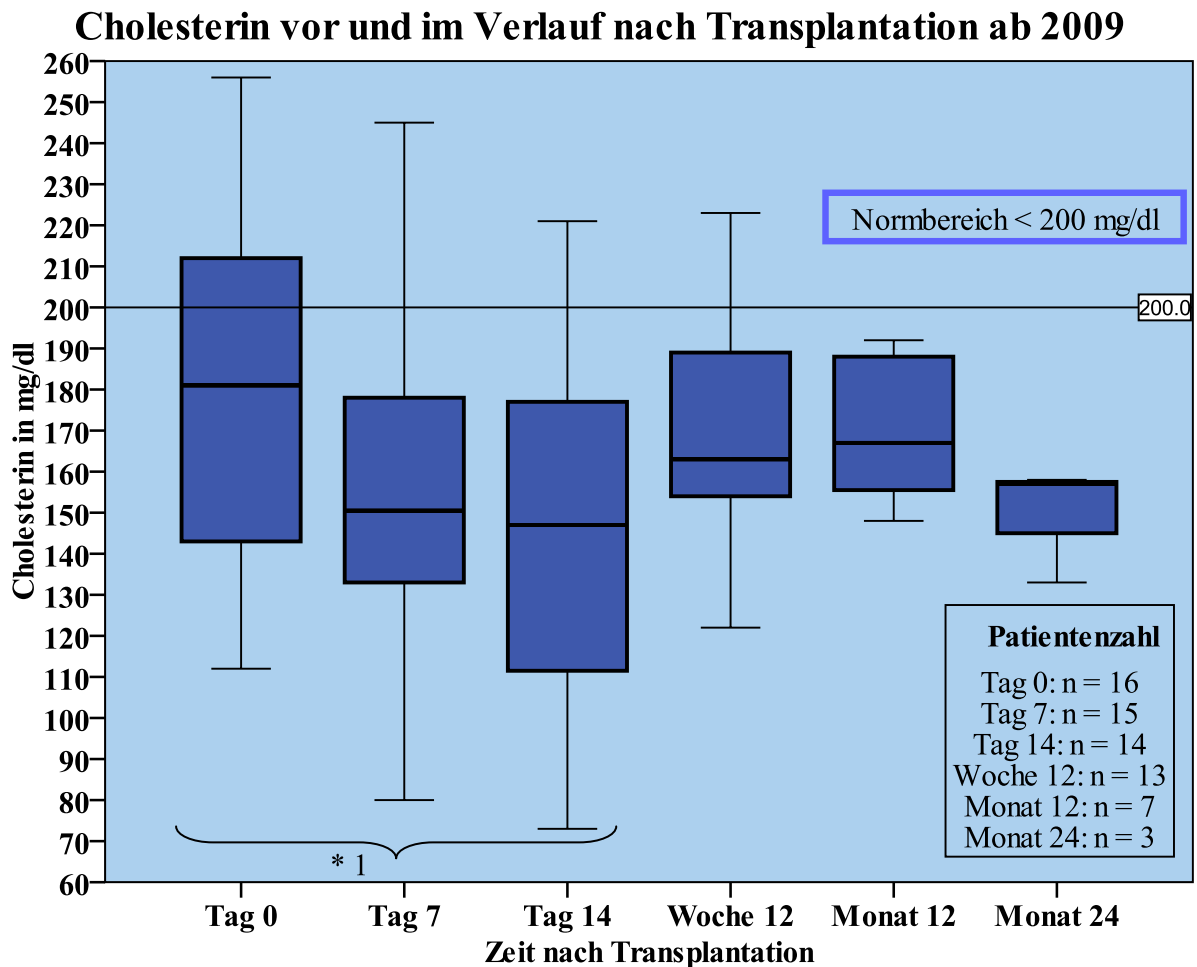


Tag 0: n = 22; Tag 7: n = 16; Tag 14: n = 21; Woche 12: n = 20; Monat 12: n = 22;
 Monat 24: n = 19; Monat 36: n = 13; Jahr 4: n = 9; Jahr 5: n = 6.

Abb. 18: LDL-Cholesterin vor und im Langzeitverlauf nach Transplantation für alle Patienten

Vergleicht man die LDL-Cholesterinwerte zwischen der steroidfreien Gruppe und Kortikosteroid-Gruppe zum Zeitpunkt Monat 12 ergibt sich mit einem Median von 100 mg/dl (76 – 115 mg/dl, n = 14) bzw. 85 mg/dl (87 – 141 mg/dl, n = 8) kein signifikanter Unterschied ($p < 0,327$).

Patienten ab 2009:



* 1: $p < 0,013$: Tag 0 vs. Tag 14

Abb. 19: Cholesterin vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009

Ab 2009 war der Cholesterinwert bei allen 16 Patienten präoperativ bekannt und lag zwischen 112 und 256 mg/dl mit dem Median 181 mg/dl (139 – 212 mg/dl). Fünf Patienten überschritten den Normalbereich (< 200 mg/dl). 14 Tage nach der Transplantation war der Median bei 15 Patienten signifikant auf 147 mg/dl (110 – 182 mg/dl, $p < 0,013$) gesunken. In der Woche 12 sowie im Monat 12 war ein Wiederanstieg auf 163 mg/dl (144 – 193 mg/dl) bzw. 167 mg/dl (148 – 188 mg/dl) zu beobachten. Ab Jahr 2 bis zum Beobachtungsende lagen mit Ausnahme von zwei Werten alle Patienten durchwegs im Normbereich.

Bei den Patienten mit Transplantatversagen kam es zu einem deutlichen Wiederanstieg der Cholesterinwerte (Patient 17: 181 auf 199 mg/dl bzw. Patient 18: 89 mg/dl auf 265 mg/dl) bzw. zu keinem Abfall.

Die Triglyzeridwerte waren bei den Patienten ab 2009 präoperativ ebenfalls bei allen 16 Patienten bekannt mit einem Median von 122 mg/dl (87 – 190 mg/dl). Dabei lagen fünf Patienten über dem Normbereich von < 150 mg/dl. Postoperativ stieg der Median an Tag 7 vorübergehend bei den 14 Patienten auf 185 mg/dl (131 – 252 mg/dl) an, ehe er bis zur Woche 12 bei den 13 Patienten auf 106 mg/dl (92 – 134 mg/dl) sank. Hier lagen nur zwei Patienten außerhalb des Normbereiches. Bei den sieben Patienten in Monat 12 fiel der Median weiter auf 92 mg/dl (82 – 119 mg/dl). Alle Patienten wiesen Normwerte < 150 mg/dl auf. Im zweiten Jahr nach der Transplantation bewegte sich einer der drei noch beobachteten Patienten über dem Normbereich.

Bei den Patienten 17, 18 und 20 zeigte sich nach dem Transplantatverlust ein Anstieg der Triglyzeride (Pat. 17: 61 auf 65 mg/dl; Pat. 18: 140 auf 161 mg/dl; Pat. 20: 89 auf 130 mg/dl) Bei Patient 19 ließ sich dagegen eine leicht rückläufige Tendenz von 142 auf 135 mg/dl feststellen.

Triglyzeride vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009

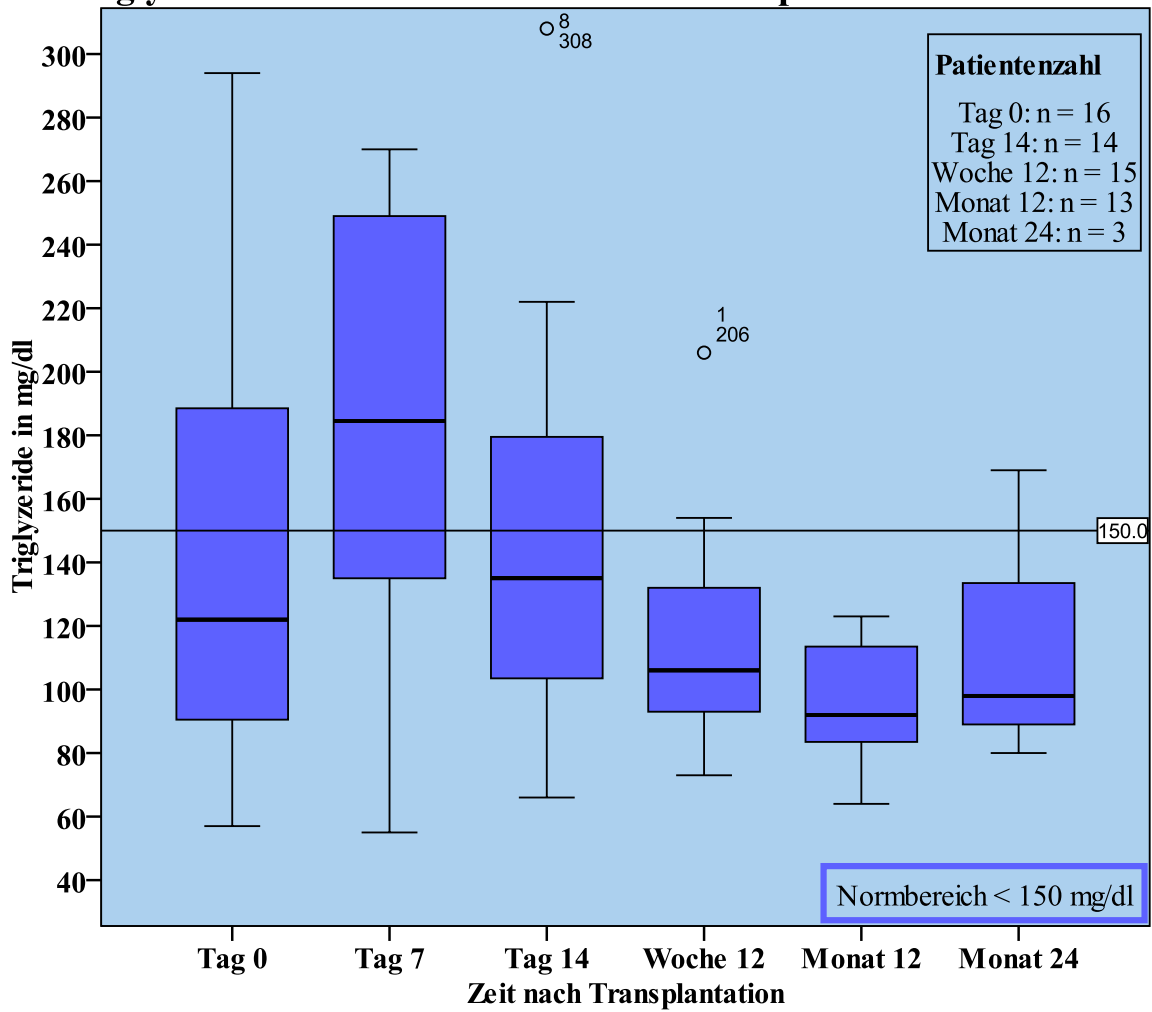
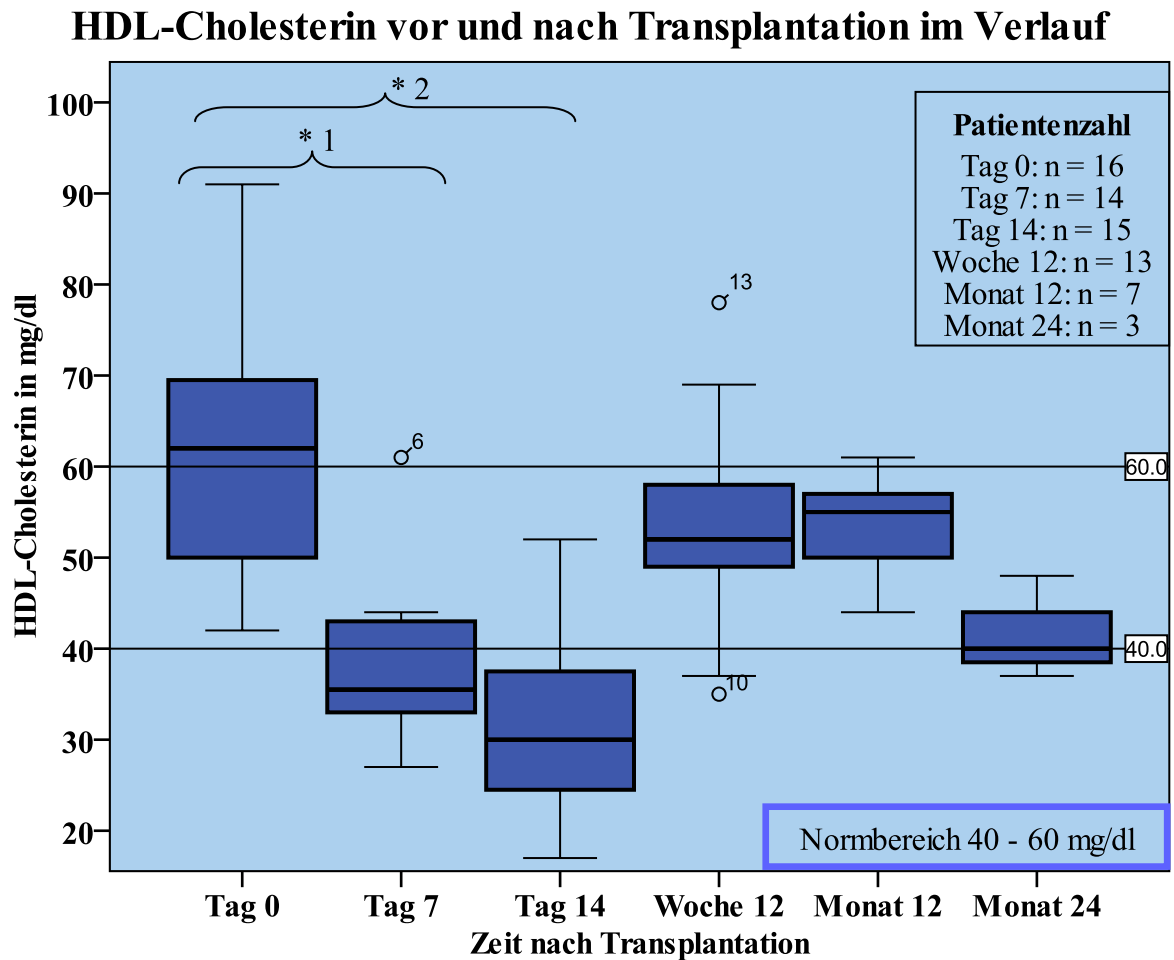


Abb. 20: Triglyzeride vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009

Das HDL-Cholesterin ergab präoperativ für alle 16 Patienten einen Median von 62 mg/dl (50 – 70 mg/dl). Dieser sank bei den 14 Patienten an Tag 7 signifikant auf 36 mg/dl (33 – 40 mg/dl, $p < 0,001$) bzw. an Tag 14 bei den 15 Patienten auf 30 mg/dl (24 – 38 mg/dl, $p < 0,001$). In der Woche 12 stieg dieser wieder auf 52 mg/dl (49 – 58 mg/dl) und hielt sich bis Monat 12 bei den sieben Patienten fast konstant bei 55 mg/dl (49 – 58 mg/dl).

Das HDL-Cholesterin blieb bei Patientin 17 nach dem Transplantatverlust fast konstant (Woche 12: 66 mg/dl, Jahr 2: 67 mg/dl), wohingegen bei Patient 18 ein deutlicher Anstieg von Tag 14 zu Woche 12 von 26 auf 63 mg/dl zu verzeichnen war, im Monat 12 wieder ein Rückgang auf 43 mg/dl.



* 1: $p < 0,001$: Tag 0 vs. Tag 7;
 * 2: $p < 0,001$: Tag 0 vs. Tag 14.

Abb. 21: HDL-Cholesterin vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009

Deutliche Veränderungen sind beim LDL-Cholesterin zu erkennen, das präoperativ bei den 16 Patienten ab 2009 zwischen 33 und 247 mg/dl lag (Median 88 mg/dl). Dabei befanden sich sieben Werte außerhalb des Normbereiches von < 100 mg/dl. Das LDL-Cholesterin sank postoperativ an Tag 7 bei 14 Patienten auf einen Median von 76 mg/dl (61 – 100 mg/dl) ab. Dieser Trend setzte sich an Tag 14 bei 15 Patienten mit einem Median von 76 mg/dl (54 – 111 mg/dl) fort. In der Woche 12 stieg dieser bei 13 Patienten wieder auf 97 mg/dl (58 – 116 mg/dl) an. In Monat 12 ergab sich eine 50. Perzentile von 101 mg/dl (81 – 112 mg/dl). In Jahr 2 wiesen die bis dahin beobachteten Patienten Werte von 92 bzw. 75 bzw. 24 mg/dl auf. Somit lagen alle Patienten im Normbereich.

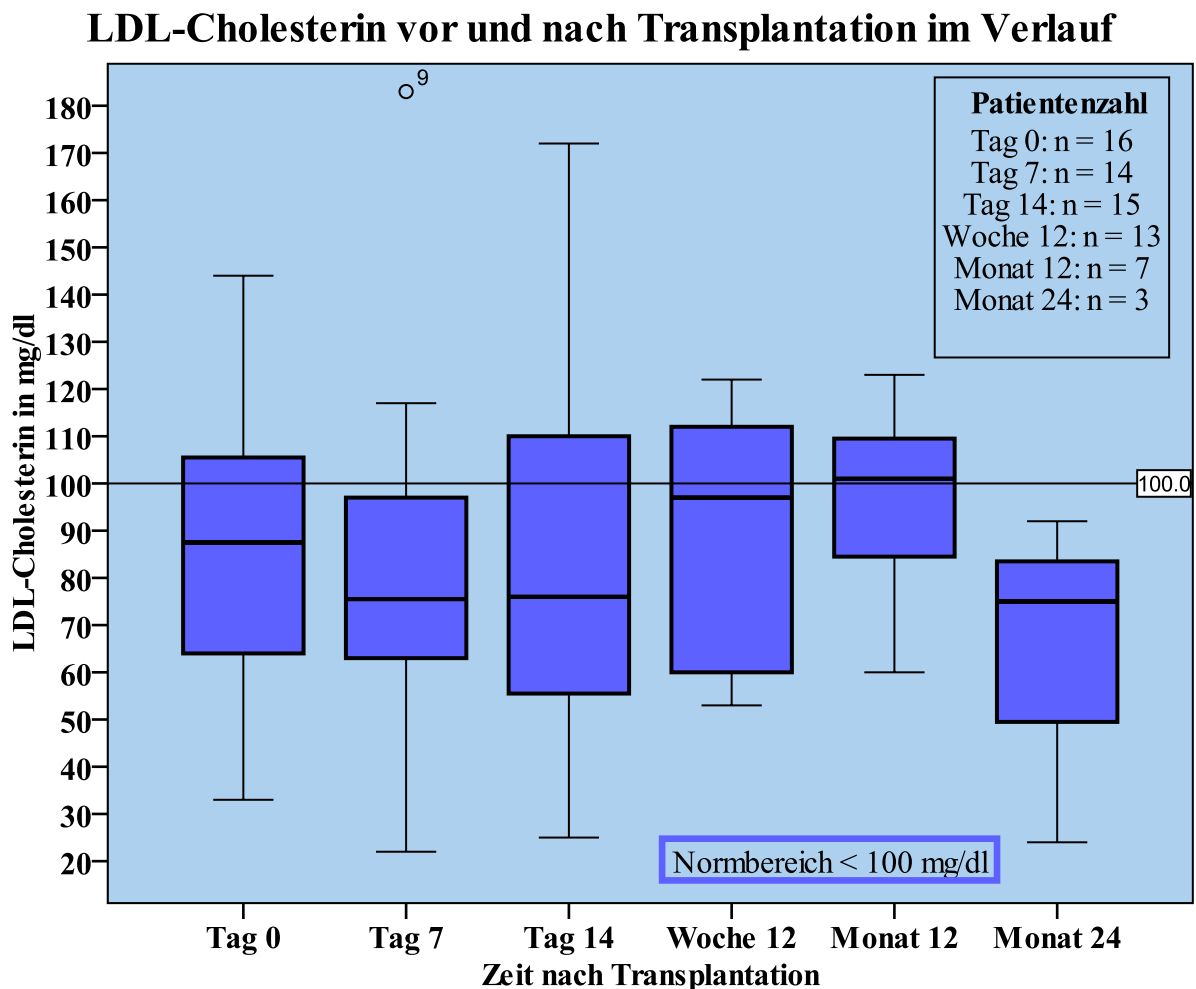
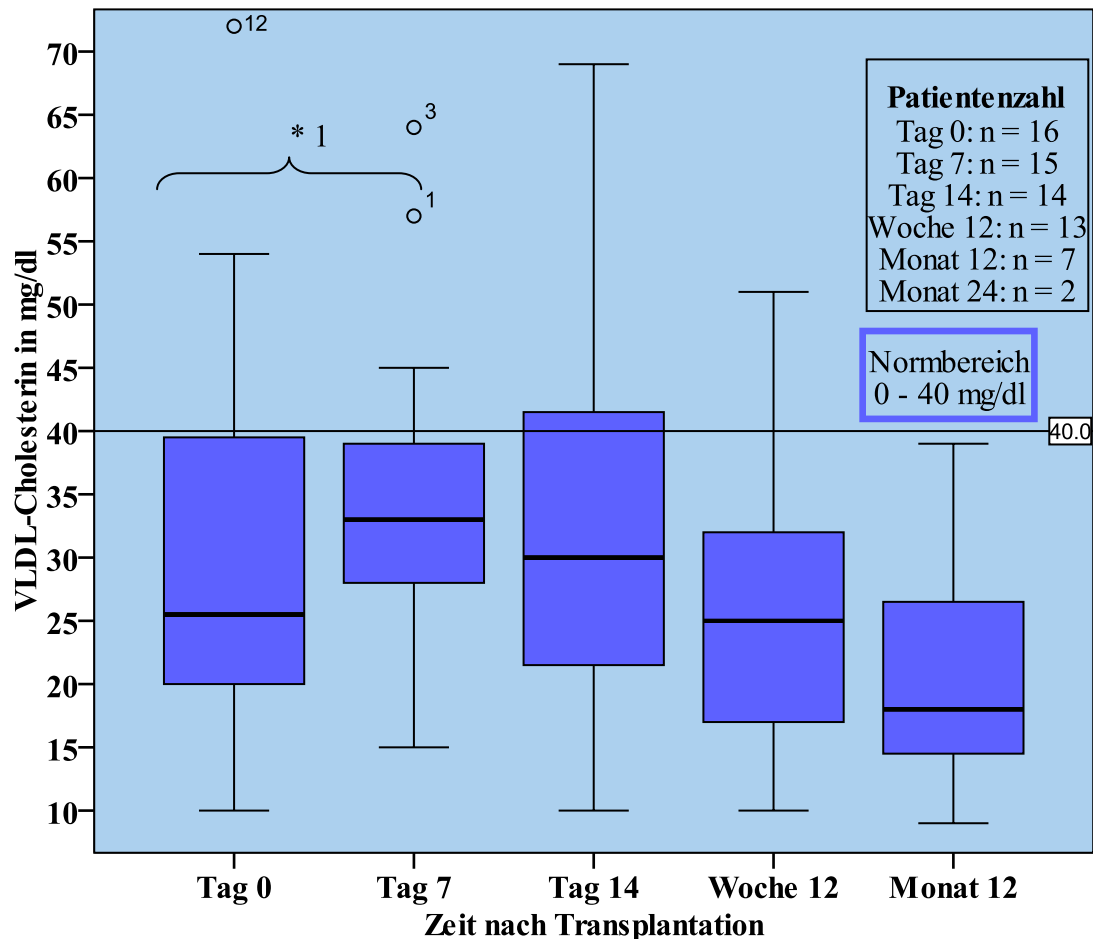


Abb. 22: LDL-Cholesterin vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009

Bei allen Patienten mit Transplantatverlust stiegen die LDL-Cholesterinwerte deutlich an (Patient 17: 92 auf 126 mg/dl; Patient 18: 19 auf 63 mg/dl; Patient 20: 217 auf 272 mg/dl).

VLDL-Cholesterin vor und nach Transplantation im Verlauf



* 1: $p < 0,028$: Tag 0 vs. Tag 7.

Abb. 23: VLDL-Cholesterin vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009

Ab dem Jahr 2009 wurden auch regelmäßig die VLDL-Cholesterinwerte bestimmt. Diese lagen bei den 16 Patienten präoperativ bei einem Median von 26 mg/dl (20 – 44 mg/dl) im Werteintervall von 6 bis 72 mg/dl. Der Median stieg an Tag 7 nach der Operation bei 14 Patienten zunächst signifikant auf 33 mg/dl (27 – 41 mg/dl, $p < 0,028$) an. In der 12. Woche sank der Median bei 13 Patienten mit 25 mg/dl (17 – 33 mg/dl) unter den Ausgangswert. Dieser

Abwärtstrend setzte sich in Jahr 1 bei sieben Patienten fort. Der Median betrug hier 18 mg/dl (14 – 30 mg/dl). Damit lagen die Werte aller Patienten im Referenzbereich von 0 - 40 mg/dl.

Bei Patient 18 sank der Wert nach Transplantatversagen von 40 mg/dl an Tag 14 auf 24 mg/dl in der Woche 12, stieg in Monat 6 mit 33 mg/dl und Monat 12 mit 40 mg/dl wieder an. Patient 20 konnte vor der Operation einen VLDL-Wert von 6 mg/dl vorweisen. Ohne Pankreas-transplantatfunktion zeigte sich zwischenzeitlich ein Abfall auf 0 mg/dl (Tag 14 bis Woche 8) und ein Wiederanstieg in Woche 12 auf 37 mg/dl.

Lipoprotein (a) vor und nach Transplantation im Verlauf ab 2009

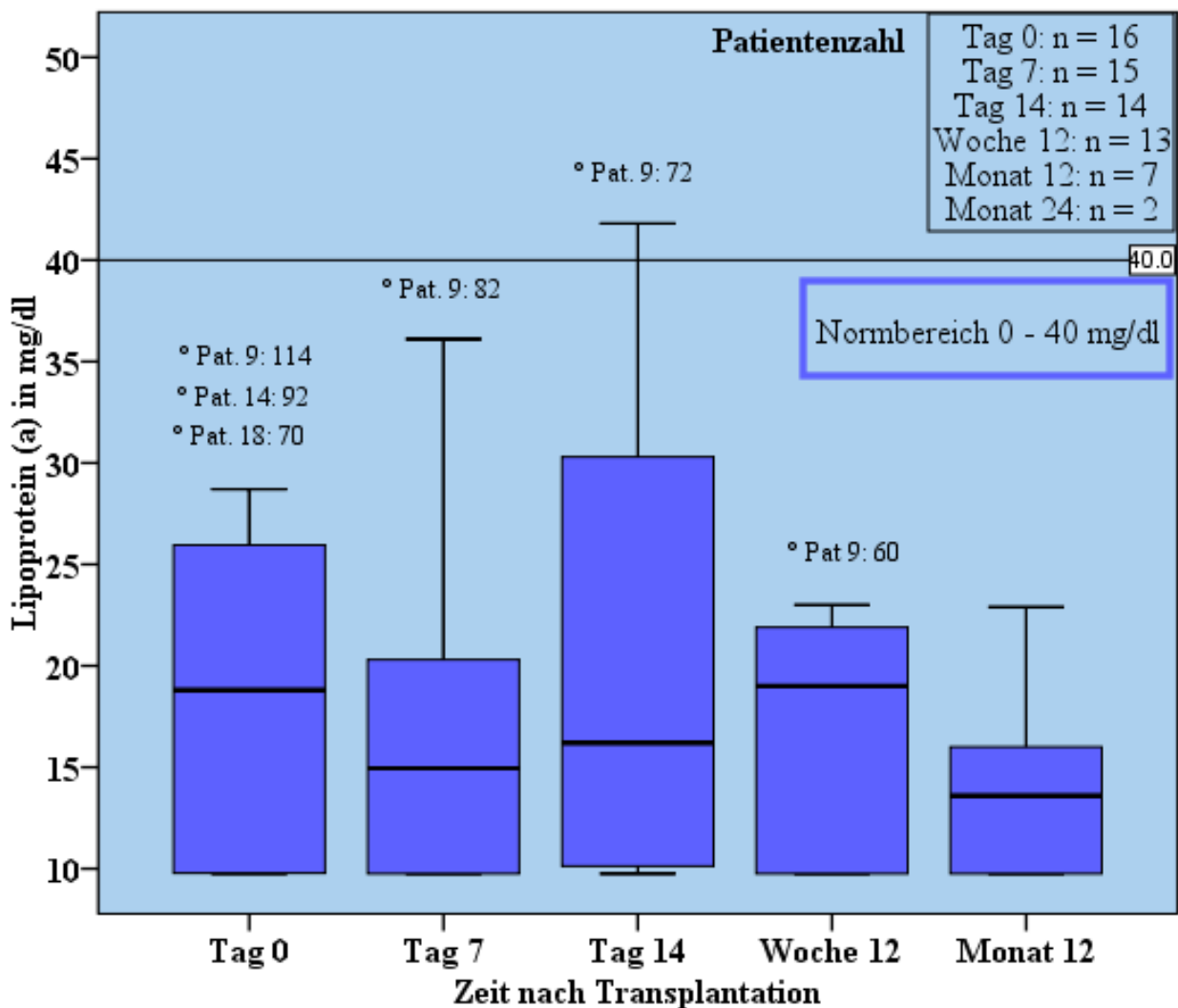


Abb. 24: Lipoprotein (a) vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009

Das Lipoprotein a (Lp (a)) war vor der Transplantation bei allen 16 Patienten ab 2009 bekannt und bewegte sich zwischen 10 und 114 mg/dl, was einen Median von 19 mg/dl (10 – 27 mg/dl) ergibt. Zwei Patienten lagen über dem Normbereich von < 30,0 mg/dl. 14 Tage nach der Transplantation zeigte sich der Median fast unverändert mit 16 mg/dl (10 – 35 mg/dl), wobei sich vier Patienten außerhalb des Normbereiches befanden. In Woche 12 zeigte sich bei 13 Patienten ein Anstieg des Median auf 19 mg/dl (10 – 22 mg/dl). Es lag jedoch nur noch ein Patient über dem Normbereich. Sieben Patienten waren auch ein Jahr nach der Transplantation im Nachsorgeprogramm und wiesen eine Verbesserung des Lp(a)-Spiegels auf 14 mg/dl auf (10 – 16 mg/dl). Damit bewegten sich alle Werte im Normbereich von 0 - 30,0 mg/dl. Für Patient 1 und 2 ergaben sich in Jahr 2 die Normwerte 10 und 22 mg/dl.

Bei den Patienten mit Transplantatversagen konnte ein deutlicher Anstieg des Lp(a)-Spiegels gemessen werden (Patient 17: 122 auf 204 mg/dl; Patient 2: 43 auf 55 mg/dl; Patient 4: 74 auf 104 mg/dl).

4.6 Adipokine vor und nach Transplantation

Die Adipokine Adiponektin, Chemerin, Leptin und Resistin wurden vor und nach der Transplantation für die Patienten ab 2009 bestimmt.

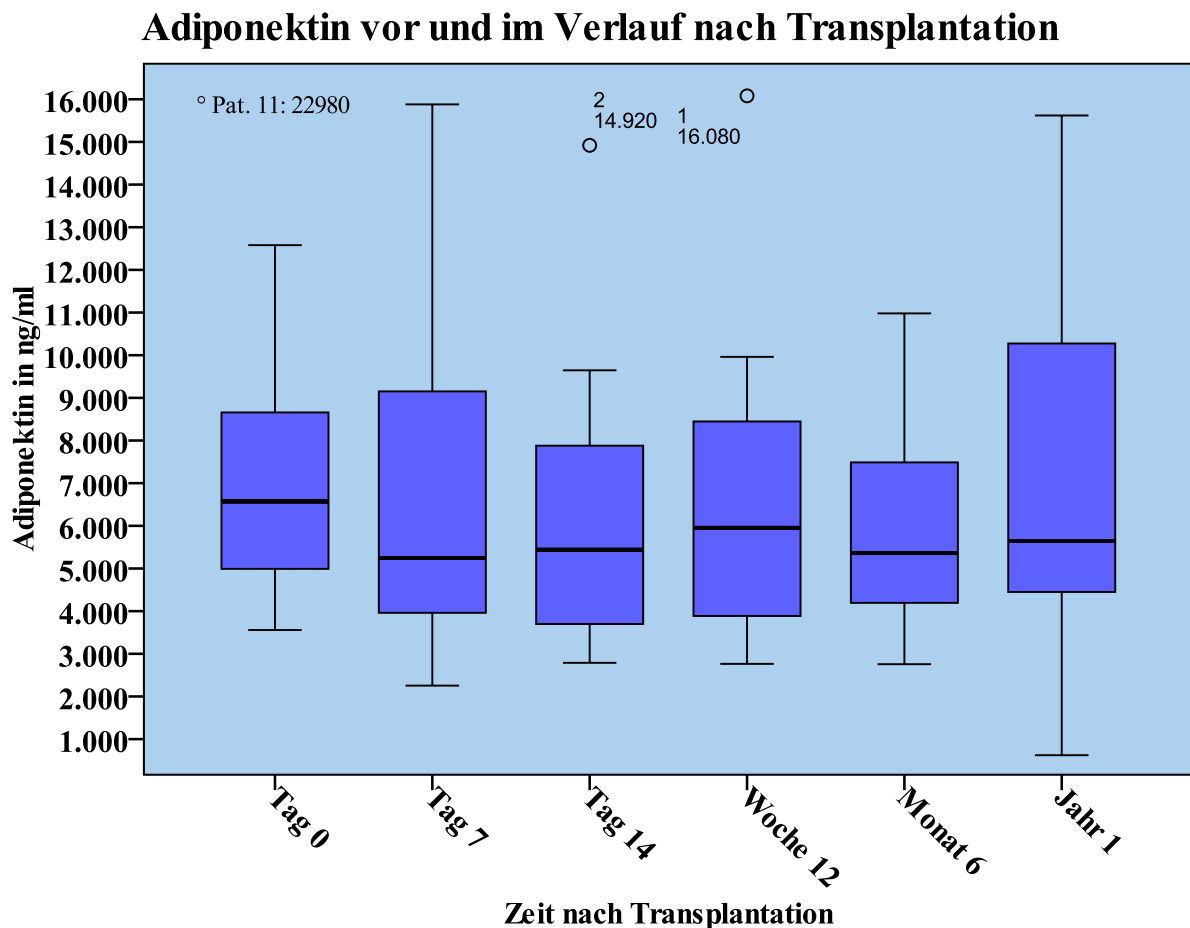
4.6.1 Adiponektin

Der Referenzbereich von Adiponektin wird für Frauen mit 7100 – 19300 ng/ml angegeben, für Männer mit 5600 – 13400 ng/ml [56].

Der Adiponektinwert war präoperativ bei 11 der 16 erfolgreich transplantierten Patienten ab 2009 bekannt und lag zwischen 3557 ng/ml und 22980 ng/ml, was einen Median von 6571 ng/ml (4726 – 9796 ng/ml) ergibt. Eine Frau bewegte sich dabei über dem Normbereich, ein Mann und drei Frauen darunter. An Tag 7 postoperativ wurde der Median bei 12 Patienten mit 5248 ng/ml (3948 – 9881 ng/ml) bestimmt. Bei Patient 20, der bereits am ersten Tag nach der Operation ein Pankreastreansplantat-Versagen erlitt, stieg der Adiponektin-Wert von 3952 auf 5852 ng/ml an. An Tag 14 konnte bei den Patienten mit funktionierendem Transplantat ein nicht signifikanter Abfall des Median auf 5441 ng/ml (3643 – 8280 ng/ml, $p < 0,091$) beobachtet werden. Bei Patient 19, der an Tag 28 ein Transplantatversagen erlitt, stieg der Wert im Vergleich zu Tag 7 von 2875 auf 4935 ng/ml an, nachdem er zuvor nach zunächst erfolgreicher Transplantation von 4491 ng/ml auf 2975 ng/ml gesunken war. Bei Patient 18, dessen Pankreastreansplantat in Woche 8 versagte, sanken die Adiponektinwerte bis Woche 8 kontinuierlich von 14990 ng/ml bis auf 7063 ng/ml in Woche 8. In der Woche 12 wurde für das Adiponektin bei 14 Patienten ein nicht signifikant steigender Median von 5954 ng/ml (3649 – 8573 ng/ml) gemessen. Bei fünf der sechs weiblichen Patientinnen lag Adiponektin dabei unter dem Normbereich, bei den acht Männern lagen vier unter, einer über und drei im Normbereich. Im sechsten Monat sank der Median wieder leicht bei den 11 Patienten auf 5361 ng/ml (3863 – 8471 ng/ml). Hierbei bewegte sich von sechs Männern einer im Normbereich, fünf darunter. Bei den Frauen befanden sich zwei unter und drei im Normbereich. In Jahr 1 stieg der Median bei den acht Patienten wieder auf 5645 ng/ml (4211 – 11363 ng/ml).

Vier Patienten hatten noch einen Nachlauf von 2 Jahren. Hier zeigte sich eine unterschiedliche Entwicklung der Adiponektinwerte. Bei Patient 1 und 4 stiegen die Werte im Vergleich

zu Jahr 1 deutlich von 15620 auf 26210 ng/ml bzw. 3971 auf 13060 ng/ml über den Normbereich an. Dahingegen sanken die Werte bei Patient 2 und 3 von 5745 auf 2682 ng/ml bzw. von 5545 auf 3933 ng/ml unterhalb des Normbereiches. In Monat 30 erhielt man noch Werte für Patient 1 und 2. Bei Patient 1 sank der Adiponektinwert wieder deutlich von 26210 auf 7537 ng/ml, bei Patient 2 dagegen zeigte sich ein Anstieg von 2682 auf 5576 ng/ml.



Tag 0: n = 11; Tag 7: n = 12; Tag 14: n = 12; Woche 12: n = 14; Monat 6: n = 11; Jahr 1: n = 8.

Abb. 25: Adiponektin vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009

Es konnte weder eine signifikante Korrelation von Adiponektin mit den Markern des Kohlenhydratstoffwechsels, Glucose und Insulin, noch mit den Markern der Inflammation, CRP und Leukozyten, noch mit den Nierenfunktionsparametern gefunden werden.

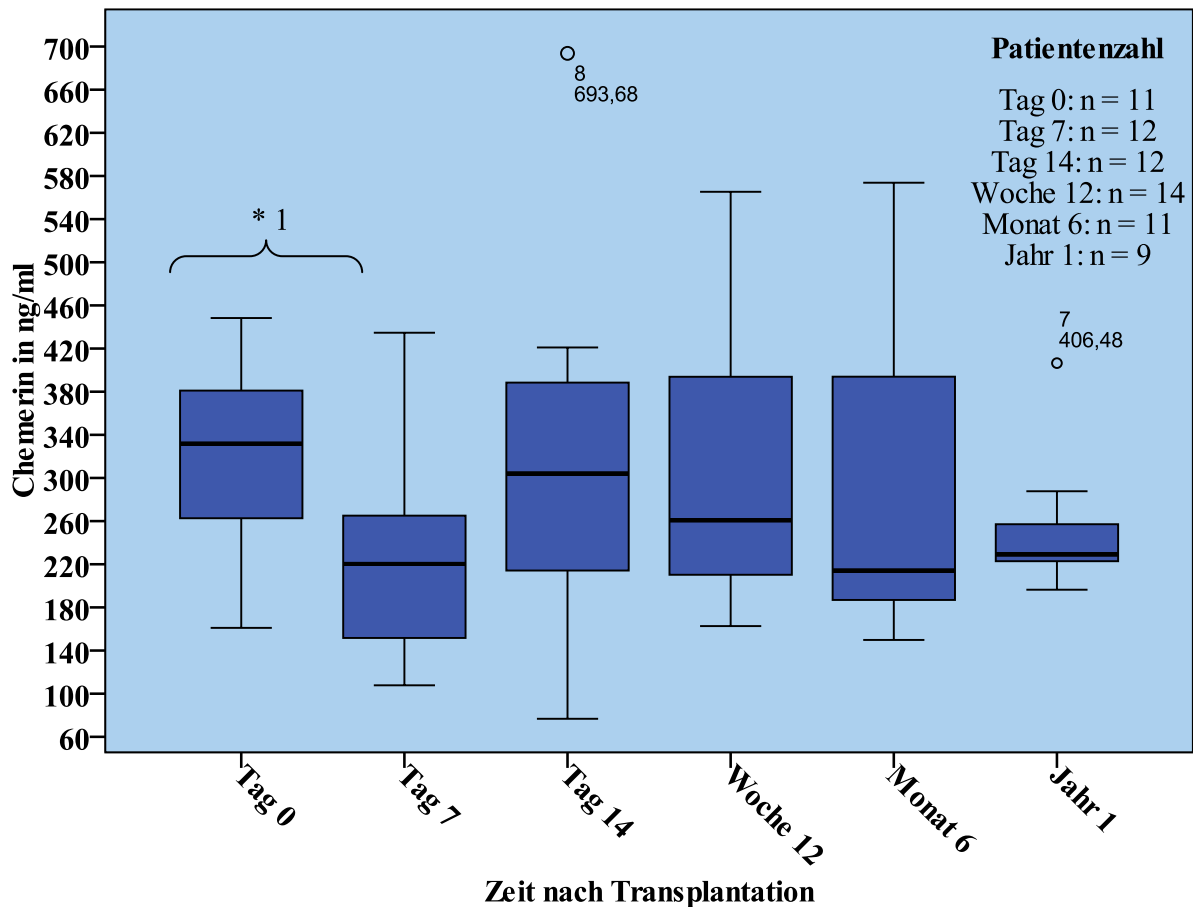
4.6.2 Chemerin

Chemerin war präoperativ bei 11 Patienten bekannt. Es ergab sich ein Median von 332 ng/ml (229 – 387 ng/ml). Die erste Messung postoperativ erfolgte an Tag 7. Dort sank der Median signifikant auf 220 ng/ml (150 – 278 ng/ml, $p < 0,013$). Bei Patient 20, der am ersten postoperativen Tag ein Pankreastransplantat-Versagen erlitt, stieg der Chemerinwert an Tag 7 von 106 auf 190 ng/ml an. An Tag 14 fand sich ein Wiederanstieg des Median bei den 12 Patienten auf 304 ng/ml (206 – 400 ng/ml). Bei Patient 19, der in Woche 8 einen Pankreas-Organverlust erlitt, zeigte sich an Tag 14 ein starker Chemerin-Anstieg von 147 auf 540 ng/ml. Bei Patient 18, der sein Pankreasorgan in Woche 8 verlor, stieg der Chemerinwert im Vergleich zu Tag 14 von 141 auf 424 ng/ml an. In Woche 12 bzw. Monat 6 sank die 50. Perzentile nicht signifikant auf 261 ng/ml (207 – 400 ng/ml) bzw. auf 214 ng/ml (182 – 447 ng/ml). Ein leichter, nicht signifikanter Anstieg fand sich im Jahr 1 bei den neun Patienten mit einem Median von 229 ng/ml (216 – 272 ng/ml).

Vier Patienten hatten noch einen Nachlauf von zwei Jahren. Bei Patient 1 und 3 stiegen die Chemerinwerte in Jahr 2 im Vergleich zu Monat 9 von 288 auf 418 ng/ml bzw. von 254 auf 292 ng/ml an, während sie bei Patient 2 und 4 von 223 auf 173 ng/ml bzw. von 196 auf 147 ng/ml sanken.

In der linearen Regression fand sich weder ein Zusammenhang zwischen Chemerin und den Markern der Inflammation, CRP und Leukozyten ($R = 0,04$, $p < 0,697$ bzw. $R = 0,029$, $p < 0,777$), noch mit den Parametern des Glucosestoffwechsels Insulin und Glucose ($R = 0,161$, $p < 0,141$ bzw. $R = 0,08$, $p < 0,491$). Zudem konnte keine Korrelation zur Adipositas, dargestellt durch den BMI, hergestellt werden ($R = 0,258$, $p < 0,019$).

Chemerin vor und im Verlauf nach Transplantation



* 1: $p < 0,013$: Tag 0 vs. Tag 7.

Abb. 26: Chemerin vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009

4.6.3 Leptin

Die Normwerte werden für Leptin folgendermaßen angegeben: $< 2-25$ ng/ml für Frauen und $< 2-15$ ng/ml für Männer [57].

Leptin war präoperativ bei 11 Patienten bekannt. Der Median lag bei 4,9 ng/ml (0,5 – 18,3 ng/ml). Dieser stieg bei den 12 Patienten zum Zeitpunkt Tag 7 nicht signifikant auf 5,5 ng/ml (2,5 – 11,3; $p < 0,5$). Bei Patient 20, der an Tag 1 ein Pankreastreansplantatversagen erlitt, fand sich an Tag 7 im Vergleich zu Tag 0 ein Anstieg von 3,5 auf 8,0 ng/ml. An Tag 14 fiel der Median der 12 Patienten nicht signifikant auf 5,0 ng/ml (2,2 – 8,5 ng/ml). Bei Patient 19, der

an Tag 28 einen Pankreastransplantat-Verlust erlitt, sank der Leptinwert seit der Transplantation von 10,1 auf 1,9 ng/ml an Tag 14. Bei Patient 18, der in Woche 8 die Pankreastransplantat-Funktion verlor, blieb der Wert im Vergleich zu Tag 14 mit 4,2 bzw. 4,4 ng/ml etwa gleich. In Woche 12 fand sich bei allen 14 gemessenen Patienten mit funktionierendem Transplantat ein Anstieg der 50. Perzentile auf 6,2 ng/ml (2,0 – 31,9 ng/ml). Ab Monat 6 stieg der Median bei den 11 Patienten auf 6,3 ng/ml und erreichte im Jahr 1 8,1 ng/ml (1,9 – 16,6 ng/ml).

Vier Patienten hatten noch einen Nachlauf von 2 Jahren. Hier stieg der Leptinspiegel bei allen Patienten weiter leicht an. Patient 1 und 2 wurden auch noch im Zeitraum Monat 30 beobachtet. Bei Patient 1 fiel der Leptinspiegel deutlich von 20,6 ng/ml auf 0,825 ng/ml, wohingegen er bei Patient 2 deutlich von 6,1 auf 16,1 ng/ml anstieg.

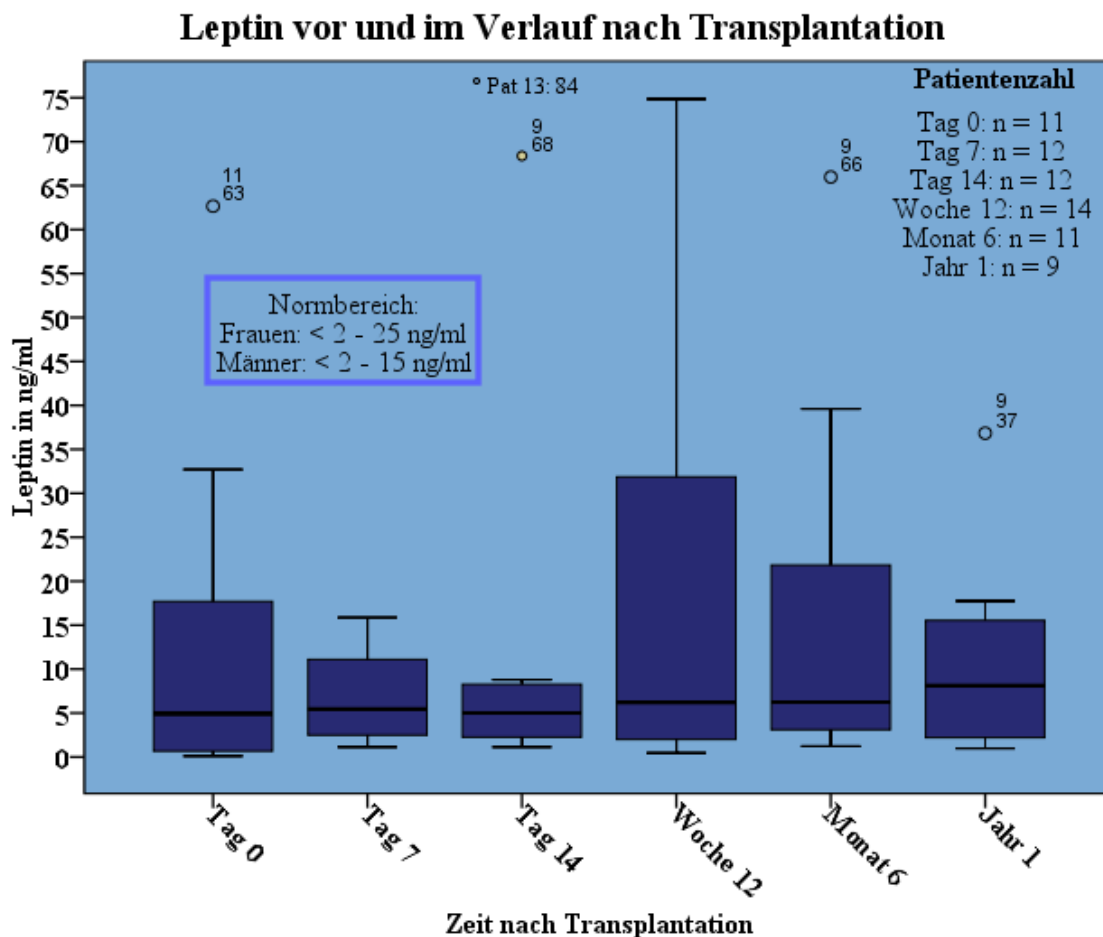


Abb. 27: Leptin vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009

Zudem wurde der Zusammenhang zwischen Leptin und den Markern der Fettmasse, BMI und Gewicht, untersucht. Hier fand sich sowohl eine positive Korrelation mit BMI ($R = 0,461$, $p < 0,001$) als auch eine schwach positive Korrelation mit dem Gewicht ($R = 0,226$, $p < 0,035$).

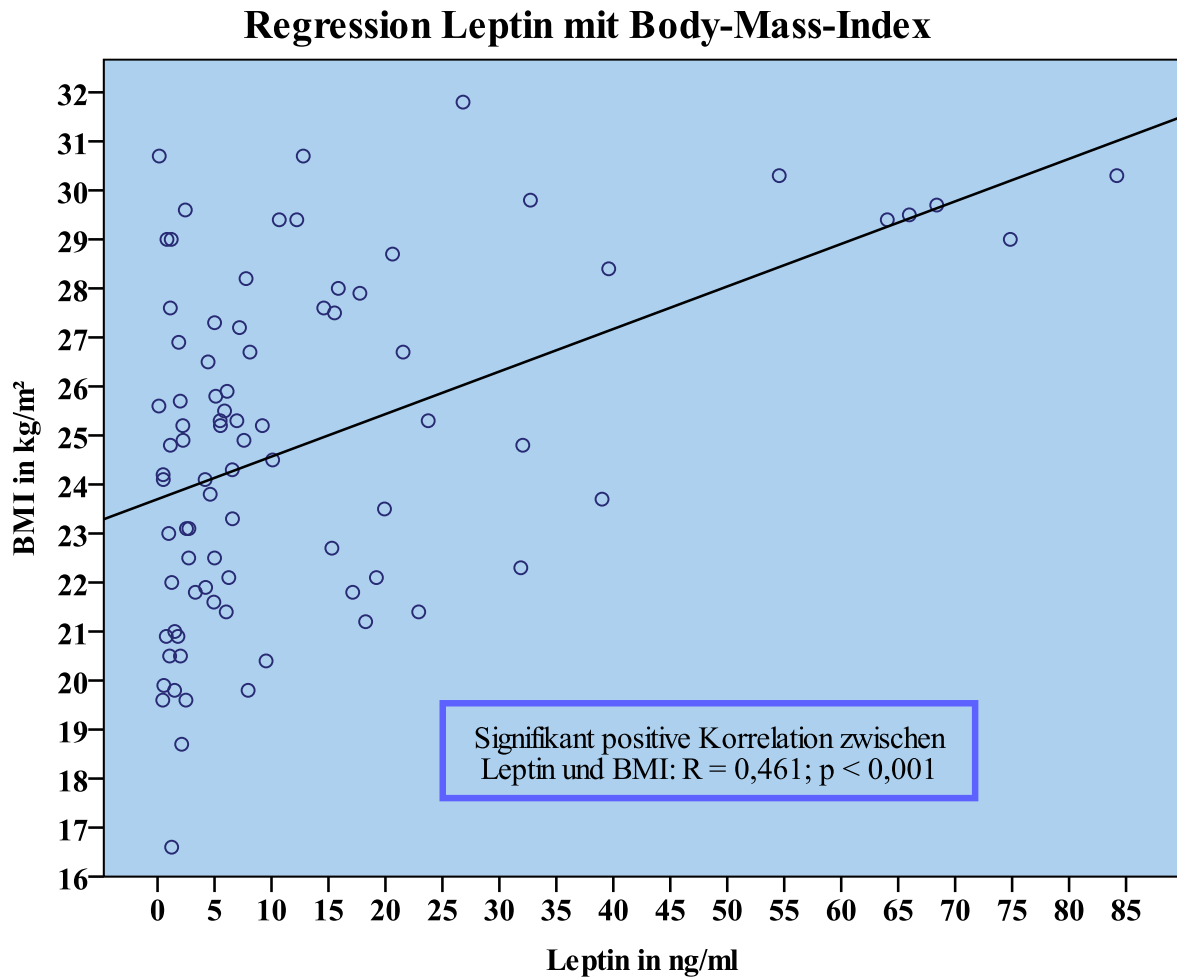
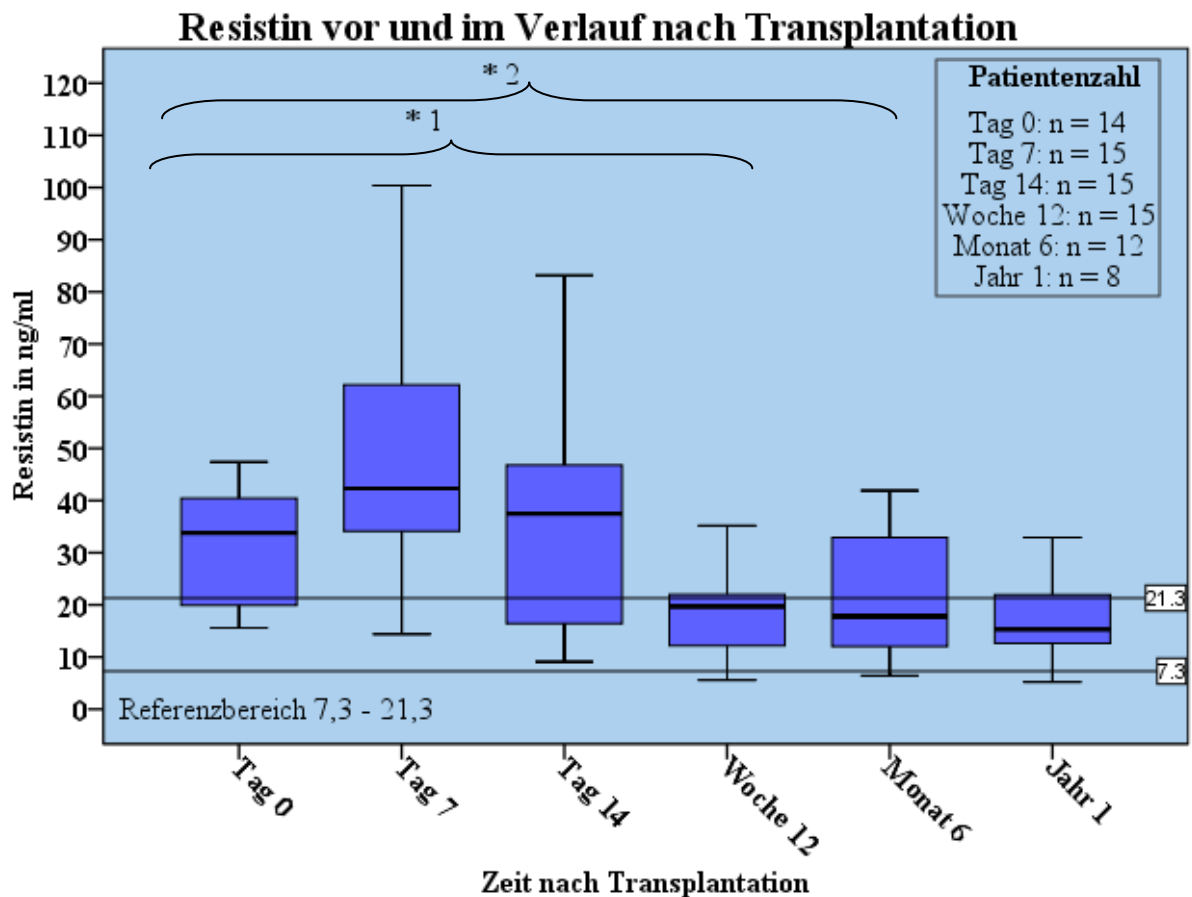


Abb. 28: Korrelation von Leptin mit BMI

4.6.4 Resistin

Bisher wurde kein Normbereich für das Adipokin Resistin validiert. Daher verwendeten wir in unserer Studie den von Stejskal et al. geschätzten Referenzbereich von 7,3 bis 21,3 ng/ml mit einem Resistin-Mittelwert von 14,3 ng/ml. Dieser ergab sich aus der Untersuchung von 123 normalgewichtigen Probanden ohne Insulinresistenz oder Zeichen einer Entzündung [58].

Die Werte für Resistin waren präoperativ bei 14 Patienten bekannt und lagen zwischen 15,6 und 47,4 ng/ml, was einen Median von 33,8 ng/ml (19,8 – 40,6 ng/ml) ergibt. Verglichen mit dem angenommenen Normbereich waren die Resistinwerte unserer Patienten präoperativ erhöht. 10 von 14 Patienten lagen dabei über dem oberen Grenzwert von 21,3 ng/ml. Postoperativ stieg der Median an Tag 7 bei den 15 Patienten signifikant auf 42,3 ng/ml (33,6 – 62,7 ng/ml). An Tag 14 sank der Median wieder leicht auf 37,5 ng/ml (16,1 – 48,5 ng/ml). Bei den 15 Patienten mit funktionierendem Transplantat fand sich in Woche 12 ein signifikanter Abfall des Median auf 19,7 ng/ml (8,3 – 22,2 ng/ml, $p < 0,008$). Nur noch sechs der 15 Patienten lagen zu diesem Zeitpunkt über dem Referenzbereich. Im Monat 6 ließ sich bei den 12 Patienten weiter ein signifikanter Abfall des Median auf 17,8 ng/ml (11,0 - 32,9 ng/ml, $p < 0,021$) feststellen. Es bewegten sich hier jedoch weiter fünf Patienten über dem angegebenen Normbereich. In Jahr 1 sank die 50. Perzentile bei den acht noch beobachteten Patienten auf 15,3 ng/ml (12,4 – 23,1 ng/ml). Mit Ausnahme von zwei Patienten wiesen hier alle Patienten Normwerte auf. Im weiteren Verlauf nach der Transplantation bis Jahr 2 sanken die Resistinwerte für die Patienten mit funktionierendem Transplantat fast kontinuierlich, wie Abbildung 29 zeigt. Vier Patienten hatten noch einen Nachlauf von 2 Jahren. Bei Patient 1 bis 3 sanken die Resistinwerte von 13,1 auf 8,2 ng/ml bzw. 16,5 auf 11,6 ng/ml bzw. 14,2 auf 11,7 ng/ml ab. Bei Patient 4 stieg der Wert von 12,2 auf 24,9 ng/ml an, lag also über dem Normbereich. Bei Patient 1 hielt sich der Resistinwert auch in Monat 30 konstant bei 8,2 ng/ml. Bei Patient 2 sank er weiter auf 7,4 ng/ml ab. Alle 16 Patienten mit funktionierendem Transplantat hatten einen Nachlauf von mindestens 12 Wochen. Vergleicht man den Median von Tag 0 und Woche 12 (33,0 ng/ml vs. 19,7 ng/ml), ergibt sich ein signifikanter Abfall ($p < 0,008$). Der gleiche Sachverhalt findet sich auch im sechsten Monat nach der Transplantation mit einem signifikanten Abfall des Median auf 17,8 ng/ml ($p < 0,021$). Dahingegen stieg der Resistinwert bei den Patienten mit Transplantatverlust wieder an (Patient 19: von 97,1 auf 184,4 ng/ml; Patient 20: von 34,2 auf 66,3 ng/ml).



* 1: $p < 0,008$: Tag 0 vs. Woche 12;
 * 2: $p < 0,021$: Tag 0 vs. Monat 6.

Abb. 29: Resistin vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009

Des Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen Resistin und den Markern der Inflammation, CRP und Leukozyten, mittels linearer Regression untersucht. Dabei ergab sich zwischen Resistin und CRP bei einem Pearson Korrelationsquotienten R von 0,669 und $p < 0,001$ ebenso eine signifikant positive Korrelation wie für Resistin und Leukozyten ($R = 0,624$, $p < 0,001$). Dies bedeutet bei einem Anstieg bzw. einem Abfall von Resistin um 10 ng/ml einen Anstieg bzw. einen Abfall der Leukozyten um $1/\mu\text{l}$ bzw. des CRPs um den Log von 10 mg/dl.

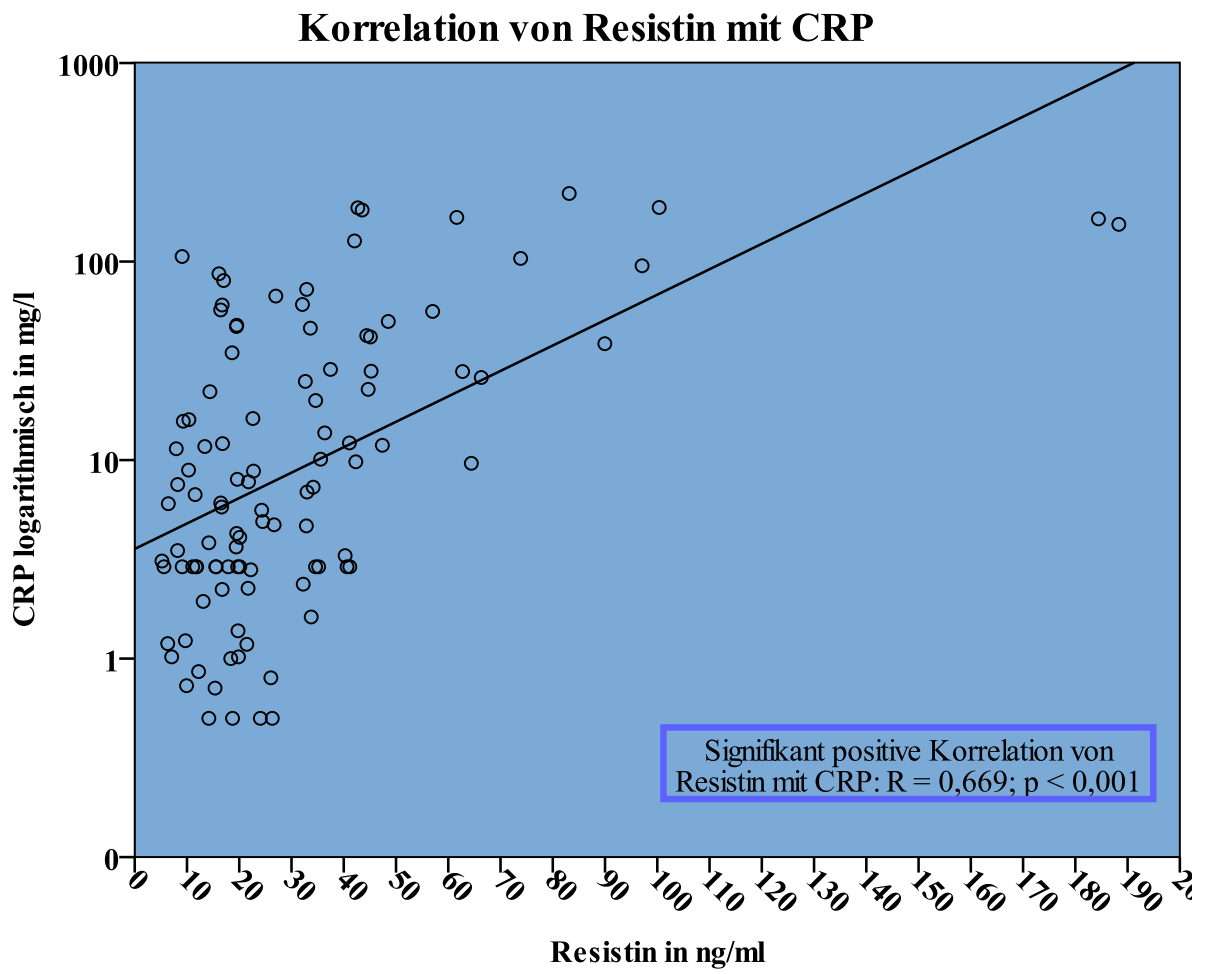


Abb. 30: Korrelation von Resistin mit CRP

Korrelation von Resistin mit Leukozyten

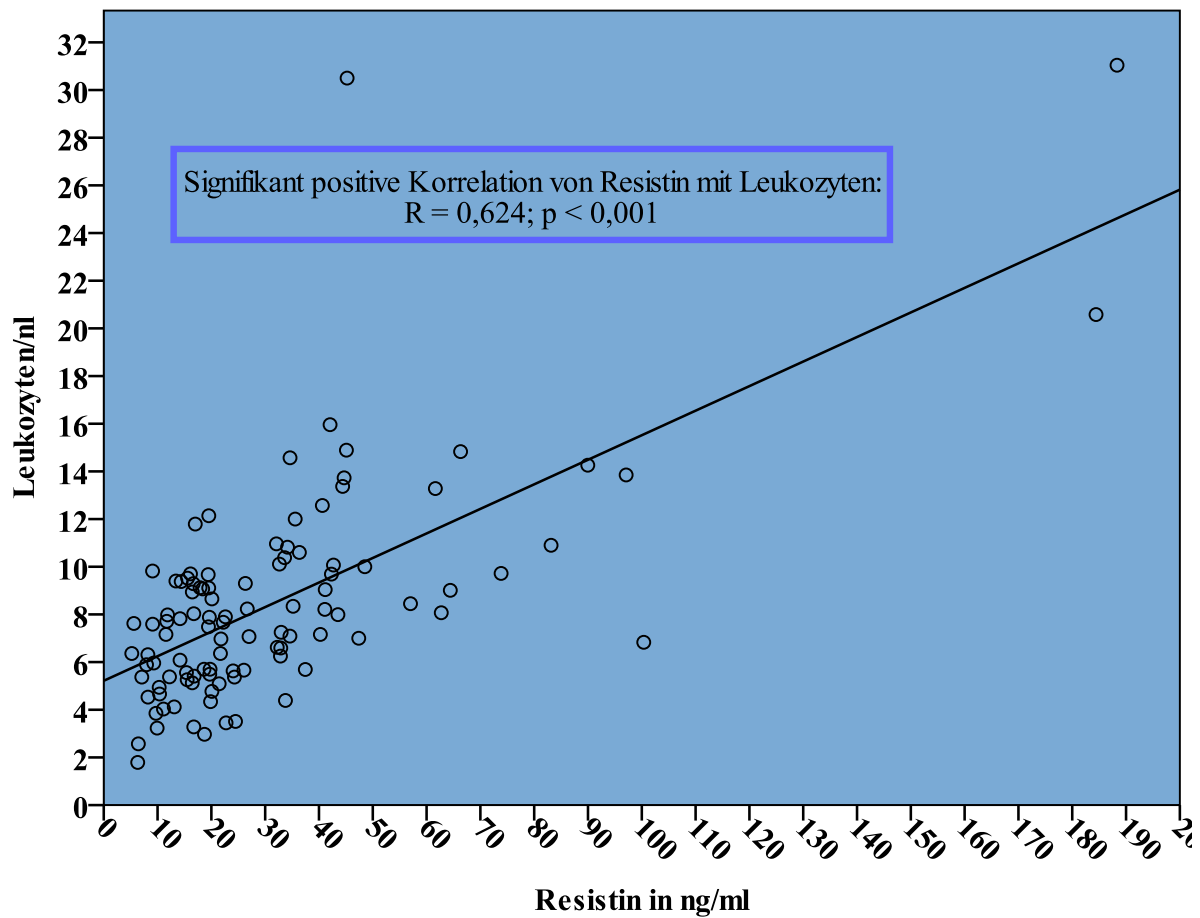


Abb. 31: Korrelation von Resistin mit Leukozyten

Zudem wurde der Zusammenhang von Resistin mit Kreatinin, Parameter der Nierenfunktion, untersucht. Hierbei zeigte sich eine signifikant positive Korrelation von Resistin mit Kreatinin bei einem Pearson Korrelationskoeffizienten von $R = 0,282$ ($p < 0,004$).

Keine Korrelation fand sich zwischen Resistin und den Parametern des Kohlenhydratstoffwechsels, Glucose und Insulin ($R = 0,048$, $p < 0,676$ bzw. $R = 0,102$, $p < 0,331$).

4.7 Nierenfunktionsparameter vor und nach Transplantation

4.7.1 Kreatinin

Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurden die beiden Parameter Kreatinin und Harnstoff präoperativ und im Verlauf sowohl bei allen 32 Patienten als noch einmal extra im Vergleich bei den Patienten ab 2009 beobachtet.

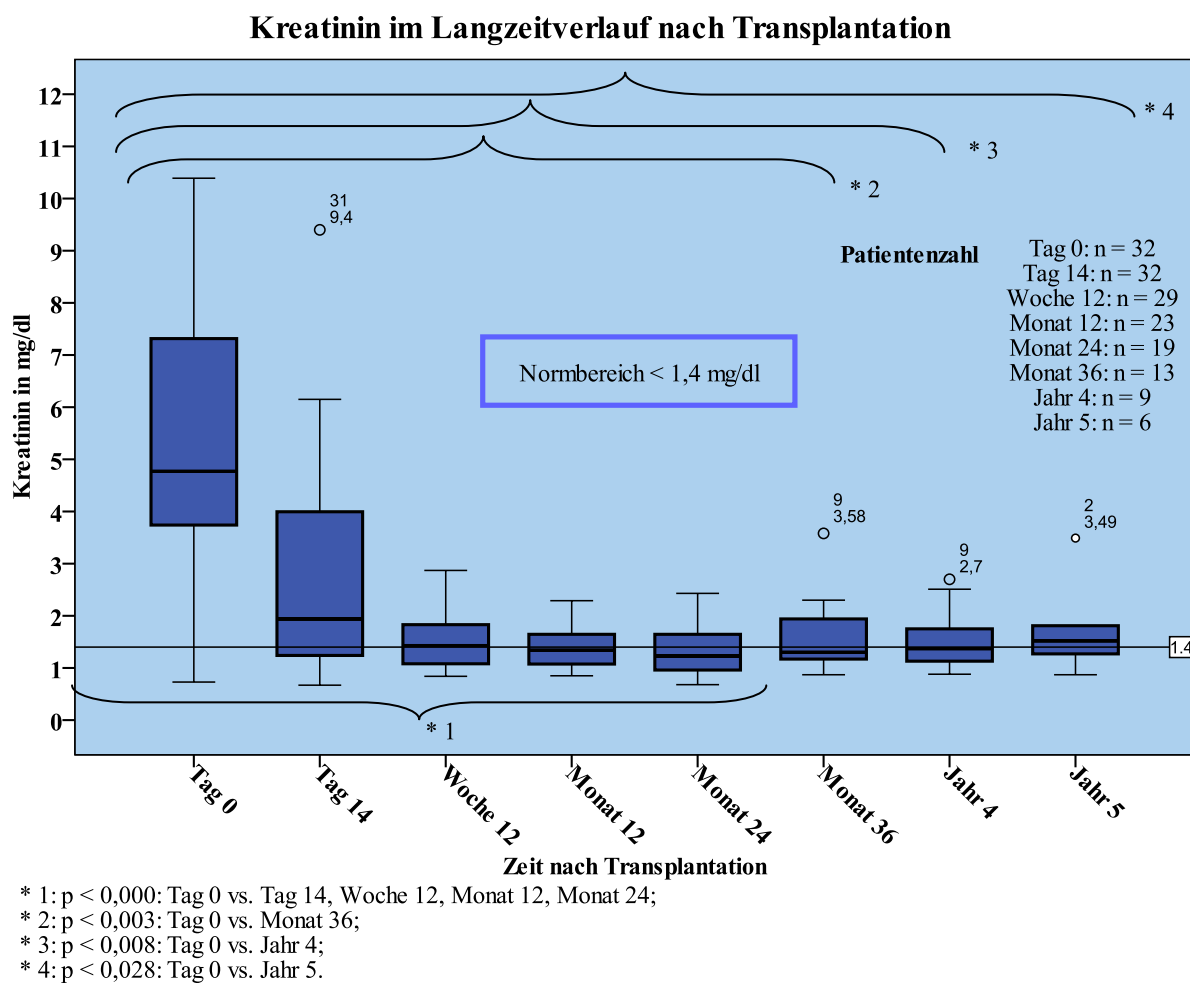


Abb. 32: Kreatinin vor und im Langzeitverlauf nach Transplantation für alle Patienten

Alle Patienten:

Die Kreatininwerte erreichten vor der Transplantation bei 32 Patienten Werte zwischen 0,7 und 16,6 mg/dl mit einem Median von 4,8 mg/dl (3,7 – 7,6 mg/dl). Diese Werte vor der Transplantation sind in der Summe nur eingeschränkt aussagekräftig, da 27 Patienten vor der Transplantation bereits dialysepflichtig waren. Bei Patient 12 und 30, die eine singuläre Pankreastransplantation erhielten, lagen die Kreatininwerte präoperativ mit 0,73 bzw. 0,97 mg/dl im Normbereich. 14 Tage nach der Transplantation sank der Median bei den 32 Patienten signifikant auf 1,9 mg/dl (1,2 – 4,0 mg/dl, $p < 0,000$). Nach zwölf Wochen zeigt sich eine weitere signifikante Verbesserung auf 1,4 mg/dl (1,1 – 1,8 mg/dl, $p < 0,000$). Dieser Trend setzt sich auch bei der Jahresuntersuchung von 23 Patienten mit einem Median von 1,3 mg/dl (1,0 – 1,7 mg/dl, $p < 0,000$) fort.

Auch nach zwei Jahren hielt sich der Median bei den 19 Patienten weiter sehr konstant bei 1,2 mg/dl (1,0 – 1,7 mg/dl, $p < 0,000$). In Jahr 3 verzeichnete man weiter eine konstant gute Nierenfunktion bei den 13 Patienten mit einem Median von 1,3 mg/dl (1,0 – 2,0 mg/dl, $p < 0,003$). Einzig der Kreatinin-Wert von Patientin 9 war stark auf 3,58 mg/dl angestiegen. In Jahr 4 sank der Kreatinin-Wert von Patientin 9 wieder deutlich auf 2,70 mg/dl. Der Median aller 9 Patienten erreichte 1,4 mg/dl (1,1 – 2,1 mg/dl, $p < 0,008$). Ein ähnlicher Median errechnete sich für die sechs Patienten in Jahr 5 mit 1,5 mg/dl (1,2 – 2,2 mg/dl, $p < 0,028$). Den Höchstwert zeigte das Kreatinin von Patientin 2 mit 3,49 mg/dl, das im Vergleich zum Vorjahr (2,51 mg/dl) stark angestiegen war.

Bis Jahr 8 befand sich Patientin 2 in Nachbeobachtung. Es ergaben sich für das Jahr 7 der Wert 3,05 mg/dl bzw. eine weitere Verschlechterung auf 5,5 mg/dl in Jahr 8 (2011). Am Ende der Studie befand sich Patientin 2 im Stadium der präterminalen Niereninsuffizienz mit einer GFR von 15-20 ml/min, weshalb eine erneute Nierentransplantation durch eine Lebendspende des Ehemannes geplant war.

Bei allen anderen Patienten hielt sich der Median bis Jahr 5 konstant unter 1,5 mg/dl, wie in Abbildung 32 ersichtlich ist. Es ergab sich zu jedem Zeitpunkt bis Jahr 5 im Vergleich zu Tag 0 ein signifikanter Kreatinin-Abfall.

Patienten ab 2009:

Von den Patienten ab 2009 besaßen bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes 19 von 20 Patienten ein funktionierendes Nierentransplantat. Bei Patient 19 wurde eine Transplantat-Nephrektomie durchgeführt. Präoperativ waren die Kreatininwerte bei allen 16 Patienten mit erfolgreicher Niere- und Pankreastransplantation bekannt. Dabei ist die Aussagekraft jedoch eingeschränkt, da 14 der insgesamt 20 transplantierten Patienten vor der Transplantation bereits dialysepflichtig waren. Bei zwei Patienten erfolgte der Eingriff präemptiv, zwei Patienten erhielten eine singuläre Pankreastransplantation, während bei Patient 14 eine Ersttransplantation bzw. Patientin 17 eine Retransplantation nach vorausgegangener Niere-Pankreastransplantation mit Transplantatversagen vorlag.

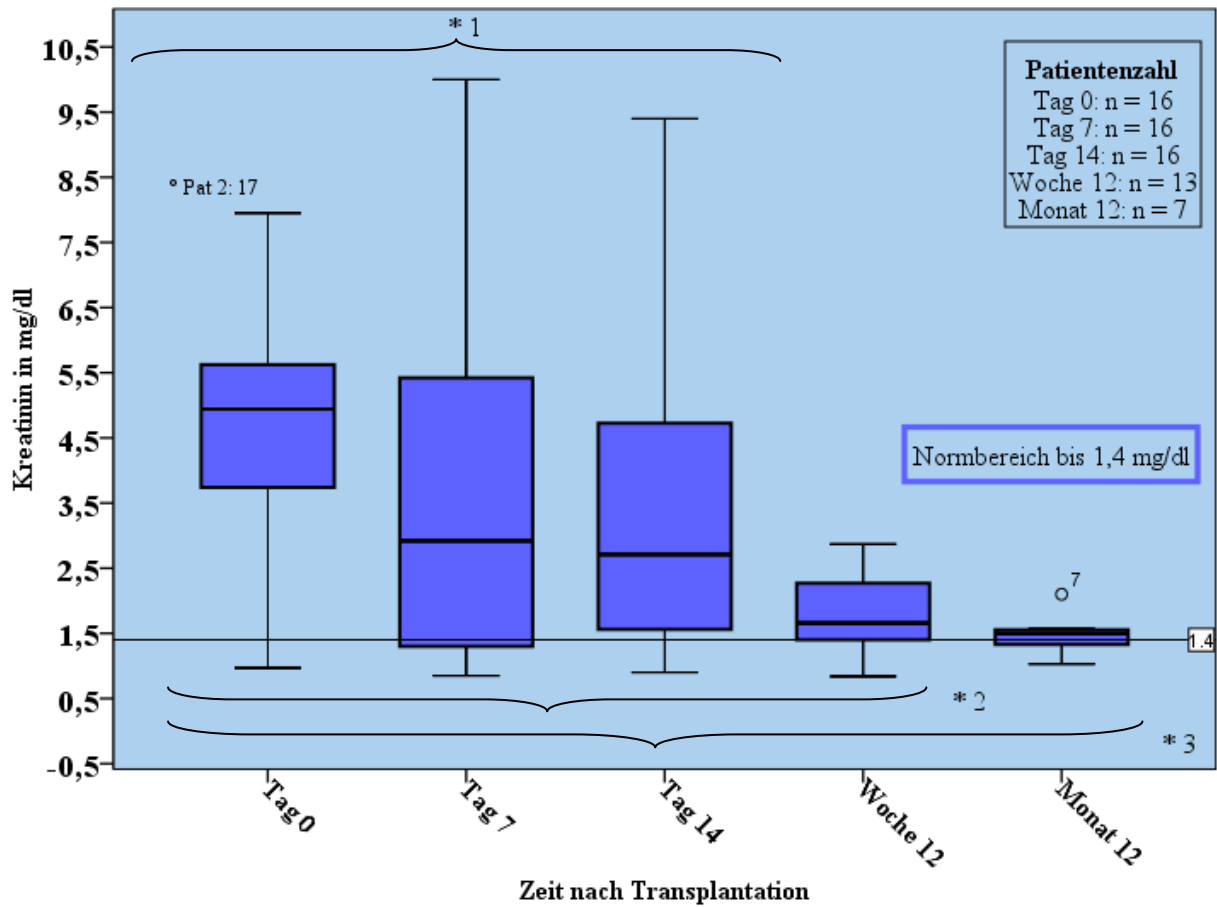
Präoperativ zeigten sich Kreatininwerte zwischen 0,97 und 16,62 mg/dl, was einem Median von 4,9 mg/dl (3,7 – 5,7 mg/dl) entspricht.

Bereits sieben Tage nach der Transplantation war ein Absinken des Median auf 2,9 mg/dl (1,3 - 5,5 mg/dl) erkennbar. An Tag 14 fand man einen signifikant verminderten Median von 2,7 mg/dl (1,5 – 4,9 mg/dl, $p < 0,044$). Bis Woche 12 war eine weitere signifikante Abnahme der Kreatininwerte auf einen Median von 1,7 mg/dl (1,4 – 2,5 mg/dl, $p < 0,001$) zu verzeichnen.

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes zeigte sich bei allen Patienten, wie aus Abbildung 33 ersichtlich, eine stabile Nierentransplantatfunktion mit einem Median von 1,5 mg/dl (1,3 – 1,6 mg/dl, $p < 0,018$) zur ersten Jahresuntersuchung.

Die Patienten 1, 2 und 3 hatten noch einen Nachlauf von zwei Jahren, wobei sich die Kreatininwerte 1,2 bzw. 1,3 bzw. 1,4 mg/dl zeigten.

Kreatinin vor und nach Transplantation im Verlauf ab 2009



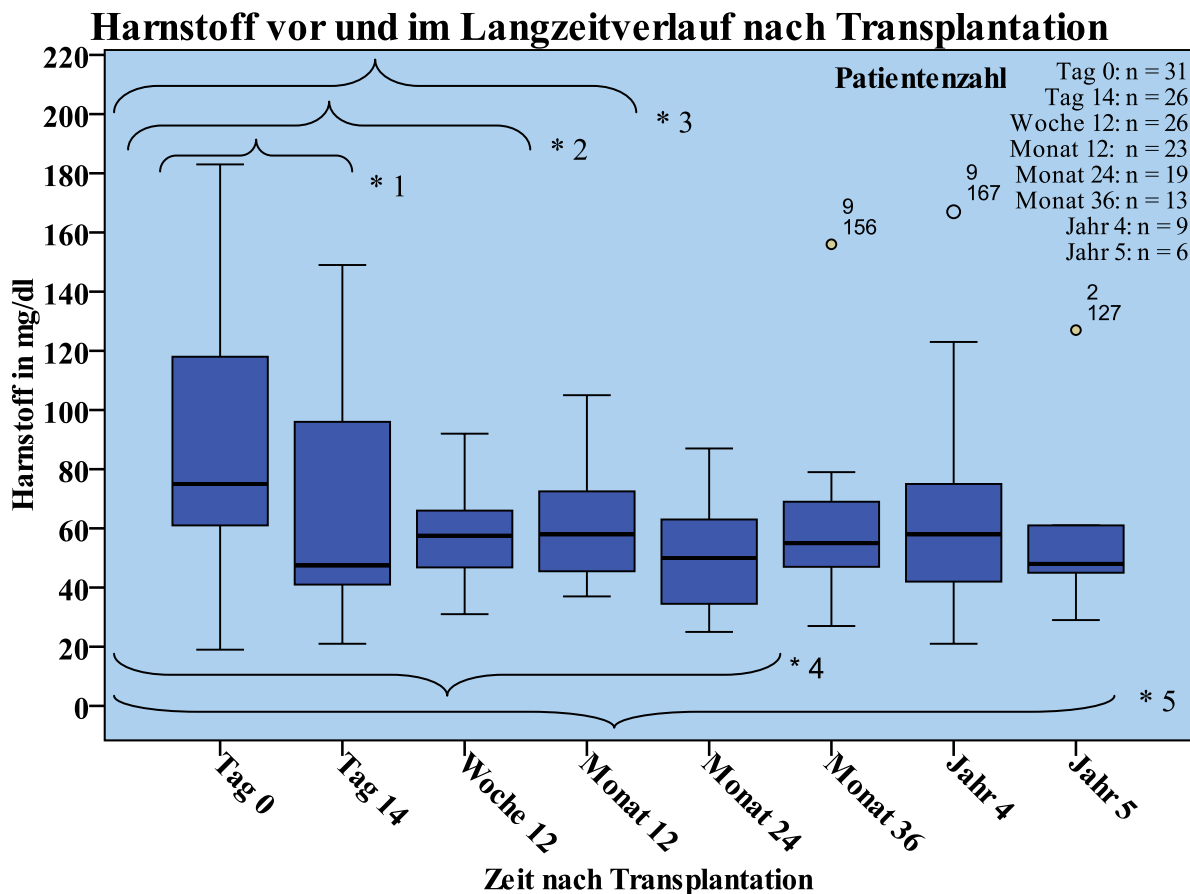
- * 1: $p < 0,044$: Tag 0 vs. Tag 14;
- * 2: $p < 0,001$: Tag 0 vs. Woche 12;
- * 3: $p < 0,018$: Tag 0 vs. Monat 12.

Abb. 33: Kreatinin vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009

4.7.2 Harnstoff

Alle Patienten:

Die Harnstoffwerte waren präoperativ bei 31 der 32 Patienten bekannt und ergaben eine 50. Perzentile von 75 mg/dl (56 – 119 mg/dl). An Tag 14 nach der Transplantation sanken diese signifikant auf einen Median von 48 mg/dl (41 – 99 mg/dl, $p < 0,0036$) und hielten sich konstant in der Woche 12 bei 58 mg/dl (45 – 66 mg/dl, $p < 0,001$). In Monat 12 war ebenfalls ein signifikanter Abfall im Vergleich zum Nullwert zu beobachten bei einem Median von 58 mg/dl (45 – 73 mg/dl, $p < 0,005$). Bis Jahr 5 hielt sich dieser konstant um die 60 mg/dl und zeigte einen Abfall zum Nullwert, wie Abbildung 34 zeigt.



- * 1: $p < 0,0036$: Tag 0 vs. Tag 14;
- * 2: $p < 0,001$: Tag 0 vs. Woche 12;
- * 3: $p < 0,005$: Tag 0 vs. Monat 12;
- * 4: $p < 0,002$: Tag 0 vs. Monat 24
- * 5: $p < 0,046$: Tag 0 vs. Jahr 5.

Abb. 34: Harnstoff vor und im Langzeitverlauf nach Transplantation für alle Patienten

Patienten ab 2009:

Bei den ab 2009 transplantierten Patienten waren die Harnstoffwerte präoperativ bei 16 Patienten bekannt und errechneten sich zu einem Median von 85 mg/dl (54 – 119 mg/dl). Postoperativ sank dieser an Tag 14 auf 79 mg/dl (43 – 122 mg/dl) und in Woche 12 weiter auf 65 mg/dl (58 – 73 mg/dl). In Monat 12 hielt sich dieser relativ konstant bei 60 mg/dl (52 – 73 mg/dl).

Zwei Jahre nach der Transplantation wurden noch drei Patienten beobachtet. Es ergaben sich Harnstoffwerte von 50, 51 und 59 mg/dl.

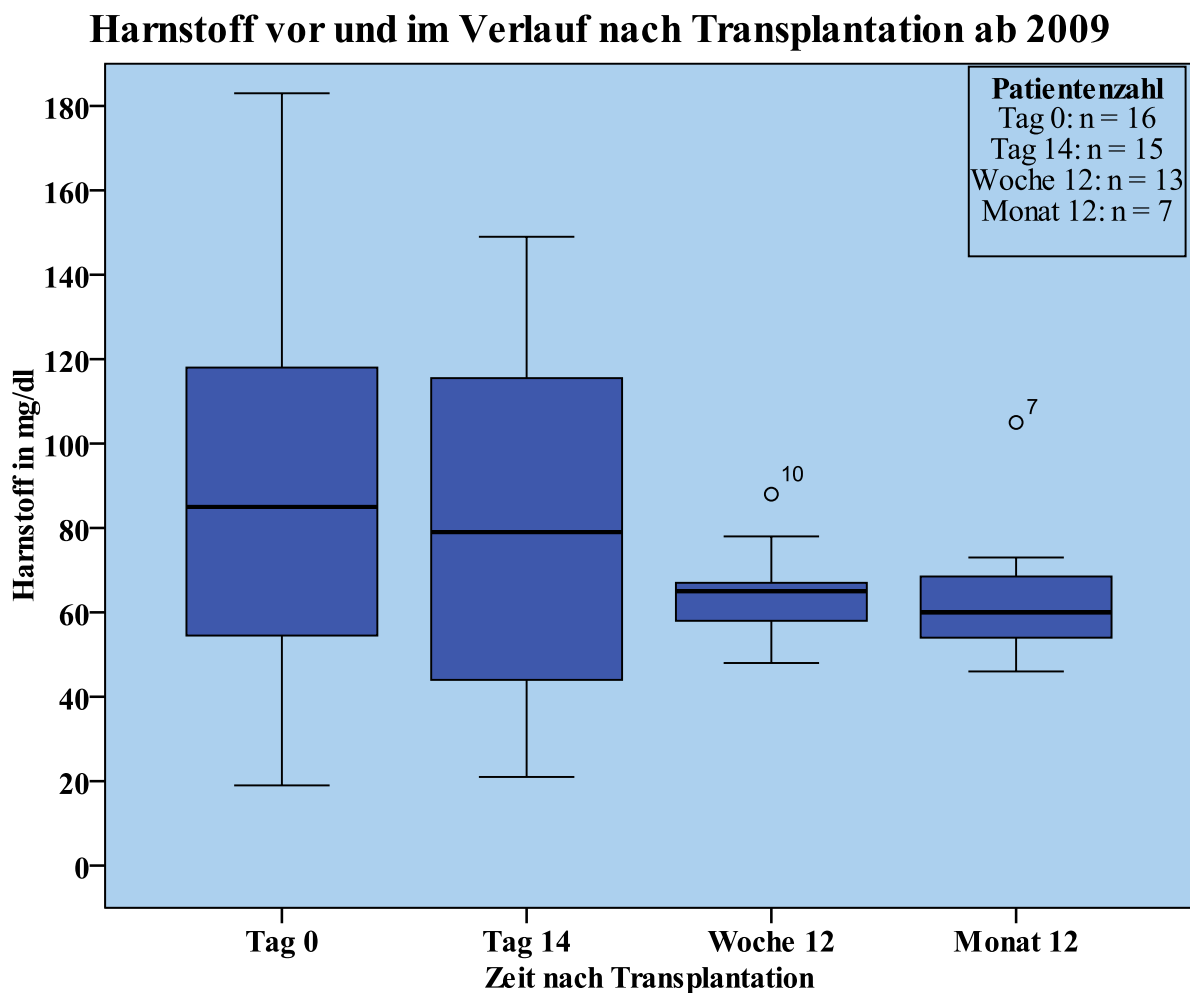


Abb. 35: Harnstoff vor und nach Transplantation ab 2009

4.8 Anthropometrische Parameter vor und nach Transplantation

Zur Beurteilung des Einflusses der Niere-Pankreastransplantation auf den Stoffwechsel und dem damit verbundenen Körpergewicht, wurden der Body-Mass-Index in kg/m^2 (= Gewicht in kg / (Größe in m * Größe in m)) und der Taillen- und Hüftumfang in cm bestimmt.

Das Gewicht war präoperativ bei 24 Patienten bekannt und lag zwischen 47,1 und 88,0 kg , im Mittel $67,4 \pm 10,6$ kg SA bei einer Körpergröße zwischen 1,49 und 1,80 m , was einer Durchschnittsgröße von $1,65 \pm 0,09$ m SA entspricht. Daraus lässt sich für 22 der 32 Patienten ein präoperativer Body-Mass-Index (BMI) von im Durchschnitt $23,7 \pm 3,7$ kg/m^2 SA errechnen. Die Spannweite erstreckte sich zwischen 17,5 und 30,7 kg/m^2 . Dabei lagen 13 Patienten mit einem BMI < 25 kg/m^2 im Normgewichtsbereich, 9 Patienten mit einem BMI > 25 kg/m^2 im Präadipositasbereich und ein Patient mit einem BMI > 30 kg/m^2 im Bereich der Adipositas Grad I.

In der Woche 12 nach der Transplantation zeigte sich bei den 27 Patienten ein kleiner Abfall des BMI auf im Mittel $22,7 \pm 3,6$ kg/m^2 SA mit Werten zwischen 15,1 und 30,3 kg/m^2 . Damit bewegten sich nur noch sieben Patienten mit einem BMI > 25 kg/m^2 und ein Patient mit einem BMI > 30 kg/m^2 über dem Normbereich.

In Monat 6 ist keine signifikante Veränderung bei den 22 Patienten zu erkennen. Zwar stieg der Mittelwert leicht auf $23,1 \pm 3,6$ kg/m^2 SA an, so befand sich aber bei einem Werteintervall von 16,6 bis 29,8 kg/m^2 kein Patient mehr im Adipositasbereich Grad I.

Bis Jahr 4 hielt sich der Mittelwert um 23 kg/m^2 , es kam jedoch insgesamt wieder zu einer Zunahme der Patienten mit einem erhöhten BMI > 25 kg/m^2 .

5. Diskussion

5.1 Patienten- und Organüberleben

Im Zeitraum von 2003 bis 2011 erhielten insgesamt 45 Patienten am Uniklinikum Regensburg eine simultane Niere-Pankreas- bzw. singuläre Pankreastransplantation. Hier konnte im Verlauf wie bei Gruessner et al. eine deutliche Verbesserung der Patienten- und Organkurzzeit- und -langzeitüberlebensraten festgestellt werden [11]. Im Zeitraum von 2003 – 2011 verstarben vier der 45 beobachteten Patienten, was eine kumulative Überlebensquote von 91,1 % ergibt. Sowohl nach einem Jahr als auch nach fünf Jahren errechnen sich hohe Patientenüberlebensraten von 95 bzw. 81 %. Seit 2009 verstarb kein Patient mehr. Dies entspricht einer Überlebensquote von 100 %.

Für das Pankreas zeigte sich seit 2003 eine kumulative Organüberlebensrate von 77,8 %, ab 2009 eine Organüberlebensrate von 80 %. Nach einem bzw. fünf Jahren errechnen sich dadurch Überlebensraten von 80 % (70 % ab 2009) bzw. 69 %.

Für die Niere konnte seit 2009 eine kumulative Organüberlebensrate von 95 %, im Gesamtzeitraum von 86 % festgestellt werden. Nach einem Jahr besaßen für beide Zeiträume noch 92 % der Patienten ein funktionierendes Organ, nach fünf Jahren für den Gesamtzeitraum 84 %.

Somit konnten in unsere Studie gute Langzeitpatienten- und organüberlebensraten nach kombinierter Niere-Pankreastransplantation bzw. singulärer Pankreastransplantation gezeigt werden, welche diese als erste Therapieoption für Typ-1-Diabetiker mit terminaler Niereninsuffizienz und bereits entwickelten diabetischen Spätschäden darstellen.

Retransplantationen:

Vier der insgesamt 45 transplantierten Patienten erhielten eine Retransplantation. Bei zwei Patienten handelte sich um eine PTA nach SPK, bei einem Patienten eine SPK nach PTA und ein Patient erhielt zweimalig eine SPK. Beide Patienten mit PTA nach SPK erlitten ein zweites Pankreastransplantatversagen. Bei einer Patientin zeigte sich nach PTA eine stabile Nierenfunktion, eine Patientin verlor zwei Jahre nach ihrer Retransplantation auch ihre Nierentransplantatfunktion und verstarb im gleichen Jahr infolge eines plötzlichen Herztodes. Die beiden anderen Patienten hatten bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes eine stabile Pankreastransplantatfunktion.

Über den Vor- oder Nachteil einer Retransplantation im Vergleich zur intensivierten Insulintherapie nach einem Transplantatversagen kann unsere Studie aufgrund der geringen Fallzahl keine Aussage liefern. Ebenso kann aufgrund der geringen Fallzahl über den Einfluss einer erneuten Pankreastransplantation auf das funktionierende Nierentransplantat und auf das Patientenüberleben bei nur zwei untersuchten Patienten keine Aussage getroffen werden. Bisher gibt es darüber erst drei größere Studien. Eine eindeutige Empfehlung gibt es bisher nicht, ob Patienten nach einem Pankreastransplantatversagen erneut eine Transplantation angeboten werden sollte oder ob diese zur Insulintherapie zurückkehren sollten.

Für die Nierenretransplantation konnte dagegen einen Überlebensvorteil im Vergleich zu den dialysepflichtigen Patienten gefunden werden. Buron et al. konnten in ihrer Studie ein zur ersten Transplantation vergleichbares Patientenüberleben sowie eine verbessertes Pankreastransplantatüberleben nach Retransplantation im Vergleich zur Ersttransplantation feststellen. Man geht daher davon aus, dass die Pankreasretransplantation ein sicheres Verfahren ist, dass Patienten nach Transplantatverlust angeboten werden kann [59].

5.2 Kohlenhydratstoffwechsel

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich in unserer Studie sowohl deutliche Vorteile für die Patienten nach erfolgreicher Pankreastransplantation im Vergleich zur Einstellung des Glucose-Metabolismus vor Transplantation als auch im Vergleich zur Insulintherapie bei den Patienten mit Pankreastransplantat-Versagen zeigten.

Der HbA1c als Marker für die Einstellung des Langzeit-Glucose-Metabolismus und somit für die Entwicklung diabetischer Spätkomplikationen lag über die Jahre durchwegs konstant im Normbereich. Bei den Nüchtern-Glucosewerten kam es zu keinem signifikanten Wiederanstieg über den Beobachtungszeitraum von bis zu acht Jahren. Ebenso fand sich kein signifikanter Abfall in der Insulinproduktion über diesen Zeitraum. Vereinzelt konnte bei einigen Patienten eine diabetische Glucosetoleranz im OGTT festgestellt werden. Bei einer größeren Anzahl der Patienten ergab sich eine pathologische Glucosetoleranz. Eine verminderte Insulinproduktion konnte dafür aber nicht als Ursache gefunden werden. Als andere Ursachen dieser gewissen Verschlechterung der Transplantatfunktion stehen ein erhöhter Glucagonspiegel [10], eine chronische Transplantat-Abstoßung, eine Transplantat-Pankreatitis oder die toxischen Nebenwirkungen der Immunsuppression zur Diskussion [60].

Ein signifikanter Effekt der langfristigen Immunsuppression mittels Kortikosteroiden auf den Kohlenhydratstoffwechsel konnte in unserer Studie nicht gefunden werden. Beim Vergleich von HbA1c und Nüchtern-Glucose der beiden Gruppen mit langfristiger und kurzfristiger Kortikosteroidgabe ergab sich zum Zeitpunkt Monat 12 kein signifikanter Unterschied. Die Kortikosteroidgabe kann somit in unserer Studie nicht als Ursache der diabetischen bzw. pathologischen Glucosetoleranz bei einigen Patienten angesehen werden. Zur Ursachenklärung sind daher weitere Studien mit größerer Patientenzahl und Untersuchung der o.g. Einflussfaktoren nötig.

Vergleichbare größere Studien über den Einfluss der Kortikosteroidgabe auf den Kohlenhydratstoffwechsel nach Niere-Pankreastransplantation wurden bisher nicht durchgeführt. Daten hierzu gibt es jedoch für die alleinige Nierentransplantation. Woodle et al. konnten in ihrer 5-jährigen Studie Vorteile einer steroidfreien Immunsuppression (Tacrolimus, Mycophenolat

Mofetil, Antikörper-Induktionstherapie, Kortikosteroide nur in den ersten 7 Tagen) im Vergleich mit einer dauerhaften low-dose-Kortikosteroidgabe finden. Es zeigten sich eine geringere Rate an neu entwickeltem Diabetes mellitus nach Transplantation sowie ein verbesserter HbA1c [61]. Auch Krämer et al. konnten in ihrer Analyse der multizentrischen ATLAS-Studie einen positiven Einfluss einer steroidfreien Therapie mit Tacrolimus-Monotherapie nach Basiliximab-Induktionstherapie im Vergleich zu einer langfristigen Kortikosteroidgabe (Tacrolimus, MMF, Kortikosteroide) auf das kardiovaskuläre Profil bei gleichem Langzeitpatienten- und organüberleben aufzeigen. Deutlich weniger Patienten mussten nach Transplantation erneut mit einer Insulintherapie beginnen. Diese Vorteile im Kohlenhydratstoffwechsel ergaben sich nicht für eine immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus in Kombination mit MMF [62].

Die erste Studie über den Langzeit-Glucosemetabolismus mit einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 10 Jahren nach Pankreastransplantation wurde von Robertson et al. durchgeführt. Bei allen Patienten fanden sich eine normale Nüchtern-Glucose, ein normaler HbA1c und eine normale Glucosetoleranz im OGTT. Es gab keinen Unterschied zu den Kontrollen der gesunden Patienten. Eine Folgestudie derselben Gruppe einige Jahre später zeigte jedoch, dass sich die Insulinsekretion über die Jahre verschlechtert hatte, der HbA1c und die Nüchtern-Glucose jedoch normal geblieben waren [60].

Die ausführlichste Studie bisher wurde von Dieterle et al. über 10 Jahre durchgeführt. Die Patienten waren hier nach der Transplantation für 10 Jahre insulinunabhängig mit einem HbA1c, der zwar signifikant im Vergleich von Monat 3 zu Jahr 10 stieg, sich aber durchwegs im Normbereich bewegte. Auch ein Anstieg der Nüchtern-Glucose war innerhalb des Normbereiches über die Jahre zu verzeichnen. Die Zahl an Patienten mit einer pathologischen oder diabetischen Glucosetoleranz im OGTT nahm über die Jahre zu. Das Ansprechen der Insulinsekretion auf Glucose verschlechterte sich in den Jahren jedoch nicht. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Insulinsekretion zwischen Patienten mit normaler und gestörter Glucosetoleranz. Es fanden sich aber deutlich erhöhte Glucagonspiegel bei den Patienten mit beeinträchtigter Glucosetoleranz im Vergleich zu den Patienten mit normaler Glucosetoleranz als mögliche Ursache der verschlechterten Glucosetoleranz. Insgesamt konnte bei Dieterle et

al. wie auch in unserer Studie eine stabile β -Zellfunktion mit einer akzeptablen endogenen Insulinsekretion über mehrere Jahre festgestellt werden [10].

Eine weitere Studie von Dieterle et al. zeigte bei konstantem HbA1c und basaler Glucose 35 % pathologische OGTTs nach 3 Monaten und 5 Jahren. Als Ursache wurde in ihren Untersuchungen das verminderte Ansprechen der Insulinsekretion auf Glucose und Arginin festgestellt [63]. Einschränkend ist zu sagen, dass die Studien von Dieterle et al. die frühen Transplantationsjahre zwischen 1982 und 1995 enthalten, wo gerade einmal eine Pankreastransplantat-Überlebensrate von 38 % erreicht wurde [10]. Seitdem haben sich die Patienten- und Organüberlebensraten deutlich verbessert.

Unserer Studie verzeichnete eine Pankreastransplantat-Überlebensrate von 77,8 % seit 2003 und zeigte im Langzeitverlauf bei den Patienten mit funktionierendem Pankreastransplantat ein Absinken des HbA1c nach der Transplantation, der sich bis zum fünften Jahr nach Transplantation konstant unter 6,5 % hielt. Es konnte hier also kein signifikanter Anstieg des HbA1c beobachtet werden. Die Ergebnisse bewegten sich durchwegs im Normbereich. Im Vergleich dazu stieg der HbA1c bei den Patienten mit Transplantatversagen trotz Insulintherapie wieder deutlich an. Daher konnte in unserer Studie ein deutlicher Vorteil im Langzeit-Glucosemetabolismus im Vergleich zur präoperativen Situation und den Patienten mit Transplantatversagen gezeigt werden. Auch Mora et al. fanden in ihrer Studie im Vergleich der HbA1c-Werte zwischen Jahr 1 und Jahr 15 nach der Transplantation konstante Werte, was für eine Langzeit-Funktionsfähigkeit des Pankreastransplantats spricht und seine Rolle als Therapie der Wahl für Typ-1-Diabetiker mit terminaler Niereninsuffizienz unterstreicht [64].

Auch die basalen Glucosewerte zeigten sich in unserer Studie im Gegensatz zu der von Dieterle et al. über die Jahre konstant [10]. Zudem befanden sich die basalen Glucosewerte nach einem starken Abfall der Werte nach der Transplantation konstant im Normbereich, den nur einzelne Patienten überschritten. Nach 120 Minuten fielen die Werte im oralen Glucosetoleranztest bei den meisten Patienten adäquat ab, wobei nur einzelne Patienten eine wirkliche diabetische Glucosetoleranz mit Werten > 200 mg/dl nach zwei Stunden aufzeigten. Es fanden sich jedoch mit einer Ausnahme zu jedem Visitenzeitpunkt ein oder mehrere Patienten mit pathologischer Glucosetoleranz mit Werten zwischen 140 und 200 mg/dl nach zwei Stun-

den. Auch Mora et al. stellten bei einigen Patienten eine pathologische Glucosetoleranz bzw. diabetische Glucosewerte im OGTT sowie eine verminderte Insulinsekretionsrate fest. Dies weist möglicherweise auf eine Verschlechterung der Funktionsfähigkeit des Pankreastransplantates über die Jahre hin [64]. In unserer Studie konnte bis Jahr 3 kein signifikanter Abfall in der Insulinproduktion als Ursache der pathologischen Glucosetoleranz beobachtet werden. Die Insulinwerte bewegten sich durchwegs im Normbereich. Im Rahmen dieser Arbeit konnten ab Jahr 3 nur noch die Werte weniger Patienten erhoben werden. Für signifikante Ergebnisse sind weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl nötig.

Als zuverlässiger Marker für eine ausreichende Insulinproduktion gilt das C-Peptid, da es weniger Abbauprozessen ausgesetzt ist, als das Insulin selbst. Für das C-Peptid zeigte sich nach der Transplantation ein starker Anstieg als Zeichen der wiederhergestellten endogenen Insulinsekretion. Sowohl die basalen als auch die C-Peptidwerte im OGTT sanken im Verlauf ab, erreichten aber weiterhin bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes akzeptable Werte.

Secchi et al. führten einen Vergleich der metabolischen Parameter zwischen Patienten mit Tacrolimus- und Cyclosporin-A-Immunsuppression durch. In beiden Gruppen ergaben sich auch hier nach drei Jahren basale C-Peptidwerte im Normbereich [65].

Insgesamt konnte in unserer Studie eine Langzeitfunktion des Pankreastransplantats über maximal acht Jahre mit einer guten Stoffwechseleinstellung durch Normoglykämie der Patienten verzeichnet werden. Damit ist die Pankreastransplantation bzw. simultane Niere-Pankreastransplantation eine wichtige Therapie zur Behandlung von Typ-1-Diabetikern mit terminaler Niereninsuffizienz und stellt durch eine gute Langzeitstoffwechseleinstellung mit Verhinderung der Progression der Folgeschäden des Diabetes mellitus die Therapie der Wahl dar.

5.3 Lipidstoffwechsel

Unsere Studie hat gezeigt, dass Patienten nach erfolgreicher simultaner Niere-Pankreastransplantation im Vergleich zur präoperativen Situation wohl einen Vorteil im Lipidmetabolismus haben. Vor allem Cholesterin, Triglyzeride und Lipoprotein (a) sanken deutlich, wohingegen die Parameter bei den Patienten mit Transplantatversagen wieder anstiegen. Aufgrund dessen könnte man auf einen Vorteil im Lipidmetabolismus bei den Patienten mit funktionierendem Pankreastransplantat schließen.

Präoperativ lagen bei einigen Patienten die Cholesterinwerte über dem geforderten Normbereich von < 200 mg/dl. Postoperativ kam es zu einem deutlichen Abfall. Zwar kam es im Verlauf wieder zu einem Anstieg und es bewegten sich im Verlauf immer wieder Patienten über diesem Referenzbereich, insgesamt zeigte sich jedoch dennoch ein deutlicher Abfall des Median und somit ein Absinken der Cholesterinwerte bei den meisten Patienten.

Bei den ab 2009 transplantierten Patienten wiesen mit Ausnahme von zwei Werten nach der Transplantation alle Patienten zu jeder Zeit Normwerte auf. Bei den Patienten mit Transplantatversagen zeigte sich dagegen ein deutlicher Anstieg der Cholesterinwerte.

Auch die Triglyzeride sanken nach der Transplantation, ähnlich dem Cholesterin, langfristig kontinuierlich ab und es lagen jeweils nur wenige Patienten über dem Normbereich. Für das LDL ließ sich ebenfalls ein leichter Abwärtstrend nach der Transplantation erkennen. Jedoch war der Effekt hier nicht so deutlich wie bei Cholesterin oder den Triglyzeriden. Viele Patienten lagen auch postoperativ über dem Normbereich von < 100 mg/dl. Für das HDL konnte postoperativ eine gute Einstellung erreicht werden. Zwar sank der Mittelwert in den ersten Wochen unter den Normbereich, stieg aber ab Woche 12 wieder an. Ab diesem Zeitpunkt bewegte sich der Durchschnittswert aller Patienten durchwegs im Normbereich von 40 bis 60 mg/dl.

Unter Verwendung einer ab 2007 steroidfreien Immunsuppression mit Tacrolimus und MMF konnte initial eine deutliche Verbesserung des Lipidstoffwechsels aufgezeigt werden. Im Vergleich zu den Patienten mit langfristiger Kortikosteroidgabe ergaben sich jedoch lediglich für

die Triglyzeride signifikant höhere Werte unter langfristiger als unter kurzfristiger Steroidtherapie. Für das HDL-Cholesterin zeigten sich höhere Werte für die steroidfreie Gruppe, jedoch ohne signifikanten Unterschied zur Kortikosteroid-Gruppe. Für das LDL- und Gesamt-Cholesterin fand man keine deutliche Wertedifferenz zwischen den Gruppen.

Insgesamt gesehen kann man daher von einem Einfluss der langfristigen Kortikosteroidgabe auf den Lipidmetabolismus und somit Entwicklung einer Hyperlipidämie ausgehen. Jedoch muss dies mit der Einschränkung festgestellt werden, dass langfristig auch viele andere Faktoren wie Gewicht und Ernährung Einfluss auf den Lipidstoffwechsel nehmen. Vergleichbare Studien mit Stratifizierung nach Steroidtherapie wurden für die Niere-Pankreastransplantation bisher nicht durchgeführt.

Woodle et al. konnten in ihrer Studie nach alleiniger Nierentransplantation ebenfalls einen Nachteil im Triglyzerid-Profil für die Patienten mit langfristiger Kortikosteroidgabe im Vergleich zu steroidfreien Gruppe (Tacrolimus, MMF, Antikörper-Induktionstherapie) feststellen [61]. In der ATLAS-Studie ergaben sich anders als in unserer Studie Vorteile für die steroidfreie Immunsuppression (Tacrolimus, Basiliximab) für das LDL- und Gesamtcholesterin [62].

Bei Patienten mit erfolgreicher Niere-Pankreastransplantation haben sich in einigen Studien Vorteile im Lipidmetabolismus gefunden, in anderen nicht [66]. Die Vorteile schreibt man der Normalisierung des Kohlenhydratstoffwechsels aufgrund der funktionierenden β -Zellfunktion, gemessen durch das C-Peptid, zu [67]. Die Landmark 4 S-Studie hat gezeigt, dass die bessere Einstellung des Lipidstoffwechsels zur Senkung der kardiovaskulären Mortalität beiträgt und vielleicht der wichtigste Faktor in der Verminderung der Atherosklerose ist [68]. Diese potentiellen Vorteile könnten jedoch durch die entgegengesetzten Effekte der Steroide und Calcineurin-Inhibitoren wieder aufgehoben werden [66], wie auch in unserer Studie für die Steroide aufgezeigt werden konnte.

Burke et al. fanden in ihrer Arbeit eine Langzeit-Normalisierung (4 Jahre) des Lipidstoffwechsels unter Tacrolimus-Immunsuppression ohne zusätzliche lipidsenkende Medikation [68]. Auch bei Lauria et al. konnte in den ersten zwei Jahren nach der Transplantation eine deutliche Verbesserung im Lipidprofil für Cholesterin, Triglyzeride und LDL aufgezeigt wer-

den, jedoch nicht wie in unserer Studie auch für das HDL [69]. Ähnliche Ergebnisse erzielten auch McCauley et al. in ihrer 5-jährigen Studie. Nur Patienten mit funktionierendem Pankreastransplantat wiesen eine Verbesserung im Cholesterin- und Triglyzeridspiegel auf [67]. Bei den Patienten mit singulärer Pankreastransplantation ergab sich bei Lauria et al. keine Verbesserung im Lipidprofil [69]. Dagegen fanden Boggi et al. auch bei der alleinigen Pankreastransplantation ein deutliches Absinken des Cholesterin- und LDL-Cholesterin-Spiegels im Langzeitverlauf von fünf Jahren [70]. Unsere Studie liefert insgesamt gesehen aufgrund der unterschiedlichen Entwicklungen und der geringen Anzahl an Patienten kein Ergebnis über den metabolischen Vor- oder Nachteil einer singulären Pankreastransplantation.

Ab dem Jahr 2009 wurde auch bei allen Patienten VLDL-Cholesterin bestimmt, wobei präoperativ einige Werte erhöht waren. Der Durchschnittswert sank nach der Transplantation deutlich. In Jahr 1 bewegten sich alle noch beobachteten Patienten im Normbereich. Auch bei dem ebenfalls ab 2009 bestimmten Lipoprotein (a) fand man einen kontinuierlichen Abfall nach der Transplantation. Bereits 12 Wochen nach der Transplantation lagen mit Ausnahme eines Patienten, dessen Lp(a)-Werte jedoch stark rückläufig waren, alle Patienten im Normbereich. Bei den Patienten mit Transplantatversagen zeigte sich dagegen ein stark erhöhter bzw. stark steigender Lp(a)-Spiegel.

5.4 Produktion und Funktion der Adipokine

5.4.1 Adiponektin

In unserer Studie fand sich präoperativ, anders als in der Literatur, nur bei einer Patientin eine erhöhte Adiponektin-Konzentration. In verschiedenen vorherigen Studien hat sich eine erhöhte Adiponektin-Konzentration bei Patientin mit terminaler Niereninsuffizienz gezeigt [14, 30, 31]. Nach erfolgreicher Niere-Pankreastransplantation kam es zu keinem signifikanten Abfall oder Anstieg der Adiponektin-Konzentrationen im Blutplasma. Die Adiponektinwerte lagen teilweise im Normbereich, teilweise aber auch darunter oder darüber. Die Entwicklung der Adiponektinwerte bei den Patienten unterschied sich stark und ließ keine eindeutige Tendenz erkennen. Auch bei den Patienten mit Transplantatverlust zeigte sich eine kontroverse Entwicklung der Adiponektinwerte, weshalb in unserer Studie kein entscheidender Einfluss der Niere-Pankreastransplantation mit Wiederherstellung der endogenen Insulinproduktion auf die Adiponektin-Spiegel beobachtet werden konnte. Auch nach einer erfolgreichen Transplantation fand sich keine Normalisierung der Werte. Einige Patienten wiesen nach Transplantation weiter erhöhte Werte auf. Bei anderen Patienten lagen diese unter dem Normbereich. Eine Assoziation von niedrigen Adiponektin-Spiegel mit Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 oder kardiovaskulären Erkrankungen konnte in vorherigen Studien gefunden werden [18]. Eine signifikante Korrelation des Adiponektin-Spiegels mit Insulin, Glucose oder den BMI konnte in unserer Studie nicht hergestellt werden.

Stadler et al. beschäftigten sich zum ersten Mal mit der Adiponektin-Konzentration vor und nach einer Niere-Pankreastransplantation. Vor der Transplantation fanden sich Adiponektin-Nüchtern-Konzentrationen bei Typ-1-Diabetikern (T1DM) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erhöht. Auch nach erfolgreicher Niere-Pankreastransplantation blieben diese weiter erhöht. Die Adiponektin-Spiegel scheinen sich nach vielen Jahren der Hyperglykämie und -insulinämie sowie Urämie auch nach erfolgreicher SPK mit wiederhergestellter Normoglykämie nicht zu normalisieren. Daher geht man davon aus, dass der Adiponektin-Spiegel mehr von den Langzeitschäden der Urämie, Hyperglykämie und Mikroangiopathie beeinflusst wird, als vom aktuellen Glucosespiegel [13].

Mehrere Studien erforschten zuvor bereits die Adiponektin-Konzentration vor und nach der Nierentransplantation. Vor der Transplantation zeigte sich bei den dialysepflichtigen Patienten ein deutlich erhöhter Adiponektin-Spiegel im Vergleich zur gesunden Vergleichsgruppe [14, 31, 32]. Während bei einer Studiengruppe die Adiponektin-Werte nach der Transplantation zwar signifikant sanken, aber keine Normalisierung zeigten [14], konnte die andere Gruppe keinen Einfluss der verbesserten Nierenfunktion auf die Adiponektin-Konzentration feststellen [32]. Eine signifikante Korrelation zwischen Adiponektin und Kreatinin konnte wie in unserer Studie bei beiden nicht gefunden werden [14, 32], was vermuten lässt, dass nicht nur die Nieren, sondern auch verschiedene andere Kofaktoren einen starken Einfluss auf den Adiponektin-Spiegel haben. So fand sich beispielsweise eine positive Korrelation zwischen totaler Steroiddosis und Plasma-Adiponektin-Konzentration [14].

5.4.2 Chemerin

In unserer Studie ergab sich ein signifikanter Abfall von Chemerin nach der Transplantation. Es ließ sich jedoch weder ein signifikanter Zusammenhang zu den Markern der Inflammation, CRP und Leukozyten, noch zu den diabetischen Verlaufsparemtern, Glucose und Insulin oder dem BMI feststellen. Es fand sich jedoch ein signifikanter Chemerin-Anstieg bei Transplantatabstoßung, was auf eine Rolle in inflammatorischen Prozessen hinweist. Bei den erfolgreich transplantierten Patienten zeigte sich im Schnitt ein Abfall der Chemerinwerte nach Transplantation.

Vergleichbare Studien zur Entwicklung von Chemerin nach kombinierter Niere-Pankreastransplantation gibt es noch nicht. Vor unserer Arbeit haben bisher nur drei Studien die Chemerin-Konzentration bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Sowohl Pfau et al. als auch Yamamoto et al. konnten erhöhte Chemerin-Konzentrationen bei dialysepflichtigen Patienten feststellen [37, 38]. Paradoxerweise konnten Yamamoto et al. trotz der positiven Korrelation von Chemerin mit Markern der Inflammation und der Dyslipidämie einen Überlebensvorteil für dialysepflichtige Patienten mit erhöhten Plasma-Chemerin-Konzentrationen ausmachen [38]. Diese Korrelationen zu Markern der Dyslipidämie und Inflammation konnten in unserer Studie nicht gefunden werden. Rutkowski et al. erarbeiteten in

ihrer Studie wie in unseren Ergebnissen eine Normalisierung der erhöhten Chemerin-Plasmakonzentrationen nach der Nierentransplantation, jedoch anders wie bei uns mit einer signifikant positiven Korrelation von Chemerin mit Kreatinin. Eine signifikante Korrelation des Chemerin-Abfalls zu CRP konnte wie in unserer Arbeit nicht gezeigt werden [39].

5.4.3 Leptin

In unserer Studie untersuchten wir die Leptinwerte vor und nach simultaner Niere-Pankreastransplantation. Diese waren vor der Transplantation deutlich erhöht. Postoperativ sanken sie in den ersten 8 Wochen vorübergehend ab, wiesen aber im Verlauf einen Wiederanstieg auf und pendelten sich auf erhöhte Werte ein. Es konnte somit keine signifikante Abnahme des Leptinwertes im mittelfristigen Verlauf nach der Transplantation festgestellt werden. Der Leptinwert korreliert in hohem Maße mit der Körperfettmasse, die bei vielen Patienten als Folge der Immunsuppression nach der Transplantation wieder zunahm. Zur Kontrolle der Gewichtszunahme nach der Transplantation führten wir zu den jeweiligen Visiten Gewichtskontrollen mit Bestimmung des Body-Mass-Indexes durch. Wir konnten in unserer Studie eine signifikant positive Korrelation von Leptin mit dem BMI und dem Gewicht feststellen.

Bisher wurden keine vergleichbaren Studien zur Untersuchung der Leptin-Konzentration vor und nach SPK durchgeführt. Es gibt jedoch bereits einige Studien zur Entwicklung des Leptin-Spiegels nach einer Nierentransplantation. So untersuchten beispielsweise Souza et al. und Kayacan et al. die Leptin-Plasmaspiegel innerhalb des ersten Jahres nach einer Nierentransplantation. In beiden Studien zeigte sich vor der Transplantation bei den Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen ein erhöhter Leptinspiegel, der in den ersten drei Monaten nach einer Nierentransplantation signifikant abnahm. Wie in unserer Studie kam es nach dem sechsten Monat zu einem Wiederanstieg. Man fand im ersten Jahr keinen signifikanten Unterschied zu den Kontrollen bei gesunden Patienten. Wie in unserer Studie fand sich bei Souza et al. kein Zusammenhang zwischen Leptin und der Nierenfunktion. Der steigende Körperfettanteil bei vielen Transplantationspatienten mit Steroidtherapie und Insulinresistenz ist wahrscheinlich ursächlich an der Entstehung einer Hyperleptinämie beteiligt [46]. In unserer Stu-

die ergab sich ebenfalls nach temporärer Gewichtsabnahme eine Gewichtszunahme der meisten Patienten im Verlauf. Bei Kayacan et al. fand sich nach sechs Monaten ein leichter Wiederanstieg des Plasma-Leptinspiegel parallel zum Plasma-Insulin und C-Peptid, deutlich erhöht im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Auch hier sah man als wahrscheinliche Ursache die erhöhte Fettmasse, die Insulinresistenz und die Steroideinnahme. Insgesamt fand man bei Frauen zu jedem Messzeitpunkt einen höheren Leptinspiegel als bei Männern. Der Leptinspiegel korrelierte am meisten mit dem Gesamtkörperfett und veränderte sich gleichsam mit dem Insulinspiegel und der Insulinresistenz. Insgesamt waren alle anthropometrischen Parameter nach der Transplantation erhöht. So sieht man als wichtige Parameter für den Leptin-Wiederanstieg die Insulinresistenz und die Gewichtszunahme aufgrund der Steroideinnahme und des vermehrten Appetits nach Verschwinden der Urämie [45].

5.4.4 Resistin

In unserer Studie konnte ein Einfluss der Niere-Pankreastransplantation auf den Resistin-Spiegel verzeichnet werden. Postoperativ kam es zu einem deutlichen Abfall parallel zu den Markern der Inflammation, CRP und Leukozyten, jedoch zu keiner Normalisierung. Diese signifikant positive Korrelation deutet auf eine Rolle von Resistin in Entzündungsprozessen hin. Kurz nach der Transplantation kam es parallel zu CRP und Leukozyten zunächst zu einem Resistin-Anstieg. Diesen Zusammenhang konnten in vorherigen Studien auch schon Stofkova et al. und Malyszko et al. nachweisen [51, 54]. Zudem fanden sich bei Letzteren auch erhöhte Resistinwerte bei Nierentransplantatempfängern im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe und eine Korrelation der Resistinwerte mit der Nierenfunktion und Kreatinin. Bei schlechter Nierenfunktion kam es zu einer Erhöhung der Resistinwerte [54]. Auch in unserer Studie zeigten sich vor der Transplantation signifikant höhere Resistinwerte als danach. Daraufhin kam es nach einem kurzen Anstieg in den Tagen nach der Transplantation zu einem signifikanten Abfall im Verlauf. Eine durchgängige Normalisierung der Resistinwerte fand jedoch nicht statt. Es war aber ein viel deutlicherer Anstieg bei den Patienten mit Pankreastransplantat-Verlust zu beobachten. Dies legt eine Rolle von Resistin in inflammatorischen Prozessen nahe. Die Beseitigung der chronischen Niereninsuffizienz, eine Form der chronischen Entzündung, scheint zu einem signifikanten Abfall von Resistin zu führen [54].

Eine signifikant positive Korrelation von Resistin mit Kreatinin konnte auch in unserer Arbeit gefunden werden.

Über die Rolle von Resistin im Glucosemetabolismus gibt es viele widersprüchliche Studien. In Mausversuchen konnte Resistin als Bindeglied zwischen Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 dargestellt werden. Diese Verbindung konnte beim Menschen bisher nicht eindeutig bestätigt werden [51]. Auch in unserer Arbeit fand sich keine signifikante Korrelation von Resistin zu Insulin und Glucose.

5.5 Nierenfunktionsparameter

Die Kreatininwerte sanken nach der Transplantation signifikant im Vergleich zur präoperativen Situation ab. Im Langzeitverlauf von bis zu acht Jahren fanden sich für alle Patienten stabile Kreatininwerte mit einem Median um 1,5 mg/dl. Diese Beobachtung konnten auch Sudan et al. in ihrer 5-jährigen Studie machen [71]. Vereinzelt kam es jedoch im Langzeitverlauf zu einem Anstieg der Nierenretentionsparameter. Eine Patientin stand am Ende unserer Studie wieder kurz vor einer erneuten Nierentransplantation im Stadium der präterminalen Niereninsuffizienz.

Gallon et al. betrachteten die Funktion des Nierentransplantats als wichtigsten Faktor für das Langzeit-Patientenüberleben. Sein Verlust hat einen wesentlich größeren Einfluss als der des Pankreastransplantats [72]. Die hohen Nierentransplantat-Überlebensraten in unserer Studie, dürften daher einen maßgeblichen Einfluss auf die guten Patientenüberlebensraten haben. Auch die Kreatininwerte der Patienten nach singulärer Pankreastransplantation hielten sich, anders als bei Lauria et al., die als Nebenwirkung der Immunsuppression eine Verschlechterung der Nierenfunktion beobachteten [69], konstant im Normbereich.

Abschließend ist zu sagen, dass unsere Studie einigen Limitationen unterliegt:

Es wurde eine relativ kleine Anzahl an Patienten in die Studie eingeschlossen, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt. Positiv ist die Bestimmung der Werte bei den gleichen Patienten vor und nach der Transplantation. Zudem könnten Medikamente, die von den Patienten vor und nach Transplantation eingenommen wurden, wie die Immunsuppressiva Tacrolimus oder Mycophenolat Mofetil, die Ergebnisse beeinflussen.

6. Zusammenfassung

Im Zeitraum von 2003 bis 2011 erhielten insgesamt 45 Patienten am Uniklinikum Regensburg eine simultane Niere-Pankreas- bzw. singuläre Pankreastransplantation. In dieser Zeit verstarben vier der 45 Patienten, was eine Überlebensquote von 91,1 % ergibt. Seit 2009 verstarb kein Patient mehr. Für das Pankreas zeigten sich Organüberlebensraten von 77,8 % bzw. 80,0 % ab 2009. Für die Niere errechnet sich seit 2009 eine Organüberlebensrate von 95 %, im Gesamtzeitraum von 86,0 %. Die guten Langzeitpatienten- und organüberlebensraten nach Niere-Pankreastransplantation bzw. singulärer Pankreastransplantation machen diese zur ersten Therapieoption für Typ-1-Diabetiker mit terminaler Niereninsuffizienz und bereits entwickelten diabetischen Spätschäden.

Zudem konnte in unserer Studie eine stabile β -Zellfunktion mit einer akzeptablen endogenen Insulinsekretion über bis zu acht Jahre festgestellt werden. Als Zeichen der ausreichenden Insulinsekretion kam es zu einem signifikanten Abfall der basalen Glucosewerte fast durchgehend in den Normbereich. Im OGTT zeigte sich bei einigen Patienten eine pathologische Glucosetoleranz nach zwei Stunden. Als Marker für eine ausreichende endogene Insulinproduktion im Kurzzeit- und Langzeitverlauf stieg das C-Peptid nach Transplantation auf Normwerte. Als Zeichen der guten Langzeit-Stoffwechsel-Einstellung kam es nach Transplantation zu einem deutlichen Absinken des HbA1c, der sich bis zum 8. Jahr nach der Transplantation konstant unter 6,5 % hielt. Im Vergleich dazu stieg der HbA1c bei den Patienten mit Transplantatversagen trotz Insulintherapie deutlich an. Somit hat sich ein deutlicher Vorteil in der Stoffwechseleinstellung im Vergleich zur konventionellen Insulintherapie gezeigt.

Weiterhin verzeichnete unsere Studie initial eine deutliche Verbesserung des Lipidstoffwechsels. Vor allem die Triglyzeride und das Lipoprotein (a) sanken deutlich. Für das LDL- und VLDL-Cholesterin war ebenfalls ein kleiner Abfall erkennbar und für das HDL-Cholesterin zeigten sich postoperativ Normwerte. Man könnte auf einen Vorteil im Lipidmetabolismus bei den Patienten mit funktionierendem Pankreastransplantat schließen, jedoch mit der Einschränkung, dass auch andere Faktoren wie Gewicht und Ernährung Einfluss auf den Lipidstoffwechsel nehmen.

Die Kreatininwerte sanken aufgrund des funktionierenden Nierentransplantats im Vergleich zur präoperativen Situation deutlich ab. Insgesamt konnte im Langzeitverlauf von bis zu acht Jahren für alle Patienten eine stabile Nierenfunktion gefunden werden, wenngleich es vereinzelt zu einem Anstieg der Nierenfunktionsparameter kam. Für die Patienten mit singulärer Pankreastransplantation zeigten sich ebenfalls stabile Nierenfunktionsparameter.

Nach Transplantatabstoßung kam es zu einem signifikanten Chemerin-Anstieg, was auf eine Rolle in inflammatorischen Prozessen hinweist. Für Resistin konnte in unserer Studie eine signifikante Korrelation zu den Markern der Inflammation, CRP und Leukozyten gefunden werden. Diese stiegen postoperativ parallel kurzzeitig an, ehe es zu einem signifikanten Abfall, fast durchwegs in den Normbereich, kam. Diese signifikant positive Korrelation von Resistin mit CRP und Leukozyten sowie der Resistinanstieg nach Transplantatverlust legen eine Rolle von Resistin in inflammatorischen Prozessen nahe.

Für Leptin fand sich in unserer Studie eine signifikant positive Korrelation zum BMI und dem Gewicht. Postoperativ sanken die erhöhten Leptinwerte vorübergehend ab, zeigten aber im Verlauf einen Wiederanstieg und pendelten sich auf erhöhte Werte ein. Die Körperfettmasse nahm parallel dazu als Folge der Immunsuppression wieder zu.

7. Schlussfolgerung

Insgesamt zeigt unsere Studie die kombinierte Niere-Pankreastransplantation aufgrund der hohen Transplantat- und Überlebensraten sowie der guten Stoffwechseleinstellung und Nierenfunktion über mehrere Jahre als Therapie der ersten Wahl für Typ-1-Diabetiker mit terminaler Niereninsuffizienz und diabetischen Folgeschäden auf.

Die gute Langzeit-Stoffwechseleinstellung spiegelt sich in dem über bis zu acht Jahre stabilen HbA1c wider. Als Hinweis auf eine mögliche Verschlechterung der Transplantatfunktion wiesen mehrere Patienten im OGTT eine pathologische Glucosetoleranz auf. Ein signifikanter Abfall in der Insulinproduktion als Ursache dessen konnte in unserer Studie nicht gefunden werden. Für aussagekräftige Ergebnisse zur Ursachenforschung sind weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl nötig.

Die Adipokine bilden ein Bindeglied zwischen den Faktoren Übergewicht, Dyslipidämie, Insulinresistenz und Inflammation. In unserer Studie konnte ein Zusammenhang zwischen Resistin, Chemerin und der Inflammation gefunden werden. Für Resistin zeigte sich eine signifikant positive Korrelation mit CRP und den Leukozyten, was eine Rolle in inflammatorischen Prozessen nahe legt. Als weiteres Bindeglied zwischen den Faktoren Übergewicht und Insulinresistenz fungiert Leptin. Es konnte eine signifikant positive Korrelation zum BMI und zum Körpergewicht herausgearbeitet werden. Zukünftige Studien sollten diese Erkenntnisse zur Entwicklung von Therapiestrategien rund um Insulinresistenz und Inflammation nutzen. Diese Erkenntnisse könnten zur weiteren Verbesserung der Stoffwechseleinstellung nach Transplantation genutzt werden.

8. Anhang

8.1 Abbildungen

- Abb. 1: Kumulatives Patientenüberleben nach Transplantation für alle Patienten
- Abb. 2: Kumulatives Organüberleben Pankreas nach Transplantation für alle Patienten
- Abb. 3: Kumulatives Organüberleben Niere nach Transplantation für alle Patienten
- Abb. 4: Kumulatives Organüberleben Pankreas nach Transplantation ab 2009
- Abb. 5: Kumulatives Organüberleben Niere nach Transplantation ab 2009
- Abb. 6: C-Peptid vor und nach Transplantation für alle Patienten
- Abb. 7: C-Peptid-Verlauf im OGTT nach Transplantation ab 2009
- Abb. 8: Insulin im Langzeitverlauf nach Transplantation für alle Patienten
- Abb. 9: Insulin im OGTT nach Transplantation ab 2009
- Abb. 10: Glucose basal nach Transplantation für alle Patienten
- Abb. 11: Glucose im OGTT nach Transplantation ab 2009
- Abb. 12: Glucose im OGTT von Patient 3 im Verlauf nach Transplantation
- Abb. 13: HbA1c vor und im Langzeitverlauf nach Transplantation für alle Patienten
- Abb. 14: HbA1c vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009
- Abb. 15: Cholesterin vor und im Langzeitverlauf nach Transplantation für alle Patienten
- Abb. 16: Triglyzeride vor und im Langzeitverlauf nach Transplantation für alle Patienten
- Abb. 17: HDL-Cholesterin vor und im Langzeitverlauf nach Transplantation für alle Patienten
- Abb. 18: LDL-Cholesterin vor und im Langzeitverlauf nach Transplantation für alle Patienten
- Abb. 19: Cholesterin vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009
- Abb. 20: Triglyzeride vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009
- Abb. 21: HDL-Cholesterin vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009
- Abb. 22: LDL-Cholesterin vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009
- Abb. 23: VLDL-Cholesterin vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009
- Abb. 24: Lipoprotein (a) vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009
- Abb. 25: Adiponektin vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009

- Abb. 26: Chemerin vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009
- Abb. 27: Leptin vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009
- Abb. 28: Korrelation von Leptin mit BMI
- Abb. 29: Resistin vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009
- Abb. 30: Korrelation von Resistin mit CRP
- Abb. 31: Korrelation von Resistin mit Leukozyten
- Abb. 32: Kreatinin vor und im Langzeitverlauf nach Transplantation für alle Patienten
- Abb. 33: Kreatinin vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009
- Abb. 34: Harnstoff vor und im Langzeitverlauf nach Transplantation für alle Patienten
- Abb. 35: Harnstoff vor und im Verlauf nach Transplantation ab 2009

8.2 Tabellen

- Tabelle 1: Untersuchungszeitpunkte der Patienten nach Transplantation
- Tabelle 2: Visitenplan zur Nachsorge für Niere-Pankreastransplantation
- Tabelle 3: Übersicht der Patientengruppen
- Tabelle 4: Darstellung der Spender- und Transplantatdaten im Beobachtungszeitraum für alle 32 Spender
- Tabelle 5: Übersicht der Patienten mit Transplantatversagen

8.3 Abkürzungsverzeichnis

- Abb.: Abbildung
- CV: coefficient of variation (Variationskoeffizient)
- JÜR: Jahresüberlebensrate
- Lp(a): Lipoprotein (a)
- MMF: Mycophenolat mofetil
- NTx: Nierentransplantation
- OGTT: Orale Glucose-Toleranztest
- Pat.: Patient
- PTA: alleinige Pankreastransplantation
- SA: Standardabweichung
- SPK: Simultane Niere-Pankreastransplantation

9. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn PD Dr. Stefan Farkas für die freundliche Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung.

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Schlitt, Direktor der Klinik für Chirurgie und Herrn Prof. Dr. Bernhard Banas, Leiter des Transplantationszentrums am Klinikum der Universität Regensburg, für die Möglichkeit in Ihren Kliniken die vorliegende Dissertation zu verfassen.

Herzlich danken möchte ich auch den Mitarbeitern der Nephrologie, besonders Frau Lydia Walkowski, die mit mir zusammen die Visiten und die Probenauswertung organisierte. Zudem danken möchte ich Frau Ulrike Hanauer, Frau Angelika Brantl und Frau Veronika Weiße und dem gesamten Schwesternteam, die mich stets in meiner Arbeit unterstützen und mir bei der Beschaffung von Unterlagen behilflich waren ebenso wie das gesamte Team des Archivs.

Danken möchte ich auch Herrn Florian Zeman für die Beratung hinsichtlich statistischer Fragen.

Einen herzlichen Dank möchte ich zudem meiner Familie und meinem Lebenspartner für die persönliche Unterstützung während meiner Doktorarbeit aussprechen.

10. Lebenslauf



**Anja
Schmid**

Geburtsdaten:
23.08.1985 in Regens-
burg

Staatsangehörigkeit:
deutsch

Familienstand:
ledig

Konfession:
römisch-katholisch

Ausbildung:

2005 - 2012 Universität Regensburg:
Studium der Humanmedizin

2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 2012:
Gesamtnote „sehr gut“

1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 2007:
Gesamtnote „gut“

Gesamtnote 1. und 2. Ärztliche Prüfung: „gut“

1996 – 2005 Burkhart Gymnasium Mallersdorf-Pfaffenberg:
Allgemeine Hochschulreife: Note 1,4

1992 – 1996 Rudolf-Hell-Volksschule Eggmühl

Berufserfahrung und Praktika:

Assistenzärztin für Pädiatrie

Seit 01.04.2014

Prof. Dr. Michael Melter, Prof. Dr. Michael Kabesch
und Prof. Dr. Hugo Segerer,
Neonatologie, Kinder- und Jugendmedizin,
Klinik St. Hedwig, Regensburg

Assistenzärztin für Innere Medizin

15.04.2013 – 31.03.2014

Prof. Dr. Cornel Sieber, Prof. Dr. Cornelius Bollheimer,
Klinik für allgemeine Innere Medizin und Geriatrie,
Krankenhaus Barmherzige Brüder, Regensburg

16.08.2012 – 14.4.2013

PD Dr. Peter Sick,
Klinik für Kardiologie,
Krankenhaus Barmherzige Brüder, Regensburg

Praktisches Jahr:

11.04.2011 – 31.07.2011:

PD Dr. Peter Sick, Klinik für Kardiologie,
Prof. Dr. Michael Pfeifer, Klinik für Pneumologie,
Dr. Felix Rockmann, Notfallzentrum,
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Regensburg

20.12.2010 – 10.04.2011:

Prof. Dr. Michael Melter und Prof. Dr. Hugo Segerer,
Neonatalogie, Kinder- und Jugendmedizin,
Klinik St. Hedwig, Regensburg

25.10. 2010 – 19.12.2010:

PD Dr. med. Alois Fürst, Abteilung Allgemein-, Viszeral- und
Unfallchirurgie, Caritas-Krankenhaus St. Josef, Regensburg

30.08.2010 – 24.10.2010:

Prof. Dr. Michael Tonkin and Prof. Dr. David Sonnaband,
Hand Surgery, Accident and Emergency Department,
Royal North Shore Hospital, Sydney, Australia

Famulaturen im Rahmen des Klinischen Studienabschnittes:

11.03. 2010 - 09.04.2010:

Dr. Ladislaus Hochschau,
Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Regensburg

10.09.2009 – 09.10.2009:

Prof. Dr. Joachim Grifka,
Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Bad Abbach

09.03.2009 – 07.04.2009:

Prof. Dr. Günter Riegger,
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II,
Schwerpunkt: Kardiologie, Universitätsklinikum Regensburg

15.09.2008 – 30.09.2008:

Dr. med. Dietrich Mehlhorn,
Klinik Mallersdorf, Allgemein- und Unfallchirurgie

25.02.2008 – 25.03.2008:

Dr. med. Josef Kindler,
Facharzt für Allgemeinmedizin, Sportarzt, Schierling

Pflegepraktika im Rahmen des Vorklinischen Studienabschnittes:

August - September 2005 und April 2006:

Klinikum Mallersdorf

Promotion:

Thema: „Einfluss der Pankreas- und kombinierten Niere-Pankreas-Transplantation auf die systemischen Adipokine sowie den Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel bei Typ-1-Diabetikern.“

Betreuer: PD Dr. Stefan Farkas,
Universitätsklinikum Regensburg
Studiensemester Wintersemester 2011/12

Zusätzliche berufliche Erfahrungen:

Oktober 2009 - April 2010 Teilzeittätigkeit im Verkauf bei Hennes & Mauritz in Regensburg
Seit 2003 ehrenamtliche Tätigkeit bei der Leukämiehilfe Schierling und Pressearbeit
Seit 2003 freie Mitarbeiterin der Mittelbayerischen Zeitung
2002 und 2003 Ferienarbeit im BRK Alten- und Pflegeheim Schloss Eggmühl

Sprachen:

Englisch: fließend in Wort und Schrift
Latein
Französisch: Grundkenntnisse

Zusätzliche Qualifikationen und Mitgliedschaften:

EDV-Kenntnisse: Windows, Microsoft Office, SAP
Basis-Ultraschallkurs
Grundkenntnisse Echokardiographie
Altstipendiatin der Hanns Seidel Stiftung
Mitglied der Fachschaft Humanmedizin 2007 - 2010
Ehrenamtliches Engagement für die Leukämiehilfe Schierling

Hobbies und Interessen:

Fußball, Joggen, Inlineskaten, Sportartikel für die Mittelbayerische Zeitung verfassen, Lesen, Musik, Städtereisen

11. Literatur

1. Gruessner, R.W., Pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 2010. 15(1): p. 92.
2. Foldes, K., et al., Examination of carbohydrate metabolism parameters after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2013. 45(10): p. 3698-702.
3. White, S.A., J.A. Shaw, and D.E. Sutherland, Pancreas transplantation. *Lancet*, 2009. 373(9677): p. 1808-17.
4. Gruessner, A.C., 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud*, 2011. 8(1): p. 6-16.
5. Israni, A.K., et al., OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: pancreas. *Am J Transplant*, 2012. 14 Suppl 1: p. 45-68.
6. Schenker, P. and R. Viebahn, [Perspective of simultaneous pancreas-kidney transplantation]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2013. 138(18): p. 958-63.
7. Eurotransplant, www.eurotransplant.org.
8. Gruessner, A.C., D.E. Sutherland, and R.W. Gruessner, Long-term outcome after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 2012. 17(1): p. 100-5.
9. Augustine, T., Simultaneous pancreas and kidney transplantation in diabetes with renal failure: the gold standard? *J Ren Care*, 2012. 38 Suppl 1: p. 115-24.
10. Dieterle, C.D., et al., Metabolic follow-up after long-term pancreas graft survival. *Eur J Endocrinol*, 2007. 156(5): p. 603-10.
11. Gruessner, R.W., D.E. Sutherland, and A.C. Gruessner, Mortality assessment for pancreas transplants. *Am J Transplant*, 2004. 4(12): p. 2018-26.
12. Lindstrom, T., et al., Elevated circulating adiponectin in type 1 diabetes is associated with long diabetes duration. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006. 65(6): p. 776-82.
13. Stadler, M., et al., Adipokines in type 1 diabetes after successful pancreas transplantation: normal visfatin and retinol-binding-protein-4, but increased total adiponectin fasting concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010. 72(6): p. 763-9.
14. Chudek, J., et al., Plasma adiponectin concentration before and after successful kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2003. 35(6): p. 2186-9.
15. Ernst, M.C. and C.J. Sinal, Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends Endocrinol Metab*, 2010. 21(11): p. 660-7.
16. Koerner, A., J. Kratzsch, and W. Kiess, Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the controversial, adiponectin--the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2005. 19(4): p. 525-46.
17. Bray, G.A., *Physiology of Leptin*. Uptodate, 2007.
18. Antuna-Puente, B., et al., Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab*, 2008. 34(1): p. 2-11.
19. Wiest, R., et al., Splanchnic concentrations and postprandial release of visceral adipokines. *Metabolism*, 2009.
20. Gelsing, C., et al., [Adipokine update - new molecules, new functions]. *Wien Med Wochenschr*, 2010. 160(15-16): p. 377-90.
21. Tarquini, R., et al., Adiponectin and the cardiovascular system: from risk to disease. *Intern Emerg Med*, 2007. 2(3): p. 165-76.

22. Schaffler, A., J. Scholmerich, and B. Salzberger, Adipose tissue as an immunological organ: Toll-like receptors, C1q/TNFs and CTRPs. *Trends Immunol*, 2007. 28(9): p. 393-9.
23. Kwon, H. and J.E. Pessin, Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013. 4: p. 71.
24. MacDougald, O.A. and C.F. Burant, The rapidly expanding family of adipokines. *Cell Metab*, 2007. 6(3): p. 159-61.
25. Tilg, H. and A.R. Moschen, Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. *Clin Sci (Lond)*, 2008. 114(4): p. 275-88.
26. Geyikli, I., et al., Increased resistin serum concentrations in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2013. 5(3): p. 189-93.
27. Verrijn Stuart, A.A., et al., Altered plasma adipokine levels and in vitro adipocyte differentiation in pediatric type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 97(2): p. 463-72.
28. Galic, S., J.S. Oakhill, and G.R. Steinberg, Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*, 2009. 316(2): p. 129-39.
29. Martinez Cantarin, M.P., et al., The adipose tissue production of adiponectin is increased in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 2013. 83(3): p. 487-94.
30. Adamczak, M., et al., Plasma adiponectin concentration in patients after successful kidney transplantation--a single-center, observational study. *Clin Nephrol*, 2007. 67(6): p. 381-90.
31. Zoccali, C., et al., Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2002. 13(1): p. 134-41.
32. Taherimahmoudi, M., et al., Plasma adiponectin concentration and insulin resistance: role of successful kidney transplantation. *Transplant Proc*, 2010. 42(3): p. 797-800.
33. Bozaoglu, K., et al., Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology*, 2007. 148(10): p. 4687-94.
34. Romacho, T., et al., Adipose tissue and its role in organ crosstalk. *Acta Physiol (Oxf)*, 2014. 210(4): p. 733-53.
35. Weigert, J., et al., Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010. 72(3): p. 342-8.
36. Lehrke, M., et al., Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol*, 2009. 161(2): p. 339-44.
37. Pfau, D., et al., Serum levels of the adipokine chemerin in relation to renal function. *Diabetes Care*, 2010. 33(1): p. 171-3.
38. Yamamoto, T., et al., Clinical importance of an elevated circulating chemerin level in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. 25(12): p. 4017-23.
39. Rutkowski, P., et al., Decrease of serum chemerin concentration in patients with end stage renal disease after successful kidney transplantation. *Regul Pept*, 2012. 173(1-3): p. 55-9.
40. Zhang, Y., et al., Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994. 372(6505): p. 425-32.
41. Friedman, J.M. and J.L. Halaas, Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 1998. 395(6704): p. 763-70.

42. Friedman, J.M., Leptin and the regulation of body weigh. *Keio J Med*, 2011. 60(1): p. 1-9.
43. Dunmore, S.J. and J.E. Brown, The role of adipokines in beta-cell failure of type 2 diabetes. *J Endocrinol*, 2013. 216(1): p. T37-45.
44. Tuduri, E., et al., Inhibitory effects of leptin on pancreatic alpha-cell function. *Diabetes*, 2009. 58(7): p. 1616-24.
45. Kayacan, S.M., et al., The changes in serum leptin, body fat mass and insulin resistance after renal transplantation. *Clin Transplant*, 2003. 17(1): p. 63-8.
46. Souza, G.C., et al., Leptin serum levels in the first year post-renal transplantation. *Transplant Proc*, 2007. 39(2): p. 439-40.
47. Steppan, C.M., et al., The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001. 409(6818): p. 307-12.
48. Jamaluddin, M.S., et al., Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol*, 2011. 165(3): p. 622-32.
49. Fain, J.N., et al., Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003. 300(3): p. 674-8.
50. Spoto, B., et al., Resistin and all-cause and cardiovascular mortality: effect modification by adiponectin in end-stage kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2013. 28 Suppl 4: p. iv181-7.
51. Stofkova, A., Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. *Endocr Regul*, 2010. 44(1): p. 25-36.
52. Reilly, M.P., et al., Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*, 2005. 111(7): p. 932-9.
53. Bokarewa, M., et al., Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol*, 2005. 174(9): p. 5789-95.
54. Malyszko, J., et al., Resistin, a new adipokine, is related to inflammation and renal function in kidney allograft recipients. *Transplant Proc*, 2006. 38(10): p. 3434-6.
55. Neidlinger, N., et al., Incidence of and risk factors for posttransplant diabetes mellitus after pancreas transplantation. *Am J Transplant*, 2010. 10(2): p. 398-406.
56. Tiller, F.-W., *Das klinische Labor*. Vol. 2. Auflage. 2005: Ecomed Medizin.
57. Hygel. www.hygel.de/d/2975/. [cited.
58. Stejskal, D., et al., Preliminary experience with resistin assessment in common population. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2002. 146(2): p. 47-9.
59. Buron, F., et al., Pancreas retransplantation: a second chance for diabetic patients? *Transplantation*, 2013. 95(2): p. 347-52.
60. Diakoff, E., Glucose metabolism after pancreas-kidney transplantation. *Curr Diab Rep*, 2008. 8(4): p. 310-6.
61. Woodle, E.S., et al., A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg*, 2008. 248(4): p. 564-77.
62. Kramer, B.K., et al., Tacrolimus-based, steroid-free regimens in renal transplantation: 3-year follow-up of the ATLAS trial. *Transplantation*, 2012. 94(5): p. 492-8.
63. Dieterle, C.D., et al., Impaired glucose tolerance in pancreas grafted diabetic patients is due to insulin secretory defects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2007. 115(10): p. 647-53.

64. Mora, M., et al., Pancreas and kidney transplantation: long-term endocrine function. *Clin Transplant*, 2010. 24(6): p. E236-40.
65. Secchi, A., J. Malaise, and R. Caldara, Metabolic results 3 years after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 2005. 20 Suppl 2: p. ii18-24, ii62.
66. Luan, F.L., et al., Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on cardiovascular risk factors in patients with type 1 diabetes mellitus. *Transplantation*, 2007. 84(4): p. 541-4.
67. McCauley, J., et al., Long-term lipid metabolism in combined kidney-pancreas transplant recipients under tacrolimus immunosuppression. *Transplant Proc*, 2001. 33(1-2): p. 1698-9.
68. Burke, G.W., et al., Cholesterol control: long-term benefit of pancreas-kidney transplantation with FK 506 immunosuppression. *Transplant Proc*, 1998. 30(2): p. 513-4.
69. Lauria, M.W., et al., The impact of functioning pancreas-kidney transplantation and pancreas alone transplantation on the lipid metabolism of statin-naive diabetic patients. *Clin Transplant*, 2009. 23(2): p. 199-205.
70. Boggi, U., et al., Long-term (5 years) efficacy and safety of pancreas transplantation alone in type 1 diabetic patients. *Transplantation*, 2012. 93(8): p. 842-6.
71. Sudan, D., R. Sudan, and R. Stratta, Long-term outcome of simultaneous kidney-pancreas transplantation: analysis of 61 patients with more than 5 years follow-up. *Transplantation*, 2000. 69(4): p. 550-5.
72. Gallon, L.G., et al., Long-term renal transplant function in recipient of simultaneous kidney and pancreas transplant maintained with two prednisone-free maintenance immunosuppressive combinations: tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus. *Transplantation*, 2007. 83(10): p. 1324-9.

12. Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.