

**Technische Universität München**

**Abteilung für Nephrologie der II. medizinischen Klinik**

**Klinikum rechts der Isar**

**Pulswellenfrequenzanalyse bei niereninsuffizienten und  
nierentransplantierten Patienten**

**Jens Möllenbeck**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Uwe Heemann
2. Priv.-Doz. Dr. Konrad Stock

Die Dissertation wurde am 25.01.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.01.2018 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS.....</b>	<b>- 2 -</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>- 4 -</b>
<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>- 5 -</b>
<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>- 9 -</b>
Patientenrekrutierung und Einschlusskriterien .....	- 9 -
Studientyp.....	- 9 -
Datenerhebung .....	- 10 -
Blutparameter .....	- 10 -
Urinparameter und errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR).....	- 10 -
Größe, Gewicht und BMI .....	- 11 -
Systolischer und diastolischer Blutdruck .....	- 11 -
Pulswellenfrequenzanalyse.....	- 11 -
Statistische Auswertung .....	- 14 -
<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>- 16 -</b>
<b>Basischarakterisierung der untersuchten Kohorten niereninsuffizienter sowie nierentransplantierter</b>	
<b>Patienten.....</b>	<b>- 16 -</b>
Basisdaten.....	- 16 -
Kardiale Daten und Daten zur Pulswellenfrequenzanalyse .....	- 18 -
Renale Daten .....	- 22 -
<b>Einteilung der Daten der Pulswellenfrequenzanalyse nach Risikofaktorgruppen.....</b>	<b>- 23 -</b>
<b>Einteilung der niereninsuffizienten Patienten nach Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (CNI).....</b>	<b>- 33 -</b>
<b>DISKUSSION.....</b>	<b>- 38 -</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>- 46 -</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>- 48 -</b>

<b>ANHANG</b> .....	<b>- 53 -</b>
Lebenslauf .....	- 53 -
Danksagung .....	- 55 -

## **Abkürzungsverzeichnis**

AIX:	Augmentationsindex
AP:	Augmentationsdruck
BMI:	body mass index
CNI:	chronische Niereninsuffizienz
DBP:	diastolischer Blutdruck
eGFR:	errechnete glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c:	glycosyliertes Hämoglobin
HDL:	high-density lipoprotein
LDL:	low-density lipoprotein
MAP:	mittlerer arterieller Druck
PP:	Pulsdruck
PTH:	Parathormon
SBP:	systolischer Blutdruck

## **Einleitung**

Arterielle Gefäßsteifigkeit und die mit ihr vergrupperten Erkrankungen sind die häufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen. (Statistisches Bundesamt, 2016) In den letzten Jahren wurde besonders der Zusammenhang zwischen arterieller Gefäßsteifigkeit und kardiovaskulären Ereignissen weiter beschrieben. Die Pulswellenfrequenzanalyse als ein schon seit langem bekanntes Verfahren rückt seit der Möglichkeit der elektronischen Umrechnung der peripheren auf die zentrale Pulswelle erneut in den Fokus der Forschung. In mehreren Studien wurde bereits ihre Validität in Bezug auf die Früherkennung einer Versteifung der großen Arterien nachgewiesen. (Baulmann et al., 2010)

Die Pulswellenfrequenzanalyse hat eine lange Geschichte in der medizinischen Diagnostik. Schon im alten Ägypten (Ziskind & Halioua, 2004) sowie im alten China (de Sa & Lopes, 2013) wurde die Bedeutung des Pulsschlags und sein Zusammenhang mit der Herzfunktion erkannt. In Vorderasien wurde die Beobachtung unter Ibn-Zakariya (Rhazes) und Ibn-Sina (Avicenna) weiter verfeinert. Ibn-Sina widmete dem Thema eine Abhandlung in seinem berühmten Kanon der Medizin. William Harvey schließlich erkannte und beschrieb im 17. Jahrhundert den Puls als Ausdruck der kardialen Ejektion in dem von ihm dargelegten Modell des Blutkreislaufs. (Martins e Silva, 2009)

Stephen Hales führte folgend im frühen 18. Jahrhundert die erste direkte Blutdruckmessung an Pferden durch und konnte darstellen, dass der Blutdruck vom peripheren Widerstand und der Herzleistung abhängig ist. Weiter ausgeführt wurden diese Beobachtungen durch Thomas Young, der im frühen 19. Jahrhundert die Gefäßelastizität mit der Pulswellengeschwindigkeit in Beziehung setzte. (Vlachopoulos & O'rourke, 2000)

Erste technische Geräte zum Aufzeichnen einer Blutdruckkurve wurden 1847 von Carl Ludwig entworfen [Abbildung 1]. Sein bekannter Kymograph wurde in der Folge durch Karl Vierordt weiterentwickelt. (Fye, 1985) Etienne Marey konstruierte schließlich das erste ambulant verwendbare Gerät zur nichtinvasiven Aufzeichnung einer Pulswelle und nannte es Sphygmograph. (Lawrence, 1979; Lawrence, 1979) [Abbildung 2]

Folgend wurde die Sphygmographie vermehrt Gegenstand medizinischer Untersuchungen. (Garrod, 1872)

Frederick Mahomed ergänzte den Sphygmographen weiter um eine quantitative Komponente und führte erste Untersuchungen auch an nierenkranken Patienten durch. (O'Rourke, 1992)

Mit der Entdeckung der Sphygmomanometrie durch Riva-Rocci und Korotkov wurde gegen Ende des 19. Jahrhunderts ein neues und einfaches Verfahren zur Messung der Herzkreislauffunktion etabliert. Die Sphygmographie spielte seitdem nur noch eine untergeordnete Rolle. (Lewis, 1941; Nurnberger, Mitchell, Wenzel, Philipp, & Schafer, 2004)

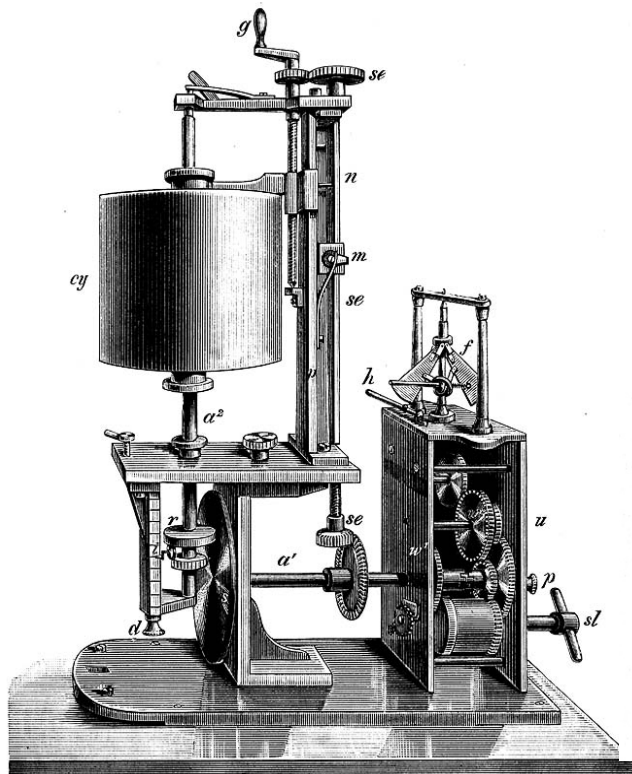


Abbildung 1: Kymograph nach Ludwig

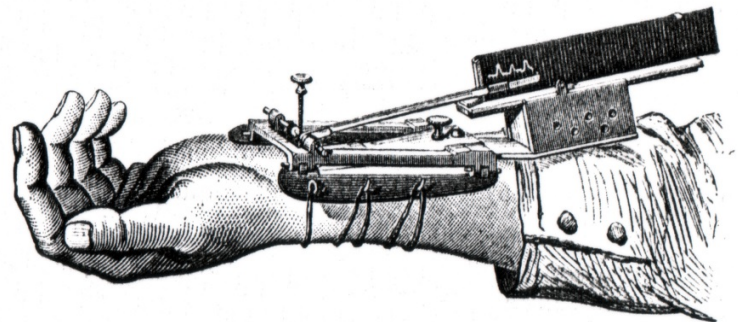


Abbildung 2 : Sphygmograph nach Marey

Erst 1960 konnte McDonald aufzeigen, dass die Form der peripheren Pulswelle durch Reflexionen an den peripheren Gefäßen gebildet wird. (Nurnberger et al., 2004; McDonald DA, 1960) Mit der Möglichkeit die erhobenen Daten der Pulswellenanalyse elektronisch gestützt aufzuzeichnen und zu analysieren, rückte diese Methode der Beurteilung des Kreislaufsystems erneut in den Fokus der Forschung. (Kelly, Hayward, Avolio, & O'rourke, 1989)

Chronisch niereninsuffiziente Patienten leiden an einem erhöhten Risiko, an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben. (Levin, 2003)

Vorangegangene Untersuchungen zeigten bereits, dass der Augmentationsindex bei niereninsuffizienten Patienten als ein Prädiktor für eine kardiovaskuläre Gesamtmortalität zu sehen ist. (London et al., 2001)

Für Patienten nach Nierentransplantation zeigte sich bisher ein sinkender Augmentationsindex nach Transplantation im Vergleich zu Werten vor Transplantation. (Kaur et al., 2013; Zoungas et al., 2004)

Bei nierentransplantierten Patienten konnte hingegen anders als bei niereninsuffizienten Patienten bisher der Augmentationsindex nicht als prädiktiver Faktor für ein kardiovaskuläres Ereignis beschrieben werden. Hier zeigte sich der Augmentationsdruck überlegen. (Verbeke et al., 2011) Jedoch hat bei einer direkten Messung der Koronararteriosklerose an einer heterogenen Gruppe von niereninsuffizienten und nierentransplantierten Patienten mittels Koronarangiografie der Augmentationsindex einen linearen Bezug zu den vorgefundenen Stenosen. (Covic, Haydar, Bhamra-Ariza, Gusbeth-Tatomir, & Goldsmith, 2005)

An einer heterogenen Patientengruppe konnte bereits der Anstieg des Augmentationsindex mit Zunahme der kardiovaskulären Risikofaktoren gezeigt werden. (Nurnberger et al., 2002)

Diese Arbeit befasst sich mit der Untersuchung der Pulswellenfrequenz an einer Kohorte niereninsuffizienter, sowie einer Kohorte nierentransplantierten Patienten.

Es ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, diese Abhängigkeit des Augmentationsindex von dem Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren gesondert für eine Gruppe niereninsuffizienter Patienten sowie für eine Gruppe nierentransplantierten Patienten zu beschreiben.

Die Ergebnisse werden mit vorangegangenen Studien diskutiert.

Absicht ist es, den Wert der Pulswellenfrequenzanalyse als schnelle, nichtinvasive Screeningmethode bei nierenkranken Patienten darzustellen und das Verfahren weiter zu etablieren.

Des Weiteren wird der Augmentationsindex in Abhängigkeit des Stadiums der Niereninsuffizienz betrachtet und die Zusammenhänge beleuchtet und diskutiert.



## **Material und Methoden**

### Patientenrekrutierung und Einschlusskriterien

Im Zeitraum vom Oktober 2008 bis Februar 2009 wurden 139 Patienten in die Studie eingeschlossen. 88 Patienten litten an einer klinisch oder bioptisch gesicherten Niereninsuffizienz. 51 der Patienten waren nierentransplantiert, wobei der Zeitpunkt der Transplantation mehr als 3 Monate vor der Messung lag, um die Beeinflussung der Messergebnisse durch postoperative Entzündungsvorgänge möglichst zu minimieren.

6 Patienten wurde aufgrund fehlender Daten von der Studie ausgeschlossen.

Die niereninsuffizienten Patienten waren mehrheitlich in der Nephrologie des Klinikums rechts der Isar in ambulanter oder stationärer Behandlung. 34 Patienten wurden aus dem KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. in Weißenburg rekrutiert.

Die nierentransplantierten Patienten entstammen sämtlich der Transplantationsambulanz der nephrologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar.

Der Ablauf der Messung, die Geräte sowie die Untersucher waren an den beiden Standorten identisch.

### Studientyp

Vor Beginn der Studie wurde die Zustimmung der Ethikkommission erwirkt. Jeder Patient wurde mündlich und schriftlich über den Ablauf der Untersuchung sowie die Verarbeitung seiner Daten aufgeklärt und gab hierzu schriftlich seine Zustimmung.

Bei der Studie wurde erstmalig eine Messung der Pulswellenfrequenz an einer definierten Kohorte durchgeführt. Es wurde nicht modifizierend auf den Krankheitsverlauf eingewirkt. Daher handelt es sich um eine Querschnittsstudie.

### Datenerhebung

Neben den bei der Pulswellenfrequenzanalyse erhobenen Daten sowie den Blutdruckwerten wurde ein Großteil der Daten aus Arztbriefen und Laborbefunden der Routineuntersuchungen in der nephrologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik des MRI sowie dem KfH Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. in Weißenburg akquiriert.

### Blutparameter

Aus den Patientenunterlagen wurden der Hämoglobin-, Glucose-, und der HbA1c-Wert (glycosyliertes Hämoglobin), sowie die Blutfettwerte, wie das totale Cholesterin, das low density lipoprotein (LDL) und das high density lipoprotein (HDL) entnommen.

Hierbei wurden die zum Zeitpunkt der Messung aktuellsten Werte ausgewählt.

### Urinparameter und errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

Die Werte für Serumkreatinin wurden ebenso wie die Protein Kreatinin Ratio und die Größe der Albuminurie auf gleiche Weise ermittelt. Hierbei wurde ebenfalls Wert auf die Aktualität der Daten gelegt.

Mit Hilfe der MDRD Formel (Modification of Diet in Renal Disease) wurde die eGFR aus dem Alter und dem Serumkreatinin errechnet. Diese von Levey et al. entwickelte Formel hat sich als die exakteste Methode zur Berechnung der eGFR bei niereninsuffizienten Patienten herausgestellt. (Levey et al., 1999)

$$eGFR \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Serumkreatinin (mg/dl)})^{-1.154} \times (\text{age})^{-0.203} \times ^*$$

*\*0.742 bei Frauen; 1,21 bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe*

### Größe, Gewicht und BMI

Größe und Gewicht wurden anamnestisch zum Zeitpunkt der Messung ermittelt. Körpergröße wurde in Meter erfragt, Körpergewicht in Kilogramm. Der body mass index (BMI) wurde mithilfe der folgenden Formel ermittelt

$$\text{BMI}(\text{kg}/\text{m}^2) = \text{Körpergewicht (kg)} / (\text{Körpergröße (m)})^2$$

### Systolischer und diastolischer Blutdruck

Vor jedem Messtermin zur Pulswellenfrequenzanalyse wurde der systolische und der diastolische Blutdruck gemessen. Die Messung erfolgte am liegenden Patienten nach mindestens fünfminütiger Ruhephase. Hierbei wurde der rechte Oberarm gewählt und die Bestimmung des Blutdrucks dreimal wiederholt, wobei zwischen den einzelnen Messungen jeweils mindestens zwei Minuten Abstand lagen. Aus den drei Einzelmessungen wurde jeweils der arithmetische Mittelwert für den systolischen (SBPmean) sowie für den diastolischen Blutdruck (DBPmean) ermittelt. Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) wurde aus diesen Werten mit Hilfe folgender Formel ermittelt:

$$\text{MAP} = (\text{DBPmean} + 2 \cdot \text{SBPmean}) / 3$$

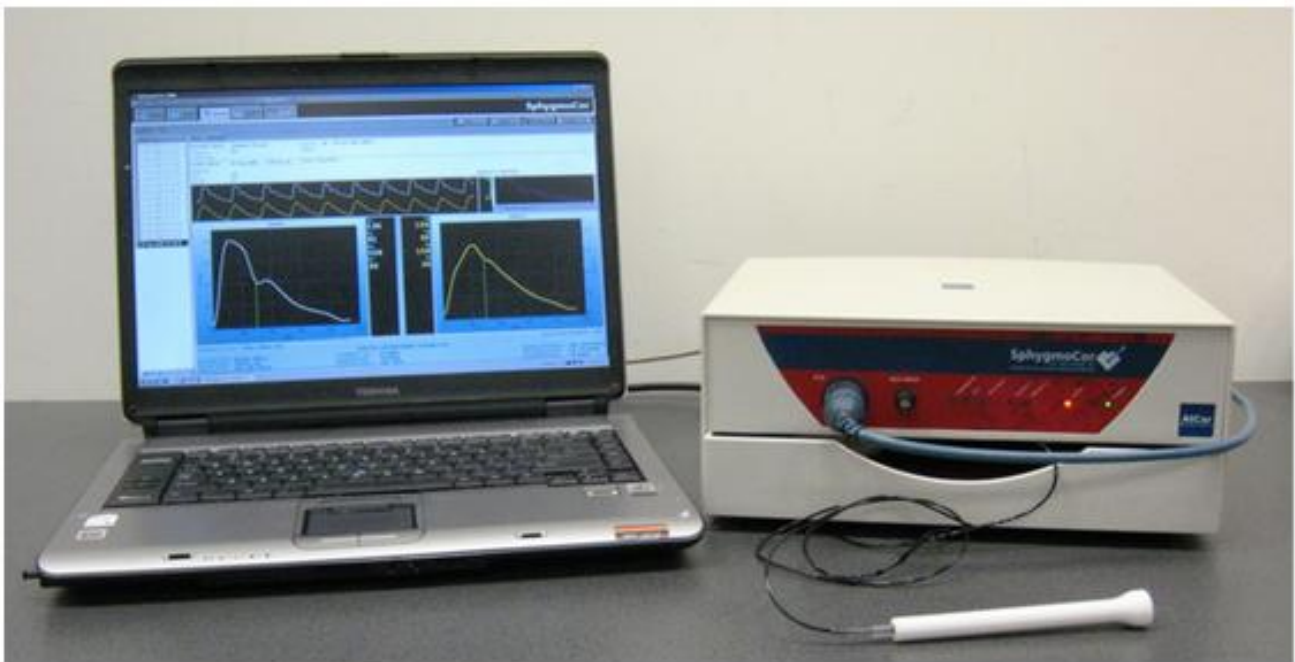
Verwendet wurde das automatische Blutdruckmessgerät bosomedicus PC® (Boch und Sohn GmbH und Co KG, Jungingen, Deutschland).

### Pulswellenfrequenzanalyse

Durchgeführt wurden die Untersuchungen mit einem Gerät der Marke Sphygmocor der Firma Atcor Medical [Abbildung 3]. Es wurde eine Drucksonde der Firma Millar Instruments verwendet. Bedient wurde das Gerät durch drei Doktoranden der Abteilung für Nephrologie des

MRI. Über einen USB-Port war das Messgerät mit einem Laptop verbunden und die Messdaten wurden in die Software des Sphygmocor Systems eingespeist.

Die Patienten waren im Voraus gebeten worden, zwei Stunden vor der Messung auf Nikotin und Koffein zu verzichten. Dies wurde vor Beginn der Messung verifiziert um eine Verfälschung der Ergebnisse zu verhindern. (Adamopoulos et al., 2009)



*Abbildung 3: Geräte zur Pulswellenfrequenzanalyse: Messaufbau (SphygmoCor device, AtCor Medical, Sydney, Australia) (Stoner, Young, & Fryer, 2012)*

Nach Aufnahme der Patientendaten wie Gewicht und Körpergröße sowie Messung des Blutdrucks wurde die Messung am liegenden Patienten vorgenommen.

Es wurde regelmäßig die Arteria radialis des rechten Armes auf Höhe des Retinaculum musculorum flexorum zur Datenerhebung genutzt. Die Arterie wurde mit Hilfe der Messsonde sanft gegen das hinterliegenden Os radius gedrückt.

Ein zehn sekundiger Ausschnitt der Pulswelle wurde aufgezeichnet. Die Genauigkeit der Aufnahme hinsichtlich Bewegungsartefakten (Signalqualität) wurde durch einen Operatorindex

angegeben. In die Studie eingeschlossen wurden nur Daten, die einen Operatorindex von  $> 70$  besaßen.

Durch die Software wurde aus der radialen Pulswelle über eine Transferfunktion die zentrale Blutdruckkurve berechnet. (Chen et al., 1997) Des Weiteren wurden daraus die Werte für den aortale Pulsdruck, den aortalen systolischen Druck sowie den Augmentationsindex abgeleitet.

Wie in Abbildung 4, der Darstellung einer aortalen Pulswelle gezeigt, ist der Pulsdruck (PP) der Druck, welcher sich in der Systole auf den diastolischen Blutdruck aufaddiert.

Pulsdruck = systolischer Blutdruck - diastolischer Blutdruck

Dieser Pulsdruck besteht aus zwei Anteilen. Dem durch die Herzaktion des linken Ventrikels verursachten sowie dem durch Wellenreflexionen hervorgerufenen Anteil. Diese Wellenreflexionen treten im arteriellen System an Stellen mit Impedanzänderung, insbesondere am Übergang der kleinen Arterien in die Arteriolen auf. (Baulmann et al., 2010)

In der aortalen Pulswelle stellen sich diese Wellenreflexionen als Augmentationsdruck ( $\Delta P$ ) dar.

Der Augmentationsindex als Ausdruck des Anteils des Augmentationsdrucks am gesamten aortalen Pulsdruck berechnet sich wie folgt:

$$AIX = (\Delta P / PP) \times 100$$

Da die Herzfrequenz Einfluss auf die aortale Pulswelle hat (Wilkinson et al., 2000), werden die Ergebnisse auf eine Herzfrequenz von 75 Schläge pro Minute korrigiert.

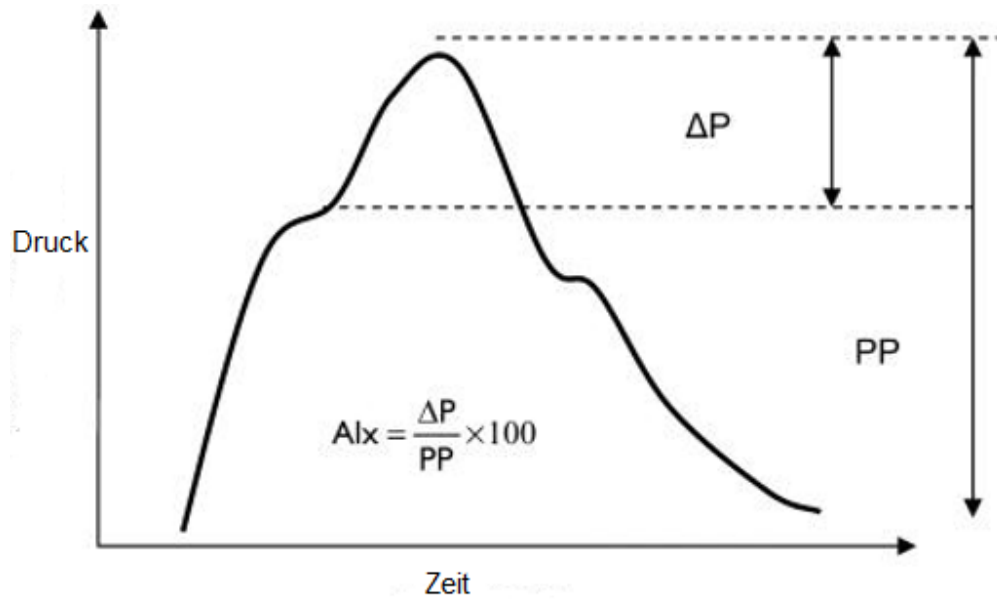


Abbildung 4: Schematische Darstellung der aortalen Pulswelle

Die Validität der mathematischen Umrechnung wurde durch eine Studie von Chen et al bestätigt. Hierbei wurde eine Abweichung des abgeschätzten aortalen Blutdrucks von  $0,2 \pm 3,8$  mmHg beschrieben. Für den Augmentationsindex lag die Abweichung innerhalb  $\pm 7\%$ . (Chen et al., 1997)

Dies gilt ebenso bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung. (Payne et al., 2010)

### Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen sowie die Grafiken wurden sämtlich mit dem Software Programm SPSS, Version 17.0 für Windows, erstellt.

Die Gesamtkohorte sowie die Untergruppen wurden mittels Methoden der deskriptiven Statistik charakterisiert. Die meisten quantitativen Werte werden in Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Nicht normal verteilte Werte werden als Median mit 25. und 75. Perzentile dargestellt.

Die Daten wurden in Risikogruppen aufgeteilt. Die Signifikanz zwischen den Gruppen wurde mit dem einfaktoriellen ANOVA Test mit Post-hoc LSD untersucht.

## **Ergebnisse**

### Basischarakterisierung der untersuchten Kohorten niereninsuffizienter sowie nierentransplantiertes Patienten

Für die Studie wurden 139 Patienten untersucht. Bei 6 Untersuchten war es nicht möglich, Daten zur Pulswellenfrequenzanalyse zu erheben. Die 133 verwertbaren Datensätze des Gesamtkollektivs können in zwei Kohorten unterschieden werden. Die der niereninsuffizienten Patienten umfasst dabei 83 verwertbare Datensätze, die der nierentransplantierten Patienten 50 verwertbare Datensätze.

Zuerst wurden die beiden Untergruppen beschrieben. Im weiteren Verlauf wurden nierentransplantierte und niereninsuffiziente Patienten anhand vorhandener kardiovaskulärer Risikofaktoren in Gruppen eingeteilt. Kriterien für die Einteilung waren das Alter der Patienten, die Diagnose eines Diabetes mellitus, ein Hypertonus sowie das Vorliegen einer Dyslipidämie.

#### Basisdaten

Zu einer Basischarakterisierung der beiden Untergruppen werden in Tabelle 1 anthropometrische Daten, wichtige Blutparameter und die Medikation mit Statinen aufgeführt. Bei normalverteilten Werten ist der arithmetische Mittelwert angegeben  $\pm$  der Standardabweichung. Sind die Daten nicht normalverteilt, wird der Median mit 25. und 75. Quartil angegeben. Der t-Test mit post hoc Test LSD wurde angewandt um signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu finden.

Die Subpopulation der niereninsuffizienten Patienten ist mit einem Mittelwert von 64,01 Jahren deutlich älter, als die der transplantierten Patienten mit 50,74 Jahren. Ebenso übersteigt der BMI mit 28,83 den der Transplantierten von 25,14.

Das Lipidprofil ist bei der niereninsuffizienten Gruppe besser als bei der Gruppe der transplantierten Patienten. Das Gesamtcholesterin ist mit 196,6 mg/dl im Normbereich (obere Normgrenze 200 mg/dl). Die Gruppe der nierentransplantierten Patienten befindet sich hier mit im Mittel 219,42 mg/dl im pathologischen Bereich.



Die Triacylglyceride, deren obere Normgrenze 160 mg/dl ist, sind bei der Untergruppe der Niereninsuffizienten mit 129 mg/dl im Median im Normbereich . Bei der Gruppe der Nierentransplantierten befinden sich diese Werte mit Triacylglyceride von 177,5 mg/dl wie das Gesamtcholesterin ebenfalls im pathologischen Bereich.

Die Low Density Lipoproteine befinden sich in beiden Gruppen im Normbereich und divergieren nur leicht.

Für das High Density Lipoprotein verhält es sich entgegengesetzt. Hier ist bei der Subpopulation der Niereninsuffizienten mit 48,08 mg/dl unter der Normuntergrenze von 50 mg/dl. Die Subpopulation der Nierentransplantierten liegt mit 58,98 mg/dl darüber.

Die Medikation mit Statinen ist bei der niereninsuffizienten Untergruppe mit 39,8% höher als die der Untergruppe der transplantierten Patienten mit 28%.

In der Subgruppe der niereninsuffizienten Patienten leiden 48 Personen und somit 57,8% an Diabetes mellitus. Von diesen werden 25% mit Insulin behandelt. Die Glucose im Blut liegt im Mittel bei 116,71 mg/dl und somit über der Normgrenze von 100 mg/dl. In der Subgruppe der nierentransplantierten Patienten liegen die Glucosewerte im Blut mit 101,86 im Mittel ebenso über der Normgrenze, wenn auch geringer. Dies spiegelt sich auch in einem geringeren Prozentsatz an Diabetikern von 16% in dieser Gruppe wieder, von denen jedoch der Anteil der Patienten unter Insulin Medikation mit 50% höher ist.

Der HbA1c ist bei beiden Gruppen oberhalb der Normgrenze von 5,8 % glycosyliertes Hämoglobin. Mit 6,42 bei den niereninsuffizienten Patienten jedoch leicht höher als der der transplantierten Patienten bei 5,61.

				<b>Niereninsuffiziente Patienten</b>	<b>Transplantierte Patienten</b>		
<b>Anzahl</b>	N		83		50		
<b>Geschlecht (n)</b>	männl/weibl		48/35		24/26		
<b>Alter (Jahre)</b>	Mittelwert		64,01 ± 14,27		50,74 ± 13,48		
<b>BMI</b>	Mittelwert		28,83 ± 5,78		25,14 ± 4,01		
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	Mittelwert		12,77 ± 1,65		12,77 ± 1,33		
<b>Triacylglyceride (mg/dl)</b>	Median		129 (106,5 – 185,5)		177,5 (137,5 – 258)		
<b>Gesamtcholesterin (mg/dl)</b>	Mittelwert		196,6 ± 46,89		219,42 ± 65,04		
<b>HDL (mg/dl)</b>	Mittelwert		48,08 ± 13,0		58,98 ± 14,98		
<b>LDL (mg/dl)</b>	Mittelwert		112,41 ± 44,16		122,57 ± 45,64		
<b>Statine (%)</b>	N		33 (39,8%)		14 (28%)		
<b>Diabetes mellitus (%)</b>	<b>Insulin (%)</b>	n	N	48 (57,8%)	12 (25%)	8 (16%)	4 (50%)
<b>Glucose (mg/dl)</b>	Mittelwert		116,71 ± 32,17		101,86 ± 21,43		
<b>HbA1c (%)</b>	Mittelwert		6,42 ± 1,01		5,61 ± 0,56		

*Tabelle 1: Basisdaten*

*BMI: Body mass index; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; Statine: Anteil der Patienten, die mit Statinen therapiert werden; Insulin: Anteil der Diabetiker, der insulinpflichtig ist; HbA1c: glycosyliertes Hämoglobin*

#### Kardiale Daten und Daten zur Pulswellenfrequenzanalyse

Die Daten, welche zur Pulswellenanalyse mithilfe des Sphygmocor Geräts erhoben wurden sowie weitere relevante kardiale Daten werden in Tabelle 2 aufgeführt. Die normalverteilten Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

Dazu gehören zum einen die Pulsfrequenz, der systolische und diastolische Blutdruck und der mittlere arterielle Druck. Zum anderen die Daten der Pulswellenfrequenzanalyse, wie der

Augmentationsindex (AIX), der Augmentationsdruck (AP), der aortale Pulsdruck (aPP) und die aortalen systolischen (aSBP) und diastolischen Blutdrücke (aDBP) sowie der aortale Mitteldruck.

Im Vergleich der beiden Untergruppen sind die peripheren Blutdrücke sowie die Pulsfrequenz ähnlich. Bei der Gruppe der niereninsuffizienten Patienten liegt der systolische Blutdruck (SPB) im Mittel bei 140,48 mmHg und der diastolische Blutdruck (DBP) bei 77,1 mmHg, die Pulsfrequenz beträgt im Mittelwert 65,32 Schläge pro Minute. In der Gruppe der nierentransplantierten Patienten beträgt der systolische Blutdruck im Mittel 136,42 mmHg und der diastolische Blutdruck 79,93 mmHg. Die Pulsfrequenz in dieser Gruppe beträgt gemittelt 66,44 Schläge pro Minute.

Die durch das Sphygmocor errechneten Werte für den aortalen systolischen Blutdruck unterscheiden sich zu den peripher ermittelten Werten um 10,44 mmHg bei den niereninsuffizienten Patienten, bei denen der mittlere systolische aortale Blutdruck 130,04 beträgt mit einer der peripheren Messung ähnlichen Abweichung von  $\pm 19,7$  mmHg.

Die nierentransplantierten Patienten haben im Mittel einen systolischen aortalen Blutdruck von 125,73 mmHG  $\pm 18,39$  mmHg wobei sich ebenfalls eine Abweichung zu den peripher ermittelten Werten von 10,69 mmHg ergibt.

Der mittlere Blutdruck, errechnet aus den peripher gemessenen Drücken ( $MAP = (SBP + 2 \cdot DBP) / 3$ ) ist nur geringfügig niedriger als der durch die Sphygmocor ermittelte aortale Mitteldruck in der Aorta. Bei den niereninsuffizienten Patienten zeigt sich ein Mitteldruck nach peripherer Messung (MAP) von 98,22 mmHg  $\pm 11,16$  mmHg gegenüber einem Mitteldruck in der Aorta von 99,68 mmHG  $\pm 12,06$  mmHg. Der Unterschied beider Messmethoden beträgt hier lediglich 1,46 mmHg.

Die Gruppe der nierentransplantierten Patienten betrachtend zeigt sich hier ebenfalls nur eine geringe Abweichung des peripher ermittelten Mitteldrucks (MAP) vom aortalen Mitteldruck. Der MAP beträgt 98,76 mmHg  $\pm 11,5$  mmHg und der Mitteldruck in der Aorta 99,85 mmHg  $\pm 12,60$  mmHg. Damit ergibt sich ein Unterschied von 1,09 mmHg.

Der aortale Pulsdruck (aPP) der niereninsuffizienten sowie nierentransplantierten Patienten unterscheidet sich hingegen deutlicher. Die niereninsuffizienten Patienten haben mit 52,17

mmHg  $\pm$  17,35 mmHg einen um 7,24 mmHg höheren aortalen Pulsdruck als die nierentransplantierten Patienten mit 44,93 mmHg  $\pm$  14,92 mmHg.

Der Augmentationsdruck als Ausdruck der reflektierten Pulswelle ist ebenfalls bei den niereninsuffizienten Patienten größer. Er beträgt in dieser Kohorte 15,44 mmHg  $\pm$  9,71 mmHg und ist damit um 2,71 mmHg größer als in der Kohorte der nierentransplantierten Patienten, wo er 12,73 mmHg  $\pm$  8,78 mmHg beträgt.

Der Augmentationsindex ist der Ausdruck des relativen Anteils des Augmentationsdrucks am gesamten aortalen Pulsdruck (AIX=  $[AP/ aPP] \times 100$ ). Bei den niereninsuffizienten Patienten liegt er mit 25,54  $\pm$  12,06 um 2,63 höher als bei den nierentransplantierten Patienten, wo er 22,91  $\pm$  12,57 beträgt.

		<b>Niereninsuffiziente Patienten</b>	<b>Nierentransplantierte Patienten</b>
<b>Pulsfrequenz (Schläge/min)</b>	Mittelwert	65,32 ± 10,49	66,44 ± 9,23
<b>Systolischer Blutdruck (mmHg)</b>	Mittelwert	140,48 ± 18,25	136,42 ± 18,44
<b>Diastolischer Blutdruck (mmHg)</b>	Mittelwert	77,1 ± 10,04	79,93 ± 10,33
<b>Mitteldruck (mmHg)</b>	Mittelwert	98,22 ± 11,16	98,76 ± 11,5
<b>Augmentationsdruck (mmHg)</b>	Mittelwert	15,44 ± 9,71	12,73 ± 8,78
<b>Aortaler systolischer Blutdruck (mmHg)</b>	Mittelwert	130,04 ± 19,7	125,73 ± 18,39
<b>Aortaler diastolischer Blutdruck (mmHg)</b>	Mittelwert	78,15 ± 10,1	81,08 ± 10,54
<b>Aortaler Pulsdruck (mmHg)</b>	Mittelwert	52,17 ± 17,35	44,93 ± 14,92
<b>Augmentationsindex (%)</b>	Mittelwert	25,54 ± 12,06	22,91 ± 12,57
<b>Aortaler Mitteldruck (mmHG)</b>	Mittelwert	99,68 ± 12,06	99,85 ± 12,60

*Tabelle 2: Kardiale Daten zur Pulswellenfrequenzanalyse*

## Renale Daten

In Tabelle 3 werden Nierenfunktionsparameter wie das Protein - Kreatinin Verhältnis bei niereninsuffizienten Patienten, Albuminurie bei transplantierten Patienten, das Serumkreatinin, die eGFR sowie die Konzentration des Parathormons aufgeführt.

Normalverteilte Werte werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Nicht normalverteilte Werte werden in Median mit 25. und 75. Quartil aufgeführt.

Das Protein - Kreatinin Verhältnis in der Gruppe der niereninsuffizienten Patienten ist im Median über das der Normgrenze von  $<0,1$  mg Protein/mg Kreatinin erhöht und liegt bei  $0,16$  mg Protein/mg Kreatinin, wobei das untere Quartil mit  $0,1$  mg Protein/mg Kreatinin dem Normwert entspricht. Das obere Quartil liegt bei  $0,35$  mg Protein/mg Kreatinin.

Gleiches gilt bei der Gruppe der nierentransplantierten Patienten für die Albuminurie, bei der mit  $38,4$  mg/ Tag im Median die Normgrenze von  $30$  mg/Tag überstiegen wird, bei einem unteren Quartil von  $13,68$  mg/Tag und einem oberen Quartil von  $133$  mg/Tag.

Die Serumkreatininwerte liegen bei beiden Gruppen über der oberen Normgrenze für das Serumkreatinin von  $1,2$  mg/dl. Das Serumkreatinin bei den niereninsuffizienten Patienten ist leicht geringer als der Wert in der Kohorte der nierentransplantierten Patienten. Im Median liegt die Konzentration bei der Kohorte der niereninsuffizienten Patienten bei  $1,43$  mg/dl mit dem 25. Quartil bei  $0,98$  mg/dl und dem 75. Quartil bei  $2,19$  mg/dl. In der Kohorte der nierentransplantierten Patienten liegt das arithmetische Mittel bei  $1,71$  mg/dl  $\pm 0,71$  mg/dl.

Die daraus errechnete eGFR, deren Normalbereich bei  $>89$  ml/min liegt, ist bei den Niereninsuffizienten erwartungsgemäß mit  $49,86$  ml/min deutlich erniedrigt. Die Daten der transplantierten Patienten weichen mit  $48,55$  ml/min nur gering ab.

Die Konzentration des Parathormons ist bei der Gruppe der niereninsuffizienten Patienten mit  $77,76$  ng/l  $\pm 59,27$  ng/l im arithmetischen Mittel über der oberen Normgrenze von  $65$  ng/l erhöht. Noch stärker fällt dies bei der Gruppe der nierentransplantierten Patienten mit  $107,4$  ng/l im Median mit dem 25. Quartil bei  $77,2$  ng/l und dem 75. Quartil bei  $167,9$  ng/l aus.

		<b>Niereninsuffiziente Patienten</b>	<b>Transplantierte Patienten</b>
<b>P/C - Ratio (mg/g Krea)</b>	Median	0,16 (0,10 – 0,35)	
<b>Albuminurie (mg / g Krea)</b>	Median		38,4(13,68 – 133,93)
<b>Serumkreatinin (mg/dl)</b>	Mittelwert	1,43 (0,98 – 2,19)	1,71 ± 0,71
<b>eGFR (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	Mittelwert	49,86 ± 25,35	48,55 ± 26,60
<b>PTH (pg/ml)</b>	Mittelwert/Median	77,76 ± 59,27	107,4 (77,2 – 167,9)

*Tabelle 3: Renale Daten*

*P/C - Ratio: Protein - Kreatinin- Ratio; eGFR: errechnete glomeruläre Filtrationsrate; PTH: Parathormon*

### Einteilung der Daten der Pulswellenfrequenzanalyse nach Risikofaktorgruppen

Die Kohorten der niereninsuffizienten sowie nierentransplantierten Patienten wurden getrennt und nach Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren in fünf Gruppen eingeordnet.

Als kardiovaskulärer Risikofaktor wurde das Alter der Patienten gewertet. Bei männlichen Patienten wurde ein erhöhtes Risiko ab einem Alter von 55 Jahren postuliert. Bei weiblichen Patienten wurde dies ab einem Alter von 65 Jahren angenommen. Des Weiteren wurde das Vorliegen eines Diabetes mellitus als Risikofaktor bewertet, unabhängig ob bereits eine Insulinpflichtigkeit bestand.

Als Risikofaktor wurde ebenfalls das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus gewertet. Der Leitlinie der European Society of Hypertension (ESH) und European Society of Cardiology (ESC) folgend, wurden Blutdruckwerte >140 mmHG systolisch oder > 90 mmHg diastolisch,

entsprechend einer Hypertonie Grad eins, generell als Faktor für eine Manifestation kardiovaskulärer Pathologien gewertet. Bei Patienten mit zwei weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren wurde, Blutdruckwerte  $> 130$  mmHg systolisch oder  $> 85$  mmHg als gefährdend eingestuft. (Mancia et al., 2014)

Als weiterer Risikofaktor wurde eine Dyslipidämie angesehen. Als Grenzwerte wurde eine Konzentration des Gesamtcholesterin  $> 190$  mg/dl, eine Konzentration des low density lipoproteins  $> 115$  mg/dl oder eine erniedrigte Konzentration des high density lipoproteins  $< 40$  mg/dl bei männlichen Patienten oder auf  $< 45$  mg bei weiblichen Patientinnen bestimmt.

Die Grenzwerte bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus wurden das Gesamtcholesterin betreffend auf  $> 180$  mg/dl und das low density lipoprotein betreffend auf  $> 100$  mg/dl festgelegt. Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung mit Statinen therapiert wurden, wurden auch bei regelrechten Cholesterinkonzentrationen als risikobehaftet eingestuft. (Gohlke et al., 2005)

Die Tabellen 4 und 5 zeigen Daten der Pulswellenfrequenzanalyse, aufgeteilt nach dem kardiovaskulärem Risikoprofil der Patienten von null bis maximal vier Risikofaktoren. Die Daten waren jeweils normal verteilt und werden daher sämtlich als arithmetisches Mittel  $\pm$  Standardabweichung angegeben.



	<b>Niereninsuffiziente Patienten</b>									
<b>Risikofaktoren</b>	<b>0</b>		<b>1</b>		<b>2</b>		<b>3</b>		<b>4</b>	
	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	N	Mittelwert	n	Mittelwert
<b>Augmentationsindex (%)</b>	4	13,75 ± 14,43 <sub>a</sub>	18	21,3 ± 17,61 <sub>ab</sub>	22	26,42 ± 9,61 <sub>bc</sub>	16	29,42 ± 8,67 <sub>c</sub>	23	27,35 ± 8,89 <sub>bc</sub>
<b>Augmentationsdruck (mmHg)</b>	4	6,08 ± 3,62 <sub>a</sub>	18	10,62 ± 8,61 <sub>a</sub>	22	15,25 ± 8,8 <sub>ab</sub>	16	18,96 ± 12,95 <sub>b</sub>	23	18,56 ± 7,05 <sub>b</sub>
<b>Aortaler systolischer Blutdruck (mmHg)</b>	4	102,5 ± 14,53 <sub>a</sub>	18	118,08 ± 11,49 <sub>ab</sub>	22	127,7 ± 19,6 <sub>b</sub>	16	139,44 ± 22,17 <sub>c</sub>	23	139,89 ± 13,68 <sub>c</sub>
<b>Aortaler diastolischer Blutdruck (mmHg)</b>	4	72,0 ± 11,17 <sub>a</sub>	17	77,03 ± 11,36 <sub>a</sub>	22	77,2 ± 8,69 <sub>a</sub>	15	81,77 ± 9,36 <sub>a</sub>	23	78,6 ± 10,69 <sub>a</sub>
<b>Aortaler Pulsdruck (mmHg)</b>	4	36,75 ± 10,21 <sub>ab</sub>	18	41,31 ± 9,18 <sub>a</sub>	22	50,48 ± 15,54 <sub>bc</sub>	16	57,48 ± 26,11 <sub>cd</sub>	23	61,28 ± 11,26 <sub>d</sub>
<b>Aortaler Mitteldruck (mmHg)</b>	4	86,25 ± 13,5 <sub>a</sub>	16	95,19 ± 11,79 <sub>a</sub>	22	97,87 ± 11,59 <sub>ab</sub>	15	105,76 ± 9,4 <sub>c</sub>	23	102,91 ± 11,46 <sub>bc</sub>

*Tabelle 4: Daten der Pulswellenfrequenzanalyse, niereninsuffiziente Kohorte aufgeteilt nach kardiovaskulären Risikofaktoren; Varianzanalyse (post hoc LSD) - Anmerkung: Gruppen mit unterschiedlichen Kennbuchstaben (a, b, c, d) unterscheiden sich signifikant auf dem 5% Niveau*

In Tabelle 4 werden ausschließlich die niereninsuffizienten Patienten betrachtet. Bei einem Patienten mit einem Risikofaktor sowie bei einem Patienten mit drei Risikofaktoren konnten keine Werte für den aortalen diastolischen Blutdruck erhoben werden. Werte für den Mitteldruck konnten ebenfalls nicht bei zwei Patienten der Gruppe mit einem Risikofaktor und bei einem Patient der Gruppe mit drei Risikofaktoren akquiriert werden. Von den 80 Patienten hatten lediglich vier Patienten keine kardiovaskulären Risikofaktoren. Die übrigen Patienten sind relativ gleichmäßig in die verschiedenen Gruppen aufgeteilt, wobei die Kohorte mit drei Risikofaktoren mit 16 Mitgliedern die kleinste und die Kohorte mit vier Risikofaktoren und 23 Mitgliedern die größte ist.

Der Augmentationsindex steigt mit der Anzahl der Risikofaktoren. Das arithmetische Mittel ist bei Patienten ohne Risikofaktoren signifikant unterschiedlich zu Patienten mit zwei, drei oder vier Risikofaktoren. Ein signifikanter Unterschied zu Patienten mit einem Risikofaktor besteht nicht. Ebenso besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einem Risikofaktor und Patienten mit zwei oder vier Risikofaktoren. Patienten der Gruppen mit zwei, drei oder vier Risikofaktoren unterscheiden sich untereinander nicht signifikant.

Der Augmentationsdruck steigt ebenfalls mit Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren an. Patienten mit keinem oder einem Risikofaktor unterscheiden sich hierbei beide signifikant von Patienten mit drei oder vier Risikofaktoren. Untereinander sind Patienten ohne oder mit einem Risikofaktor ebenso wie Patienten mit drei oder vier Risikofaktoren jeweils nicht signifikant unterschiedlich. Patienten mit zwei Risikofaktoren sind im arithmetischen Mittel zu keiner anderen Patientengruppe signifikant unterschiedlich.

Gleichsam steigt der aortale systolische Blutdruck mit Zunahme der Risikofaktoren an. Patienten ohne Risikofaktoren unterscheiden sich hierbei signifikant von Patienten mit zwei, drei oder vier Risikofaktoren, jedoch nicht von Patienten mit einem Risikofaktor. Zwischen Patienten mit einem Risikofaktor und Patienten ohne Risikofaktoren oder mit zwei Risikofaktoren besteht ebenfalls kein signifikanter Unterschied wie er zu Patienten mit drei oder vier Risikofaktoren besteht. Patienten mit 2 Risikofaktoren unterscheiden sich signifikant zu Patienten jeder Gruppe mit Ausnahme der Gruppe mit einem Risikofaktor. Patienten mit drei oder vier Risikofaktoren sind nur untereinander nicht signifikant unterschiedlich.

Auch der aortale diastolische Blutdruck steigt mit Zunahme der kardiovaskulären Risikofaktoren an, mit Ausnahme der Patientengruppe mit vier Risikofaktoren, wo er wieder gering um 3 mmHg absinkt.

Es gibt zwischen den Gruppen einzig zwischen Patienten ohne Risikofaktoren und Patienten mit 3 Risikofaktoren signifikante Unterschiede.

Der aortale Pulsdruck ist wiederum gleichsam mit Zunahme der Anzahl an Risikofaktoren ansteigend. Signifikant ist der Unterschied der Patientenkohorten mit keinem oder einem kardiovaskulärem Risikofaktor zu den Kohorten mit drei oder vier Risikofaktoren.

Die Patientengruppe mit zwei Risikofaktoren unterscheidet sich von der Kohorte mit einem und vier Risikofaktoren signifikant.

Der aortale Mitteldruck steigt mit Ausnahme der Patientengruppe mit 4 kardiovaskulären Risikofaktoren stetig an. In dieser Gruppe sinkt er um 2,85 mmHg im Vergleich zur Gruppe mit drei Risikofaktoren ab.

Die Patientenkohorten ohne, sowie mit einem Risikofaktor unterscheiden sich signifikant von denen mit drei oder vier Risikofaktoren. Die Patientenkohorte mit 2 Risikofaktoren besitzt lediglich einen signifikanten Unterschied zur Gruppe mit drei Risikofaktoren.

In Abbildung 5 werden diese Daten grafisch dargestellt.

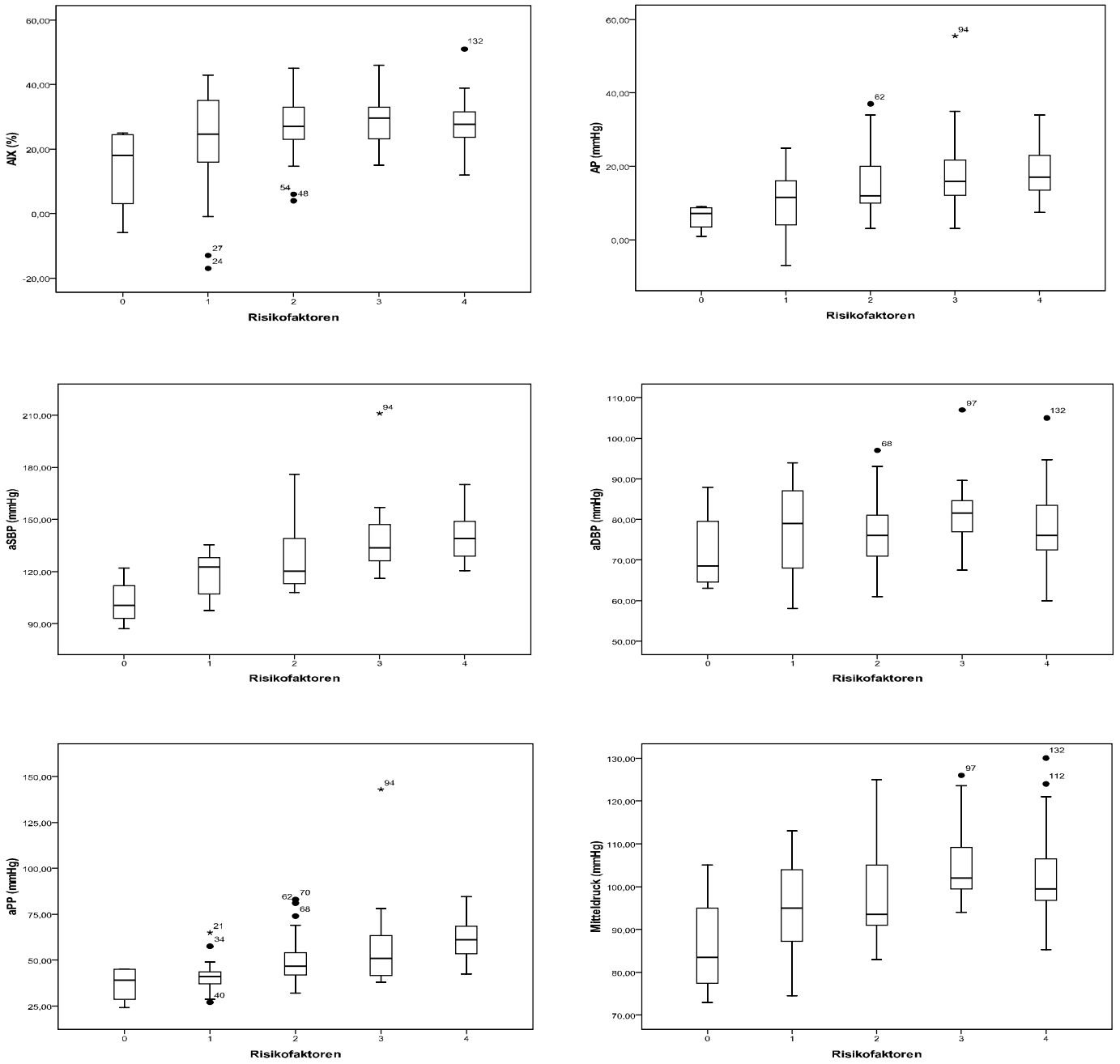


Abbildung 5: Grafische Darstellung der Daten der Pulswellenfrequenzanalyse der niereninsuffizienten Kohorte eingeteilt nach Risikofaktoren - AIX: Augmentationsindex; AP: Augmentationsdruck; aSBP: aortaler systolischer Blutdruck; aDBP: aortaler diastolischer Blutdruck; aPP: aortaler Pulsdruck; Mitteldruck: aortaler Mitteldruck

	<b>Nierentransplantierte Patienten</b>									
<b>Risikofaktoren</b>	<b>0</b>		<b>1</b>		<b>2</b>		<b>3</b>		<b>4</b>	
	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert
<b>Augmentationsindex (%)</b>	12	15,7 ± 12,87 <sub>a</sub>	11	23,85 ± 8,85 <sub>ab</sub>	13	24,01 ± 17,23 <sub>ab</sub>	11	26,5 ± 7,88 <sub>b</sub>	3	30,34 ± 1,53
<b>Augmentationsdruck (mmHg)</b>	12	6,78 ± 4,36 <sub>a</sub>	11	10,53 ± 6,29 <sub>ab</sub>	13	13,88 ± 11,49 <sub>b</sub>	11	17,23 ± 5,9 <sub>b</sub>	3	23,17 ± 9,80
<b>Aortaler systolischer Blutdruck (mmHg)</b>	12	109,11 ± 10,33 <sub>a</sub>	11	121,44 ± 15,33 <sub>ab</sub>	13	132,99 ± 16,94 <sub>b</sub>	11	132,59 ± 13,28 <sub>b</sub>	3	151,34 ± 24,01
<b>Aortaler diastolischer Blutdruck (mmHg)</b>	12	76,89 ± 5,37 <sub>a</sub>	11	82,91 ± 12,7 <sub>ab</sub>	13	84,77 ± 13,46 <sub>b</sub>	11	78,5 ± 7,61 <sub>ab</sub>	3	84,67 ± 10,5
<b>Aortaler Pulsdruck (mmHg)</b>	12	32,47 ± 7,11 <sub>a</sub>	11	39,5 ± 9,59 <sub>a</sub>	13	48,04 ± 12,75 <sub>b</sub>	11	54,36 ± 12,18 <sub>b</sub>	3	66,67 ± 25,32
<b>Aortaler Mitteldruck (mmHg)</b>	12	90,88 ± 7,43 <sub>a</sub>	11	99,97 ± 13,79 <sub>ab</sub>	13	105,13 ± 14,19 <sub>b</sub>	11	100,09 ± 9,26 <sub>ab</sub>	3	111,5 ± 11,46

*Tabelle 5: Daten der Pulswellenfrequenzanalyse, nierentransplantierte Kohorte aufgeteilt nach kardiovaskulären Risikofaktoren. Varianzanalyse (post hoc LSD)*

*Anmerkung: Gruppen mit unterschiedlichen Kennbuchstaben (a, b, c) unterscheiden sich signifikant auf dem 5% Niveau*

Tabelle 5 zeigt die Daten der nierentransplantierten Patienten aufgeteilt nach kardiovaskulären Risikofaktoren. Die Patienten sind dabei relativ homogen auf die Gruppen ohne Risikofaktoren bis drei Risikofaktoren verteilt. Lediglich drei Patienten weisen vier Risikofaktoren auf. In die Varianzanalyse konnten die Patienten mit vier Risikofaktoren aufgrund ihrer geringen Anzahl nicht mit einbezogen werden.

Der Augmentationsindex steigt bei Nierentransplantierten genauso wie bei Niereninsuffizienten mit Zunahme der Risikofaktoren an. Anders als in der Kohorte der niereninsuffizienten Patienten ist jedoch in der Kohorte der nierentransplantierten Patienten kaum ein signifikanter Unterschied des Augmentationsindex zwischen den Gruppen mit verschiedenen Risikofaktoren festzustellen. Lediglich zwischen Patienten ohne Risikofaktoren und Patienten mit drei Risikofaktoren besteht ein signifikanter Unterschied.

Der Augmentationsdruck steigt in der nierentransplantierten Kohorte mit Zunahme der Risikofaktoren gleich der niereninsuffizienten Kohorte an, jedoch ohne den dort zu beobachtenden Abfall bei Patienten mit vier Risikofaktoren. Patienten ohne Risikofaktoren unterscheiden sich signifikant von Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren. Die Gruppe der Patienten mit einem Risikofaktor unterscheidet sich signifikant nur von den Gruppen mit drei oder vier Risikofaktoren. Patienten mit zwei oder drei Risikofaktoren weisen untereinander keinen signifikanten Unterschied auf.

Entgegen dem stetigen Anstieg des systolischen aortalen Blutdrucks in der Gruppe der niereninsuffizienten Patienten sinkt er bei Patienten mit drei Risikofaktoren in der Gruppe der nierentransplantierten Patienten im Vergleich zu Patienten mit zwei Risikofaktoren ab. Bei Patienten mit vier Risikofaktoren steigt das arithmetische Mittel des aortalen systolischen Blutdrucks jedoch wieder an. Patienten ohne Risikofaktoren unterscheiden sich signifikant von Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren. Weiter signifikante Unterschiede bestehen zwischen Patienten mit einem Risikofaktoren und Patienten mit vier Risikofaktoren.

Der aortale diastolische Blutdruck weist bei der Kohorte der nierentransplantierten gleich zur Kohorte der niereninsuffizienten Patienten einen mit Anzahl der Risikofaktoren ansteigenden Verlauf auf. Anders als in der Gruppe der insuffizienten Patienten zeigt sich hier jedoch ein zu den Vorwerten abfallender aortaler diastolischer Blutdruck bei Patienten mit drei Risikofaktoren. Patienten mit vier Risikofaktoren weisen im arithmetischen Mittel wieder einen die Vorgruppen

übertreffenden aortalen diastolischen Blutdruck auf. In der Varianzanalyse zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten ohne und Patienten mit 2 Risikofaktoren.

Der aortale Pulsdruck steigt bei transplantierten Patienten ebenso mit Anzahl der Risikofaktoren wie bei niereninsuffizienten Patienten. Ein signifikanter Unterschied besteht hierbei zwischen Patienten ohne Risikofaktoren und Patienten mit mehr als einem Risikofaktor. Diese unterscheiden sich untereinander nicht signifikant. Patienten mit einem Risikofaktor weisen im Mittel signifikante Unterschiede zu Patienten mit drei und vier Risikofaktoren auf.

Gleich dem aortalen systolischen und diastolischen Blutdruck sinkt auch der aortale Mitteldruck bei Patienten mit drei Risikofaktoren ab, um in der Kohorte mit vier Risikofaktoren die vorangegangenen wieder zu übertreffen. Untereinander unterscheiden sich nur die Gruppen der Patienten ohne Risikofaktoren von den Gruppen mit zwei beziehungsweise vier Risikofaktoren signifikant.

Abbildung 6 zeigt die Daten grafisch dargestellt.

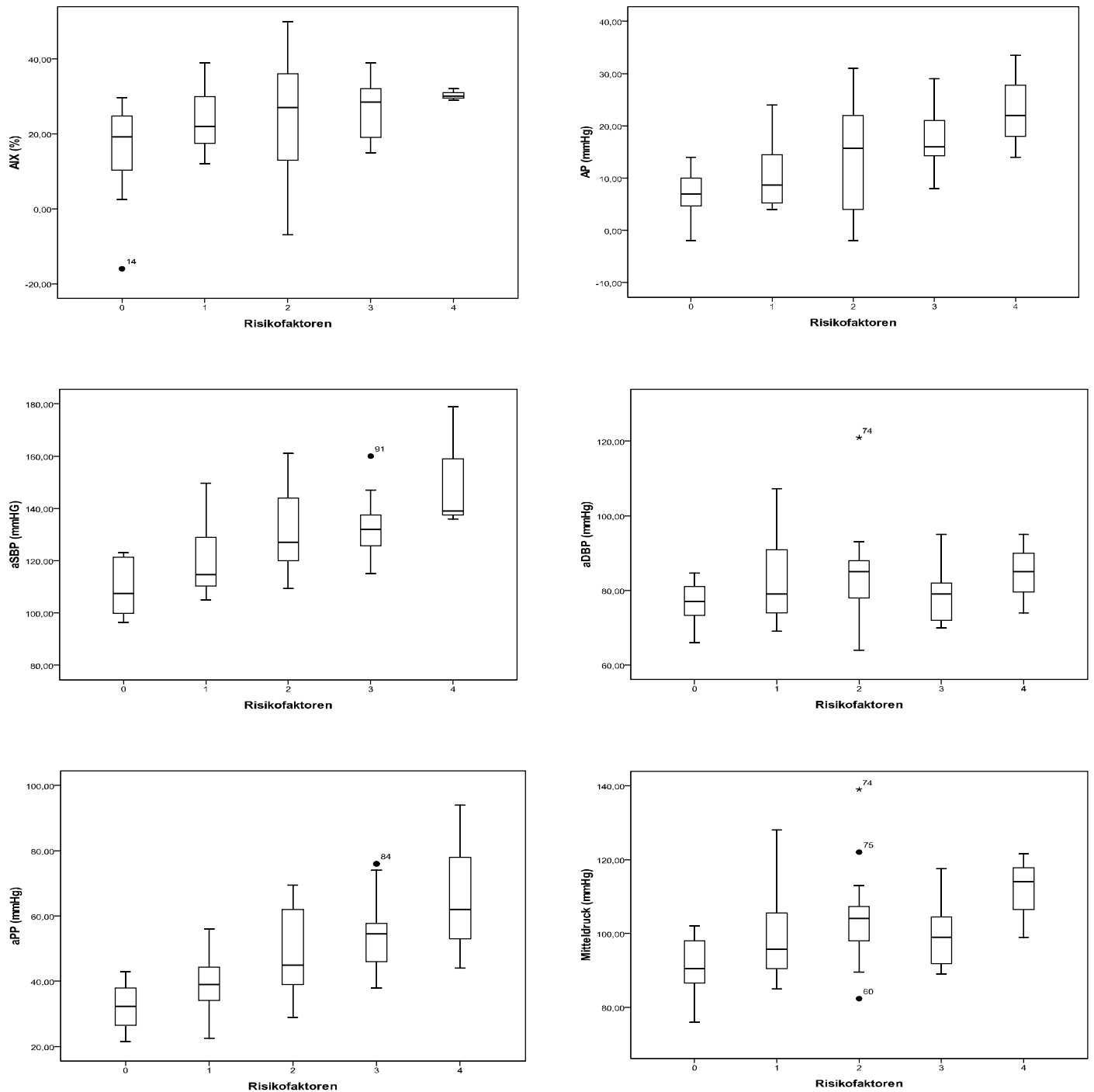


Abbildung 6: Grafische Darstellung der Daten der Pulswellenfrequenzanalyse der nierentransplantierten Kohorte eingeteilt nach Risikofaktoren - AIX: Augmentationsindex; AP: Augmentationsdruck; aSBP: aortaler systolischer Blutdruck; aDBP: aortaler diastolischer Blutdruck; aPP: aortaler Pulsdruck; Mitteldruck: aortaler Mitteldruck



## Einteilung der niereninsuffizienten Patienten nach Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (CNI)

Die Kohorte der niereninsuffizienten Patienten wurde nach der Stadieneinteilung der Chronischen Niereninsuffizienz der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie eingeteilt (CNI Stadien).

Grundlage ist die aus dem Serumkreatinin errechnete glomeruläre Filtrationsrate. Stadium 1 als mildeste Ausprägung der chronischen Niereninsuffizienz umfasst Patienten mit einer eGFR größer als 90 ml/min. Stadium 2 bezeichnet Patienten mit einer eGFR von 60 bis 89 ml/min. Patienten im Stadium 3 haben eine eGFR von 30 bis 59 ml/min. Im Stadium 4 sammeln sich Patienten mit einer eGFR von 29 bis 15 ml/min und im Stadium der schwersten chronischen Niereninsuffizienz, dem Stadium 5, werden Patienten mit einer eGFR von weniger als 15 ml/min zugeschrieben. Die Daten der Pulswellenfrequenzanalyse wurden entsprechend dem CNI Stadium der Patienten zugeordnet. Es wird das arithmetische Mittel  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Mittels Kolmogorov Smirnov Test wurde die Normalverteilung sämtlicher Daten der einzelnen Gruppen bestätigt.

	<b>Niereninsuffiziente Patienten</b>									
<b>CNI Stadien</b>	<b>1</b>		<b>2</b>		<b>3</b>		<b>4</b>		<b>5</b>	
	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert	n	Mittelwert
<b>Augmentationsindex (%)</b>	4	20,88 ± 10,51 <sub>a</sub>	24	26,69 ± 9,38 <sub>a</sub>	32	23,21 ± 15,52 <sub>a</sub>	12	27,63 ± 9,33 <sub>a</sub>	6	29,86 ± 10,85 <sub>a</sub>
<b>Augmentationsdruck (mmHg)</b>	4	7,96 ± 5,14 <sub>a</sub>	24	13,09 ± 6,27 <sub>a</sub>	32	15,59 ± 12,35 <sub>ab</sub>	12	20,25 ± 7,67 <sub>b</sub>	6	17,81 ± 7,43 <sub>ab</sub>
<b>Aortaler systolischer Blutdruck (mmHg)</b>	4	129,46 ± 15,79 <sub>a</sub>	24	124,33 ± 12,68 <sub>a</sub>	32	130,67 ± 23,56 <sub>a</sub>	12	133,39 ± 18,84 <sub>a</sub>	6	138,42 ± 23,18 <sub>a</sub>
<b>Aortaler diastolischer Blutdruck (mmHg)</b>	3	95,44 ± 10,91 <sub>a</sub>	23	78,06 ± 7,44 <sub>b</sub>	32	78,11 ± 8,97 <sub>b</sub>	12	70,54 ± 9,74 <sub>c</sub>	6	81,92 ± 15,25 <sub>b</sub>
<b>Aortaler Pulsdruck (mmHg)</b>	4	36,88 ± 6,06 <sub>a</sub>	24	45,85 ± 10,19 <sub>a</sub>	32	53,28 ± 21,92 <sub>ab</sub>	12	62,93 ± 13,24 <sub>b</sub>	6	56,56 ± 13,28 <sub>ab</sub>
<b>Aortaler Mitteldruck (mmHg)</b>	3	113,33 ± 12,06 <sub>a</sub>	23	97,88 ± 8,57 <sub>b</sub>	32	99,92 ± 12,14 <sub>ab</sub>	12	94,57 ± 11,92 <sub>b</sub>	6	103,64 ± 19,02 <sub>ab</sub>

*Tabelle 6: Daten der Pulswellenfrequenzanalyse, nierentransplantierte Kohorte aufgeteilt nach CNI Stadien. Varianzanalyse (post hoc LSD)*

*Anmerkung: Gruppen mit unterschiedlichen Kennbuchstaben (a, b, c) unterscheiden sich signifikant auf dem 5% Niveau*

Tabelle 6 zeigt die Daten der Pulswellenfrequenzanalyse aufgeteilt nach CNI Stadien.

Es liegen Daten von 78 Patienten vor.

Die Patienten sind inhomogen auf die verschiedenen Gruppen verteilt. Sind im Stadium 1 und Stadium 5 nur jeweils 4 und 6 Patienten, so sind im Stadium 3 32 Patienten eingeschlossen. Stadium 2 und 4 liegen mit einer Patientenanzahl von 24 und 12 Patienten innerhalb dieses inhomogenen Feldes.

Für einen Patienten im Stadium 1 sowie einen Patienten im Stadium 2 der Niereninsuffizienz waren keine Werte für den aortalen diastolischen Blutdruck sowie den aortalen Mitteldruck erhoben worden.

Der Augmentationsindex zeigt keine Abhängigkeit vom Stadium der Niereninsuffizienz. Der Augmentationsindex ist bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium 5 mit 29,86 am höchsten und im Stadium 1 mit 20,88 am niedrigsten. Es zeigt sich jedoch kein linearer Anstieg im Verlauf der CNI Stadien. Patienten im Stadium 3 der Niereninsuffizienz weisen einen geringeren Augmentationsindex auf als Patienten im Stadium 2 der Erkrankung. Die Daten sind untereinander nicht signifikant unterschiedlich auf einem 5% Niveau.

Der Augmentationsdruck steigt mit zunehmendem CNI Stadium an, mit Ausnahme des Stadium 5. Dort zeigt sich wieder ein geringerer Augmentationsdruck als im vorangegangenen Stadium 4. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen dem Augmentationsdruck der Patienten im Stadium 4 und denen im Stadium 1 sowie Stadium 2.

Im aortalen systolischen Blutdruck zeigt sich ebenfalls kein eindeutiger linearer Anstieg. Patienten im Stadium 2 haben einen im Mittel niedrigeren aortalen systolischen Blutdruck als Patienten im Stadium 1. Folgend steigt der aortale systolische Blutdruck vom Stadium 3 bis zum Stadium 5 an. Es besteht jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der einzelnen Stadien der Niereninsuffizienz für den aortalen systolischen Blutdruck.

Der diastolische aortale Blutdruck ist inhomogen über die Stadien verteilt. Den höchsten aortalen diastolischen Blutdruck weist mit 95,44 mmHg die Patientengruppe im Niereninsuffizienzstadium 1 auf, den niedrigsten Druck die Patienten im Stadium 4. Patienten der Stadien 2 und 3 haben nahezu identische aortale diastolische Blutdrücke im Mittel. Patienten im Stadium 1 unterscheiden sich signifikant hinsichtlich des aortalen diastolischen Blutdrucks von

den Patienten der anderen Stadien. Ebenso unterscheiden sich die arithmetischen Mittelwerte der Patienten im Stadium 4 von sämtlichen anderen Stadien signifikant.

Der aortale Pulsdruck steigt mit Zunahme der Stadien an. Eine Ausnahme bilden Patienten im Stadium 5 der Niereninsuffizienz. Bei ihnen sinkt der aortale Pulsdruck im Mittel zu Patienten der Gruppe 4. Signifikante Unterschiede ergeben sich zwischen dem aortalen Pulsdruck von Patienten der Stadien 4 und Patienten der Stadien 1 und 2.

Der aortale Mitteldruck zeigt ebenfalls keine Tendenz im Verlauf der Stadien der Niereninsuffizienz. Den höchsten aortalen Mitteldruck weisen Patienten im Stadium 1 auf, gefolgt von Patienten im Stadium 5. Signifikante Unterschiede zeigen sich zwischen den aortalen Mitteldrücken von Patienten im Stadium 1 zu Patienten im Stadium 2 und 4 der Niereninsuffizienz. In Abbildung 7 sind die Daten grafisch dargestellt.

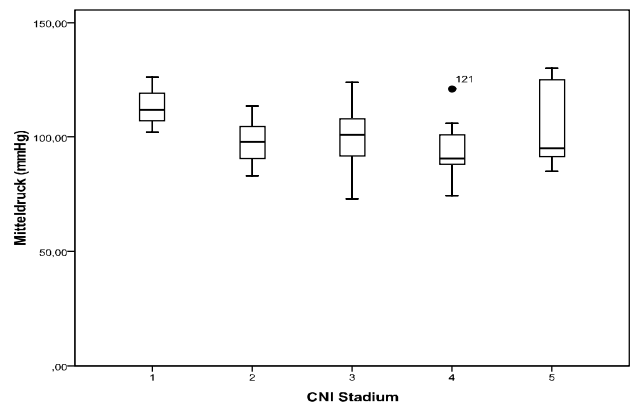
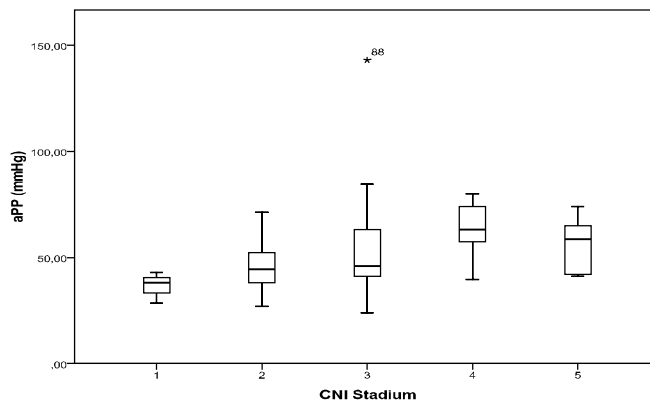
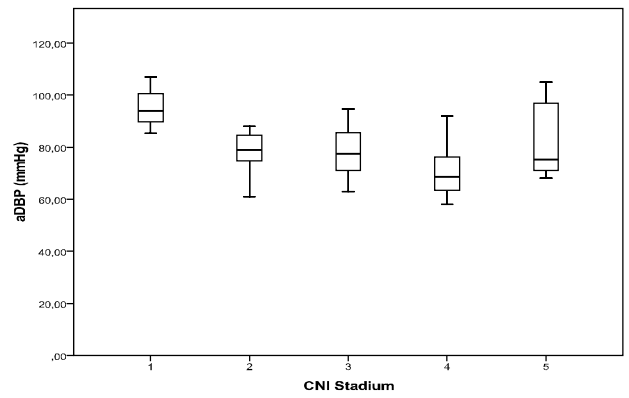
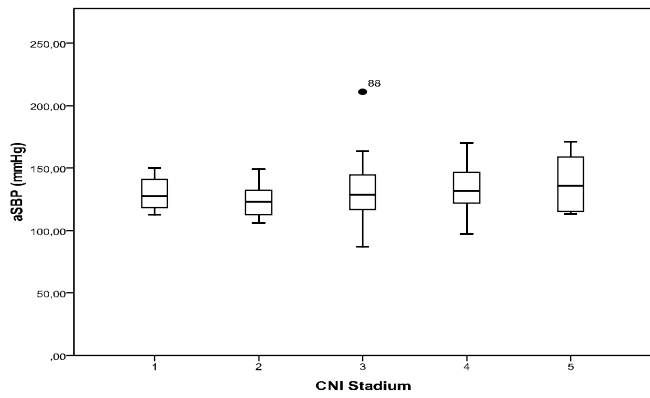
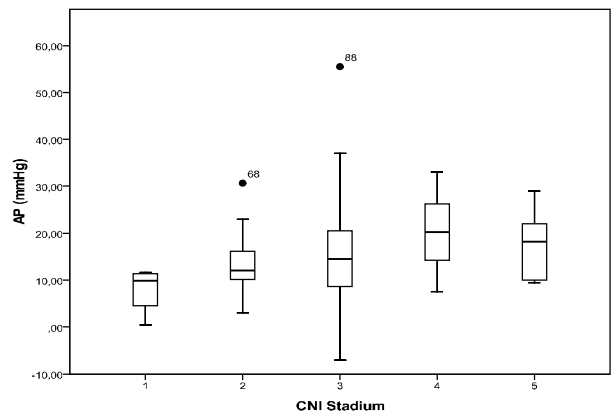
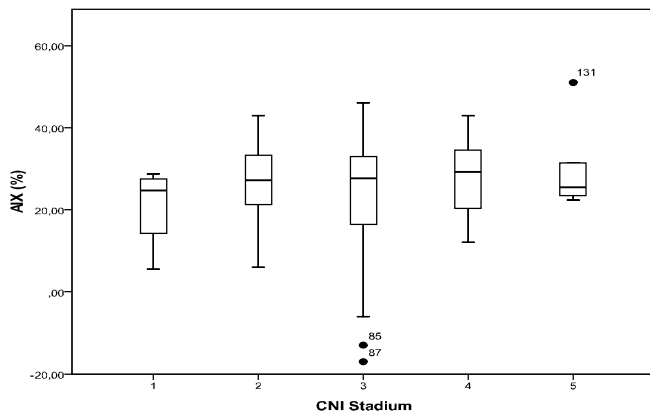


Abbildung 7: Grafische Darstellung der Daten der Pulswellenfrequenzanalyse der niereninsuffizienten Kohorte eingeteilt nach CNI Stadien - AIX: Augmentationsindex; AP: Augmentationsdruck; aSBP: aortaler systolischer Blutdruck; aDBP: aortaler diastolischer Blutdruck; aPP: aortaler Pulsdruck; Mitteldruck: aortaler Mitteldruck

## **Diskussion**

Die Pulswellenfrequenzanalyse hat sich in den letzten Jahren zunehmend zur nichtinvasiven Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit etabliert. (Wilkinson et al., 2000; Smith et al., 2000; Nurnberger et al., 2002) Zusammenhänge zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und dem Augmentationsindex werden für Gruppen ohne Grunderkrankung beschrieben.(Nurnberger et al., 2002) Ebenso besteht eine positive Korrelation für den Augmentationsindex bei Patienten mit Diabetes mellitus. (Wilkinson et al., 2000)

Niereninsuffiziente Patienten sowie nierentransplantierte Patienten sind aufgrund ihres erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen (Levin, 2003) eine Patientengruppe, die besonders im Fokus der Forschung steht. In Deutschland lag die Prävalenz der Niereninsuffizienz in der älteren Bevölkerung (> 65 Jahre) im Jahr 2014 bei 11,1%. (Jacob, Breuer, & Kostev, 2016)

Eine Risikostratifizierung mittels schneller nicht invasiver Verfahren könnte hier einen wertvollen Beitrag leisten. Die Pulswellenfrequenzanalyse zeigt auch in diesen Patientenkollektiven, neben dem Goldstandard der Pulswellengeschwindigkeit eine Korrelation zur arteriellen Steifigkeit. (London et al., 2001; Safar et al., 2002) Auch zeigt sich der Wert der Methode durch eine gute Reproduzierbarkeit sowohl bei erschienenen Messungen durch den gleichen Untersucher, wie auch durch verschiedene Untersucher.(Frimodt-Moller, Nielsen, Kamper, & Strandgaard, 2008; Savage, Ferro, Pinder, & Tomson, 2002)

Dem Augmentationsindex als Schlüsselparameter der Pulswellenfrequenzanalyse wurde bisher besondere Aufmerksamkeit zuteil. Er steigt mit Alter der untersuchten Patienten an. (McEniery et al., 2005) Weiterhin zeigte sich eine Korrelation zu physiologischen Parametern wie Größe, Geschlecht und BMI (McGrath, Liang, Kotsopoulos, & Cameron, 2001) sowie Auswirkungen vasoaktive Medikamente wie Nitroglycerin und Angiotensin II auf den Augmentationsindex. (Kelly, Millasseau, Ritter, & Chowienczyk, 2001)

Diese Arbeit befasst sich im Unterschied zu vorherigen Untersuchungen an Kollektiven niereninsuffizienter Patienten (London et al., 2001; Safar et al., 2002) und nierentransplantierte Patienten (Kaur et al., 2013; Zoungas et al., 2004; Verbeke et al., 2011) mittels Pulswellenfrequenzanalyse, mit der Evaluation und dem Vergleich beider Gruppen in einer

Studie. Des Weiteren wird der Zusammenhang zwischen dem Augmentationsindex und den CNI Stadien der Niereninsuffizienz beleuchtet.

Mit der Betrachtung des Augmentationsindex an einer Kohorte, aufgeteilt nach kardiovaskulären Risikofaktoren, befasste sich ebenfalls bereits Nürnberger et al. Im Unterschied zu der hier durchgeführten Untersuchung bestand das dort gewählte Kollektiv aus Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Manifestationen. Patienten mit Nierenerkrankung waren nicht ausgeschlossen, wurden jedoch nicht gesondert beschrieben. Es zeigte sich eine Korrelation des Augmentationsindex mit den ausgewählten Risikoeinstufungen. Der Augmentationsindex stieg mit Zunahme der Risikofaktoren an.

Die von Nürnberger et al. verwendete Risikoeinstufung war abhängig von der kardiovaskulären Vorschädigung der Patienten. Es wurden drei verschiedene Einstufungen unterschieden. Patienten ohne vorheriges kardiovaskuläres Ereignis wurden nach dem Diagramm über das koronare Risiko der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) (1998) in 5 Risikogruppen eingeteilt. Grundlage der Einteilung waren Geschlecht, Alter, systolischer Blutdruck sowie Gesamtcholesterin und der Raucherstatus.

Als weitere Risikobewertung wurde die SMART (Second Manifestation of arterial Disease) Einstufung der Universität Utrecht verwendet (Simons et al., 1999), welche Geschlecht, Alter, BMI, Raucherstatus, Hyperlipidämie, Hyperglykämie, Hypertension sowie das Vorhandensein einer Manifestation einer bestehenden Gefäßveränderung einschloss. In diese Einstufung wurden sämtliche Patienten mit einem vorangegangenen kardiovaskulären Ereignis eingeschlossen.

Ebenfalls wurden alle Patienten nach der EPOZ Risikoeinstufung der Universität Zoetermeer bewertet. (Hoes, Grobbee, Valkenburg, Lubsen, & Hofman, 1993) Es flossen das geschlechtsspezifische Alter, BMI, systolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Raucherstatus, Diabetes mellitus sowie der Gebrauch antihypertensiver Medikation und ebenso abgelaufene Myokardinfarkte ein.

Im Unterschied zu den durch Nürnberger et al. verwendeten Einstufungen wurden in der hier diskutierten Studie die kardiovaskulären Risiken erster Ordnung betrachtet. Der Raucherstatus konnte aufgrund unzureichender Datenlage nicht berücksichtigt werden.

Der durch Nürnberger et al. dargestellte Anstieg des Augmentationsindex mit Zunahme des kardiovaskulären Risikos stimmt mit den in dieser Studie erhobenen Befunden für die Kohorte der nierentransplantierten Patienten überein. Die Kohorte der niereninsuffizienten Patienten zeigt hier initial die selbe Tendenz, lediglich die Gruppe mit 4 Risikofaktoren zeigt einen leicht abfallenden Augmentationsindex. Dies stellt jedoch keine signifikante Veränderung dar.

Obwohl jeweils gering abweichende Parameter für die Einschätzung des kardiovaskulären Risikos gewählt wurden ist ein Anstieg des Augmentationsindex mit Zunahme des Risikos bei sämtlichen Risikoeinstufungen nachweisbar. Damit bestätigt sich in dieser Studie der Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und einem Anstieg des Augmentationsindex ebenso wie bei Nürnberger et al..

Eine Varianzanalyse wurde durch Nürnberger et al. nicht durchgeführt, weswegen keine Vergleiche zu den in dieser Arbeit festgestellten teilweise signifikanten Unterschieden des Augmentationsindex zwischen den einzelnen Risikofaktorgruppen, möglich sind.

Dieser Anstieg des Augmentationsindex mit Zunahme der Risikofaktoren kann durch langfristige, durch die Risikofaktoren verursachte Störungen im Aufbau des Endothels im Sinne einer Arteriosklerose, resultieren. Nahegelegt wird dies durch eine weitere Studie, welche die Korrelation zwischen Augmentationsindex und Plaqueablagerung in den Koronararterien bei unter 60-jährigen Patienten beschreibt. (McEniery et al., 2005; Weber et al., 2004)

Die Pulswellenfrequenzanalyse wurde ebenfalls bereits auf Kollektive mit niereninsuffizienten Patienten angewandt. London et al. untersuchte eine Kohorte von 180 Patienten.

Im Gegensatz zu der hier dargelegten Untersuchung beschreibt die von London et al. durchgeführte Studie die Korrelation zwischen durch die Pulswellenfrequenzanalyse erhobene Daten, insbesondere dem Augmentationsindex und der kardiovaskulären Mortalität. Anders als die hier präsentierte Querschnittsstudie handelt es sich um eine Kohortenstudie mit einer im Mittel 52-monatigen Laufzeit.

Transplantierte Patienten waren in dieser Studie ausgeschlossen. Es konnte dargestellt werden, dass der Augmentationsindex nach Cox Regressionsanalyse eine signifikante Kovariable in Bezug auf das Versterben durch ein kardiovaskuläres Ereignis darstellt. Der methodische Ansatz in der Studie ist ein anderer, zusätzlich ist das Patientenkollektiv im Mittel 10 Jahre jünger,



trotzdem zeigt die Studie von London et al., wie der Augmentationsindex auch in einer Kohorte mit niereninsuffizienten Patienten mit dem Zustand des kardiovaskulären Systems korreliert.

Einen direkten Bezug zwischen Arteriosklerose und erhöhtem Augmentationsindex konnte schließlich Covic et al. an einer Gruppe mit niereninsuffizienten sowie bereits nierentransplantierten Patienten nachweisen. Nach vorheriger Messung des Augmentationsindexes wurde der Gefäßstatus direkt mittels Koronarangiographie eruiert. Es zeigte sich ein direkter linearer Bezug zwischen Ausmaß der Koronararteriosklerose und dem erhobenen Augmentationsindex. Als "cut off" wurde für den Augmentationsindex 17% ermittelt.(Covic et al., 2005) Dies ist der Wert, welcher jeweils in den beiden Kohorten der vorliegenden Studie von den Patienten mit 0 Risikofaktoren unterschritten und von Patienten mit einem oder mehr als einem Risikofaktor überschritten wird.

Die Beziehung zwischen niereninsuffizienten und nierentransplantierten Patienten in Hinblick auf die arterielle Steifigkeit durch Messung des Augmentationsindexes war bereits ebenfalls Gegenstand einer Studie von Kaur et al.. (Kaur et al., 2013) In dieser Studie wurden die Auswirkung der Nierentransplantation auf eine Kohorte niereninsuffizienter Patienten untersucht. Der Augmentationsindex wurde vor Durchführung der Operation bestimmt sowie drei Monate nach erfolgreicher Operation. Patienten mit Abstoßungsreaktionen wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Studie zeigte eine signifikante Verbesserung des Augmentationsindexes drei Monate nach erfolgreicher Transplantation. Es zeigte sich präoperativ ein Augmentationsindex von im Mittel  $27,7 \pm 11,3$ . Dieser ist geringfügig höher als der durchschnittliche Augmentationsindex von  $25,54 \pm 12,06$  der niereninsuffizienten Kohorte in der hier präsentierten Studie. Damit liegt er zwischen den Mittelwerten der niereninsuffizienten Patienten mit zwei bis drei Risikofaktoren. Dies ist bemerkenswert, da das von Kaur betrachtete Kollektiv mit  $35,9 \pm 9,3$  Jahren im Mittel 28 Jahre jünger ist. Ein Zusammenhang von Alter mit einer Zunahme des Augmentationsindexes wurde jedoch nachgewiesen. (McEniery et al., 2005) Das untersuchte Kollektiv bestand zu 96% aus männlichen Patienten. Der Augmentationsindex ist bei weiblichen Patienten in jedem Lebensalter höher als bei männlichen Patienten. (McEniery et al., 2005) In der hier vorliegenden Studie lag der Anteil der weiblichen Patienten mit 42 % deutlich höher als in der Studie von Kaur et al.. Damit ist der durchschnittlich höhere Augmentationsindex der Patientenkohorte der Studie von Kaur et al im Vergleich zu dem in dieser Studie ungewöhnlich. Berücksichtigt werden muss jedoch, dass sich das gesamte

Patientenkollektiv bei Kaur et al. im Stadium 5 einer Niereninsuffizienz befand und mit Ausnahme eines Patienten dialysepflichtig war. Die Patienten dieser Studie waren bezüglich ihres Stadiums der Niereninsuffizienz, sowie ihres Dialysestatus heterogen. Dies könnte eine Erklärung für den im Mittel höheren Augmentationsindex bei Kaur et al. sein.

Drei Monate nach der Transplantation ist der Augmentationsindex auf durchschnittlich  $17,1 \pm 9,0$  gefallen. Der mittlere Augmentationsindex der Nierentransplantierten dieser Studie beträgt  $22,91 \pm 12,57$ . Der durch Kaur et al. ermittelte Wert liegt zwischen den Mittelwerten für nierentransplantierte Patienten ohne sowie mit einem Risikofaktor. Der starke Abfall könnte Ausdruck für die schnellere Beeinflussbarkeit der arteriellen Steifigkeit durch endothelial wirksame, im Blut flottierende Stoffe des jungen Patientenkollektivs sein.

Ein ähnlich starker Abfall des Augmentationsindexes nach Nierentransplantation war bereits durch Zoungas et al. beobachtet worden. (Zoungas et al., 2004) Bei einem durchschnittlichen Wert vor Transplantation von  $24,3 \pm 13,4$  sank dieser nach der Nierentransplantation auf  $10,0 \pm 16,6$ . Gemessen wurde in der Studie von Zoungas et al 12 Monate nach dem Eingriff. Das Patientenkollektiv bestand zu 75% aus männlichen Patienten. Das Gesamtdurchschnittsalter war mit  $46 \pm 11$  Jahren zwar weiterhin um annäherungsweise vier Jahre jünger als in der hier betrachteten Studie, wo es  $50,74 \pm 13,48$  beträgt, jedoch um 10 Jahre älter als in der von Kaur et al. betrachteten Patientenkohorte. Als alleinige Erklärung der großen Unterschiede im Augmentationsindex der nierentransplantierten Patienten in der hier vorliegenden Studie zu den beiden betrachteten Studien ist der Faktor Patientenalter somit wenig wahrscheinlich. Der hohe Anteil männlicher Probanden könnte ein Ansatzpunkt sein. In der hier diskutierten Studie ist das Geschlechterverhältnis mit 24 männlichen und 26 weiblichen Patienten nahezu ausgeglichen. Generell wurden, wie bereits erwähnt, für Frauen ein durchschnittlich höherer Augmentationsindex beschrieben. (McEniery et al., 2005) Ob dieser Geschlechterunterschied die alleinige Erklärung bietet, bedarf weiterer Untersuchungen.

Ein direkter Vergleich der beiden oben genannten Studien mit der hier präsentierten Studie unterliegt zudem der Einschränkung, dass der Zeitpunkt der stattgehabten Transplantation in der hier präsentierten Studie unklar ist und somit die in den beiden oben genannten Studien betrachteten Zeiträume von drei sowie 12 Monaten nach Transplantation weit überschreiten könnte.

Somit könnten auch Faktoren, welche erst längere Zeit nach Transplantation herausbilden, eine Rolle spielen und Einfluss auf die unterschiedlichen Werte haben.

Zusammenfassend stellt sich der Augmentationsindex als ein ergänzender Parameter der Risikostratifizierung sowohl bei niereninsuffizienten als auch bei nierentransplantierten Patienten dar. Als einfach zu erlernende, nicht invasive Methode mit geringem Zeitaufwand und untersucherunabhängigen Ergebnissen, liefert die Untersuchung wertvolle Hinweise auf das Vorliegen bisher unerkannter Risikofaktoren.

Insbesondere bei niereninsuffizienten Patienten zeigt sich der signifikante Unterschied im Augmentationsindex bei Patienten ohne Risikofaktoren zu Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren. Betrachtet man die Ergebnisse von Covic et al., die den direkten Zusammenhang zwischen Koronarsklerose und Anstieg des Augmentationsindex nachweisen und einen cut-off-Wert für das Auftreten von Manifestationen an den Koronararterien festlegt, so kann für die weitere Verbreitung der Methode eine Findung von Standardwerten für die Interpretation des Augmentationsindex bei niereninsuffizienten Patienten als sinnvoll erachtet werden. Ein variabler Wert, angepasst an physiologische Einflussgrößen wie Geschlecht oder Körpergröße und angepasst an die existierende Medikation des Patienten mit vasoaktiven Medikamenten, könnte dem Untersucher die Möglichkeit geben, schon früh beginnende arteriosklerotische Schädigungen des Patienten festzustellen und beginnenden kardiovaskulären Risikofaktoren durch Änderung des Lebensstils oder durch medikamentöse Strategien zu begegnen.

Weiterhin stellt sich die Frage, ob Daten der Pulswellenfrequenzanalyse, insbesondere der Augmentationsindex, erweitert auch als unabhängiger Parameter für das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz betrachtet werden kann.

Taal et al. untersuchten eine Gruppe von 35 niereninsuffizienter Patienten im Stadium vier und fünf der Erkrankung. Betrachtet wurde die Gruppe hinsichtlich ihrer Dialysepflichtigkeit innerhalb des Beobachtungszeitraumes von einem Jahr. (Taal, Sigrist, Fakis, Fluck, & McIntyre, 2007) Der Augmentationsindex zeigt sich dort als ein von der errechneten glomerulären Filtrationsrate unabhängiger Faktor für das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz hin zur Dialysepflichtigkeit. In der hier vorliegenden Studie zeigt sich kein signifikanter Unterschied des Augmentationsindex zwischen den verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz. Eine Unterscheidung des Augmentationsindex der beiden Niereninsuffizienzstadien wurde von den

Autoren nicht beschrieben. Taal et al. zeigten jedoch, dass das relative Risiko der untersuchten Patienten der Niereninsuffizienzstadien 4 und 5 innerhalb des Studienzeitraums von 12,4 Monaten dialysepflichtig zu werden bei 17,5 für Patienten mit einem Augmentationsindex über dem Median von 142,5 liegt. Ob Patienten mit erhöhtem Augmentationsindex ein höheres Risiko für das Fortschreiten der Niereninsuffizienz haben als Patienten mit niedrigem Augmentationsindex, kann durch die hier diskutierte Studie nicht beantwortet werden. Eine weitere Beobachtung der Kohorte im Sinne einer Kohortenstudie könnte hier weiterführende Erkenntnisse bringen.

Es zeigt sich, dass obwohl wie in der hier vorgelegten Studie gezeigt, die Höhe des Augmentationsindex in den verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz nicht signifikant unterschiedlich ist, dieser dennoch als Parameter benutzt werden kann, innerhalb eines Stadiums der Erkrankung Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Fortschreiten der Niereninsuffizienz zu erkennen.

Ähnliche Ergebnisse konnten Takenaka et al. zeigen. (Takenaka, Mimura, Kanno, & Suzuki, 2005) An eine Kohorte von 41 nierenkranken Patienten unter Ausschluss von Patienten mit Diabetes induzierter Nephropathie wurde die Kreatinin Clearance mittels 24 Stunden Sammelurin bestimmt. Der Augmentationsindex zeigte hier eine gering signifikante Korrelation ( $p=0.066$ ). Die Autoren zogen daraus den Schluss, den Augmentationsfaktor als Risikofaktor für das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz zu beschreiben. Ebenso wie in der hier vorliegenden Studie zeigte sich jedoch keine Korrelation zwischen dem Serumkreatinin und dem Augmentationsindex.

Eddington et al. untersuchten in ihrer Studie eine Gruppe von 597 Patienten mit Niereninsuffizienz der Stadien 3 bis 5. (Eddington et al., 2009) Identisch zu der hier diskutierten Studie zeigte sich keine Assoziation zwischen dem Augmentationsindex und der eGFR. Es wurde ebenso keine Unterscheidung nach Ursachen der Niereninsuffizienz gemacht. Es wurden im Unterschied zu der hier vorgelegten Studie lediglich Patienten im Stadium 3 bis 5 der Niereninsuffizienz betrachtet und Patienten unter regelmäßiger Hämodialyse waren ausgeschlossen. Der Altersdurchschnitt war mit  $66,1 \pm 14,1$  Jahren geringfügig höher als in dieser Studie mit  $64,04 \pm 14,27$  und die eGFR mit  $31,2 \pm 5,7$  ml/min gegenüber  $49,86 \pm 25,35$  ml/min deutlich geringer. Die Ursache dieser Unterschiede wird im Ausschluss der jüngeren

Patienten der Niereninsuffizienzstadien 1 und 2 in der Studie von Eddington et al. begründet sein. Trotz dieser Unterschiede der Patientenkohorte zeigt die gemeinsame Unabhängigkeit des Augmentationsindex von der errechneten glomerulären Filtrationsrate in beiden Studien, dass die Annahme, mit Zunahme der Niereninsuffizienz steige zwangsläufig die arterielle Steifigkeit und damit auch der Augmentationsindex, nicht bestätigt werden kann.

Zusammenfassend ergeben sich Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Augmentationsindex und dem Fortschreiten einer Niereninsuffizienz. Ein Zusammenhang zwischen dem Stadium einer Niereninsuffizienz und einer aortalen Versteifung, ausgedrückt durch einen erhöhten Augmentationsindex, kann nicht dargestellt werden.

## **Zusammenfassung**

Die Pulswellenfrequenzanalyse besitzt eine lange Tradition in der medizinischen Diagnostik. In den letzten Jahren wurde der Zusammenhang zur arteriellen Gefäßsteifigkeit mehrfach dargestellt. Bei niereninsuffizienten Patienten wurde bereits ein Zusammenhang zur kardiovaskulären Mortalität beschrieben. Ebenfalls wurde bereits der Zusammenhang zwischen Daten der Pulswellenfrequenzanalyse und Stadien der Niereninsuffizienz betrachtet.

In Hinblick auf diese Tatsachen wurde in dieser Arbeit bei einer Kohorte niereninsuffizienter sowie einer Kohorte nierentransplantierten Patienten eine Pulswellenfrequenzanalyse durchgeführt. Der Augmentationsindex, als Anteil des in der Peripherie reflektierten Pulsdruckes am gesamten aortalen Pulsdruck, wurde hierbei besonders beleuchtet. Für die Untersuchung wurde ein Gerät der Marke Sphygmocor der Firma Atcor Medical verwendet, welches mittels einer Drucksonde der Firma Millar Instruments die radiale Pulswelle an der Arteria radialis aufzeichnete. Über eine Transferfunktion wurde die aortale Blutdruckkurve errechnet. Des Weiteren erfolgte eine konventionelle Blutdruckmessung. Alle anderen Daten wurden den Patientenakten sowie den Routinelaboruntersuchungen entnommen.

Die Gruppen der niereninsuffizienten und nierentransplantierten Patienten wurden getrennt betrachtet. Es wurden Gruppen nach Anzahl der vorliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren gebildet und die Mittelwerte der in der Pulswellenfrequenzanalyse erhobenen Daten in den einzelnen Gruppen betrachtet. Besonders wurde hierbei der Augmentationsindex untersucht. Wie erwartet stieg der Augmentationsindex mit Zunahme der kardiovaskulären Risikofaktoren in der Kohorte der nierentransplantierten Patienten an. In der Kohorte der niereninsuffizienten Patienten zeigte sich ebenfalls ein Anstieg mit Ausnahme der Patienten mit 4 Risikofaktoren. Eine Relevanz ist hier aufgrund der geringen Patientenzahl dieser Gruppe unwahrscheinlich.

Mittels Multivarianzanalyse wurden die Daten der Pulswellenfrequenzanalyse der einzelnen Gruppen verglichen. In der Kohorte der niereninsuffizienten Patienten zeigte sich bei Betrachtung des Augmentationsindex ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ohne oder mit einem Risikofaktor und den Gruppen mit zwei bis vier Risikofaktoren. In der Kohorte der nierentransplantierten Patienten waren die signifikanten Unterschiede weniger eindeutig.

Die Ergebnisse deckten sich mit vorangegangenen Studien, die einen Anstieg des Augmentationsindex mit Zunahme der kardiovaskulären Risikofaktoren beschrieben haben.

Die These, dass eine Nierentransplantation zu einem starken Abfall des Augmentationsindex führt, konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Vorherige Studien hatten einen starken Abfall des Augmentationsindex nach Nierentransplantation beschrieben. Die Unterschiede zwischen der Kohorte der niereninsuffizienten und der der nierentransplantierten Patienten in dieser Arbeit waren jedoch nur gering.

In einem weiteren Betrachtungswinkel wurden für die niereninsuffizienten Patienten nach der MDRD Formel die eGFR anhand des aktuellsten Kreatininwertes errechnet. Die Patienten wurden nach Stadien der chronischen Niereninsuffizienz der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (CNI) eingeteilt. Mittels Multivarianzanalyse wurden die Mittelwerte der Daten der Pulswellenfrequenzanalyse der einzelnen Gruppen miteinander verglichen. Für den Augmentationsindex zeigte kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz. Die Ergebnisse bestätigen vorangegangene Studien ähnlicher Fragestellung.

Schlussfolgernd zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die Daten der Pulswellenfrequenzanalyse und insbesondere der Augmentationsindex nicht mit den Stadien der Niereninsuffizienz kongruiert.

Jedoch ist die Aussagekraft des Augmentationsindex bezüglich vorhandener kardiovaskulärer Risikofaktoren und somit des kardiovaskulären Risikos gegeben. In Hinblick auf die hohe Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse bei niereninsuffizienten und nierentransplantierten Patienten kann die regelmäßige Messung des Augmentationsindex als Risikomarker helfen, Risikofaktoren frühzeitig zu erkennen und eine adäquate Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren einzuleiten.

## Literaturverzeichnis

Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention (1998). *Eur.Heart J.*, 19, 1434-1503.

*Statistisches Bundesamt (2014) Todesursachenstatistik ab 1998.*

*Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (2016).*

Adamopoulos, D., Argacha, J. F., Gujic, M., Preumont, N., Degaute, J. P., & van de Borne, P. (2009). Acute effects of nicotine on arterial stiffness and wave reflection in healthy young non-smokers. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol.*, 36, 784-789.

Baulmann, J., Nummerger, J., Slany, J., Schmieder, R., Schmidt-Trucksass, A., Baumgart, D., Cremerius P., Hess, O., Mortensen, K., Weber, T. (2010). [Arterial stiffness and pulse wave analysis]. *Dtsch.Med.Wochenschr.*, 135 Suppl 1, S4-14.

Chen, C. H., Nevo, E., Fetics, B., Pak, P. H., Yin, F. C., Maughan, W. L., Kass, D. A. (1997). Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation*, 95, 1827-1836.

Covic, A., Haydar, A. A., Bhamra-Ariza, P., Gusbeth-Tatomir, P., & Goldsmith, D. J. (2005). Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients. *J.Nephrol.*, 18, 388-396.

de Sa, F. A. & Lopes, A. J. (2013). Pulse waveform analysis as a bridge between pulse examination in Chinese medicine and cardiology. *Chin J.Integr.Med.*, 19, 307-314.

Eddington, H., Sinha, S., Li, E., Hegarty, J., Ting, J., Lane, B., Chrysochou, C., Foley, R., O'Donoghue, D., Kalra, P. A., Middleton, R. (2009). Factors associated with vascular stiffness: cross-sectional analysis from the Chronic Renal Insufficiency Standards Implementation Study. *Nephron Clin.Pract.*, 112, c190-c198.



- Frimodt-Moller, M., Nielsen, A. H., Kamper, A. L., & Strandgaard, S. (2008). Reproducibility of pulse-wave analysis and pulse-wave velocity determination in chronic kidney disease. *Nephrol.Dial.Transplant.*, 23, 594-600.
- Fye, W. B. (1985). Cardiology in 1885. *Circulation*, 72, 21-26.
- Garrod, A. H. (1872). On Sphygmography: Part II. *J.Anat.Physiol*, 7, 98-105.
- Gohlke, H., Kubler, W., Mathes, P., Meinertz, T., Schuler, G., Gysan, D. B., Sauer, G. (2005). [Position paper on the primary prevention of cardiovascular diseases. Current position of the 25.3.2003 Statement of the Board of the German Society of Cardiology--heart and circulatory research work commissioned by for the board by Project Group on Prevention]. *Z.Kardiol.*, 94 *Suppl 3*, III/113-III/115.
- Hoes, A. W., Grobbee, D. E., Valkenburg, H. A., Lubsen, J., & Hofman, A. (1993). Cardiovascular risk and all-cause mortality; a 12 year follow-up study in The Netherlands. *Eur.J.Epidemiol.*, 9, 285-292.
- Jacob, L., Breuer, J., & Kostev, K. (2016). Prevalence of chronic diseases among older patients in German general practices. *Ger Med.Sci.*, 14, Doc03.
- Kaur, M., Lal, C., Bhowmik, D., Jaryal, A. K., Deepak, K. K., & Agarwal, S. K. (2013). Reduction in augmentation index after successful renal transplantation. *Clin.Exp.Nephrol.*, 17, 134-139.
- Kelly, R., Hayward, C., Avolio, A., & O'rourke, M. (1989). Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation*, 80, 1652-1659.
- Kelly, R. P., Millasseau, S. C., Ritter, J. M., & Chowienczyk, P. J. (2001). Vasoactive drugs influence aortic augmentation index independently of pulse-wave velocity in healthy men. *Hypertension*, 37, 1429-1433.
- Lawrence, C. (1979). Physiological apparatus in the wellcome Museum 2. The dudgeon sphygmograph and its descendants. *Med.Hist*, 23, 96-101.

- Lawrence, C. (1979). Physiological apparatus in the Wellcome Museum. 3. Early sphygmomanometers. *Med.Hist*, 23, 474-478.
- Levey, A. S., Bosch, J. P., Lewis, J. B., Greene, T., Rogers, N., & Roth, D. (1999). A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann.Intern.Med.*, 130, 461-470.
- Levin, A. (2003). Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin.Dial.*, 16, 101-105.
- Lewis, W. H. (1941). The Evolution of Clinical Sphygmomanometry. *Bull.N.Y.Acad.Med.*, 17, 871-881.
- London, G. M., Blacher, J., Pannier, B., Guerin, A. P., Marchais, S. J., & Safar, M. E. (2001). Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*, 38, 434-438.
- Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Bohm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A., Galderisi, M., Grobbee, D. E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., Ruilope, L. M., Schmieder, R. E., Sirnes, P. A., Sleight, P., Viigimaa, M., Waeber, B., Zannad, F., Task Force of the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology (2014). 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press*, 23, 3-16.
- Martins e Silva (2009). From the discovery of the circulation of the blood to the first steps in hemorheology: part 1. *Rev.Port.Cardiol.*, 28, 1245-1268.
- McDonald DA (1960). Blood flow in arteries. In (4. Auflage ed., pp. 146-176). London: Edward Arnold.
- McEniery, C. M., Yasmin, Hall, I. R., Qasem, A., Wilkinson, I. B., & Cockcroft, J. R. (2005). Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J.Am.Coll.Cardiol.*, 46, 1753-1760.
- McGrath, B. P., Liang, Y. L., Kotsopoulos, D., & Cameron, J. D. (2001). Impact of physical and physiological factors on arterial function. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol*, 28, 1104-1107.

Nurnberger, J., Keflioglu-Scheiber, A., Opazo Saez, A. M., Wenzel, R. R., Philipp, T., & Schafers, R. F. (2002). Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J.Hypertens.*, *20*, 2407-2414.

Nurnberger, J., Mitchell, A., Wenzel, R. R., Philipp, T., & Schafer, R. F. (2004). [Pulse wave reflection. Determination, extent of influence, analysis and use options]. *Dtsch.Med.Wochenschr.*, *129*, 97-102.

O'Rourke, M. F. (1992). Frederick Akbar Mahomed. *Hypertension*, *19*, 212-217.

Payne, R. A., Lilitkarntakul, P., Dhaun, N., Melville, V., Asai, T., Goddard, J., Webb, D. J. (2010). Renal dysfunction does not affect the peripheral-to-central arterial pressure transfer function. *Hypertension*, *56*, 1083-1088.

Safar, M. E., Blacher, J., Pannier, B., Guerin, A. P., Marchais, S. J., Guyonvarc'h, P. M., London, G. M. (2002). Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*, *39*, 735-738.

Savage, M. T., Ferro, C. J., Pinder, S. J., & Tomson, C. R. (2002). Reproducibility of derived central arterial waveforms in patients with chronic renal failure. *Clin.Sci.(Lond)*, *103*, 59-65.

Simons, P. C., Algra, A., Bots, M. L., Banga, J. D., Grobbee, D. E., & van der Graaf, Y. (1999). Common carotid intima-media thickness in patients with peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm: the SMART study. Second Manifestations of ARTERial disease. *Atherosclerosis*, *146*, 243-248.

Smith, J. C., Page, M. D., John, R., Wheeler, M. H., Cockcroft, J. R., Scanlon, M. F., Davies, J. S. (2000). Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, *85*, 3515-3519.

Stoner, L., Young, J. M., & Fryer, S. (2012). Assessments of arterial stiffness and endothelial function using pulse wave analysis. *Int.J.Vasc.Med.*, *2012*, 903107.

Taal, M. W., Sigrist, M. K., Fakis, A., Fluck, R. J., & McIntyre, C. W. (2007). Markers of arterial stiffness are risk factors for progression to end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease stages 4 and 5. *Nephron Clin.Pract.*, *107*, c177-c181.

Takenaka, T., Mimura, T., Kanno, Y., & Suzuki, H. (2005). Qualification of arterial stiffness as a risk factor to the progression of chronic kidney diseases. *Am.J.Nephrol.*, 25, 417-424.

Verbeke, F., Marechal, C., Van, L. S., Van, B. W., Devuyst, O., Van Bortel, L. M., Jadoul, M., Vanholder, R. (2011). Aortic stiffness and central wave reflections predict outcome in renal transplant recipients. *Hypertension*, 58, 833-838.

Vlachopoulos, C. & O'Rourke, M. (2000). Genesis of the normal and abnormal arterial pulse. *Curr.Probl.Cardiol.*, 25, 303-367.

Weber, T., Auer, J., O'Rourke, M. F., Kvas, E., Lassnig, E., Berent, R., Eber, B. (2004). Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation*, 109, 184-189.

Wilkinson, I. B., MacCallum, H., Flint, L., Cockcroft, J. R., Newby, D. E., & Webb, D. J. (2000). The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J.Physiol*, 525 Pt 1, 263-270.

Wilkinson, I. B., MacCallum, H., Rooijmans, D. F., Murray, G. D., Cockcroft, J. R., McKnight, J. A., Webb, D. J. (2000). Increased augmentation index and systolic stress in type 1 diabetes mellitus. *QJM.*, 93, 441-448.

Ziskind, B. & Halioua, B. (2004). [Contribution of Ancient Egypt to cardiovascular medicine]. *Arch.Mal Coeur Vaiss.*, 97, 370-374.

Zoungas, S., Kerr, P. G., Chadban, S., Muske, C., Ristevski, S., Atkins, R. C., McNeil, J. J., McGrath, B. P. (2004). Arterial function after successful renal transplantation. *Kidney Int.*, 65, 1882-1889.

## **Anhang**

### Lebenslauf

#### **Persönliche Daten**

Jens Möllenbeck

geboren am 16.03.1981

in Wesel

#### **Schulische Ausbildung**

1987 - 1991            Gemeinschaftsgrundschule Mehrhoog

1991 - 2000           Konrad-Duden-Gymnasium Wesel

06/2000                Allgemeine Hochschulreife

#### **Hochschulstudium**

10/2001 - 09/2004    Studium Biologie (Diplom)  
Heinrich Heine Universität Düsseldorf

10/2003                Vordiplom Biologie

10/2004 - 11/2006    Studium Humanmedizin Vorklinischer Abschnitt  
Ludwig-Maximilians-Universität / Technische Universität München

09/2006                Erster Abschnitt der ärztliche Prüfung

10/2006 - 11/2010    Studium Humanmedizin Klinischer Abschnitt  
Technische Universität München

09/2007 - 03/2008    Studium an der "Universidad Alcalá de Henares (Madrid)" im Rahmen  
des ERASMUS Austauschprogramms

09/2009 - 06/2010    Praktisches Jahr  
  
                                  Urologie: Klinikum rechts der Isar München  
  
                                  Chirurgie: Klinikum Bogenhausen München  
  
                                  Innere Medizin: Klinikum Bogenhausen München

12/2010                Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

12/2010                Approbation

### **Promotion**

08/2008 - 12/2016    Dissertationsthema  
  
                                  "Pulswellenfrequenzanalyse bei niereninsuffizienten und  
                                  nierentransplantierten Patienten"

                                  Betreuer:  
  
                                  Prof. Dr. Dr. Marcus Baumann, Sektionsleiter Nephrologie, Klinikum  
                                  Ansbach

                                  Doktorvater:  
  
                                  Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Uwe Heemann, Leitung der  
                                  Nephrologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
                                  des Klinikums rechts der Isar München

### **Beruflicher Werdegang**

06/2011 - 07/2012    Assistenzarzt, Klinik für Urologie, Klinikum Ludwigsburg

01/2013 - 06/2014    Assistenzarzt, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Minimalinvasive  
                                  Chirurgie, Marien Hospital Düsseldorf

Ab 12/2014            Assistenzarzt, Abteilung für Urologie, St. Josef Krankenhaus Moers

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen danken die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich bedanke mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Uwe Heemann für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas.

Besonders danke ich Prof. Dr. Dr. Baumann für die freundliche und engagierte Betreuung während der Anfertigung der Dissertation, sowohl in der praktischen als auch in der theoretischen Durchführung der Arbeit. Ohne sein ausdauerndes Engagement wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei meinen Kollegen Katharina, Albert, Karin und Kensei, mit denen ich im Team die Datensammlung durchgeführt habe.

Ebenso danke ich allen Ärzten der nephrologischen sowie der Transplantationsambulanz für Ihre Hilfe bei der Datenerhebung und Rekrutierung der Patienten.

Ich danke Priv.- Doz. Dr. med Klaus Burkhardt für die Möglichkeit, Patienten seiner Praxis in Weißenburg in die Studie einzuschließen und die freundliche Betreuung an den Untersuchungstagen.

Ebenso danke ich Priv.-Doz. Dr. med. Henning Reis für die Bereitstellung notwendiger Quellen und Dokumente und Christiane Schmidt für die Hilfe bei der Formatierung des Textes.

Darüber hinaus danke ich allen Patienten, die sich für diese Studie zur Verfügung gestellt haben.

Des Weiteren möchte ich meiner Freundin, Dr. med. Anne Liebold, danken. Ihre beständige Motivation war entscheidend für die Fertigstellung dieser Arbeit.

Schließlich möchte ich dankend meine Eltern Eduard und Ursula Möllenbeck erwähnen, die mir das Medizinstudium ermöglicht und mich in allen Plänen unterstützt haben.

Ihnen, meiner Mutter und meinem viel zu früh verstorbenen Vater widme ich, in liebevollem Andenken und großer Dankbarkeit diese Arbeit.