

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

**Abteilung für Nephrologie der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar**

**Messung und Analyse der Pulswellengeschwindigkeit bei chronisch
niereninsuffizienten und nierentransplantierten Patienten**

Katharina Margarete Klofat

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. U. Heemann
2. apl. Prof. Dr. Chr. Lersch

Die Dissertation wurde am 28.06.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin
am 22.09.2010 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	4
2.	Material und Methodik	6
2.1	Studientyp	6
2.2	Patientenrekrutierung und Einschlusskriterien	6
2.3	Erhobene Parameter	7
2.4	Pulswellengeschwindigkeit	9
2.5	Statistische Auswertung	12
3.	Ergebnisse	13
3.1	Basischarakterisierung der niereninsuffizienten und der -transplantierten Kohorte	13
3.1.1	Basisparameter	13
3.1.2	Herz-Kreislauf-Parameter und Daten der Pulswellengeschwindigkeit	15
3.1.3	Nierenfunktionsparameter	17
3.2	Untersuchung der beiden Kohorten hinsichtlich der Parameter Diabetes und Insulinpflichtigkeit	19
3.2.1	Vergleich der beiden Kohorten bezüglich der Diagnose Diabetes mellitus	19
3.2.2	Vergleich von insulinpflichtigen und nicht-insulinpflichtigen Diabetikern	22
3.3	Aufteilung der beiden Kohorten nach Veränderung der Pulswellengeschwindigkeit	24
3.3.1	Niereninsuffiziente Kohorte	25
3.3.2	Nierentransplantierte Kohorte	28
3.4	Betrachtung der GFR-Veränderung pro Jahr im Zusammenhang mit den Ergebnissen zur Pulswellengeschwindigkeit	32
3.4.1	Niereninsuffiziente Kohorte	32
3.4.2	Nierentransplantierte Kohorte	33

3.5	Bivariate Korrelationen	34
3.5.1	Bivariate Korrelationen der Pulswellengeschwindigkeit mit Herz-Kreislauf-Parametern	34
3.5.1.1	Niereninsuffiziente Kohorte	34
3.5.1.2	Nierentransplantierte Kohorte	35
3.5.2	Bivariate Korrelationen der Pulswellengeschwindigkeit mit Nierenfunktionsparametern	39
3.5.2.1	Niereninsuffiziente Kohorte	39
3.5.2.2	Nierentransplantierte Kohorte	40
3.5.3	Korrelationen der Differenz der aortalen Pulswellengeschwindigkeit mit dem Basiswert der aPWV	41
3.5.3.1	Niereninsuffiziente Kohorte	41
3.5.3.2	Nierentransplantierte Kohorte	43
4.	Diskussion	45
5.	Zusammenfassung	53
6.	Literaturverzeichnis	55
7.	Anhang	60
7.1	Abkürzungsverzeichnis	60
7.2	Lebenslauf	61
7.3	Danksagung	63

1. Einleitung

Die Messung der Pulswellengeschwindigkeit wird seit einigen Jahren von der Europäischen Hochdruckgesellschaft im Rahmen des Managements der arteriellen Hypertonie ausdrücklich empfohlen, da dieser Parameter einen blutdruckunabhängigen Risikomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt. So wird die erhöhte Pulswellengeschwindigkeit in den Leitlinien der Deutschen Hypertonieliga als subklinischer Organschaden definiert, der die Prognose im Hinblick auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität entscheidend beeinflusst. Weitere Faktoren, die unter die Kategorie Endorganschaden fallen und damit der Stratifizierung des kardiovaskulären Gesamtrisikos dienen, sind beispielsweise eine Linksherzhypertrophie, eine Mikroalbuminurie, eine erhöhte Serum-Kreatinin-Konzentration, ein erniedrigtes Glomerulumfiltrat oder ein verminderter Knöchel-Arm-Index. Dies sind neben einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit alles Faktoren, die sich morbiditätssteigernd auswirken. Außerdem gilt: Je mehr dieser Organschäden zutreffen, desto größer ist das kardiovaskuläre Gesamtrisiko des Patienten. Die erhöhte Pulswellengeschwindigkeit als Organschädigung spielt insofern eine wichtige Rolle, da sie als frühes Zeichen einer durch Arteriosklerose verminderten Dehnbarkeit der großen Arterien gilt, welche ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko nach sich zieht.

Neben Hypertonie-Patienten konnte auch bei nephrologischen Patientengruppen eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit festgestellt und damit ein subklinischer Organschaden der großen Gefäße bewiesen werden: So hat eine Vielzahl von Studien gezeigt, dass sowohl Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz [2, 12, 24] und Hämodialysepatienten [13, 32, 39] als auch nierentransplantierte Personen [3, 4, 11, 51] eine im Vergleich zur Normalbevölkerung höhere Pulswellengeschwindigkeit und daraus resultierend eine stärkere Gefäßsteifigkeit aufweisen. Darüber hinaus ist bekannt, dass zum einen niereninsuffiziente [17, 20, 48, 50] und Hämodialyse-Patienten [9, 19, 38, 42], zum anderen Nierentransplantierte [3-6, 23, 51] einem erhöhten kardiovaskulären Erkrankungs- und Mortalitätsrisiko ausgesetzt sind, welches mit der Höhe der Pulswellengeschwindigkeit korreliert. Diese Tatsache macht den hohen prognostischen Wert der Pulswellengeschwindigkeit und die Bedeutung der arteriellen Steifigkeit für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen deutlich.

Jedoch ist bislang unklar, wie sich die Pulswellengeschwindigkeit bei niereninsuffizienten und nierentransplantierten Patienten im Laufe der Zeit verändert und welche Faktoren die Höhe der Pulswellengeschwindigkeits-Progression beeinflussen. Insbesondere über einen möglichen Zusammenhang zwischen der Veränderung der Pulswellengeschwindigkeit pro Jahr und dem jährlichen Verlust der glomerulären Filtrationsrate bei oben genannten Kohor-

ten gibt es bisher keine Studienergebnisse. Deshalb soll in der vorliegenden prospektiven Arbeit sowohl bei einer Patientengruppe mit chronischer Niereninsuffizienz als auch bei einer nierentransplantierten Kohorte eine zweizeitige Pulswellengeschwindigkeits-Messung im Abstand von einem Jahr durchgeführt werden und die Veränderung der Pulswellengeschwindigkeit in Zusammenhang mit anderen Herz-Kreislauf- und Nierenfunktionsparametern gebracht werden.

Dabei ist Ziel, neben schon vielfach bewiesenen Korrelationen von Pulswellengeschwindigkeit und den Parametern Alter, Geschlecht und systolischer Blutdruck [11, 14, 16, 44, 47, 48, 52] die Veränderung der glomerulären Filtrationsrate im Zusammenhang mit der Differenz der Pulswellengeschwindigkeit im Zeitraum eines Jahres zu untersuchen und herauszufinden, ob es eine Korrelation zwischen diesen beiden Faktoren gibt. Wenn unsere Hypothese zutrifft, ließen sich mithilfe des Ausmaßes des GFR-Verlustes Rückschlüsse auf die Progression der arteriellen Steifigkeit ziehen. Damit hätte die jährliche Veränderung der glomerulären Filtrationsrate eine prognostische Aussagekraft hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos.

Des Weiteren zielt die Studie darauf ab, durch Aufteilung der beiden Kohorten nach unterschiedlichen Gesichtspunkten Hochrisikopatienten zu definieren, die sich durch eine besonders schnelle Progression der Pulswellengeschwindigkeit auszeichnen und dadurch mit einem entsprechend hohen kardiovaskulären Erkrankungsrisiko zu rechnen haben. Aufgrund unserer Hypothese, dass die zusätzliche Diagnose Diabetes mellitus einen beträchtlichen Einfluss auf die Dynamik der Pulswellengeschwindigkeit hat, soll besonderes Augenmerk auf diese Erkrankung gelegt werden und die vermutlich schneller voranschreitende Gefäßversteifung bei Diabetes bestätigt werden.

2. Material und Methodik

2.1 Studientyp

Vor Beginn der Studie wurde ein positives Ethikvotum eingeholt. Die Patienten wurden über den Untersuchungsablauf aufgeklärt und gaben alle eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

In dieser Arbeit erfolgte die Erfassung der Pulswellengeschwindigkeit sowohl von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz als auch von nierentransplantierten Patienten im Rahmen einer Zweitmessung, nachdem diese ein Jahr zuvor unter gleichen Bedingungen bei denselben Personen gemessen worden war.

Die Messergebnisse wurden miteinander verglichen und die Differenzen herausgearbeitet, um auf die Progression der Pulswellengeschwindigkeit schließen zu können. Dabei wurde nicht modifizierend in das Geschehen eingegriffen.

Somit handelt es sich um eine beobachtende prospektive Kohortenstudie.

2.2 Patientenrekrutierung und Einschlusskriterien

Im Zeitraum von Oktober 2008 bis Februar 2009 konnten insgesamt 100 Probanden für eine Wiederholungsmessung der Pulswellengeschwindigkeit gewonnen werden, davon 30 nierentransplantierte und 70 niereninsuffiziente Patienten.

Die Transplantierten wurden ausschließlich aus der Transplantationsambulanz der nephrologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar in München rekrutiert. Dagegen stammten 34 der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz aus einer Praxis in einem Kuratorium für Hämodialyse in Weißenburg, der andere Teil ging sowohl aus dem ambulanten als auch dem stationären Bereich der nephrologischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar hervor. Der Messablauf und die verwendeten Geräte waren in Weißenburg dieselben wie in München und außerdem identisch zur Erstmessung der Pulswellengeschwindigkeit.

Ein wichtiges Kriterium zum Einschluss in die Erststudie, die im Herbst 2007 begonnen hatte, war bei den Nierentransplantierten der Transplantationszeitpunkt gewesen, der mindestens drei Monate vor der ersten Messung liegen musste, um die Gefahr des Vorliegens einer akuten Entzündungsreaktion im Rahmen der Transplantation zu minimieren.

Einschlusskriterium der niereninsuffizienten Patienten war vor allem die klinisch oder bioptisch gesicherte Diagnose der chronischen Niereninsuffizienz gewesen.

2.3 Erhobene Parameter

Ein Großteil der neben der Pulswellengeschwindigkeitsmessung erhobenen Daten wurde zum einen Routinelaborbefunden und Arztbriefen entnommen, zum anderen den Unterlagen, die bei der Erstmessung 2007 erstellt worden waren. Zu den anthropometrischen Daten wurden die Patienten befragt.

Gewicht, Größe und Body Mass Index (BMI)

Anamnestisch wurde bei allen Patienten die Körpergröße in Meter und das Gewicht in Kilogramm erhoben. Daraus wurde mit Hilfe von folgender Formel der Body Mass Index errechnet:

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

Diagnosen und Medikation

Aus den Unterlagen, die aus der ersten Studie zur Verfügung standen, gingen die Grunderkrankungen hervor, die zur chronischen Niereninsuffizienz geführt hatten. Die Diagnose Diabetes mellitus sowie die Insulinpflichtigkeit konnte über aktuelle Arztbriefe festgestellt werden. Auch die Einnahme von Statinen, RAAS-Antagonisten und Immunsuppressiva wurde auf diese Weise ermittelt.

Blut- und Urinparameter sowie eGFR

Den jeweils zum Zeitpunkt der Messung aktuellsten Laborbefunden wurden sowohl Hämoglobin-, Glucose- und HbA1c-Werte entnommen als auch die Lipidwerte (Triglyceride, Gesamtcholesterin, LDL und HDL) und das Serum-Kreatinin. Des Weiteren wurden daraus die Albuminurie und die Protein/Kreatinin-Ratio exzerpiert.

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ließ sich dann aus dem vorliegenden Kreatinin-Wert und dem Alter und Geschlecht des Patienten mithilfe der Formel der MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) berechnen, welche von Levey et al. entwickelt wurde und sich im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz als genaueste Methode zur Berechnung der eGFR erwiesen hat [30]:

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

* × 0.742 (bei weiblichen Patienten); × 1.21 (bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe)

Die GFR von niereninsuffizienten Patienten mit einem konstant bleibenden Serum-Kreatinin unter 1.1 mg/dl wurde nach der Formel der Mayo-Klinik berechnet, da die MDRD-Formel vor allem für Patienten mit pathologisch erhöhten Kreatinin-Werten geeignet ist und ansonsten die glomeruläre Filtrationsrate zu niedrig schätzt [40].

Nach der Höhe der GFR ließen sich die niereninsuffizienten Patienten in fünf Niereninsuffizienzstadien einteilen, und zwar in die von der KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) entwickelte CKD (Chronic Kidney Disease) -Stadieneinteilung.

Die Kreatinin-Werte aus den drei vorangegangenen Jahren wurden zum einen den Daten der Erststudie (Werte aus dem Jahr 2007) und zum anderen den Patientenakten (Werte von 2006 und 2005) entnommen. Anhand dieser Werte erfolgte wiederum mittels der MDRD-Formel (bzw. der Formel nach Mayo) die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate.

Dieser retrospektive Ansatz diente dazu, den durchschnittlichen GFR-Verlust pro Jahr zu ermitteln, und zwar indem jeweils zwischen dem älteren und dem neueren Wert die Differenz gebildet wurde, dann die Ergebnisse summiert und durch die Anzahl der Jahre dividiert wurden. In einer Formel lässt sich diese Berechnung folgendermaßen zusammenfassen:

$$\text{Delta GFR (ml/min/1.73m}^2\text{)} = [(GFR\ 05 - GFR\ 06) + (GFR\ 06 - GFR\ 07) + (GFR\ 07 - GFR\ 08)] / 3$$

Systolischer und diastolischer Blutdruck, mittlerer arterieller Druck

Vor Messung der Pulswellengeschwindigkeit wurde bei allen Patienten mit Hilfe des automatischen Blutdruckgerätes boso medicus PC® (Bosch und Sohn GmbH u. Co. KG, Jungingen, Deutschland) der systolische und diastolische Blutdruck erfasst.

Die Blutdruckmessung erfolgte dabei am liegenden Patienten nach mindestens fünfminütiger Ruhezeit dreimal hintereinander jeweils am rechten Oberarm. Zwischen den Einzelmessungen lagen mindestens zwei Minuten Abstand. Aus den jeweiligen drei Ergebnissen wurden die Mittelwerte für den systolischen (SBP) und den diastolischen Blutdruck (DBP) gebildet. Daraus ließ sich außerdem der mittlere arterielle Druck (MAP) mithilfe folgender Formel berechnen:

$$\text{MAP (mmHg)} = \text{DBP} + 1/3 (\text{SBP} - \text{DBP})$$

2.4 Pulswellengeschwindigkeit

Ein Team von drei Personen war an der Studie beteiligt und teilte die Messungen untereinander auf, wobei jeweils immer eine Untersuchung komplett in den Händen einer Person lag. Die Pulswellengeschwindigkeit wurde mit dem Complior® SP der Firma Artech Médical (Pantin, Frankreich) erfasst, welcher dabei an einen tragbaren PC mittels USB-Verbindung angeschlossen war (Abb.1).

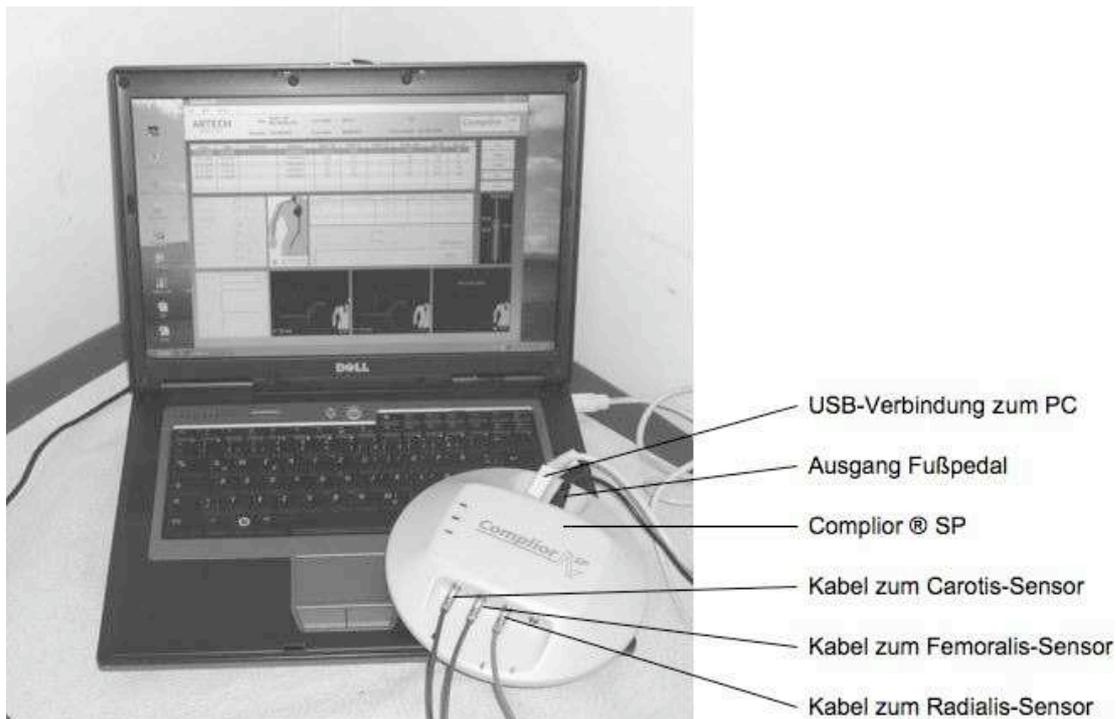


Abb.1: Geräte zur Messung der Pulswellengeschwindigkeit: Messaufbau

Vor Beginn der Messung wurden die anamnestisch erhobenen Patientendaten Körpergröße, Gewicht und Geburtsdatum sowie die Mittelwerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks, der wie oben beschrieben gemessen worden war, in den PC eingegeben. Während der gesamten Untersuchung lag der Patient möglichst flach auf dem Rücken und vor gestarteter Messung der Pulswellengeschwindigkeit mindestens 10 Minuten in Ruhe.

Außerdem waren die Probanden gebeten worden, drei Stunden vor der Untersuchung sowohl auf Nikotin als auch auf Koffein zu verzichten, da eine Einflussnahme dieser Genussmittel auf die Pulswellengeschwindigkeit in Studien belegt werden konnte [49].

Es wurden die Druckabnehmer, die in Abbildung 2 dargestellt und bezeichnet sind, jeweils auf den Puls der rechten Arteria carotis, der rechten Arteria radialis und der rechten Arteria femoralis aufgesetzt und gleichzeitig erfolgte am PC sowohl die Aufzeichnung der Pulswellen als auch die Prüfung von deren Signalqualität durch Angabe eines Toleranzbereichs.

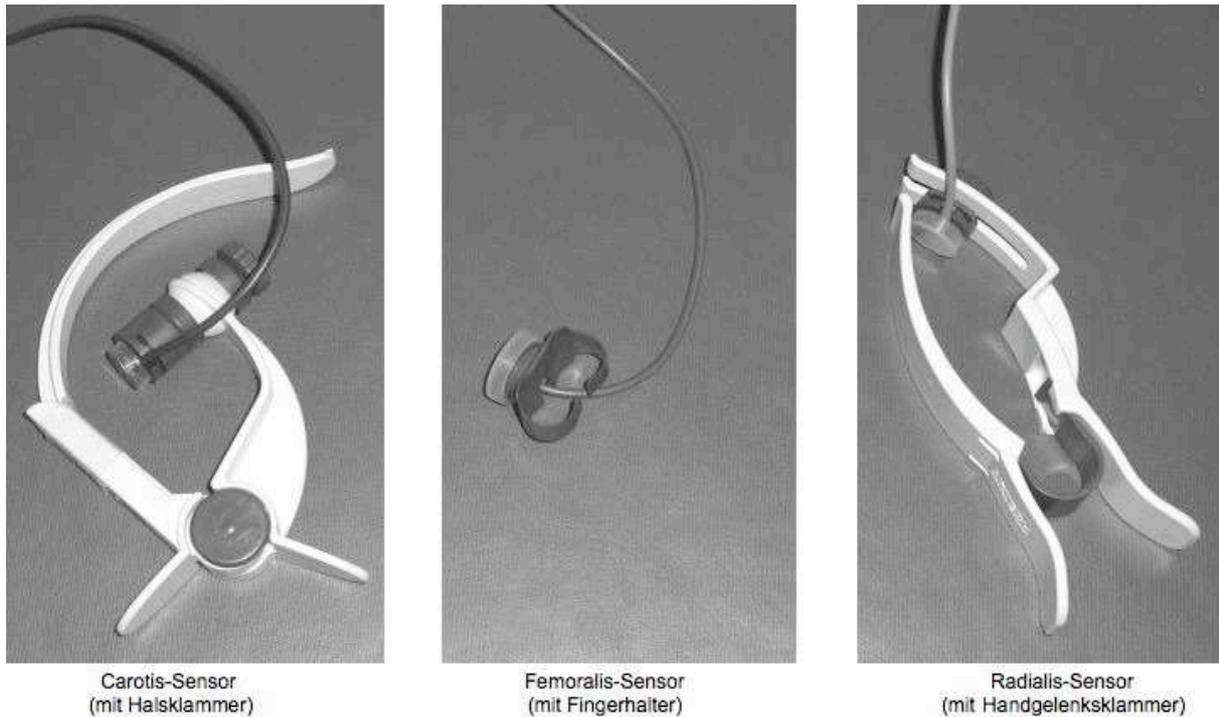


Abb. 2: Drucksensoren mit dazugehörigen Fixierungsvorrichtungen

Mithilfe der Patientendaten Körpergröße und -gewicht errechnet der Complior® SP zum einen die Distanz (ΔL in Meter) zwischen Carotis- und Femoralispuls bzw. Carotis- und Radialispuls. Zum anderen wird von dem Programm aus den drei zeitlich versetzt auftretenden Pulswellen die Zeitspanne (Δt in Sekunden) zwischen dem Fußpunkt der carotidalen (c) und der femoralen (f) Pulswelle bzw. der radialen (r) Pulswelle ermittelt. Aus der Division jeweils dieser beiden Werte ($\Delta L / \Delta t$ in m/s) ergibt sich dann die c-f PWV, auch aortale Pulswellengeschwindigkeit genannt, und die c-r PWV, die als brachiale Pulswellengeschwindigkeit bezeichnet wird. Diese Berechnungsmethode wird nochmals in Abbildung 3 veranschaulicht.

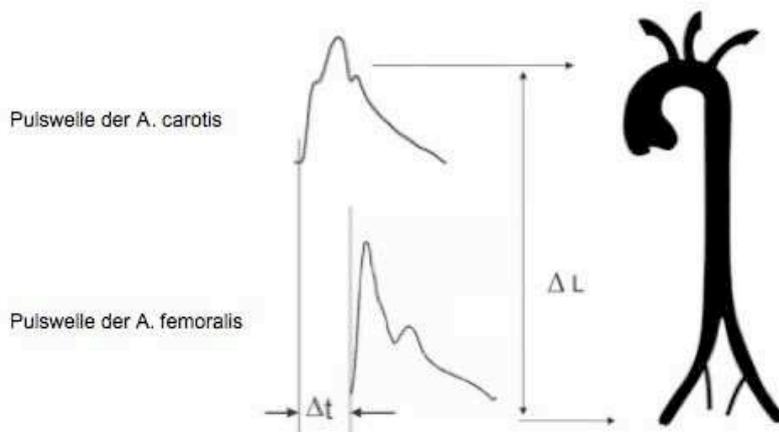


Abb. 3: physikalische Grundlage für die Berechnung der aPWV [28]

Bei guter Signalqualität der drei aufgezeichneten Pulswellen (Toleranz < 10%) wurde das Bild festgehalten und sowohl die aortale als auch die brachiale Pulswellengeschwindigkeit aus den jeweils letzten 10 aufgezeichneten Pulsen innerhalb der letzten 30 Sekunden wie oben beschrieben ermittelt. Die Messung wurde zweimal hintereinander durchgeführt und nur bei stark voneinander abweichenden Einzelwerten (Differenz > 1 m/s) war eine dritte Messung anzuschließen. Aus den je zwei bis drei Messwerten wurden die Mittelwerte der aortalen und brachialen Pulswellengeschwindigkeit errechnet und so in der statistischen Auswertung verwendet.

Die Werte für Delta aPWV in m/s, also die absolute Pulswellengeschwindigkeits-Veränderung, ergeben sich aus der Differenz der aortalen Pulswellengeschwindigkeit der Zweitmessung und der aPWV der Erstmessung im Jahr 2007. Als Formel stellt sich dies folgendermaßen dar:

$$\text{Delta aPWV (m/s)} = \text{aPWV} - \text{aPWV Basiswert}$$

Des Weiteren erfolgte die Berechnung der relativen Pulswellengeschwindigkeits-Veränderung, also die prozentuale Erhöhung bzw. Erniedrigung Delta aPWV in %, durch folgende Formel:

$$\text{Delta aPWV (\%)} = (\text{aPWV} - \text{aPWV Basiswert}) / \text{aPWV Basiswert}$$

Die Differenz wurde nur für die aortale Pulswellengeschwindigkeit ermittelt, da diese im Gegensatz zur brachialen Pulswellengeschwindigkeit für die Untersuchung der Gefäßsteifigkeit den Goldstandard darstellt [17, 20, 28, 53].

Außerdem ist anzumerken, dass starke Ausreißer der aPWV, also extrem hohe oder niedrige Werte im Vergleich zur Erstmessung im Vorjahr, aus der statistischen Analyse herausgenommen wurden, um die Ergebnisse nicht durch möglicherweise fehlerhafte Messwerte zu verfälschen. Dies war bei insgesamt 4 der 100 Studienteilnehmer der Fall. Bei 8 weiteren Probanden konnte die Pulswelle bei der Zweitmessung aus pathophysiologischen Gründen (Adipositas, pAVK, Carotisstenose etc.) nicht mit ausreichender Signalqualität dargestellt werden.

Im Übrigen stammen die Werte der Herzfrequenz ebenfalls aus dieser Untersuchung, da dieser Parameter neben der Pulswellengeschwindigkeit vom Complior® SP miterfasst wurde.

2.5 Statistische Auswertung

Die Charakterisierung der Gesamtkohorte und der einzelnen Gruppen erfolgte mittels Methoden der deskriptiven Statistik. Dabei sind die meisten quantitativen Werte aufgrund von Normalverteilung in Mittelwert und Standardabweichung angegeben, nur einzelne Parameter sind nicht normalverteilt und wurden deshalb in Median mit 25. und 75. Perzentile dargestellt. Qualitative Daten sind in Anzahl und Prozent angegeben. Als graphische Darstellung zur Beschreibung einzelner Parameter kam der Boxplot zum Einsatz.

Zur Prüfung auf signifikante Unterschiede wurden für unverbundene quantitative Werte der T-Test bei zwei Gruppen und der einfaktorielle ANOVA mit Post-hoc-Mehrfachvergleich durch LSD bei mehr als zwei Gruppen angewandt. Bei qualitativen Merkmalen wurde der Chi-Quadrat-Test herangezogen, um signifikante Unterschiede herauszuarbeiten.

Zur Beschreibung von signifikanten Zusammenhängen diente die Korrelationsanalyse, wobei hier der Spearman-Korrelationskoeffizient Anwendung fand. Dabei wurde der p-Wert ebenso wie bei der Prüfung auf signifikante Unterschiede immer unter einer zweiseitigen Fragestellung betrachtet. Um korrelierende Parameter graphisch darzustellen, wurden Streudiagramme eingesetzt.

Sämtliche statistischen Auswertungen und Graphiken wurden mit dem Software-Programm SPSS, Version 17.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois) durchgeführt.

3. Ergebnisse

An der Studie nahmen insgesamt 100 Probanden teil, bei denen eine Zweitmessung der Pulswellengeschwindigkeit durchgeführt wurde. Die Gesamtkohorte besteht aus zwei unterschiedlichen Gruppen, und zwar aus 70 niereninsuffizienten sowie aus 30 nierentransplantierten Patienten. Im Folgenden werden diese beiden Subkohorten unabhängig voneinander analysiert.

Initial erfolgt die Beschreibung der beiden Untergruppen. Anschließend werden diese sowohl nach dem zusätzlichen Vorhandensein von Diabetes mellitus als auch nach dem Ausmaß der PWV-Veränderung innerhalb eines Jahres aufgeteilt und auf Unterschiede geprüft. Zusätzlich sollen Zusammenhänge zwischen den Messwerten der Pulswellengeschwindigkeit und Herz-Kreislauf-Parametern sowie Nierenfunktionsparametern untersucht werden. Des Weiteren wird auf die Frage eingegangen, ob es einen Zusammenhang zwischen der PWV-Veränderung und dem GFR-Verlust im Zeitraum eines Jahres gibt.

3.1 Basischarakterisierung der niereninsuffizienten und der -transplantierten Kohorte

3.1.1 Basisparameter

In Tabelle 1 sind anthropometrische Daten, relevante Blutwerte und Medikationen der beiden Untergruppen dargestellt. Außerdem werden die wichtigsten Transplantationsparameter aufgeführt. Wenn die Werte normalverteilt sind, werden sie in Mittelwert \pm Standardabweichung oder, wenn keine Normalverteilung vorliegt, in Median mit 25. und 75. Quartil angegeben. Qualitative Merkmale werden in Anzahl und Prozentanteil wiedergegeben. Um signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten festzustellen, wurde der T-Test angewandt.

In der Subkohorte der niereninsuffizienten Probanden liegt das durchschnittliche Alter bei 65.8 Jahren, der Männeranteil macht 60% aus. Auch der mittlere BMI von 28.7 kg/m² ist in dieser Gruppe wesentlich höher als in der nierentransplantierten Kohorte mit 24.6 kg/m², welche im Durchschnitt 54.8 Jahre alt ist und einen Männeranteil von 40% hat.

Der Diabetikeranteil beträgt in der ersten Gruppe 64.3%, davon sind 27.5% insulinpflichtig, in der zweiten macht er dagegen mit 6 Patienten nur 20% aus, davon ist einer auf Insulin angewiesen. Dies spiegelt sich sowohl in den mittleren Glucose-Werten von 118.1 bzw. 106.7 mg/dl als auch in den HbA1c-Anteilen von 6.5% bzw. 5.7% wider. Damit liegen beide Glucose-Werte sowie das HbA1c der Niereninsuffizienten über dem Normbereich, dessen obere Grenze 100 mg/dl Nüchtern-Glucose und 5,8 % glycosyliertes Hämoglobin darstellt.

Tab. 1: Anthropometrische Daten, Blutwerte und Statin-Medikation, sowie Transplantationsparameter

		Gesamtkohorte (n = 100)			
		niereninsuffizient (n = 70)		nierentransplantiert (n = 30)	
Anzahl (%)		70.0		30.0	
Alter (Jahre)		65.8 ± 11.8		54.8 ± 10.8 ***	
Geschlecht m/w, n (%)		42 (60.0) / 28 (40.0)		12 (40.0) / 18 (60.0)	
BMI (kg/m ²)		28.7 ± 5.7		24.6 ± 3.6 ***	
Hb (g/dl)		12.9 ± 1.7		13.1 ± 1.3	
Glucose (mg/dl)		118.1 ± 32.2		106.7 ± 19.2	
HbA1c (%)		6.5 ± 1.0		5.7 ± 0.4 ***	
Diabetes mellitus, n (%)	Insulin, n (%)	45 (64.3)	11 (27.5)	6 (20.0) ***	1 (16.7)
Triglyceride (mg/dl)		150.0 (112.5; 212.3)		187.0 (115.3; 251.5)	
Gesamtcholesterin (mg/dl)		199.0 ± 48.2		210.5 ± 52.3	
LDL (mg/dl)		112.5 ± 46.0		121.9 ± 44.1	
HDL (mg/dl)		48.1 ± 12.5		58.9 ± 13.1 **	
Statin, n (%)		29 (44.6)		9 (30.0)	
Transplantatdauer (Monate)				24.5 (18.3; 47.0)	
warme Ischämiezeit (min)				26.3 ± 7.3	
kalte Ischämiezeit (h)				11.3 ± 7.7	
Immunsuppression, n (%)					
Cyclosporin	Tacrolimus			8 (27.6)	21 (72.4)

BMI: Body mass index; Hb: Hämoglobin; HbA1c: glycosyliertes Hämoglobin; Insulin: Anteil der Diabetiker, der insulinpflichtig ist; LDL: low-density Lipoprotein; HDL: high-density Lipoprotein;

** p < 0.01: signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten

*** p < 0.001: signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten

Bezüglich des Hämoglobins und der Lipidwerte sind die beiden Kohorten relativ homogen, bis auf das HDL, dessen Mittelwert bei den niereninsuffizienten Patienten 48.1 mg/dl beträgt und damit pathologisch erniedrigt ist (normal > 50 mg/dl), bei den transplantierten dagegen mit 58.9 mg/dl im Normbereich liegt. Im Gegensatz dazu befinden sich jedoch hier sowohl die Triglyceride, deren obere Grenze 160 mg/dl darstellt, mit einem Median von 187 mg/dl als auch das mittlere Gesamtcholesterin von 211 mg/dl (obere Norm 200 mg/dl) im pathologischen Bereich. Eine lipidsenkende Therapie durch Statine erhalten in der ersten Gruppe 44.6%, in der zweiten 30%.

Was die Transplantationsdaten angeht, so liegt die mittlere Dauer des Nierentransplantats zum Zeitpunkt der Messung bei 24.5 Monaten, die warme Ischämiezeit zum Transplanta-

tionszeitpunkt betrug im Durchschnitt 26.3 Minuten, die Kaltischämie 11.3 Stunden. Als Immunsuppression erhalten 27.6% der transplantierten Kohorte Cyclosporin, 72.4% dagegen Tacrolimus.

3.1.2 Herz-Kreislauf-Parameter und Daten der Pulswellengeschwindigkeit

In Tabelle 2 wird auf die Herz-Kreislauf-Parameter eingegangen. Dazu zählen der Blutdruck, der mittlere arterielle Druck und die Herzfrequenz sowie die Messwerte und Veränderungen der Pulswellengeschwindigkeit. Hier liegen alle Angaben in Mittelwert \pm Standardabweichung vor, qualitative Daten werden in Prozentanteilen angegeben. Zur Untersuchung von Signifikanzen wurde wiederum der T-Test verwendet.

Tab. 2: Herz-Kreislauf-Parameter: Blutdruck, Pulswellengeschwindigkeiten und RAAS-Medikation

	Gesamtkohorte (n = 100)	
	niereninsuffizient (n = 70)	nierentransplantiert (n = 30)
SBP (mmHg)	140.5 \pm 18.2	135.1 \pm 16.9
DBP (mmHg)	76.7 \pm 9.3	80.0 \pm 8.1
MAP (mmHg)	98.0 \pm 10.8	98.4 \pm 9.9
HR (min ⁻¹)	64.0 \pm 9.6	65.0 \pm 9.6
RAAS, n (%)	57 (86.4)	19 (63.3) *
aPWV (m/s)	11.9 \pm 4.2 ^{oo}	9.2 \pm 2.4 **
aPWV Basiswert (m/s)	10.9 \pm 3.1	9.0 \pm 1.5 **
bPWV (m/s)	9.7 \pm 1.9	9.1 \pm 2.1
bPWV Basiswert (m/s)	9.8 \pm 3.9	9.3 \pm 1.6
Delta aPWV (m/s)	1.1 \pm 2.0	0.2 \pm 1.9 *
Delta aPWV (%)	11.0 \pm 20.1	1.7 \pm 20.9 *

SBP: systolischer Blutdruck, Mittelwert; DBP: diastolischer Blutdruck, Mittelwert; MAP: mittlerer arterieller Druck; HR: Herzfrequenz; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Antagonisten; aPWV: aortale Pulswellengeschwindigkeit; bPWV: brachiale Pulswellengeschwindigkeit; Delta aPWV: Differenz der aortalen Pulswellengeschwindigkeiten

* p < 0.05: signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten

** p < 0.01: signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten

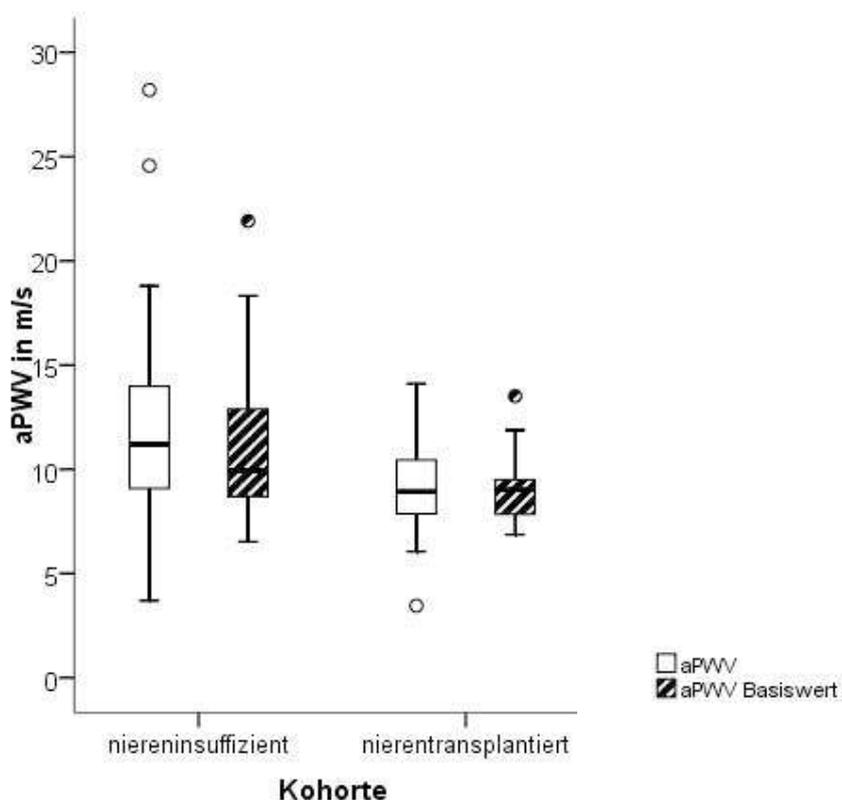
^{oo} p < 0.01: signifikanter Unterschied innerhalb der Kohorte zwischen aPWV Basiswert und aPWV

Hinsichtlich des Blutdrucks ähneln sich die beiden Gruppen: Bei den niereninsuffizienten Probanden wurde im Mittel ein systolischer Wert von 140.5 mmHg und ein diastolischer Wert von 76.7 mmHg gemessen, bei den Nierentransplantierten ein Wert von 135.1 mmHg zu 80

mmHg. Der mittlere arterielle Druck nimmt demnach in den zwei Kohorten einen relativ ähnlichen Wert an, sowie sich auch die Herzfrequenzen äquivalent verhalten.

Dagegen zeigen die Messwerte der aortalen Pulswellengeschwindigkeit sowohl zwischen den beiden Kohorten als auch innerhalb der niereninsuffizienten Kohorte signifikante Unterschiede: So beträgt der in dieser Studie gemessene Mittelwert bei der niereninsuffizienten Untergruppe 11.9 m/s und der ein Jahr zuvor erhobene Wert 10.9 m/s, während in der nierentransplantierten Gruppe neu gemessene Mittelwerte von 9.2 m/s und vorjährige von 9.0 m/s vorliegen. Somit ergeben sich für die Differenz der aortalen Pulswellengeschwindigkeit in der ersten Gruppe durchschnittliche Werte von 1.1 m/s oder 11.0%, in der zweiten Gruppe beträgt der Unterschied der PWV nur 0.2 m/s oder 1.7%. Bei der brachialen Pulswellengeschwindigkeit zeigen sich keinerlei deutliche Veränderungen.

In Abbildung 4 werden die Unterschiede der aortalen Pulswellengeschwindigkeit in den beiden Kohorten mittels Boxplots verdeutlicht.



o Ausreißer: Werte, die 1,5 bis 3 IQR (= Interquartilabstand) oberhalb oder unterhalb der Box liegen

Abb. 4: Vergleich der beiden Kohorten bezüglich der aortalen Pulswellengeschwindigkeiten

3.1.3 Nierenfunktionsparameter

Tabelle 3 stellt sowohl die Nierenfunktionsparameter zum Messzeitpunkt als auch die Kreatinin- und eGFR-Werte der drei vorausgegangenen Jahre dar. Die Daten sind meist in Mittelwerten und Standardabweichung angegeben, nur bei Nicht-Normalverteilung in Median und Quartilen.

Tab. 3: Nierenfunktionsparameter sowie Kreatinin- und eGFR-Werte der Jahre 2005 bis 2008

	Gesamtkohorte (n = 100)	
	niereninsuffizient (n = 70)	nierentransplantiert (n = 30)
Kreatinin (mg/dl)	1.8 ± 1.4	1.5 ± 0.5
eGFR (ml/min/1.73m ²)	54.8 ± 30.3	50.9 ± 25.9
Kreatinin 07 (mg/dl)	2.0 ± 1.4	1.7 ± 0.8
eGFR 07 (ml/min/1.73m ²)	50.3 ± 28.7	44.9 ± 16.8
Kreatinin 06 (mg/dl)	1.6 ± 1.2	1.5 ± 0.6
eGFR 06 (ml/min/1.73m ²)	61.2 ± 33.4	52.3 ± 26.6
Kreatinin 05 (mg/dl)	1.6 ± 0.9	1.5 ± 0.7
eGFR 05 (ml/min/1.73m ²)	58.0 ± 33.2	60.0 ± 33.1
Delta eGFR (ml/min/1.73m ²)	2.6 ± 6.9	-0.9 ± 8.3 *
PTH (pg/ml)	77.0 ± 60.6	120.1 ± 70.3 *
P/C-Ratio (mg/g Krea)	140.0 (100.0; 335.0)	
Albuminurie (mg/g Krea)	38.4 (14.0; 130.7)	

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; Delta eGFR: durchschnittlicher GFR-Abfall pro Jahr; PTH: Parathormon; P/C-Ratio: Protein-Kreatinin-Ratio

* p < 0.05: signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten

Bei Differenzierung der niereninsuffizienten Kohorte nach den 5 CKD-Stadien, die sich nach der Höhe der eGFR richten, zeigt sich, dass der größte Anteil das Stadium 3 mit 35.3% ausmacht, Stadium 1 und 2 mit je 20.6% gleich vertreten sind, während das Stadium 4 bei 14.7% und das Stadium 5 bei 8.8% liegt.

Außerdem wurden die niereninsuffizienten Studienteilnehmer nach ihren Grunderkrankungen, also den der Niereninsuffizienz zugrunde liegenden Ursachen, eingeteilt. Dazu wurden fünf Gruppen aufgestellt, und zwar erstens die Gruppe der Glomerulonephritiden, deren Anteil 21.2% beträgt, zweitens eine Gruppe, die die urologischen Erkrankungen zusammenfasst, diese macht 16.7% aus, und drittens die Gruppe der Autoimmunerkrankungen, dieser

gehören 9.1% an. Des Weiteren gibt es eine Gruppe, deren Grunderkrankung der Diabetes darstellt, diese stellt mit 34.8% den größten Anteil dar, und schließlich eine Gruppe mit hypertensiver Nephropathie, die 18.2% ausmacht.

Der Tabelle zufolge lassen sich sowohl bei den Kreatinin- als auch bei den eGFR-Werten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten erkennen, das mittlere Serum-Kreatinin schwankt zwischen 1.5 und 2.0 mg/dl, die mittlere eGFR zwischen 45 und 61 ml/min/1.73 m². Die durchschnittliche Veränderung der eGFR dagegen differiert mit Mittelwerten von 2.6 und -0.9 ml/min/1.73 m² pro Jahr deutlich voneinander.

In Abbildung 5 und 6 sind die eGFR-Daten in Boxplots dargestellt, wobei deutlich wird, dass weder bei den niereninsuffizienten Studienteilnehmern noch bei den transplantierten ein stetiger GFR-Abfall zu erkennen ist.

Das Parathormon beträgt in der niereninsuffizienten Gruppe durchschnittlich 77.0 pg/ml, in der nierentransplantierten 120.1 pg/ml. Außerdem liegt die P/C-Ratio in der ersten Untergruppe bei 140.0 mg/g Krea, die Albuminurie in der zweiten bei 38.4 mg/g Krea.

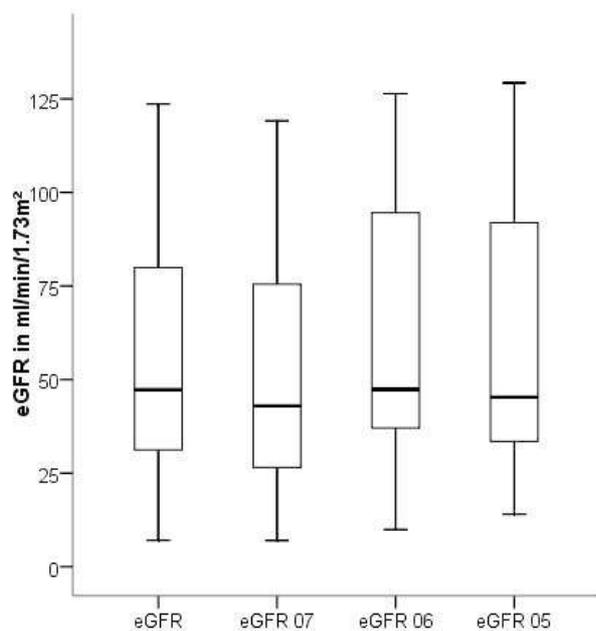
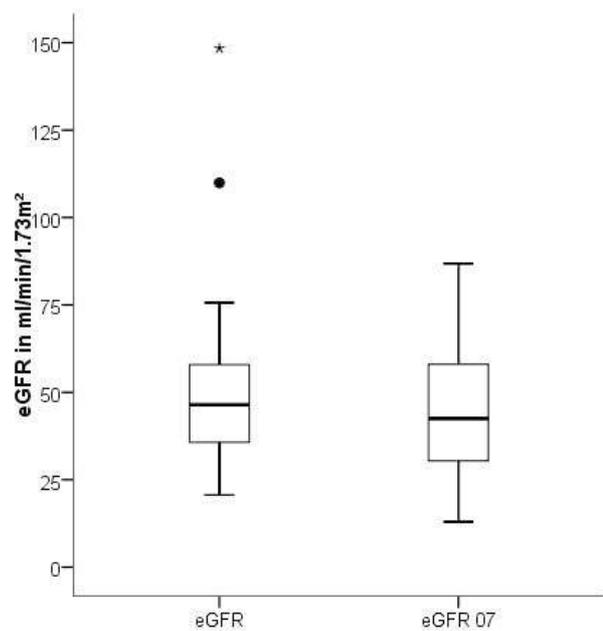


Abb. 5: eGFR-Verlauf der niereninsuffizienten Kohorte



- Ausreißer: Definition siehe Abb. 4
- * Extremwert: Werte, die mehr als 3 IQR außerhalb der Box liegen

Abb. 6: eGFR-Verlauf der nierentransplantierten Kohorte

3.2 Untersuchung der beiden Kohorten hinsichtlich der Parameter Diabetes und Insulinpflichtigkeit

Nach einer Basisbeschreibung der beiden Kohorten werden diese jeweils nach dem zusätzlichen Vorhandensein von Diabetes mellitus aufgeteilt, um zu untersuchen, ob diese Diagnose einen signifikanten Unterschied sowohl in der aortalen Pulswellengeschwindigkeit als auch in der Veränderung der aPWV darstellt.

Außerdem wird die gesamte Gruppe der Diabetiker hinsichtlich der Insulinpflichtigkeit unterteilt und auf Unterschiede geprüft.

3.2.1 Vergleich der beiden Kohorten bezüglich der Diagnose Diabetes mellitus

In Tabelle 4 ist diese Unterteilung in Diabetiker und Nicht-Diabetiker vorgenommen und es werden hier demografische Daten, Diabetes-relevante Blutwerte, Herz-Kreislauf-Parameter und PWV-Messwerte aufgelistet. Diese sind in Mittelwerten \pm Standardabweichung angegeben. Für den Vergleich der Mittelwerte von unabhängigen Stichproben wurde der T-Test angewandt.

Tab. 4: Basisparameter und Herz-Kreislauf-Parameter der beiden Kohorten, aufgeteilt in zwei Gruppen nach Diabetes mellitus

	niereninsuffizient			nierentransplantiert		
	Diabetes mellitus		Sig. (2-seitig)	Diabetes mellitus		Sig. (2-seitig)
	nein (n = 25)	ja (n = 45)		nein (n = 24)	ja (n = 6)	
Alter (Jahre)	63.7 ± 13.0	66.9 ± 11.2	0.277	55.0 ± 11.0	54.2 ± 10.8	0.869
BMI (kg/m ²)	26.3 ± 5.2	30.0 ± 5.6	0.008	24.4 ± 2.7	25.4 ± 6.4	0.538
Glucose (mg/dl)	107.8 ± 30.8	123.6 ± 32.0	0.070	104.6 ± 13.1	115.0 ± 35.5	0.244
HbA1c (%)	5.7 ± 0.5	6.9 ± 1.0	<0.001	5.6 ± 0.4	6.0 ± 0.4	0.041
SBP (mmHg)	135.6 ± 18.6	143.3 ± 17.6	0.089	136.2 ± 18.1	131.1 ± 11.8	0.524
DBP (mmHg)	74.4 ± 9.8	77.9 ± 8.9	0.124	79.9 ± 7.2	80.1 ± 12.0	0.965
MAP (mmHg)	94.8 ± 11.3	99.7 ± 10.2	0.065	98.7 ± 9.6	97.1 ± 11.8	0.735
HR (min ⁻¹)	59.0 ± 6.8	66.9 ± 9.8	0.001	64.4 ± 10.6	67.4 ± 4.3	0.498
aPWV (m/s)	10.2 ± 2.9	13.0 ± 4.5 °	0.009	9.1 ± 2.4	9.5 ± 2.6	0.744
aPWV Basiswert (m/s)	9.8 ± 2.6	11.4 ± 3.1	0.033	9.0 ± 1.2	9.0 ± 2.4	0.981
Delta aPWV (m/s)	0.4 ± 2.0	1.5 ± 1.9	0.031	0.1 ± 2.1	0.5 ± 0.8	0.649
Delta aPWV (%)	5.1 ± 21.5	15.1 ± 18.3	0.061	0.7 ± 23.0	5.5 ± 10.6	0.630

BMI: Body mass index; HbA1c: glycosyliertes Hämoglobin; SBP: systolischer Blutdruck; DBP: diastolischer Blutdruck; MAP: mittlerer arterieller Druck; HR: Herzfrequenz; aPWV: aortale Pulswellengeschwindigkeit; Delta aPWV: Differenz der aortalen Pulswellengeschwindigkeiten

° p < 0.05: Signifikanter Unterschied innerhalb der Untergruppe der Diabetiker zwischen aPWV Basiswert und aPWV

Die jeweiligen Untergruppen der Probanden ohne Diabetes und der Diabetiker sind zwar hinsichtlich des Alters ähnlich, jedoch findet sich beim BMI in der niereninsuffizienten Kohorte ein signifikanter Unterschied mit Mittelwerten von 26.3 bzw. 30.0 kg/m².

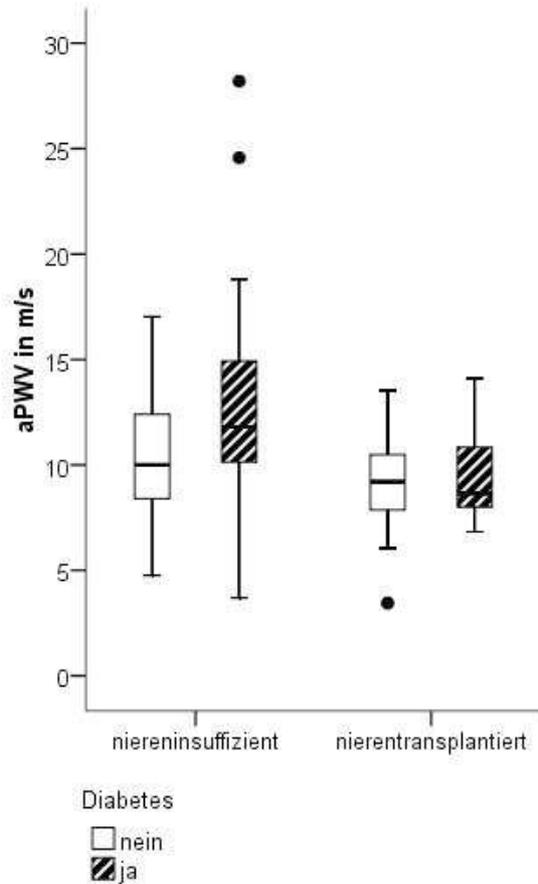
Auch die HbA1c-Werte unterscheiden sich in beiden Gruppen erwartungsgemäß jeweils deutlich signifikant, im Gegensatz zu den Glucose-Werten, die in der niereninsuffizienten Kohorte mit einem p-Wert von 0.070 knapp über dem Signifikanz-Niveau liegen und in der nierentransplantierten Kohorte mit 0.244 deutlich darüber.

Die Blutdruckwerte sind in den Untergruppen der transplantierten Kohorte relativ homogen, in der niereninsuffizienten ist tendenziell ein jeweils höherer Wert bei den Diabetikern zu erkennen, der Unterschied ist aber nicht signifikant. Dagegen wird bei der Herzfrequenz in dieser Kohorte eine deutliche Signifikanz erreicht: Sie beträgt bei den Nicht-Diabetikern 59.0 min⁻¹, bei den Diabetes-Patienten 66.9 min⁻¹.

Bei Betrachtung der Pulswellengeschwindigkeiten wird deutlich, dass die Ergebnisse in der niereninsuffizienten Kohorte zwischen den beiden Untergruppen stark differieren, so erreichen die Probanden ohne Diabetes eine aortale Pulswellengeschwindigkeit von 10.2 m/s im Durchschnitt, die an Diabetes Erkrankten sogar einen Mittelwert von 13.0 m/s. Die Basisdaten liegen bei 9.8 bzw. 11.4 m/s, woraus eine Veränderung der Pulswellengeschwindigkeit innerhalb eines Jahres von durchschnittlich 0.4 m/s oder 5.1% in der Nicht-Diabetiker-Gruppe und von 1.5 m/s oder 15.1% in der Diabetiker-Gruppe resultiert. Dabei handelt es sich um signifikante Unterschiede sowohl zwischen den Untergruppen als auch innerhalb der Gruppe der Diabetes-Patienten.

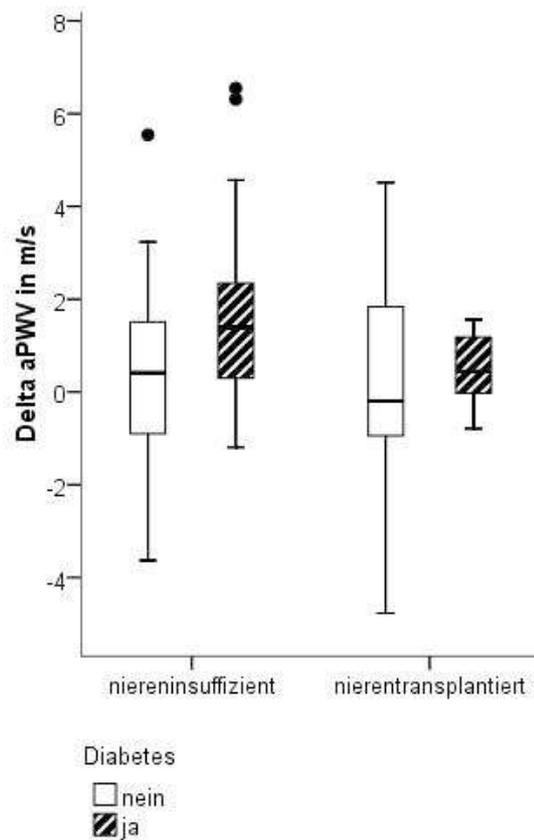
In der nierentransplantierten Kohorte ist zwar die gleiche Tendenz zu erkennen, nämlich dass die zuckerkranken Studienteilnehmer höhere Pulswellengeschwindigkeiten erreichen und auch die Differenz größer ist, jedoch wird kein signifikantes Ergebnis innerhalb der Untergruppen erreicht.

In Abb. 7 wird die aortale Pulswellengeschwindigkeit und in Abb. 8 die Differenz der aPWV der beiden Untergruppen Nicht-Diabetes und Diabetes für die niereninsuffiziente und die transplantierte Kohorte im Vergleich durch Boxplots veranschaulicht.



• Ausreißer: Definition siehe Abb. 4

Abb. 7: Vergleich der aPWV beider Kohorten hinsichtlich der Diagnose Diabetes mellitus



• Ausreißer: Definition siehe Abb. 4

Abb. 8: Vergleich der Differenz der aPWV beider Kohorten hinsichtlich der Diagnose Diabetes mellitus

3.2.2 Vergleich von insulinpflichtigen und nicht-insulinpflichtigen Diabetikern

Aufgrund dieser Ergebnisse lag es nahe, die Diabetes-Patienten nach Insulinpflichtigkeit einzuteilen und zu vergleichen. Dabei wurden die Probanden der niereninsuffizienten und der nierentransplantierten Kohorte zusammengefasst, da die Patientenzahl der Untergruppen ansonsten zu klein gewesen wäre.

In Tabelle 5 sind der HbA1c-Wert, der Blutdruck und die Pulswellengeschwindigkeit der Diabetes-Patienten der Gesamtkohorte dargestellt. Diese wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, und zwar nach dem Kriterium, ob sie Insulin einnehmen oder nicht, und durch den T-Test miteinander verglichen. Es werden jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben.

Tab. 5: HbA1c, Blutdruck und Pulswellengeschwindigkeiten aller Diabetiker, aufgeteilt in zwei Gruppen nach Insulinpflichtigkeit

	Diabetiker gesamt (niereninsuffizient und –transplantiert)		
	Insulin		Sig. (2-seitig)
	nein (n = 34)	ja (n = 12)	
HbA1c (%)	6.5 ± 0.8	7.3 ± 1.2	0.016
SBP (mmHg)	142.4 ± 19.0	140.8 ± 11.8	0.784
DBP (mmHg)	78.0 ± 10.1	77.2 ± 7.8	0.814
MAP (mmHg)	99.5 ± 11.8	98.4 ± 6.4	0.774
aPWV (m/s)	12.0 ± 4.2 ^{ooo}	14.6 ± 4.4	0.097
aPWV Basiswert (m/s)	10.3 ± 2.7	13.5 ± 3.8	0.004
Delta aPWV (m/s)	1.4 ± 1.8	0.8 ± 1.5	0.324
Delta aPWV (%)	14.9 ± 19.0	6.4 ± 12.1	0.214

HbA1c: glycosyliertes Hämoglobin; SBP: systolischer Blutdruck; DBP: diastolischer Blutdruck; MAP: mittlerer arterieller Druck; aPWV: aortale Pulswellengeschwindigkeit; Delta aPWV: Differenz der aortalen Pulswellengeschwindigkeiten

^{ooo} p < 0.001: signifikanter Unterschied innerhalb der Kohorte ohne Insulin zwischen aPWV Basiswert und aPWV

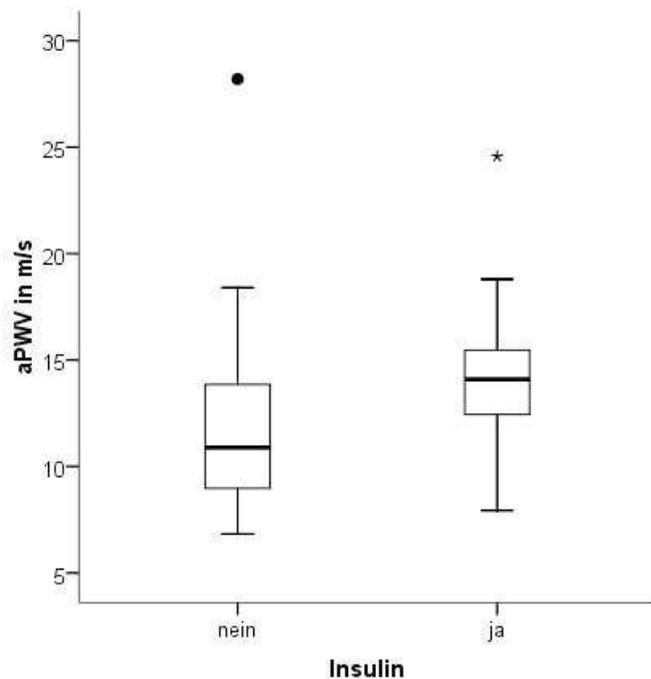
Bei Betrachtung des HbA1c wird deutlich, dass die insulinpflichtigen Studienteilnehmer einen signifikant höheren Wert von 7.3% erreichen als diejenigen, die keine Insulintherapie haben, hier beträgt das mittlere HbA1c 6.5%.

Bezüglich des Blutdrucks verhalten sich beide Gruppen relativ homogen, der systolische Wert liegt im Durchschnitt bei 142.4 bzw. 140.8 mmHg, der diastolische bei 78.0 bzw. 77.2 mmHg.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen liefert die aortale Pulswellengeschwindigkeit: So beträgt der im vorangegangenen Jahr gemessene Wert in der insulinunabhängigen Gruppe 10.3 m/s, in der insulinpflichtigen dagegen 13.5 m/s, der Vergleich ergibt einen p-Wert von 0.004. Die neu erhobenen Messwerte liegen deutlich höher, nämlich bei 12.0 m/s in der einen und bei 14.6 m/s in der anderen Untergruppe. Dieser Unterschied ist zwar nicht signifikant, zeigt aber die gleiche Tendenz wie die Basiswerte, nämlich dass die Pulswellengeschwindigkeit der insulinpflichtigen Diabetiker noch höher liegt als die der zuckerkranken Patienten ohne Insulintherapie.

Somit ergibt sich eine mittlere PWV-Differenz von 1.4 bzw. 0.8 m/s oder von 14.9 bzw. 6.4%, diese Werte liefern zwar zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied, jedoch ergibt sich eine Signifikanz innerhalb der insulinunabhängigen Kohorte zwischen den beiden Pulswellengeschwindigkeits-Werten.

In Abbildung 6 ist die aortale Pulswellengeschwindigkeit der Diabetiker ohne Insulintherapie und der insulinpflichtigen Diabetes-Patienten im Vergleich durch Boxplots dargestellt.



● Ausreißer: Definition siehe Abb. 4

* Extremwert: Definition siehe Abb. 6

Abb. 9: Vergleich der Diabetes-Patienten nach dem Kriterium Insulineinnahme

3.3 Aufteilung der beiden Kohorten nach Veränderung der Pulswellengeschwindigkeit

Um die Patienten nach der Höhe des aPWV-Basiswertes einerseits und der Veränderung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit andererseits zu unterscheiden, wurden sie in drei Gruppen aufgeteilt, welche dann hinsichtlich der anthropometrischen Daten und der relevanten Blutwerte sowie der Herz-Kreislauf- und Nierenfunktionsparameter auf Unterschiede geprüft wurden.

Dabei schien folgende Einteilung sinnvoll: Eine Gruppe besteht aus den Patienten, deren Pulswellengeschwindigkeit innerhalb eines Jahres stabil unter einem pathologischen Grenzwert geblieben ist, eine weitere enthält die Patienten, deren Pulswellengeschwindigkeit vom normalen in den pathologischen Bereich gestiegen ist und eine dritte Gruppe beinhaltet die Patienten, deren Pulswellengeschwindigkeit konstant pathologisch hohe Werte aufweist. Als Grenzwert wurde eine aortale Pulswellengeschwindigkeit von 10 m/s gewählt, weil dieser Wert laut unterschiedlicher Studien [38, 53] im Grenzbereich zwischen normaler und pathologisch erhöhter PWV liegt.

So stellt die Gruppe 1 diejenigen Probanden dar, deren aPWV sich im Zeitraum eines Jahres unter dem Wert von 10 m/s bewegt hat, Gruppe 2 enthält diejenigen, deren aPWV in oben

genannter Zeitspanne den Grenzwert über- oder unterschritten hat und Gruppe 3 schließlich besteht aus den Studienteilnehmern, deren aPWV im Zeitraum eines Jahres über dem Wert von 10 m/s geblieben ist. Im Folgenden wird immer diese Gruppenbezeichnung verwendet.

3.3.1 Niereninsuffiziente Kohorte

In Tabelle 6 werden anthropometrische Daten sowie die wichtigsten Blutwerte aufgelistet. Es werden jeweils Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Die Signifikanz der Werte untereinander wurde durch den einfaktoriellen ANOVA mit Post-hoc-Mehrfachvergleich LSD ermittelt.

Tab. 6: Anthropometrische Daten und relevante Blutwerte

	Kohorte, niereninsuffizient		
	Gruppe 1 (n = 20)	Gruppe 2 (n = 14)	Gruppe 3 (n = 28)
Alter (Jahre)	57.8 ± 9.1	66.8 ± 9.3*	70.2 ± 12.1***
BMI (kg/m ²)	27.1 ± 5.5	27.5 ± 5.7	28.3 ± 4.7
Hb (g/dl)	12.8 ± 1.2	13.4 ± 1.4	13.0 ± 2.0
Glucose (mg/dl)	110.8 ± 30.8	119.4 ± 31.2	119.4 ± 34.9
HbA1c (%)	5.9 ± 0.7	6.5 ± 0.8	6.9 ± 1.0**
Diabetes mellitus, n (%)	8 (40.0)	10 (71.0)	20 (71.0) ^o
Triglyceride (mg/dl)	156.2 ± 74.7	168.9 ± 120.0	206.2 ± 165.9
Gesamtcholesterin (mg/dl)	206.1 ± 32.6	185.9 ± 50.6	198.7 ± 57.2
LDL (mg/dl)	125.4 ± 38.8	101.0 ± 36.9	107.2 ± 51.6
HDL (mg/dl)	51.8 ± 6.2	40.5 ± 8.0*	50.3 ± 15.5

BMI: Body mass index; Hb: Hämoglobin; HbA1c: glycosyliertes Hämoglobin; LDL: low-density Lipoprotein; HDL: high-density Lipoprotein;

* p < 0.05: Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 bezüglich des Alters und des HDL

^o p < 0.05: Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3 bezüglich des Diabetiker-Anteils

**p < 0.01: Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3 bezüglich des HbA1c

***p < 0.001: Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3 bezüglich des Alters

Es fällt auf, dass das Alter mit zunehmender Gruppennummer ansteigt, signifikante Unterschiede finden sich sowohl zwischen Gruppe 1 und 2 als auch zwischen Gruppe 1 und 3. Der BMI dagegen verhält sich relativ homogen mit mittleren Werten von 27 bis 28 kg/m². Auch die Hämoglobin- und Glucose-Werte unterscheiden sich nicht signifikant untereinander, das Hämoglobin liegt durchschnittlich bei 13 g/dl, die Glucose bei 111 bis 119 mg/dl.

Das HbA1c als wichtiger Diabetes-Parameter steigt innerhalb der drei Gruppen an von 5.9 über 6.5 auf 6.9%, wie auch der Anteil der Diabetiker, welcher in Gruppe 1 nur 40%, in

Gruppe 2 und 3 dagegen 71% beträgt. Dabei finden sich jeweils signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 3. Diese Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen unter 2.1 bezüglich der zusätzlichen Diagnose Diabetes mellitus überein.

Bei den Serumlipid-Werten gibt es bis auf das pathologisch niedrige HDL von 40.5 mg/dl in Gruppe 2 keine signifikanten Unterscheidungen innerhalb der drei Subkohorten, jedoch ist bei den Triglyceriden parallel zur Gruppen-Bezifferung eine ansteigende Tendenz zu erkennen.

In Tabelle 7 geht es sowohl um die Herz-Kreislauf-Parameter und Pulswellengeschwindigkeiten als auch um die wichtigsten Nierenfunktionswerte. Die Angaben erfolgen in Mittelwert und Standardabweichung, zum Vergleich der Gruppen wurde wiederum der einfaktorielle ANOVA mit Post-hoc-Mehrfachvergleich durch LSD angewandt.

Tab. 7: Pulswellengeschwindigkeiten, Herz-Kreislauf- und Nierenfunktionsparameter

	Kohorte, niereninsuffizient		
	Gruppe 1 (n = 20)	Gruppe 2 (n = 14)	Gruppe 3 (n = 28)
Basiswert aPWV (m/s)	8.3 ± 1.1	9.1 ± 0.8 ^{ooo}	13.5 ± 2.7 ^{***}
SBP (mmHg)	130.7 ± 18.4	133.1 ± 15.9 ^{**}	148.9 ± 13.0 ^{***}
DBP (mmHg)	73.7 ± 9.1	77.7 ± 7.3	77.3 ± 10.2
MAP (mmHg)	92.7 ± 11.4	96.2 ± 9.1	101.1 ± 9.6 ^{oo}
HR (min ⁻¹)	60.8 ± 8.4	64.8 ± 10.7	66.1 ± 9.5
Delta aPWV (m/s)	0.1 ± 1.4 ^{††}	2.1 ± 1.6	1.2 ± 2.2 [*]
Delta aPWV (%)	1.6 ± 18.5 ^{††}	24.5 ± 19.4	11.0 ± 18.0 ^o
Kreatinin (mg/dl)	2.0 ± 1.9	1.4 ± 0.6	2.0 ± 1.4
eGFR (ml/min/1.73m ²)	56.9 ± 32.4	61.1 ± 25.5	52.7 ± 34.1
Delta eGFR (ml/min/1.73m ²)	2.5 ± 7.7	0.8 ± 3.6	3.7 ± 8.0
P/C-Ratio (mg/g Krea)	410 ± 790	120 ± 80	260 ± 240

aPWV: aortale Pulswellengeschwindigkeit; SBP: systolischer Blutdruck; DBP: diastolischer Blutdruck; MAP: mittlerer arterieller Druck; HR: Herzfrequenz; Delta aPWV: Differenz der aortalen Pulswellengeschwindigkeiten; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; Delta eGFR: durchschnittlicher GFR-Abfall pro Jahr; P/C-Ratio: Protein-Kreatinin-Ratio

*p < 0.05: Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3 bezüglich Delta PWV in m/s

^op < 0.05: Unterschied zwischen Gruppe 2 und 3 bezüglich Delta PWV in %

**p < 0.01: Unterschied zwischen Gruppe 2 und 3 bezüglich des SBP

^{oo}p < 0.01: Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3 bezüglich des MAP

††p < 0.01: Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 bezüglich Delta PWV in m/s und %

***p < 0.001: Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3 bezüglich des Basiswertes aPWV und des SBP

^{ooo}p < 0.001: Unterschied zwischen Gruppe 2 und 3 bezüglich des Basiswertes aPWV

Die Basiswerte der aPWV liegen der oben besprochenen Einteilung zufolge im Durchschnitt bei 8.3 m/s in Gruppe 1, bei 9.1 m/s in Gruppe 2 und bei 13.5 m/s in Gruppe 3.

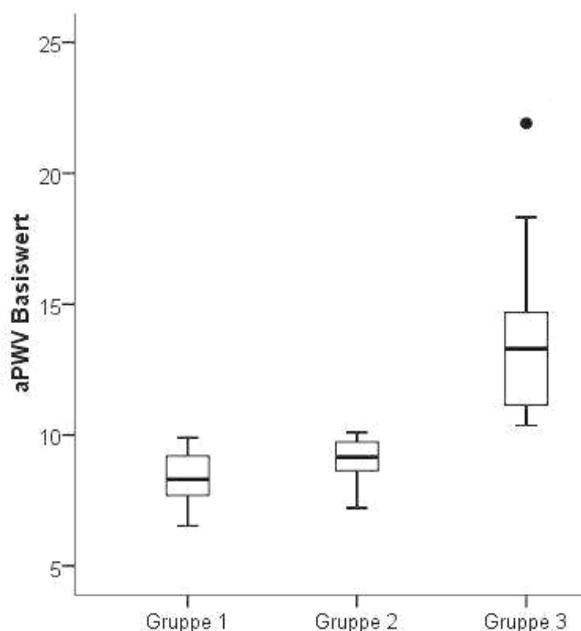
Zur Veranschaulichung dieser Untergliederung dienen die in Abbildung 10 dargestellten Boxplots.

In gleicher Weise wie die Pulswellengeschwindigkeit steigt auch der systolische Blutdruck, in der ersten Gruppe werden mittlere Werte von 130.7 mmHg, in der zweiten Werte von 133.1 mmHg und in der dritten Werte von 148.9 mmHg gemessen. Dabei unterscheiden sich sowohl Gruppe 1 also auch Gruppe 2 zu Gruppe 3 signifikant. Daraus ergibt sich für den mittleren arteriellen Druck die gleiche zunehmende Tendenz, der diastolische Druck dagegen zeigt keine deutlichen Differenzen zwischen den Untergruppen.

Außerdem steigt auch die mittlere Herzfrequenz entsprechend der Gruppeneinteilung an, und zwar von 60.8 min⁻¹ in Gruppe 1 über 64.8 min⁻¹ in Gruppe 2 bis zu 66.1 min⁻¹ in Gruppe 3.

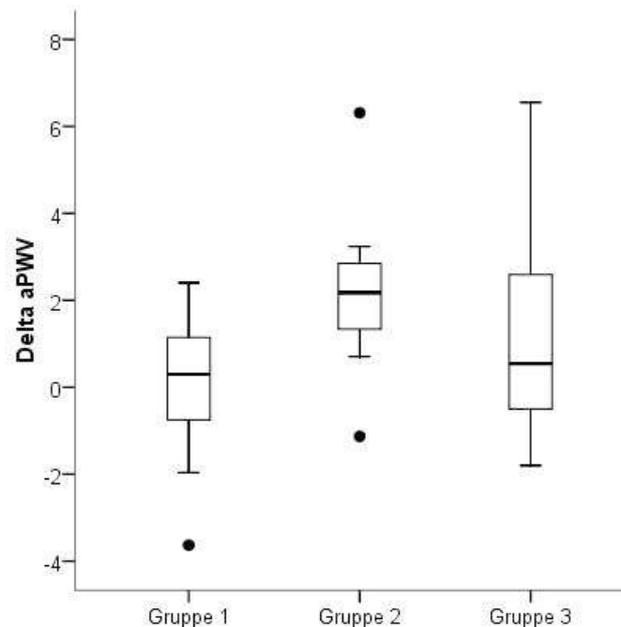
Des Weiteren ist auf die Größe der Veränderung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit einzugehen: Sie liegt in der zweiten Gruppe mit 2.1 m/s oder 24.5 % am höchsten, in der ersten beträgt sie dagegen nur 0.1 m/s oder 1.6% und in der dritten 1.2 m/s oder 11%. Dabei ergeben sich zwischen unterschiedlichen Gruppenpaaren Signifikanzen, die in der Tabelle entsprechend markiert sind.

Abbildung 11 stellt die unterschiedliche Pulswellengeschwindigkeits-Differenz nochmals bildlich dar.



• Ausreißer: Definition siehe Abb. 4

Abb. 10: aPWV-Basiswerte der drei Gruppen



• Ausreißer: Definition siehe Abb. 4

Abb. 11: Differenz der aPWV, aufgeteilt in drei Gruppen

Im Gegensatz dazu verhalten sich die Nierenfunktionsparameter anders als die Druck- und PWV-Werte, da weder eine zu- noch eine abnehmende Tendenz parallel zur Gruppenunterteilung zu erkennen ist.

Das Kreatinin beträgt in Gruppe 1 und 3 durchschnittlich 2.0 mg/dl, in Gruppe 2 dagegen 1.4 mg/dl, für die eGFR errechnen sich damit Werte von 56.9 ml/min/1.73m² in der ersten Gruppe, 61.1 in der zweiten und 52.7 ml/min/1.73m² in der dritten Gruppe. Außerdem zeigt auch der durchschnittliche eGFR-Verlust mit 2.5, 0.8 und 3.7 ml/min/1.73m² pro Jahr keine einheitliche Richtung. Die Protein-Kreatinin-Ratio ist in Gruppe 1 mit einem Mittelwert von 410 mg/g Krea am höchsten, in Gruppe 2 dagegen mit 120 mg/g Krea am niedrigsten und in Gruppe 3 liegt sie bei 260 mg/g Krea.

Insgesamt ergeben sich bei den Nierenfunktionsparametern keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.3.2 Nierentransplantierte Kohorte

Aufgrund der geringen Probandenzahl wurde die nierentransplantierte Kohorte in nur zwei Gruppen aufgeteilt, wobei die oben definierten Gruppen 2 und 3 zusammengefasst wurden zu einer Gruppe (Gruppe 2).

In Tabelle 8 sind anthropometrische und transplantationsspezifische Daten sowie die wichtigsten Blutwerte aufgelistet, und zwar jeweils in Mittelwert und Standardabweichung. Die Signifikanzergebnisse wurden mittels T-Test erstellt.

Bei Vergleich der beiden Gruppen ist zu bemerken, dass keinerlei signifikante Unterschiede vorhanden sind bis auf das Alter, welches in Gruppe 1 im Mittel 50.6 Jahre und in Gruppe 2 59.5 Jahre beträgt.

Sowohl der BMI als auch das Hämoglobin nehmen in beiden Gruppen ähnliche Werte an. Die Glucose im Blut liegt in Gruppe 2 etwas höher bei 109.6 im Vergleich zu Gruppe 1, in welcher sie 102.4 mg/dl beträgt, gegenläufig zum Diabetikeranteil von 18% in der zweiten bzw. 24% in der ersten Gruppe.

Des Weiteren sind die Lipidwerte in Gruppe 2 tendenziell höher, vor allem trifft das wie bei der niereninsuffizienten Kohorte auf die Triglyceride und das LDL zu.

Tab. 8: Anthropometrische und transplantationspezifische Daten, sowie relevante Blutwerte

		Kohorte, nierentransplantiert				
		Gruppe 1 (n = 17)		Gruppe 2 (n = 11)		Sig. (2-seitig)
Alter (Jahre)		50.6 ± 10.8		59.5 ± 8.2		0.028
BMI (kg/m ²)		25.0 ± 4.4		23.7 ± 2.2		0.364
Hb (g/dl)		13.3 ± 1.2		13.2 ± 1.4		0.808
Glucose (mg/dl)		102.4 ± 11.6		109.6 ± 26.8		0.330
Diabetes mellitus, n (%)		4 (24.0)		2 (18.0)		0.437
Triglyceride (mg/dl)		165.8 ± 93.3		211.9 ± 89.1		0.205
Gesamtcholesterin (mg/dl)		201.2 ± 47.9		224.8 ± 61.1		0.264
LDL (mg/dl)		112.2 ± 39.5		137.0 ± 51.8		0.164
HDL (mg/dl)		58.3 ± 12.8		61.4 ± 14.5		0.561
Transplantatdauer (Monate)		60.1 ± 80.0		27.2 ± 21.9		0.247
kalte Ischämiezeit (h)		13.8 ± 6.9		8.7 ± 8.4		0.104
warme Ischämiezeit (min)		26.6 ± 8.5		27.0 ± 5.4		0.886
Immunsuppression, n (%)						0.053
Cyclosporin	Tacrolimus	7 (43.8)	9 (56.3)	1 (9.1)	10 (90.9)	

BMI: Body mass index; Hb: Hämoglobin; LDL: low-density Lipoprotein; HDL: high-density Lipoprotein;

Hinsichtlich der transplantationspezifischen Daten wird deutlich, dass die Patienten in Gruppe 1 im Durchschnitt vor 60.1 Monaten transplantiert wurden, in Gruppe 2 dagegen wesentlich kürzer ihr transplantiertes Organ besitzen, nämlich erst seit 27.2 Monaten. Die warme und kalte Ischämiezeit betreffend gibt es keine erheblichen Unterschiede. Schließlich liegt der Anteil der Patienten, die Tacrolimus zur Immunsuppression erhalten, in Gruppe 2 bei 90.9%, in Gruppe 1 lediglich bei 56.3%.

Tabelle 9 befasst sich sowohl mit den Herz-Kreislauf- als auch mit den Nierenfunktionsparametern. Dabei wird auch auf die Messwerte der Pulswellengeschwindigkeit eingegangen. Die Daten sind in Mittelwerten und Standardabweichung angegeben. Der Vergleich der Gruppen erfolgte wiederum mittels T-Test.

Tab. 9: Pulswellengeschwindigkeiten, Herz-Kreislauf- und Nierenfunktionsparameter

	Kohorte, nierentransplantiert		
	Gruppe 1 (n = 17)	Gruppe 2 (n = 11)	Sig. (2-seitig)
Basiswert aPWV (m/s)	8.3 ± 0.9	10.2 ± 1.4	<0.001
SBP (mmHg)	130.4 ± 14.2	141.3 ± 20.5	0.108
DBP (mmHg)	78.9 ± 8.8	82.1 ± 7.0	0.325
MAP (mmHg)	96.1 ± 9.4	101.8 ± 10.8	0.147
HR (min ⁻¹)	62.3 ± 8.1	69.6 ± 11.1	0.057
Delta aPWV (m/s)	-0.4 ± 1.4	1.1 ± 2.3	0.040
Delta aPWV (%)	-4.4 ± 17.6	12.6 ± 22.9	0.037
Kreatinin (mg/dl)	1.5 ± 0.6	1.5 ± 0.5	0.807
eGFR (ml/min/1.73m ²)	51.0 ± 29.0	52.5 ± 23.8	0.885
Delta eGFR (ml/min/1.73m ²)	1.3 ± 6.0	-6.2 ± 10.0	0.024
Albuminurie (mg/g Krea)	120.0 ± 302.3	1071.7 ± 2076.0	0.080
PTH (pg/ml)	109.9 ± 36.1	123.6 ± 81.5	0.547

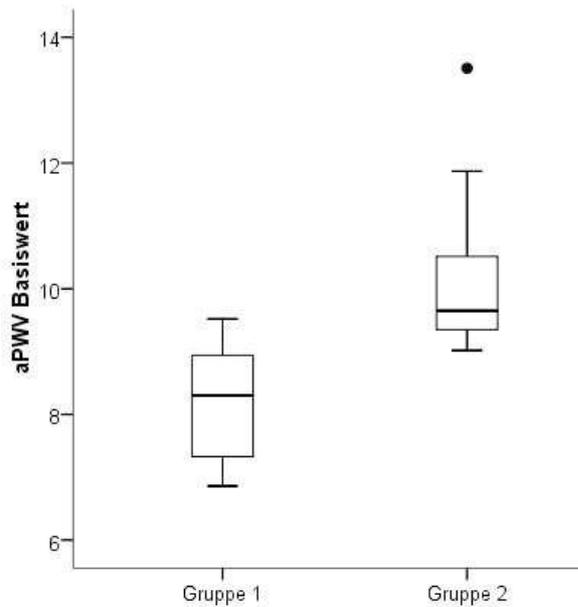
aPWV: aortale Pulswellengeschwindigkeit; SBP: systolischer Blutdruck; DBP: diastolischer Blutdruck; MAP: mittlerer arterieller Druck; HR: Herzfrequenz; Delta aPWV: Differenz der aortalen Pulswellengeschwindigkeiten; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; Delta eGFR: durchschnittlicher GFR-Abfall pro Jahr; PTH: Parathormon;

Aufgrund der oben beschriebenen Einteilung nach dem Grenzwert von 10 m/s ergibt sich für Gruppe 1 eine aortale Pulswellengeschwindigkeit von 8.3 m/s und für Gruppe 2 eine aPWV von 10.2 m/s. Abbildung 12 macht diese Untergliederung nochmals mit Hilfe von Boxplots deutlich.

Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck und damit auch der MAP liegen in Gruppe 2 höher als in Gruppe 1, und zwar bei 141.3 zu 82.1 mmHg im Gegensatz zu 130.4 zu 78.9 mmHg. Der mittlere arterielle Druck erreicht damit Werte von 101.8 mmHg bzw. 96.1 mmHg. Auch die Herzfrequenz verhält sich ansteigend, in der ersten Gruppe beträgt sie 62.3, in der zweiten 69.6 min⁻¹, ein tendenziell signifikanter Unterschied ist erkennbar.

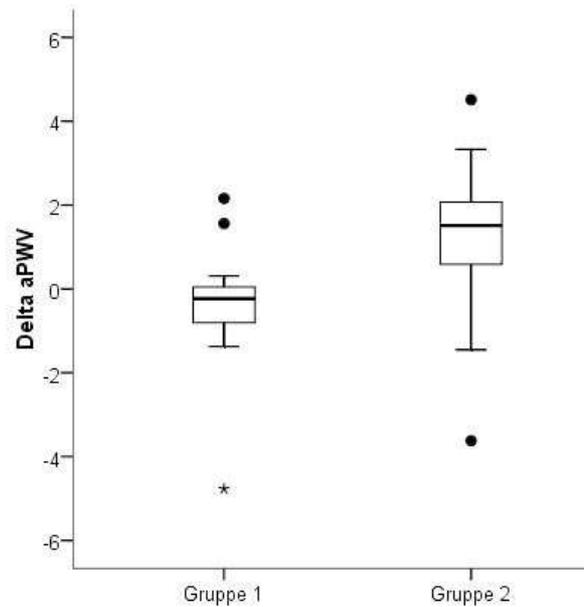
Die Veränderung der PWV zeigt in den beiden Gruppen stark voneinander abweichende Ergebnisse. So liegen in Gruppe 1 Minuswerte von -0.4 m/s oder -4.4 % vor, was eine Erniedrigung der PWV und damit eine Verringerung der Gefäßsteifigkeit bedeutet, in Gruppe 2 dagegen ist eine Erhöhung von 1.1 m/s oder um 12.6% zu sehen.

Abbildung 13 veranschaulicht diesen Unterschied mit Hilfe von Boxplots.



- Ausreißer: Definition siehe Abb. 4

Abb. 12: Vergleich des Basiswertes der aPWV beider Gruppen



- Ausreißer: Definition siehe Abb. 4
- * Extremwert: Definition siehe Abb. 6

Abb. 13: Vergleich der Differenz der aPWV beider Gruppen

Die Nierenfunktionsparameter betreffend fällt auf, dass sich sowohl das Kreatinin mit einem Mittelwert von 1.5 mg/dl in beiden Gruppen als auch die GFR mit 51.0 bzw. 52.5 ml/min/1.73m² um sehr ähnliche Werte bewegen, während der durchschnittliche GFR-Verlust pro Jahr in den Gruppen 1 und 2 stark voneinander abweicht. Paradoxerweise liegt er in der ersten Gruppe, die durch Pulswellengeschwindigkeiten unter 10 m/s gekennzeichnet ist, mit 1.3 ml/min/1.73m² höher als in der zweiten, in der die GFR-Differenz sogar einen negativen Wert von -6.2 ml/min/1.73m² erreicht, was einen Anstieg der eGFR bedeutet. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist damit signifikant.

Die Albuminurie dagegen ist in Gruppe 1 wesentlich geringer und liegt bei 120.0 mg/g Krea, in Gruppe 2 beträgt sie im Mittel 1071.7 mg/g Krea. Auch wenn sich die Gruppen nicht signifikant unterscheiden, so ist doch mit einem p-Wert von 0.08 eine Tendenz zur Signifikanz erkennbar, die vermutlich aufgrund der geringen Probandenzahl nicht erreicht werden konnte. Das Parathormon zeigt mittlere Werte von 109.9 bzw. 123.6 pg/ml, woraus sich kein signifikanter Unterschied ergibt.

3.4 Betrachtung der GFR-Veränderung pro Jahr im Zusammenhang mit den Ergebnissen zur Pulswellengeschwindigkeit

Um der Frage nach einem Zusammenhang zwischen der Pulswellengeschwindigkeits-Veränderung und der GFR-Differenz nachzugehen, wurde eine Unterteilung der beiden Kohorten in je zwei Untergruppen vorgenommen, wobei der Median des durchschnittlichen GFR-Verlustes pro Jahr die Grenze festlegte.

3.4.1 Niereninsuffiziente Kohorte

Der Median des GFR-Verlustes pro Jahr beträgt in der niereninsuffizienten Kohorte 1.66 (ml/min/1.73m²), das bedeutet, dass Gruppe 1 diejenigen Probanden beinhaltet, deren GFR-Veränderung unter 1.66 liegt, und in Gruppe 2 diejenigen zu finden sind, deren GFR-Differenz größer oder gleich 1.66 ist.

Tabelle 10 zeigt Alter und Herz-Kreislauf-Parameter dieser Kohorte unterteilt in oben beschriebene Gruppen. Zum Vergleich der beiden Untergruppen wurde der T-Test für unabhängige Stichproben herangezogen. Die Daten liegen in Mittelwerten \pm Standardabweichung vor.

Tab. 10: Niereninsuffiziente Kohorte aufgeteilt in zwei Gruppen nach dem Median von Delta GFR (= 1.66)

	Gruppe 1 (n = 34)	Gruppe 2 (n = 34)	Sig. (2-seitig)
Alter (Jahre)	65.7 \pm 12.1	65.9 \pm 11.5	0.959
Diabetes mellitus (%)	21 (62.0)	23 (68.0)	0.618
SBP (mmHg)	138.9 \pm 19.1	141.2 \pm 17.0	0.604
DBP (mmHg)	77.9 \pm 10.3	75.5 \pm 8.2	0.272
MAP (mmHg)	98.3 \pm 11.7	97.4 \pm 9.9	0.732
aPWV (m/s)	11.6 \pm 3.9	12.4 \pm 4.4	0.448
Delta aPWV (m/s)	1.0 \pm 2.0	1.2 \pm 2.0	0.779
Delta aPWV (%)	10.9 \pm 21.6	11.8 \pm 18.9	0.885

SBP: systolischer Blutdruck; DBP: diastolischer Blutdruck; MAP: mittlerer arterieller Druck; aPWV: aortale Pulswellengeschwindigkeit; Delta aPWV: Differenz der aortalen Pulswellengeschwindigkeiten;

Es fällt auf, dass die Gruppen sich in keinen der angeführten Parameter signifikant unterscheiden. So sind sie bezüglich des Alters und des Diabetiker-Anteils relativ homogen. Auch die Blutdruckwerte differieren kaum voneinander und scheinen somit zusammenhangslos zur Höhe des GFR-Verlustes zu sein.

Hinsichtlich der Pulswellengeschwindigkeit finden sich in Gruppe 2 mit dem stärkeren GFR-Verlust leicht höhere Werte von 12.4 m/s im Gegensatz zu 11.6 m/s in Gruppe 1. Aber auch dieser Unterschied ist nicht signifikant. Genauso unterscheiden sich die beiden Gruppen kaum in ihrer PWV-Differenz, in der ersten Gruppe hat sich die Pulswellengeschwindigkeit im Zeitraum eines Jahres um 1.0 m/s oder 10.9%, in der zweiten um 1.2 m/s oder 11.8% verändert.

Somit wurde bei den niereninsuffizienten Studienteilnehmern kein Zusammenhang zwischen dem GFR-Verlust und der Veränderung der PWV festgestellt.

3.4.2 Nierentransplantierte Kohorte

In dieser Kohorte liegt der Median bei 0.05 (ml/min/1.73m²), also besteht die Gruppe 1 aus den Studienteilnehmern, deren GFR-Verlust weniger als 0.05 beträgt, und der Gruppe 2 gehören diejenigen an, deren GFR-Differenz größer oder gleich dem Median ist.

Hier werden in Tabelle 11 sowohl das Alter als auch die Herz-Kreislauf-Parameter, aufgeteilt in die beiden Untergruppen, in Mittelwerten und Standardabweichung angegeben. Die Signifikanzergebnisse wurden durch den T-Test ermittelt.

Tab. 11: Nierentransplantierte Kohorte aufgeteilt in zwei Gruppen nach dem Median von Delta GFR (= 0.05)

	Gruppe 1 (n = 14)	Gruppe 2 (n = 14)	Sig. (2-seitig)
Alter (Jahre)	58.5 ± 11.5	51.0 ± 9.8	0.074
Diabetes mellitus (%)	3 (21.0)	3 (21.0)	1.000
SBP (mmHg)	135.0 ± 16.2	133.9 ± 17.4	0.864
DBP (mmHg)	78.2 ± 8.3	80.8 ± 8.1	0.410
MAP (mmHg)	97.1 ± 9.4	98.5 ± 10.4	0.719
aPWV (m/s)	9.4 ± 2.9	9.0 ± 1.8	0.737
Delta aPWV (m/s)	0.2 ± 2.4	0.1 ± 1.4	0.876
Delta aPWV (%)	2.2 ± 26.9	0.9 ± 16.0	0.883

SBP: systolischer Blutdruck; DBP: diastolischer Blutdruck; MAP: mittlerer arterieller Druck; aPWV: aortale Pulswellengeschwindigkeit; Delta aPWV: Differenz der aortalen Pulswellengeschwindigkeiten;

Auch in der nierentransplantierten Kohorte sind zwischen den beiden Untergruppen keinerlei signifikante Unterschiede festzustellen. Die Probanden von Gruppe 1 sind zwar mit 58.5 Jahren im Durchschnitt älter als die der Gruppe 2 mit 51.0 Jahren, jedoch unterscheiden sie sich nicht hinsichtlich des Diabetikeranteils und nur marginal in ihren Blutdruckwerten.

Des Weiteren wurde in beiden Gruppen eine ähnliche Pulswellengeschwindigkeit von 9.4 m/s bzw. 9.0 m/s gemessen. Darüber hinaus liegt die Veränderung der aPWV innerhalb eines Jahres in der ersten Gruppe bei einem mittleren Wert von 0.2 m/s oder 2.2%, in der zweiten bei 0.1 m/s oder 0.9%. Damit kann ebenfalls bei den nierentransplantierten Patienten kein Zusammenhang zwischen der Höhe des GFR-Verlustes und der Größe der Pulswellengeschwindigkeits-Veränderung hergestellt werden.

3.5 Bivariate Korrelationen

Es werden Zusammenhänge geprüft zwischen den Werten der Pulswellengeschwindigkeit, also aPWV, bPWV und Delta aPWV, und den Herz-Kreislauf-Parametern zum einen sowie den Nierenfunktionsparametern zum anderen. Außerdem wird auf Korrelationen zwischen dem Ausgangswert und der Veränderung der Pulswellengeschwindigkeit eingegangen. Dabei werden jeweils die niereninsuffiziente und die –transplantierte Kohorte gesondert betrachtet.

Zur Feststellung der Korrelationen wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient angewandt. Bei zweiseitigem Signifikanztest liegt das Signifikanz-Niveau bei 0.05.

3.5.1 Bivariate Korrelationen der Pulswellengeschwindigkeit mit Herz-Kreislauf-Parametern

3.5.1.1 Niereninsuffiziente Kohorte

In Tabelle 12 sind jeweils der Spearman-Korrelationskoeffizient r und die Signifikanz p von aPWV, bPWV und Delta aPWV im Zusammenhang mit dem Alter, den Blutdruck-Parametern und der Herzfrequenz aufgelistet.

Tab. 12: Korrelationskoeffizient r und p-Werte der Korrelationen von Pulswellengeschwindigkeiten mit Herz-Kreislauf-Parametern

	Alter (Jahre)		SBP (mmHg)		DBP (mmHg)		MAP (mmHg)		HR (min ⁻¹)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
aPWV (m/s)	0.59	<0.001	0.44	<0.001	0.14	0.266	0.36	0.004	0.23	0.072
bPWV (m/s)	0.01	0.967	0.29	0.019	0.38	0.002	0.41	0.001	0.06	0.667
Delta aPWV (m/s)	0.11	0.418	0.00	0.995	0.26	0.050	0.19	0.157	0.24	0.067
Delta aPWV (%)	0.09	0.499	-0.07	0.585	0.22	0.098	0.12	0.369	0.24	0.070

r: Korrelationskoeffizient nach Spearman; p: Signifikanz; aPWV: aortale Pulswellengeschwindigkeit; bPWV: brachiale Pulswellengeschwindigkeit; Delta aPWV: Differenz der aortalen Pulswellengeschwindigkeiten; SBP: systolischer Blutdruck, Mittelwert; DBP: diastolischer Blutdruck, Mittelwert; MAP: mittlerer arterieller Druck; HR: Herzfrequenz;

Die aortale Pulswellengeschwindigkeit steht sowohl mit dem Alter ($r = 0.59$, $p < 0.001$) als auch mit dem systolischen Blutdruck ($r = 0.44$, $p < 0.001$) in einem signifikanten Zusammenhang. Mit steigendem Alter und systolischen Blutdruck-Wert nimmt auch die aPWV zu. Das gleiche gilt für den arteriellen Mitteldruck ($r = 0.36$, $p = 0.004$), der sich aus dem SBP und dem DBP errechnet. Dagegen ist zwischen aortaler Pulswellengeschwindigkeit und diastolischem Druck sowie der Herzfrequenz keine statistisch signifikante Korrelation zu sehen.

In den Abbildungen 14.1 bis 14.3 werden jeweils die Zusammenhänge zwischen der aortalen Pulswellengeschwindigkeit und dem systolischen, dem diastolischen sowie dem mittleren arteriellen Druck in Streudiagrammen veranschaulicht.

Bei der brachialen Pulswellengeschwindigkeit finden sich signifikante Zusammenhänge zu allen drei Blutdruckparametern SBP ($r = 0.29$, $p = 0.019$), DBP ($r = 0.38$, $p = 0.002$) und MAP ($r = 0.41$, $p = 0.001$), jedoch weder zum Alter noch zur Herzfrequenz. Die Werte korrelieren dabei positiv miteinander.

Die Veränderung der Pulswellengeschwindigkeit wird zum einen in m/s, zum anderen in Prozent mit den obigen Parametern in Zusammenhang gestellt, dabei wurde lediglich zwischen Delta PWV in m/s und dem diastolischen Blutdruck ($r = 0.26$, $p = 0.05$) ein signifikanter Zusammenhang errechnet. Das bedeutet, dass sich mit zunehmendem diastolischen Druck eine höhere aPWV-Differenz ergibt.

Die Abbildungen 16.1 bis 16.3 stellen die Zusammenhänge zwischen der Veränderung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit und den drei Blutdruck-Werten mit Hilfe von Streudiagrammen dar.

3.5.1.2 Nierentransplantierte Kohorte

In Tabelle 13 finden sich der Spearman-Korrelationskoeffizient r und die Signifikanz p für die Korrelationen von aPWV, bPWV und Delta aPWV mit dem Alter sowie den Herz-Kreislauf-Parametern in der nierentransplantierten Kohorte.

Hier korreliert das Alter nicht signifikant mit der aortalen Pulswellengeschwindigkeit, da der p -Wert bei 0.16 liegt. Jedoch sind zwischen aPWV einerseits und dem systolischen, dem diastolischen und dem mittleren arteriellen Druck sowie der Herzfrequenz andererseits signifikante Zusammenhänge zu erkennen. Für aPWV und SBP ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0.46 und ein p -Wert von 0.012, für DBP beträgt $r = 0.53$ und $p = 0.003$ und für MAP liegt r bei 0.49 und p bei 0.007.

In den Abbildung 15.1 bis 15.3 sind diese Zusammenhänge nochmals durch Streudiagramme veranschaulicht.

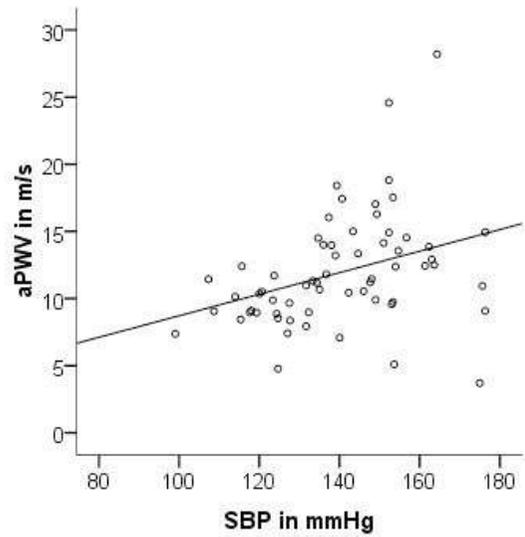
Tab. 13: Korrelationskoeffizient r und p-Werte der Korrelationen von Pulswellengeschwindigkeiten mit Herz-Kreislauf-Parametern

	Alter (Jahre)		SBP (mmHg)		DBP (mmHg)		MAP (mmHg)		HR (min ⁻¹)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
aPWV (m/s)	0.27	0.160	0.46	0.012	0.53	0.003	0.49	0.007	0.39	0.040
bPWV (m/s)	-0.27	0.247	0.19	0.338	0.40	0.035	0.31	0.111	0.17	0.390
Delta aPWV (m/s)	0.19	0.341	0.41	0.034	0.54	0.003	0.46	0.015	0.23	0.256
Delta aPWV (%)	0.18	0.361	0.41	0.034	0.56	0.002	0.47	0.013	0.26	0.203

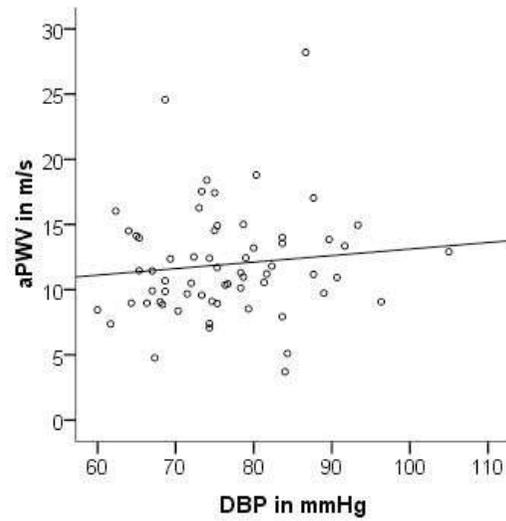
r: Korrelationskoeffizient nach Spearman; p: Signifikanz; aPWV: aortale Pulswellengeschwindigkeit; bPWV: brachiale Pulswellengeschwindigkeit; Delta aPWV: Differenz der aortalen Pulswellengeschwindigkeiten; SBP: systolischer Blutdruck, Mittelwert; DBP: diastolischer Blutdruck, Mittelwert; MAP: mittlerer arterieller Druck; HR: Herzfrequenz;

Zwischen der brachialen Pulswellengeschwindigkeit und den obigen Parametern finden sich bis auf den diastolischen Blutdruck ($r = 0.4$; $p = 0.035$) keine signifikanten Zusammenhänge. Die Differenz der aortalen Pulswellengeschwindigkeit betreffend ergeben sich zwar keine signifikanten p-Werte für diese mit dem Alter und der Herzfrequenz, jedoch korreliert Delta aPWV mit allen drei Blutdruck-Werten signifikant. Korrelationskoeffizient r und p-Wert betragen beim systolischen Blutdruck 0.41 und 0.034, beim diastolischen Druck 0.54 und 0.003 und beim MAP beträgt $r = 0.46$ und $p = 0.015$. Wenn Delta aPWV als Prozent-Wert angegeben ist, ergeben sich ähnliche Ergebnisse und für die gleichen Parameter signifikante Zusammenhänge.

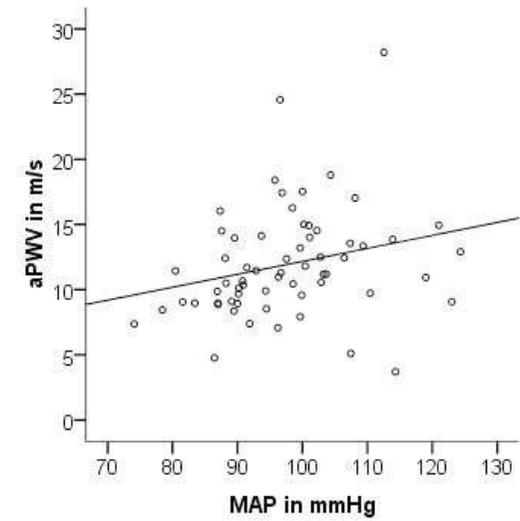
Abbildungen 17.1 bis 17.3 zeigen obige Zusammenhänge mittels Streudiagrammen auf.



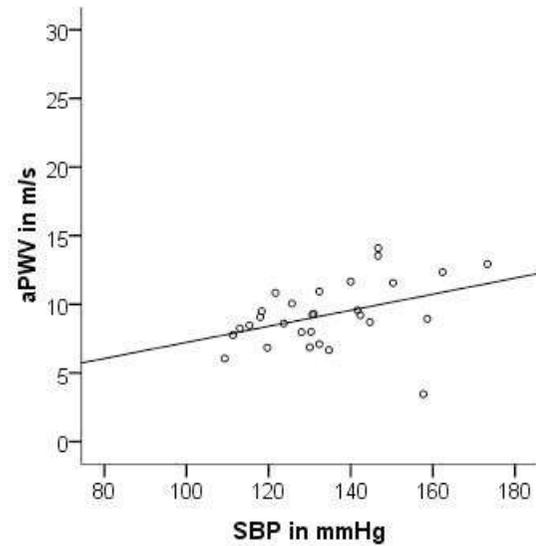
$p < 0.001$; $r = 0.44$
 Abb. 14.1: Niereninsuffiziente Kohorte:
 Korrelation zwischen aPWV und SBP



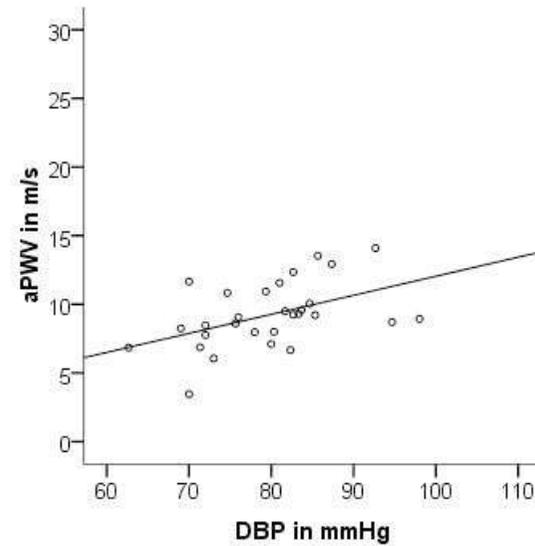
$p = 0.266$; $r = 0.14$
 Abb. 14.2: Niereninsuffiziente Kohorte:
 Korrelation zwischen aPWV und DBP



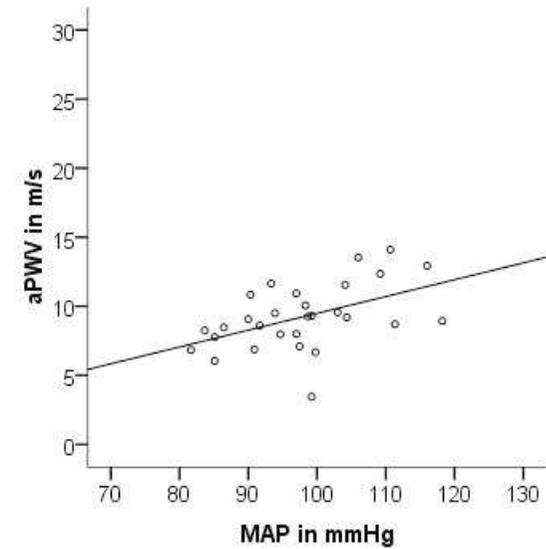
$p = 0.004$; $r = 0.36$
 Abb. 14.3: Niereninsuffiziente Kohorte:
 Korrelation zwischen aPWV und MAP



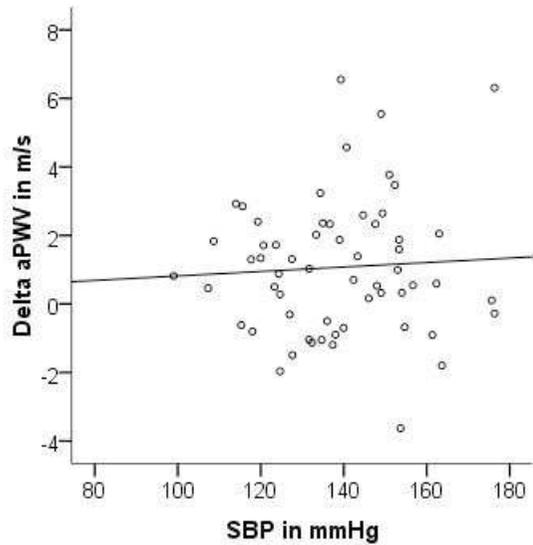
$p = 0.012$; $r = 0.46$
 Abb. 15.1: Nierentransplantierte Kohorte:
 Korrelation zwischen aPWV und SBP



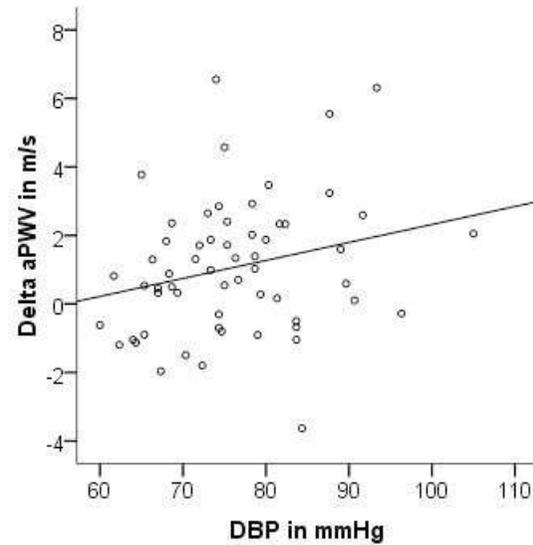
$p = 0.003$; $r = 0.53$
 Abb. 15.2: Nierentransplantierte Kohorte:
 Korrelation zwischen aPWV und DBP



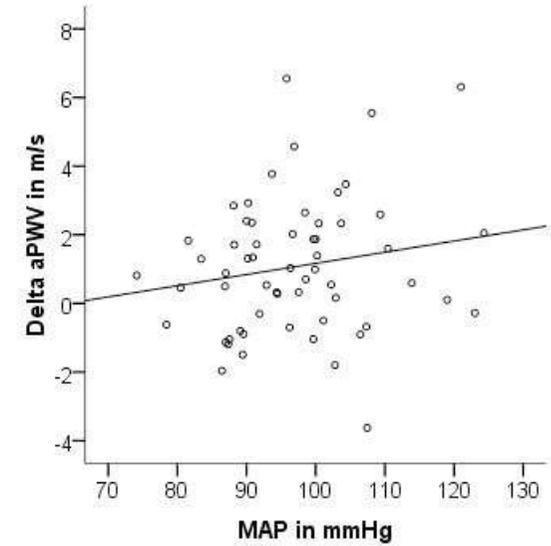
$p = 0.007$; $r = 0.49$
 Abb. 15.3: Nierentransplantierte Kohorte:
 Korrelation zwischen aPWV und MAP



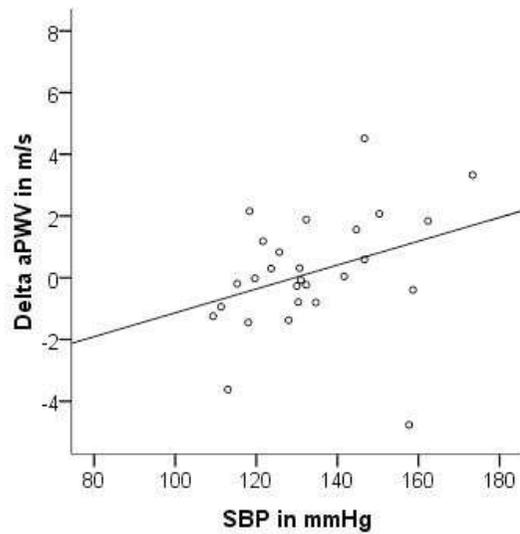
$p = 0.995$; $r = 0.00$
 Abb. 16.1: Niereninsuffiziente Kohorte:
 Korrelation zwischen Delta aPWV und SBP



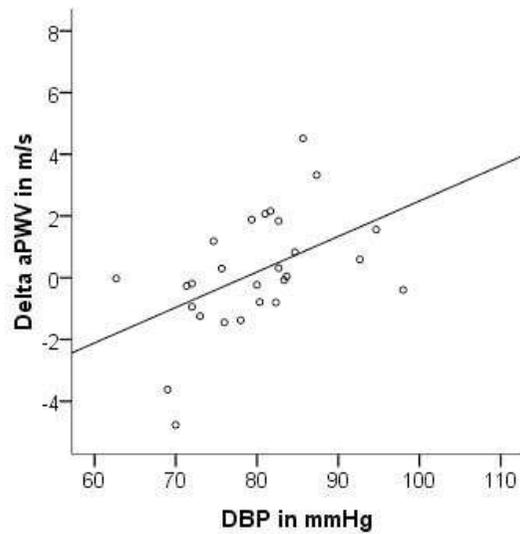
$p = 0.05$; $r = 0.26$
 Abb. 16.2: Niereninsuffiziente Kohorte:
 Korrelation zwischen Delta aPWV und DBP



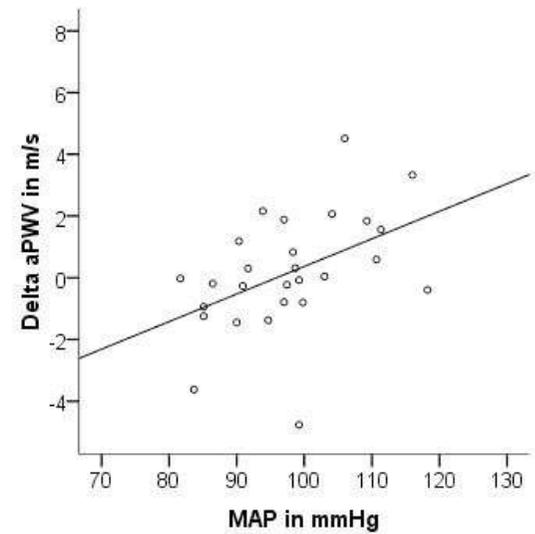
$p = 0.157$; $r = 0.19$
 Abb. 16.3: Niereninsuffiziente Kohorte:
 Korrelation zwischen Delta aPWV und MAP



$p = 0.034$; $r = 0.41$
 Abb. 17.1: Nierentransplantierte Kohorte:
 Korrelation zwischen Delta aPWV und SBP



$p = 0.003$; $r = 0.54$
 Abb. 17.2: Nierentransplantierte Kohorte:
 Korrelation zwischen Delta aPWV und DBP



$p = 0.015$; $r = 0.46$
 Abb. 17.3: Nierentransplantierte Kohorte:
 Korrelation zwischen Delta aPWV und MAP

3.5.2 Bivariate Korrelationen der Pulswellengeschwindigkeit mit Nierenfunktionsparametern

3.5.2.1 Niereninsuffiziente Kohorte

Es wurden wiederum die Zusammenhänge zwischen aPWV, bPWV und Delta aPWV zum einen und den Nierenfunktionsparametern zum anderen, also der Protein-Kreatinin-Ratio, dem Serumkreatinin, der eGFR und der Veränderung der eGFR, geprüft und jeweils der Korrelationskoeffizient r und die Signifikanz p in Tabelle 14 dargelegt.

Tab. 14: Korrelationskoeffizient r und p -Wert für Korrelationen der Pulswellengeschwindigkeiten mit Nierenfunktionsparametern

	P/C-Ratio (g/g Krea)		Kreatinin (mg/dl)		eGFR (ml/min/1.73m ²)		Delta eGFR (ml/min/1.73m ²)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
aPWV (m/s)	0.03	0.845	0.14	0.282	-0.15	0.267	0.14	0.301
bPWV (m/s)	0.04	0.816	-0.09	0.501	0.15	0.257	0.04	0.766
Delta aPWV (m/s)	-0.17	0.277	-0.15	0.258	0.13	0.323	-0.03	0.835
Delta aPWV (%)	-0.14	0.376	-0.15	0.286	0.13	0.329	-0.01	0.952

r : Korrelationskoeffizient nach Spearman; p : Signifikanz; aPWV: aortale Pulswellengeschwindigkeit; bPWV: brachiale Pulswellengeschwindigkeit; Delta aPWV: Differenz der aortalen Pulswellengeschwindigkeiten; P/C-Ratio: Protein-Kreatinin-Ratio; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; Delta eGFR: durchschnittlicher GFR-Abfall pro Jahr;

Auffallend sind in dieser Auflistung die p -Werte, die in keinem Fall das Signifikanz-Niveau von 0.05 erreichen, sondern sich zwischen 0.257 und 0.952 bewegen. Das bedeutet, dass zwischen den Pulswellengeschwindigkeiten einerseits und den oben angeführten Nierenfunktionsparametern andererseits keinerlei signifikante Korrelationen bestehen.

3.5.2.2 Nierentransplantierte Kohorte

In Tabelle 15 finden sich der jeweilige Spearman-Korrelationskoeffizient r und der p -Wert für die Korrelationen von aPWV, bPWV und Delta aPWV mit den Nierenfunktionsparametern Albuminurie, Kreatinin, eGFR und eGFR-Veränderung.

Tab. 15: Korrelationskoeffizient r und p -Wert für Korrelationen der Pulswellengeschwindigkeiten mit Nierenfunktionsparametern

	Albuminurie (mg/g Krea)		Kreatinin (mg/dl)		eGFR (ml/min/1.73m ²)		Delta eGFR (ml/min/1.73m ²)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
aPWV (m/s)	0.43	0.025	-0.05	0.799	0.13	0.518	-0.16	0.410
bPWV (m/s)	0.17	0.397	0.38	0.043	-0.33	0.088	0.27	0.175
Delta aPWV (m/s)	0.25	0.218	-0.26	0.186	0.25	0.200	-0.32	0.108
Delta aPWV (%)	0.26	0.197	-0.22	0.269	0.20	0.304	-0.30	0.132

r : Korrelationskoeffizient nach Spearman; p : Signifikanz; aPWV: aortale Pulswellengeschwindigkeit; bPWV: brachiale Pulswellengeschwindigkeit; Delta aPWV: Differenz der aortalen Pulswellengeschwindigkeiten; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; Delta eGFR: durchschnittlicher GFR-Abfall pro Jahr;

Im Vergleich zur niereninsuffizienten Gruppe liegen hier zumindest zwei signifikante Korrelationen vor und zwar zwischen der aortalen Pulswellengeschwindigkeit und der Albuminurie ($r = 0.43$; $p = 0.025$), außerdem zwischen der brachialen Pulswellengeschwindigkeit und dem Kreatinin ($r = 0.38$; $p = 0.043$). Die Werte stehen jeweils in einem positiv signifikanten Zusammenhang, das bedeutet zum einen, dass mit zunehmender aPWV auch das Albumin im Urin ansteigt, und zum anderen, dass bei steigender brachialer PWV das Kreatinin im Serum höher ist.

Zwischen der Veränderung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit innerhalb eines Jahres und den Parametern der Nierenfunktion, insbesondere dem durchschnittlichen eGFR-Verlust pro Jahr, bestehen keine signifikanten Zusammenhänge.

3.5.3 Korrelationen der Differenz der aortalen Pulswellengeschwindigkeit mit dem Basiswert der aPWV

Außerdem wurde ein Zusammenhang hergestellt zwischen der Veränderung der Pulswellengeschwindigkeit im Zeitraum von einem Jahr und dem Basiswert der aPWV, also dem erstmals gemessenen Wert. Um festzustellen, inwiefern die Höhe der Veränderung abhängig ist vom Wert der Basismessung, wurden die beiden Kohorten der Niereninsuffizienten und Transplantierten wie unter 3. auf die gleiche Weise in Gruppen eingeteilt.

3.5.3.1 Niereninsuffiziente Kohorte

Gruppe 1 beinhaltet somit die Patienten, die sich unter dem Grenzwert von 10 m/s bewegen, der Gruppe 2 gehören diejenigen an, die jenen Wert innerhalb eines Jahres über- oder unterschritten haben und Gruppe 3 besteht schließlich aus den Patienten, die sich bei beiden Messungen in ihrer Pulswellengeschwindigkeit über 10 m/s bewegen.

In Tabelle 16 finden sich der Spearman-Korrelationskoeffizient und die Signifikanz p für den Zusammenhang zwischen der Differenz der aortalen Pulswellengeschwindigkeit (m/s und %) und dem aPWV Basiswert. Die Werte sind zum einen für die drei Untergruppen einzeln, zum anderen für die gesamte niereninsuffiziente Kohorte errechnet.

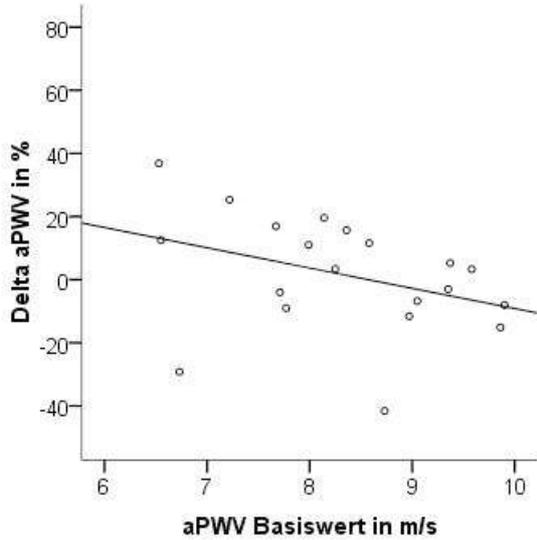
Tab. 16: Korrelationskoeffizient r und p-Wert für die Korrelation von Delta aPWV mit dem Basiswert der aPWV

	aPWV Basiswert (m/s)							
	Gruppe 1 (n = 20)		Gruppe 2 (n = 14)		Gruppe 3 (n = 25)		Gesamt (n = 59)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Delta aPWV (m/s)	-0.44	0.056	-0.74	0.002	-0.39	0.051	-0.11	0.420
Delta aPWV (%)	-0.46	0.041	-0.78	0.001	-0.45	0.023	-0.20	0.112

r: Korrelationskoeffizient nach Spearman; p: Signifikanz; aPWV: aortale Pulswellengeschwindigkeit; Delta aPWV: Differenz der aortalen Pulswellengeschwindigkeiten;

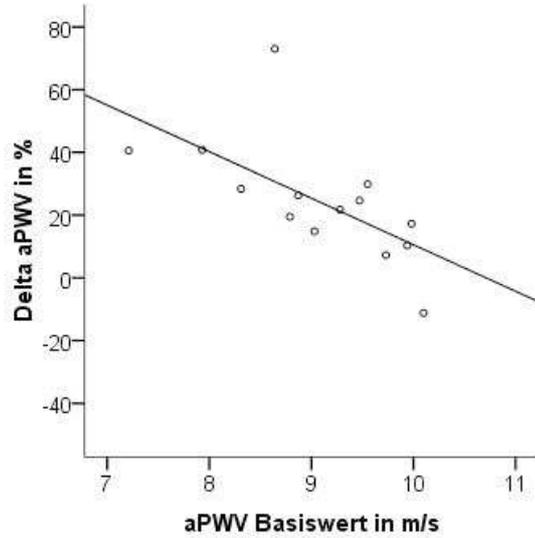
Innerhalb der drei Gruppen korreliert die aPWV-Differenz in m/s teilweise, in Prozentangabe jedoch gänzlich signifikant mit dem Basiswert der aortalen Pulswellengeschwindigkeit. Der Korrelationskoeffizient r und der p-Wert liegen hier in Gruppe 1 bei -0.46 und 0.041, in Gruppe 2 bei -0.78 und 0.001 und bei -0.45 und 0.023 in Gruppe 3. Das negative Vorzeichen bei r bedeutet, dass je höher der Basiswert innerhalb der Gruppe ist, die Veränderung der aPWV um so geringer ist. Bei Betrachtung der Kohorte im Gesamten ist diese Tatsache nicht zu erkennen, denn hier ergibt sich keine signifikante Korrelation.

Zur Veranschaulichung dieser Ergebnisse dienen die Abbildungen 18.1 bis 18.4, in denen die Zusammenhänge zwischen Delta aPWV und dem Basiswert aPWV in Streudiagrammen dargestellt sind.



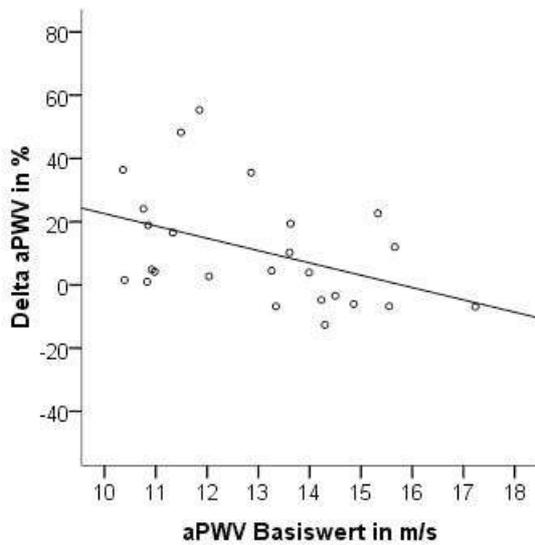
$p = 0.041$; $r = -0.46$

Abb. 18.1: Gruppe 1 der niereninsuffizienten Kohorte:
Korrelation des Basiswertes mit Delta aPWV



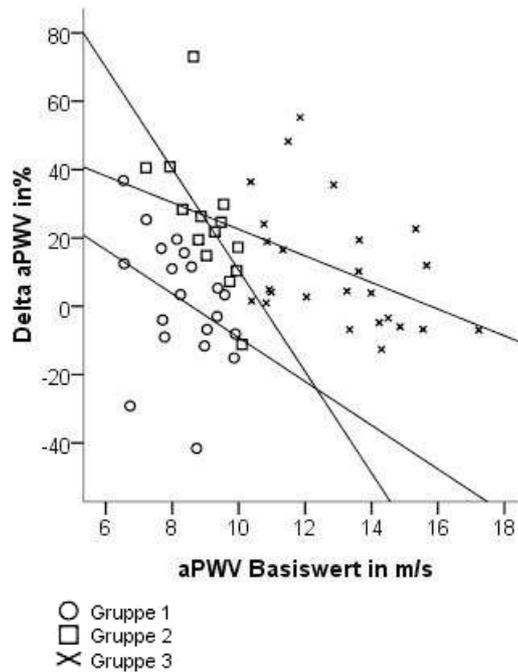
$p = 0.001$; $r = -0.78$

Abb. 18.2: Gruppe 2 der niereninsuffizienten Kohorte:
Korrelation des Basiswertes mit Delta aPWV



$p = 0.023$; $r = -0.45$

Abb. 18.3: Gruppe 3 der niereninsuffizienten Kohorte:
Korrelation des Basiswertes mit Delta aPWV



○ Gruppe 1
□ Gruppe 2
× Gruppe 3

Abb. 18.4: Gesamtkohorte, aufgeteilt in die 3 Gruppen:
Korrelation des Basiswertes mit Delta aPWV

3.5.3.2 Nierentransplantierte Kohorte

Hier ist die gleiche Gruppeneinteilung wie bei der niereninsuffizienten Kohorte nach dem Grenzwert von 10 m/s erfolgt, mit dem einzigen Unterschied, dass die obigen Gruppen 2 und 3 wiederum zu einer zusammengefasst wurden, die Gruppe 2 genannt wird.

In Tabelle 17 sind jeweils der Spearman-Korrelationskoeffizient r und die Signifikanz p für den Zusammenhang zwischen Delta aPWV in m/s sowie in % und dem Basiswert aPWV aufgelistet.

Wieder sind die Ergebnisse sowohl für die zwei Gruppen einzeln als auch für die gesamte transplantierte Kohorte aufgeführt.

Tab. 17: Korrelationskoeffizient r und p -Wert für die Korrelation von Delta aPWV mit dem Basiswert der aPWV

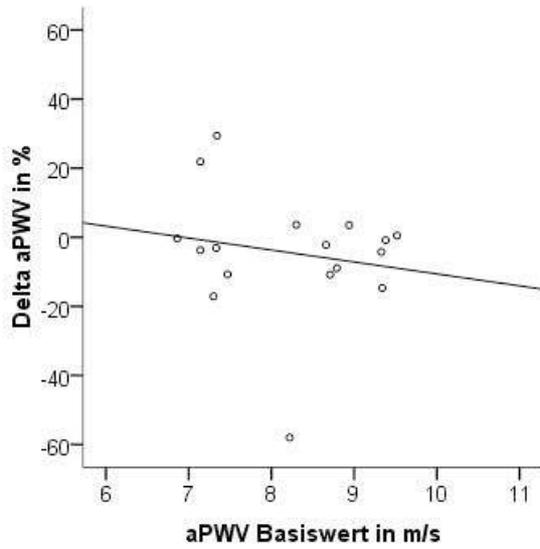
	aPWV Basiswert (m/s)					
	Gruppe 1 (n = 17)		Gruppe 2 (n = 10)		Gesamt (n = 27)	
	r	p	r	p	r	p
Delta aPWV (m/s)	-0.10	0.701	-0.76	0.011	0.12	0.553
Delta aPWV (%)	-0.08	0.750	-0.76	0.011	0.11	0.581

r : Korrelationskoeffizient nach Spearman; p : Signifikanz; aPWV: aortale Pulswellengeschwindigkeit; Delta aPWV: Differenz der aortalen Pulswellengeschwindigkeiten;

Es finden sich signifikante Korrelationen zwischen der Pulswellengeschwindigkeits-Differenz und dem Basis-Messwert in Gruppe 2 mit einem Korrelationskoeffizient von -0.76 und einem p -Wert von 0.011. Mit zunehmendem Ausgangswert, der entweder knapp unter oder schon über 10 m/s liegt, nimmt die Veränderung der Pulswellengeschwindigkeit pro Jahr ab.

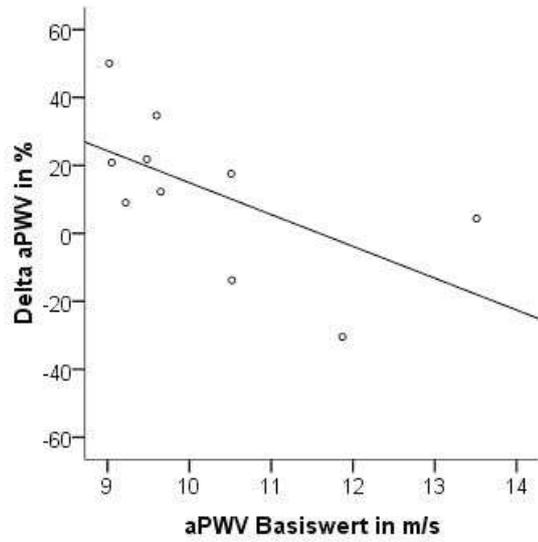
In Gruppe 1 dagegen liegen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den obigen Parametern vor. Auch bei Errechnung des p -Wertes für die gesamte nierentransplantierte Kohorte treten keine signifikanten Korrelationen zwischen Delta aPWV und dem aPWV-Basiswert auf.

In den Abbildungen 19.1 bis 19.3 werden die beschriebenen Zusammenhänge nochmals in Streudiagrammen verdeutlicht.



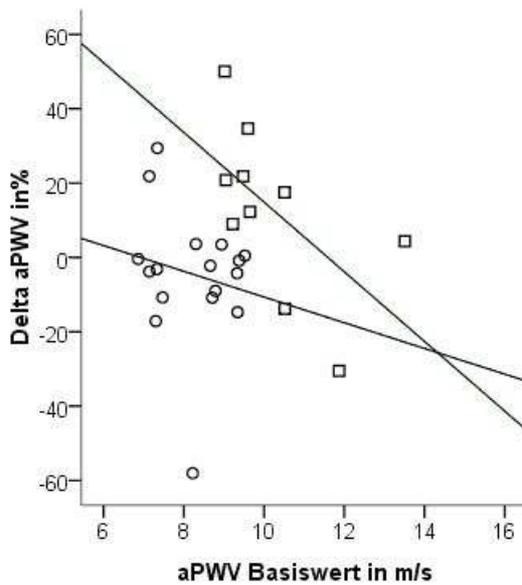
$p = 0.750$; $r = -0.08$

Abb. 19.1: Gruppe 1 der nierentransplantierten Kohorte:
Korrelation des Basiswertes mit Delta aPWV



$p = 0.011$; $r = -0.76$

Abb. 19.2: Gruppe 2 der nierentransplantierten Kohorte:
Korrelation des Basiswertes mit Delta aPWV



○ Gruppe 1
□ Gruppe 2

Abb. 19.3: Gesamtkohorte, aufgeteilt in 2 Gruppen:
Korrelation des Basiswertes mit der Differenz der aPWV

4. Diskussion

Die Messung der Pulswellengeschwindigkeit hat in den letzten Jahren einen hohen Stellenwert in der medizinischen Diagnostik eingenommen, da sie sowohl bei Gesunden als auch bei Risikopatienten das Ausmaß der arteriellen Steifigkeit widerspiegelt und damit auf einen möglichen Endorganschaden des arteriellen Systems hinweisen kann [17, 28]. Darüber hinaus dient die Pulswellengeschwindigkeit generell als Marker des kardiovaskulären Risikos für die Normalbevölkerung [1, 20, 33, 34, 45, 53, 54].

Zudem hat diese Untersuchungsmethode vor allem in der Nephrologie eine große Bedeutung: In verschiedenen Studien wurde die Aussagekraft der Pulswellengeschwindigkeit im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko und die Mortalität bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz [14, 17, 20, 48, 50] und Hämodialysepatienten [9, 17, 19, 20, 38, 42] zum einen sowie bei nierentransplantierten Patienten [3-6, 23, 51] zum anderen belegt. Außerdem spielt die Pulswellengeschwindigkeit bei den „Volkskrankheiten“ Diabetes [15, 42] und Hypertonie [10, 27, 29] eine immer wichtigere Rolle, da auch hier eine Assoziation zwischen erhöhten Messwerten und dem steigenden Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (Herzinfarkt, Schlaganfall, koronare Herzkrankheit) sowie erhöhter Mortalität gezeigt werden konnte. Darüber hinaus wurden verschiedene nephrologische Patientengruppen hinsichtlich möglicher Zusammenhänge zwischen der Pulswellengeschwindigkeit und anderen Parametern untersucht: Dabei wurden sowohl bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz [14, 47, 48, 52] und Dialysepatienten [32] als auch bei Nierentransplantierten [11, 16, 44] regelmäßig Korrelationen gefunden zwischen der PWV und dem Alter, dem Geschlecht und dem systolischen Blutdruck.

Keine eindeutigen Ergebnisse gibt es bislang zu dem Zusammenhang von Pulswellengeschwindigkeit und glomerulärer Filtrationsrate bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bzw. nach Nierentransplantation. In einigen Studien konnte keine Korrelation zwischen oben genannten Parametern gefunden werden [11, 21, 37], in anderen wurde ein signifikanter Zusammenhang zumindest zum CKD-Stadium bei Niereninsuffizienten festgestellt [2, 12, 20, 31, 41, 48, 51, 52], eine Stadien-Einteilung, die sich nach der Höhe der GFR richtet. Jedoch stellt sich die Frage, ob sich die Pulswellengeschwindigkeit im Laufe der Zeit gegenläufig zur glomerulären Filtrationsrate verändert und die Differenzen dieser beiden Parameter miteinander korrelieren.

Im Hinblick auf diese Fragestellung wurde in der vorliegenden Arbeit sowohl bei niereninsuffizienten als auch bei nierentransplantierten Patienten eine zweizeitige Messung der Pulswellengeschwindigkeit im Abstand von einem Jahr durchgeführt und parallel dazu die

progrediente Veränderung der Nierenfunktion anhand der Verminderung der glomerulären Filtrationsrate pro Jahr betrachtet. Dabei lag das Augenmerk besonders auf den Ergebnissen zur aortalen Pulswellengeschwindigkeit und weniger auf denen zur brachialen, da die Messung der aPWV in mehreren Studien als Goldstandard zur Beurteilung der arteriellen Steifigkeit festgelegt wurde [17, 20, 28, 53]. Im Gegensatz dazu spiegelt die bPWV eher den lokalen Gefäßzustand im Bereich der oberen Extremität wider und spielt in Bezug auf die aortale Gefäßsteifigkeit eine untergeordnete Rolle.

Um die Veränderung der Nierenfunktion zu quantifizieren, wurde aus den Serum-Kreatinin-Werten der vergangenen drei Jahre jeweils die glomeruläre Filtrationsrate mittels der MDRD-Formel [30] bzw. der Formel der Mayoklinik [40] bei Probanden aus der Gruppe der Niereninsuffizienten mit einem stabilen Kreatinin-Wert unter 1.1 mg/dl errechnet und daraus der durchschnittliche GFR-Verlust pro Jahr ermittelt. Denn die eGFR hat sich im Gegensatz zum Kreatinin-Wert, der durch verschiedene Faktoren wie Muskelmasse, Ernährungszustand oder Medikamenteneinnahme beeinflusst wird, als prognostischer Parameter durchgesetzt, um den Grad der chronischen Niereninsuffizienz zu definieren und den Verlauf der Erkrankung zu beobachten.

Bei der Zweitmessung ergab sich in der Kohorte der Nierentransplantierten eine durchschnittliche aortale Pulswellengeschwindigkeit von 9.2 m/s. Da die obere Grenze der aPWV der Normalbevölkerung bei etwa 10 bis 11 m/s liegt [17], bewegt sich dieser Wert im Normbereich. Daraus lässt sich aber nicht schlussfolgern, dass die aortale Pulswellengeschwindigkeit verglichen mit einer Kontrollgruppe aus gesunden Probanden nicht trotzdem erhöht sein könnte. Denn Studien haben ergeben, dass Patienten nach Transplantation eine erhöhte aPWV gegenüber der Normalbevölkerung aufweisen [3, 4, 11, 51].

Bei Berechnung der Pulswellengeschwindigkeits-Veränderung in dieser Gruppe zeigte sich eine nur geringe Erhöhung der aPWV, im Durchschnitt stieg die Pulswellengeschwindigkeit um 0.2 m/s oder 2%. Dieses Ergebnis bestätigt eine Studie von Delahousse et al. [16], welche bei Messung der Pulswellengeschwindigkeit drei und zwölf Monate nach Nierentransplantation und Berechnung der PWV-Differenz zu ähnlich niedrigen Werten kamen.

In der Gruppe der Niereninsuffizienten dagegen lag der Mittelwert der aortalen Pulswellengeschwindigkeit bei 11.9 m/s und stellt damit einen eindeutig pathologisch erhöhten Wert dar. Dieses Ergebnis kongruiert mit anderen Studien, die ebenso eine erhöhte aPWV bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sahen [2, 12, 24]. Darüber hinaus könnte der hohe Messwert aus dem höheren Durchschnittsalter von 65.8 Jahren verglichen mit den Transplantierten, die im Mittel 54.8 Jahre alt waren, resultieren. Außerdem muss in Betracht gezogen werden, dass in der nierentransplantierten Kohorte eine Selektion allein durch die Möglichkeit der Durchführung einer Transplantation erfolgt sein musste, da nur körperlich

stabile Patienten dieser Operation unterzogen werden können. Somit verbleiben multi-morbide, nicht transplantationsfähige Patienten in der Gruppe der Niereninsuffizienten und weisen entsprechend hohe Pulswellengeschwindigkeiten auf, die den Durchschnittswert zusätzlich anheben.

Bei Berechnung der aPWV-Differenz stellte sich heraus, dass die niereninsuffiziente Kohorte eine durchschnittliche Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit von mehr als 1 m/s oder 10% innerhalb eines Jahres erfährt. Diese starke Veränderung bedeutet eine rapide Progression der Gefäßsteifigkeit, welche mit einem hohen kardiovaskulären Risiko für diese Patientengruppe verbunden ist. Darüber hinaus lässt das Ergebnis auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko schließen, was die Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zur Hochrisikogruppe macht. Somit wird deutlich, wie wichtig hier eine gute Blutdruckeinstellung und die Gabe von ACE-Hemmern zur Senkung der Pulswellengeschwindigkeit ist [19, 41], um den voranschreitenden Prozess der Gefäßversteifung zu verlangsamen.

Wenn man nun die aPWV-Differenzen der beiden Kohorten vergleicht, wird offensichtlich, dass bei Patienten nach Nierentransplantation die Zunahme der Gefäßsteifigkeit nicht mehr so schnell verläuft wie bei Niereninsuffizienten. Diese Tatsache lässt darauf schließen, dass die Progression durch den Organersatz und die damit wiederhergestellte Nierenfunktion aufgehalten wird und dadurch im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko eine morbiditäts- und mortalitätssenkende Wirkung hat.

Was jedoch bei der Diskussion der Ergebnisse nicht außer Acht gelassen werden darf, ist der hohe Anteil an Diabetes-Erkrankten von über 60% in der Kohorte der Niereninsuffizienten (im Gegensatz zu 20% bei den Nierentransplantierten), der vor allem mit der Rekrutierung von Patienten aus einer Spezialsprechstunde für diabetische Nephropathie in Weissenburg zusammenhängt. Der hohe Prozentsatz von Diabetikern hat nämlich einen entscheidenden Einfluss auf die Ergebnisse, da in mehreren Studien gezeigt werden konnte, dass Diabetes-Patienten gegenüber Probanden ohne Diabetes eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit aufweisen [2, 15, 24, 36]. Diese Tatsache könnte zusätzlich die deutlich stärkere PWV-Erhöhung der niereninsuffizienten Kohorte und damit die schnellere Progression der Gefäßversteifung verglichen mit den nierentransplantierten Patienten erklären.

Die Überlegungen zum Einfluss von Diabetes mellitus auf die Pulswellengeschwindigkeit führten dazu, die beiden Patientengruppen nach dieser zusätzlichen Diagnose aufzuteilen, um die PWV-Veränderung in den Untergruppen zu vergleichen.

In der niereninsuffizienten Kohorte fielen dabei zum einen die signifikant höheren aPWV-Messwerte in der Gruppe der Diabetes-Patienten verglichen mit den Nicht-Diabetikern auf, die bei der Erstmessung 11.4 m/s vs. 9.8 m/s und bei der Zweituntersuchung 13.0 m/s vs. 10.2 m/s betragen. Damit konnten die Ergebnisse aus den oben angeführten Studien zur

erhöhten aortalen Pulswellengeschwindigkeit bei Diabetes mellitus bestätigt werden. Zum anderen zeigte sich wie vermutet ein signifikanter Unterschied im Anstieg der Pulswellengeschwindigkeit zwischen Diabetikern, deren aPWV um 1.5 m/s anstieg, und Nicht-Diabetikern mit einer Erhöhung von nur 0.4 m/s. So konnte dargestellt werden, dass sich das durch die Niereninsuffizienz erhöhte Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses durch eine zusätzlich vorliegende Erkrankung an Diabetes nochmals steigert. Außerdem wird deutlich, dass Patienten mit diabetischer Nephropathie mit einer schnelleren Progression der arteriellen Steifigkeit und deren Folgen (Morbiditäts- und Mortalitätssteigerung) zu rechnen haben. Denn die aortale Versteifung als ein bedeutender subklinischer Organschaden stellt ein erhöhtes kardiovaskuläres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko dar. Die Feststellung einer erhöhten Mortalität machten auch Drechsler et al. [18], die eine prospektive Studie mit diabetikerkrankten Hämodialysepatienten (4D-Studie) durchführten, jedoch liegen hier im Vergleich zu unserer Arbeit keine PWV-Messungen vor. Eine weitere prospektive Studie [42] belegt darüber hinaus die erhöhte Mortalität bei Diabetes-Patienten vs. Nicht-Diabetes-Patienten mittels PWV, aber auch hier handelt es sich ausschließlich um Dialyse-Patienten, die zudem anders als hier keiner zweizeitigen Messung unterzogen wurden. Somit konnten wir erstmals bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zeigen, dass die zusätzliche Diagnose Diabetes mellitus zu einer stärkeren aPWV-Veränderung pro Jahr führt und damit zu einer schneller voranschreitenden Verschlechterung des aortalen Gefäßzustandes.

In der Gruppe der Nierentransplantierten ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern, eine Tatsache, die unter anderem mit der geringen Kohortengröße ($n = 30$, davon 6 Diabetes-Patienten) zusammenhängen könnte. Darüber hinaus muss erwähnt werden, dass hier der Hauptanteil der Diabetiker auf die Steroid-einnahme nach Transplantation und die damit entstehende Insulinresistenz zurückzuführen ist. Es handelt sich also um einen neu aufgetretenen Diabetes, der gerade bei den seit wenigen Jahren Transplantierten nicht so gravierende Folgen auf den Gefäßzustand hat wie beispielsweise bei Patienten mit diabetischer Nephropathie. So könnte der geringe Unterschied hinsichtlich der aPWV bei Diabetes-Patienten vs. Nicht-Diabetikern zu erklären sein. Jedoch kamen im Vergleich dazu Opazo et al. [36], die nierentransplantierte Patienten mit new-onset Diabetes und solche ohne Diabetes gegenüberstellten, zu einem anderen Ergebnis, denn sie fanden durchaus eine signifikant höhere PWV in der Gruppe der Diabetes-Neuerkrankten. Es bedarf also einer prospektiven Studie mit Differenzierung der nierentransplantierten Diabetiker nach der Ursache und dem Zeitpunkt des Auftretens der Diabetes-erkrankung, um die vermutlich schnellere PWV-Progression bei Patienten mit vor Transplantation bekanntem Diabetes zu bestätigen.

Außerdem wurde die Gesamtgruppe der Diabetiker bezüglich der Insulinpflichtigkeit betrachtet, um eine Aufteilung vorzunehmen in Diabetes-Patienten, deren Blutzuckerkon-

trolle noch durch diätetische Maßnahmen oder orale Antidiabetika erfolgt und solche, deren Insulinresistenz und damit die Diabeteserkrankung so weit fortgeschritten ist, dass sie auf externe Insulinzufuhr angewiesen sind. Letztere sind zum Großteil diejenigen, deren Niereninsuffizienz auf den Diabetes zurückzuführen ist und damit unter einer diabetischen Nephropathie leiden. Dabei wurde unsere Hypothese, dass es zwischen insulinunabhängigen und insulinpflichtigen Patienten einen Unterschied hinsichtlich der aPWV gibt, bestätigt: Es ergab sich nämlich bei der Basismessung ein signifikantes Ergebnis von 10.3 m/s für Diabetiker ohne Insulin versus 13.5 m/s für Insulinpflichtige. Auch wenn der Unterschied bei Zweitmessung nicht signifikant war ($p = 0.097$), so war bei den Werten die gleiche Tendenz zu sehen (12.0 vs. 14.6 m/s). Im Gesamten betrachtet lässt dieses Ergebnis den Schluss zu, dass bei insulinpflichtigen Diabetikern, deren Erkrankung sich ja im fortgeschrittenen Stadium befindet, auch die Gefäßsteifigkeit und somit das Mortalitätsrisiko eklatant ansteigen. Damit wird klar, welche herausragende Bedeutung eine strenge Blutzuckerkontrolle und eine konsequente ACE-Hemmer-Medikation in dieser Hochrisikogruppe haben.

Um der Frage nachzugehen, ob die Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit mit dem Verlust der glomerulären Filtrationsrate korreliert, teilten wir die Kohorten zum einen nach dem Basiswert der PWV und der Überschreitung des Schwellenwertes von 10 m/s und zum anderen nach dem Median des jährlichen GFR-Verlustes in Gruppen ein. Bei beiden Einteilungsvarianten konnten innerhalb der jeweiligen Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des GFR-Verlustes bzw. der Pulswellengeschwindigkeits-Erhöhung aufgezeigt werden. Dies bedeutet, dass eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate wenig Aussagekraft hat im Hinblick auf die Veränderung der Gefäßsteifigkeit im Zeitraum von einem Jahr. Darüber hinaus könnte dieses Ergebnis ein Hinweis darauf sein, dass der fortschreitende Funktionsverlust der Glomeruli der Niere nicht zwingend mit einer zunehmenden Versteifung der aortalen Gefäße einhergeht und vice versa. Dabei muss aber eingeräumt werden, dass man möglicherweise zu einem anderen Ergebnis kommt, wenn die beiden Parameter über einen längeren Zeitraum betrachtet werden.

Ein paradoxes Ergebnis lieferte im Übrigen die Berechnung der GFR-Veränderung pro Jahr in der nierentransplantierten Kohorte: Hier errechnete sich für die Gruppe mit dem höheren aPWV-Basiswert (Mittelwert 10.2 m/s) eine Zunahme der GFR, während die Gruppe mit dem niedrigen PWV-Ausgangswert einen leichten GFR-Verlust verzeichnet. Dabei handelt es sich um ein signifikantes, aber absolut widersprüchliches Ergebnis, da ja gerade bei Patienten mit hohen Pulswellengeschwindigkeiten eher ein GFR-Verlust zu erwarten ist. Es stellt sich die Frage, ob unsere Kohorte aufgrund ihrer Eigenschaften dazu geeignet war, die PWV-Differenz in Zusammenhang mit der GFR-Veränderung zu bringen. Denn es muss bedacht

werden, dass einige Studienteilnehmer erst wenige Monate vor der Basismessung transplantiert worden waren und die Berechnung von Delta GFR damit lediglich auf zwei Kreatinin-Werten beruhte. So beinhaltet die Gruppe mit dem hohen PWV-Basiswert, bestehend aus 11 Probanden, allein 4 Patienten, deren Kreatinin-Werte wenige Monate nach Transplantation bei Erstmessung sehr hoch waren und sich bei Zweitmessung auf einem niedrigeren Niveau stabilisiert hatten, was zu einer theoretischen GFR-Zunahme dieser vier Transplantierten von über $-15 \text{ ml/min/1.73m}^2$ geführt hat. Diese Zahl beeinflusst natürlich den Mittelwert der GFR-Differenz der Gesamtgruppe und führt zu einem falsch negativen Wert, der eine Zunahme der GFR ausdrückt. Dabei hängt der anfänglich hohe Kreatinin-Wert nach Transplantation oftmals mit dem Beginn der ACE-Hemmer-Einnahme oder mit einer akuten Abstoßungsreaktion zusammen und der folgende Kreatinin-Abfall spiegelt somit nicht die durchschnittliche GFR-Veränderung des Transplantierten pro Jahr wider. So könnte sich das auf den ersten Blick paradoxe Ergebnis erklären.

Bei Gesamtbetrachtung dieser Beobachtungen zu einem möglichen Zusammenhang zwischen der Pulswellengeschwindigkeit und der GFR-Veränderung wird deutlich, dass es umfangreicherer prospektiver Studien bedarf, die sich über eine längere Zeitspanne hinweg erstrecken, um den Verlauf der aortalen Pulswellengeschwindigkeit parallel zur GFR-Veränderung beurteilen zu können.

Bei Analyse der Korrelationen der PWV-Parameter mit den Nierenfunktions-Parametern, insbesondere mit der glomerulären Filtrationsrate und Delta GFR, ließen sich erwartungsgemäß ebenso keine signifikanten Zusammenhänge feststellen, weder in der niereninsuffizienten noch in der nierentransplantierten Kohorte. Interessanterweise jedoch wurde bei den nierentransplantierten Patienten trotz geringer Kohortengröße eine Korrelation zwischen der aortalen Pulswellengeschwindigkeit und der Albuminurie ($p = 0.025$) gefunden. Dies bedeutet, dass die Gefäßsteifigkeit um so höher ist, je mehr Albumin im Urin ausgeschieden wird, also je größer die Durchlässigkeit der Glomeruli und damit der Organschaden ist. Ein solcher Zusammenhang wurde bisher im Rahmen der Hoorn-Studie [21] bei Patienten mit milder Niereninsuffizienz festgestellt, und auch in anderen Studienpopulationen (Gesunde [25], Diabetiker [43], Hypertoniker [35]), jedoch nicht bei nierentransplantierten Patienten [7].

Im Gegensatz dazu ergab sich in der niereninsuffizienten Kohorte anders als bei Pan et al. [37] keine Korrelation der Pulswellengeschwindigkeit mit der Protein-Kreatinin-Ratio, ein mit der Albuminurie vergleichbarer Parameter, der im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz jedoch noch aussagekräftiger ist. Um die Ergebnisse unserer Arbeit bezüglich der aPWV und der Albuminurie bzw. Protein-Kreatinin-Ratio zu bestätigen, müssten daher Studien in größerem Umfang folgen.

Bei der Korrelationsanalyse der Daten der Pulswellengeschwindigkeit mit den Herz-Kreislauf-Parametern konnten die Ergebnisse aus früheren Studien bestätigt werden: In der niereninsuffizienten Kohorte korrelierte die aortale Pulswellengeschwindigkeit positiv mit dem Alter und dem systolischen Blutdruck, wie auch Covic et al. [14], Guerin et al. [20] und Temmar et al. [47] neben vielen anderen gezeigt haben. In der Gruppe der Nierentransplantierten gab es neben der Korrelation zum systolischen Druck einen signifikanten Zusammenhang zwischen der aPWV und dem diastolischen Druck, dem mittleren arteriellen Druck und der Herzfrequenz. Auch dieses Ergebnis bestätigt eine Vielzahl von Studien [4, 7, 11, 36, 44].

Des Weiteren zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen der Größe der Pulswellengeschwindigkeits-Veränderung und den Blutdruckwerten, und zwar vor allem in der Gruppe der nierentransplantierten Patienten. Das bedeutet, dass die Höhe des Blutdrucks das Ausmaß der Zunahme der arteriellen Steifigkeit bestimmt: Je höher der systolische und diastolische Druck, desto größer die Pulswellengeschwindigkeits-Erhöhung und damit die Verschlechterung des Gefäßzustandes pro Jahr. Somit hat der Blutdruck einen prädiktiven Wert im Hinblick auf die Schnelligkeit der Versteifung der arteriellen Gefäße und damit auch auf die Mortalitätssteigerung.

Warum wir diesen auffälligen Zusammenhang nur bei den Transplantierten und nicht bei den Niereninsuffizienten gefunden haben, mag vielleicht mit der Multimorbidität der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (wie zum Beispiel bei diabetischer Nephropathie) und dem damit verbundenen höheren PWV-Basiswert zusammenhängen, der einen linearen Zusammenhang zwischen Blutdruck und Gefäßsteifigkeit nicht mehr zulässt. Diese Vermutung beruht auf der Annahme, dass die Pulswellengeschwindigkeit nicht linear pro Zeit ansteigt, sondern ab einer gewissen Höhe in eine Plateauphase mündet. Auf die Pathophysiologie der Gefäße übertragen hieße dies also, dass ab einem bestimmten Grad der Gefäßversteifung die PWV kaum mehr zunehmen kann.

Um dieser Überlegung nachzugehen, folgte eine Korrelationsanalyse des Basiswertes der aortalen Pulswellengeschwindigkeit mit der Differenz derselben, also der Veränderung der aPWV innerhalb eines Jahres. Dafür nahmen wir die Gruppeneinteilung nach der Höhe des Ausgangswertes und der Überschreitung des Schwellenwertes von 10 m/s wieder auf: Gruppe 1 beinhaltete die Patienten, deren aPWV bei beiden Messungen unter 10 m/s lag, Gruppe 2 waren diejenigen, die den Schwellenwert überschritten und Gruppe 3 bestand aus denjenigen, deren aPWV sich im pathologischen Bereich über 10 m/s bewegte.

Dabei konnte in der niereninsuffizienten Kohorte in jeder der drei Gruppen eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Basiswert und dem Ausmaß der Pulswellengeschwindigkeits-Veränderung gefunden werden. Dieser Zusammenhang ist so zu interpretieren, dass

die Pulswellengeschwindigkeit sich um so weniger verändert, je höher der Ausgangswert ist, besonders wenn sie sich in pathologischen Bereichen über 10 m/s befindet. Somit ist die Annahme, dass die Pulswellengeschwindigkeits-Erhöhung pro Zeit nicht linear erfolgt, bestätigt. Diese Tatsache könnte Bedeutung haben für die Auswahl von Patienten in weiteren Studien, in denen es darum geht, Zusammenhänge zwischen der Pulswellengeschwindigkeit und anderen Parametern zu prüfen. Aber auch hier bedarf es einer über einen längeren Zeitraum angelegten prospektiven Studie, um die PWV-Erhöhung einzelner Probanden langfristig zu beobachten.

5. Zusammenfassung

In den letzten Jahren hat die nicht invasive Messung der Pulswellengeschwindigkeit an Bedeutung gewonnen, da auf diese Weise mit einer einfachen Methode ein möglicher Endorganschaden des arteriellen Systems diagnostiziert werden kann. Dabei hat sich die aortale Pulswellengeschwindigkeit als Goldstandard zur Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit durchgesetzt. In einer Reihe von Studien wurde ihre Funktion als Risikomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen und als prognostischer Parameter für die Mortalität in verschiedenen Populationen bestätigt. Einen hohen Stellenwert nimmt sie deshalb auch in der Nephrologie ein, da sowohl bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz als auch bei nieren-transplantierten Patienten eine Erhöhung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit in einer Vielzahl von Studien festgestellt wurde.

Im Hinblick auf diese Tatsachen wurde in der vorliegenden Arbeit bei niereninsuffizienten und -transplantierten Patienten eine zweizeitige Pulswellengeschwindigkeits-Messung im Abstand von einem Jahr durchgeführt und parallel dazu die Veränderung der glomerulären Filtrationsrate betrachtet, um einen weiteren Parameter zu finden, der möglicherweise einen prädiktiven Wert für die Veränderung der arteriellen Steifigkeit besitzt. Für die Untersuchung wurde der Complior® SP der Firma Artech Médical (Pantin, Frankreich) verwendet, der mit Hilfe von Drucksensoren die zeitlich versetzt auftretenden Pulswellen an Arteria carotis, Arteria femoralis und Arteria brachialis ermittelt und durch Verarbeitung dieser Daten sowohl die aortale als auch die brachiale Pulswellengeschwindigkeit errechnet. Daneben erfolgte eine konventionelle Blutdruckmessung, alle anderen Patientendaten waren den Akten und Routine-Laborbefunden zu entnehmen. Durch Differenz der jeweiligen Messergebnisse aus den beiden Jahren wurde die aortale Pulswellengeschwindigkeits-Veränderung (Delta aPWV) bestimmt. Der durchschnittliche GFR-Verlust (Delta eGFR) ließ sich durch Anwendung der MDRD-Formel bzw. der Formel nach der Mayoklinik mithilfe der Kreatinin-Werte der letzten drei vergangenen Jahre ermitteln. Es wurden Korrelationsanalysen der Pulswellengeschwindigkeit mit unterschiedlichen Herz-Kreislauf- und Nierenfunktionsparametern durchgeführt.

Dabei konnte die anfängliche Hypothese einer möglichen negativen Korrelation zwischen Delta aPWV und Delta eGFR in keiner der beiden Kohorten bestätigt werden. Auch ergab sich ähnlich wie in vorangegangenen Untersuchungen kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Pulswellengeschwindigkeit und der eGFR. Jedoch zeigte sich in der Kohorte der Nierentransplantierten eine positive Korrelation von aPWV und Albuminurie, ein Zusammenhang, der in dieser Patientengruppe bislang nicht belegt ist und den prädiktiven Wert der Albuminurie hinsichtlich der Gefäßsteifigkeit deutlich macht.

Darüber hinaus fanden sich sowohl in der niereninsuffizienten als auch in der transplantierten Kohorte signifikante Zusammenhänge zwischen der aortalen Pulswellengeschwindigkeit und dem Alter sowie dem systolischen Blutdruck, der prädiktive Wert dieser Parameter ist aus einer Vielzahl von Studien bekannt. Außerdem konnte in der Kohorte der Nierentransplantierten eine Korrelation zwischen Delta aPWV und dem systolischen, diastolischen sowie dem mittleren arteriellen Druck gezeigt werden. Dies bedeutet, dass der Blutdruck einen prognostischen Wert im Hinblick auf die Progression der Gefäßversteifung besitzt.

Bei Differenzierung der beiden Kohorten nach der zusätzlichen Diagnose Diabetes mellitus konnten signifikante Unterschiede innerhalb der Untergruppen festgestellt werden: So zeigte sich bei den Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in der Untergruppe der Diabetiker zum einen eine signifikant höhere aPWV und zum anderen auch eine signifikant schnellere Veränderung der aPWV. Diese Tatsache bedeutet also für Patienten mit diabetischer Nephropathie eine beschleunigte Progression der Gefäßversteifung, die mit einem um ein Vielfaches erhöhten kardiovaskulären Risiko und einer damit verbundenen hohen Mortalität einhergeht. In der Kohorte der Transplantierten dagegen konnte dieser Unterschied zwischen Diabetikern und Patienten ohne Diabetes nicht aufgezeigt werden.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit lässt sich schlussfolgern, dass für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die bekanntlich eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit aufweisen, aber ganz besonders für diejenigen mit zusätzlicher Diabetes-Erkrankung, eine engmaschige Blutdruck- und Blutzucker-Überwachung unabdingbar ist. Außerdem machen unsere Ergebnisse deutlich, dass für diese Hochrisikopatienten eine gut eingestellte antidiabetische sowie antihypertensive Therapie äußerst wichtig ist, die bestenfalls einen ACE-Hemmer beinhaltet, da dieser laut mehrerer Studien die Pulswellengeschwindigkeit senken kann und damit Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nimmt. Zuletzt sollte auch nochmals die Bedeutung der Pulswellengeschwindigkeits-Messung als Risikomarker erwähnt werden, die gerade bei oben angesprochener Patientengruppe im Rahmen von Routine-Untersuchungen mindestens einmal jährlich Anwendung finden sollte, um den individuellen Verlauf der Erkrankung einzuschätzen.

6. Literaturverzeichnis

1. Amar J., Ruidavets J.B., Chamontin B., Drouet L., Ferrières J.: **Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study.** *J Hypertens.* 19 (2001): 381-387
2. Aoun S., Blacher J., Safar M.E., Mourad J.J.: **Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness.** *J Hum Hypertens.* 15 (2001): 693-700
3. Bahous S.A., Blacher J., Safar M.E.: **Aortic stiffness, kidney disease, and renal transplantation.** *Curr Hypertens Rep.* 11 (2009): 98-103
4. Bahous S.A., Stephan A., Barakat W., Blacher J., Asmar R., Safar M.E.: **Aortic pulse wave velocity in renal transplant patients.** *Kidney Int.* 66 (2004): 1486-1492
5. Bahous S.A., Stephan A., Blacher J., Safar M.E.: **Aortic stiffness, living donors, and renal transplantation.** *Hypertension* 47 (2006): 216-221
6. Barenbrock M., Kosch M., Jöster E., Kisters K., Rahn K.H., Hausberg M.: **Reduced arterial distensibility is a predictor of cardiovascular disease in patients after renal transplantation.** *J Hypertens.* 20 (2002): 79-84
7. Baumann M., Pan C.R., Roos M., von Eynatten M., Sollinger D., Lutz J., Heemann U.: **Pulsatile stress correlates with (micro-)albuminuria in renal transplant recipients.** *Transpl Int.* 23 (2009): 292-298
8. Benetos A., Waeber B., Izzo J., Mitchell G., Resnick L., Asmar R., Safar M.: **Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications.** *Am J Hypertens.* 15 (2002): 1101-1108
9. Blacher J., Guerin A.P., Pannier B., Marchais S.J., Safar M.E., London G.M.: **Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease.** *Circulation* 99 (1999): 2434-2439
10. Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R., Gautier I., Benetos A., Lacolley P., Laurent S.: **Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study.** *Hypertension* 39 (2002): 10-15
11. Briese S., Claus M., Querfeld U.: **Arterial stiffness in children after renal transplantation.** *Pediatr Nephrol.* 23 (2008): 2241-2245
12. Briet M., Bozec E., Laurent S., Fassot C., London G.M., Jacquot C., Froissart M., Houillier P., Boutouyrie P.: **Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease.** *Kidney Int.* 69 (2006): 350-357
13. Covic A., Goldsmith D.J., Gusbeth-Tatomir P., Buhaescu I., Covic M.: **Successful renal transplantation decreases aortic stiffness and increases vascular reactivity in dialysis patients.** *Transplantation* 76 (2003): 1573-1577
14. Covic A., Haydar A.A., Bhamra-Ariza P., Gusbeth-Tatomir P., Goldsmith D.J.: **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 (2005): 388-396

15. Cruickshank K., Riste L., Anderson S.G., Wright J.S., Dunn G., Gosling R.G.: **Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function?** *Circulation* 106 (2002): 2085-2090
16. Delahousse M., Chaignon M., Mesnard L., Boutouyrie P., Safar M.E., Leuret T., Pastural-Thaumat M., Tricot L., Kolko-Labadens A., Karras A., Haymann J.P.: **Aortic stiffness of kidney transplant recipients correlates with donor age.** *J Am Soc Nephrol.* 19 (2008): 798-805
17. DeLoach S.S., Townsend R.R.: **Vascular Stiffness: Its Measurement and Significance for Epidemiologic and Outcome Studies.** *Clin J Am Soc Nephrol.* 3 (2008): 184-192
18. Drechsler C., Krane V., Ritz E., März W., Wanner C.: **Glycemic control and cardiovascular events in diabetic hemodialysis patients.** *Circulation* 15 (2009): 2421-2428
19. Guerin A.P., Blacher J., Pannier B., Marchais S.J., Safar M.E., London G.M.: **Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure.** *Circulation* 20 (2001): 987-992
20. Guérin A.P., Pannier B., Métivier F., Marchais S.J., London G.M.: **Assessment and significance of arterial stiffness in patients with chronic kidney disease.** *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 17 (2008): 635-641
21. Hermans M.M., Henry R., Dekker J.M., Kooman J.P., Kostense P.J., Nijpels G., Heine R.J., Stehouwer C.D.: **Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study.** *J Am Soc Nephrol.* 18 (2007): 1942-1952
22. Kawamoto R., Kohara K., Tabara Y., Miki T., Ohtsuka N., Kusunoki T., Yorimitsu N.: **An association between decreased estimated glomerular filtration rate and arterial stiffness.** *Intern Med.* 47 (2008): 593-598
23. Khoshdel A.R., Carney S.L.: **Arterial stiffness in kidney transplant recipients: an overview of methodology and applications.** *Urol J.* 5 (2008): 3-14
24. Kimoto E., Shoji T., Shinohara K., Hatsuda S., Mori K., Fukumoto S., Koyama H., Emoto M., Okuno Y., Nishizawa Y.: **Regional arterial stiffness in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease.** *J Am Soc Nephrol.* 17 (2006): 2245-2252
25. Kohara K., Tabara Y., Tachibana R., Nakura J., Miki T.: **Microalbuminuria and arterial stiffness in a general population: the Shimanami Health Promoting Program (J-SHIPP) study.** *Hypertens Res.* 27 (2004): 471-477
26. Krane V., Winkler K., Drechsler C., Lilienthal J., März W., Wanner C.; **German Diabetes and Dialysis Study Investigators: Effect of atorvastatin on inflammation and outcome in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis.** *Kidney Int.* 74 (2008): 1461-1467
27. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., Gautier I., Laloux B., Guize L., Ducimetiere P., Benetos A.: **Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients.** *Hypertens.* 37 (2001): 1236-1241

28. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., Boutouyrie P., Giannattasio C., Hayoz D., Pannier B., Vlachopoulos C., Wilkinson I., Struijker-Boudier H.; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries: **Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications.** *Eur Heart J.* 27 (2006): 2588-2605
29. Laurent S., Katsahian S., Fassot C., Tropeano A.I., Gautier I., Laloux B., Boutouyrie P.: **Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension.** *Stroke* 34 (2003): 1203-1206
30. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., Greene T., Rogers N., Roth D.: **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 (1999): 461-470
31. Matsuda N., Takei T., Fujii A., Ogawa T., Nitta K.: **Arterial stiffness in patients with non-diabetic chronic kidney disease (CKD).** *J Atheroscler Thromb.* 16 (2009): 57-62
32. Matsumae T., Ueda K., Abe Y., Nishimura S., Murakami G., Saito T.: **What factors accelerate aortic stiffening in hemodialysis patients? An observational study.** *Hypertens Res.* (2010): 243-249
33. Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A., van Popele N.M., Bos M.L., Schalekamp M.A., Asmar R., Reneman R.S., Hoeks A.P., Breteler M.M., Witteman J.C.: **Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study.** *Circulation* 113 (2006): 657-663
34. Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S., Larson M.G., Pencina M.J., Hamburg N.M., Vita J.A., Levy D., Benjamin E.J.: **Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham heart study.** *Circulation* 121 (2010): 505-11
35. Mulè G., Cottone S., Vadalà A., Volpe V., Mezzatesta G., Mongiovì R., Piazza G., Nardi E., Andronico G., Cerasola G.: **Relationship between albumin excretion rate and aortic stiffness in untreated essential hypertensive patients.** *J Intern Med.* 256 (2004): 22-29
36. Opazo Saez A., Kos M., Witzke O., Kribben A., Nürnberger J.: **Effect of new-onset diabetes mellitus on arterial stiffness in renal transplantation.** *Transpl Int.* 21 (2008): 930-935
37. Pan C.R., Roos M., Schmaderer C., Lutz J., Wang J.G., Heemann U., Baumann M.: **Interrelationship between aortic stiffness and proteinuria in chronic kidney disease.** *J Hum Hypertens.* (2010)
38. Pannier B., Guérin A.P., Marchais S.J., Safar M.E., London G.M.: **Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients.** *Hypertension* 45 (2005): 592-596
39. Posadzy-Malaczyńska A., Kosch M., Hausberg M., Rahn K.H., Stanisic G., Malaczynski P., Gluszek J., Tykarski A.: **Arterial distensibility, intima media thickness and pulse wave velocity after renal transplantation and in dialysis normotensive patients.** *Int Angiol.* 24 (2005): 89-94
40. Rule A.D., Larson T.S., Bergstralh E.J., Slezak J.M., Jacobsen S.J., Cosio F.G.: **Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease.** *Ann Intern Med.* 141 (2004): 929-937

41. Safar M.E., London G.M., Plante G.E.: **Arterial stiffness and kidney function.** *Hypertension* 43 (2004): 163-168
42. Shoji T., Emoto M., Shinohara K., Kakiya R., Tsujimoto Y., Kishimoto H., Ishimura E., Tabata T., Nishizawa Y.: **Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease.** *J Am Soc Nephrol.* 12 (2001): 2117-2124
43. Smith A., Karalliedde J., De Angelis L., Goldsmith D., Viberti G.: **Aortic pulse wave velocity and albuminuria in patients with type 2 diabetes.** *J Am Soc Nephrol.* 16 (2005): 1069-1075
44. Stróżecki P., Adamowicz A., Kozłowski M., Włodarczyk Z., Manitius J.: **Long graft cold ischemia time is associated with increased arterial stiffness in renal transplant recipients.** *Transplant Proc.* 41 (2009): 3580-3584
45. Sutton-Tyrrell K., Najjar S.S., Boudreau R.M., Venkitachalam L., Kupelian V., Simonsick E.M., Havlik R., Lakatta E.G., Spurgeon H., Kritchevsky S., Pahor M., Bauer D., Newman A.: **Health ABC Study: Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults.** *Circulation* 28 (2005): 3384-90
46. Tanaka H., Munakata M., Kawano Y., Ohishi M., Shoji T., Sugawara J., Tomiyama H., Yamashina A., Yasuda H., Sawayama T., Ozawa T.: **Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as measures of arterial stiffness.** *J Hypertens.* 27 (2009): 2022-2027
47. Temmar M., Liabeuf S., Renard C., Czernichow S., Esper N.E., Shahapuni I., Presne C., Makdassi R., Andrejak M., Tribouilloy C., Galan P., Safar M.E., Choukroun G., Massy Z.: **Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease.** *J Hypertens.* 28 (2010): 163-169
48. Townsend R.R., Wimmer N.J., Chirinos J.A., Parsa A., Weir M., Perumal K., Lash J.P., Chen J., Steigerwalt S.P., Flack J., Go A.S., Rafey M., Rahman M., Sheridan A., Gadegbeku C.A., Robinson N.A., Joffe M.: **Aortic PWV in Chronic Kidney Disease: A CRIC Ancillary Study.** *Am J Hypertens.* (2010): 282-289
49. Van Bortel L.M., Duprez D., Starmans-Kool M.J., Safar M.E., Giannattasio C., Cockcroft J., Kaiser D.R., Thuillez C.: **Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures.** *Am J Hypertens.* 15 (2002): 445-452
50. Vanholder R., Massy Z., Argiles A., Spasovski G., Verbeke F., Lameire N.; European Uremic Toxin Work Group: **Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality.** *Nephrol Dial Transplant.* 20 (2005): 1048-1056
51. Verbeke F., Van Biesen W., Peeters P., Van Bortel L.M., Vanholder R.C.: **Arterial stiffness and wave reflections in renal transplant recipients.** *Nephrol Dial Transplant.* 22 (2007): 3021-3027
52. Wang M.C., Tsai W.C., Chen J.Y., Huang J.J.: **Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease.** *Am J Kidney Dis.* 45 (2005): 494-501

53. Weber T., Eber B., Zweiker R., Horn S., Sock S., Grüner P., Pichler M., Mayer G., Eisserer G., Magometchnigg D., Illyés M.: **Pulse wave velocity, central blood pressure, and augmentation index – „novel“ parameters for assessment of end organ damage of the arterial system in hypertension. Pathophysiology, methods, prognostic implications, recommendations.** *J Hyperton.* 12 (2008): 7-13
54. Willum-Hansen T., Staessen J.A., Torp-Pedersen C., Rasmussen S., Thijs L., Ibsen H., Jeppesen J.: **Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population.** *Circulation* 113 (2006): 664-70
55. Zoungas S., Kerr P.G., Chadban S., Muske C., Ristevski S., Atkins R.C., McNeil J.J., McGrath B.P.: **Arterial function after successful renal transplantation.** *Kidney Int.* 65 (2004): 1882-1889

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

aPWV	aortale Pulswellengeschwindigkeit
BMI	Body mass index
bPWV	brachiale Pulswellengeschwindigkeit
CKD	chronic kidney disease
CRIC	chronic renal insufficiency cohort
DBP	diastolischer Blutdruck
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
HDL	high density Lipoprotein
HEALTH ABC	Dynamics of health, aging and body composition
LDL	low density Lipoprotein
LSD	Fisher's least significant difference
MAP	mittlerer arterieller Druck
MDRD	Modification of diet in renal disease
IQR	Interquartilabstand
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SBP	systolischer Blutdruck

7.2 Lebenslauf

Persönliche Daten

Katharina Margarete Klofat

geboren am 06.06.1982
in Haan (Nordrhein-Westfalen)

Schulische Ausbildung

1988 -1992 Grundschule Vagen (Landkreis Rosenheim)

1992 - 2001 Ignaz-Günther-Gymnasium Rosenheim

06/2001 Allgemeine Hochschulreife

Hochschulstudium

2001 - 2003 **Medizinstudium –Vorklinischer Abschnitt**
Ludwig-Maximilians-Universität München

09/2003 Ärztliche Vorprüfung

2003 - 2008 **Medizinstudium – Klinischer Abschnitt**
Technische Universität München, Klinikum Rechts der Isar

09/06 - 02/07 Studium an der „Universidad de Zaragoza“ im Rahmen des
ERASMUS-Austauschprogramms

02/07 - 01/08 Praktisches Jahr:
· Gynäkologie und Geburtshilfe: Rotkreuzklinikum München
· Innere Medizin: Spital Rheinfelden, Schweiz
· Chirurgie: Rotkreuzklinikum München

05/2008 Ärztliche Prüfung

09/2008 Approbation

Promotion

08/2008 – 06/2010 Dissertationsthema:
„Messung und Analyse der Pulswellengeschwindigkeit bei chronisch
niereninsuffizienten und nierentransplantierten Patienten“

Betreuer:
PhD Dr. med. Marcus Baumann, Leitung des Nephrologischen
Forschungslabors

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

Ab 10/2010 Assistenzärztin für Neurologie in der Neurologischen Klinik Bad Aibling

7.3 Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Uwe Heemann für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas danken.

Darüber hinaus gilt mein ganz besonderer Dank meinem Betreuer Herrn PhD Dr. med. Marcus Baumann für die fortwährende intensive Unterstützung und Begleitung. Er gab mir immer wieder wertvolle Anregungen sowohl für die praktische als auch die theoretische Durchführung der Arbeit und hatte jederzeit ein offenes Ohr für Fragen und Probleme. Er bemühte sich um einen raschen Fortgang der Dissertation und stand mir motivierend zur Seite.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Kollegen Jens, Albert, Karin und Kensei bedanken, mit denen ich im Team die Patientenmessungen und die Datensammlung bewerkstelligte. Unsere Zusammenarbeit war für die Durchführung der Studie entscheidend.

Weiterhin danke ich allen Ärzten und Mitarbeitern sowohl der nephrologischen Ambulanz als auch der Transplantationsambulanz der Nephrologischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar, die mich bei der Rekrutierung der Patienten und der Datenerhebung sehr freundlich unterstützten.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. Burkhardt, der es uns ermöglichte, in seiner Praxis in Weißenburg weitere Patienten in die Studie einzuschließen.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen Patienten für die bereitwillige Teilnahme an der Studie bedanken.

Schließlich möchte ich dankend meine Eltern erwähnen, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und mich fortwährend in meinen Plänen unterstützten. Außerdem danke ich ganz besonders meinem Mann Florian, der mir jederzeit beratend und motivierend zur Seite stand und allen, die sich um die liebevolle Betreuung meines Sohnes bemühten, damit ich meine Dissertation durchführen und zu Ende bringen konnte.