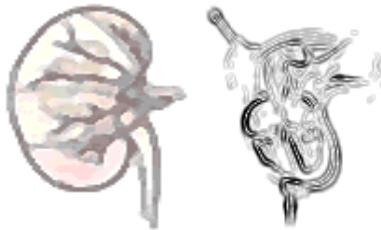


Aus der Medizinischen Klinik I und Poliklinik Klinikum  
Großhadern  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. G. Steinbeck

## **Diagnostik der koronaren Herzerkrankung in der Nierenersatztherapie**

Untersuchungen in einer Dialyseeinheit, bei Patienten vor  
Nierentransplantation und bei Lebendnierenspendern



Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von  
Alexandra Christina Weig  
aus  
Weiden i.d. Opf.

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. W. Samtleben
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Hans-Joachim Anders
Mitbetreuung durch promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. G.F. Hillebrand
Dekan: FACR, FRCR	Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reiser,
Tag der mündlichen Prüfung:	12.11.2009

In inniger Liebe und tiefster Dankbarkeit meinen Eltern

## **Danksagungen**

Herrn Prof. Dr. med. W. Samtleben als meinem Doktorvater danke ich besonders für die Stellung der Arbeit und seine stets freundliche und hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der Dissertation.

Herrn Dr. med. G.F. Hillebrand als meinem Betreuer bin ich zu großem Dank verpflichtet. Er hat mich in jeder Phase der Arbeit durch kritische Reflexion und neue Anregungen unterstützt und begleitet. Ohne ihn wäre die Dissertation nicht möglich gewesen.

Besonderer Dank gebührt Herrn PD Dr. med. A. Knez für die freundliche Hilfestellung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn K.H. Fuchs, Frau H. Barth und den Mitarbeitern im Kuratorium für Hämodialyse und Nierentransplantation e.V. gebührt mein Dank für die freundliche Aufnahme und Hilfestellung bei der Patientenaktenrecherche.

Frau U. Kettler und Frau W. Grage, den Administratorinnen der „Wartelistenpflege“ in der Abteilung für Transplantationschirurgie verdanke ich die unkomplizierte Unterstützung und Geduld bei der Sammlung der Patientendaten.

Von ganzem Herzen möchte ich meinem Lebensgefährten T. Rullmann-Stekl danken. Mit viel Liebe und Geduld hat er mich stets dabei unterstützt meine Ziele zu verfolgen. Seine computertechnischen Tipps erlaubten mir ein zügiges und unkompliziertes Arbeiten an der Dissertation.

Schließlich möchte ich meinen Eltern für die Unterstützung, Geduld und Liebe ganz herzlich danken. Ohne sie wäre ein reibungsloses Medizinstudium nicht möglich gewesen.

<b><u>Inhaltsverzeichnis</u></b>	Seite
<b>1. Einleitung</b>	1
1.1. Die koronare Herzerkrankung	2
1.1.1. Definition, Ätiologie, Pathogenese	2
1.1.2. Die Atherogenese	3
1.1.3. Klinisches Bild der KHK	5
1.2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren in der Nierenersatztherapie	5
1.3. Dialyse	6
1.3.1. Haupttodesursache	7
1.3.2. Hypertonie	10
1.3.3. Diabetes mellitus	13
1.3.4. Hyperlipidämie	15
1.3.5. Kalzium-Phosphat-Haushalt	17
1.3.6. C-reaktives Protein	18
1.3.7. Oxidativer Stress	20
1.4. Transplantation	20
1.4.1. Haupttodesursache	21
1.4.2. Hypertonie	24
1.4.3. Posttransplantationsdiabetes (PTD)	24
1.4.4. Hyperlipidämie	26
1.4.5. Kalzium-Phosphat-Haushalt	29
1.4.6. C-reaktives Protein	30
<b>2. Fragestellung</b>	31
<b>3. Patienten &amp; Methoden</b>	33
3.1. Patienten	33
3.1.1. Dialysepatienten KfH Neuried	34

3.1.2. Patienten vor Nierentransplantation	34
3.1.3. Patienten vor Lebendnierenspende	34
3.2. Methoden	34
3.2.1. EKG	35
3.2.2. Echokardiographie	36
3.2.3. Ergometrie	37
3.2.4. Herzcomputertomographie/ Koronarkalkscreening	38
3.2.5. Myokardszintigraphie (Ergometrisch/ Dipyramidol)	40
3.2.6. Koronarangiographie	41
3.3. Statistische Methoden	43
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>44</b>
4.1. Gruppe A: Dialysepatienten KfH Neuried	44
4.1.1. EKG	45
4.1.2. Echokardiographie	46
4.1.3. Ergometrie	47
4.1.4. Herzcomputertomographie/ Koronarkalkscreening	47
4.1.5. Myokardszintigraphie	48
4.1.6. Koronarangiographie	49
4.2. Gruppe B: Patienten vor Nierentransplantation	50
4.2.1. EKG	51
4.2.2. Echokardiographie	52
4.2.3. Ergometrie	52
4.2.4. Herzcomputertomographie/	

Koronarkalkscreening	53
4.2.5. Myokardszintigraphie	54
4.2.6. Koronarangiographie	55
4.3. Gruppe C: Lebendnierenspender	<b>55</b>
4.3.1. EKG	56
4.3.2. Echokardiographie	57
4.3.3. Ergometrie	58
4.3.4. Herzcomputertomographie/ Koronarkalkscreening	58
4.3.5. Myokardszintigraphie	59
4.3.6. Koronarangiographie	60
4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse	60
<b>5. Diskussion</b>	<b>65</b>
5.1. Diagnostik der KHK bei Dialysepatienten im allgemeinen (Gruppe A) und bei Dialysepatienten, die zur Transplantation gelistet sind (Gruppe B)	67
5.2. Lebendnierenspender vor Organentnahme (Gruppe C)	74
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>78</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>82</b>
<b>8. Anhang</b>	<b>99</b>
NYHA-Klassifikation	
CCS-Klassifikation	
Prättestwahrscheinlichkeit der KHK	
Lebenslauf	

## Verzeichnis wichtiger verwendeter Abkürzungen

ACS	Acute Coronary Syndrome
CNI	Calcineurininhibitoren
CRP	C- reaktives Protein
HD	Hämodialyse
HDL	high density lipoprotein
HPT	Hyperparathyreoidismus
KHK	Koronare Herzerkrankung
LCAT	Lecithinacyltransferase
LDL	low density lipoprotein
MDA	Malondialdehyd
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Erhebungsinfarkt
PTD	Posttransplantationsdiabetes
PTH	Parathormon
ST	ST-Strecke im EKG
STEMI	ST-Strecken-Erhebungsinfarkt
VLDL	very low density lipoprotein
WHO	World Health Organisation

### Akronyme von Tabelle 7:

4D	Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie
WOSCPOS	The West of Scotland Coronary Prevention Study
AFCAPS	Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study
CARE	The Cholesterol and Recurrent Events Study
HPS	Heart Prospective Study
PROSPER	The Prospective Study of Pravastin in the Elderly at Risk
ASCOT	The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
ALERT	Assessment of Lescol in Renal Transplantation
LIPID	The Long-Term Intervention with Pravastin in Ischaemic Disease
LIPS	Lescol Intervention Prevention Study
ALLHAT	The Antihypertensiv and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart-Attack Trial

## 1. Einleitung

Mit der Framinghamstudie begann 1948 die systematische Untersuchung einer definierten Population bezüglich Ursachen und Risiken der Koronaren Herzerkrankung und Atherosklerose (113). Nach dieser großen epidemiologischen Untersuchung über zwei Generationen konnte man die Risikofaktoren, die eine koronare Herzerkrankung begünstigen oder sogar auslösen, endlich beim Namen nennen. Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Nikotin sind nur einige der in der heutigen Medizin wohlbekannten klassischen traditionellen Risikofaktoren und tragen hauptsächlich dazu bei, dass die KHK in den Industrieländern die führende Todesursache bleibt (55). Aber nicht nur ein großer Teil der Allgemeinbevölkerung leidet unter dieser Erkrankung, sondern besonders ein kleiner Teil der Bevölkerung, bei dem eine chronische Nierenerkrankung vorliegt und somit dialysepflichtig ist. Nicht nur nach einer erfolgreichen Transplantation spielen die kardiovaskulären Risikofaktoren eine Rolle, da Herz-Kreislaufkrankungen weiterhin die häufigste Todesursache bei diesem Patientenkollektiv repräsentieren.

Im Fokus dieser retrospektiven Untersuchung standen drei Gruppen, die hinsichtlich ihres kardialen Risikos analysiert wurden:

1. Dauerdialysepatienten im Allgemeinen
2. Dialysepatienten vor einer geplanten Nierentransplantation und
3. Gesunde, die für einen erkrankten Verwandten eine Niere spenden wollten.

## **1.1. Die Koronare Herzerkrankung (KHK)**

### **1.1.1. Definition, Ätiologie, Pathogenese**

Unter einer hämodynamisch relevanten KHK versteht man arteriosklerotisch bedingte Stenosierungen (>50% Lumeneinengung) der Koronararterien, die jahrelang klinisch asymptomatisch bleiben können und sich als Erstsymptom mit einem Herzinfarkt manifestieren können. Die Weltgesundheitsorganisation definiert die KHK als eine variable Kombination von Intimaveränderungen, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut, Blutbestandteilen und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Media der Arterien.

Wesentlich für die Entstehung der KHK, der Atherosklerose mit Plaquebildung in den Koronargefäßen ist deren Ruptur mit nachfolgender Thrombenbildung. Die Thromben werden organisiert und es folgt ein episodisches Wachstum zuerst nach außen ohne Lumeneinengung und dann in das Gefäß hinein. Infolge dieses Prozesses kommt es nach und nach zu einer

Gefäßeinengung und konsekutiv zur Einschränkung des Blutflusses und zu einer Myokardischämie (25).

Aufgrund dieser Mechanismen kommt es zu einem „Remodelling“, sog. kardiomyopathischen Umbauvorgänge, die sich vor allem am überlasteten noch ausreichend gut perfundiertem Herzmuskel beobachten lassen („Glagov-Phänomen“). Diese Remodelling-Vorgänge am Myokard zeigen sich bei dilatativer Kardiomyopathie und im Endstadium einer hypertensiven Herzerkrankung.

### **1.1.2. Die Atherogenese**

Die Atherogenese läuft in folgender Reihenfolge ab (91, 16, 32):

„initial injury“

fatty streaks“

stabile Plaque

instabile Plaque

Plaqueruptur mit Embolisation des Gefäßes

Die KHK wird von vielen Risikofaktoren provoziert, die in drei Gruppen eingeteilt werden (92):

▪ **Nicht-modifizierbare Risikofaktoren:**

Höheres Lebensalter  
Männliches Geschlecht  
Familiäre Disposition  
Erbkrankheiten

▪ **Modifizierbare Risikofaktoren:**

Hyperlipidämie  
Diabetes mellitus  
Hypertonie  
Nikotinabusus

▪ **Potenzielle Risikofaktoren:**

Adipositas  
Inaktivität  
Postmenopausaler Östrogenmangel  
„Kohlenhydratmast“  
Homocystein  
Lipoprotein(a)  
Transfettsäuren  
C-reaktives Protein

### **1.1.3. Klinisches Bild der KHK**

In klassischer Weise wird das Krankheitsbild vor allem nach körperlicher Belastung beschrieben. Klinisch zeigt sich zum einen die Herzinsuffizienz, zum anderen die Angina pectoris.

Angina pectoris und Myokardinfarkt lassen sich aus klinischen und prognostischen Gründen einteilen. Bei Angina pectoris unterscheidet man eine stabile (Dauer 3-5min nach Belastungsende, prompte Reaktion auf Nitrate) und instabile Form, wobei die instabile Angina pectoris, der nicht ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und der ST-Hebungsinfarkt (STEMI) zu dem akuten Koronarsyndrom (ACS) zählen.

## **1.2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren in der Nierenersatztherapie**

Kardiovaskuläre Erkrankungen, allen voran die Koronare Herzerkrankung, stellen die führende Todesursache bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz dar (111).

Vor dem Hintergrund der gesteigerten kardiovaskulären Sterblichkeit bei dieser Hochrisikogruppe ist die Diagnostik der KHK weit in den Vordergrund gerückt und die Evaluierung der Gesamtheit der klassischen, wie nicht-klassischen Risikofaktoren unerlässlich (113). Beim Dialysepatienten akzeleriert die Entwicklung der KHK, aufgrund des Vorhandenseins von Risikofaktoren, die mit der Urämie assoziiert sind.

### **1.3. Dialyse**

Die chronisch intermittierende Hämodialysebehandlung wurde 1960 von Scribner als lebenserhaltende Maßnahme bei chronischer Niereninsuffizienz eingeführt. Mit der Erkenntnis, dass nicht nur ein akutes Nierenversagen zu behandeln ist, sondern auch ein chronisches Nierenversagen, etablierte sich die Dialysebehandlung immer mehr in der Inneren Medizin. Die Zahl der Dialysepatienten hat in dieser Zeit grundlegende Änderungen erfahren. Das damalige Langzeitüberleben eines chronischen Dialysepatienten betrug nur fünf Monate. Mit der Schaffung eines neuen „Krankengutes“, der chronischen Dialysepatienten wurden damit auch künftige Transplantationskandidaten geschaffen. Somit nahm die Nierenersatztherapie (Hämodialyse und Nierentransplantation) einen steilen Aufschwung. Allein in Deutschland betrug 2007 die Zahl der Dialysepatienten 66.508. Die Zahl der Transplantierten ca. 25.000 (111). Bereits 1974 kamen Lindner und Kollegen zu der ernüchternden Einsicht, dass Dialysepatienten durch eine exzessiv hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität gefährdet sind (61). Dieses kardiovaskuläre Risiko nahm durch die fortfallende Alterslimitierung der Dialysebehandlung in den letzten Jahrzehnten noch zu.

### **1.3.1. Haupttodesursache**

Die Haupttodesursache von Dialysepatienten stellen kardiovaskuläre Ereignisse dar. An den Folgen einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben ist bei Dialysepatienten um ein Vielfaches höher als das der Allgemeinbevölkerung. Raine et al. bezifferten das Risiko eines Dialysepatienten an einem kardiovaskulärem Ereignis zu versterben um 15-20fach höher als in der Normalbevölkerung (88). Pastan und Bailey berechneten, dass die Lebenserwartung bei einem gesunden 40jährigen noch 45 Jahre beträgt, während sie bei einem 40 jährigem Dialysepatient nur noch 8 Jahre beträgt (82). Dies ist nicht nur auf die klassischen Risikofaktoren, wie sie auch in der Allgemeinbevölkerung bekannt sind, wie arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Nikotinabusus zurückzuführen, zusätzlich ist die Niereninsuffizienz an sich ein eigener Risikofaktor wie in der HOPE-Studie von Mann et al. dargelegt wurde (65). Hier sind Urämietoxine, renale Anämie, Malnutrition, Inflammation und vor allem der Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel zu nennen, die im Rahmen der Niereninsuffizienz die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ausmachen, wie in Tabelle 1 nochmals übersichtlich dargestellt.

So sterben 50-60% der Dialysepatienten an Herzerkrankungen.

43,9% der Dialysepatienten versterben an kardiovaskulären Ursachen, die sich wie folgt aufteilen (110):

- „Cardiac Arrest“: 21,9%
- Akuter Myocardinfarkt: 8,4%
- Kardiale Arrhythmien: 4,7%
- Zerebrovaskuläre Erkrankungen: 4,7%
- Kardiomyopathie: 3,6%
- Herzklappenerkrankungen: 0,6%

Tabelle 1: Untergliederung der Risikofaktoren (65):

<b>Klassische Risikofaktoren</b>	<b>Nicht-klassische Risikofaktoren</b>
Hypertonus	Niereninsuffizienz
Hyperlipidämie	Urämietoxine
Diabetes mellitus	Renale Anämie
Nikotinabusus	Proteinurie
	Inflammation
	Kalzium-Phosphat
	Malnutrition

Lindner vermutete als Ursache der erhöhten kardiovaskulären Mortalität vor allem eine vermehrte und akzelerierende Atherosklerose (61). Inwieweit die Atherosklerose und die Urämie eines Dialysepatienten einen Zusammenhang aufweisen, bestätigten Buzello et al. in einem Tierexperiment mit der Apolipoprotein-E-Knockoutmaus. In diesem Experiment konnte gezeigt werden, dass die Urämie zwar keine Entstehung neuer

Plaques förderte, sondern nur die Entwicklung schon vorhandener Plaques. (20,18) Es konnte auch nachgewiesen werden, dass – unabhängig von klassischen Risikofaktoren - die Progression der Atherosklerose schon in einem frühen Stadium der Nierenfunktionseinschränkung beginnt. Neben Entstehung, Anzahl und Wachstumsgeschwindigkeit der Plaques ist selbst die Morphologie der Ablagerungen bei urämischen Patienten anders geartet als bei Nierengesunden. Bei urämischen Patienten findet man eine deutliche Zunahme schwerst kalzifizierender Plaques in den Koronarien mit einer deutlichen Zunahme der Mediadicke ohne wesentliche Lumenverringerng, d.h. die konzentrische Stenosierung scheint nicht von der Urämie und ihren Folgen herzurühren, sondern ist dann doch eher auf die klassischen Risikofaktoren zurückzuführen (98). Die vitale Gefährdung der Patienten geht aber auch nicht von langsam stenosierenden koronaren Plaques aus, sondern von nichtstenosierenden, aber rupturgefährdeten Ablagerungen. Der nierenkranke Patient weist im Gegensatz zum Nierengesunden eine erhöhte Sympathikusaktivität auf, die vor allem während der Hämodialyse signifikant erhöht ist. Zusammen mit Katecholaminausschüttung, Vasokonstriktion und Hypertonie kommt es zu einem überhöhten Wandstress, besonders am Übergang kalzifizierter Plaques zu nichtkalzifiziertem Endothel. Durch diesen erhöhten

Wandstress rupturieren besonders die urämiebedingten Plaques (27,63). Nicht nur das Vorliegen koronarer Plaques, die rupturieren könnten, stellt eine vitale Bedrohung für den Dialysepatienten dar, auch die verringerte kardiale Ischämietoleranz spielt eine wesentliche Rolle, besonders bei Patienten, die schon einmal ein koronares Ereignis, wie z.B. einen Myokardinfarkt erlitten haben. Die Prognose ist allgemein ungünstig, nicht nur bei schon dialysierenden Patienten, sondern auch von Nierenkranken im prädialytischen Stadium (50,47).

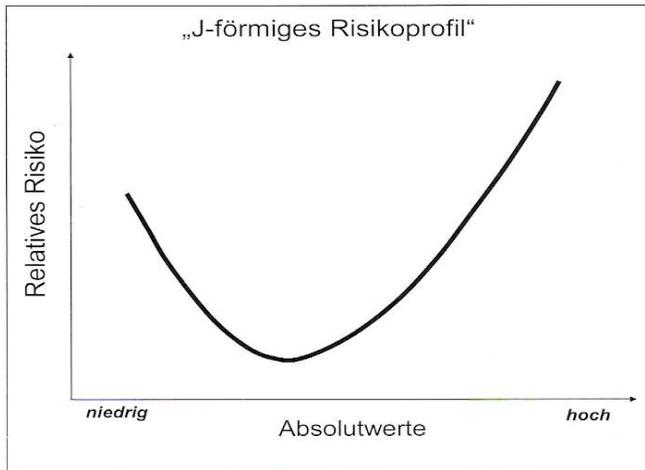
Die Urämie ruft eine gestörte Ischämietoleranz hervor, die durch ein Missverhältnis zwischen Kapillarlänge und Myozytenhypertrophie entsteht (5,6,,87,93). Das Wachstum der Kapillaren kann mit der Hypertrophie der Kardiomyozyten nicht mehr mithalten, so dass sich die Diffusionsstrecke für Sauerstoff verlängert (3). Dazu kommt, dass die Wände der Arterien, die das Myokard versorgen, bei Urämie verdickt sind und auch die Fähigkeit zum Remodelling im urämischen Zustand deutlich eingeschränkt ist (4).

### **1.3.2. Hypertonie**

60-70% aller Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sind hypertensiv, was in erster Linie durch ein erhöhtes extrazelluläres Flüssigkeitsvolumen erklärt wird. Häufig ist auch bei Nierenerkrankten die essentielle Hypertonie, die

bei ca. 30 % aller dialysepflichtigen Patienten Auslöser für die Nierenerkrankung im Rahmen einer hypertensiven Glomerulosklerose ist (24). Die allgemeine Annahme, dass mit Zunahme des Blutdruckes auch das Risiko steigt, an einer KHK zu erkranken, konnte bei Dialysepatienten nicht ganz bestätigt werden. Der Zusammenhang zwischen kardiovaskulärer Mortalität und arteriellem Blutdruck erfolgt in diesem Fall einem so genannten „J-förmigem Risikoprofil“. Mailloux und Levey zeigten in verschiedenen Untersuchungen, dass mit abnehmendem systolischen Blutdruck unter einen bestimmten Schwellenwert das Mortalitätsrisiko wieder ansteigt. Dieses nimmt jedoch auch wieder zu, wenn der Blutdruck über diesem Schwellenwert ist. Somit bezeichnet der Tiefpunkt dieser graphischen Kurve den Blutdruckwert, der mit der höchsten Lebenserwartung einhergeht. Nach diesen Untersuchungen lag der berechnete optimale systolische Blutdruck bei 150 mm Hg und somit deutlich über den Blutdruckwerten, die für einen Gesunden proklamiert werden (64).

Abbildung 1: J-förmiges Risikoprofil (64): Zusammenhang zwischen kardiovaskulärer Mortalität und arteriellem Blutdruckverhalten



Die Therapie der arteriellen Hypertonie bei Dialysepatienten gestaltet sich ähnlich wie bei Nichtdialysepatienten. Bevor man jedoch bei Dialysepatienten die medikamentöse Behandlung anstrebt, sollte man einige grundsätzliche Überlegungen anstellen, wie z.B. die optimale Einstellung des Trockengewichtes, die Kochsalzrestriktion in der Ernährung und natürlich die Höhe der Dialyseenatriumkonzentration. Prinzipiell sind alle Antihypertensiva für Dialysepatienten geeignet. Von den Diuretika kommen nur Schleifendiuretika in hoher Dosierung (bis 500mg/d) in Frage, wenn sich damit eine

nennenswerte Wasserdiurese erreichen lässt (>500ml/d) (52).

### **1.3.3. Diabetes mellitus**

Die diabetische Nephropathie gehört vor allem bei Erreichen ihrer Endpunkte terminale Niereninsuffizienz und Dialyse zu den prognostisch ungünstigen Spätkomplikationen beim Typ I und Typ II Diabetes mellitus. Die Zahl der dialysepflichtigen Diabetiker steigt kontinuierlich an. Die Nephropathieentwicklung bei Diabetes mellitus geht mit einer progredienten Albuminurie und Abnahme der glomerulären Filtrationsrate einher (85). Das Nephropathierisiko ist bei Typ I und Typ II Diabetes sehr ähnlich. Die verschiedenen Stadien der Nephropathie wurden bisher nach Mogensen in fünf Stadien eingeteilt (Tabelle 2)(72). Es wurde auch eine neue Stadieneinteilung erarbeitet und in die Praxisleitlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) aufgenommen (Tabelle 3). Der Unterschied zwischen diesen beiden Einteilungen ist die Einführung der errechneten Kreatinin-Clearance als Parameter der Nierenfunktion. Mit dieser Einteilung können die Stadien mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion klar abgegrenzt werden, was auch zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos von Bedeutung ist. Die frühzeitige Erkennung der sich entwickelnden Nephropathie ist für den Therapieerfolg entscheidend.

Durch regelmäßige Screeninguntersuchungen der Mikroalbuminurie können Patienten mit beginnender Nephropathie erkannt werden. Die Entwicklung und die Progression der diabetischen Nephropathie werden durch verschiedenen Faktoren beeinflusst, von denen die meisten durch Behandlungsmaßnahmen verändert werden können. Beeinflussbar sind Diabeteseinstellung, Hypertonuseinstellung, Rauchen, Dyslipoproteinämie, Eiweißkonsum, Proteinurie und der Zeitpunkt der Intervention. Nicht beeinflussen lassen sich die Diabetesdauer, Alter und genetische Faktoren. Wanner et al. zeigten in einer großen Multicenter-Studie, dass bei Dialysepatienten Statine keinen Effekt auf Mortalität und Lebensdauer haben (107).

Tabelle 2: Einteilung der Stadien der diabetischen Nephropathie nach Mogensen (72):

Nephropathie-Stadium	Albumin-ausscheidung	Serum-Kreatinin	GFR/RPF
I Stadium der Hyperfunktion	erhöht	normal	erhöht
II Stadium der klinischen Latenz	normal	normal	normal bis erhöht
III beginnende Nephropathie	persistierend Mikroalbuminurie	normal	normal bis erhöht
IV klinisch-manifeste Nephropathie	Makroalbuminurie	im Normbereich ansteigend	abnehmend
V Niereninsuffizienz			

Tabelle 3: Stadien der diabetischen Nephropathie (Neuklassifikation), Praxisleitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)

Stadium	Albumin-ausscheidung (mg/L)	Kreatinin-clearance (ml/min)	Bemerkungen
<b>1. Nierenschädigung mit normaler Nierenfunktion</b>			S-Kreatinin im Normbereich
a) Mikroalbuminurie	20 - 200	>90	Blutdruck im Normbereich, steigend oder Hypertonie, Dyslipidämie raschere Progression von KH-K, AVK, Retinopathie und Neuropathie
b) Makroalbuminurie	>200		
<b>2. Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz</b>			S-Kreatinin grenzwertig oder erhöht
a) leichtgradig	> 200	60-89	Hypertonie, Dyslipidämie, Hypoglykämieeigung
b) mäßiggradig		30 - 59	rasche Progression von KH-K, AVK, Retinopathie und Neuropathie
c) hochgradig	abnehmend	15 - 29	Anämieentwicklung
d) terminal		<15	Störung des Knochenstoffwechsels

### 1.3.4. Hyperlipidämie

Die Diagnostik einer Fettstoffwechselstörung erfolgt mit den üblichen Routineparametern: Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, VLDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride im Serum beim nüchternen Patienten. Ursachen für diese Fettstoffwechselstörung sind bei

chronisch Niereninsuffizienten meist multifaktoriell. Verminderte Aktivität der Lipoproteinase und der hepatischen Triglyceridlipase sind eine der Hauptursachen, aufgrund nicht ausgewogener Inhibitor- und Aktivatorproteine der Enzyme, für das Vorliegen verschiedener Urämietoxine. Aber auch chronische Entzündungen und aktivierte Akut-Phase-Proteine können HDL-Cholesterin senken und so langsam ein atherogenes Milieu schaffen (29). Die typische Fettstoffwechselstörung des Hämodialysepatienten sind meist erhöhte Triglyceride und ein erniedrigtes HDL-Cholesterin, aber auch in den anderen Lipoproteinklassen (VLDL, LDL) sind Veränderungen nachzuweisen. Die positive Korrelation zwischen erhöhtem Cholesterinspiegel und höherer Mortalität, wie sie in der Allgemeinbevölkerung weithin bekannt ist, scheint auf den ersten Blick nicht für Dialysepatienten zu gelten. Es scheint in dieser kleinen Bevölkerungsgruppe einen nahezu paradoxen Zusammenhang zu geben: Höhere Cholesterinspiegel gehen mit niedriger Mortalität einher. Liu et al. sind dieser Tatsache mit einer prospektiven multizentrischen Studie nachgegangen. Sie analysierten über einen Zeitraum von drei Jahren die Beziehung zwischen Cholesterinspiegel und Mortalität. Rechnet man statistisch die Mangelernährung, nachweisbar durch ein erniedrigtes Serum-Albumin und die Mikroinflammation, gemessen an erhöhten CRP-Werten heraus, so ergibt sich wieder der

gleiche Zusammenhang zwischen Hypercholinesterinämie und Lebenserwartung wie er in der Allgemeinbevölkerung zu finden ist (62).

Bei der Wahl der lipidsenkenden Therapie sollte immer auf das Stadium der Niereninsuffizienz und natürlich die Grunderkrankung geachtet werden, die mit unterschiedlichen Ursachen und Formen der Dyslipidämie auftreten und demnach auch unterschiedlich zu behandeln sind (107).

### **1.3.5. Kalzium-Phosphat-Haushalt**

Der normale Regelkreis im Kalzium-Phosphat-Haushalt erfolgt über das Parathormon, das den Serumkalziumspiegel über Mobilisation von Kalzium aus dem Knochen aufrechterhält. Nachdem Vitamin D in der Leber an Stelle 25 hydroxyliert wird, erfolgt in der Niere die Hydroxylierung an Stelle 1 zum 1-25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D (Calcitriol). Calcitriol erhöht die Resorption von Kalzium im Darm und hemmt in einer negativen Rückkopplung die Nebenschilddrüsen. Die Pathophysiologie beim Nierenkranken ist mit zwei wesentlichen Störungen in diesem Haushalt verbunden. Bei zunehmender Niereninsuffizienz kommt es zu einer verminderten Synthese von Calcitriol in den Nieren und zu einer verminderten renalen Phosphatausscheidung. Dieser Phosphatstau stimuliert indirekt die Nebenschilddrüsen und trägt so zum sekundären Hyperparathyreoidismus

bei. Klinisch ergibt sich ein Bild von vermehrter osteoklastärer Resorption und einem Vitamin-D-Mangel (92). Hyperphosphatämie und ein erhöhtes Kalzium-Phosphat-Produkt sind mit vermehrten kardiovaskulären Verkalkungen und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert. Diese extraossären Verkalkungen betreffen vor allem das kardiovaskuläre System speziell die Koronarien mit Plaque-Verkalkungen bei koronarer Herzkrankheit, aber auch das periartikuläre Weichteilgewebe. Block konnte 1998 in einer großen retrospektiven Studie an über 6000 Dialysepatienten einen Zusammenhang zwischen erhöhten Phosphatspiegeln, erhöhtem Kalzium-Phosphat-Produkt und der Gesamtmortalität zeigen (14). Aufgrund dieser Zahlen formulierte Block die therapeutischen Ziele für den Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel neu:

Phosphat: 2,5 – 5,5 mg/dl

Calcium: 2,3 – 2,4 mmol/l

Parathormon (iPTH): 100 – 200pg/ml

### **1.3.6. C-reaktives Protein**

Mit einer sehr engen Verbindung für das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse in der Allgemeinbevölkerung hat man nun auch herausgefunden, dass es eine Beziehung zwischen erhöhtem CRP-Spiegel und gesteigerter Gesamtmortalität bezüglich der KHK bei terminal niereninsuffizienten Patienten gibt (111). CRP

zählt zu den Akute-Phase-Proteinen, in der Leber gebildeten Plasmaproteinen, deren Serumkonzentrationen bei akuten entzündlichen Prozessen und in der akuten Phase einer chronisch progredient verlaufenden entzündlichen Erkrankung erhöht sind (47).

CRP ist über mehrere Mechanismen direkt an der Pathogenese der Atherosklerose und atherosklerotischer Komplikationen beteiligt:

1. Bindung des CRP an zerstörte Zellen führt zur Aktivierung des Komplementsystems; dieses lässt sich in Schaumzellen unter dem Endothel und in den fibroelastischen Schichten der Intima nachweisen.
2. Bindung des CRP an LDL (in Plaques) und lässt sich in atherosklerotischen Läsionen nachweisen.
3. CRP stellt einen Stimulator dar, der die Produktion eines Gewebefaktors durch Monozyten fördert (105).

Unter der Dialyse mit biokompatiblen Dialysatoren (Polysulfon) können im Laufe der Dialysebehandlung die CRP-Werte absinken. Bei Dialysepatienten sind die CRP-Plasmaspiegel höher als bei Gesunden. Eine weitere häufige Ursache der Erhöhung der Entzündungsparameter sind ein infizierter Shunt oder temporäre Katheter (97).

### **1.3.7. Oxidativer Stress**

Oxidativer Stress ist ein zentraler Faktor in der Signalübertragung von Entzündung und Atherogenese. Im Serum von Hämodialysepatienten werden verschiedene Marker wie Malondialdehyd (MDA), oxidiertes LDL und Glutathionperoxidase in erhöhten Konzentrationen gefunden, die eindeutige Hinweise auf oxidativen Stress geben. Dies besagt aber nicht, dass die Hämodialysebehandlung an sich zu erhöhter Oxidierbarkeit der Lipide führt, sondern dass bei Dialysepatienten mit kardiovaskulärer Erkrankung die MDA-Spiegel höher sind, als bei Patienten, die nicht an einer KHK leiden (17,109).

Einen Schutz gegen oxidativen Stress könnten Antioxidantien bieten, wie Vitamin E, C und  $\beta$ -Carotin, deren Konzentrationen im Serum der Hämodialysepatienten meist erniedrigt sind (23, 75). Gesicherte Studien über die Bedeutung einer Antioxidantienbehandlung liegen jedoch nicht vor.

### **1.4. Transplantation**

Die Zahl der Patientinnen und Patienten in Deutschland, die auf eine Nierentransplantation warten, übersteigt die Zahl der jährlich durchgeführten Transplantationen deutlich. 8.473 Patienten standen auf der Warteliste zur Nierentransplantation (111). Die Differenz zwischen beiden Werten ist in den letzten zehn Jahren anfangs

immer größer geworden, hat sich aber seit 1999 aber etwa auf einem Niveau eingependelt. In über 40 Zentren deutschlandweit wurden 2007 2.776 Nierentransplantationen nach postmortaler Spende durchgeführt (111). Es wurden im gleichen Jahr über 500 Lebendnierenspenden durchgeführt, dies sind fast 20% aller Nierentransplantationen. Die Fünf-Jahres-Transplantatfunktionsraten nach Nierentransplantation liegen bei der Transplantation von Organen lebender Spender bei etwa 83%. Nach der Transplantation von Organen verstorbener Spender liegt dieser Wert bei ca. 70% (112).

Nach den vielen gesundheitlichen Komplikationen, die eine chronische Nierenfunktionsstörung mit der Dialysepflichtigkeit mit sich gebracht hat, stellt sich die Frage nach dem weiteren Verlauf nach erfolgreicher Nierentransplantation.

#### **1.4.1. Haupttodesursache**

Obwohl eine erfolgreiche Transplantation viele der metabolischen Veränderungen, die im Verlauf der Niereninsuffizienz durch die Urämie auftreten, korrigieren kann, bleiben bei einer großen Anzahl von Patienten Alterationen in der Atherogenese bestehen (103). Die Herausforderungen in der Nierentransplantation liegen vor allem im Langzeitverlauf. Jahr für Jahr sterben inzwischen mehr Patienten mit noch funktionierenden Transplantaten.

Die führenden Haupttodesursachen für diese Patienten sind mit über 30% Herz- und Kreislauferkrankungen, die Letalität bei Infektionen beträgt 17,2% und bei Tumorerkrankungen 8,3% (57,83).

50% aller funktionierenden Nierentransplantate werden durch Tod des Patienten verloren (81), daher kommt der Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen und die gezielte Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren auch und gerade bei den transplantierten Patienten erhebliche Bedeutung zu. Eine konsequente Behandlung der Hypertonie, das Vermeiden einer diabetischen Stoffwechsellage und die effiziente Versorgung eines Diabetes mellitus, sowie die Behandlung einer Hyperlipidämie sind wichtige Ziele bei der langfristigen Betreuung nierentransplantierte Patienten (74). Klinisch bedeutet dies vor und auch im Verlauf nach Nierentransplantation eine regelmässige Evaluation der Herz-Kreislaufsituation vorzunehmen und dann dem Ergebnis entsprechend eine Therapiestrategie einzuschlagen. Auch die immunsuppressiven Medikamente bewirken ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (44, 57, 103).

In der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 4) wird das kardiovaskuläre Risikoprofil der gängigen Immunsuppressiva dargestellt (45).

Tabelle 4:Kardiovaskuläres Risikoprofil der Immunsuppressiva (45):  
- entspricht fehlender Beeinflussung

	<b>Hypertonie</b>	<b>Hyperlipidämie</b>	<b>Diabetes</b>	<b>Anämie</b>
Cyclosporin A	+++	++	+	-
Tacrolimus	++	-/+	++	-
Mycophenolat -mofetil	-	-	-	-/+
Azathioprin	-	-	-	+
Sirolimus	-	+++	+	+
Steroide	++	++	+++	-

Die „European Best Practice Guidelines 2002“ beschreiben die kardiovaskulären Risikofaktoren, die speziell bei Nierentransplantierten von Bedeutung sind (37):

Vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung

Hypertonie

Eingeschränkte Transplantatfunktion

Hyperlipidämie

Diabetes mellitus

Rauchen

Immunsuppressive Therapie

Anämie

Proteinurie

Mikroinflammation / CRP

#### **1.4.2. Hypertonie**

Die Hypertonie ist wahrscheinlich der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten und die Progression einer KHK nach erfolgreicher Nierentransplantation und spielt

auch für das Überleben des Transplantats eine große Rolle (77). Die Genese einer Hypertonie nach der Transplantation ist meist multifaktoriell und die Prävalenz liegt zwischen 50-85%. Insbesondere werden Immunsuppressiva, besonders Calcineurin-Inhibitoren (CNI) mit den Hauptvertretern Cyclosporin A und Tacrolimus für eine Hypertonie verantwortlich gemacht. Steroide, chronische Transplantatnephropathie und vaskuläre Mechanismen tragen auch wesentlich zum Bild einer Hypertonie bei (40). Zielblutdruckwerte unter 130/85 mmHg sind häufig nicht erreichbar, so dass neben der Intensivierung der antihypertensiven Therapie auch ein geändertes immunsuppressives Regime erwogen werden muss (48).

### **1.4.3. Posttransplantationsdiabetes (PTD)**

Viele Transplantatempfänger haben bereits durch ihre Grunderkrankung oder die damit verbundenen Komplikationen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität transplantierten Patienten mit einem PTD ist deutlich höher als bei nichttransplantierten Diabetikern oder Transplantatempfängern ohne Posttransplantationsdiabetes, auch die Infektionsneigung einschließlich Sepsis ist bei dieser Gruppe erhöht (31). Bisher gibt es nur wenige Daten über Langzeitverläufe und mikroangiopathische Komplikationen von Patienten

mit PTD. In der Literatur wird die Inzidenz des PTD mit 2-50% angegeben. Die Erklärung dieser großen Spannweite erklärt sich über die unterschiedlichen Definitionen des PTD. Als Kriterien für die Diagnose werden erhöhte Nüchternblutzucker oder pathologische orale Glucoseintoleranztest herangezogen, in anderen Studien werden nur Patienten mit PTD erfasst, die mit Insulin oder mit oralen Antidiabetika behandelt werden (73).

Bisher lässt sich die Wahrscheinlichkeit eines PTD nicht vorhersagen. Es sind aber verschiedene Risikofaktoren bekannt, die mit einem PTD assoziiert sind. Einige lassen sich beeinflussen. Patienten, die schon vor Nierentransplantation einen erhöhten Nüchternblutzucker oder eine gestörte Glucoseintoleranz aufweisen, sind besonders gefährdet einen PTD zu entwickeln. Aber auch Patienten mit anderen Zeichen des metabolischen Syndroms wie Adipositas und Hyperlipidämie tragen ein erhöhtes Risiko für diese Komplikation. Zudem wirkt sich eine genetische Prädisposition für Diabetes mellitus auf die Häufigkeit des PTD aus. Einen großen Einfluss auf die Entwicklung einer diabetogenen Stoffwechsellaage nach Transplantation haben die Zusammensetzung und die Dosis der immunsuppressiven Therapie. Unbestritten ist die diabetogene Nebenwirkung der Steroide. In vielen Fällen normalisiert sich die Stoffwechsellaage nach Reduktion oder Absetzen der Steroide. Besonders gefährdet sind Patienten, die eine Rejectionstherapie mit

hochdosierten Steroiden erhalten. Die Therapie mit Calcineurininhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus ist ebenfalls mit einem erhöhten PTD-Risiko assoziiert. Tacrolimus führt zu einer erhöhten Insulinresistenz bei gleichzeitig toxischer Wirkung auf die Inselzellen, so dass auch die Insulinsekretion gestört wird (13). Das diabetogene Potential dieser beiden Immunsuppressiva steigt mit Höhe des Wirkstoffspiegels im Blut, insbesondere bei Kombination mit Steroiden. Die Rate an Patienten mit PTD ändert sich nach Transplantation. Am häufigsten entwickelt sich ein PTD im ersten Jahr, aber auch danach steigt die Rate ständig an (22,31).

#### **1.4.4. Hyperlipidämie**

Die erfolgreiche Nierentransplantation korrigiert die urämietyischen metabolischen Veränderungen nicht vollständig. Eine metabolische Komplikation ist die Hyperlipidämie nach Transplantation (33, 54), der nach der überwiegenden Anzahl der Publikationen eine negative Auswirkung auf das kardiovaskuläre Risikoprofil beigemessen wird. Auch hier ist die Datenlage nicht einheitlich (51). Eine Erhöhung der immunologischen Transplantatverluste konnte jedoch in der nachfolgend zitierten ALERT-Studie nicht nachgewiesen werden.

Nach der Transplantation entsteht bei vielen Patienten eine Hypercholinesterinämie, während die bei der Dialyse noch vorhandene Hypertriglyceridämie nimmt meist

jedoch aufgrund der wieder ansteigenden Aktivität der Lecithinacyltransferase (LCAT) abnimmt, die urämiebedingt vermindert war (110). Die Pathogenese der Lipidstoffwechselstörung nach der renalen Organverpflanzung ist multifaktoriell. Es spielen zum einen natürlich die Einnahmen von CNI-Immunsuppressiva und Steroiden eine Rolle, zum anderen auch die Gewichtszunahme der Patienten (19).

Die Standardtherapie bei Hyperlipidämie ist die Gabe von Statinen, die das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten effizient senken. Doch für transplantierte Patienten war der Nutzen einer solchen Therapie noch nicht genau gesichert. Dies änderte sich mit den Daten der ALERT-Studie, die den Nutzen einer Statintherapie auch für die Transplantierten belegt.

Im Kontext mit anderen großen prospektiven Studien, in denen die Wirkung von Statinen gegenüber Placebo verglichen wurde, konnte in der ALERT-Studie eine 35%ige Reduktion der koronaren Ereignisse erzielt werden (definiert als plötzlicher Herztod, nichttödlicher, aber eindeutiger Myokardinfarkt) eine Reduktion, die mit der bei nierengesunden Personen vergleichbar ist (Tabelle 5). Ein durchgängiger Einfluss auf das Transplantatversagen und die Transplantatfunktion konnte nicht nachgewiesen werden. Allerdings wurde die Statintherapie erst sechs Monate nach der Transplantation begonnen. Zu betonen ist auch, dass in

diesem großen Studienkollektiv die Therapie mit dem Statin Fluvastatin mit keinem erhöhten Risiko von Rhabdomyolysen oder Malignomen assoziiert war (94,95). Als Fazit dieser prospektiven Studie kann man sagen, dass mit der Gabe von Statinen das koronare Risikoprofil signifikant gesenkt werden kann.

Tabelle 5: Zusammenfassung prospektiver Studien unter Therapie mit verschiedenen Statinen, CHD-Ereignisse: Herztod oder nichttödlicher Myokardinfarkt, korrigierte Änderung vom Grundwert einschließlich stiller Myokardinfarkte plus „resuscitated cardiac arrest“ einschließlich instabiler Angina, Akronyme siehe Abkürzungsverzeichnis

Studie	Patienten (n)	Grundwert t LDL (mmol/l)	LDL-C netto Veränderung (mmol/l)	CHD-Ereignisrate pro Jahr
4D	4.444	4,9	1,7	5,2
WOSCOPS	6.595	5,0	1,3	1,5
AFCAPS	6.605	3,9	1,0	1,0
CARE	4.159	3,6	1,0	2,6
HPS	20.536	3,4	1,0	2,3
PROSPER	5.804	3,8	1,0	3,8
ASCOT-ILA	10.305	3,4	1,0	0,9
ALERT	2.102	4,1	1,0	2,0
LIPID	9.014	4,9	0,9	2,6
LIPS	1.677	3,4	0,9	1,8
ALLHAT	10.355	3,8	0,6	1,7

#### 1.4.5. Kalzium-Phosphat-Haushalt

Der Hyperparathyreoidismus, der unter Dialyse auftritt, bildet sich auch nach erfolgreicher Transplantation nicht immer zurück (21).

Gerade die Knochenmineralisierungsstörung nach der Transplantation ist eine häufige Komplikation, besonders

hervorzuheben ist natürlich die „schleichende“ Osteoporose, die auch schon in der langen Zeitspanne der Prä-Urämie und danach im urämischen Zustand an der Dialyse begonnen hat (66).

Die Risikofaktoren für den gestörten Kalzium-Phosphat-Haushalt, gerade nach einer Organverpflanzung stellen die Behandlung mit Immunsuppressiva, speziell Glucocorticoide und der persistierende sekundäre Hyperparathyreoidismus dar (38).

In mehreren Studien konnte bewiesen werden, dass die Therapie des HPT mit Vitamin D einen guten Einfluss auf die Knochenmineralisierungen ausübt (47, 78, 86).

#### **1.4.6. C-reaktives Protein**

Simmons et al. stellten die Hypothese auf, dass mit der wieder erworbenen Nierenfunktion auch die Mikroinflammation zurückgehen müsse. In einer kleinen Studie konnte anhand von Vergleichen der Entzündungsparameter zwischen Dialysepatienten und Nierentransplantierten festgestellt werden, dass ein funktionierendes Organ die CRP-Werte schnell fallen lässt (100).

Allerdings kann es bei Transplantierten viele verschiedene Gründe geben, warum das CRP erhöht sein kann. Zum einen stellt es einen Marker für eine Entzündungsreaktion dar, die auch im Falle einer Infektion auftritt (30). Zum anderen kann ein grenzwertig erhöhtes CRP auch ein

Hinweis auf eine chronische Allograftnephropathie sein (99).

## 2. Fragestellung

In der Arbeit wird retrospektiv das diagnostische Vorgehen hinsichtlich einer KHK bei drei Patientengruppen analysiert:

Gruppe A: Dialysepatienten, die nicht auf der Warteliste zur Nierentransplantation stehen

Gruppe B: Dialysepatienten in der Vorbereitung zur Nierentransplantation

Gruppe C: Lebendniere spendender vor Organentnahme

Die Arbeit geht davon aus, dass die Koronarangiographie den Goldstandard darstellt.

1. Welche Aussagekraft haben die nicht-invasiven Untersuchungsverfahren (EKG, Echokardiographie, Ergometrie, Koronarkalkscreening und Myokardszintigraphie) in der Diagnostik der KHK bei Dialysepatienten im Allgemeinen (Gruppe A) und bei Dialysepatienten, die zur Nierentransplantation gelistet werden sollen (Gruppe B) hinsichtlich falsch positiver und negativer Aussagen im Vergleich zur Koronarangiographie?

2. Entspricht die kardiologische Diagnostik der Lebendniere spendender (Gruppe C) dem allgemeinen Vorgehen hinsichtlich der KHK-Abklärung oder wird hier eventuell sogar eine Überdiagnostik vorgenommen?

Welchen Stellenwert haben die nicht-invasiven Untersuchungen?

3. Welche Stufendiagnostik kann bei den drei Patientengruppen aufgrund der vorgestellten eigenen Ergebnisse empfohlen werden?

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1. Patienten**

Das Patientenkollektiv bestand aus folgenden drei Gruppen:

Gruppe A: Dialysepatienten, die nicht zur Transplantation gelistet waren.

Gruppe B: Dialysepatienten, die sich auf der Warteliste zur Nierentransplantation befanden.

Gruppe C: gesunde Personen, die eine Niere spenden wollen, sogenannte Lebendnierenspender.

Alle Patienten stammten aus dem KfH-Nierenzentrum Neuried und aus der nephrologischen Ambulanz des Klinikums Großhaderns. Es handelt sich hiermit um eine retrospektive Studie mit bereits vorhandenen Untersuchungsergebnissen. Es wurden keine Zusatzuntersuchungen nur aufgrund der Studie durchgeführt. Die Datenauswertung (Aktenrecherche) erfolgte in dem Zeitraum August 2004 – September 2006. Die Einteilung der Dialysepatienten in zwei Gruppen erfolgte aus dem Grund, da zur Nierentransplantation gelistete Patienten einer sehr genauen Diagnostik bezüglich der KHK unterzogen werden, um perioperative Myokardinfarkte und Todesfälle weitgehend zu vermeiden.

### **3.1.1. Dialysepatienten KfH Neuried**

Das KfH-Nierenzentrum Neuried ist eines der über 200 Dialysezentren des Kuratoriums für Dialyse und Nierentransplantation (gemeinnütziger Verein e.V.), Neulsenburg und arbeitet in enger Kooperation mit dem Schwerpunkt Nephrologie, Medizinischen Klinik I am Klinikum Großhadern zusammen. Aus dem KfH in Neuried wurden 86 Dialysepatienten, die aktuell nicht zur Nierentransplantation gelistet sind untersucht hinsichtlich ihrer kardiovaskulären Risikofaktoren und der daraus resultierenden Morbidität.

### **3.1.2. Patienten vor Nierentransplantation**

In der Studie wurden als eigene Gruppe 26 mutmaßliche kardiale Risikopatienten an der Dialyse, die zur Nierentransplantation gelistet waren, eingeschlossen.

### **3.1.3. Patienten vor Lebendnierenspende**

Fünfundzwanzig gesunde Personen wollten im Rahmen einer Lebendspende einem Angehörigen helfen und wurden im Rahmen der Voruntersuchungen vor Entnahme einer eigenen Niere einer kardialen Diagnostik unterzogen.

## **3.2. Methoden**

Um das kardiale Risiko der Dialysepatienten, der Patienten vor Transplantation bzw. vor Lebendspende so exakt wie möglich einschätzen zu können und auch

danach die zu erwartende Morbidität und Letalität zu evaluieren, mussten kardiale Screeninguntersuchungen lückenlos durchgeführt werden. Insbesondere dienten diese Untersuchungen auch dazu asymptotische Patienten mit kardialem Risiko herauszufiltern. Zu den Screeninguntersuchungen gehörten nicht nur apparative Diagnostik, sondern vor allem auch die genaue und detaillierte Anamnese und die körperliche Untersuchung. Im Rahmen der Anamnese wurden vor allem die Risikofaktoren, die zur Begünstigung einer Atherosklerose beigetragen haben und auch schon vorgekommene kardiovaskuläre Ereignisse dokumentiert. Im Anschluß erfolgte die apparative Diagnostik beginnend mit den nicht-invasiven Methoden EKG, Belastungs-EKG, Echokardiographie, ultraschnelle Herz-Computertomographie und Myokardszintigraphie. Bei Patienten mit pathologischen Befunden in den nicht-invasiven Methoden wurde eine Koronarangiographie durchgeführt.

### **3.2.1. EKG**

Bei allen Patienten (Gruppe A, B und C) wurde im Rahmen der Basisdiagnostik zur Evaluation der koronaren Herzerkrankung ein Ruhe-EKG durchgeführt. Die Untersuchungen fanden sowohl im KfH-Nierenzentrum Neuried als auch im Klinikum Großhadern statt. Das Standard-EKG bestand in der üblichen 12-Kanalableitung

nach Einthoven, Goldberger und Wilson. Als pathologisch wurden ST-Streckenveränderungen (ST-Senkungen und abgeflachtes T, deszendierende ST und präterminal negatives bzw. biphasisches T, horizontale ST-Senkung und negatives T, sowie deszendierende ST-Senkung und spitz-negatives T) gewertet. Eine ST-Strecken-Senkung von mehr als 0,1mV wurde als pathologisch gewertet.

### **3.2.2. Echokardiographie**

Ein weiteres nicht-invasives Untersuchungsverfahren war die transthorakale Echokardiographie, bei der mittels Ultraschallstrahlen eine Funktionsanalyse des linken und rechten Ventrikels, sowie eine Funktionsbeurteilung der Vorhöfe und Klappen vorgenommen wurde. In digitaler Technik wurde ein parasternales, apikales und subxiphoidales Fenster aufgezeichnet. Die Schnittbilddarstellung erfolgte in 2 D-Registrierung mit einer Bildfrequenz von 25/s in 64 Graustufen. Es wurden der 4- Kammerblick, Längs- und Querschnitte dokumentiert und mit Hilfe der M-Mode befundet.

Diese Technik erlaubte die Berechnung von kardialen Volumina, der Ejektionsfraktion und der Verkürzungsfraktion, sowie die Feststellung von regionalen Wandbewegungsstörungen, Klappenvitien, Perikardergüsse und Hypertrophien.

Zur Beurteilung von Blutfluss- bzw. Myokardgeschwindigkeiten wurde die Doppler-Echokardiographie eingesetzt. Sie diente der Quantifizierung der diastolischen und systolischen Funktion der Ventrikel. Als pathologisch wurden erniedrigte Pumpfunktion (<60%) und erniedrigte Ejektionsfraktion (<50%) gewertet.

### **3.2.3. Ergometrie**

Durch die dynamische Belastung auf einem Fahrradergometer wurde unter kontrollierten Bedingungen eine Steigerung von Herz-Zeit-Volumen und Sauerstoffverbrauch erreicht. Vor Beginn der Belastung erfolgte die Anlage eines 12-Kanal-EKGs und die Messung des Ruhe-Blutdrucks. Nach einer initialen Ruhepause wurde die Belastung nach einem definierten Protokoll begonnen. Gestartet wurde mit 25 bzw. 50 Watt, danach erfolgte alle 3 Minuten eine Steigerung von 25 Watt. Herzfrequenz und Blutdruck wurden kontinuierlich alle 2 Minuten gemessen. Bei jeder Belastungsstufe erfolgte eine EKG-Auswertung. Die maximale Herzfrequenz wurde mit der Formel  $220 - \text{Alter in Jahren}$  berechnet. Um eine gute Aussage zu erhalten sollte die Belastung ca. 10 Minuten andauern.

Patienten, welche regelmäßig Antihypertonika und Digitalisprodukte einnahmen, sollten am Tag der Untersuchung die Medikation nicht zu sich nehmen, um

das Untersuchungsergebnis nicht zu verfälschen. Während der Ergometrie befanden sich stets ein Arzt und medizinisches Assistenzpersonal im Raum. Abbruchkriterien waren klinische Symptomatik einer Ischämie, Blutdruckfehlregulationen und fehlende Ausbelastung des Patienten, sowie pathologische Veränderungen im EKG. Als pathologisch wurden gewertet horizontale und descendierende ST-Streckensenkungen von  $> 0,1\text{mV}$ , ST-Streckensenkungen  $>0,2\text{mV}$ , ST-Streckensenkungen in mehr als 5 Ableitungen; Persistenz der ST-Streckensenkung 5 Minuten nach Belastungsende, sowie verzögerter Anstieg der Herzfrequenz, Nicht-Erreichen der maximalen Herzfrequenz, überschießende Herzfrequenz, Blutdruckverhalten  $>220\text{mmHg}$  systolisch und  $>130\text{mmHg}$  diastolisch. Muskuläre Erschöpfung des Patienten wurde ebenfalls als Abbruchkriterium gewertet.

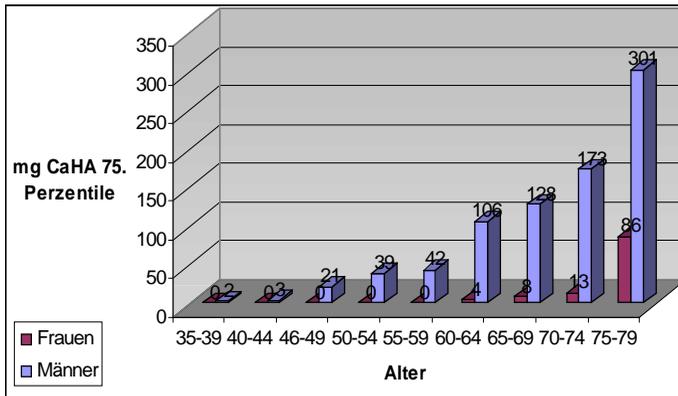
### **3.2.4. Herzcomputertomographie/ Koronarkalkscreening**

Die Computertomographie des Herzens erlaubte als schnelle und nicht-invasive Diagnostik die Messung der quantitativen Menge von Calciumhydroxylapatit in den Koronarien. Im Klinikum Großhadern wurden die Patienten in einem 64-Zeiler-Mehrschichtcomputertomographen untersucht. Diese Untersuchung erfolgte in erster Linie ohne

Kontrastmittelgabe, wurde aber in Ausnahmefällen injiziert. Innerhalb von wenigen Sekunden tastete der 64-Zeilen-CT das Herz in dünnen Schichten ab und nahm zweimal 64 Schnittbilder pro Sekunde auf.

Der Patient wurde gebeten für einige wenige Sekunden die Luft anzuhalten, damit die sich drehende Spirale sein Herz mitsamt seinen umliegenden Gefäßen klar darstellen kann. Insgesamt dauerte die eigentliche Untersuchung nur einige Sekunden und die Strahlenexposition lag für den Patienten nur geringfügig oberhalb der Belastung für ein herkömmliches Computertomogramm. Gewertet wurde anhand einer Skala, die geschlechts- und alterskorrigiert ist. Diese Skala bezieht sich auf die Menge an Calciumhydroxylapatit in Milligramm gemessen. Werte oberhalb der 75. Perzentile (Referenzwerte) gelten als pathologisch (siehe Abbildung 2)(8).

Abbildung 2: Skala (Referenzwerte) mit Alter/ Geschlechtsorientierung Calciumhydroxylapatit in mg (8)



### 3.2.5. Myokardszintigraphie (Ergometrisch/Dipyramidol)

Diese nuklearmedizinische Untersuchung erfolgte nach intravenöser Applikation von Technetium 99m, einem Gammastrahlen emittierendem Radiopharmakon unter maximaler, symptomlimitierter ergometrischer Belastung oder auch alternativ unter pharmakologischer Stimulation durch Dipyridamol. Unmittelbar anschließend erfolgte die Akquisition der Belastungszintigramme, die die relative myokardiale Durchblutungsverteilung zum Zeitpunkt der Tracerinjektion wiedergaben. Die Messung der Aktivitätsverteilung des Radiopharmakons erfolgte mittels Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT), d.h. mit Hilfe einer rotierenden Gammakamera. Dies ermöglichte die überlagerungsfreie, dreidimensionale Darstellung des Myokards. Das Radiopharmakon

Technetium-99m ist mit seiner Pyrophosphatgruppe an die Kalziumablagerungen gebunden. Zum Nachweis der Reversibilität eines belastungsinduzierten Perfusionsdefektes erfolgte die zweite Untersuchung unter Ruhebedingungen nach 3-4 Stunden mit einer erneuten Injektion. Die Strahlenbelastung betrug insgesamt 17mSv. Als pathologisch wurden die regional verminderte Aufnahme des Tracers im poststenotischen Bereich des Versorgungsgebiet, sowie unterschiedlich ausgeprägte regionale Aktivitätsdefizite unter Belastung oder in Ruhe (belastungsinduzierte Ischämie) gesehen. Bei Vorliegen unveränderter Aktivitätsdefizite unter Ruhe als auch Belastung handelte es sich um eine Narbe.

### **3.2.6. Koronarangiographie**

Bei dieser invasiven Untersuchung war eine spezielle Vorbereitung der Patienten nötig. Die Untersuchung erfolgte teilstationär, bei reiner Diagnostik konnte der Patient abends entlassen werden. Zur Abklärung des Blutungsrisikos wurde ein Gerinnungslabor (Quick, PTT) und ein kleines Blutbild inklusive Thrombozytenzahl abgenommen. Zum Ausschluss einer Schilddrüsenerkrankung, besonders einer Hyperthyreose wurde auch das TSH bestimmt, da die Darstellung der Koronargefäße mittels jodhaltigem Kontrastmittel erfolgte. Eine Bestimmung der Nierenretentionswerte, sowie genaue Auskunft über die noch verbliebende

Restausscheidung bestimmten, ob der Patient vorher mit Infusionslösungen und Natriumbicarbonat behandelt wurde, um die Restfunktion der Eigennieren nicht zu gefährden. Bei Patienten, welche unter gerinnungshemmender Medikation standen, wurde vorher abgeklärt, wann sie diese Medikamente absetzen sollten. Die Herzkatheteruntersuchung wurde am nüchternen Patienten durchgeführt im Herzkatheterlabor durchgeführt. Der Gefäßzugang zur Arteria femoralis erfolgte unter lokaler Betäubung in der Leiste, danach wurde der Katheter in Seldingertechnik in die Arterie eingeführt und unter Röntgenkontrollen bis in die Aorta ascendens vorgeschoben. Dort erfolgte die Darstellung der Koronargefäße mittels Röntgenkontrastmittel und evtl. die Diagnostik einer Stenose. Nach Abschluss der Untersuchung wurde der Zugang zur A. femoralis gezogen und ein Druckverband angelegt. Als pathologisch wurde in Zusammenarbeit mit den Kardiologen des Hauses für diese Untersuchung eine Lumeneinengung > 50% definiert.

### **3.3. Statistische Methoden**

Um die verschiedenen Untersuchungstechniken vergleichen zu können wurden die Methoden der Vierfeldertafeln und die Prätestwahrscheinlichkeiten herangezogen.

Graphische Diagramme unterstützen die Statistik und bieten Übersicht. Die Bereitstellung erfolgte durch das Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Gruppe A: Dialysepatienten KfH Neuried**

Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug 61 Jahre. Der jüngste Dialysepatient war 35 Jahre alt und der Älteste 85 Jahre. Die längste Dauer seit Eintritt der terminalen Niereninsuffizienz betrug 33 Jahre und die Kürzeste ein halbes Jahr. Im Mittel wurden diese Patienten 9,5 Jahre mit der künstlichen Niere behandelt. Insgesamt erhielten 18 Patienten einmal ein Spenderorgan, sechs Patienten waren bereits zweimal transplantiert und ein Patient bekam dreimal eine Niere transplantiert.

Von 86 Dialysepatienten hatten 81 Patienten (93%) klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Nikotinabusus und positive Familienanamnese. An arterieller Hypertonie litten 78 Patienten (89,6%) und werden auch medikamentös mit Antihypertensiva behandelt.

Dreißig Patienten (34,5%) hatten einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus. 39 Dialysepatienten (44,8%) hatten eine Hyperlipoproteinämie, 20 Patienten (23%) waren Raucher und 17 Patienten (19,5%) wiesen eine positive Familienanamnese für eine KHK auf.

Fünf Dialysepatienten, die zur Nierentransplantation vorgesehen waren, wurden als Grenzfälle gewertet aufgrund ihres Alters oder schon bekannter Vorerkrankungen gerade im Hinblick auf die koronare

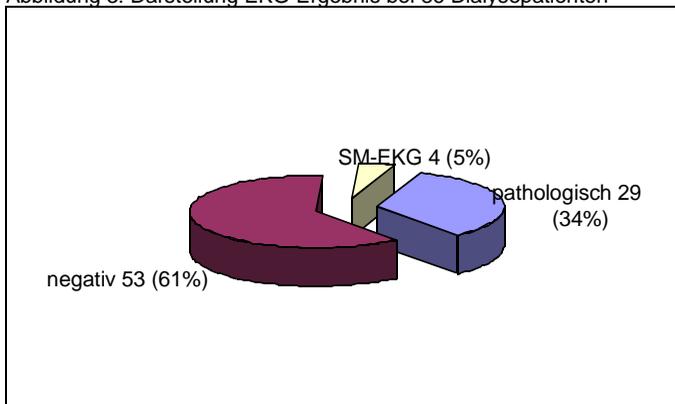
Herzerkrankung. Bei diesen Patienten war bereits eine koronare Herzerkrankung diagnostisch gesichert und schon interveniert worden mit PTCA und Bypass-Operation. Alle diese Patienten zeigten eine Häufung der klassischen Risikofaktoren besonders der Hypertonie und der Hyperlipoproteinämie in Kombination mit Nikotinabusus und positiver Familienanamnese.

#### 4.1.1. EKG

Von allen 86 Dialysepatienten des KfH in Neuried lag ein EKG vor. Davon wiesen 29 pathologische Befunde im Sinne einer ST-Streckenveränderung, einer präterminalen und terminale T-Negativierung und Q-Zackenänderung auf.

Unter den 86 EKGs waren auch 4 Schrittmacher Elektrokardiographien, die nicht gewertet werden konnten. 53 Patienten hatten ein normales EKG im Sinne der Fragestellung.

Abbildung 3: Darstellung EKG-Ergebnis bei 86 Dialysepatienten



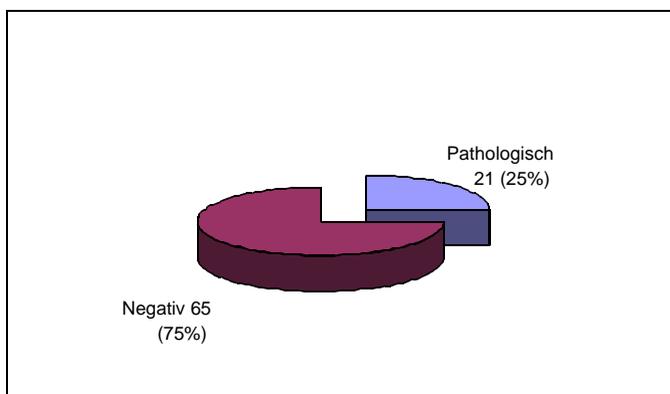
Die pathologischen EKG-Veränderungen teilten sich wie folgt auf: präterminale T-Negativierungen fanden sich bei zehn Patienten, terminale T-Negativierungen bei dreizehn Patienten und ST-Streckenveränderungen bei sechs Patienten.

#### 4.1.2. Echokardiographie

Von den 86 transthorakalen durchgeführten Echokardiographien hatten 21 Patienten (24%) pathologische Befunde, 65 Echokardiographien (76%) waren unauffällig. Als pathologisch wurden verminderte Ejektionsfraktion und Verkürzungsfraktion, regionale Wandbewegungsstörungen, sowie Hypo- und Akinesien und erniedrigte Pumpfunktion gewertet.

Da jedoch 24 Patienten eine gesicherte KHK hatten wurden, mit der Echokardiographie zwei pathologische Befunde nicht erfasst.

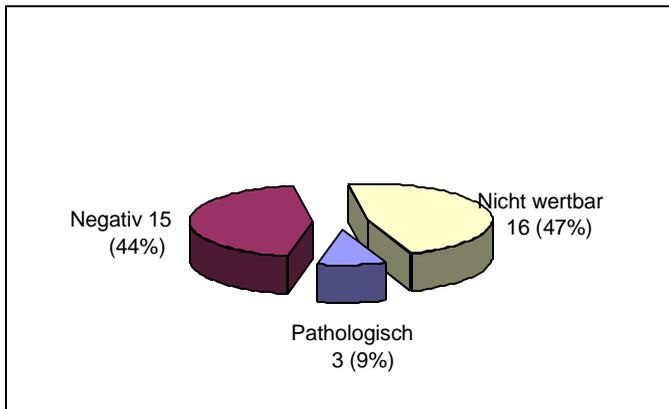
Abbildung 4: Darstellung der Echokardiographie-Ergebnisse bei 86 Dialysepatienten



#### 4.1.3. Ergometrie

Es wurden insgesamt 34 ergometrische Untersuchungen durchgeführt, wovon 16 nicht wertbar waren, da keine Ausbelastung der Patienten möglich war. Es ergaben sich 3 pathologische Ergometrien mit signifikanten ST-Streckenveränderungen. 15 Belastungstests waren negativ im Sinne der Fragestellung.

Abbildung 5: Darstellung der Ergometrie-Ergebnisse von 34 Dialysepatienten

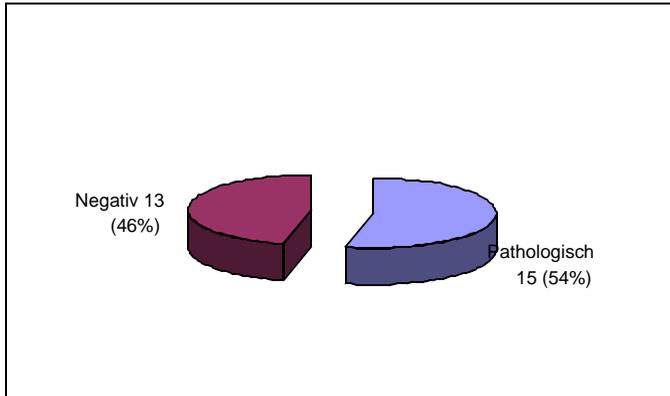


Fast die Hälfte der untersuchten Patienten erreichten nicht die Ausbelastungskriterien, was den Wert der Ergometrie bei Dialysepatienten deutlich einschränkt.

#### 4.1.4. Herzcomputertomographie/ Koronarkalkscreening

Es lagen Messungen des Koronarkalkscreenings mittels Computertomographie von 28 Patienten vor, von denen 15 Patienten pathologische Befunde hatten.

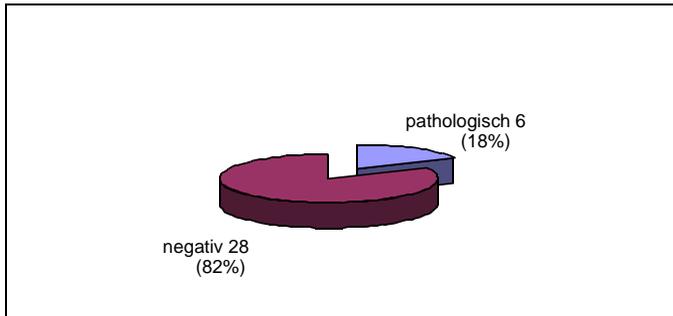
Abbildung 6: Darstellung des Koronarkalkscreenings von 28 Dialysepatienten



#### 4.1.5. Myokardszintigraphie

In der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Klinikums Großhadern wurden bei insgesamt 34 Dialysepatienten Szintigraphien durchgeführt und nur sechs zeigten während der medikamentösen oder ergometrischen Belastung deutliche Zeichen einer belastungsinduzierten Ischämie mit einem signifikanten Perfusionsdefekt und einer Minderanreicherung im myokardialen Gewebe. Unter Ruhebedingungen erfolgte bei fünf Patienten eine Wiederauffüllung.

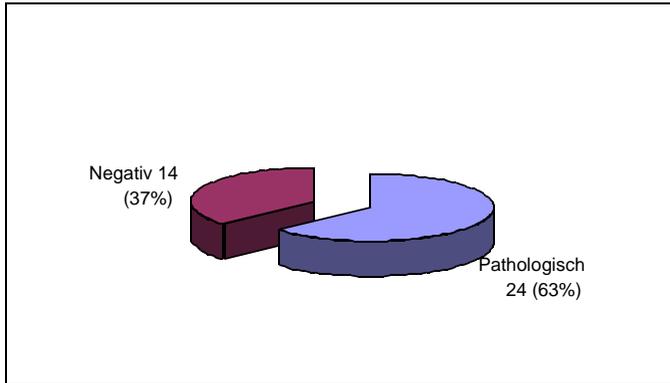
Abbildung 7: Darstellung der Myokardszintigraphie-Ergebnisse von 34 Dialysepatienten



#### 4.1.6. Koronarangiographie

Es wurden 38 Herzkatheteruntersuchungen mit Koronarangiographie durchgeführt. Bei allen Patienten lag eine klare Indikation zu dieser Untersuchung vor. 24 von 38 Patienten (63%) wiesen eine über 50%ige Lumeneinengung auf, während 14 Dialysepatienten eine negative Koronarangiographie hatten. Die Häufigkeit einer Ein-, Zwei-, und Dreifäßerkrankung der 24 pathologischen Koronarangiographien geht aus Abbildung 8 hervor.

Abbildung 8: Darstellung der Koronarangiographie-Ergebnisse von 38 Dialysepatienten



Von den 24 Patienten mit einer pathologischen Koronarangiographie hatten acht (32%) eine Ein-Gefäßerkrankung, sechs (27%) hatten eine Zwei-Gefäßerkrankung und bei zehn (41%) waren alle drei Koronargefäße betroffen.

#### **4.2. Gruppe B: Patienten vor Nierentransplantation**

Der jüngste gelistete Patient war 36 Jahre alt und der Älteste war 71 Jahre alt. Das mittlere Alter dieser Gruppe betrug 58 Jahre.

Von den gelisteten 26 Patienten erhielten sechs Personen einmal ein Spenderorgan und vier Patienten waren bereits zweimal nierentransplantiert. Fünf Dialysepatienten wurden aus verschiedenen Gründen nicht transplantabel geführt (Nicht-Vorliegen von aktuellen Untersuchungen im Rahmen der Transplantationsvorbereitung, private Gründe).

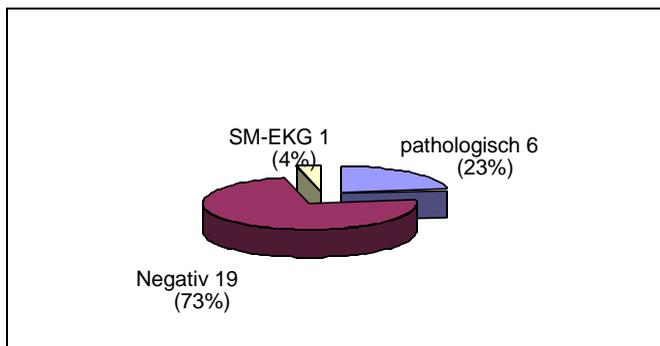
95% von den 26 Dialysepatienten wiesen kardiovaskuläre Risikofaktoren auf, wovon die arterielle Hypertonie mit 18 Patienten (90%) den größten Anteil hatte. Gefolgt von der Hyperlipoproteinämie bei zehn Patienten (50%) und dem Nikotinabusus bei fünf Patienten (25%). Vier Dialysepatienten zeigten eine positive Familienanamnese auf. Keiner der gelisteten Patienten litt an einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus.

#### **4.2.1 EKG**

Bei den 26 Patienten, die aktiv auf der Warteliste im Transplantationszentrum im Klinikum Großhadern standen, wurden im Verlauf der Wartezeit regelmässig EKG-Untersuchungen durchgeführt. Ausgewertet wurde jeweils das letzte verfügbare EKG. Von diesen 26 EKGs waren 6 pathologisch. 19 EKGs waren ohne pathologischen Befund, ein Schrittmacher-EKG war verfügbar.

Abbildung 9 stellt graphisch das EKG-Ergebnis von 26 Patienten auf der Warteliste dar. Von den sechs Patienten mit einem pathologischen EKG wiesen drei Patienten terminale T-Veränderungen auf, zwei Patienten präterminale Veränderungen und ein Patient hatte ST-Streckenveränderungen.

Abbildung 9: Darstellung der EKG-Ergebnisse von 26 Patienten vor Nierentransplantation



#### 4.2.2. Echokardiographie

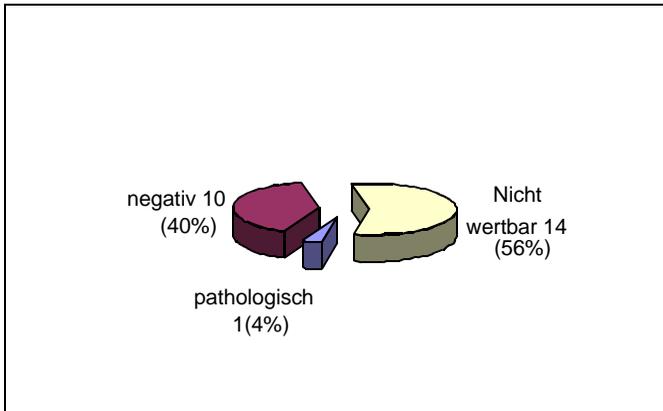
Im Rahmen der Listung wurden bei allen 26 Patienten transthorakale Echokardiographien durchgeführt. 24 (92%) Echokardiographien waren unauffällig und zwei Untersuchungen (8%) wiesen pathologische Veränderungen auf im Sinne von Wandbewegungstörungen.

#### 4.2.3. Ergometrie

Von den 25 Patienten an denen eine Ergometrie-Untersuchung durchgeführt wurde, konnten 14 Untersuchungen nicht gewertet werden, da zum einen die nötige Ausbelastung nicht erreicht wurde oder der Ausgangsblutdruck zu hoch war und eine aussagekräftige Ergometrie nicht möglich gewesen wäre. Von den elf wertbaren Ergometrien wiesen zehn Patienten einen

unauffälligen Befund auf, während in einem Fall eine pathologische Ergometrie vorlag. Unter der Kenntnis der Koronarangiographien hat die Ergometrie bei einem Patienten mit gesicherter KHK diese nicht erkannt.

Abbildung 10: Darstellung der Ergometrie-Ergebnisse von 25 Patienten vor Nierentransplantation

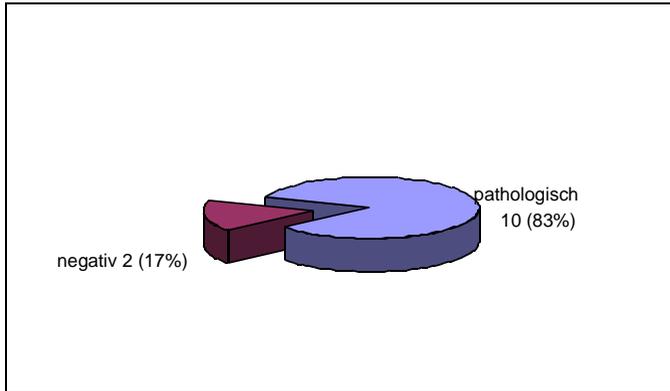


#### 4.2.4. Herzcomputertomographie/ Koronarkalkscreening

Im Klinikum Großhadern wurden bei 12 der 26 gelisteten Patienten ein Herz-CT angefertigt.

Es zeigte sich bei zehn Patienten ein Anteil von Kalziumhydroxylapatit (CaHA) in mg, der über der 75. Perzentile lag und somit pathologisch war. Zwei Herz-CTs waren negativ im Sinne der Fragestellung, d.h. der Anteil von CaHA lag im altersentsprechenden Referenzbereich (Abbildung 11)

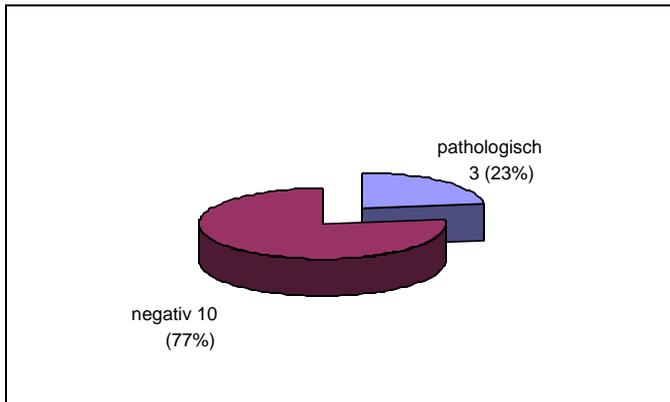
Abbildung 11: Darstellung des Koronarkalkscreenings bei 12 Dialysepatienten vor Nierentransplantation



#### 4.2.5. Myokardszintigraphie

Bei 13 der 26 gelisteten Dialysepatienten wurde eine Szintigraphie durchgeführt, wobei die Belastung medikamentös mit Dipyramidol oder ergometrisch vorgenommen wurde. Zehn Befunde wurden als unauffällig gewertet, drei Befunde waren positiv im Sinne einer KHK, die alle eine Reperfusion in Ruhe zeigten (Abbildung 12).

Abbildung 12: Darstellung der Myokardszintigraphie-Ergebnisse von 13 Patienten vor Nierentransplantation



#### 4.2.6. Koronarangiographie

Bei fünf der 26 Patienten wurde im Rahmen der Leistungsuntersuchungen die Indikation zur Koronarangiographie gestellt. Bei drei Patienten fand sich ein unauffälliges Koronarsystem und bei zwei Patienten konnte die Diagnose der KHK gesichert werden. Es bestand jeweils eine Zwei-, bzw. Dreifäßerkrankung.

#### 4.3. Gruppe C: Lebendnierenspender

Von den Lebendspendern war der älteste 71 Jahre alt und der jüngste 44 Jahre. Auch bei diesen Patienten wurden Risikofaktoren genau erfasst. 18 Patienten hatten kardiovaskuläre Risikofaktoren, davon litten zehn Personen (55,5%) an arterieller Hypertonie, sieben Patienten (38,9%) hatten eine Hyperlipoproteinämie, eine positive Familienanamnese zeigten fünf Patienten (27,7%)

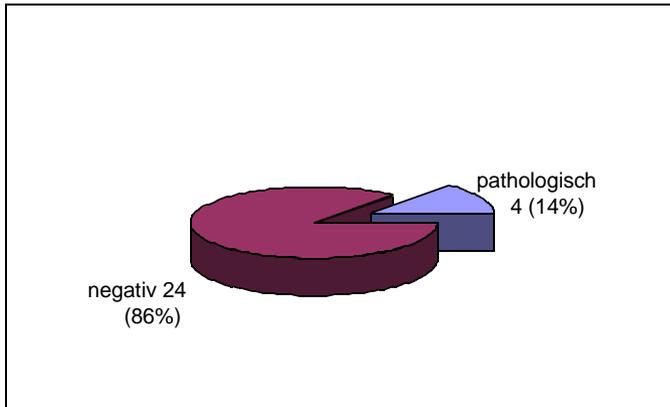
und elf Patienten waren Raucher (61,1%). Keiner von den Lebendspendern war an einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus erkrankt.

Bei der medizinischen Abklärung zur potentiellen Lebendorganspende wurden zwei bereite Spender aufgrund einer kardialen Vorbelastung und einer mit einer Spende nicht vereinbaren Nierenkrankheit abgelehnt. Neben der Anamneseerhebung und der klinischen Untersuchung war es in diesen Fällen hilfreich sich der Prätestwahrscheinlichkeit für KHK zu bedienen, die das Risiko an dieser Erkrankung zu leiden alters-, und geschlechtsabhängig und von der Charakteristik des auftretenden Brustschmerzens beschreibt (113).

#### **4.3.1. EKG**

Bei den 28 EKGs, die bei den Lebendnierenspendern geschrieben wurden, zeigten vier EKGs Zeichen der Ischämie mit ST-Streckenveränderungen, präterminale und terminale T-Negativierungen. 24 EKGs zeigten keinen pathologischen Befund.

Abbildung 13: Darstellung der EKG-Ergebnisse von 28 Lebendnienspendern



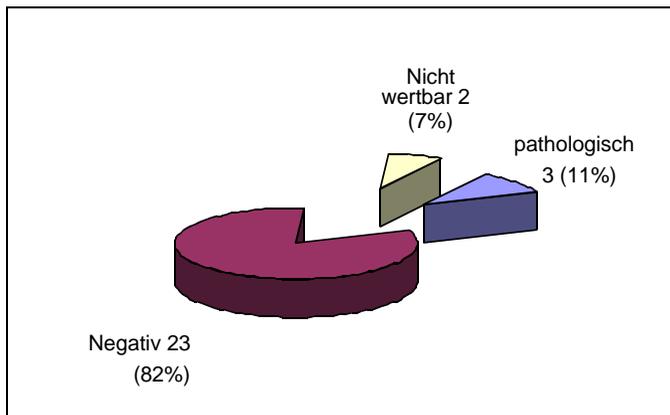
#### 4.3.2. Echokardiographie

Bei allen 28 Lebendspender wurde im Rahmen der Voruntersuchungen eine transthorakalen Echokardiographie durchgeführt, wobei 27 Patienten einen unauffälligen Befund zeigten und sich in einem Fall ein pathologischer Befund fand. Durch die nachfolgend geschilderten Untersuchungen hatten jedoch drei Spender eine koronarangiographisch nachgewiesene KHK hatten, somit fand sich bei zwei der drei Patienten echographisch ein Normalbefund. Als pathologisch wurden eine verminderte Ejektions- und Verkürzungsfraction, eine regionale Wandbewegungsstörungen, erniedrigte Pumpfunktion sowie Hypo- und Akinesien angesehen.

### 4.3.3. Ergometrie

Alle 28 Lebendnierenspender wurden mittels Fahrradergometrie untersucht. Bei 23 Patienten zeigte sich ein Normalbefund, zwei Untersuchungen konnten nicht gewertet werden, da zum Teil die Ausbelastung nicht erreicht wurde oder der Ausgangsblutdruck zu hoch. Drei Ergometrie-Ergebnisse waren positiv im Sinne einer KHK (siehe Abbildung 14).

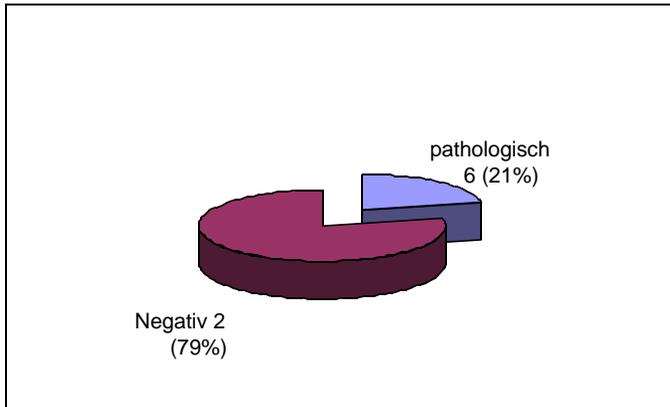
Abbildung 14: Darstellung der Ergometrie-Ergebnisse von 28 Lebendnierenspendern



### 4.3.4. Herzcomputertomographie/ Koronarkalkscreening

Unter den 28 Herz-CT-Ergebnissen fanden sich 22 negative Befunde und 6 Befunde, die hinsichtlich des CaHA über der 75. Perzentile lagen und somit als pathologisch gewertet wurden.

Abbildung 15: Darstellung der CT-Ergebnisse von 28 Lebendniere Spendern



#### 4.3.5. Myokardszintigraphie

Bei den 28 medikamentös (Dipyramidol) /ergometrisch durchgeführten Myokardszintigraphien zeigten sich 22 unauffällige Befunde und 6 positive Ergebnisse (siehe Abbildung 16). Davon waren jedoch nur drei Patienten identisch mit dem pathologischen Befund aus der vorhergehenden Ergometrie.

#### **4.3.6. Koronarangiographie**

Letztendlich wurden sieben Patienten wegen des Verdachts einer KHK koronarangiographisch untersucht. Indikationen für die Koronarangiographie waren unter anderem eine pathologische Ergometrie oder ein pathologisches Myokardszintigramm. Drei der sieben potentiellen Lebendnierenspender wiesen eine KHK, wobei alle eine Eingefäßerkrankung hatten. Diese Patienten wurden mittels perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie und Stent versorgt, aber auch von der Lebendspende ausgeschlossen.

#### **4.4. Zusammenfassung der Ergebnisse**

Um die verschiedenen Untersuchungsmöglichkeiten vergleichen zu können wurden die Methoden der Vierfeldertafel angewandt.

Anhand dieser Tafel lassen sich in den verschiedenen Untersuchungsverfahren die Sensitivität und die Spezifität dieses Verfahrens berechnen, gemessen am Goldstandard um so die Wertigkeit der Untersuchungen bezüglich ihrer Aussagekraft ob krank oder nicht beurteilen zu können.

Diagnostische Sensitivität ist definiert als die Anzahl wahrer (pathologischer) Ergebnisse, bei denen die Krankheit mit Sicherheit besteht (Wahrscheinlichkeitsmaß Kranke richtig zu erfassen).

Die Spezifität ist definiert als die Anzahl negativer („normaler“) Resultate bei Gesunden bzw. Fehlen der Krankheit (Wahrscheinlichkeitsmaß Gesunde richtig auszuschliessen).

In der Statistik bezeichnet der positiv prädiktive Wert eines Testverfahrens die Wahrscheinlichkeit, dass ein positives Ergebnis auch tatsächlich positiv ist. Ebenso bezeichnet der negative prädiktive Wert die Wahrscheinlichkeit, dass ein negatives Ergebnis auch tatsächlich negativ ist. Beide Werte besitzen nur dann Gültigkeit, wenn die Prävalenz der betreffenden Erkrankung in diesem Kollektiv mit der Prävalenz in jenem Kollektiv, in dem die Werte erhoben wurden, übereinstimmen

Tabelle 5: Vierfeldertafel

**K+**: Krankheit vorhanden, **K-**:Krankheit nicht vorhanden, **T+**: positives Testergebnis

**T-**: negatives Testergebnis, **rp**: richtig positiv, **fp**: falsch positiv, **rn**: richtig negativ, **fn**: falsch negativ, **n**: Gesamtzahl der Patienten

	K+	K-	
T+	rp	fp	rp+fp
T-	fn	rn	fn+rn
	rp+fn	fp+rn	n

Für die bessere Vergleichbarkeit der Untersuchungsmethoden wurden Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert und negativ prädiktiver Wert nach unten aufgeführten Berechnungsformeln ermittelt.

$$\text{Sensitivität: } (rp) / (rp+fn)$$

$$\text{Spezifität: } (rn) / (rn+fp)$$

$$\text{pos. präd. Wert: } rp / (rp+fp)$$

$$\text{neg. präd. Wert: } rn / (fn+rn)$$

Die Berechnungen erfolgten in den drei Gruppen der Dialysepatienten, Patienten vor Nierentransplantation und vor Lebendniere spende.

Die Auswertungen beziehen sich auf die Koronarangiographie als Goldstandard, wobei die Krankheit definiert ist als Lumeneinengung > 50% in einem epikardialen Koronargefäß.

Tabelle 6: Ergebnisse der Vierfeldertafel bei Dialysepatienten

	<b>EKG</b>	<b>UKG</b>	<b>Ergometrie</b>	<b>Koronarkalk- screening</b>	<b>Myokard- szintigraphie</b>
<b>Sensitivität</b>	100%	50%	n.w.	100%	100%
<b>Spezifität</b>	100%	100%	n.w.	0%	100%
<b>ppW</b>	100%	100%	n.w.	50%	100%
<b>npW</b>	100%	75%	n.w.	0%	100%

Bei den Dialysepatienten konnte die ergometrische Untersuchung nicht in die Statistik mit aufgenommen werden, da die Beurteilbarkeit eingeschränkt war, aufgrund der mangelnden körperlichen Belastbarkeit. aufgrund der mangelnden körperlichen Belastbarkeit.

Tabelle 7: Ergebnisse der Vierfeldertafel bei Patienten vor Nierentransplantation

	<b>EKG</b>	<b>UKG</b>	<b>Ergometrie</b>	<b>Koronarkalk -screening</b>	<b>Myokard- szintigraphie</b>
<b>Sensitivität</b>	37%	64%	n.w.	50,0%	100%
<b>Spezifität</b>	64%	66%	n.w.	12,5%	100%
<b>ppW</b>	64%	64%	n.w.	12,5%	100%
<b>npW</b>	37%	40%	n.w.	50,0%	70%

Bei den Patienten, die zur Nierentransplantation gelistet sind konnte ebenfalls die Ergometrie nicht mit in die statistischen Berechnungen einbezogen werden, da hier ebenfalls die Beurteilbarkeit eingeschränkt war.

Tabelle 8: Ergebnisse der Vierfeldertafel bei Lebendnierenspendern

	<b>EKG</b>	<b>UKG</b>	<b>Ergometrie</b>	<b>Koronarkalk- screening</b>	<b>Myokard- szintigraphie</b>
<b>Sensitivität</b>	33%	0%	33%	50%	86%
<b>Spezifität</b>	75%	100%	100%	75%	75%
<b>ppW</b>	50%	0%	100%	50%	50%
<b>npW</b>	60%	57%	66%	75%	75%

Bei den Lebendnierenspendern konnten alle Untersuchungen statistisch berechnet werden.

Zusammenfassend ist die Beurteilbarkeit bei Patienten an der Hämodialyse sicherlich eingeschränkt, vor allem hinsichtlich der nicht-invasiven Untersuchungsmethoden wie EKG und Ergometrie. Besonders die ergometrischen Untersuchungen geben nicht die Sensitivität und Spezifität wieder die in der Allgemeinbevölkerung gegeben sind, da aufgrund langjähriger chronischer Erkrankung und verschiedener Komorbiditäten der Trainingszustand deutlich reduziert ist. Einen kleinen Vorteil haben Dialysepatienten auf der Transplantationsliste, die ein etwas geringeres Alter aufweisen und deren Allgemeinzustand besser ist.

## **5.Diskussion**

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es den Algorithmus der kardialen Diagnostikmethoden im Schwerpunkt Nephrologie der Medizinischen Klinik I des Klinikums Großhadern und des Nierenzentrums in Neuried (KfH Neuried), wie sie in der Zeit von August 2004 bis September 2006 durchgeführt wurde, zu analysieren und die damals eingesetzte Stufendiagnostik bei drei verschiedenen Patientengruppen hinsichtlich der KHK herauszuarbeiten. Die Patientengruppen setzten sich zusammen aus Dialysepatienten, die nicht zur Transplantation gelistet waren (Gruppe A), Dialysepatienten auf der Transplantationsliste (Gruppe B) und Gesunde, die sich zu einer Lebendspende entschlossen hatten (Gruppe C). Der Unterschied zwischen den Gruppen A und B bestand darin, dass die Dialysepatienten der Gruppe B hinsichtlich ihrer Transplantabilität untersucht wurden und somit von vornherein als „weniger krank“ eingestuft wurden als diejenigen der Gruppe A. In einer Reihe von nicht-invasiven Untersuchungen wurde für jede dieser Patientengruppen eine Stufendiagnostik angewandt. Zwischen der Gruppe A und Gruppe B gab es Unterschiede, da es sich bei Gruppe B um eine spezielle Gruppe von Dialysepatienten handelte, die sich hinsichtlich Alter und allgemeiner Morbidität von Gruppe A

unterschied. Die Ergebnisse aller drei Gruppen sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Zusammenfassung der Ergebnisse der Gruppen A, B und C  
SM – Schrittmacher-EKG

		Gruppe A N = 86	Gruppe B N = 26	Gruppe C N = 28
<b>EKG</b>	negativ	61%	73%	86%
	SM	5%	4%	0%
	pathologisch	34%	23%	14%
<b>Echokardiographie</b>	negativ	75%	92%	96%
	pathologisch	25%	8%	4%
<b>Ergometrie</b>	negativ	44%	40%	82%
	pathologisch	9%	4%	11%
	nicht wertbar	47%	56%	7%
<b>Koronarkalkscreening</b>	negativ	46%	17%	79%
	pathologisch	54%	83%	21%
<b>Myokardszintigraphie</b>	negativ	82%	77%	79%
	pathologisch	18%	23%	21%
<b>Koronarangiographie</b>	negativ	37%	60%	57%
	pathologisch	63%	40%	43%

### **5.1. Diagnostik der KHK bei Dialysepatienten im allgemeinen (Gruppe A) und bei Dialysepatienten, die zur Transplantation gelistet sind (Gruppe B)**

Gruppe A unterscheidet sich von Gruppe B gering im mittleren Alter. Während es in der ersten Gruppe bei 61 Jahren lag, betrug es in Gruppe B 58 Jahre. In der Reihe der nicht-invasiven Untersuchungen erwartete man eigentlich, dass es kaum Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen geben kann, jedoch ist der prozentuale Anteil an pathologischen Befunden in Gruppe A meistens höher als in Gruppe B (siehe Tabelle 9).

Aufgrund der dreimal pro Woche durchgeführten Dialysebehandlung ist in dieser Gruppe der Arztkontakt hoch. Aus Erfahrung kann davon ausgegangen werden, dass diese beiden Patientengruppen ihre Beschwerden relativ früh schildern und dann eine Stufendiagnostik eingeleitet wird, die sich am konkreten Patienten orientiert und individualisiert durchgeführt wird. So wird sicherlich kein Patient mit schwerer pAVK zur Ergometrie geschickt. Weiterhin wird ein Patient, der auf ein Spenderorgan wartet (Gruppe B), im eigenen Interesse kardiale Beschwerden rasch abklären und behandeln lassen. Damit kommen in die vorgelegte Auswertung der Stufendiagnostik Selektionskriterien hinein, die eine Verallgemeinerung schwierig machen, aber trotzdem die spezielle Situation der Dauerdialysepatienten gut charakterisiert.

Die meisten Dialysepatienten in den Screeninguntersuchungen bezüglich KHK waren asymptomatisch. Es erfolgte die Standard-Stufendiagnostik. Bei Patienten mit einer akuten Symptomatik wurde unter Umgehung der Screeninguntersuchungen direkt eine Koronarangiographie mit der Option der direkten Koronarintervention durchgeführt.

Die geschilderten Risikofaktoren der Dialysepatienten und deren Anamnese allein reichten meistens nicht zur Sicherung der Diagnose einer KHK aus, zumal die Symptomatik ähnlich wie bei Diabetikern infolge der sensiblen Polyneuropathie und der fehlenden körperlichen Ausbelastung häufig klinisch inapparent blieb (46), wie in der Literatur beschrieben.

Die kardialen Basisuntersuchungen, wie EKG, Ergometrie und Echokardiographie wurden im Dialysezentrum oder in der Klinik durchgeführt. Die kardiovaskuläre Diagnostik von Dialysepatienten gestaltete sich aufwendig und das Ergebnis war von vielen Faktoren abhängig. Alter, Grunderkrankung und Dialysejahre waren nur ein Teil eines multifaktoriellen Geschehens, dass mit einer hohen Prävalenz der KHK einhergeht.

Insgesamt unterzogen sich 86 Dialysepatienten ohne Beziehung zur Transplantation den nicht-invasiven Untersuchungsmethoden (Gruppe A). Bei allen wurde ein EKG angefertigt. Dies war jedoch unspezifisch bei der

Diagnosestellung einer KHK. Einen Verdacht auf eine KHK zeigten 29 Patienten (34%), weitere vier von den 86 EKGs waren Schrittmacher-EKGs (5%) und konnten nicht zur Diagnostik einer KHK beitragen. Bei der Sensitivität und Spezifität bei Gruppe A bezüglich der Aussagekraft des EKGs gibt es keine wirklich verwertbaren Daten. In Gruppe B lagen die Sensitivität mit 37% und die Spezifität mit 64% unterhalb der in der Literatur beschriebenen Ergebnisse von Ash et al. (Sensitivität 48% und Spezifität 83%)(9).

Des Weiteren wurde von allen 86 Patienten eine Echokardiographie durchgeführt. Diese Untersuchung war auch unspezifisch hinsichtlich des Vorliegens einer KHK, da nur funktionelle Störungen wie z.B. Einschränkung der Pumpfunktion beschrieben werden konnten. Von den 86 Patienten der Gruppe A zeigten 65 Patienten (75%) einen Normalbefund auf und 22 Patienten (25%) hatten eine pathologische Echokardiographie. In Gruppe A lag die Sensitivität der Echokardiographie für die Erkennung einer KHK bei 50% und die Spezifität bei 100%. Gruppe B wies in den Herzechokardiographien eine Sensitivität von 64% und eine Spezifität von 66% auf. Eine vergleichbare Analyse bezüglich der Sensitivität und Spezifität beschrieben Gianrossi et al. (44) mit einer Sensitivität von 68% und einer Spezifität von 77%. Die Unterscheidung in zwei Untergruppen der Dialysepopulation erfolgte jedoch

nicht. Ein Ausschluß einer KHK war mit dieser Untersuchung erwartungsgemäß nicht möglich.

Die Ergometrie, die in Gruppe A bei 34 Patienten durchgeführt werden konnte war bei fast der Hälfte der Patienten aufgrund fehlender Belastbarkeit durch mangelnden Trainingszustand, Anämie und allgemein reduziertem Zustand nicht wertbar. Nur 15 Patienten (44%) erreichten die Ausbelastungskriterien, davon zeigten drei Patienten (9%) ein pathologisches Ergebnis im Sinne einer eventuell vorliegenden KHK. Somit erzielte Gruppe B hinsichtlich der Aussagefähigkeit ein besseres Ergebnis als Gruppe A.

In Gruppe B wurde bei 25 Patienten die Ergometrie durchgeführt, davon waren 14 Befunde nicht wertbar (56%), elf Patienten konnten die Ausbelastungskriterien im Sinne der Fragestellung erfüllen. Nach Schmidt et al. liegt die Sensitivität der Ergometrie zum Erkennen einer Koronarstenose in einer Dialysepopulation lediglich bei 30% (96). Im Vergleich der zwei Gruppen (A und B) liegen ähnliche Ergebnisse vor. Die eigenen Ergometrie-Ergebnisse der zwei Dialysepatientengruppen wurden hier nicht mit in die statistischen Berechnungen miteinbezogen.

Bei 28 von 86 Patienten der Gruppe A wurde ein Koronarkalkscreening mittels Computertomographie angewandt. Hier gelang bei 15 Patienten (54%) der Nachweis von höhergradigen Kalkablagerungen in den

Koronarien. In Gruppe B wurden von 12 Patienten 10 pathologische Befunde (83%) erhoben. Da aber bei Dialysepatienten vermehrt Gefäßkalk vorliegt verglichen mit Nierengesunden ist die Aussage bei positivem Kalknachweis unspezifisch auf das Vorliegen einer KHK. Es liegt eine hohe Zahl falsch-positiver Befunde beim nierensuffizienten Patienten vor, so dass diese Untersuchung derzeit für diese Patienten wenig hilfreich erscheint (8, 28, 32). Überraschenderweise zeigte hier Gruppe B einen signifikanten Unterschied der pathologischen Befunde im Vergleich zu Gruppe A. Ob dies nun von der geringeren Fallzahl in Gruppe B abhängig ist oder nur zufällig ist, kann nicht beantwortet werden.

Bei einem kleinen Anteil von Dialysepatienten (Gruppe A mit 34 Untersuchungen und Gruppe B mit 13 Untersuchungen) wurde im Rahmen der Stufendiagnostik, d.h. bei Vorliegen von Symptomen, eine Myokardszintigraphie durchgeführt. Hier fand sich bei nur sechs Patienten (= 18%) der Gruppe A und bei drei Patienten (= 23%) der Nachweis einer Pathologie, die auf das Vorliegen einer KHK deuten könnte. Aufgrund dieses geringen Anteils hat diese Untersuchung bei Dialysepatienten keine Bedeutung hinsichtlich der Beurteilung der koronaren Durchblutung.

Eine klare Indikation zu der Koronarangiographie lag bei 38 Patienten vor, wobei eine Stenose von > 50% als

pathologische Lumeneinengung definiert war. Bei 24 Patienten zeigte sich zwar ein pathologischer Befund nach dieser Definition, jedoch erfolgte später nicht bei allen Patienten eine Ballondilatation oder die Versorgung mittels Stent.

Zusammenfassend ist zu beurteilen, dass die nicht-invasiven Untersuchungsverfahren zwar den Hinweis auf eine KHK geben können, dass aber letztendlich eine Sicherung der Diagnose nur mit der Koronarangiographie erfolgen kann.

Einen signifikanten Unterschied in der kardialen Diagnostik zwischen Dialysepatient und Nierengesunden gibt es nicht. Die Indikation zu invasiven Verfahren wird immer in Abhängigkeit der klinischen Symptomatik und der möglichen Verbesserung der Koronardurchblutung durch Herzkatheterverfahren gestellt. Bei fehlender Konsequenz dieser Methode wird konservativ behandelt. Aufgrund der vorgestellten eigenen Ergebnisse kann folgende Stufendiagnostik empfohlen werden:

**Screening:**

- Anamnese, körperliche Untersuchung, Lipidprofil, Blutzucker
- nicht-invasive Untersuchungen: EKG, Ergometrie (eingeschränkte Beurteilbarkeit bei Dialysepatienten), transthorakale

Echokardiographie, Myokardszintigraphie, Herz-CT (Koronarkalkscreening)

- invasive Untersuchung: Herzkatheter mit Koronarangiographie nur nach klarer Indikationsstellung

### **Empfehlungen:**

- Diagnose von Risikofaktoren: KHK-Anamnese, Männer > 45 Jahre, Frauen > 55 Jahre, Rauchen, Diabetes mellitus, Hypertonie, Fettstoffwechselstörung, AVK, generalisierte Arteriosklerose, Linksherzhypertrophie
- Durchgreifende Behandlung bestehender behandelbarer Risikofaktoren
- Patienten mit hohem Risiko, z.B. Diabetes, KHK-Anamnese, >2 Risikofaktoren sollen intensiv kardiologisch untersucht werden
- Bei Patienten mit krankhaften Befunden in nicht-invasiven Untersuchungen ist eine Koronarangiographie anzustreben- mit der möglichen Konsequenz einer Revaskularisierungsmassnahme

Untersuchungen sind in der Wartezeit auf ein Transplantat- insbesondere bei Risikopatienten- alle 1-2 Jahre zu wiederholen.

- Bei Patienten mit kritisch krankhaften Koronarveränderungen sollte vor der Transplantation eine revaskulierende Massnahme erfolgen. Bei geringergradigen Veränderungen sind revaskulierende Maßnahmen nach dem Ergebnis interdisziplinärer Beratungen vor oder nach Transplantation vorzunehmen.

Der Vorteil dieser gesamten Untersuchungen (EKG, Echokardiographie, Ergometrie, Koronarkalkscreening und Myokardszintigraphie) liegt eindeutig in der Nicht-Invasivität.

Die Koronarangiographie bleibt der Goldstandard bei der Diagnostik der KHK insbesondere bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.

### **5.3. Lebendnierenspender vor Organentnahme (Gruppe C)**

Bei der Lebendnierenspende hat die Risikominimierung des Spenders oberste Priorität („primum nil nocere“), daher wurde dieser Personenkreis sehr genau auf das Vorliegen einer KHK untersucht um jedes mögliche perioperative Risiko im Zusammenhang mit der Entnahme

einer Niere weitestgehend auszuschalten. Bei der Lebendnierenspende handelt es sich um eine elektive Operation zum Nutzen eines Nierenerkrankten, wobei ein eigener Vorteil für den Spender nicht besteht.

Im Transplantationszentrum München Großhadern hat sich in enger Zusammenarbeit zwischen Nephrologen, Kardiologen und Transplantationschirurgen ein bestimmter Algorithmus bewährt (60). Alle 28 Lebendnierenspender durchliefen die komplette nicht-invasive Diagnostik, um ihre Eignung als Spender zu überprüfen. Die ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung gestaltete sich hier einfacher, als bei den Dialysepatienten, da es sich nicht um Kranke handelte, sondern um Personen, die sich im Alltag in ihrer kardialen Belastbarkeit nicht eingeschränkt fühlten. Nichtsdestotrotz mussten sich alle Spender zunächst den nicht-invasiven Untersuchungen unterziehen, um eine KHK sicher auszuschließen. Die Bewertung dieser Untersuchungen bei den potentiellen Lebendnierenspendern erfolgte kritisch und die Indikation zur Koronarangiographie wurde aufgrund der zuvor genannten Erwägungen großzügig gestellt.

Vier (= 14%) von 28 Patienten dieser Gruppe der scheinbar Herzgesunden zeigten pathologische EKG-Veränderungen. In der Echokardiographie zeigte sich nur ein Patient mit einer funktionellen Störung. Die Ergometrie war bei 23 (= 82%) von 28 Patienten aussagekräftig. Zwei

dieser fünf Patienten erfüllten die Ausbelastungskriterien nicht. Drei Patienten zeigten einen pathologischen Befund im Sinne einer möglichen KHK. Im Gegensatz zu den Dialysepatienten erhielten während der analysierten Untersuchungszeit (August 2004 bis September 2006) alle 28 Lebendnierenspender ein Koronarkalkscreening. Sechs (=21%) der 28 potentiellen Organspender wiesen erhöhte Kalkablagerungen in den Koronarien auf, was die Wahrscheinlichkeit erhöht in den nächsten fünf Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden (8). Die Myokardszintigraphie zeigte bei sechs (=21%) von 28 Spendern einen pathologischen Befund. Unter Berücksichtigung aller Vorbefunde wurde letztendlich bei sieben Personen eine Koronarangiographie durchgeführt, wobei sich bei drei Patienten eine Ein-Gefäß-KHK sichern ließ. Diese Patienten wurden daraufhin von der Lebendspende ausgeschlossen. Die anderen 25 Spender kamen für eine Lebendspende aus kardialer Sicht in Betracht und haben nach der kardiologischen Abklärung die Vorstellung in der Ethikkommission sowie die psychologische Abklärung vor dieser elektiven Operation absolviert.

Die Stufendiagnostik erfolgte nach dem gleichen Schema wie für Nierengesunde, nur mit dem Unterschied, dass hier eine fast übergenaue Diagnostik stattfand, weil es sich um „Gesunde“ handelte, die sich einer elektiven

Operation unterziehen wollten und das perioperative Risiko so gering wie möglich gehalten werden sollte.

Diese Daten beschreiben die KHK-Diagnostik, wie sie bei potentiellen Lebendnierenspendern durchgeführt wurde.

Die Situation ist nicht vergleichbar mit der Standarddiagnostik im kardiologischen Versorgungsalltag.

Es war überraschend, dass die Diagnostik bei sieben (25%) von 28 von scheinbar Gesunden bis zur Koronarangiographie vorangetrieben wurde.

## 6. Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Risikofaktoren stellen bei Dialysepatienten die häufigste Todesursache dar. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass die Urämie bei dieser Patientengruppe vermittelt durch verschiedene Faktoren einen eigenständigen gewichtigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt. Dies erklärt die akzelerierte Atherosklerose bei diesen Patienten.

Ziel dieser Arbeit ist es retrospektiv die im Zeitraum August 2004 bis September 2006 eingesetzte KHK-Diagnostik einerseits an einer großen Population von Dialysepatienten (Gruppe A; N = 86) und andererseits bei Dialysepatienten, die transplantiert werden wollen (Gruppe B; N = 26), zu analysieren. Zusätzlich wurde der Weg der KHK-Diagnostik bei 28 sich kardial gesund fühlenden Personen analysiert, die einem Nierenkranken eine Niere spenden wollten (Gruppe C; N = 28).

Das mittlere Alter der Patienten der Gruppe A (61 Jahre) und Gruppe B (58 Jahre) unterschied sich nicht. Der Anteil pathologischer EKG-Befunde war in Gruppe B mit 23% etwas niedriger als in Gruppe A (34%). Normalbefunde in der Echokardiographie fanden sich bei 75% der Patienten der Gruppe A, während in Gruppe B dieser Anteil mit 92% etwas höher lag.

Ergometrie, Myokardszintigraphie und Koronarkalkscreening wurden als nicht-invasive Methoden

nicht bei allen Dialysepatienten der Gruppen A und B, sondern gezielt eingesetzt. Die Ergometrie war bei ca. der Hälfte der Patienten in beiden Gruppen vorwiegend wegen Nichterreichens der Ausbelastungskriterien nicht wertbar. Nur ein geringer Anteil (9% der 34 Ergometrien der Patienten der Gruppe A, 4% der 25 Patienten der Gruppe B) zeigte ein pathologisches Ergebnis. Somit stellt die Ergometrie kein gutes Instrument der kardialen Funktionsdiagnostik zur Abklärung einer KHK bei Dialysepatienten dar. Die Myokardszintigraphie mit Belastung, durchgeführt bei 34 Patienten der Gruppe A und 13 Patienten der Gruppe B, ergab trotz gezielter Indikation nur in 18% (Gruppe A) bzw. 23% (Gruppe B) ein pathologisches Ergebnis. Im Koronarkalkscreening zeigte sich bei 54% der 28 untersuchten Patienten der Gruppe A und bei einem überraschend hohen Anteil von 83% der 12 Patienten in Gruppe B ein pathologisches Ergebnis.

Die Koronarangiographie als invasive Untersuchungsmethode ergab koronare Lumeneinengungen von > 50% bei 64% der 38 untersuchten Patienten in Gruppe A und 40% der nur 5 Patienten in Gruppe B. Dieser Unterschied darf insbesondere unter Berücksichtigung der geringen Patientenzahlen nicht überbewertet werden. Vor Beginn dieser Studie war davon ausgegangen worden, dass die

Dialysepatienten der Gruppe B als „gesünder“ eingestuft wurden als die Gesamtgruppe aller untersuchten Dialysepatienten (Gruppe A), was aufgrund der vorgelegten Daten nicht bestätigt werden kann. Die Bedeutung der nicht-invasiven KHK-Diagnostik bei chronischen Dialysepatienten wurde früher sicherlich überschätzt. Die spärliche Literatur zu diesem Problemkreis kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Goldstandard bleibt die Koronarangiographie mit der Option der sofortigen Intervention. Die nicht-invasive KHK-Diagnostik (Ergometrie, Myokardszintigraphie, Koronarkalkscreening) hat bei Dialysepatienten nicht die Bedeutung wie bei Nierengesunden und sollte bei Dialysepatienten wenig speziellen Situationen vorbehalten bleiben.

Die KHK-Diagnostik bei den potenziellen Lebendnierenspendern (Gruppe C) umfasste bei allen 28 Personen die komplette nicht-invasive Diagnostik (EKG, Echokardiographie, Ergometrie, Myokardszintigraphie, Koronarkalkscreening). Bei sieben (25%) der 28 scheinbar herzgesunden Personen wurde nach dem Ergebnis der nicht-invasiven Untersuchungen die Indikation zur Koronarangiographie gestellt, wobei drei der sieben aufgrund des pathologischen Koronarbefundes nicht für den elektiven Eingriff der Lebendspende akzeptiert wurden. In der Literatur gibt es keine

vergleichbaren Zahlen. Die bei den sich herzgesund fühlenden Personen durchgeführte Diagnostik ging sicherlich über die sonst übliche Diagnostik hinaus. Der Anteil von 11% (3 von 28 Personen), die wegen eines Koronarangiographiebefundes für die Nierenspende abgelehnt wurden, ist hoch. Dennoch ist eine Reduktion der Diagnostik dieser Personengruppe nicht zu rechtfertigen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Agarwal R: Strategies and feasibility of hypertension control in a prevalent hemodialysis cohort. *Clin Nephrol* 33(2000):344-353
2. Agirbasli M, Weintraub WS, Chang C. et al.: Outcome in coronary revascularisation in patients on renal dialysis. *Am J Cardiol* 86(2000):395-399
3. Amann K, Breitbach M, Ritz E, Mall G: Myocyte/Capillary mismatch in the heart of uremic patients. *J Am Soc Nephrol* 9(1998):1018-1022
4. Amann K, Miltenberger-Milteneyi G, Simonaviciene A, Koch A, Orth S, Ritz E: Remodelling of resistance arteries in renal failure: effect of endothelin receptor blockade. *J Am Soc Nephrol* 12(2001):2040-2050
5. Amann K, Ritz E.: Microvascular disease- the Cinderella of uremic heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 15(2000):1493-1503
6. Amann K, Ritz E,,: The heart in renal failure: Morphological changes of the myocardium- new insights. *J Clin Basic Cardiol* 4(2001):109-113
7. American diabetics Association (ADA) 2000. Homepage: [www. Diabetes.org](http://www.Diabetes.org)

8. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K et al.: Prediction of coronary events with EBCT. *J Am Coll Cardiol* 36(2000):1253-1260
9. Ash FM, Sha S, Rattin C et al.: Lack of sensitivity of the electrocardiogram for detection of old myocardial infarction: a cardiac magnetic resonance imaging study. *Am Heart J*, 152(2006):742-8
10. Bakri RS, Afzali B, Covic A et al.: Cardiovascular disease in renal allograft recipients is associated with elevated sialic acid or markers of inflammation. *Clin Transplant* 18(2004):201-204
11. Bayes B, Pastoe Mc, Bonal J, Junca J et al.: Homocysteine, C-reactive proteine, lipid peroxidation and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 18(2003):106-112
12. Bingel M, Lonnemann G, Shaldon S, Koch KM, Dinarelo CA: Human interleukin-1 production during hemodialysis. *Nephron* 43 (1986): 161-163
13. Bloom RD, Rao V, Weng F et al.: Associations of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 13(2002):1374-80
14. Block GA et al.: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality

- risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31(1998):607-617
15. Block GA, Port FK: Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 35(2000):1226-1237
  16. Böcher W, Denk H, Heitz U: Atherosklerose, Lehrbuch der Pathologie. Urban & Schwarzenberg 437-442;1997
  17. Boaz M, Matas Z, Biro A, Katzir Z, Green M, Fainaru M, Smetana S: Serum malondialdehyd and prevalent cardiovascular disease in hemodialysis. *Kidney Int* 56(1999):1078-1081
  18. Bro S, Moeller F, Andersen CB, Olgaard K, Nielsen LB: Increased expression of adhesion molecules in uremic atherosclerosis in apolipoprotein-E-deficient mice. *J Am Soc Nephrol* 15(2004):1495-1503
  19. Bumgardner GL, Wilson Ga, Tso PL et al.: Impact of serum lipids on long-term graft and patient survival after renal transplantation. *Transplantation* 60(1995):1418-1421
  20. Buzello M, Törnig J, Faulhaber J, Ehmke H, Ritz E, Amann K: The (apo) E knockout mouse- a model documenting accelerated atherosclerosis in uremia. *J Am Soc Nephrol* 14(2003):311-316

21. Caravaca F, Fernandez MA et al.: Effects of oral phosphorus supplementation on mineral metabolism of renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 13(1998):2605-2611
22. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K et al.: Posttransplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients; Transplanted in recent years. *Kidney Int* 59(2001):732-7
23. Chade AR, Rodriguez-Porcel M, Herrmann J, Krier JD, Zhu X, Lerman LO: Beneficial effects of antioxidant vitamins on the stenotic kidney. *Hypertension* 42(2003):605-612
24. Classen, Diehl, Kochsiek: *Innere Medizin*. Urban & Fischer, 5. Auflage, 2004
25. Classen, Diehl, Kochsiek: *Innere Medizin*. Urban&Fischer 227-232; 2004
26. Coen D, Stehouwer A, John S: How heterogenous is microalbuminuria in diabetic mellitus, The case for "benign" and "malignant" microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 13 (1998):2751-2754
27. Converse RI, Jacobson TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, Victor RG: Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 327(1992):1912-1918

28. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E: Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 68(2005):429-436
29. Cressmann MD, Jeyka RJ, Paganini EP, O'Neil J, Skibinski CI, Hoff HF: Lipoprotein(a) as an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 86(1992):475-482
30. Cueto-Manzano AM, Morales-Buenrostro LE et al.: Markers of inflammation before and after renal transplantation. *Transplantation* 80 (2005):47-51
31. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J et al.: New-onset after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceeding of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 Feb 2003. *Transplantation* 75(2003): S3-S24 (Suppl. 10)
32. Davies MJ, Thomas A: Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 3(1984) 310: 1137-1140
33. Downey P, Maiz A, Vaccarezza A et al.: Renal transplantation and dyslipidaemia: characterization of a population and treatment with diet and low dose lovastatin. *Transplant Proc* 27(1995)1805

34. Dickenmann M.J., Brunner F.P., Steiger J.: Lebendnierenspende: eine sinnvolle Option. Schweiz Med Forum Nr. 15(2001)
35. Dinarello CA: An update on human interleukin-1: From molecular biology to clinical relevance. J Clin Immunol (1985)287-297
36. Dinarello CA, Koch KM, Shaldon S: Interleukin-1 and its relevance in patients treated with hemodialysis. Kidney Int 33 (1988) 21-26
37. European best practice guidelines for renal transplantation, Section IV: Long-term management of the transplant recipients. Nephrol Dial Transplant 17(2002):24
38. Falkiewicz K, Bidzinska B et al.: Influence of vitamin D receptore gene polymorphisme on secondary hyperparathyreoidism and bone density after kidney transplantation. Transplant Proc 37(2005):1023-1025
39. Feld-Rasmussen B, Mathiesen E.R., et al :Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type 1 diabetics. Diabetologica 34 (1991):164-170
40. First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A: Hypertension after renal transplantation. J Am Soc Nephrol 1(1994)

41. Gianrossi et al.: Exercise-induced ST-depression in the diagnosis artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 80(1989):87-98
42. Gibbons RJ et al.: ACC / AHA /ACP-ASIM Guidelines for the Management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association. Task force on practice guidelines (Committee on Management of patients with chronic stable angina). *J Am Coll Cardiol* 33(1999):2104
43. Haaslacher et al. :Effect of metabolic factors and blood pressure on kidney function in proteinuric type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologica* 36(1993):1051-6
44. Heidenreich S, August C, Lang D: Langzeitprobleme bei nierentransplantierten Patienten. *Med. Klein.* 95(2000):261-266
45. Kasiske BL, Ma JZ, Louis TA, Swan SK: Long-term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int* 48(1995):814-819
46. Hässler, B. Höfling, L. Castro, H.J. Gurland, G. Hillebrand, W. Land, E. Erdmann: Koronare Herzkrankheit und Herzklappenerkrankung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. *Dtsch.med. Wschr.* 112 (1987), 714-718

47. Hemmelgarn BR, Ghali WA, Quan H et al.: Poor long-term survival after coronary angiography in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 37(2001):64-72
48. Hausberg M, Barenbrock M, Hohage H et al.: ACE-Inhibitor versus  $\beta$ -Blocker for the treatment of hypertension in renal allograft recipients. *Hypertension* 33(1999):862
49. Hermann H: Komplementärtherapien bei Nierentransplantation. *Niedersächsisches Ärzteblatt* 07/2005
50. Herzog Ca, Ma JZ, Collins AJ: Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 339(1998):799-805
51. Hillebrand GF, Schlosser S, Schneeberger H, Lorenz B, Zanker B, Samtleben W, Land W: No clinical evidence of hyperlipidemia as a risk factor for chronic renal allograft failure. *Transplant Proc* (1999) Feb-Mar; 31(1-2):1391-2
52. Hörl MP, Hörl WH: Hemodialysis- associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis* 39(2001):227-244
53. Holdaas H, Jardine AG, Wheeler DC et al.: Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplantation recipients: a multicenter,

- randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 361(9374)(2003)2031
54. Hricik PE: Posttransplant hyperlipidaemia: the treatment dilemma. *Am J Kidney Dis* 23(5) (1994):766-771
55. Husten L :Global epidemic of cardiovascular disease predicted. *Lancet* 352 (1998):1530
56. Johnson EM, Anderson JK, Jacobs C, Suh G, Humar A, Suhr BD et al.: Long-term follow-up of living kidney donors: quality of life after donation. *Transplantation* 67(1999):717-721
57. Kasiske BL: Cardiovascular disease after renal transplantation. *Sem Nephrol* 20(2000):170
58. Kasiske BL, Ma JZ, Louis TA, Swan SK: Long-term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int* 48(1995):814-819
59. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R et al.: Association of low fetuin A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular Mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 361(2003):827-833
60. Walter Land: Evaluations-Manual Nierentransplantation, klinisch-praktische Richtlinien. Thieme Verlag, S.73; 2003
61. Lindner, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH: Accelerated atherosclerosis in prolonged

- maintenance hemodialysis, *N Engl J Med* 290(1974):697-701
62. Liu Y, Coresh J, Eusatce JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, Tracy RP, Powe NR, Klag MJ: Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients- Role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 291(2004):451-459
63. Loree Hm, Kamm RD, Strinfellow RG et al.: Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessel. *Circ Res* 71(1992):850-858
64. Mailloux LU, Levey AS: Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32(5) (1998):120-141
65. Mann JF et al.: Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 134(8)(2001):629-36
66. Messa P, Aroldi A, Villa M, Rusconi E: Bone complications of renal transplantation. How to identify and prevent them. *G Ital Nefrol* 21(4) (2004):331-342
67. Menon V, Ambreen G, Mark J: Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 68 (2005):1413-1418
68. Mimic-Oka J, Simic T, Djukanovic I, Davicevic Z: Alteration in plasma antioxidant capacity in

- various degrees of chronic renal failure. Clin Nephrol 51(1999):233-241
69. Mitch WE: Treating diabetic nephropathy- Are there only economic issues?  
N Engl J Med 2004;351:1934-36
70. S. Möhlenkamp, A. Schmermund, G. Kerkhoff, T. Budde. R. Erbel: Prognostic value of noninvasive coronary plaque burden quantification in patients with risk factors. Z Kardiol 92(2003):351-361
71. Stefan Möller, Aileen Grassmann, Gail Brown: Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz-eine globale Betrachtung. Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany
72. Mogensen C.E.:Microalbuminuria predicts clinical proteinuria as early mortality in maturity onset diabetics. N Engl J Med 3310 (1984), 356-360
73. Montori VM Basu A, Erwin PJet al.: Posttransplantation diabetes: a systemic review of the literature. Diabetes Care 2002 Mar; 25(3):583-92
74. Morris PJ, Rachel J, Fuggle S, Belger MA, Briggs JD: Analysis of factors that effect outcome of primary cadaveric renal transplantation. Lancet 354(1999):1147
75. Myata T, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K, Baynes JW: Alterations in non enzymatic

- biochemistry in uremia. Origin and significance on “carbonyl stress” in long-term uremic complications. *Kidney Int* 55(1999):389-399
76. Nyberg G, Blohme G, Nordern G: Impact of metabolic control in progression of clinical diabetic nephropathy. *Diabetologica* 30 (1987) 82-86
77. Opelz G, Wujciak T; Ritz E: Association of chronic kidney graft failure with recipients blood pressure, Collaborative Transplant study. *Kidney Int* 53(1998):217
78. Palmer SC, Strippoli GF, McGregor DO: Interventions for preventing bone disease in kidney transplantation recipients: a systemic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 45(4) (2005):638-649
79. Parfrey PS, Foley RN: The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Nephrol* 10(1999)1615
80. Parving H.-H., Chaturvedi N, Viberti G.C.: Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 25 (2002) 406
81. Pascual M, Theruvath T, Tatsuo K, Tolkoff-Rubin N, Benedict A: Strategies to improve long-term outcomes after renal Transplantation. *N Engl J Med*, Vol. 346, No 8 Feb 21, 2002
82. Pastan S, Bailey J: Dialysis therapy. *N Engl J* 338(20)(1998):1428-37

83. Penn J: De-novo-Neoplasie after renal transplantation; *Transplant Proc.* 3(1999):1260-1262
84. Perez HV, Brown DJ, Katznelson Sa et al.: Pretransplant systemic inflammation and acute rejection after renal transplantation. *Transplantation* 69(5) (2000):869-874
85. Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG): Diabetische Nephropathie. *Diabetes und Stoffwechsel Suppl.* 2 (2002); 17-19
86. Querings K, Girndt M, Geisel J, Georg T, Tilgen W, Reichrath J: 25-hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. *J Clin Endocrin Metab* 22(2005)
87. Raine AEG, Seymour AML, Robert AFC, Radda GK, Ledingham JGG: Impairment of cardiac function and energetics in experimental renal failure. *J Clin Invest* 92(1993):2934-2940
88. Raine AE, Margreiter R, Brunner FP, Ehrich JH, Geerings W, Landais P, Loirat C, Mallick NP, Selwood NH, Tufveson G et al.: Report on management of renal failure in Europe, XXII. *Nephrol Dial Transplant* 7(1992):7-35
89. Ratner LE, Kavoussi LR, Sroka M, Hiller J, Weber R, Schulam PG et al.: Laparoscopic assisted live donor nephrectomie - a comparison with the open approach. *Transplantation* 63(1997):229-233

90. Reek C, Conrad S, Tenschert W, Huland H: Do serum C-reactive protein measurement help to discriminate episodes of renal dysfunction in patients after renal transplantation. Clin Chem Acta 310(1)(2001):57-61
91. Riede Ursus-Nikolaus, Werner Martin, Schäfer Hans-Eckart: Allgemeine und spezielle Pathologie. Thieme-Verlag, 5. Auflage;2004
92. Riede Ursus-Nikolaus, Werner Martin, Schäfer Hans-Eckart: Allgemeine und spezielle Pathologie. Thieme Verlag, 5. Auflage, S. 422-428; 2004
93. Ritz E, Koch M,: Morbidity and mortality due to hypertension in patients with renal failure. Am J Kidney Dis 2(1993):113-118
94. Schmieder RE, Schneider M, Delles C et al.: Evidence for lipid independant effects of statins on endothelial function. Hypertension Band 3 (2003)245:359
95. Schmieder RE: Statine beeinflussen das kardiovaskuläre Risiko und die Transplantatfunktion positiv. Dialyse aktuell 9(2005):20-24
96. Schmidt A, Stefenelli T, Schuster E, Mayer G: Informational contribution of screening tests for coronary artery disease in patients on chronic

- renal replacement therapy. Am J Kidney Dis 2001;37:56-63
97. Schouten WEM, Grooteman MPC, van Houte A-J et al.: Effects of dialyser and dialysate on the acute phase reaction in clinical bicarbonate dialysis. Nephrol Dial Transplant 15(2000):379-384
98. Schwarz U, Buzello M, Ritz E et al.: Morphology of coronary atherosclerosis lesions in patients with end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant 15(2000):218-223
99. Sezer S, Akcay A, Ozdemir FN, Kulah E, Arat Z, Haberal M: Post-transplant C-reactive Protein monitoring can predict chronic allograft nephropathy. Clin Transplant 18(6)(2004):722-725
100. Simmons EM, Langone A, Sezer Mt, Vella JP, Recupero P, Morrow JD, Ikizler TA, Himmelfarb J: Effect of renal transplantation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in endstage renal disease patients. Transplantation 79(8)(2005)919
101. Pschyrembel, klinisches Wörterbuch, de Gruyter, 258. Auflage
102. Sozialgesetzbuch, Transplantationsgesetz ( §8 Absatz 1), 1997

103. Surdacki A, Wieczorek-Surdacka, Sulowicz W, Dubiel J.S: Effect of having functioning cadaveric renal transplant on cardiovascular mortality risk in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 10(1995):1218-1233
104. The diabetes control and complications Trial/ Epidemiology of diabetes: Interventions and complications research group: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 342(2000) 381-389
105. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE et al.: C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18(1998):1386-1392
106. Tzanno-Martins C, Futata E, Jorgetti V et al.: Immune reponse in hemodialysis patients: is there any difference when low and high ; iPTH levels are compared? *Clin Nephrol* 54(2000):22-29
107. Wanner C, Koople JD, Massry SG: Lipoprotein metabolism in renal disease and renal failure, nutritional management of renal disease. William & Wilkins, Baltimore, (1997) pp. 35-62
108. Winkelmayr Wc, Lorenz M, Kramar R, Fodinger M, Hörl WH, Sunder-Plassmann G: C-reactive

- protein and body mass index independently predict mortality in kidney transplant recipients. Am J Transplant 4(7)(2004):1148-1154
109. Witko-Sarat V, Descamp-Latscha B.: Advanced oxidation protein products: Norvel uremic toxins and proinflammatory mediators in chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 12(1997):1310-1312
110. Wüthrich RP: Nierentransplantation. Springer Verlag, 2. Auflage
- 111.** [www.bundesverband-niere.de](http://www.bundesverband-niere.de), Jahresbericht 2006/2007, U. Frei, H.-J. Schober-Halstenberg
- 112.** [www.dso.de](http://www.dso.de)
113. [www.framingham.com](http://www.framingham.com)
114. JY, Levine RA, Mantadilok V et al.: C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 35(2000):469-476

## 8. Anhang

### NYHA Klassifikation

#### Einteilung der Herzinsuffizienz oder koronaren Herzkrankheit

Stadium	Beschreibung
I	Herzkrankheit ohne Beschwerden bei normaler körperlicher Belastung
II	Belastungsinsuffizienz, Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
III	beginnende Ruheinsuffizienz, Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung, in Ruhe meist beschwerdefrei
IV	manifeste Ruheinsuffizienz, Beschwerden in Ruhe

#### CCS-Klassifikation (Canadian Cardiovascular Society) der stabilen AP:

- 0: Stumme Ischämie
- I: AP nur bei schwerer körperlicher Belastung
- II: Geringe Beeinträchtigung durch AP bei normaler körperlicher Belastung(z.B. Treppensteigen)
- III: Erhebliche Beeinträchtigung durch AP bei normaler körperlicher Belastung
- IV: AP auch bei geringer körperlicher Belastung oder in Ruhe

**Prättest-Wahrscheinlichkeit hinsichtlich einer signifikanten KHK bei symptomatischen Patienten(113).**

Alter	Nicht anginöse Brustschmerzen		Atypische Angina pectoris		Typische Angina pectoris	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
30 -39	4	2	34	12	76	26
40 - 49	13	3	51	22	87	55
50 - 59	20	7	65	31	93	73
60 - 69	27	14	72	51	94	86

Die angegebenen Werte entsprechen den Prozentzahlen untersuchter Patienten mit hämodynamisch bedeutsamen Koronarstenosen in der Koronarangiographie.

## Lebenslauf

**Name** Alexandra Christina Weig

**Geb.-Datum** 19.12.1978

**Geb.-Ort** Weiden i. d. Opf

**Familienstand** ledig

**Eltern** Gunther Weig, Facharzt für Allgemeinmedizin und  
Sportmedizin  
Monika Weig, MTA

**Schulbildung** 1985-1990 Grundschule  
Vohenstrauß  
1990-1998 Kepler-  
Gymnasium Weiden i. d.  
Opf.

**Ausbildung** 1999-2001  
Rettungsassistentin im  
BRK

**Studium** 2000- 2009 Studium der  
Humanmedizin an der

Ludwig-Maximilian-  
Universität München

6/08 2. Staatsexamen

**Tätigkeiten im Studium**

2003-2008 Dialyse im  
Zentrum

**ärztliche Tätigkeit**

seit 6/08 Assistenzärztin  
6. Med. Klinik für  
Nierenerkrankungen,  
Hochdruckkrankheiten  
und Rheumatologie im  
Klinikum München  
Schwabing