

Aus dem
Universitätsklinikum des Saarlandes
Klinik für Innere Medizin IV
- Nieren- und Hochdruckkrankheiten -
Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. D. Fliser

Marker der systemischen Atherosklerose sind gegenüber
den intraparenchymatösen Widerstandsindices von Niere
und Milz überlegene Prognosemarker des
Transplantatüberlebens bei Nierentransplantierten

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

2010

vorgelegt von
Sarah Maria Colbus
geboren am 04.08.1977 in Dillingen

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	5
1. Zusammenfassung	6
2. Einleitung	10
<hr/>	
2.1. Geschichte der Transplantationsmedizin	10
2.1.1. Das Transplantatüberleben	11
2.2. Die Duplexsonographie und ihre physikalischen Grundlagen	12
2.2.1. Bestimmung von Widerstandindices	14
2.3. Widerstandsindices und ihre Bedeutung in der nephrologischen Diagnostik	16
2.4. Kontroverse Darstellung der Bedeutung des RI als prognostischer Parameter	16
3. Material und Methoden	18
<hr/>	
3.1. Patienten	18
3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien	18
3.1.2. Patientencharakteristika	18
3.2. Studienablauf	19
3.2.1. Laborparameter	19
3.2.2. Anthropometrische Daten	20
3.2.3. Erhebung kardiovaskulärer Risikofaktoren	20
3.2.4. Duplexsonographie des Transplantats	21
3.2.5. Messung der intralientalen Widerstandsindices	22
3.2.6. Sonographie der Vena Portae	23
3.2.7. Sonographie der Carotiden und Messung der Intima-Media-Dicke	24
3.3. Follow-up Untersuchungen	25
3.4. Datenanalyse	25

4. Ergebnisse	26
<hr/>	
4.1. Patientencharakterisierung	26
4.2. Zusammenhang zwischen Widerstandsindices von Niere und Milz und kardiovaskulären Risikofaktoren	28
4.3. Zusammenhang zwischen Widerstandsindices von Niere und Milz und subklinischen Zeichen der Atherosklerose	33
4.4. Zusammenhang von Di-RISK und kardiovaskulären Risikofaktoren und subklinischer Atherosklerose	35
4.5. Widerstandsindices und Di-RISK als Prädiktoren des Transplantatüberlebens	39
5. Diskussion	43
<hr/>	
5.1. Physiologische Aspekte der Widerstandsindices	44
5.2. Histopathologische Nierenveränderungen und ihr Zusammenhang mit den intrarenalen Widerstandsindices	45
5.3. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und ihr Zusammenhang mit den Widerstandsindices von Niere und Milz	46
5.4. Zusammenhang zwischen Transplantatfunktion und Widerstandsindices	49
5.5. Subklinische Zeichen der Atherosklerose und die Widerstandsindices	51
5.6. Zusammenhang zwischen Widerstandsindices von Niere und Milz	54
5.7. Schlussfolgerung und Ausblick	54
6. Literaturverzeichnis	56
7. Danksagung	63
8. Publikationen	64
<hr/>	
8.1. Kongressbeiträge	64
8.2. Publierte Abstracts	64
9. Lebenslauf	65
10. Anhang	66
<hr/>	
10.1. Datenerhebungsbogen	66
10.2. Posterbeitrag	71

Abkürzungsverzeichnis

α	Winkel
Δ	Differenz
A.	Arterie
Aa.	Arterien
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-converting enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ADPKD	autosomal dominant polycystic kidney disease (autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung)
B	nicht standardisierter Koeffizient
BMI	body-mass-index (Körpermasseindex)
c	Schallgeschwindigkeit
cos	Kosinus
cw-Doppler	continuous-wave-Doppler
Di-RISK	Difference of Resistive Indices of spleen and kidney (Differenz zwischen RI Niere und RI Milz)
eGFR	estimated GFR (geschätzte GFR)
f	Frequenz
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
IMT	intima-media-thickness (Intima-Media-Dicke)
Krea	Kreatinin

m	männlich
max	maximal
MDRD	modification for diet in renal disease
MHz	Megahertz
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
n	Anzahl
p	p-Wert (Signifikanzniveau)
pAVK	peripher arterielle Verschlusskrankheit
PI	Pulsatility-Index
PP	pulse-pressure (Pulsdruck)
pw-Doppler	pulsed-wave-Doppler (gepulster Doppler)
r	r-Wert (Korrelationskoeffizient)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RI	Resistive-Index
SD	Standardabweichung
v	Geschwindigkeit
V.	Vene
$v_{\max \text{ mean}}$	Mittelwert der maximalen Blutflussgeschwindigkeiten über den gesamten Herzzyklus
$v_{\max \text{ enddiast}}$	maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit
$v_{\max \text{ sys}}$	maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit
Vv.	Venen
w	weiblich
WHR	waist-to-hip ratio (Taillen-Hüft-Quotient)

Abbildungsverzeichnis

1	DSO, Jahresbericht 2008, Funktionsraten nach Nierentransplantation	11
2	Doppler-Effekt	14
3	Dopplersonographische Flusskurve	15
4	Intrarenales Flussprofil einer 55-jährigen Patientin	22
5	Flussprofil einer intralialen Segmentarterie	23
6	Messung des Pfortaderdurchmessers im Subkostalschnitt	23
7	Messung der IMT im Längsschnitt durch die linke A. carotis communis	24
8	Korrelation zwischen Alter und intrarenalem Resistive-Index (RI Niere).	28
9	Korrelation zwischen Alter und intralialen Resistive-Index (RI Milz).	29
10	Korrelation zwischen Pulsdruck und intrarenalem Resistive-Index (RI Niere).	32
11	Korrelation zwischen Pulsdruck und intralialem Resistive-Index (RI Milz).	32
12	Korrelation zwischen intralialem Resistive-Index (RI Milz) und intrarenalem Resistive-Index (RI Niere).	33
13	Korrelation zwischen Intima-Media-Dicke (IMT) und intrarenalem Resistive-Index (RI Niere).	34
14	Korrelation zwischen Intima-Media-Dicke (IMT) und intralialem Resistive-Index (RI Milz).	34

15	Korrelation zwischen Alter und Di-RISK.	37
16	Korrelation zwischen Intima-Media-Dicke (IMT) und Di-RISK.	37
17	Kaplan-Meier-Überlebensanalyse nach Unterteilung der Probanden mit renalem Resistive-Index <70 und ≥ 70 .	39
18	Kaplan-Meier-Überlebensanalyse nach Unterteilung der Probanden mit lienalen Resistive-Index <70 und ≥ 70 .	40
19	Kaplan-Meier-Überlebensanalyse nach Unterteilung der Probanden mit Di-RISK ≤ 10 und >10	41
20	Kaplan-Meier-Überlebensanalyse nach Unterteilung der Probanden mit IMT $<0,8$ mm und $\geq 0,8$ mm	42

Tabellenverzeichnis

1	Patientencharakterisierung	26
2	Korrelationen von Widerstandsindices mit Intima-Media-Dicke, kardiovaskulären Risikofaktoren, Herzfrequenz, Eiweiß/Kreatinin-Quotient und glomerulärer Filtrationsrate	30
3	Widerstandsindices von Niere und Milz, stratifiziert nach den Risikofaktoren: Raucher, Diabetiker, familiäre kardiovaskuläre Belastung und Geschlecht	31
4	Korrelationen Di-RISK	36
5	Regressionsanalyse für die abhängige Variable renaler RI	38
6	Regressionsanalyse für die abhängige Variable Di-RISK	38

1. Zusammenfassung

Marker der systemischen Atherosklerose sind gegenüber den intraparenchymatösen Widerstandsindices von Niere und Milz überlegene Prognosemarker des Transplantat-Überlebens bei Nierentransplantierten

Hintergrund:

Die duplexsonographisch gemessenen intrarenalen Widerstandsindices sind in den letzten Jahren als Prädiktor für das Transplantatüberleben allogenen nierentransplantierten Menschen diskutiert worden. Allerdings spiegeln die Widerstandsindices nicht nur organspezifische Läsionen, sondern auch systemische atherosklerotische Gefäßveränderungen wider.

Wir postulieren, dass die Berechnung eines Korrekturfaktors für systemische Gefäßveränderungen erlauben könnte, die Widerstandsindices nierenspezifischer zu machen. Die vorliegende Arbeit untersuchte die intralialen Widerstandsindices als einen solchen Korrekturfaktor.

Wir prüften zunächst die Hypothese, dass die intrarenalen und intralialen Widerstandsindices gleichermaßen mit Markern der systemischen Atherosklerose korrelieren. Darüber hinaus untersuchten wir die Hypothese, ob die Differenz zwischen intrarenalen und intralialen Widerstandsindices spezifischer als die unkorrigierten intrarenalen Widerstandsindices mit der Organfunktion verbunden ist und ob diese Differenz einen besseren Prädiktor für das Transplantatüberleben als die unkorrigierten intrarenalen Widerstandsindices darstellt.

Methoden:

In einer prospektiven longitudinalen Kohortenstudie wurden bei 103 nierentransplantierten Patienten duplexsonographisch der Resistive-Index (RI) und Pulsatility-Index (PI) von Niere und Milz gemessen. Es erfolgten dazu fünf Einzelmessungen in den Aa. interlobares der Niere und drei Einzelmessungen an den Segmentästen der A. lienalis der Milz. Weiterhin wurde die Intima-Media-Dicke (IMT) als Marker der subklinischen Atherosklerose in den beiden Aa. carotides communes bestimmt und klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren erhoben. Die glomeruläre

Filtrationsrate (GFR) wurde nach der MDRD Formel, die Proteinurie als Eiweiß/Kreatinin Quotient im Spontanurin berechnet.

Während eines Nachbeobachtungszeitraums von $2,7 \pm 0,6$ Jahren wurde das Erreichen des primären Endpunktes, definiert als Reduktion der glomerulären Filtrationsrate um mehr als 50 % des Ausgangswertes, Dialysepflichtigkeit oder Tod beobachtet.

Ergebnisse:

Die intrarenalen und die intralialen Widerstandsindices korrelieren gleichermaßen mit der IMT als Marker der subklinischen Atherosklerose (RI Niere $r = 0,334$ [$p = 0,001$], PI Niere $r = 0,269$ [$p = 0,008$], RI Milz $r = 0,422$ [$p < 0,001$], PI Milz $r = 0,427$ [$p < 0,001$]). Weiterhin korrelieren die intrarenalen und intralialen Widerstandsindices mit den kardiovaskulären Risikofaktoren Alter, diastolischer Blutdruck und Pulsdruck, nicht jedoch mit der errechneten GFR oder der Proteinurie. In einer multiplen Regressionsanalyse verbleibt das Alter unabhängiger Prädiktor des intrarenalen Widerstandsindex.

Die Differenz der intrarenalen und intralialen Widerstandsindices korreliert univariat mit Alter und IMT, nicht jedoch mit der Nierenfunktion.

13 Patienten erreichten den vordefinierten primären Endpunkt. In Kaplan-Meier-Analysen erweist sich die IMT als bester Prädiktor des primären Endpunktes. Gegenüber den intralialen RI erweisen sich weder die intrarenalen RI, noch die Differenz von intrarenalen und intralialen RI als überlegene Prädiktoren.

Schlussfolgerungen:

Während die intrarenalen und intralialen Widerstandsindices in der Querschnittsanalyse gleichermaßen mit Markern der systemischen Atherosklerose und kardiovaskulären Risikofaktoren korrelieren, erlaubt entgegen unserer Hypothese die Berechnung der Differenz der intrarenalen und intralialen Widerstandsindices keinen diagnostischen Benefit. In Einklang mit Vorarbeiten erweist sich die IMT als Marker der subklinischen Atherosklerose in der Longitudinalanalyse den intrarenalen RI als Prädiktoren des Transplantatüberlebens überlegen. Die Beobachtung, dass intrarenale Widerstandsindices auch den intralialen Widerstandsindices nicht überlegen sind, weist auf die fehlende Spezifität dieser Parameter hin.

As predictors of kidney transplant survival, markers of systemic atherosclerosis are superior to intraparenchymatous renal and lienal resistance indices

Background:

During the past years, intrarenal resistance indices measured by duplex ultrasound have been discussed as a predictor of transplant survival in allogenic kidney transplant recipients. However, resistance indices do not only reflect organ-specific lesions but also systemic atherosclerotic vascular disease.

We postulate that the calculation of a correction factor for systemic vascular disease could render resistance indices more kidney-specific. The present study examines the suitability of intralinear resistance indices as such a correction factor.

We first tested the hypothesis that intrarenal and intralial resistance indices equally correlate with systemic atherosclerotic markers. Furthermore, we tested the hypothesis that the difference of intrarenal and intralial resistance indices is more specifically associated with allograft function than the uncorrected intrarenal resistance index alone, and whether this difference represents a better predictor for transplant survival than the uncorrected intrarenal resistance indices.

Methods:

In a prospective longitudinal cohort study resistive index (RI) and pulsatility index (PI) of kidney and spleen were measured by means of duplex ultrasound in 103 kidney transplant recipients. To this end, individual measurements were carried out in segmental arteries, five in the kidney and three in the spleen. Beyond this, the Intima-media-thickness (IMT) of both common carotid arteries was assessed as a marker of subclinical atherosclerosis. Classic cardiovascular risk factors were assessed, and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated by means of the MDRD formula. The degree of proteinuria was quantified on the basis of the protein / creatinine quotient in a random spot urine sample.

During a follow-up period of 2.7 ± 0.6 years, the occurrence of the primary endpoint - defined as reduction of the eGFR of more than 50% of baseline value, the necessity for dialysis treatment, or death – was recorded.

Results:

The intrarenal and intralial resistance indices both correlate equally with the IMT as a marker of subclinical atherosclerosis (RI kidney $r= 0,334$ [$p= 0,001$], PI kidney $r= 0,269$ [$p= 0,008$], RI spleen $r= 0,422$ [$p<0,001$], PI spleen $r= 0,427$ [$p<0,001$]), as well as with the classic cardiovascular risk factors age, diastolic blood pressure and pulse pressure. However, neither intrarenal, nor intralial resistance indices correlate with eGFR or proteinuria. In multiple regression analysis, age remains an independent predictor of the intrarenal resistance index.

The difference of intrarenal and intralial resistance indices univariately correlates with age and IMT, but not with renal function.

13 patients reached the predefined primary endpoint. In Kaplan-Meier analyses the IMT turns out to be the best predictor of the primary endpoint. Neither intrarenal RI, nor the difference of intrarenal and intralial RI surpass intralial RI as outcome predictors.

Conclusions:

In cross sectional analysis, intrarenal and intralial resistance indices correlate with atherosclerotic markers and cardiovascular risk factors in equal measure. However, contrary to our hypothesis, the calculation of the difference between intrarenal and intralial resistance indices does not offer any diagnostic benefit. In accordance with previous studies, the IMT as a marker of subclinical atherosclerosis proves superior to the intrarenal RI for predicting allograft survival in longitudinal analysis. Intrarenal resistance indices do not outmatch intralial resistance indices as outcome predictor, suggesting poor specificity of these parameters.

2. Einleitung

Obgleich die Einführung der Dialysetherapie in der Mitte des 20. Jahrhunderts das kurzfristige Überleben von Patienten mit fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung ermöglicht, weisen Dialysepatienten gegenüber Nierengesunden eine deutlich verkürzte Lebenserwartung auf. Die Lebenserwartung von Dialysepatienten kann jedoch durch allogene Nierentransplantation signifikant verlängert werden.

In Deutschland erhielten im Jahr 2009 2024 Menschen eine alleinige post-mortem Nierenspende. Die Zahl der Menschen, die Ende 2009 auf ein Nierentransplantat warteten, betrug deutschlandweit 7652.

(Eurotransplant: http://www.eurotransplant.org/files/statistics/year_2009.pdf)

2.1. Geschichte der Transplantationsmedizin

Die erste weltweit erfolgreiche Organtransplantation wurde im Jahr 1954 durch Joseph Murray in Boston durchgeführt. Das erste Organ, das verpflanzt wurde, war die Niere eines eineiigen Zwillingen in seinen genetisch identischen Bruder.

Im Verlauf der darauf folgenden Jahrzehnte versuchten Transplantationsmediziner, das Überleben der Patienten mit einer transplantierten Niere zu sichern und zu verlängern. So trat in der Frühphase der Transplantationsmedizin bis in die achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts eine inakzeptabel hohe Rate an akuten Rejektionen mit häufigem Organverlust auf. In den letzten 30 Jahren ergaben sich jedoch deutliche Fortschritte im Bereich der Abstoßungsdiagnostik und immunsuppressiven Therapie, vor allem seit Einführung der Calcineurin-Inhibitoren Ciclosporin und Tacrolimus sowie der nachfolgenden Einführung von Mykophenolatmofetil und Mykophenolsäure. Diese Erfolge betreffen insbesondere das Kurzzeitüberleben (üblicherweise definiert als 1-Jahresüberlebensrate) des Transplantats.

Das Langzeit-Überleben konnte nur mäßig gesteigert werden. Hier sind weitere Fortschritte anzustreben.

2.1.1. Das Transplantatüberleben

Das 1-Jahres-Transplantat-Überleben für post-mortem Spenden liegt bei 85% bis 90%, wohingegen die 10-Jahres-Überlebensrate bei ca. 50% anzusetzen ist (OPELZ 2000).

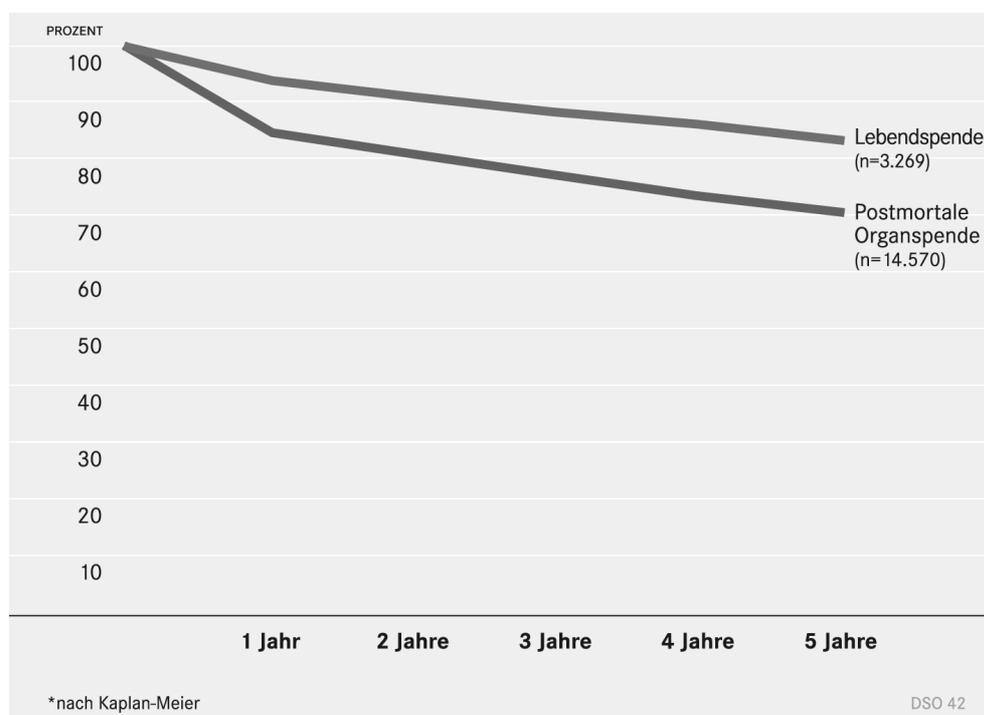


Abbildung 1: DSO, Jahresbericht 2008, Funktionsraten nach Nierentransplantation

Mit den Ursachen des Transplantatverlusts in der Akutphase wie auch zu einem späteren Zeitpunkt, haben sich viele Studien beschäftigt. Zu den Komplikationen in der Akutphase gehören neben der akuten Abstoßungsreaktion vor allem Harnwegsinfektionen und Pyelonephritiden. Eine wesentliche andere Rolle spielen auch postoperative Komplikationen, wie Wundinfektionen, Urin- oder Gefäßleckagen, oder Harnwegsobstruktionen durch Ureternekrosen. Des Weiteren zeigen sich häufig systemische Infektionen, hierunter z.B. Herpes-simplex- und Zytomegalie-Virus-Infektionen. Das Immunsuppressivum Ciclosporin zeigt leider auch eine Nephrotoxizität, infolge deren es zum Verlust des Transplantats kommen kann. Zu den Ursachen des späten Transplantatverlustes zählen die chronische Rejektion und rekurrende Glomerulonephritis.

Es gibt im Rahmen des Post-Transplantation-Monitorings der Transplantatpatienten sowohl in der Akutphase wie auch im späteren Verlauf mehrere Kriterien, nach denen

man versucht, die Transplantatfunktion zu beurteilen und eventuelle Spätkomplikationen, die zu einem Transplantatverlust führen könnten, abzuwenden.

Zu diesen Kriterien gehören unter anderen Parameter wie die Kreatinin-Clearance, Proteinurie, BANFF-Kriterien im Rahmen von Transplantatbiopsien und sonographische Kontrolluntersuchungen.

Die Sonographie, im speziellen die Duplexsonographie, als nicht-invasive, gefahrlose und kostengünstige Diagnostikoption, hat bei Diagnostik von akuten und chronischen Nierenerkrankungen sowie bei der Verlaufsbeobachtung von akutem und auch chronischem Transplantatversagen eine wichtige Rolle eingenommen.

Im Folgenden soll näher auf die Duplexsonographie in der Transplantationsmedizin eingegangen werden.

2.2. Die Duplexsonographie und ihre physikalischen Grundlagen

Die konventionelle Sonographie kann durch die Anwendung des sog. Dopplereffekts in ihrer Aussagekraft verbessert werden. Der Dopplereffekt entsteht, wenn Empfänger und Sender einer Schallwelle sich relativ zueinander bewegen. Im menschlichen Körper senden sich bewegende korpuskuläre Bestandteile (Erythrozyten) ein Signal zum Schallkopf zurück. Dieses Signal ist je nach Blutflussgeschwindigkeit und Flussrichtung um eine bestimmte Frequenz im Vergleich zum ursprünglich vom Schallkopf ausgesandten Signal verschoben. Die Frequenzverschiebung ist von der vom Schallkopf ausgesandten Frequenz sowie von der Flussgeschwindigkeit der Erythrozyten abhängig und wird Dopplerfrequenz genannt (KAUFFMANN et al. 2006). So wird es möglich, sonographisch Strömungsgeschwindigkeit und Flussrichtung zu bestimmen. Dieser Dopplereffekt wird mit folgender Gleichung beschrieben:

$$\Delta f = 2 \times \frac{f}{c} \times v \times \cos \alpha$$

f= Frequenz des Signals; c= Schallgeschwindigkeit; v= Blutflussgeschwindigkeit;
 Δf = Frequenzverschiebung; $\cos \alpha$ = Einstrahlwinkel des Signal zur Gefäßachse

Die Frequenzänderung, als Differenz zwischen der Sendefrequenz (Schallkopf) und der von den Erythrozyten reflektierten Frequenz wird in der Gleichung mit Δf beschrieben. c bezeichnet die Schallgeschwindigkeit (im menschlichen Weichteilgewebe konstant 1540m/s). f benennt in der Formel die Frequenz, mit der der Schallkopf seine Schallwelle aussendet (Sendefrequenz). Die Blutflussgeschwindigkeit wird mit v bezeichnet. α ist der Einstrahlwinkel des Dopplersignals zur Achse des untersuchten Gefäßes. Trifft das Signal senkrecht auf das zu untersuchende Gefäß ($\cos 90^\circ = 0$), kann keine Strömung abgeleitet werden (KAUFFMANN et al. 2006). Es sollte daher eine Winkelkorrektur am Ultraschallgerät erfolgen, falls der Sensor nicht parallel zum Gefäß liegt. Der Faktor 2 der Gleichung beschreibt die Tatsache, dass der Dopplereffekt zweimal beobachtet wird: Einerseits bei Eintreffen des Sendesignals auf die Erythrozyten, andererseits bei Eintreffen des reflektierten Signals auf den Schallkopf. Je nach Art der Auswertung und Ergebnisdarstellung gibt es zwei Dopplerverfahren: Man unterscheidet cw (continuous-wave)-Doppler und pw (pulsed-wave)-Doppler als spektrale Dopplerverfahren und das Farbdopplerverfahren.

Beim spektralen Doppler (cw- oder pw-Doppler) wird das Gefäß von einem Einzelstrahl getroffen und die Frequenzänderungen, die sich längs der Schallrichtung ergeben, werden als spektrale Verteilung aufgezeichnet.

Dies kann entweder durch Senden eines kontinuierlichen Signals geschehen (cw-Doppler) oder durch kurze Ultraschallimpulse, auf die jeweils eine kleine Empfangspause folgt (pw-Doppler).

Wird ein B-Bild der konventionellen Sonographie mit den Informationen des cw- oder pw-Dopplers zusammengesetzt, so bezeichnet man dieses Verfahren als Duplex-Sonographie (KRIESSMANN et al. 1982).

Beim Farbdopplerverfahren erfolgt die Messung an vielen einzelnen Messorten, die über das komplette Schnittbild verteilt sind. Die erhaltenen Frequenzverschiebungen werden farblich kodiert. So wird Flussrichtung und Flussgeschwindigkeit angegeben.

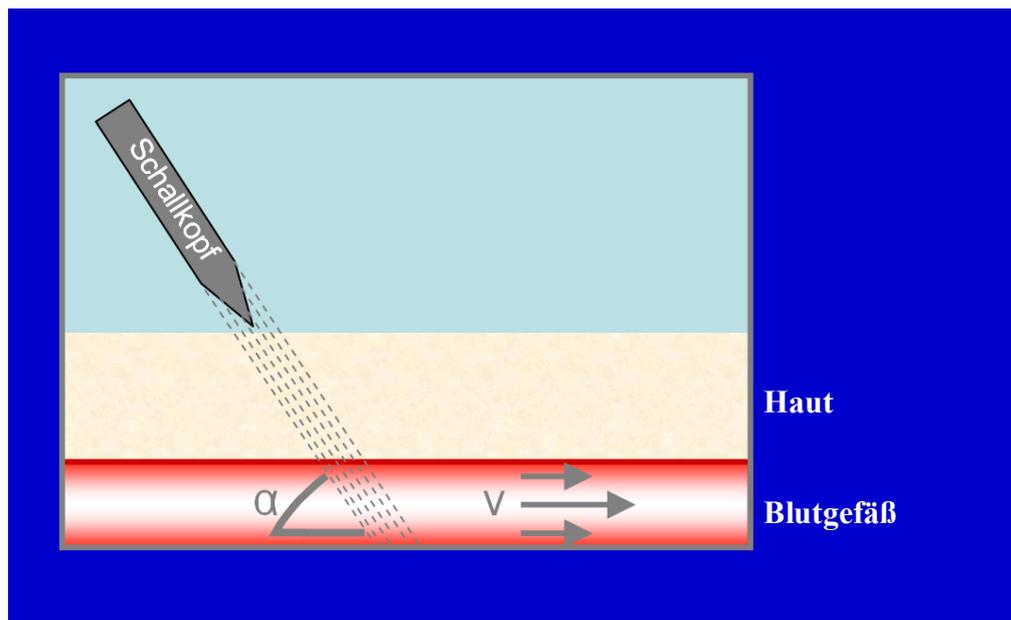


Abbildung 2: Doppler-Effekt

2.2.1. Bestimmung von Widerstandsindices

Um die Durchblutung eines Gewebes mittels Duplexsonographie darzustellen, bedient man sich der so genannten Widerstandsindices:

Der Resistive-Index (RI, auch Pourcelot-Index) berechnet sich aus der maximalen systolischen Blutflussgeschwindigkeit und der maximalen enddiastolischen Blutflussgeschwindigkeit wie folgt:

$$RI = \frac{(\text{max. systolische Blutflussgeschwindigkeit} - \text{max. enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit})}{\text{max. systolische Blutflussgeschwindigkeit}} \times 100$$

s. auch Abbildung 3

Der Resistive-Index hat absolute Zahlenwerte zwischen 0 und 100.

Der zweite Parameter, der zur Beurteilung eines Gefäßwiderstandes herangezogen wird, ist der Pulsatility-Index (PI, Goslin-Index), der aus maximaler systolischer und maximaler enddiastolischer Blutflussgeschwindigkeit sowie mittlerer maximaler Blutflussgeschwindigkeit während einer Herzaktion berechnet wird:

$$PI = \frac{(\text{max. systolische Blutflussgeschwindigkeit} - \text{max. enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit})}{\text{mittlere max. Blutflussgeschwindigkeit}} \times 100$$

s. auch Abbildung 3

Der Pulsatility-Index hat absolute Zahlenwerte zwischen 0 und 100.

Bei der Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeiten ist es notwendig, eine exakte Winkelkorrektur durchzuführen, da sonst grob falsche Werte entstehen. Der Vorteil der oben genannten Widerstandindices ist nun, dass es sich jeweils um Quotienten handelt, die bei der Messung entstandene Fehler herausdividieren.

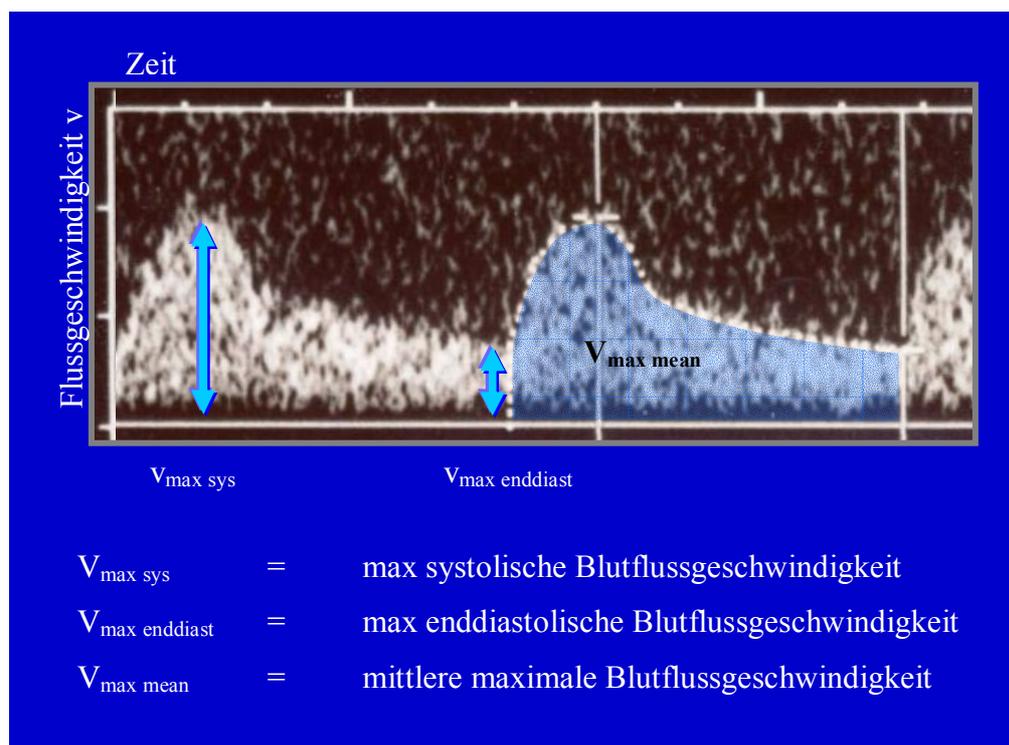


Abbildung 3: Dopplersonographische Flusskurve

2.3. Widerstandsindices und ihre Bedeutung in der nephrologischen Diagnostik

Die Duplexsonographie hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung in Diagnostik von nephrologischen Krankheitsbildern gewonnen. Neben dem normalen sonographischen Schnittbild, dem B-Bild, das zur Beurteilung von Organgröße, Morphologie, Echogenität und Organumfeld gute Informationen liefert, kann sie darüber hinaus Informationen über die Organperfusion liefern. Man erhoffte sich auf diese Weise weitere Informationen zur Differenzierung einzelner nephrologischer Krankheitsbilder zu erhalten. Die Messung des RI sollte weitere Informationen über die Transplantatfunktion, Vaskularisation und eventuell Histopathologie des Transplantats erbringen.

Störungen der Organperfusion sind zwar nur für wenige nephrologische Krankheitsbilder ursächlich, jedoch gehen die meisten nephrologischen Krankheitsbilder im Verlauf mit vaskulären Veränderungen einher (TUBLIN et al. 2003).

Deshalb dienen Widerstandsparameter wie RI und PI zunehmend als diagnostisches Werkzeug, sowohl bei akutem wie chronischem Nierenversagen, Nierenarterienstenose (RADERMACHER et al. 2001, ZELLER et al. 2003) und bei Patienten nach Transplantation (RIFKIN et al. 1987, RIGSBY et al. 1987).

2.4. Kontroverse Darstellung der Bedeutung des RI als prognostischer Parameter

Die Frage, ob die Widerstandsindices rein renal-vaskuläre Veränderungen aufzeigen oder darüber hinaus auch einen Spiegel einer allgemein atherosklerotischen Gefäßsituation darstellen, ist vielfach untersucht worden. Die Rolle des RI als prognostischer Parameter bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen (RADERMACHER et al. 2002) und bei Nierentransplantierten (RADERMACHER et al. 2003) wurde prospektiv in Kohortenstudien beschrieben. So war ein Widerstandsindex ≥ 80 unabhängig mit Progredienz der chronischen Nierenerkrankung resp. vorzeitigem Transplantatverlust assoziiert.

SCHWENGER et al. 2006:2 konnten herausarbeiten, dass eine Beeinflussung des RI durch das Alter des Transplantat-Empfängers und Parameter der subklinischen Atherosklerose und der Gefäßsteifigkeit (wie Intima-Media-Dicke, Pulsdruck und Pulswellengeschwindigkeit (PWV)) besteht.

Auch Studien unserer Arbeitsgruppe und anderer Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass bei nierentransplantierten Patienten ein Zusammenhang zwischen renalen Widerstandsindices einerseits, Alter des Empfängers (KRUMME et al. 1997, HEINE et al. 2005) Markern der subklinischen Atherosklerose (Intima-Media-Dicke (HEINE et al. 2005, SCHWENGER et al. 2006:2)), sowie Markern der Gefäßsteifigkeit (Pulsdruck (HEINE et al. 2005, KRUMME et al. 1997)) und Pulswellengeschwindigkeit (SCHWENGER et al. 2006:2) andererseits besteht.

Kürzlich berichtete unsere Arbeitsgruppe, dass die intrarenalen Widerstandsindices bei nierentransplantierten Patienten Markern der systemischen Atherosklerose als Prognosemarker sogar unterlegen sind (GERHART et al. 2010).

Unsere Arbeitsgruppe hat daher vorgeschlagen, die intrarenalen Widerstandsindices organspezifischer zu gestalten, indem eine Korrektur für extrarenale Marker erfolgt.

Daher haben wir (GRÜN et al. 2008) in einer Arbeit mit einem nierengesunden Kollektiv erstmals die simultane Messung der intralialen und intrarenalen Widerstandsindices durchgeführt und eine Korrelation der beiden Parameter einerseits untereinander, andererseits mit der Intima-Media-Dicke der Aa. carotides communes als Marker des systemischen Atherosklerose festgestellt.

In der folgenden Studie soll bei nierentransplantierten Patienten erstmals eine simultane Messung der intralialen und intrarenalen Widerstandsindices erfolgen.

Hypothese 1: Die intrarenalen und intralialen Widerstandsindices korrelieren mit Markern der systemischen Atherosklerose.

Hypothese 2: Die Differenz zwischen den intrarenalen und intralialen Widerstandsindices ist spezifischer mit der Organfunktion assoziiert als die nicht-korrigierten intrarenalen Widerstandsindices.

Hypothese 3: Die Differenz zwischen den intrarenalen und intralialen Widerstandsindices ist ein besserer Marker des Transplantatversagens als die nicht-korrigierten intrarenalen Widerstandsindices.

3. Material und Methoden

3.1. Patienten

Im Rahmen einer Follow-up Studie der Klinik für Innere Medizin IV - Nieren und Hochdruckkrankheiten des Universitätsklinikums des Saarlandes, wurden in der Zeit vom 20.02.2006 bis zum 08.06.2007 103 nierentransplantierte Patienten untersucht. Das Einverständnis der Patienten für die freiwillige Teilnahme an dieser Studie wurde im Rahmen des regulären Ambulanzbesuches eingeholt, hierbei wurden auch Informationen über den Ablauf der Untersuchung erteilt.

3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Aufgenommen in die Studie wurden Patienten, die länger als ein halbes Jahr transplantiert waren, dabei lag die mittlere Zeit seit der Transplantation bei $6,1 \pm 5,8$ Jahren (Minimum 0,5 Jahre, Maximum 21,3 Jahre).

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Hydronephrose Grad II oder höher
- angiographisch gesicherte, unbehandelte Nierenarterienstenose
- Anstieg des Serum-Kreatinins um mehr als 0,8 mg/dl in den letzten vier Wochen vor Studieneinschluss

3.1.2. Patientencharakteristika

Die Hälfte der Studienteilnehmer war männlich, ein Viertel der Patienten wiesen kardiovaskuläre Vorerkrankungen auf. Die häufigsten renalen Grunderkrankungen, die zur Niereninsuffizienz führten, waren Glomerulonephritis und interstitielle Nierenerkrankungen.

Eine antihypertensive Therapie beinhaltete bei zwei Drittel der Patienten Beta-Blocker, und bei einem Drittel ACE-Hemmer und/oder Angiotensin-2-Rezeptorantagonisten.

Die immunsuppressive Therapie umfasste bei drei Viertel der Patienten Steroide, etwa die Hälfte nahmen Tacrolimus und etwa ein Drittel der Probanden Ciclosporin und Mykophenolat ein (s. Tabelle 1).

3.2. Studienablauf

Alle Untersuchungen jedes einzelnen Probanden erfolgten an einem einzelnen Tag durch dieselbe Untersucherin.

3.2.1. Laborparameter

Während des geplanten Ambulanzbesuches wurde routinemäßig eine venöse Blutentnahme zur Ermittlung folgender Parameter durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt: Kreatinin, Harnstoff, Glucose, ASAT, ALAT, γ -GT, AP, CRP, Gesamt-Bilirubin, Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin (LDL-C), HDL-Cholesterin (HDL-C), Triglyceride, Lipoprotein (a), Apolipoprotein A und B, 25-OH Vitamin D₃, Parathormon, Folsäure und Vitamin B₁₂, HbA_{1c}, Troponin T und ein großes Blutbild.

Aus einer Spontanurin-Probe der Patienten wurden die Werte für Kreatinin, Gesamtprotein, Albumin, Alpha-1-Mikroglobulin, IgG, Transferrin und der Eiweiß/Kreatinin-Quotient erhoben.

Die verwendeten Methoden sind auf der Homepage des Zentrallabors des Universitätsklinikums des Saarlandes veröffentlicht (www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/zentrallabor)

Mit Hilfe der korrigierten MDRD-Formel (LEVEY et al. 2003) wurde die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) der Patienten errechnet.

$$\text{Errechnete GFR} = 186 \times S_{\text{Krea}}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} \times 0,742 \times 1,210$$

(ml/min/1,73m²) (bei Frauen) (bei Afroamerikanern)

SKrea= Serum-Kreatinin

3.2.2. Anthropometrische Daten

Bei den Studienteilnehmern wurden der Body-mass-index (BMI), sowie zur Erfassung der Fettverteilung am Körper die Waist-to-hip ratio (WHR) ermittelt. Dabei wurde im Stehen mit einem Maßband der Taillenumfang in Höhe des Nabels und der Umfang der Hüfte in Höhe der Trochanteres majores gemessen. Als normal definiert wurde hierbei bei Frauen ein Wert von $<0,85$ und bei Männern von $<1,0$.

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Größe (m}^2\text{)}}$$

$$\text{WHR} = \frac{\text{Taillenumfang (cm)}}{\text{Hüftumfang (cm)}}$$

3.2.3. Erhebung kardiovaskulärer Risikofaktoren

Durch einen standardisierten Fragebogen wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren (Nikotin, vordiagnostizierter Diabetes mellitus, Familienanamnese mit vorzeitigen kardiovaskulären Ereignissen), stattgehabte kardiovaskuläre Ereignisse und die Medikation erfasst.

Eine Erhebung des mittleren Blutdruckes erfolgte nach folgender Formel:

$$\text{RR}_{\text{mean}} = \text{RR}_{\text{dia}} + \frac{\text{RR}_{\text{sys}} - \text{RR}_{\text{dia}}}{3}$$

RR_{mean} = mittlerer („mean“) arterieller Blutdruck; RR_{sys} = systolischer Blutdruck; RR_{dia} = diastolischer Blutdruck

Der Pulsdruck als Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck wurde wie folgt bestimmt:

$$PP \text{ (mmHg)} = RR_{\text{sys}} - RR_{\text{dia}}$$

PP= Puls Pressure= Pulsdruck; RR_{sys} = systolischer Blutdruck; RR_{dia} = diastolischer Blutdruck

Als Diabetiker wurden Patienten eingestuft, die einen Nüchtern-Glucose-Spiegel >110 mg/dl, einen Gelegenheitsblutzucker >200 mg/dl hatten und/ oder eine vorbestehende medikamentöse antidiabetische Therapie erhielten.

Patienten, die am Untersuchungstag einen arteriellen Blutdruck >140/90 mmHg aufwiesen oder bei denen eine antihypertensive Therapie vorbestand, wurden als Hypertoniker beschrieben.

Als Raucher wurden Probanden bezeichnet, die im letzten Monat vor der Untersuchung zumindest eine Zigarette geraucht hatten.

Als kardiovaskuläre Ereignisse wurden dabei koronare Ereignisse (stattgehabter Myokardinfarkt oder interventionelle/ operative Revaskularisation), cerebrovaskuläre Ereignisse (stattgehabter Insult oder Karotisstenting/ Thrombendarterektomie) und peripher-arterielle Ereignisse (nicht-traumatische Amputation, peripher-arterielle interventionelle oder operative Gefäßrevaskularisation) definiert.

Zusätzlich zu den anamnestischen Angaben der Probanden wurde die Komorbidität anhand der Patientenakte überprüft.

3.2.4. Duplexsonographie des Transplantats

Die sonographische Untersuchung der Patienten erfolgte mit einem elektronischen Real Time Scanner (Acuson sequoia, Mountainview, CA, USA). Gemessen wurde mit einem Konvexschallkopf (5C2) mit 5 MHz. Zuerst wurde am liegenden Patienten die Morphologie der Niere im B-Bild festgestellt. Danach wurde zur Erhebung der intrarenalen arteriellen Widerstandsindices eine Dopplerflussdiagnostik (pulsed-wave Doppler) durchgeführt. Dazu wurde in den Aa. interlobares, in Höhe des Übergangs von Pyelon zu Parenchym das Dopplerspektrum abgeleitet, wobei die Einzelmessungen an

fünf repräsentativen Stellen durchgeführt wurden. Die fünf Einzelwerte wurden zu einem Durchschnittswert gemittelt.

Die Berechnung des Resistive-Index (RI) und des Pulsatility-Index (PI) wurde durch die Software des Ultraschallgerätes errechnet (s. Abbildung 4)

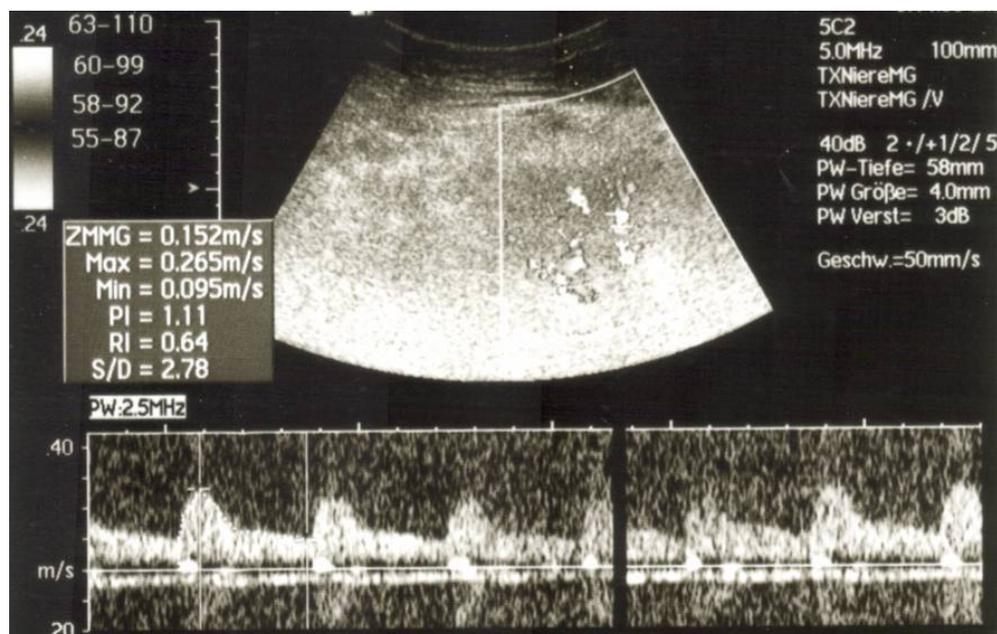


Abbildung 4: Intrarenales Flussprofil einer 55-jährigen Patientin

3.2.5. Messung der intralialen Widerstandsindices

Im B-Bild erfolgte eine Messung der Milz nach morphologischen Gesichtspunkten, die Länge, Breite und Tiefe des Organs umfasste sowie eine Erhebung der intralialen Widerstandsindices, analog zur Niere, am Eintritt in das Parenchym an drei Stellen. Gemessen wurde mit einem Vektorschallkopf 4V1-S mit 4 MHz.

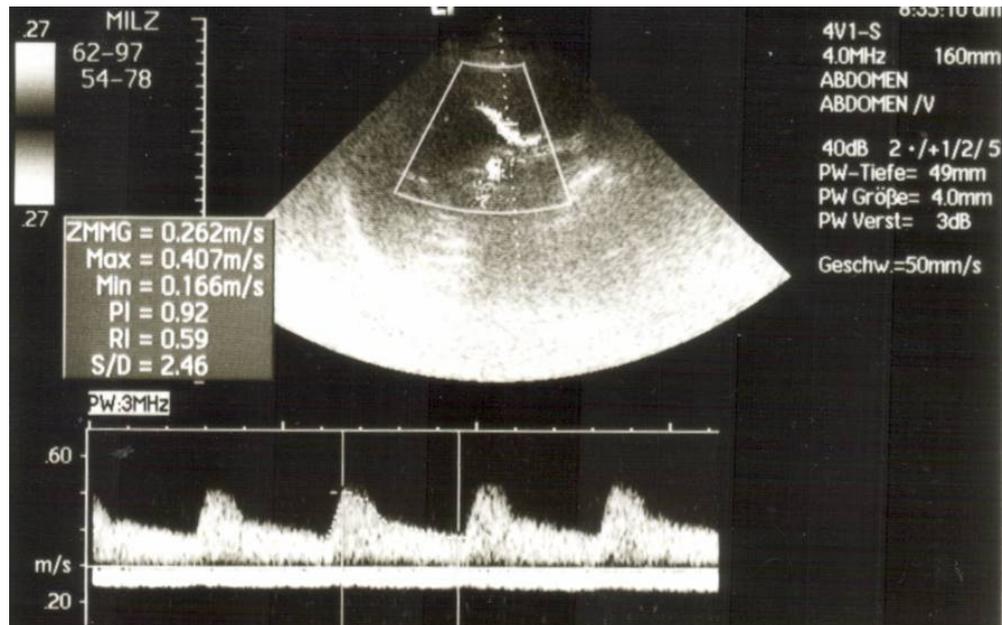


Abbildung 5: Flussprofil einer intralobalen Segmentarterie

3.2.6. Sonographie der Vena Portae

Die Messung erfolgte im Subkostalschnitt am Hilus der Leber in Atemruhelage. Verwendet wurde ein Vektorschallkopf 4V1-S mit 4 MHz. Die Pfortader wurde longitudinal dargestellt. Als pathologisch wurde ein Gefäßdurchmesser von mehr als 14 mm, der auf eine portale Hypertension hinweisen könnte, definiert (s. Abbildung 6).



Abbildung 6: Messung des Pfortaderdurchmessers im Subkostalschnitt

3.2.7. Sonographie der Carotiden und Messung der Intima-Media-Dicke

Als Indikator für eine frühzeitig erkennbare subklinische Arteriosklerose wurde die Messung der IMT (intima-media-thickness) herangezogen. Bei dieser Untersuchung liegt der Patient mit leicht rekliniertem, zur gegenüberliegenden Seite gewandtem Kopf, während die Darstellung der Arteria carotis communis im B-Mode stattfindet. Die Untersuchung wurde mit demselben Ultraschallgerät (Schallkopf 8L5, 8 MHz) wie die vorhergehenden Untersuchungen durchgeführt. Das Gefäß wird bis zu seiner Bifurkation in Arteria carotis interna und externa im Längsschnitt verfolgt, wobei das besondere Augenmerk auf die Hinterwand mit ihren Grenzonenreflexen gelegt wird. Die Gefäßwand zeigt zwei echoreiche Reflexzonen, wovon die lumenseitige die Begrenzung zwischen dem Gefäßendothel und dem Gefäßlumen, die zweite Reflexzone die Grenze zwischen Tunica media und Adventitia darstellt. Die zwischen diesen beiden gelegene Distanz wird als Intima-Media-Dicke bezeichnet (s. Abbildung 7). Gemessen wurde an drei Punkten unterhalb der Karotisgabel, bei 1,0 cm, 2,0 cm und 3,0 cm. Aus den Messungen an beiden Carotiden ergaben sich sechs Einzelwerte, aus denen schließlich die mittlere Intima-Media-Dicke (Intima-Media-Thickness= IMT) berechnet wurde. Nicht gemessen wurde an den Stellen innerhalb eines atherosklerotischen Plaques.

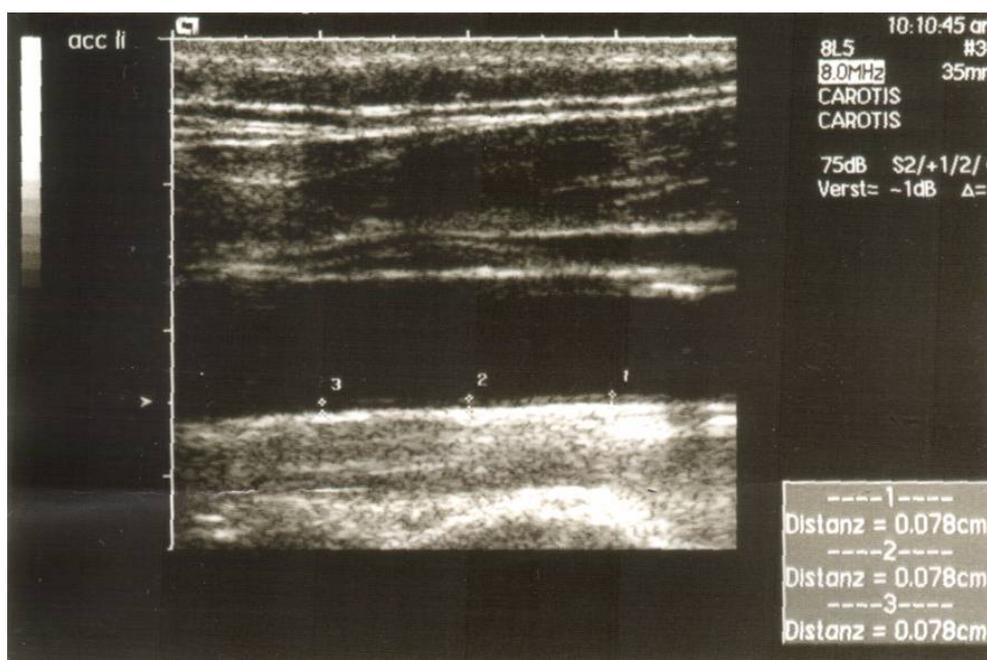


Abbildung 7: Messung der IMT im Längsschnitt durch die linke A. carotis communis

3.3. Follow-up Untersuchungen

Alle Patienten wurden bis zum 31. Juli 2009 mittels standardisierter Telefoninterviews und Krankenaktenstudium nachbeobachtet.

Die Definition der Studienendpunkte wurde aus der Arbeit von RADERMACHER et al. (2003) übernommen.

Als Studienendpunkte wurden definiert:

- Abfall der glomerulären Filtrationsrate um mehr als 50%
- erneute Dialysepflichtigkeit
- Tod

3.4. Datenanalyse

Die statistische Auswertung der erhaltenen Daten erfolgte mittels des Statistikprogramms SPSS (Statistical Product and Service Solutions).

Stetige Merkmale wurden als Mittelwerte mit Standardabweichung berechnet und mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Die Korrelationskoeffizienten der stetigen Merkmale wurden mit dem Spearmans-Rho-Test berechnet. Kategoriale Merkmale wurden als Prozentzahlen aufgeführt und mittels Fisher's exact Test verglichen.

Merkmale, die mit dem renalen Resistive-Index oder der Di-RISK univariat eine Korrelation aufwiesen, wurden in ein multiples Regressionsmodell aufgenommen, indem sie auf ihren unabhängigen Voraussagewert geprüft wurden.

In einem Nachbeobachtungszeitraum von $2,7 \pm 0,6$ Jahren wurde überprüft, bei welchen Patienten es zum Abfall der glomerulären Filtrationsrate um mehr als 50%, erneuter Dialysepflichtigkeit oder zum Tod kam. Danach erfolgte in Abhängigkeit von den intrarenalen bzw. intralialen Widerstandsindices (stratifiziert als erhöht (≥ 70) vs. nicht erhöht (< 70)) eine Kaplan-Meier-Überlebensanalyse.

Ebenso wurde für die Intima-Media-Dicke (stratifiziert als erhöht ($\geq 0,8$) mm vs. nicht erhöht ($< 0,8$ mm)) und die Di-RISK (Differenz zwischen RI Niere und RI Milz, s. S 35, stratifiziert als erhöht (> 10) vs. nicht erhöht (≤ 10)) eine Kaplan-Meier-Überlebensanalyse durchgeführt.

Als statistisch signifikant galten p-Werte $\leq 0,05$.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakterisierung

Die Auswertung der Daten erbrachte die in Tabelle 1 genannten Patientencharakteristika.

Tabelle 1: Patientencharakterisierung

Parameter (n= 103)	Anzahl (%) resp. Mittelwert ± SD
Alter zum Zeitpunkt der Studie (Jahre)	53,8 ± 13,7
Alter bei Transplantation (Jahre)	47,7 ± 13,9
Zeit seit Transplantation (Jahre)	6,1 ± 5,8
Männliches Geschlecht (%) (n= 51)	49,5
Mittlerer RI Niere	70,0 ± 7,0
Mittlerer PI Niere	131,5 ± 27,4
Mittlerer RI Milz	62,5 ± 8,3
Mittlerer PI Milz	103,0 ± 24,3
Pulsdruck (mmHg)*	52,0 ± 12,5
Mittlerer Blutdruck (mmHg)*	101,7 ± 9,0
Systolischer Blutdruck (mmHg)*	136,3 ± 13,6
Diastolischer Blutdruck (mmHg)*	84,0 ± 9,1
BMI (kg/m ²) (n= 102)	25,6 ± 4,6
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	216 ± 51
LDL-Cholesterin (mg/dl)	119 ± 39
HDL-Cholesterin (mg/dl)	65 ± 22
Raucher (%) (n= 102)	15,7
Diabetes mellitus (%) (n= 15)	14,6
kardiovaskuläre Vorerkrankung (%) (n= 28)	27,2
glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73 m ²)	46,0 ± 17,3
Intima-Media-Dicke (mm)	0,7±0,2

Renale Grunderkrankung	Anzahl (%)
Glomerulonephritis	30,1
interstitielle Nierenerkrankungen	29,1
Schrumpfnieren unklarer Genese	16,5
sonstige Nierenerkrankung	6,8
Reflux	5,8
chronische Harnwegsinfektionen	4,9
Nephrosklerose	2,9
Diabetische Nephropathie	1,9
Unbekannt	1,9
Antihypertensive Therapie	
Betarezeptorenblocker	69,9
ACE-Inhibitoren	31,1
Angiotensin 2-Rezeptorantagonisten	30,1
Immunsuppressive Medikation	
Steroid	75,7
FK 506 (= Tacrolimus)	49,5
Mycophenolat Mofetil	34,0
Ciclosporin A	33,0
Sirolimus	6,8
Azathioprin	5,8

BMI= body-mass-index, ADPKD= autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung,

ACE-Inhibitoren= Angiotensin-converting enzyme Inhibitoren

* bei 7 Patienten Blutdruck aus Kapazitätsgründen nicht gemessen (n= 96)

4.2. Zusammenhang zwischen Widerstandsindices von Niere und Milz und kardiovaskulären Risikofaktoren

Das Alter des Transplantatempfängers korreliert positiv mit den intrarenalen wie auch intralialen Widerstandsindices (Tabelle 2; Abbildung 8 und Abbildung 9).

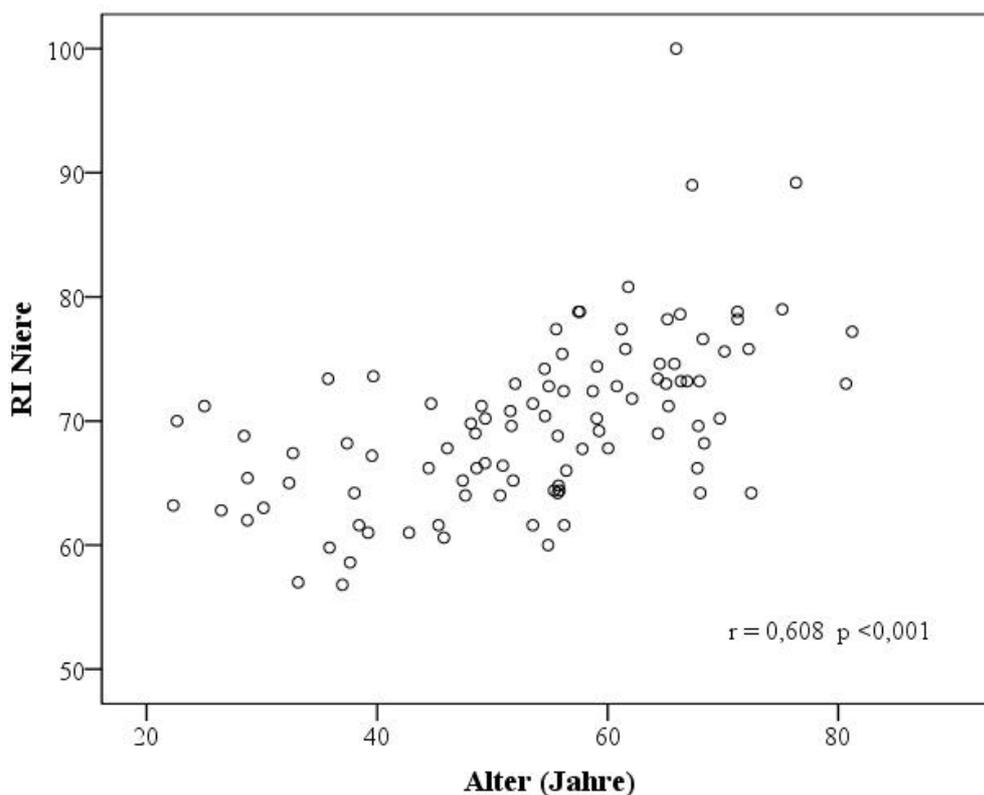


Abbildung 8: Korrelation zwischen Alter und intrarenalem Resistive-Index (RI Niere). Korrelationskoeffizient (r) und Signifikanzniveau (p) sind angegeben.

Es zeigt sich ein positiv signifikanter Zusammenhang zwischen den renalen und lienalen Widerstandsindices mit Pulsdruck als Differenz von systolischem und diastolischem Blutdruck (Abbildung 10 und Abbildung 11), wohingegen der systolische wie auch der mittlere arterielle Blutdruck keinen Zusammenhang mit den gemessenen Widerstandsindices von Niere und Milz aufweist (Tabelle 2).

Eine negativ signifikante Korrelation zeigt sich zwischen den Widerstandsindices von Niere und Milz und dem diastolischen Blutdruck (Tabelle 2).

Die Herzfrequenz zeigt einzig zum PI der Milz eine negativ signifikante Korrelation (Tabelle 2).

Die Nierenfunktion, gemessen als GFR, hat keinen Einfluss auf die renalen oder lienalen Indices. Ebenso lässt sich keine Korrelation zwischen Eiweiß/Kreatinin-Quotient und Widerstandsindices aufzeigen (Tabelle 2 und Tabelle 4).

Es besteht keine Assoziation der Widerstandsindices mit den Laborparametern Gesamtcholesterin, LDL und HDL und dem CRP (Tabelle 2). 38 Studienteilnehmer (36,9%) nahmen eine cholesterinsenkende Medikation zu sich.

Keine signifikante Korrelation lässt sich zwischen den gemessenen Widerstandsindices, dem BMI und der WHR feststellen.

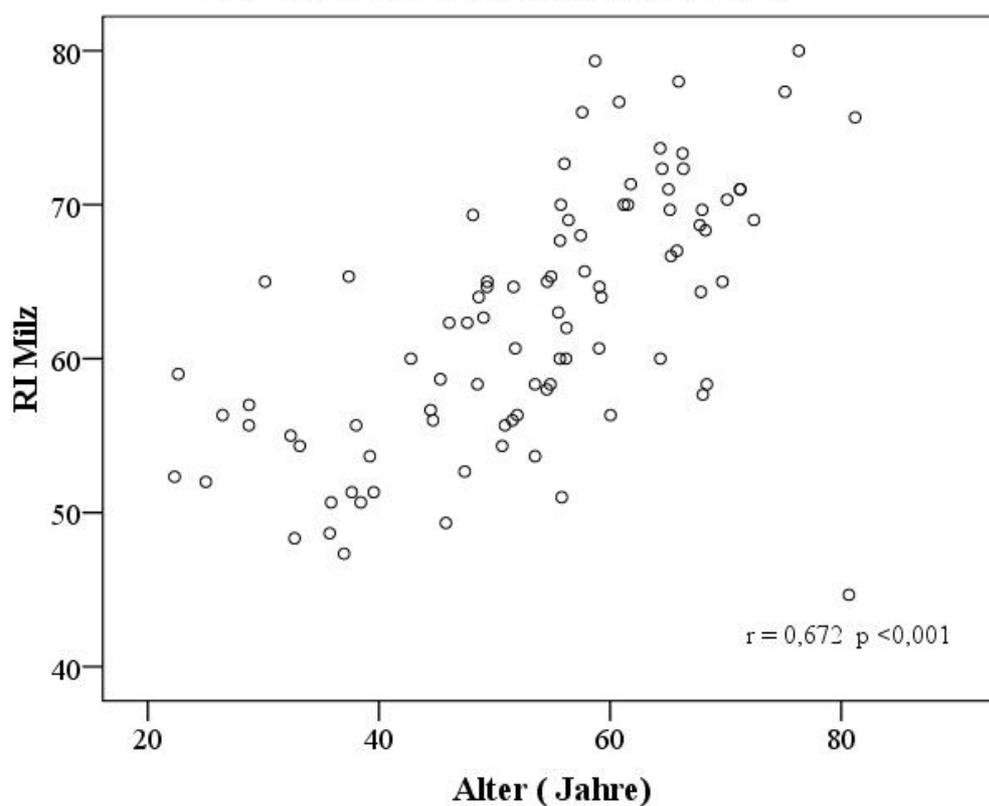


Abbildung 9: Korrelation zwischen Alter und intralienenalen Resistive-Index (RI Milz). Korrelationskoeffizient (r) und Signifikanzniveau (p) sind angegeben.

Tabelle 2: Korrelationen von Widerstandsindices mit Intima-Media-Dicke, kardiovaskulären Risikofaktoren, Herzfrequenz, Eiweiß/Kreatinin-Quotient und glomerulärer Filtrationsrate

	RI Niere	PI Niere	RI Milz	PI Milz
Mittlere IMT bds	r = 0,334 p = 0,001*	r = 0,269 p = 0,008*	r = 0,422 p < 0,001*	r = 0,427 p < 0,001*
Alter	r = 0,608 p < 0,001*	r = 0,570 p < 0,001*	r = 0,672 p < 0,001*	r = 0,669 p < 0,001*
Systolischer Blutdruck	r = 0,181 p = 0,077	r = 0,146 p = 0,152	r = 0,130 p = 0,223	r = 0,099 p = 0,354
Diastolischer Blutdruck	r = -0,282 p = 0,005*	r = -0,256 p = 0,012*	r = -0,230 p = 0,030*	r = -0,232 p = 0,029*
Mittlerer Blutdruck	r = -0,099 p = 0,347	r = -0,092 p = 0,381	r = -0,105 p = 0,336	r = -0,124 p = 0,254
Pulsdruck	r = 0,328 p = 0,001*	r = 0,265 p = 0,011*	r = 0,265 p = 0,014*	r = 0,236 p = 0,029*
Herzfrequenz	r = -0,132 p = 0,199	r = -0,158 p = 0,125	r = -0,207 p = 0,052	r = -0,211 p = 0,047*
GFR (MDRD 5 korrigiert)	r = -0,096 p = 0,345	r = -0,108 p = 0,292	r = -0,077 p = 0,468	r = -0,069 p = 0,517
Eiweiß/ Kreatinin- Quotient	r = 0,104 p = 0,317	r = 0,086 p = 0,408	r = 0,098 p = 0,359	r = 0,083 p = 0,440
Gesamt- cholesterin	r = 0,033 p = 0,746	r = 0,051 p = 0,615	r = -0,035 p = 0,741	r = -0,032 p = 0,761
BMI	r = -0,047 p = 0,644	r = -0,003 p = 0,979	r = 0,176 p = 0,096	r = 0,194 p = 0,066
WHR	r = -0,128 p = 0,216	r = -0,080 p = 0,442	r = 0,133 p = 0,215	r = 0,143 p = 0,181

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, BMI: body-mass-index, WHR: waist-to-hip ratio * Werte mit $p \leq 0,05$

Raucher haben signifikant niedrigere renale, nicht jedoch lienale Widerstandsindices. Allerdings waren Raucher mit $47,3 \pm 16,0$ Jahren jünger als Nichtraucher mit $54,9 \pm 12,9$ Jahren (Tabelle 3).

Diabetiker weisen höhere Widerstandsindices als Nicht-Diabetiker auf, obgleich dieser Unterschied nur für den renalen PI und die lienalen Widerstandsindices Signifinanzniveau erreicht. Diabetiker waren allerdings mit $56,6 \pm 10,4$ Jahren älter als Nicht-Diabetiker mit $53,3 \pm 14,1$ Jahren (Tabelle 3).

Patienten mit positiver Familienanamnese für vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen zeigen keine erhöhten Widerstandsindices im Vergleich zu Teilnehmern ohne positive Familienanamnese (Tabelle 3).

Weibliche Teilnehmer weisen tendenziell höhere intrarenale Widerstandsindices auf als männliche, jedoch ist der Unterschied nicht signifikant (Tabelle 3).

Tabelle 3: Widerstandsindices von Niere und Milz, stratifiziert nach den Risikofaktoren: Raucher, Diabetiker, familiäre kardiovaskuläre Belastung und Geschlecht

		RI Niere	PI Niere	RI Milz	PI Milz
Raucher	ja	$65,3 \pm 4,8$	$114,4 \pm 14,1$	$58,6 \pm 6,2$	$91,5 \pm 17,5$
	nein	$70,8 \pm 7,0$	$134,7 \pm 28,3$	$63,2 \pm 8,5$	$105,0 \pm 25,0$
	p	0,003*	0,003*	0,056	0,065
Diabetiker	ja	$72,6 \pm 8,5$	$150,3 \pm 41,7$	$67,5 \pm 7,8$	$117,9 \pm 25,0$
	nein	$69,5 \pm 6,7$	$128,4 \pm 23,2$	$61,6 \pm 8,1$	$100,3 \pm 23,3$
	p	0,124	0,050*	0,014*	0,012*
Familiäre Belastung	ja	$70,1 \pm 5,7$	$131,8 \pm 21,1$	$64,7 \pm 6,9$	$108,9 \pm 21,1$
	nein	$69,9 \pm 7,4$	$131,1 \pm 29,4$	$62,1 \pm 8,5$	$101,7 \pm 24,9$
	p	0,542	0,559	0,236	0,181
Geschlecht	m	$68,5 \pm 5,8$	$127,0 \pm 21,6$	$61,7 \pm 8,2$	$100,4 \pm 22,8$
	w	$71,3 \pm 7,8$	$135,9 \pm 31,7$	$63,4 \pm 8,3$	$105,7 \pm 25,7$
	p	0,072	0,184	0,436	0,416

m= männlich, w= weiblich

* Werte mit Signifikanzniveau $p \leq 0,05$

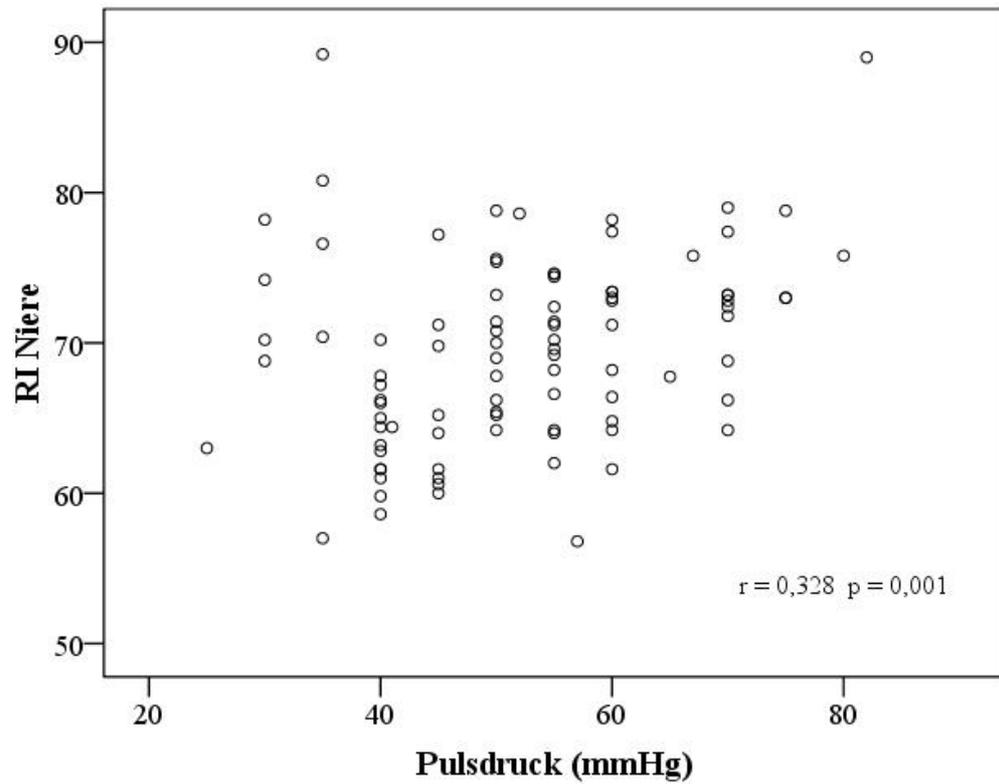


Abbildung 10: Korrelation zwischen Pulsdruck und intrarenalem Resistive-Index (RI Niere). Korrelationskoeffizient (r) und Signifikanzniveau (p) sind angegeben.

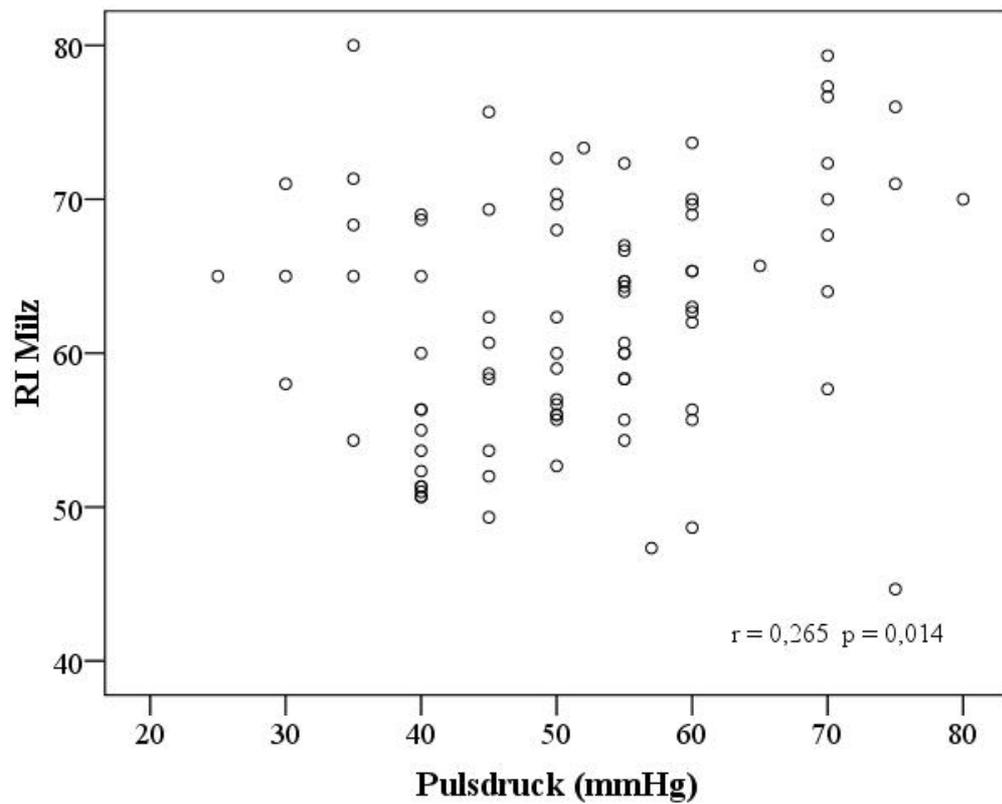


Abbildung 11: Korrelation zwischen Pulsdruck und intralialenalem Resistive-Index (RI Milz). Korrelationskoeffizient (r) und Signifikanzniveau (p) sind angegeben.

Die Resistive-Indices und die Pulsatility-Indices von Niere und Milz korrelieren untereinander positiv (RI: $p = 0,666$ [$p < 0,001$] Abbildung 12; PI: $r = 0,640$ [$p < 0,001$]).

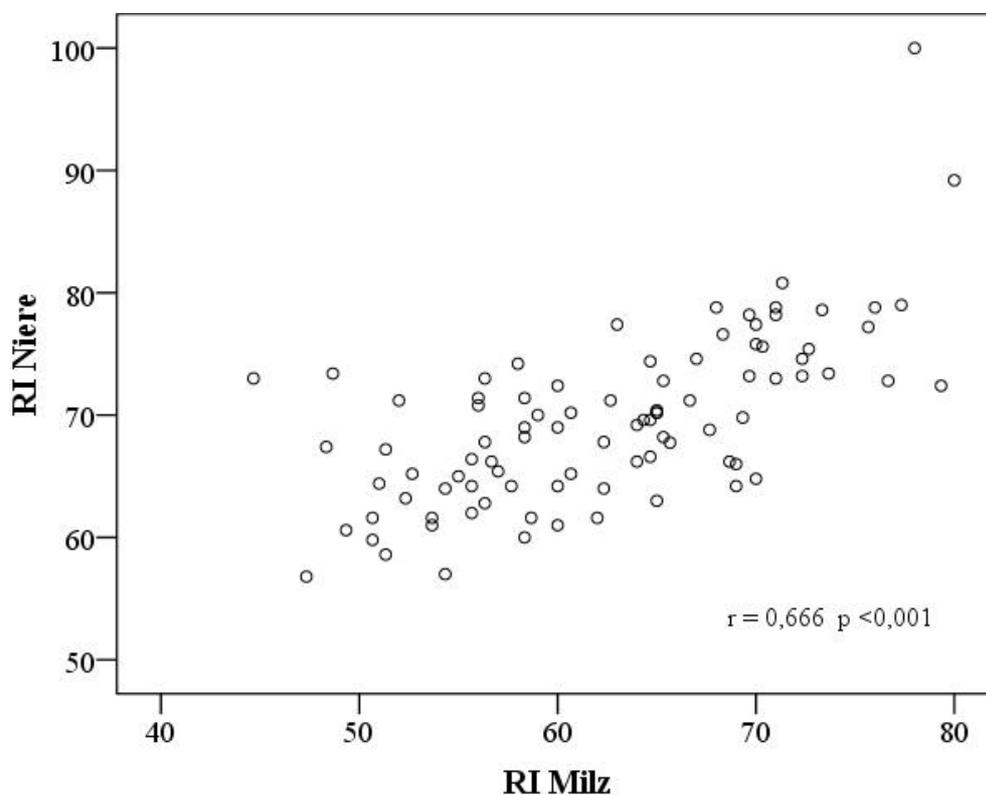


Abbildung 12: Korrelation zwischen intralialem Resistive-Index (RI Milz) und intrarenalem Resistive-Index (RI Niere). Korrelationskoeffizient (r) und Signifikanzniveau (p) sind angegeben.

4.3. Zusammenhang zwischen Widerstandsindices von Niere und Milz und subklinischen Zeichen der Atherosklerose

Die Intima-Media-Dicke (IMT) zeigt als Marker der subklinischen Atherosklerose ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zu Resistive-Indices und Pulsatility-Indices von Niere (Abbildung 13) und Milz (Abbildung 14; Tabelle 2).

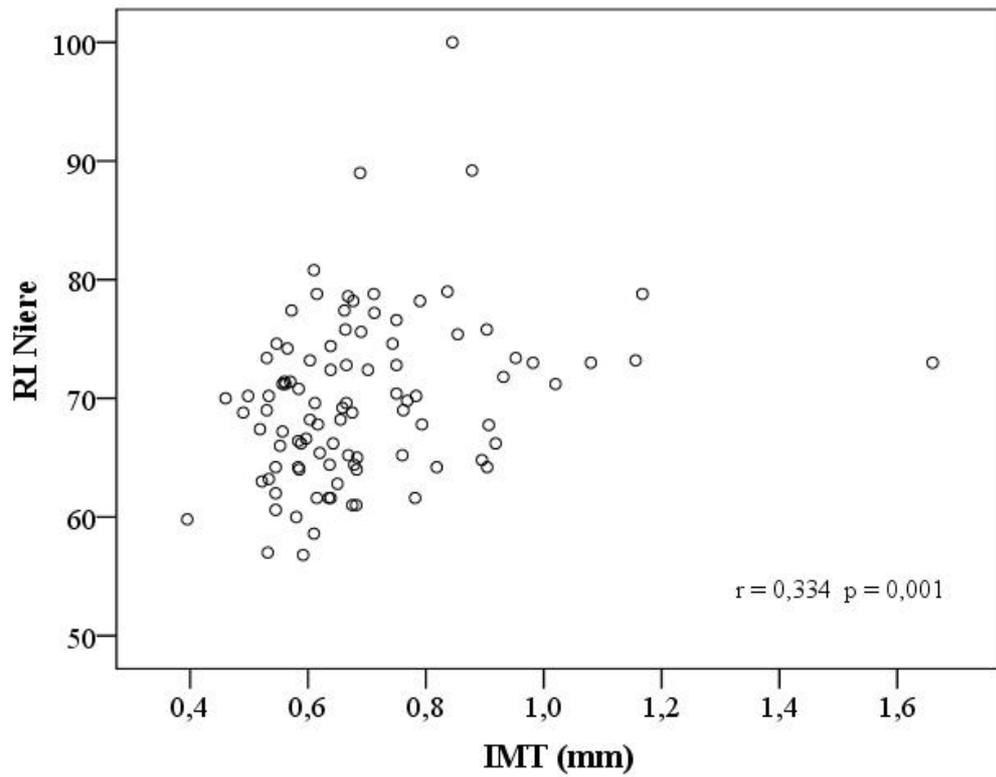


Abbildung 13: Korrelation zwischen Intima-Media-Dicke (IMT) und intrarenalem Resistive-Index (RI Niere). Korrelationskoeffizient (r) und Signifikanzniveau (p) sind angegeben.

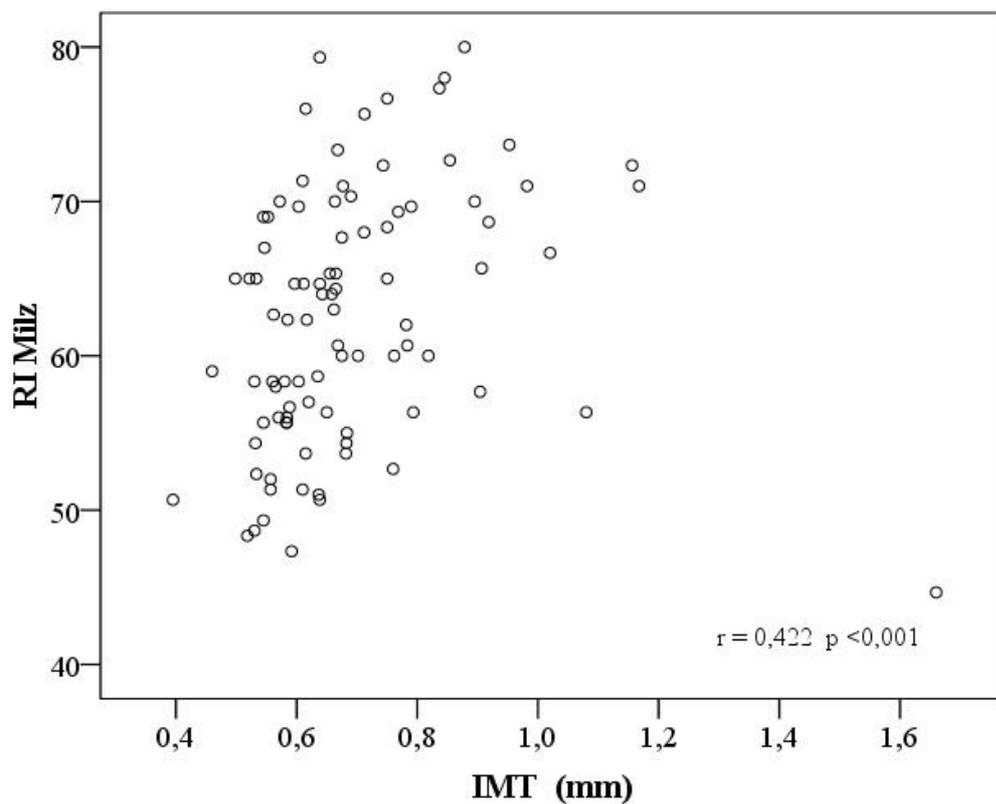


Abbildung 14: Korrelation zwischen Intima-Media-Dicke (IMT) und intralialenalem Resistive-Index (RI Milz). Korrelationskoeffizient (r) und Signifikanzniveau (p) sind angegeben.

Die Nierenfunktion, gemessen als glomeruläre Filtrationsrate, korreliert nicht mit der Intima-Media-Dicke (IMT: $r=0,055$ [$p=0,585$]).

4.4. Zusammenhang von Di-RISK und kardiovaskulären Risikofaktoren und subklinischer Atherosklerose

Im darauf folgenden Schritt wurde die Differenz aus renalen und lienalen Widerstandsindices gebildet, die sog. Di-RISK (Difference of Resistive Indices of spleen and kidney). Die Idee, dass die Differenz der beiden Indices ein stärkerer nierenspezifischer Marker als die unkorrigierten intrarenalen Widerstandsindices sein könnte, sollte überprüft werden.

Eine signifikant negative Korrelation zwischen Di-RISK und Alter des Transplantatempfängers (Tabelle 4, Abbildung 15) einerseits und IMT andererseits, wurde nachgewiesen (Tabelle 4, Abbildung 16).

Wie erwartet korreliert die Di-RISK signifikant negativ mit Resistive-Index und Pulsatility-Index der Milz (Tabelle 4).

Zwischen der Di-RISK und dem systolischen, diastolischen oder mittleren arteriellen Blutdruck, dem Pulsdruck, der errechneten glomerulären Filtrationsrate, Herzfrequenz und Gesamtcholesterin ergibt sich kein Zusammenhang (Tabelle 4).

Es bestehen jedoch signifikant negative Korrelationen des Di-RISK zu BMI und Waist-to-hip ratio (Tabelle 4).

Bei der Stratifizierung der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Di-RISK für die Merkmale Diabetes mellitus, Nikotin oder familiäre kardiovaskuläre Belastung, ebenso zeigten Frauen keine signifikant höheren oder niedrigeren Di-RISK Werte als Männer (Daten nicht aufgeführt).

Tabelle 4: Korrelationen Di-RISK

	Di-RISK	
	r	p
Alter	-0,248	0,018*
Mittlere IMT bds	-0,217	0,039*
RI Milz	-0,596	<0,001*
PI Milz	-0,604	<0,001*
Systolischer Blutdruck	-0,023	0,826
Diastolischer Blutdruck	0,061	0,573
Mittlerer Blutdruck	0,027	0,808
Pulsdruck	-0,163	0,133
Herzfrequenz	0,110	0,303
GFR (MDRD 5 korrigiert)	-0,040	0,706
Eiweiß/Kreatinin-Quotient	-0,057	0,597
Gesamtcholesterin	0,128	0,225
BMI	-0,257	0,014*
WHR	-0,221	0,037*

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, BMI: body-mass-index, WHR: waist-to-hip ratio * Werte mit $p \leq 0,05$

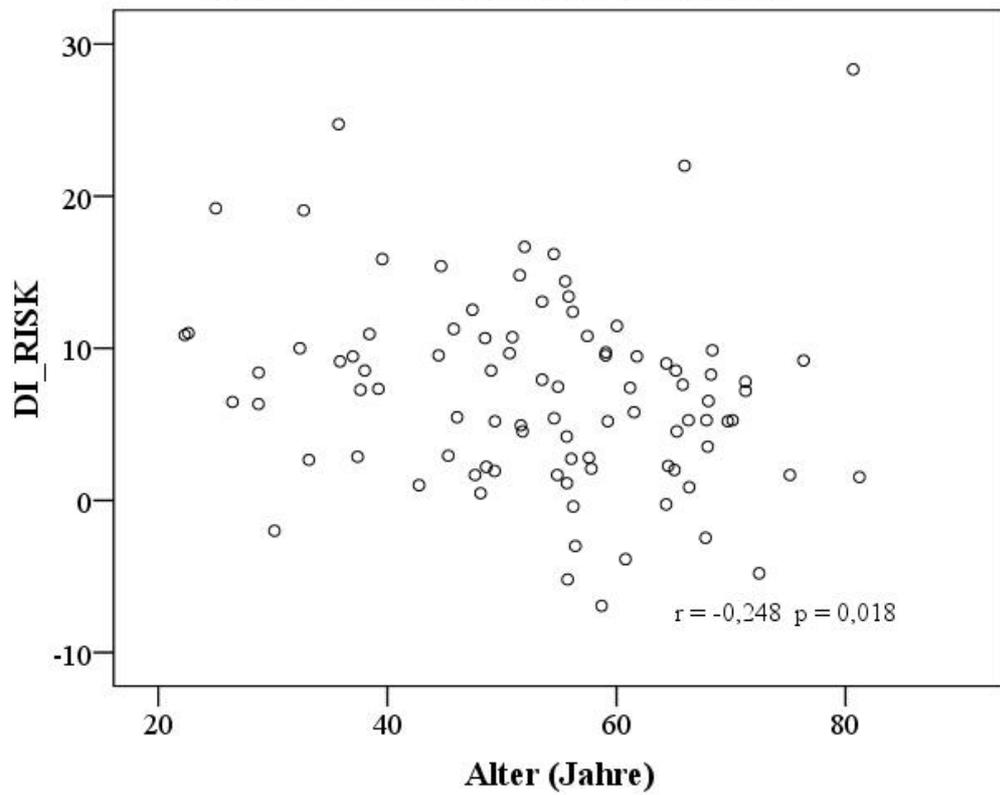


Abbildung 15: Korrelation zwischen Alter und Di-RISK.
Korrelationskoeffizient (r) und Signifikanzniveau (p) sind angegeben.

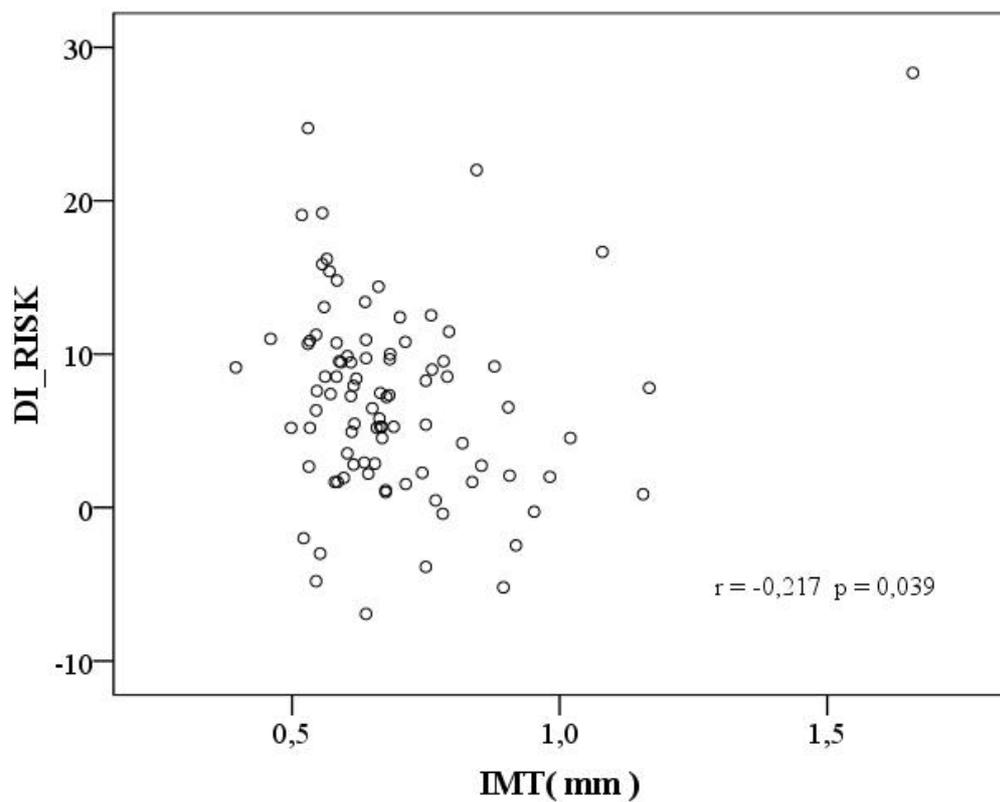


Abbildung 16: Korrelation zwischen Intima-Media-Dicke (IMT) und Di-RISK.
Korrelationskoeffizient (r) und Signifikanzniveau (p) sind angegeben.

In einer multiplen linearen Regressionsanalyse wurden nun die Merkmale aufgenommen, die univariat mit den intrarenalen Resistive-Indices oder der Di-RISK korrelierten.

Darüber hinaus wurde die glomeruläre Filtrationsrate als Parameter für die Nierenfunktion mit eingeschlossen (Tabelle 5 und Tabelle 6). Diese Merkmale wurden auf ihren unabhängigen Voraussagewert geprüft. Der intrarenale Resistive-Index und die Di-RISK wurden dabei jeweils als abhängige Variable gewählt.

Tabelle 5: Regressionsanalyse für die abhängige Variable renaler RI

Unabhängige Variablen	Nicht standardisierte Koeffizienten		Signifikanz
	B	Standardfehler	
(Konstante)	55,402	3,180	0,000
Pulsdruck	0,073	0,049	0,140
Mittlere IMT (m)	-36,769	38,360	0,340
Alter (Jahre)	0,274	0,048	0,000
GFR (ml/min/1,73 m ²)	-0,041	0,034	0,229

B: Regressionskoeffizient, GFR: glomeruläre Filtrationsrate

Tabelle 6: Regressionsanalyse für die abhängige Variable Di-RISK

Unabhängige Variablen	Nicht standardisierte Koeffizienten		Signifikanz
	B	Standardfehler	
(Konstante)	9,978	3,848	0,011
Pulsdruck	-0,055	0,060	0,360
Mittlere IMT (cm)	79,948	45,037	0,080
Alter (Jahre)	-0,126	0,056	0,027
GFR (ml/min/1,73 m ²)	0,020	0,041	0,620

B: Regressionskoeffizient, , GFR: glomeruläre Filtrationsrate

Bei beiden Analysen verbleibt lediglich das Alter als unabhängiger Prädiktor, während sich IMT, Pulsdruck und errechnete GFR nicht mehr als unabhängige Prädiktoren erweisen.

4.5. Widerstandsindices und Di-RISK als Prädiktoren des Transplantatüberlebens

Um die Di-RISK als Prädiktor des Transplantatüberlebens mit der Aussagekraft der unkorrigierten intrarenalen Widerstandsindices einerseits und der Intima-Media-Dicke der Aa. carotides communes als Marker der subklinischen Atherosklerose andererseits, zu vergleichen, erfolgen Kaplan-Meier-Überlebens-Analysen.

In einem Nachbeobachtungszeitraum von $2,72 \pm 0,57$ Jahren erreichten 13 der Patienten einen Studienendpunkt (s. Kap. 3.3). Acht Teilnehmer erreichten den renalen Endpunkt und fünf Teilnehmer verstarben mit funktionierendem Transplantat.

Nach Unterteilung der Probanden in Teilnehmer mit einem Resistive-Index der Niere <70 bzw. ≥ 70 unterscheiden sich beide Gruppen nur tendenziell im ereignisfreien Transplantatüberleben (Abbildung 17).

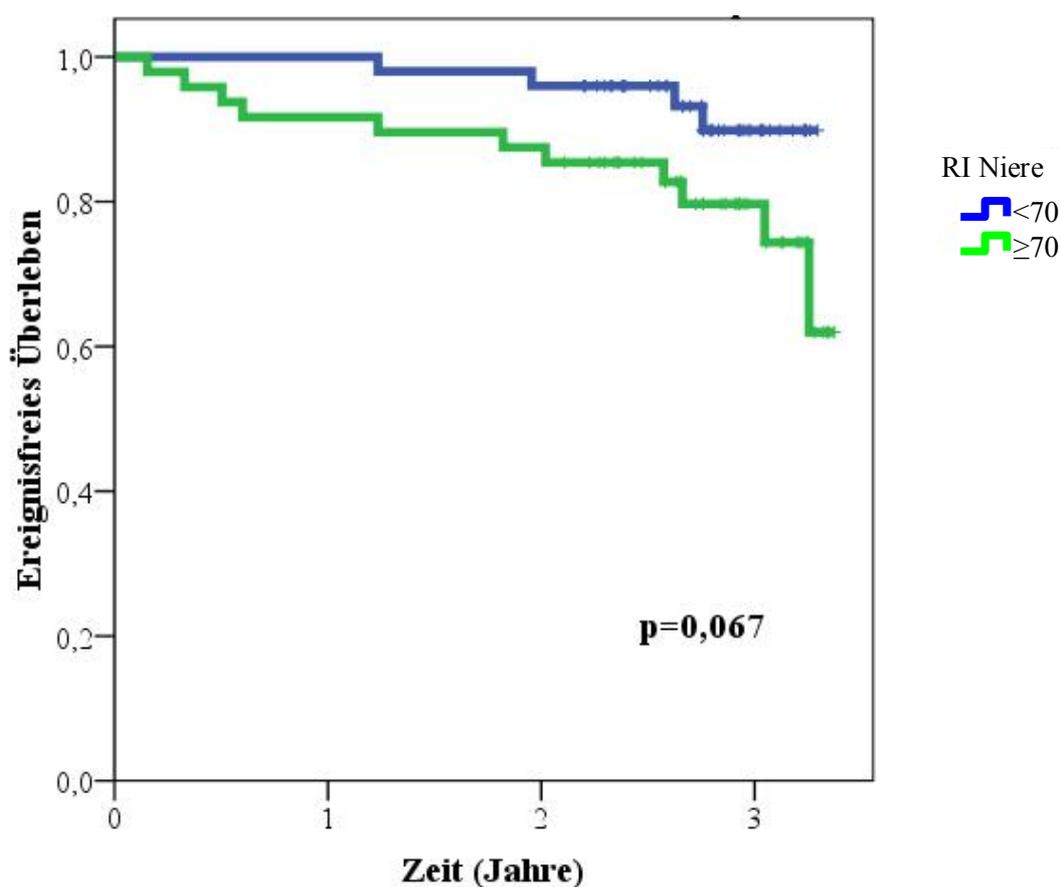


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse nach Unterteilung der Probanden mit renalem Resistive-Index <70 und ≥ 70 .

Interessanterweise erweisen sich die Resistive-Indices der Milz (stratifiziert in <70 bzw. ≥ 70) als mindestens gleichwertige Prädiktoren (Abbildung 18).

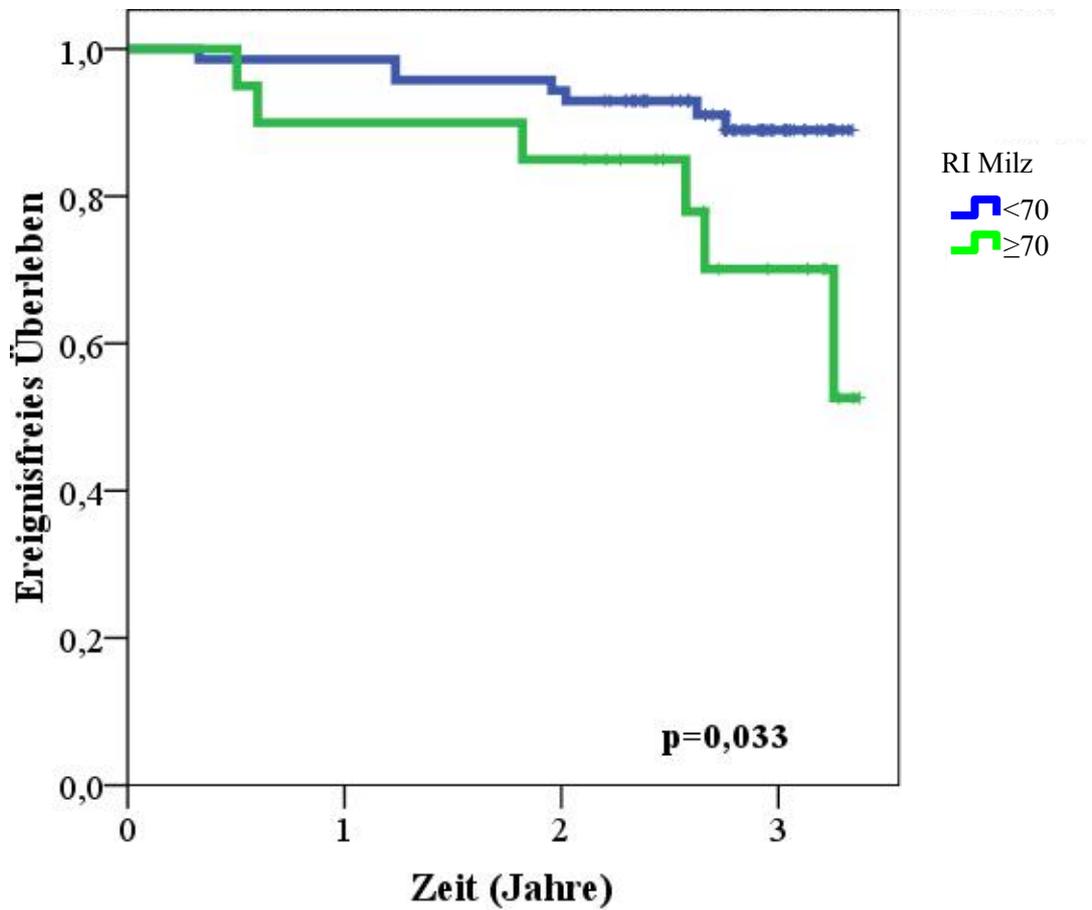


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse nach Unterteilung der Probanden mit lienalen Resistive-Index <70 und ≥ 70 .

Stratifiziert man die Studienteilnehmer anhand der Di-RISK in Patienten mit einem Wert ≤ 10 und Patienten mit einem Wert > 10 (Abbildung 19), so erweist sich die Di-RISK nicht als signifikanter Prädiktor des Transplantatüberlebens.

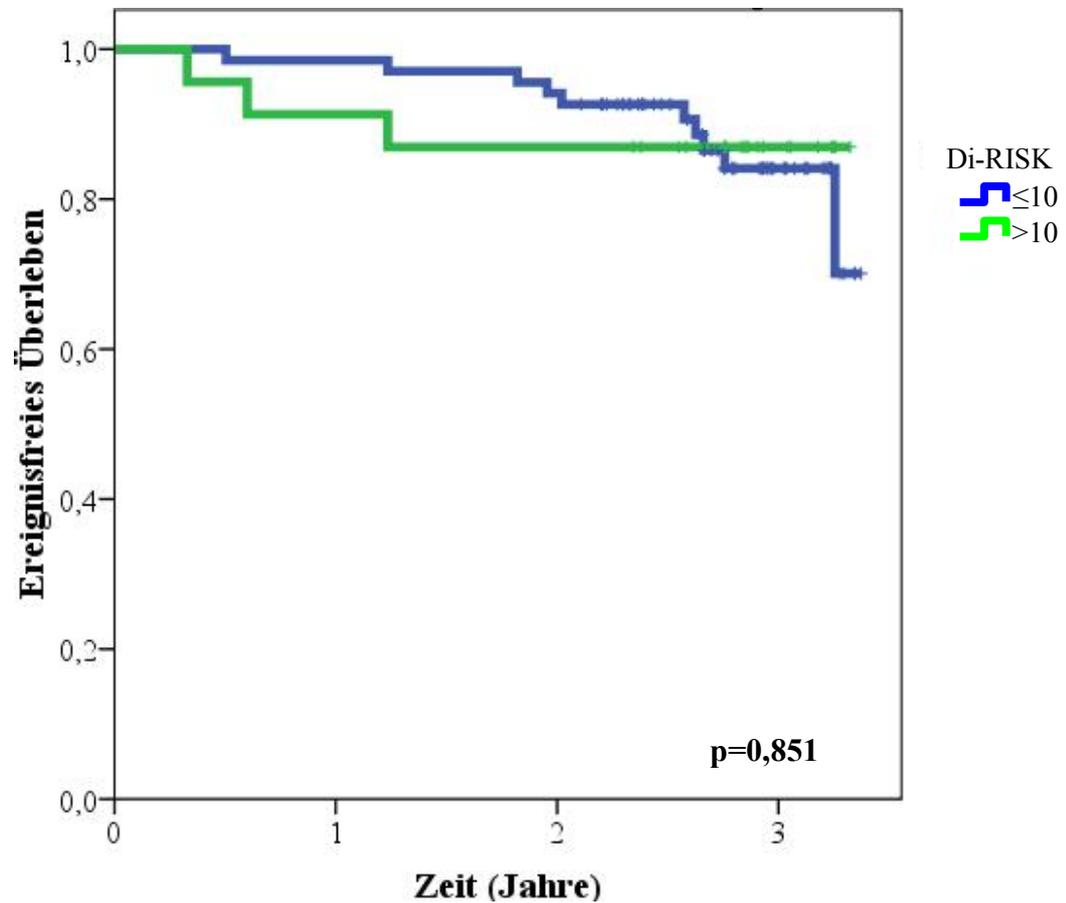


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse nach Unterteilung der Probanden mit Di-RISK ≤ 10 und > 10

Das Transplantatüberleben unterscheidet sich jedoch bezüglich der Patienten mit einer subklinischen Atherosklerose, definiert als $IMT \geq 0,8$ mm, und Patienten mit einer $IMT < 0,8$ mm. (Abbildung 20).

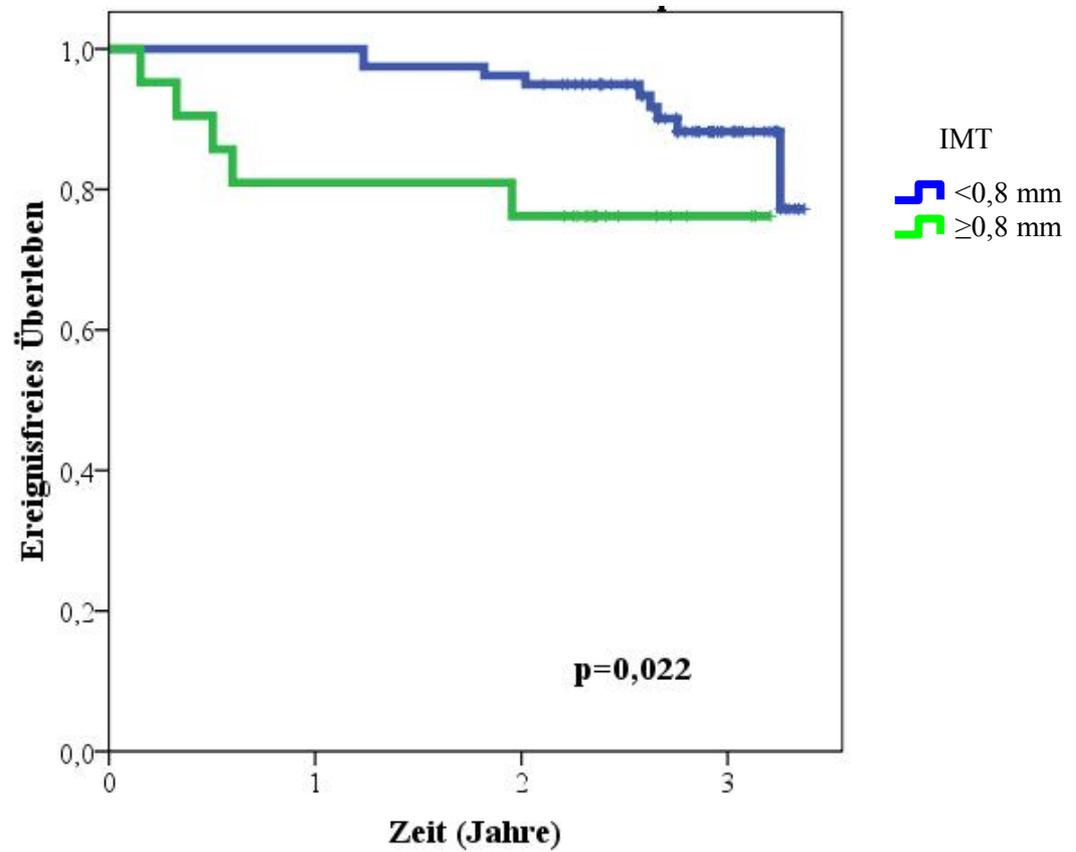


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse nach Unterteilung der Probanden mit $IMT < 0,8$ mm und $\geq 0,8$ mm

5. Diskussion

Die Bedeutung der intrarenalen Widerstandsindices für die nephrologische Diagnostik und Therapieentscheidung ist nicht vollständig geklärt, obschon sich die Duplexsonographie in den letzten zwanzig Jahren als Standarduntersuchung bei akut wie auch chronisch nierenerkrankten Patienten und Nierentransplantierten etablierte.

Zu Beginn der nephrologischen Duplexsonographie wurde die Messung der Widerstandsindices im Rahmen der Nachsorge allogener Nierentransplantierte Patienten genutzt. Man erhoffte sich, eine Aussage über eine akute Abstoßungsreaktion in der Frühphase nach Transplantation treffen zu können. Es gab mehrere Studien, die die Messung der Widerstandsindices während der ersten Zeit nach der Transplantation und die diagnostische Wertigkeit dieser Parameter untersuchten und deren Bestimmung als sehr gutes Instrumentarium in der Diagnostik einer akuten Abstoßung postulierten (RIGSBY et al. 1987, RIFKIN et al. 1987). Obgleich in diesen Untersuchungen keine zuverlässige histologische Trennung zwischen akuten Rejektionen und anderen Ursachen der akuten Transplantatfunktionsverschlechterung erfolgte. DUPONT et al. (2003) konnten auf der Basis eigener Daten und unter Würdigung der Ergebnisse weiterer Arbeitsgruppen zeigen, dass die Bestimmung der Widerstandsindices nicht hinreichend sensitiv und spezifisch zum Ausschluss einer akuten Abstoßungsreaktion genutzt werden kann.

Es gab mehrere Studien, die sich im letzten Jahrzehnt diesem Thema gewidmet haben, von denen RADERMACHER et al. (2003) mit 601 Nierentransplantierten die größte Zahl an Studienteilnehmern untersuchten. In diesem Kollektiv wurden intrarenale RI ≥ 80 als starke Prädiktoren für einen vordefinierten klinischen Endpunkt, definiert als Abfall der glomerulären Filtrationsrate um mehr als 50%, Einsetzen der Dialysepflichtigkeit, oder Tod jedweder Ursache, erkannt. Dieser Parameter war ein stärkerer Prädiktor als jeder andere untersuchte Parameter. Zwei weitere wenn auch kleinere Arbeiten bestätigten diese Ergebnisse in ähnlicher Weise (SARACINO et al. 2006, KAHRAMAN et al. 2004). Es gab jedoch auch Arbeiten, die Beeinflussung der intrarenalen Widerstandsindices durch die vaskulären Eigenschaften des Transplantatempfängers aufgeführt haben. In der Veröffentlichung von KRUMME et al. (1997) haben die Autoren eine Beeinflussung der intrarenalen Dopplerindices durch hämodynamische Eigenschaften des Transplantatträgers, wie z.B. den Pulsdruck,

aufgeführt. Damals wurde bereits die Compliance des Gefäßsystems als Einflussfaktor auf die Indices beschrieben.

Auch unserer Arbeitsgruppe gelang es bei Nierentransplantierten den Einfluss von Compliance, Pulsatilität und peripherem Gefäßwiderstand auf die intrarenalen Indices aufzuführen (HEINE et al. 2005).

Wir sahen bereits 2005 die RI nicht als spezifische Marker der renalen Gefäßschädigung, sondern vielmehr als komplexen Ausdruck atherosklerotischer Veränderungen und Folge kardiovaskulärer Risikofaktoren. In einem Follow-up dieser Studie (GERHART et al. 2010) zeigte sich in einem Nachbeobachtungszeitraum von 5,4 Jahren, dass die Zeichen der subklinischen Atherosklerose den renalen Indices als Prognosemarker für das Langzeitüberleben des Transplantates überlegen waren.

Die vorliegende Arbeit untersuchte ebenfalls die Bedeutung dieser intrarenalen Widerstandsindices als Prädiktoren des Langzeitüberlebens von Nierentransplantaten.

5.1. Physiologische Aspekte der Widerstandsindices

Einige experimentelle Arbeiten haben den physiologischen Hintergrund der intrarenalen RI untersucht und somit deren Interpretationsgrundlagen gebildet.

In einem *in vitro* Modell zeigten BUDE et al. (1999), dass der RI eine Abhängigkeit zur vaskulären Gefäßsteifigkeit (Compliance) und zum vaskulären Gefäßwiderstand (Resistance) aufweist: In einem Flussphantom konnten beide Gefäßkomponenten unabhängig voneinander reguliert werden. Es zeigte sich, dass bei hoher Compliance Widerstand und Widerstandsindices gut korrelieren, bei fehlender Compliance der RI jedoch unabhängig vom Widerstand ist.

TUBLIN et al. (1999) haben in einem Modell mit isoliert perfundierten Kaninchennieren einen deutlichen Zusammenhang zwischen Resistive-Index und Pulsdruck erkannt, wohingegen der renovaskuläre Widerstand (modifiziert durch Phenylepinephrin Hydrochlorid) nur schwach und nur bei unphysiologisch hohen Werten mit den Widerstandsindices korrelierte.

Ein *Ex-vivo*-Modell mit Yorkshire-Schweinen dienten CLAUDON et al. (1999) dazu, die Abhängigkeit zwischen Ureterdruck und damit dem renalen Perfusionsdruck und RI aufzuweisen. Dieses kontrastmittel-gestützte Ultraschallexperiment zeigte, dass die

renalen Widerstandsindices eine starke Korrelation mit einem intrarenalen Druckanstieg, im Rahmen einer akuten Harnobstruktion, haben. Die Widerstandsindices hingegen waren schwache Prädiktoren für Änderungen im renalen Blutfluss und nur sehr schwache Prädiktoren für den intrarenalen Gefäßwiderstand. Um den Einfluss einer Harnobstruktion zu umgehen, haben wir bei unseren Teilnehmern eine Hydronephrose im Rahmen der B-Bild-Diagnostik (vor Messung der Indices) ausgeschlossen.

5.2. Histopathologische Nierenveränderungen und ihr Zusammenhang mit den intrarenalen Widerstandsindices

Einige Arbeiten versuchten, Zusammenhänge zwischen histopathologischen Befunden und sonographischen Widerstandsindices zu erkennen.

So haben PAPE et al. (2004) bei Kindern durch die Kombination aus Transplantatbiopsie mit histologischem Nachweis von interstitieller Fibrose und Messung des RI eine verlässliche Methode gesehen, um das Langzeit-Outcome des Transplantats einzuschätzen. Hierbei erwähnten die Autoren jedoch, dass Kinder im Vergleich zu Erwachsenen weniger mit den RI-beeinflussenden Faktoren der arteriellen Hypertonie und der diabetischen Spätfolge einer Nephrosklerose zu kämpfen hätten. RADERMACHER et al. (2003) biopsierten in einer Unterstudie 141 Nierentransplantierte und sahen hierbei einen Zusammenhang zwischen dem intrarenalen RI und dem Grad der interstitiellen Fibrose, der tubulären Atrophie, der chronischen Allograft-Nephropathie und der chronischen Allograft-Arteriopathie. Keine Korrelation konnte zwischen dem RI und dem Glomerulosklerose-Score gezeigt werden.

VALLEJOS et al. (2005) haben in ihrer Arbeit aufgezeigt, dass der RI keine Assoziation mit chronischen Transplantatschäden aufweist. Die einzige strukturelle Veränderung, die in der histologischen Untersuchung mit einem erhöhten RI verbunden war, war die Glomerulitis, was nahe legt, dass hierin eine mögliche Verknüpfung zwischen erhöhtem RI und einem verkürzten Langzeit-Transplantat-Überleben bestehen könnte. Weiterhin zeigte sich, dass die Histologie als Diagnostikparameter dem RI im Voraussagewert einer Transplantatfunktionsverschlechterung überlegen sein könnte. Sie konnten eine Assoziation zwischen RI und Pulsdruck, Alter, diastolischem Blutdruck und Grad der Glomerulitis zeigen.

Man interessierte sich jedoch auch für den prädiktiven Wert der Indices bei chronisch Nierenerkrankten. So zeigten IKEE et al. (2005) bei der Nierenbiopsie von 33 chronisch Nierenerkrankten einen Zusammenhang zwischen dem zum Zeitpunkt der Biopsie gemessenen RI und dem histopathologischen Befund der Atherosklerose des biopsierten Gewebes. Des Weiteren konnten sie den gemessenen RI als prognostischen Marker für das Fortschreiten der renalen Funktionsverschlechterung aufweisen.

Im Gegensatz dazu haben SCHWENGER et al. (2006:1) bei Patienten mit bioptisch gesicherter chronischer Transplantat-Nephropathie keine signifikante Beziehung zu den intrarenalen Widerstandsindices gesehen. Ähnliche Ergebnisse erhielten PAROLINI et al. (2009) bei der Untersuchung von Patienten mit chronischer Nephropathie. Sie konnten keinen Zusammenhang zwischen dem RI und den histopathologischen Veränderungen bzw. dem durchgeführten Biopsie-Score sehen.

In vorliegender Arbeit wurden bei stabiler Allograft-Funktion keine routinemäßigen Biopsien durchgeführt.

5.3. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und ihr Zusammenhang mit den Widerstandsindices von Niere und Milz

Im darauf folgenden Schritt wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren auf ihren Einfluss auf die Widerstandsindices geprüft. Kardiovaskuläre Ereignisse bei Nierentransplantierten waren u.a. auch Thema in der Arbeit von PONTICELLI et al. (2002), die sich intensiv mit den Ursachen des späten Transplantatverlustes beschäftigt haben. Sie sahen neben der chronischen Allograft-Nephropathie an erster Stelle den Tod, an zweiter und unter den Todesursachen als führend wiederum kardiovaskuläre Ereignisse.

Zu den von uns im Einzelnen untersuchten Risikofaktoren nun im Folgenden:

Das Alter als Risiko für zunehmende pathologische Gefäßveränderungen und damit auch als kardiovaskulärer Risikofaktor, zeigte bereits in früheren Arbeiten unserer Arbeitsgruppe (HEINE et al. 2003, 2005) einen signifikant positiven Zusammenhang mit den intrarenalen Widerstandsindices. Diese Beziehung zeigte sich auch in dieser Arbeit. Die vorliegende Arbeit belegt nun, dass die intrarenalen Widerstandsindices mit dem Alter des Nierenempfängers korrelieren, das Alter war im multiplen Regressionsmodell als einzige Variable ein unabhängiger Prädiktor des intrarenalen RI.

Bezüglich der intrarenalen Widerstandsindices und deren Beeinflussung durch das Alter boten RESTREPO-SCHÄFER et al. (1999) für Nierentransplantierte mit stabiler Transplantatfunktion und in einer gesunden Kontrollgruppe ähnliche Ergebnisse. KRUMME et al. (1997) maßen ebenso Nierentransplantierte und haben dabei das Alter des Empfängers als eine Determinante der intrarenalen Widerstandsindices festgelegt. Sie sahen keine Korrelation zwischen den Indices und Spenderalter. Als Ursache dieses Sachverhaltes diskutierten sie die abnehmende vaskuläre Compliance mit zunehmendem Alter. KEOGAN et al. (1996) untersuchten in ihrer Arbeit potenzielle Nierenspender und konnten ebenso eine Beziehung zwischen RI und Alter feststellen. SCHWERK et al. (1993) beschrieben wenige Jahre zuvor ebenfalls diese Korrelation für Nierengesunde.

Darüber hinaus zeigten GRÜN et al. (2008) den Zusammenhang zwischen intrarenalen Widerstandsindices und Alter bei einem gesunden Kollektiv.

In vorliegender Arbeit zeigte der gemessene systolische Blutdruck keine Korrelation mit den Widerstandsindices von Niere oder Milz, der diastolische zeigte, wie erwartet, eine signifikant negative Korrelation.

RADERMACHER et al. (2003) wiesen bei Transplantierten eine direkte Korrelation zwischen dem renalen Resistive-Index und dem systolischen Blutdruck auf. Des Weiteren wird die direkte Beziehung zwischen dem Pulsdruck und RI von dieser Arbeitsgruppe aufgeführt. KRUMME et al. (1997) und auch frühere Arbeiten unserer Gruppe (HEINE et al. 2005) demonstrierten ebenfalls diese Assoziation zwischen Pulsdruck und dem intrarenalen Resistive-Index.

Der Pulsdruck ist als Folge der Gefäßsteifigkeit zu sehen, gerade bei Patienten, die jahrelang an einer chronischen Nierenerkrankung mit gehäufte Urämie und Hämodialysepflichtigkeit litten, wie COVIC et al. (2005) in ihrer Arbeit verfassten. Auch in experimentellen Studien wurde dieser Zusammenhang gesehen. TUBLIN et al. (1999) beschrieben den Zusammenhang zwischen RI und Pulsdruck für isoliert perfundierte Kaninchennieren.

Die Herzfrequenz und ihr Einfluss auf die intrarenalen Widerstandsindices wurden von MOSTBECK et al. (1990) und SCHWERK et al. (1993) näher beleuchtet. Beide konnten mit zunehmender Herzfrequenz eine Abnahme des RI bemerken.

MOSTBECK wählte dazu Patienten, die sich aufgrund symptomatischer Arrhythmien einer Rechtsherzkatheterintervention unterziehen mussten, die eine variable Frequenzmanipulation erlaubte, worunter dann die Indices intra-interventionell gemessen wurden. SCHWERK dagegen wählte einen ebenfalls nierengesunden Patienten mit extern programmierbarem Schrittmacher, so konnten auch intraindividuell verschiedene Herzfrequenzen getestet werden. Beide Autoren schlugen eine Korrekturformel für die Indices bei unterschiedlicher Herzfrequenz vor.

Hingegen empfahlen KUBLICKAS et al. (1993) keine Korrektur, wenn sich die Frequenz im Normbereich befand. Ihr damaliges Untersuchungskollektiv bestand aus schwangeren und nicht schwangeren Frauen. Ähnlich den Ergebnissen unserer Gruppe (GRÜN et al. 2008) konnte man in den vorliegenden Daten keine Korrelation der Herzfrequenz zu den intrarenalen Widerstandsindices sehen, interessanterweise zeigte sich eine negativ signifikante Korrelation der Herzfrequenz zum Pulsatility-Index der Milz, nicht aber zum Resistive-Index der Milz. Das unterschiedliche Studiendesign aller Autoren ist als mögliche Ursache der verschiedenen Ergebnisse zu betrachten.

Nach Bestimmung von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceriden im Serum unserer Patienten, fanden wir keinen Zusammenhang mit den renalen oder lienalen Widerstandsindices. Ähnlich sahen TANIWAKI et al. (2001) auch keine Korrelation zu intrarenalen Widerstandsindices, jedoch waren ihre Patienten Typ-2-Diabetiker mit diabetischer Nephropathie.

BOERI et al. (1998) sahen in ihrer Studie, in der sie 36 chronisch nierenkranke Patienten mit nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus und zum Vergleich zehn Gesunde einschlossen, einen Zusammenhang zwischen dem RI, Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin.

In vorliegender Arbeit wiesen Diabetiker im Vergleich zu Nicht-Diabetikern keine erhöhten intrarenalen RI auf, jedoch zeigte sich eine Korrelation zu dem renalen PI sowie zu den intralienalen Widerstandsindices. QUARTO DI PALO et al. (1996) konnten bei Transplantierten, die an Diabetes mellitus Typ 2 litten, einen signifikant erhöhten RI im Vergleich zu nicht-diabetischen Transplantierten sehen. BOERI et al. (1998) haben bei nicht-insulinpflichtigen Diabetikern einen signifikant höheren Resistive-Index gesehen als bei ihrer gesunden Kontrollgruppe. Auch DERCHI et al. (1994) sahen bei nicht-insulinpflichtigen Diabetikern einen höheren RI als bei der gesunden Kontrollgruppe, wobei auch hier ein erhöhter RI mit dem Alter korrelierte.

Es gab keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied der gemessenen Indices von Niere oder Milz wie auch bereits bei den Ergebnissen unserer Arbeitsgruppe (HEINE et al. 2008). Damals wurde ein gesundes Kollektiv gemessen.

Gegenteilige Ergebnisse erhielten hierzu PONTREMOLI et al. (1999). Sie konnten bei Frauen mit unbehandeltem arteriellen Hypertonus einen höheren RI aufzeigen, wobei sie wie auch wir in unserer Arbeit keine geschlechterspezifischen Einflüsse wie z.B. Hormonaktivität oder Aktivität des RAAS hinterfragten. Ebenso konnten DERCHI et al. (2005) bei unbehandelten essentiellen Hypertonikern eine positive Korrelation zwischen RI und weiblichem Geschlecht sehen.

Nikotin hatte einen Einfluss auf die intrarenalen Widerstandsindices, jedoch nicht auf die intralialen Widerstandsindices, wobei Raucher in unserer Population jünger waren als Nichtraucher. Hier erhielten wir gegensätzliche Daten zu PONTREMOLI et al. (1999), die in unbehandelten Bluthochdruckpatienten keinen Zusammenhang zwischen dem renalen RI und Nikotin zeigten.

Der BMI und die WHR beeinflussten die intrarenalen und intralialen Widerstandsindices nicht. Für den BMI konnten TANIWAKI et al. (2001) ebenfalls keinen Zusammenhang mit dem Resistive-Index der Niere bei Typ 2 Diabetikern sehen. Hingegen sahen OKURA et al. (2004) eine positive Korrelation zwischen RI und dem BMI bei essentiellen Hypertonikern.

Sport hingegen zeigte eine signifikant negative Korrelation mit dem RI und PI der Niere, wobei die sportlichen Patienten unserer Gruppe auch eher die jüngeren Teilnehmer waren, die wiederum niedrigere Indices aufwiesen.

5.4. Zusammenhang zwischen Transplantatfunktion und Widerstandsindices

Einen Zusammenhang zwischen den renalen Widerstandsindices und Serumkreatinin oder GFR konnten auch SCHWENGER et al. (2006:1) und RESTREPO-SCHÄFER et al. (1999) nicht darlegen. PETERSEN et al. (1997) konnten diese Assoziation zwischen RI und PI und Schweregrad der Nierenerkrankung bei Patienten herstellen, die eine antihypertensive Medikation erhielten. Als einen Parameter für die Progression der Nierenerkrankung hatten sie den Abfall von reziprokem Serum-Kreatinin beobachtet.

KRUMME et al. (1997) konnten in ihren Untersuchungen keinen Einfluss von Serum-Kreatinin, Kreatinin-Clearance oder Proteinurie auf die renalen Indices von Transplantatnieren erkennen. TRILLAUD et al. (1998) sahen bei Transplantierten, die innerhalb von 11 Tagen nach Transplantation eine Messung des RI erhielten keinen Unterschied, nach Stratifizierung für $RI < 80$ und ≥ 80 zur Allograft-Funktion nach einem Jahr nach Transplantation. Die Beobachtung, dass kein Zusammenhang zwischen RI und Transplantatfunktion besteht, bestätigten auch CHIANG et al. (2003). ARDALAN et al. (2003) erhielten jedoch im Rahmen ihrer Arbeit andere Ergebnisse. Sie sahen den RI als guten Marker der Transplantatfunktion. Ihre Patienten wurden innerhalb des ersten Monats nach Transplantation zu vier verschiedenen Zeitpunkten duplexsonographisch untersucht und zu jedem Zeitpunkt wurde das Serumkreatinin gemessen. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Serumkreatinin und RI. RADERMACHER et al. (2003) sahen ebenfalls eine Assoziation zwischen RI und Nierenfunktion. Nierentransplantierte mit einem $RI \geq 80$ hatten in ihrer Veröffentlichung einen höheren Grad an Proteinurie, eine höheres Serum-Kreatinin und eine niedrigere Kreatinin-Clearance Rate im Vergleich zu Patienten mit einem $RI < 80$.

SARACINO et al. (2006) bestätigten, dass Transplantierte mit einem $RI \geq 63,5$ ein 3,7-fach erhöhtes Risiko für das Erreichen des Endpunktes mit einem Serum-Kreatinin Anstieg um mehr als 50% haben, als jene die einen $RI < 63,5$ haben. Seine Messungen waren jedoch innerhalb des ersten Monats nach Transplantation und damit eventuell zu zeitnah bzgl. Post-Transplantationskomplikationen. Vergleichbare Ergebnisse erhielten KAHRAMAN et al. (2004) nach Messung von frisch transplantierten Empfängern innerhalb der ersten Woche nach Transplantation. Es zeigte sich eine negativ signifikante Korrelation mit den Kreatinin-Clearance Werten nach einem Monat und auch nach einem Jahr nach Transplantation in der Gruppe mit $RI \geq 70$ im Vergleich zu der Gruppe mit $RI < 70$, wobei die Messung der WI innerhalb der ersten Woche oder des ersten Monats nach einer Transplantation die Frage nach eventuellen Störvariablen wie chirurgische Einflüsse auf die Gefäßanastomose oder perifokales Ödem nicht außer Acht lassen sollte. Um diesen akuten Einflüssen zu entgehen, haben wir bewusst nur Studienteilnehmer, die länger als sechs Monate transplantiert waren, eingeschlossen.

KRUMME et al. (2005) haben in ihrer Arbeit 71 Nierentransplantierte untersucht und eine Abhängigkeit der intrarenalen Widerstandsindices von der glomerulären Filtrationsrate gesehen, die auch nach multivariater Regressionsanalyse bestehen blieb. PAROLINI et al. (2009) konnten in einer Follow-up Arbeit mit chronisch

nierenerkrankten Patienten aufweisen, dass ein $RI \geq 70$ eine schlechtere Prognose für die Nierenfunktion hat als ein $RI < 70$. In einer schrittweisen Regressionsanalyse verblieb einzig der RI als unabhängiger Prädiktor für das Fortschreiten des chronischen Nierenversagens bei diesen Teilnehmern unabhängig ihrer initialen GFR.

Eine kürzlich von OKURA et al. (2010) veröffentlichte Arbeit beschrieb den RI als Prädiktor für die Nierenfunktion bei essentiellen Hypertonikern, wobei hier als Surrogatmarker der Nierenfunktion nicht das Serum-Kreatinin, sondern Cystatin C gewählt wurde. Sie sahen den RI sogar als sensitiveren Marker für die Nierenfunktion als Cystatin C und Kreatinin bei essentiellen Hypertonikern.

Wir konnten keine Korrelation zwischen intrarenalen oder intralialen Widerstandsindices mit der glomerulären Filtrationsrate feststellen. Der von uns bestimmte Eiweiß/Kreatinin-Quotient zeigte auch keine Beeinflussung der Widerstandsindices. Zur Bewertung der Allograft-Funktion wurde die GFR mittels MDRD-Formel (LEVEY et al. 2003) berechnet. Eine Stratifizierung wurde für die intrarenalen und intralialen Resistive-Indices für die Werte < 70 und ≥ 70 gewählt. Somit konnten wir nach den für uns gewählten Funktionsparametern des Transplantats keine Assoziation zu den Widerstandsindices festlegen.

5.5. Subklinische Zeichen der Atherosklerose und die Widerstandsindices

Als Marker der subklinischen Atherosklerose haben wir die Intima-Media-Dicke gemessen. Vor kurzer Zeit ist im Rahmen der prospektiv angelegten CAPS (Carotid Atherosclerosis Progression Study)-Studie von LORENZ et al. (2006) bestätigt worden, dass die Intima-Media-Dicke ein Prädiktor für vaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod ist; neu war die Erkenntnis, dass sie auch bei jungen Menschen ein mindestens so guter prognostischer Faktor ist wie bei Älteren. Eine standardisierte Messung der IMT wurde später durch diese Gruppe (LORENZ et al. 2007) empfohlen. Im Zuge einer Meta-Analyse über acht Studien, wurde die IMT als Surrogatmarker der Atherosklerose näher beleuchtet. Dabei wurde klar, dass es von Seiten der Autoren unterschiedliche Messmethodiken gab. So maßen einige Autoren durch unterschiedliche Definition der Karotissegmente an verschiedenen Stellen die IMT. Es gab auch

Diskrepanzen bzgl. der Seitenwahl und der Wahl der Karotiswand (Vorder- oder Hinterwand, oder beide).

Wir haben die Messung an den oben beschriebenen Messpunkten (s. Material und Methoden) an der Hinterwand vorgenommen, da diese technisch einfacher und von weniger Störvariablen betroffen ist. Es wurden beide Seiten gemessen und dabei die mittlere maximale IMT verwendet wie auch BOTS et al. (2003) vorschlugen.

Die Intima-Media-Dicke als Zeichen der Gefäßsklerose wurde in mehreren Studien in Zusammenhang mit dem intrarenalen RI gebracht.

Auch SHIMIZU et al. (2001) sahen in der Messung des intrarenalen Resistive-Index eine Möglichkeit der Beurteilung von hypertoniebedingten Nierenschäden. Ihre damaligen Patienten mit Zeichen des Endorganschadens wie einer dickeren IMT und linksventrikulärer Hypertrophie hatten in dieser Studie eine höhere Inzidenz für einen pathologisch hohen RI.

FRAUCHIGER et al. (2001) zeigten, dass Strukturveränderungen in Gefäßen generell eine Beeinflussung des RI bedeuten.

KRUMME et al. (2005) haben in ihrem Kollektiv Nierentransplantierte eine Abhängigkeit der intrarenalen Widerstandsindices von der Gefäßsteifigkeit des Transplantierten festgestellt. In einer schrittweisen Regressionsanalyse zeigte seine Gruppe auch eine Beeinflussung des RI von Pulswellengeschwindigkeit und Intima-Media-Dicke. Dies spricht wiederum für die Auswirkung empfängereigener Merkmale auf die intrarenalen Widerstandsindices.

TEDESCO et al. (2007) konnten den Zusammenhang zwischen intrarenalem RI und IMT bei Hypertonikern zeigen. Diese Arbeitsgruppe fand heraus, dass die IMT nach schrittweiser Regressionsanalyse eine unabhängige Beziehung zum RI aufweist. Darüber hinaus bestand ein Zusammenhang zwischen dem intrarenalen RI und linksventrikulärer Masse. Höhere RI ($RI \geq 70$) waren in ihrer Studie positiv mit kardiovaskulären Organschäden verbunden.

Auf dem Stand der derzeitigen wissenschaftlichen Studien basieren unsere folgenden Überlegungen: Wenn die intrarenalen Widerstandsindices nicht nur nierenspezifische Gefäßveränderungen widerspiegeln, sondern darüber hinaus einen Rückschluss auf systemische Gefäßerkrankungen, insbesondere der Atherosklerose, geben, könnte ein Korrekturfaktor erlauben, einen (nieren-)organspezifischeren Wert als Prädiktor des Langzeit-Überlebens zu erhalten. Als solchen Korrekturfaktor haben wir die sog. Di-RISK gewählt, die die Differenz des renalen und lienalen Resistive-Index beschreibt.

Die Milz eignet sich, da sie ebenfalls ein parenchymatöses Organ des Bauchraums ist und ebenso direkt aus der Aorta abdominalis arteriell versorgt wird. Ein weiterer Vorteil ist der einfache sonographische Zugang zu diesem Organ. Im Unterschied zur Niere verfügt sie jedoch über eine geringere Möglichkeit der Autoregulation ihres Gefäßsystems und zeigt eine, bis auf den Milzhilus, intraperitoneale Lage mit anderen Druckverhältnissen. Mögliche Störfaktoren wie die portale Hypertension, sollten durch Bestimmung des Durchmessers der Vena portae und Studium der Patientenanamnese ausgeschlossen werden. Andere Faktoren wie arterielle Stenosen des Truncus coeliacus oder der Arteria lienalis, die ebenfalls das lienale Perfusionsmuster ändern können, wurden dabei jedoch nicht genauer betrachtet.

O'LEARY et al. (1999) zeigten im Rahmen einer Studie bei Teilnehmern ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen, dass eine erhöhte Intima-Media-Dicke ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt und cerebralen Insult bedeutet. PONTREMOLI et al. (1999) untersuchten Patienten mit essentieller Hypertonie. Sie konnten bei erhöhtem RI eine höhere Prävalenz für Endorganschäden, wie Mikroalbuminurie und linksventrikuläre Hypertrophie feststellen. Die Intima-Media-Dicke korrelierte auch hier mit dem intrarenalen RI.

Die jetzigen, wie auch frühere Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe (HEINE et al. 2005, ARDALAN et al. 2003, GERHART et al. 2010) konnten zeigen, dass die Intima-Media-Dicke ein starker Voraussagewert für das Transplantatüberleben in der Kaplan-Meier-Überlebens-Funktion ist. Wir konnten eine signifikant positive Korrelation zwischen intrarenalen Widerstandsindices und Intima-Media-Dicke als subklinisches Zeichen der Atherosklerose aufzeigen. Die IMT spiegelt demnach nicht nur die Gefäßveränderungen in der A. carotis communis, sondern auch die gesamte Gefäßsituation des Organismus wider. Vorherige Ergebnisse unserer Gruppe (HEINE et al. 2005) haben bereits erwähnt, dass kardiovaskuläre Risikomarker nach dem Framingham-risk-score oder Marker der systemischen Atherosklerose, was ihre Aussagekraft für Patienten und Allograft-Überleben betrifft, dem intrarenalem RI überlegen sind.

Neu ist, dass die intralialen Widerstandsindices in nierentransplantierten Patienten ebenso eine positive Korrelation mit der Intima-Media-Dicke aufweisen. Dieses Ergebnis wurde kürzlich bereits in einem gesunden Kollektiv gesehen (GRÜN et al. 2008). Somit konnten wir unsere erste Hypothese, dass die Widerstandsindices von

Niere und Milz mit den Markern der systemischen Atherosklerose korrelieren, bestätigen.

5.6. Zusammenhang zwischen Widerstandsindices von Niere und Milz

Die intrarenalen und intralialen Widerstandsindices korrelieren eng miteinander. Dieser Zusammenhang wurde in unserer Arbeitsgruppe bereits zuvor für Nierengesunde (GRÜN et al. 2008) gezeigt. Die Korrektur durch die Differenzbildung der RI von Niere und Milz sollte einen organspezifischeren Wert erlauben.

Die Di-RISK hatte jedoch bereits zu Studienbeginn in der Querschnittsanalyse keine engere Assoziation zur Transplantatfunktion, gemessen als eGFR, oder zur Proteinurie, bestimmt als Eiweiß/Kreatinin-Quotient.

Weiterhin zeigte sich in der Nachbeobachtung unserer Patienten, dass die Di-RISK als Prognosemarker des ereignisfreien Transplantatüberlebens den unkorrigierten RI nicht überlegen ist.

Diese mathematische Korrektur ist somit, im Gegensatz zu unserer Annahme, kein besserer Marker der Transplantat-Funktion oder des ereignisfreien Transplantat-Überlebens im Vergleich zu den unkorrigierten Widerstandsindices.

5.7. Schlussfolgerung und Ausblick

Der intrarenale RI korreliert wie auch zuvor beschrieben mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Pulsdruck und Alter, aber auch mit subklinischen Zeichen der Atherosklerose, wie der IMT.

Darüber hinaus haben wir für die intralialen Widerstandsindices gezeigt, dass auch sie bei Nierentransplantierten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und den Zeichen subklinischer Atherosklerose korrelieren, wie auch schon für Nierengesunde kürzlich gezeigt wurde (GRÜN et al. 2008).

In Einklang mit einer Reflexion systemischer Gefäßschädigungen durch die intrarenalen Widerstandsindices zeigt sich, dass die intralialen den intrarenalen Widerstandsindices

bezüglich ihres prädiktiven Wertes für das ereignisfreie Transplantatüberleben ebenbürtig sind. Somit liefern die intrarenalen Widerstandsindices keinen spezifischeren Vorhersagewert für das Transplantatüberleben als andere intraparenchymatöse Widerstandsindices.

Die Di-RISK bringt im Vergleich zu den unkorrigierten intrarenalen Widerstandsindices keine Verbesserung für Nierentransplantierte bezüglich der Voraussage eines ereignisfreien Überlebens. Da die Milz weniger stark als die Niere über eine autoregulierte Durchblutungssituation verfügt, wäre in folgenden Studien an ein vergleichbares Organ mit Autoregulation, wie an das Gehirn, zu denken. Die Messung des RI im Bereich der Arteria carotis interna könnte einen möglichen Vergleich gestatten.

Zusammenfassend ist die Intima-Media-Dicke ein überlegener Prädiktor für das ereignisfreie Transplantatüberleben im Vergleich zu den intraparenchymatösen Widerstandsindices.

Wir sehen daher - in Einklang mit anderen Arbeitsgruppen (KRUMME 2006) - den intrarenalen RI als komplexes Zusammenspiel verschiedener physiologischer Parameter sowie als Zeichen der allgemeinen Gefäßsklerose und weniger als Ausdruck organspezifischer Gefäßschädigungen. Obschon unsere Ergebnisse nicht unüberprüft von nierentransplantierten Menschen auf Patienten mit chronischer Nierenerkrankung der Eigennieren übertragen werden dürfen.

Wir konnten die Ergebnisse von RADERMACHER et al. (2003), was die Position des RI im eventfreien Transplantat-Überleben betrifft, nicht stützen, allerdings war unsere Teilnehmerzahl viel kleiner und bei der Wahl der Funktionsparameter des Organs wurden unterschiedliche Methoden benutzt.

Im Hinblick auf das Langzeitüberleben sollte man die Messung der intrarenalen Widerstandsindices jedoch im Zusammenschluss mit anderen Diagnostikparametern wie Proteinurie, konventionellem Ultraschall und Nierenfunktionswerten (Serumkreatinin, Kreatinin-Clearance, Albumin/Kreatinin-Quotient) bewerten.

Nach den uns vorliegenden Daten sind die Prävention kardiovaskulärer Risikofaktoren und Atherosklerose wichtige Aspekte in der Patientenbegleitung und -beobachtung. Denn im Gegensatz zu anderen Einflussfaktoren sind viele kardiovaskuläre Risikofaktoren beeinflussbar und schaffen somit einen konkreten therapeutischen Ansatzpunkt zur Verbesserung des Langzeitüberlebens des Transplantats und des Patienten.

6. Literaturverzeichnis

1. **Ardalan MR, Tarzamani MK, Mortaazavi M, Bahloli A** (2003): Relation Between Resistive Index and Serum Creatinine Level in First Month After Renal Transplantation. *Transplant Proc* 35: 2628-2629
2. **Boeri D, Derchi LE, Martinoli C, Simoni G, Sampietro L, Storace D, Ponte L, Calvi C, Repetto M, Robaudo C, Maiello M** (1998): Intrarenal arteriosclerosis and impairment of kidney function in NIDDM subjects. *Diabetologia* 41: 121-124
3. **Bots ML, Evans GW, Riley WA, Grobbee DE** (2003): Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke* 34: 2985-2994
4. **Bude RO, Rubin JM** (1999): Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology* 211: 411-417
5. **Chiang YJ, Chu SH, Chuang CK, Chen HW, Chou CC, Chen Y, Wu CT** (2003): Resistive index cannot predict transplant kidney function. *Transplant Proc* 35: 94-95
6. **Claudon M, Barnewolt CE, Taylor GA, Dunning PS, Gobet R, Badawy AB** (1999): Renal blood flow in pigs: changes depicted with contrast-enhanced harmonic US imaging during acute urinary obstruction. *Radiology* 212: 725-731
7. **Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJA** (2005): Arterial Stiffness in Renal Patients: An Update. *AJKD* 45: 965-977
8. **Derchi LE, Martinoli C, Saffioti S, Pontremoli R, De Micheli A, Bordone C** (1994): Ultrasonographic imaging and Doppler analysis of renal changes in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Acad Radiol* 1: 100-105
9. **Derchi LE, Leoncini G, Parodi D, Viazzi F, Martinoli C, Ratto E, Vettoretti S, Vaccaro V, Falqui V, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R** (2005): Mild renal dysfunction and renal vascular resistance in primary hypertension. *AJH* 18: 966-971

10. **Dupont PJ, Dooldeniya M, Cook T, Warrens AN** (2003): Role of duplex Doppler sonography in diagnosis of acute allograft dysfunction- time to stop measuring the resistive index? *Transpl Int* 16: 648-652
11. **Frauchiger B, Schmid HP, Roedel C, Moosmann P, Staub D** (2001): Comparison of carotid arterial Resistive-Indices with intima-media thickness as sonographic markers of atherosclerosis. *Stroke* 32: 836-841
12. **Gerhart MK, Seiler S, Grün O, Rogacev KS, Fliser D, Heine GH** (2010): Indices of systemic atherosclerosis are superior to ultrasound resistance indices for prediction of allograft survival. *Nephrol Dial Transplant* 25: 1294-1300
13. **Grün O, Marell J, Gerhart M, Seiler S, Rogacev K, Girndt M, Fliser D, Heine GH** (2008): Comparative measurement of renal and splenic resistance indices in healthy subjects. *NDT plus* 1 Suppl.: 2-84
14. **Heine GH, Girndt M, Sester U, Köhler H** (2003): No rise in renal Doppler resistance indices at peak serum levels of cyclosporin A in stable kidney transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1-5
15. **Heine GH, Gehart MK, Ulrich C, Koehler H, Girndt M** (2005): Renal Doppler resistance indices are associated with systemic atherosclerosis in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 68: 878-885
16. **Heine GH, Reichert B, Ulrich C, Koehler H, Girndt M** (2007): Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 22: 163-170
17. **Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N, Imakiire T, Kikuchi Y, Moriya H, Suzuki S, Miura S** (2005): Correlation Between the Resistive Index by Doppler Ultrasound and Kidney Function and Histology. *Am J Kidney Dis* 46: 603-609
18. **Kahraman S, GencToy G, Cil B, Yilmaz R, Arici M, Altun B, Erdem Y, Yasavul U, Bakkaloglu M, Turgan C, Caglar S** (2004): Prediction of renal allograft function with early doppler ultrasonography. *Transplantation Proc* 36: 1348-1351
19. **Kauffmann GW, Moser E, Sauer R** (2006): *Radiologie*. 2. Aufl. Elsevier, München.

20. **Keogan MT, Kliever MA, Hertzberg BS, DeLong DM, Tupler RH, Carroll BA** (1996): Renal resistive indexes: variability in Doppler US measurement in a healthy population. *Radiology* 199: 165-169
21. **Kriessmann A, Bollinger A, Keller HM** (1982): *Praxis der Doppler - Sonographie. Periphere Arterien und Venen, hirnersorgende Arterien*. 1. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
22. **Krumme B, Grotz W, Kirste G** (1997): Determinants of intrarenal Doppler indices in stable renal allografts. *JASN* 8: 813-816
23. **Krumme B, Keller T, Boehler J, Mettang T, Schwenger V** (2005): Intrarenal resistance index and pulsatility index of transplanted kidneys depend on the vascular stiffness of the transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 20: 193-194
24. **Krumme B** (2006): Renal Doppler Sonography – Update in Clinical Nephrology. *Nephron Clin Pract* 103: 0-0
25. **Kublickas M, Randmaa I, Lunell NO, Westgren M** (1993): Effect of variations of heart rate within the normal range on renal artery Doppler indices in nonpregnant and pregnant women. *J Clin Ultrasound* 21: 507-510
26. **Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G** (2003): National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139: 137-147
27. **Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M** (2006): Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 37: 87-92
28. **Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M** (2007): Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 115: 459-467

29. **Mostbeck GH, Gössinger HD, Mallek R, Siostrzonek P, Schneider B, Tscholakoff D** (1990): Effect of heart rate on Doppler measurements of resistive index in renal arteries. *Radiology* 175: 511-513
30. **Okura T, Watanabe S, Miyoshi K, Fukuoka T, Higaki J** (2004): Intrarenal and carotid hemodynamics in patients with essential hypertension. *AJH* 17: 240-244
31. **Okura T, Kurata M, Irita J, Enomoto D, Jotoku M, Nagao T, Koresawa M, Kojima S, Hamano Y, Mashiba S, Miyoshi K, Higaki J** (2010): Renal resistance index is a marker of future renal dysfunction in patients with essential hypertension. *J Nephrol* 0: 175-180
32. **O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr** (1999): Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 340: 14-22
33. **Opelz G** (2000): Factors Influencing Long-Term Graft Loss. *Transplant Proc* 32: 647-649
34. **Pape L, Mengel M, Offner G, Melter M, Ehrich JHH, Strehlau J** (2004): Renal arterial resistance index and computerized quantification of fibrosis as a combined predictive tool in chronic allograft nephropathy. *Pediatr Transplantation* 8: 565-570
35. **Parolini C, Noce A, Staffolani E, Giarrizzo GF, Costanzi S, Splendiani G** (2009): Renal Resistive Index and Longterm Outcome in Chronic Nephropathies. *Radiology* 252: 888-896
36. **Petersen LJ, Petersen JR, Talleruphuus U, Ladefoged SD, Mehlsen J, Jensen HA** (1997): The pulsatility index and the resistive index in renal arteries. Associations with long-term progression in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1376-1380
37. **Ponticelli C, Villa M, Cesana B, Montagnino G, Tarantino A** (2002): Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney Int* 62: 1848-1854
38. **Pontremoli R, Viazzi F, Martinoli C, Ravera M, Nicoletta C, Berruti V, Leoncini G, Ruello N, Zagami P, Bezante GP, Derchi LE, Deferrari G** (1999): Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrol Dial Transplant* 14: 360-365

39. **Quarto di Palo F, Rivolta R, Elli A, Castagnone D** (1996): Relevance of Resistive Index Ultrasonographic Measurement in Renal Transplantation. *Nephron* 73: 195-200
40. **Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, Galanski M, Koch KM, Haller H** (2001): Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 344: 410-417
41. **Radermacher J, Ellis S, Haller H** (2002): Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension* 39: 699-703
42. **Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stuht S, Hiss M, Schwarz A, Eisenberger U, Burg M, Luft FC, Gwinner M, Haller H** (2003): The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med* 349: 115-124
43. **Restrepo-Schäfer IK, Schwerk WB, Müller TF, Prinz H, Görg C, Arnold R** (1999): Intrarenale Dopplerflussanalysen bei nierentransplantierten Patienten mit stabiler Transplantatfunktion. *Ultraschall Med* 20: 87-92
44. **Rifkin MD, Needleman L, Pasto ME, Kurtz AB, Foy PM, McGlynn E, Canino C, Baltarowich OH, Pennell RG, Goldberg BB** (1987): Evaluation of renal transplant rejection by duplex Doppler examination: value of the resistive index. *AJR* 148: 759-762
45. **Rigsby CM, Burns PN, Weltin GG, Chen B, Bia M, Taylor KJW** (1987): Doppler signal quantitation in renal allografts: comparison in normal and rejecting transplants, with pathologic correlation. *Radiology* 162: 39-42
46. **Saracino A, Santarsia G, Latorraca A, Gaudio V** (2006): Early assessment of renal resistance index after kidney transplant can help predict long-term renal function. *Nephrol Dial Transplant* 21: 2916-2920
47. **Schwenger V, Korosoglou G, Hinkel UP, Morath C, Hansen A, Sommerer C, Dikow R, Hardt S, Schmidt J, Kücherer H, Katus HA, Zeier M** (2006:1): Real-Time Contrast-Enhanced Sonography of Renal Transplant Recipients Predicts Chronic Allograft Nephropathy. *AJT* 6: 609-615

48. **Schwenger V, Keller T, Hofmann N, Hoffmann O, Sommerer C, Nahm AM, Morath C, Zeier M, Krumme B** (2006:2): Color Doppler indices of renal allografts depend on vascular stiffness of the transplant recipients. *Am J Transplant* 6: 2721-2724
49. **Schwerk WB, Restrepo IK, Prinz H** (1993): Semiquantitative Analyses intrarenaler arterieller Dopplerflussspektren bei gesunden Erwachsenen. *Ultraschall Med* 14: 117-122
50. **Shimizu Y, Itoh T, Hougaku H, Nagai Y, Hashimoto H, Sakaguchi M, Handa N, Kitagawa K, Matsumoto M, Hori M** (2001): Clinical usefulness of duplex ultrasonography for the assessment of renal arteriosclerosis in essential hypertensive patients. *Hypertens Res* 24: 13-17
51. **Taniwaki H, Ishimura E, Matsumoto N, Emoto M, Inaba M, Nishizawa Y** (2001): Relations between ACE gene and eNOS gene polymorphisms and resistive index in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Care* 24: 1653-1660
52. **Tedesco MA, Natale F, Mocerino R, Tassinario G, Calabró R** (2007): Renal resistive index and cardiovascular organ damage in large population of hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 21: 291-296
53. **Trillaud H, Merville P, Le Linh PT, Palussière J, Potaux L, Grenier N** (1998): Color doppler sonography in early renal transplantation follow-up: resistive index measurements versus power doppler sonography. *AJR* 171: 1611-1615
54. **Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME** (1999): Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology* 213: 258-264
55. **Tublin ME, Bude RO, Platt JF** (2003): The Resistive Index in Renal Doppler Sonography: Where Do We Stand? *AJR* 180: 885-892
56. **Vallejos A, Alperovich G, Moreso F, Cañas C, de Lama ME, Gomà M, Fulladosa X, Carrera M, Hueso M, Grinyó JM, Serón D** (2005): Resistive index and chronic allograft nephropathy evaluated in protocol biopsies as predictors of graft outcome. *Nephrol Dial Transplant* 20: 2511-2516

57. **Zeller T, Frank U, Müller C, Bürgelin K, Sinn L, Bestehorn HP, Cook-Bruns N, Neumann FJ (2003):** Predictors of improved renal function after percutaneous stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis. *Circulation* 108: 2244-2249

7. Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Gunnar Heine, der mir dieses Thema zur Verfügung stellte, mich immer unterstützte und jederzeit für Fragen präsent war. Ich möchte mich bedanken für die Korrekturarbeiten, die Zeit und die Geduld, die er investiert hat. Danke!

Danke, Herrn Prof. Dr. med. Hans Köhler und Herrn Prof. Dr. med. Danilo Fliser, für die Möglichkeit der Promotion in der Inneren Medizin IV und die Unterstützung während meiner Arbeit.

Danke, Dr. med. Sarah Seiler, die mir als Betreuerin immer zur Seite stand und viele Fragen beantwortete.

Mein Dank gilt auch dem gesamten Team der nephrologischen Ambulanz.

Ich möchte allen Patienten, die sich für diese Arbeit zur Verfügung stellten, danken.

Vielen Dank an Detlef B. Hoernecke für das Korrekturlesen.

Besonderen Dank meinen Eltern, Sigrid und Günter Colbus, die mich immer unterstützt und an mich geglaubt haben.

Danke meiner Familie und meinen Freunden, die mich während dieser Arbeit motiviert haben.

Meinen besonderen Dank möchte ich Carl Christian Hoernecke sagen für seine kreativen Vorschläge, seine motivierenden Worte und die vielen Stunden seiner Hilfe. Danke für Deine Zeit.

8. Publikationen

8.1. Kongressbeiträge

S Colbus, S Seiler, E Herath, D Fliser, GH Heine (2010): Simultane Bestimmung der intraparenchymatösen Widerstandsindices (RI) von Niere und Milz – Intralienale RI sind den intrarenalen RI als Prognosemarker für Transplantatüberleben nicht unterlegen. 34. Dreiländertreffen der DEGUM, ÖGUM, SGUM, 20.-23. Oktober 2010, Mainz.

Posterbeitrag s. Anhang

3. DEGUM-Posterpreis innerhalb der Postersession

Prämierung für Inhalt, wissenschaftlichen Nutzen, Aktualität, sowie Qualität der Präsentation.

8.2. Publizierte Abstracts

S Colbus, S Seiler, E Herath, D Fliser, GH Heine (2010): Simultane Bestimmung der intraparenchymatösen Widerstandsindices (RI) von Niere und Milz – Intralienale RI sind den intrarenalen RI als Prognosemarker für Transplantatüberleben nicht unterlegen. *Ultraschall in der Medizin* 31: S27-S28

9. Lebenslauf

Lebenslauf entfernt.

10. Anhang

10.1. Datenerhebungsbogen

Proband _____ Untersuchungsdatum __. __. ____

1. Hatten Sie jemals Schmerzen oder Beschwerden in Ihrem Brustkorb?
 Ja
 Nein (*falls Nein, bitte Fragen 2-9 überspringen, weiter mit 10*)
2. Bekommen Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Bergangehen oder raschen Gehen?
 Ja
 Nein (*falls Nein, weiter mit Frage 9*)
 Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.
3. Bekommen Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?
 Ja
 Nein
4. Was machen Sie, wenn Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen bekommen?
 Ich halte an oder laufe langsamer
 Ich laufe weiter (*weiter mit Frage 9*)
Bei Benutzung von Nitrospray: „Ich halte an oder laufe langsamer“ ankreuzen.
5. Wenn Sie anhalten, was passiert mit diesem Schmerzen oder diesen Beschwerden?
 Es kommt zu einer Erleichterung
 Es kommt zu keiner Erleichterung (*weiter mit Frage 9*)
6. Wie rasch?
 Innerhalb von 10 Minuten.
 Nicht innerhalb von 10 Minuten (*weiter mit Frage 9*).
7. Zeigen Sie mir bitte, wo die Schmerzen oder die Beschwerden lokalisiert sind.

O Sternum (oberes oder mittleres Drittel)

O Sternum (unteres Drittel)

O Linksseitige vordere Brustwand

O Linker Arm

(alle Angaben notieren)

8. Haben Sie diese Schmerzen oder Beschwerden sonst wo?

O Ja (Notieren wo _____)

O Nein

9. Hatten Sie jemals einen schweren Schmerz über die Vorderseite Ihres Brustkorbes, der über dreißig Minuten oder länger anhielt?

O Ja

O Nein

10. Bekommen Sie Schmerzen beim Gehen in einem oder beiden Bein?

O Ja

O Nein *(falls nein, weiter mit Frage 19)*

11. Begann dieser Schmerz jemals beim Stehen in Ruhe oder beim Sitzen?

O Ja *(falls ja, weiter mit Frage 19)*

O Nein

12. Wo im Bein empfinden Sie diesen Schmerz?

O Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel ein.

O Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel nicht ein *(weiter Frage 19)*

13. Bekommen Sie diesen Schmerz beim Bergangehen oder raschen Gehen?

O Ja

O Nein *(falls nein, weiter mit Frage 19)*

O Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.

14. Bekommen Sie diesen Schmerz beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?

O Ja

O Nein

15. Ist der Schmerz jemals während des Gehens verschwunden?

O Ja *(falls ja, weiter mit Frage 19)*

O Nein

16. Was machen Sie, wenn Sie diese Schmerzen oder Beschwerden beim Gehen bekommen?

O Ich halte an oder laufe langsamer

- Ich laufe weiter (*weiter mit Frage 19*)
17. Wenn Sie anhalten, was passiert mit diesen Schmerzen oder diesen Beschwerden?
- Es kommt zu einer Erleichterung
- Es kommt zu keiner Erleichterung (*weiter mit Frage 19*)
18. Wie rasch?
- Innerhalb von 10 Minuten.
- Nicht innerhalb von 10 Minuten
19. Bekommen Sie bei normaler körperlicher Anstrengung oder in Ruhe Luftnot?
- Nein
- Bei normalem Gehtempo nach frühestens 200 m
- Bei normalem Gehtempo innerhalb 200 m
- in Ruhe
20. Hatten Sie jemals einen Herzinfarkt?
- Ja
- Nein
21. Hatten Sie jemals eine Bypass-Operation?
- Ja
- Nein
22. Hatten Sie jemals eine Aufdehnung von Herzkranzgefäßen mittels Herzkatheter?
- Ja
- Nein
23. Hatten Sie jemals einen Schlaganfall mit Störungen des Sprachzentrums oder Lähmungen der Gliedmaßen, die länger als 24 Stunden angehalten haben?
- Ja
- Nein
24. Hatten Sie jemals einen Schlaganfall mit Störungen des Sprachzentrums oder Lähmungen der Gliedmaßen, die kürzer als 24 Stunden angehalten haben, oder plötzlich Sehverlust über weniger als 24 Stunden?
- Ja
- Nein
25. Sind Ihre Halsschlagadern operiert oder mittels Katheter aufgedehnt?
- Ja
- Nein

26. Sind Ihre Becken- oder Beinschlagadern mittels Bypass operiert oder mittels Katheter aufgedehnt? Hierbei sind keine Operationen von „Krampfadern“ gemeint!
27. Hatten Sie in den letzten fünf Tagen einen akuten Infekt?
- O Ja
- O Nein
28. Haben Sie jemals geraucht?
- O Ja
- O Nein (*weiter mit Frage 33*)
29. Rauchen Sie aktuell?
- O Ja (*weiter mit Frage 31*)
- O Nein
30. Wann haben Sie die letzte Zigarette geraucht?
- _____
31. Wie viele Jahre haben Sie insgesamt geraucht?
- _____
32. Wie viele Päckchen haben Sie in diesen Jahren durchschnittlich täglich geraucht?
- _____
33. Hat Ihr Vater oder Ihre Mutter einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor dem 60. Lebensjahr erlitten?
- O Ja
- O Nein
34. Hat eines oder mehrere Ihrer Geschwister einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor dem 60. Lebensjahr erlitten?
- O Ja
- O Nein
35. Ist bei Ihnen ein Diabetes mellitus bekannt?
- O Ja
- O Nein (*weiter mit Frage 37*)
36. Wie ist der Diabetes mellitus behandelt?
- O Insulin
- O blutzuckersenkende Tabletten
- O Diät
37. An wie vielen Tagen der Woche betätigen Sie sich mind. 30 min körperlich in einer Intensität, die Sie schwitzen lässt?

(falls „0“, weiter Frage 38)

38. Welche Sportarten betrieben Sie hierbei mindestens einmal die Woche?

39. Ist bei Ihnen eine Lebererkrankung bekannt?

Ja

Nein

40. Wann haben Sie zuletzt gegessen?

_____ Uhr

41. Zeitpunkt Ultraschalluntersuchung

_____ Uhr

42. Wie viele Gläser Alkohol trinken Sie durchschnittlich pro Woche, also von Montag bis Sonntag?

_____ Gläser gesamt

_____ Gläser Bier

_____ Gläser Rotwein

_____ Gläser Weißwein

_____ Gläser Spirituosen

43. Welche Medikamente und Hormonpräparate wie die Pille nehmen Sie regelmäßig ein?

Ja

Nein

44. Wie heißen diese Medikamente oder Hormonpräparate?

10.2. Posterbeitrag

Posterbeitrag entfernt.

