

Aus der Klinik für Nephrologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Differentielle Effekte von Cyclosporin A und Tacrolimus auf die arterielle
Funktion nach Nierentransplantation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Carolin Behrendt

aus Brandenburg an der Havel

Datum der Promotion: 25.10.2013

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	II
Zusammenfassung	V
Abstract	VII
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	X
Abkürzungsverzeichnis	XI
1. Einleitung	1
1.1 Chronische Niereninsuffizienz	1
1.1.1 Inzidenz und Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz	1
1.1.2 Pathophysiologische und histologische Veränderungen bei Niereninsuffizienz	2
1.1.3 Nierentransplantation - Goldstandard der terminalen Niereninsuffizienz- therapie	3
1.2 Immunsuppressive Therapie	4
1.2.1 Die Calcineurininhibitoren – Cyclosporin A und Tacrolimus	4
1.2.2 Glucocorticoide	5
1.2.3 Mycophenolatmofetil / Mycophenolsäure	5
1.2.4 Nebenwirkungsprofil der Immunsuppressiva	5
1.3 Kardiovaskuläres Risiko bei chronischer Niereninsuffizienz	7
1.3.1 Allgemeine Mortalität bei dialysepflichtigen und nierentransplantierten Patienten	7
1.3.2 Hypertrophie des linken Ventrikels	8
1.3.3 Volumenbelastung bei Dialysepflicht	9
1.3.4 Druckbelastung bei Dialysepflicht	10
1.4 Die Rolle der endothelialen Dysfunktion in der Genese der Atherosklerose	11
1.4.1 Die Endothelschicht und ihre Beeinflussbarkeit	11

1.4.2	Endotheliale Veränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz	13
1.5	Messverfahren mechanischer und funktioneller Gefäßeigenschaften – physiologische Aspekte der Elastizitätsmessung	15
1.6	Fragestellung und Zielsetzung	19
2.	Patienten und Methoden.....	21
2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	21
2.2	Patientenkollektiv	21
2.3	Pulswellenanalytische Untersuchungen der arteriellen Gefäßeigenschaften	22
2.3.1	Allgemeine Vorkehrungen.....	22
2.3.2	Bestimmung des Augmentationindex mit dem HEM-9000AI von Omron®	22
2.3.3	Bestimmung der Compliance großer und kleiner arterieller Gefäße mit dem CR-2000 Instrument.....	23
2.3.4	Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit und des Augmentation- indexes mithilfe des SphygmoCor-Gerätes.....	24
2.3.5	Statistische Auswertung.....	26
3.	Ergebnisse der arteriellen Gefäßelastizitätsmessungen.....	27
3.1	Charakterisierung der Studienpopulation	27
3.2	Nieren- und Transplantatparameter	27
3.3	Medikamentöse Einstellung und Begleiterkrankungen der Probanden	29
3.4	Überblick über die Durchführung der Untersuchungsmethoden.....	31
3.5	Gefäßelastizitätsparameter des Patientenkollektivs	32
4.	Diskussion	38
4.1	Epidemiologische und patientenbezogene Daten	38
4.2	Pulswellengeschwindigkeit.....	39
4.3	Augmentationindex.....	40
4.4	Einfluss der renalen Parameter auf die Gefäßelastizität	41
4.5	Elastizitätsindices der großen und kleinen Gefäße	42

4.6 Systolische und diastolische Blutdrücke.....	44
4.7 Limitationen der Studie.....	44
4.8 Schlussfolgerung.....	44
Literaturverzeichnis	XIII
Eidesstattliche Versicherung	XXVIII
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	XXIX
Lebenslauf.....	XXX
Publikationsliste.....	XXXII
Danksagung	XXXIII

Zusammenfassung

Die Nierentransplantation gilt als Goldstandard bei der Therapie der terminalen Niereninsuffizienz. Trotz des wissenschaftlichen Fortschritts ist die Mortalität gegenüber der Normalbevölkerung um 3- bis 5-fach erhöht. Der Hauptgrund hierfür ist in den vermehrt auftretenden kardiovaskulären Ereignissen zu sehen. Diese sind auch eine der Hauptursachen für das Transplantatversagen. Die bekannten Risikofaktoren wie die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus oder die Nikotinabhängigkeit erklären jedoch nicht vollständig das erhöhte Risiko. Die zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung eingesetzten Calcineurininhibitoren verursachen einen Verlust der Gefäßelastizität und induzieren so ebenfalls ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Es existieren aktuell nur wenige und sehr widersprüchliche Daten darüber, ob die Calcineurininhibitoren Cyclosporin A (CsA) und Tacrolimus (Tac) unterschiedlich auf die Ausprägung der arteriellen Steifigkeit wirken. Die vorliegende Arbeit vereint unterschiedliche Messmethoden zur Ermittlung der Gefäßelastizitätsparameter und untersucht, ob die beiden Calcineurininhibitoren verschieden auf die arterielle Gefäßsteifigkeit Einfluss nehmen.

Für die Bestimmung der Gefäßelastizitätsparameter wie der Augmentationindex (AI) und der Pulsdruck (PP) standen in der vorliegenden Studie das HEM-9000AI-Gerät von Omron® und das SphygmoCor-Gerät von AtCor Medical® zur Verfügung. Zusätzlich wurde mit Hilfe der SphygmoCor-Apparatur die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) gemessen. Die Gefäßelastizitätsindices der großen (C1) und kleinen Gefäße (C2) konnten mit dem CR-2000 von Hypertension Diagnostics® ermittelt werden. Die Pulswellenanalyse erfolgte durch eine Tonometrie an der *Arteria radialis*, die PWV wurde zwischen der *Arteria carotis* und der *Arteria femoralis* bestimmt.

Sechsfundfünfzig Patienten nahmen an der Studie teil, 29 Probanden erhielten CsA als Immunsuppression, 27 Studienteilnehmer Tac. Bezüglich des Alters, des Body-Mass-Indexes und der Geschlechterverteilung zeigten sich in den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Das mittlere Alter lag bei $53,2 \pm 12,9$ Jahren. Der systolische sowie der diastolische Blutdruck, der zentrale aortale PP, der kardiale Index und auch der Elastizitätsindex der großen (C1) und kleinen (C2) Gefäße zeigten keine signifikanten Unterschiede in den beiden Probandengruppen. Bezüglich der PWV waren keine signifikanten Ergebnisse nachweisbar. Vergleicht man jedoch den AI, der

an eine Herzfrequenz von 75 Schlägen / Minute angepasst ist, so ergaben sich signifikante Unterschiede zugunsten der Tac-Einnahme ($p < 0,05$). Dieses Ergebnis konnte mit dem HEM-9000AI- sowie mit dem SphygmoCor-Gerät bestätigt werden, sodass falsch-positive Werte als eher unwahrscheinlich angesehen werden können.

Da der AI indirekt bestimmt wird und von unterschiedlichen Parametern wie dem PP und der Reflexionseigenschaft des Gefäßes abhängt, können signifikante Ergebnisse in der AI-Bestimmung auftreten und bei der PWV nicht. Zusätzlich haben einige Patienten der Tac-Gruppe initial CsA eingenommen und wurden aufgrund von Nebenwirkungen oder Rejektionen auf Tac umgestellt.

Letztendlich kann der AI als unabhängiger Parameter zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos beitragen. Es sind jedoch noch größere Studien nötig, um dieses Ergebnis zu bestätigen und gegebenenfalls weitere Parameter zur Risikoabschätzung eines kardiovaskulären Ereignisses zu entwickeln.

Abstract

Kidney transplantation is the gold standard in the treatment of end-stage renal disease. In spite of scientific progress, the mortality compared with the general population is 3- to 5-fold increased. The main reason for this can be seen in the increasingly frequent cardiovascular events. They are also one of the main causes for graft failure. The known risk factors such as hypertension, diabetes mellitus or nicotine dependence are not fully explaining the increased risk. The calcineurin inhibitors, used for prophylaxis of transplant rejection, cause a loss of vascular elasticity and thus induce also an increased cardiovascular risk. Currently there are only few and conflicting data about the differential impact of calcineurin inhibitors Cyclosporine A (CsA) and Tacrolimus (Tac) on the expression of arterial stiffness. The present dissertation combines different measuring methods for determining the vascular elasticity parameters and investigates whether Tac and CsA affect arterial stiffness differently.

For the determination of vascular elasticity based on the parameters augmentation index (AI) and pulse pressure (PP) in the present study the HEM-9000AI of Omron® and the SphygmoCor device of AtCor Medical® were used. In addition the pulse wave velocity (PWV) was measured by using the SphygmoCor apparatus. The vessel elasticity indices of the large (C1) and small vessels (C2) could be determined with the CR-2000 of Hypertension Diagnostics®. Pulse wave analysis was performed by a tonometry at the radial artery. The PWV was measured between the carotid artery and the femoral artery.

Fifty-six patients participated in the study, 29 subjects received CsA as immunosuppression, 27 study participants Tac. With respect to age, body mass index, and gender distribution in the two groups were evidentially no significant differences. The mean age was 53.2 ± 12.9 years. The systolic and diastolic blood pressure, the central aortic PP, cardiac index as well as the elasticity index of large (C1) and small (C2) vessels showed no significant differences in the two groups of subjects. Also with respect to the PWV, no significant results were detected. However, comparing the AI scaled to a heart rate of 75 beats / minute, there were significant differences in favor of Tac dose ($p < 0.05$). This result was confirmed with the HEM-9000AI and the SphygmoCor device, so false-positive values may be regarded as unlikely.

Since the AI is indirectly determined and depends on different parameters such as the PP and the reflection properties of the vessel, it is not surprising that there are significant results at the AI determination and not for PWV. In addition, some patients in the Tac group, which initially have taken CsA, were switched to Tac medication because of side effects or acute rejections.

Ultimately, the AI as an independent parameter contributes to the assessment of cardiovascular risk. However, even large scale studies are needed confirming this result and where appropriate developing additional parameters to assess the risk of a cardiovascular event.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prävalenz der Diagnosen bei den durch QuaSi-Niere erfassten Dialysepatienten	1
Abbildung 2: Inzidenz der Diagnosen bei Patienten mit beginnender Dialysepflicht.....	2
Abbildung 3: Kardiovaskuläre Mortalität bei Wartelistenpatienten	7
Abbildung 4: Kardiovaskuläre Mortalität nach Nierentransplantation bei funktionierendem Transplantat	8
Abbildung 5: Konsequenzen der arteriellen Steifigkeit	11
Abbildung 6: Schematische Darstellung der endothelialen Dysfunktion	13
Abbildung 7: Windkesselfunktion.....	16
Abbildung 8: Pulswelle mit normaler und reduzierter Elastizität	17
Abbildung 9: Armhaltung und Messschlitteneinstellung des HEM-9000AI-Gerätes.....	23
Abbildung 10: Armhaltung und Tonometriesensor des CR-2000-Gerätes	24
Abbildung 11: Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz der Studienpopulation.....	28
Abbildung 12: Systolische und diastolische Blutdrücke beider Studienpopulationen (HEM-9000AI-Gerät).....	32
Abbildung 13: Brachialer PP und zentraler aortaler Blutdruck.....	34
Abbildung 14: AI des HEM-9000AI von Omron®.....	35
Abbildung 15: AI ₇₅ des HEM-9000AI- und des SphygmoCor-Gerätes.....	36
Abbildung 16: Elastizitätsindex der großen Gefäße (C1).....	36
Abbildung 17: Elastizitätsindex der kleinen Gefäße (C2).....	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nebenwirkungsprofil der Immunsuppressiva (nach KDIGO 2009).....	6
Tabelle 2: Epidemiologische Daten des Patientenkollektivs	27
Tabelle 3: Nephrologische Parameter der Studienpopulation	29
Tabelle 4: Kardiovaskuläres Risikoprofil	30
Tabelle 5: Medikation der Studienteilnehmer.....	31
Tabelle 6: Vaskuläre Elastizitätsparameter.....	33
Tabelle 7: Aufschlüsselung der Gefäßcompliance (C1 und C2) und Vergleich der Messdaten mit der Normalbevölkerung.	43

Abkürzungsverzeichnis

A II	-	Angiotensin II
ACE-Inhibitoren	-	Angiotensin converting enzyme inhibitors, Angiotensin-Konversions-Enzym-Hemmer
ADMA	-	Asymmetrisches Dimethylarginin
AGE	-	Advanced glycation end products, erweiterte glykolysierte Endprodukte
AI	-	Augmentationindex
AP	-	Augmentation Pressure, Augmentationsdruck
ARB	-	Angiotensin receptor blocker, Angiotensin Rezeptor Blocker
BD	-	Blutdruck
CKD-EPI	-	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, epidemiologische Zusammenarbeit für die chronische Niereninsuffizienz
CsA	-	Cyclosporin A
EDHF	-	Endothelium-derived Hyperpolarizing Factor; vom Endothel abgeleiteter hyperpolarisierender Faktor
EKG	-	Elektrokardiogramm
FMD	-	Flow mediated dilation, fluss-vermittelte Dilatation
GFR	-	Glomeruläre Filtrationsrate
GMP	-	Guanosinmonophosphat
GN	-	Glomerulonephritis
HDL-Cholesterin	-	High density lipoprotein cholesterol, Lipoprotein hoher Dichte

KDIGO	-	Kidney Disease: Improving Global Outcomes, Nierenerkrankungen: Verbesserung des globalen Behandlungserfolges
KHK	-	Koronare Herzerkrankung
LDL-Cholesterin	-	Low density lipoprotein cholesterol, Lipoprotein geringer Dichte
NF-AT	-	Nuclear factor of activated T-cells, Transkriptionsfaktoren in T-Lymphozyten
NI	-	Niereninsuffizienz
NO	-	Stickstoffmonoxid
OxLDL	-	Oxidized low density lipoprotein cholesterol, oxidiertes Lipoprotein geringer Dichte
PP	-	Pulse Pressure, Pulsdruck
PWV	-	Pulse wave velocity, Pulswellengeschwindigkeit
ROS	-	Reactive oxygen species, reaktive Sauerstoffverbindungen
T A ₂	-	Thromboxan A ₂
Tac	-	Tacrolimus
TNF-alpha	-	Tumornekrosefaktor-alpha
VSMC	-	Vascular small muscle cells, vaskuläre glatte Muskelzellen

1. Einleitung

1.1 Chronische Niereninsuffizienz

1.1.1 Inzidenz und Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz

Die Niere stellt mit ihrem komplexen Aufbau und den umfangreichen Aufgaben ein Organ dar, das bei Dysfunktion in hohem Ausmaß die physiologische Funktionsweise des Körpers beeinträchtigt. Eine dauerhafte Verminderung der Stoffwechselabbauprodukte, eine gestörte Elektrolyt- und Wasserausscheidung und eine eingeschränkte Hormonsekretion beschreiben die Genese der chronischen Niereninsuffizienz. Bei 28 % der terminal niereninsuffizienten Patienten wurde als Ursache für die Dysfunktion der Niere ein Diabetes mellitus beschrieben. Glomerulonephritiden und vaskuläre Nephropathien sind weitere Erkrankungen, die eine chronische Dysfunktion der Niere bedingen [1]. Abbildung 1 fasst die Verteilung der Prävalenz der Diagnosen bei Patienten mit Nierenersatztherapie zusammen.

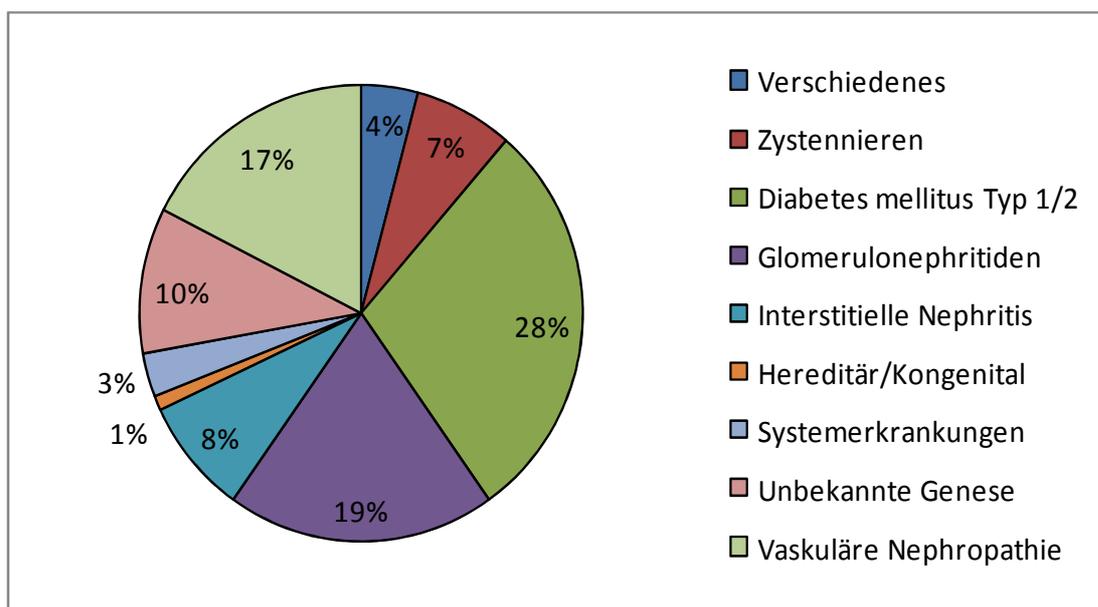


Abbildung 1: Prävalenz der Diagnosen bei den durch QuaSi-Niere erfassten Dialysepatienten (nach QuaSi-Niere Jahresbericht 2006 / 2007; S. 35) [1]

Im Jahre 2006 konnte bei Patienten mit Beginn der Dialysepflicht in circa 60 % der Fälle eine diabetische oder eine vaskuläre Nephropathie diagnostiziert werden (Abbildung 2).

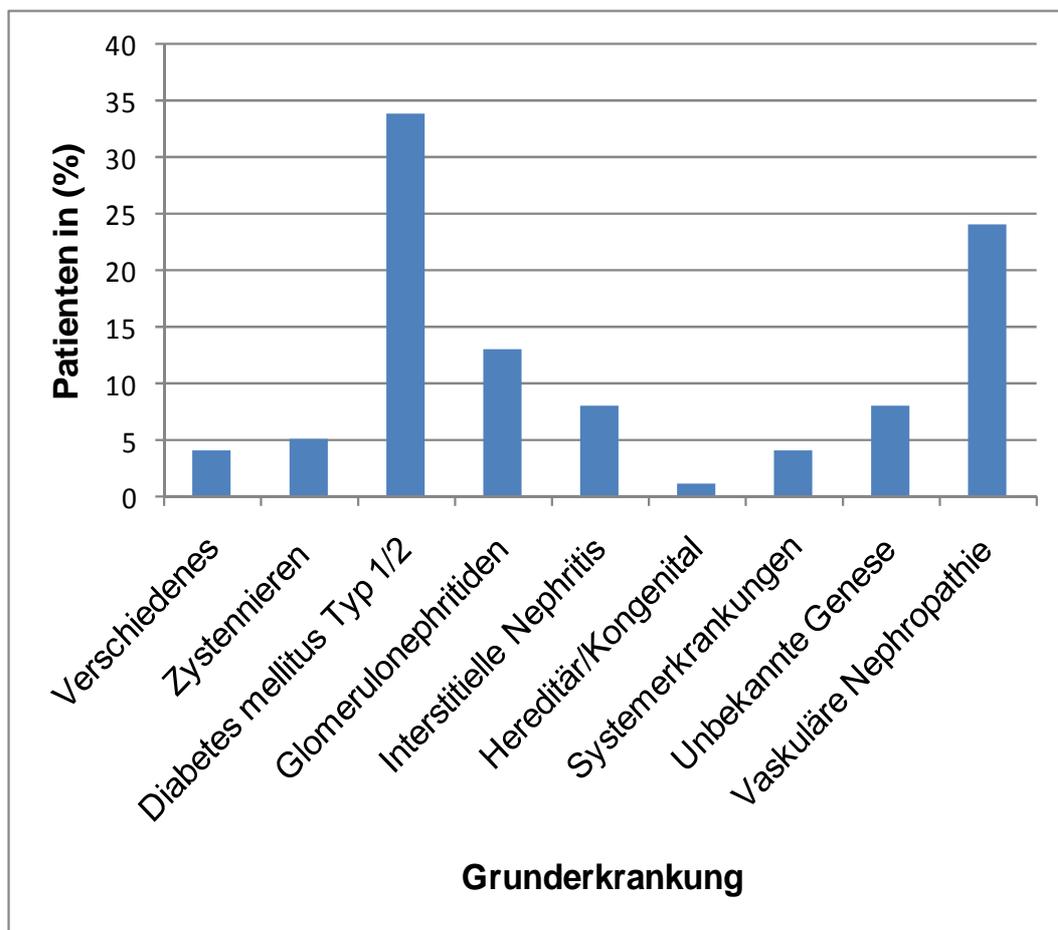


Abbildung 2: Inzidenz der Diagnosen bei Patienten mit beginnender Dialysepflicht (nach QuaSi-Niere Bericht 2006 / 2007 S. 35) [1]

Die Früherkennung und Behandlung der Grunderkrankung ist oberstes Ziel, um die Progredienz der chronischen Niereninsuffizienz zu minimieren oder sogar eine Remission zu erreichen.

1.1.2 Pathophysiologische und histologische Veränderungen bei Niereninsuffizienz

Um die Funktion der Niere abschätzen zu können, nutzt man in der Medizin die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), die sich aus dem Gesamtvolumen des Primärharns, der von allen *Glomeruli* beider Nieren produziert und in einer definierten Zeit abfiltriert wird, berechnet. Ein teilweiser Verlust der *Nephronen* führt zu einer Steigerung der GFR der noch verbleibenden und funktionstüchtigen Nierenkörperchen, indem eine Dilatation der *Vas afferens* den glomerulären Plasmafluss erhöht und dadurch der intraglomeruläre Druck steigt. Das wiederum führt zu einer Vasokonstriktion der *Vas*

efferens. Daraus resultiert eine Hyperfiltration mit darauffolgender glomerulärer Hypertrophie. Die Aktivierung der Prostaglandin- und Angiotensin-II-Synthese sowie die Vermehrung der Wachstumsfaktoren wie „Insulin-like growth factor“ vermitteln diese Adaptationsvorgänge bei eingeschränkter Nierenfunktion. Infolgedessen verändert sich die Hämodynamik in den *Glomeruli* und die sich daraus entwickelnde Glomerulosklerose lässt die GFR-Abnahme weiter fortschreiten. Darüber hinaus scheint ein tubulärer Begleitschaden ein Fortschreiten der Niereninsuffizienz zu begünstigen, indem durch eine Zunahme der Permeabilität der *Glomeruli* Makromoleküle abfiltriert werden, die ihrerseits zu einer Entzündung und der damit verbundenen Fibrosierung des *Interstitiums* beitragen [2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9].

1.1.3 Nierentransplantation - Goldstandard der terminalen Niereninsuffizienztherapie

Durch die erste erfolgreiche Nierentransplantation 1954 begann eine neue Ära in der Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz. Bis Anfang der 1980er Jahre, war ein positiver Effekt auf das Langzeitüberleben nach Nierentransplantation im Vergleich zur lebenserhaltenden Hämodialyse nur bei Lebendspenden zu verzeichnen. Ohne adäquate Immunsuppression konnte kein Überlebensvorteil bei Patienten mit Dialyse im Vergleich zu Empfängern von Leichenspenden gezeigt werden. Jedoch konnte man eine signifikante Lebensverlängerung bei Transplantatempfängern hirntoter Spender erzielen, wenn man Begleiterkrankungen und Alter mitberücksichtigte. Es unterlag der individuellen Entscheidung, ob sich der Patient für eine Transplantation eignete oder ob sich die Dialysebehandlung als optimale Therapie erwies [10].

Mit der Einführung des Calcineurininhibitors Cyclosporin A (CsA) als neues Immunsuppressivum konnte ein langfristiger Überlebensvorteil bei Nierentransplantierten, gegenüber denen mit hämodialyse-behandelten Patienten in mehreren Studien gezeigt werden [11; 12; 13]. Die Kombination CsA und Prednisolon zeigte im Vergleich zu Prednisolon und Azathioprin ein verlängertes Transplantatüberleben, obwohl die Einnahme von CsA zu erhöhten Serumkreatininwerten und zu einer verminderten Kreatinin-Clearance führte [13]. Neuere Studien zeigen, dass die Lebensqualität für die Compliance und das Wohlbefinden von Patienten von großer Bedeutung sind. Bei guter Transplantatfunktion erreichen die Patienten in Bereichen des täglichen Lebens wie aktive Freizeitgestaltung,

Sexualität und Arbeitsverrichtung einen höheren Punktwert als die Patienten mit Dialyseverfahren [14].

Zu Beginn der 1990er Jahre wurde ein weiterer Calcineurininhibitor namens Tacrolimus (Tac) experimentell bei Patienten mit erschwerten Bedingungen wie vorherige beziehungsweise gleichzeitige Lebertransplantation, wiederholte Nierentransplantationen oder ein erhöhtes Transplantatrisiko infolge des Nierenschadens, eingeführt [15]. Webster et al. konnten in ihrer 2005 veröffentlichten Meta-Analyse zeigen, dass bei 100 Patienten, die mit Tac anstatt mit CsA behandelt wurden, 12 akute Rejektionen und zwei Transplantatversagen vermieden werden konnten. Jedoch entwickelten fünf zusätzliche Patienten unter der Tac-Einnahme einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ 2 [16]. Seit 2009 wird laut den neuen KDIGO-Leitlinien (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Tac als bevorzugter Calcineurininhibitor zur Vermeidung akuter Abstoßungsreaktionen bei nierentransplantierten Patienten empfohlen [17]. Offermann konnte in seinem Review darstellen, dass die Langzeitdaten hinsichtlich des Organerhaltes nach Nierentransplantation für Tac besser sind als für CsA [18].

1.2 Immunsuppressive Therapie

Nach der Transplantation stehen unterschiedliche immunsuppressive Therapieregime zur Vermeidung von akuten und chronischen Transplantatschäden zur Verfügung. Die KDIGO-Leitlinien empfehlen bei der Nierentransplantation die Verwendung von Calcineurininhibitoren, Glucocorticoide und Mycophenolatmofetil [17].

1.2.1 Die Calcineurininhibitoren – Cyclosporin A und Tacrolimus

CsA und Tac greifen in die zelluläre Immunantwort des Körpers ein. Sie hemmen, durch Bindung an ihre zytosolischen Rezeptoren, die Aktivierung von T-Helferzellen. CsA bildet einen Komplex mit Cyclophilin, dagegen geht Tac eine Verbindung mit FK-binding-Protein ein. Beide Verbindungen hemmen anschließend eine calcium-abhängige Phosphatase, das Calcineurin. Es ist unter anderem für die Dephosphorylierung von NF-AT, ein Transkriptionsfaktor, der für die Induktion von T-Lymphozyten-spezifischen Zytokinen verantwortlich ist, notwendig. Somit wird die Ausschüttung von den Interleukinen 2 - 4, Interferon gamma und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha) verhindert.

1.2.2 Glucocorticoide

Glucocorticoide wirken auf die zellulären und humoralen Immunreaktionen des Körpers ein. Sie hemmen die Produktion von Interleukin-1, Interleukin-6 und Interferon gamma und verhindern so die Aktivierung der T-Lymphozyten. Interferone und Interleukine unterstützen über molekularbiologische Mechanismen die T-Lymphozyten und Makrophagen des Transplantatempfängers in ihrer Funktion, Fremd-Antigene, also auch Transplantat-Antigene, im Körper aufzufinden und abzubauen. Weiterhin unterdrücken Glucocorticoide die Antikörperbildung und die Ausbildung von Komplementkomplexen und greifen somit auch in die humorale Immunantwort ein.

1.2.3 Mycophenolatmofetil / Mycophenolsäure

Mycophenolatmofetil hemmt das Schlüsselenzym, Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, der De-novo Purinsynthese, und unterdrückt die Bildung von Guanodin-Nucleotiden [19]. Durch die Bindung an das Nicotinamid verhindert Mycophenolatmofetil die Umwandlung von Inosinmonophosphat zu Guanodinmonophosphat (GMP) [20]. Wenn die B- und T-Lymphozyten ihren GMP-Speicher aufgebraucht haben, können sie keine Guanodintriphosphate beziehungsweise Deoxy-Guanodintriphosphate mehr ausbilden, da sie nicht wie andere Körperzellen über das Enzym Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase verfügen. Über diesen „Salvage Pathway“ können die Körperzellen ihre Purine auch ohne das Enzym Inosinmonophosphat-Dehydrogenase bilden. Ohne die Purinsynthese verbleiben die T- und B-Lymphozyten in der S-Phase des Zellzyklus [21].

1.2.4 Nebenwirkungsprofil der Immunsuppressiva

Mit Hilfe der Immunsuppressiva ist es möglich eine Lebensverlängerung der nierentransplantierten Patienten zu erzielen [11; 12; 13]. Die Studien zum Nebenwirkungsprofil der immunsuppressiven Medikamente zeigen ein vermehrtes Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren. Hierzu zählen die Calcineurininhibitoren, die durch ihre vasokonstriktorische Wirkung an den *Vas afferens* nephrotoxisch wirken. Durch die Reduktion des Gefäßdurchmessers verringert sich der Blutfluss in der Transplantatniere und die GFR nimmt ab [22]. Desweiteren entwickelt sich häufig ein arterieller Hypertonus, der jedoch bei CsA- und Steroid-Einnahme stärker ausgeprägt ist als bei der Tac-Einnahme [23]. Hier empfehlen die Leitlinien eine Reduktion der Calcineurininhibitoren und ein Ausschleichen der Glucocorticoide [17]. Dyslipidämien

treten häufig unter der Therapie mit Glucocorticoiden auf. Die genaue Wirkungsweise ist hierzu jedoch noch nicht bekannt.

Ein Anstieg des Gesamtcholesterins ist unter der Behandlung mit CsA zu beobachten [24]. Eine verminderte Glucosetoleranz sowie ein neu aufgetretener Diabetes mellitus treten sowohl unter den Calcineurininhibitoren als auch bei Steroiden auf [16; 25]. Experimentelle Studien zeigen, dass Tac durch die Hemmung der Insulinsynthese beziehungsweise durch eine verminderte Transkription des Insulingens zur Ausprägung des Diabetes mellitus führen [26; 27]. Glucocorticoide hingegen behindern einerseits die insulin-abhängige Glucoseaufnahme in der Körperperipherie [28]. Andererseits steigern sie die Gluconeogenese in der Leber [29]. Zusätzlich wird die Insulinsekretion durch Glucocorticoide gehemmt [30; 31; 32]. Eine weitere unerwünschte Wirkung der Immunsuppression mit Tac ist die Neurotoxizität, die sich bei transplantierten Patienten durch Kopfschmerzen und Tremor äußern kann [16]. Bei einer langfristigen Einnahme von Steroiden vermindert sich die Calciumabsorption im Darm [33] und die Osteoblastentätigkeit nimmt ab [34]. Es zeigt sich das klinische Bild einer Osteoporose. Mycophenolatmofetil kann zu Vomiting, Nausea und Dyspepsie führen [35]. Desweiteren treten unter Mycophenolatmofetil häufiger Anämien auf [36]. Tabelle 1 fasst die wichtigsten Nebenwirkungen der Immunsuppressiva zusammen.

Tabelle 1: Nebenwirkungsprofil der Immunsuppressiva (nach KDIGO 2009)

Nebenwirkung	Steroide	CsA	Tac	Mycophenolatmofetil
Neu-aufgetretener Diabetes mellitus	+	+	++	-
Dyslipidämie	+	+	(+)	-
Arterielle Hypertonie	++	++	+	-
Nephrotoxizität	-	+	+	-
Neurotoxizität	-	(+)	+	-
Anämie / Leukopenie	-	-	-	+
Gastrointestinale Nebenwirkungen	-	-	-	++
Osteoporose	+	-	-	-

(+) seltene Nebenwirkungen; + milde Ausprägung; ++ moderate bis schwere Ausprägung; - Nebenwirkung nicht bekannt oder treten nicht auf

1.3 Kardiovaskuläres Risiko bei chronischer Niereninsuffizienz

1.3.1 Allgemeine Mortalität bei dialysepflichtigen und nierentransplantierten Patienten

Für die hohe Sterblichkeit chronisch niereninsuffizienter Patienten sind vor allem Veränderungen im endokrinen, metabolischen und hämodynamischen Milieu verantwortlich [37]. Kardiovaskuläre Ereignisse, wie die myokardiale Ischämie oder die Linksherzhypertrophie, gelten als Hauptursachen für die hohe Morbidität und Mortalität bei chronischer, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz [38; 39] und bei nierentransplantierten Patienten. Die kardiovaskuläre Mortalität nimmt mit zunehmender Dialysedauer zu (Abbildung 3). Im Gegensatz dazu ist bei nierentransplantierten Patienten die kardiovaskuläre Mortalität direkt nach der Transplantation erhöht und sinkt 3 Monate postoperativ signifikant ab (Abbildung 4), bleibt jedoch etwa 50fach größer als in der Normalbevölkerung [40; 41]. Nach der Transplantation steigt das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis jährlich um 3,5 - 5 %. Dies ist unter anderem durch die abnehmende Nierenfunktion nach Transplantation mit einem daraus resultierenden erhöhten Risiko für das Transplantatversagen begründet [42; 43]. Die Diskrepanz des kardiovaskulären Risikos von nierentransplantierten Patienten gegenüber der Normalbevölkerung ist bei jungen Patienten dabei am größten [41].

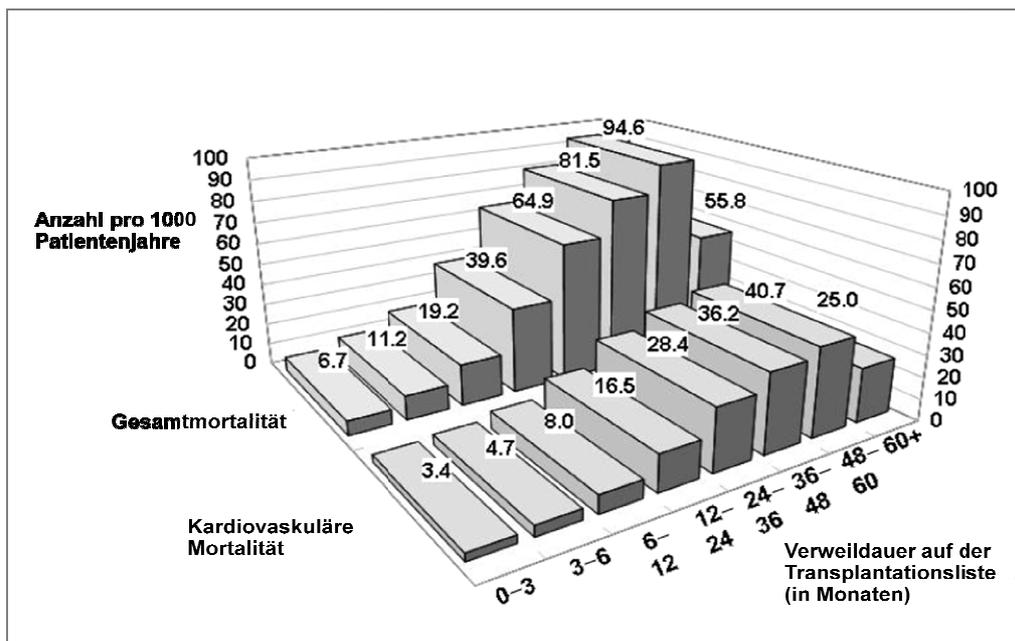


Abbildung 3: Kardiovaskuläre Mortalität bei Wartelistenpatienten (nach Meier-Kriesche, 2004) [40]

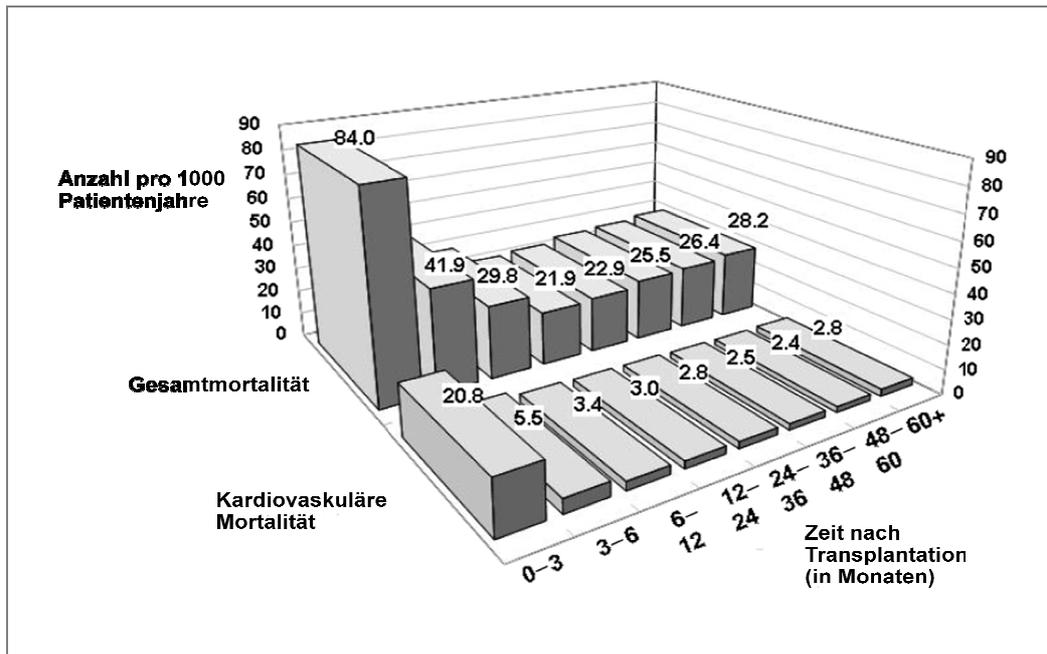


Abbildung 4: Kardiovaskuläre Mortalität nach Nierentransplantation bei funktionierendem Transplantat (nach Meier-Kriesche, 2004) [40]

1.3.2 Hypertrophie des linken Ventrikels

Die Hypertrophie des linken Ventrikels ist eine physiologische Anpassung des Herzens an gesteigerte Druck- und Volumenverhältnisse [44]. Eine Erhöhung der Druck- oder der Volumenbelastung des linken Ventrikels führt zu einer vermehrten Ausschüttung vasoaktiver, neuroaktiver und hormoneller Substanzen, die das Wachstum der Kardiomyozyten und somit die Zunahme der Wanddicke hervorrufen. Dadurch reduziert sich die Spannung, die jeder einzelne Kardiomyozyt während der Systole aufbringen muss [45; 46]. Eine Volumenbelastung des linken Herzens führt zu einer Vergrößerung des linken Ventrikels mit gleichzeitiger Zunahme der Ventrikelwanddicke. Desweiteren nimmt die Wanddicke der linken Herzkammer mit steigender Druckbelastung zu. Der Grat zwischen Nutzen und Schädigung der linksventrikulären Hypertrophie für den Menschen ist sehr schmal. Die Hypertrophie des linken Ventrikels reduziert die Belastung jeder einzelnen Muskelfaser und reguliert somit die kardiale Effektivität sowie den Sauerstoffverbrauch des Herzens. Dadurch erhöht sich die Arbeitskapazität des linken Ventrikels und die systolische Funktion bleibt bei erhöhter Belastung erhalten. In der maladaptiven Phase der Hypertrophie befinden sich die Kardiomyozyten in einer dauerhaften Belastungssituation, in der das Energiedefizit nicht mehr kompensiert werden kann. Daraus resultiert ein Myozytenuntergang. Die Funktion wird zunächst von den verbleibenden Kardiomyozyten übernommen. Dadurch schreitet die

Herzinsuffizienz fort [47; 48; 49]. Diese umstrukturierte Morphologie des Herzens tritt häufig auch in Kombination mit einer Abnahme der myokardialen Kapillardichte sowie mit einer Dickenzunahme der intramyokardialen Arteriolen auf. In Tiermodellen konnte an den großen arteriellen Gefäßen und an der *Aorta* eine Abnahme der Gefäßelastizität verzeichnet werden [50]. Die linksventrikuläre Hypertrophie ist bereits im Anfangsstadium der chronischen Niereninsuffizienz nachweisbar und verläuft progredient mit Abnahme der Nierenfunktion [51]. Sie bestimmt maßgeblich das Langzeitüberleben der dialysepflichtigen Patienten [52].

1.3.3 Volumenbelastung bei Dialysepflicht

Während der Dialyse führt der Entzug von Körperflüssigkeit eine Verminderung des Ventrikeldurchmessers und des Herzzeitvolumens herbei [53]. Eine Reduktion der täglichen Salzzufuhr und die Ultrafiltration der Hämodialyse können ein Fortschreiten der Abnahme der Ventrikelfunktion entgegenwirken [54]. Desweiteren konnte die Arbeitsgruppe um Fagugli zeigen, dass eine tägliche Kurzzeithämodialyse bei guter Blutdruckeinstellung und vermindertem extrazellulären Volumen ebenfalls eine Regression hervorruft [55]. Die Anlage einer arteriovenösen Fistel senkt den peripheren Gefäßwiderstand. Um den systolischen Blutdruck aufrechtzuerhalten, erhöht der Körper die Herzfrequenz und das Schlagvolumen. Daraus resultiert eine Zunahme des ventrikulären Durchmessers [38; 39].

Mit Fortschreiten der Niereninsuffizienz sinkt die Produktion des für die Erythrozytenbildung notwendigen Erythropoetins und führt somit zum klinischen Bild der renalen Anämie. Durch das Zusammenspiel von hämodynamischen und nicht-hämodynamischen Mechanismen wird die Sauerstoffversorgung der Organe aufrechterhalten. Sinkt die Hämoglobinkonzentration unter einen bestimmten Wert ab, so reagiert der Körper mit einer Erhöhung des Herzzeitvolumens [56]. Weitere Möglichkeiten bestehen in einer Verminderung der Blutviskosität, einer Erhöhung des Preloads durch Steigerung des venösen Rückflusses zum Herzen und eine Reduktion des arteriellen Strömungswiderstandes durch Gefäßdilatation [57]. Diese Kompensationsmechanismen bedingen die Genese der Linksherzhypertrophie, die durch eine konsequente Erythropoetinsubstitution in eine Regression überführt werden kann [58].

1.3.4 Druckbelastung bei Dialysepflicht

Die arterielle Hypertonie steht an zweiter Stelle der Ursachenliste für die chronische Niereninsuffizienz. Insbesondere im Rahmen einer terminalen Niereninsuffizienz führen hohe systolische Drücke und ein erhöhter Pulsdruck zu einer Dickenzunahme und zu einer Dilatation des linken Ventrikels [59; 60]. Studien zur Gefäßelastizität bei eingeschränkter Nierenfunktion konnten zeigen, dass eine Abnahme der Gefäßelastizität mit einer eingeschränkten Kreatinin-Clearance korreliert [61; 62]. In den großen Arterien terminal niereninsuffizienter Patienten lassen sich zudem vermehrt Kalzifizierungen der Gefäßwand nachweisen, die ebenfalls einen Elastizitätsverlust bedingen [63]. Wenn man die Gefäßelastizität untersuchen möchte, so muss man sich die Entstehung der Gefäßkalzifizierung näher anschauen. Man unterscheidet die Arteriosklerose von der Atherosklerose.

Die Atherosklerose entsteht durch eine cholesterinablagerungsbedingte Endotheldysfunktion. In dem daraus resultierenden Entzündungsprozess wandern Leukozyten in diese geschädigte Region ein und bilden die sogenannten „Fatty-Streak-Läsionen“. Weitere Ablagerungen von extrazellulärer Matrix und die Plaque-Angiogenese tragen zum Progress der Gefäßveränderungen bei. Die arterielle Steifigkeit schreitet durch Kalzifizierung der atheromatösen Plaques fort, bis diese rupturieren und zum Gefäßverschluss führen.

Die Arteriosklerose ist eine Erkrankung der *Tunica media*, die mit einer Hypertrophie und Hyperplasie der glatten Gefäßmuskulatur einhergeht und durch eine Kalzifizierung zur Steifigkeit der Arterien beiträgt [64]. Daraus resultiert ein fluktuierender systolischer Bluthochdruck, der zur kardialen Hypertrophie sowie zu Mikrozirkulationsstörungen in Gehirn und Nieren führt [65]. Abbildung 5 stellt die Konsequenzen der arteriellen Steifigkeit schematisch dar.

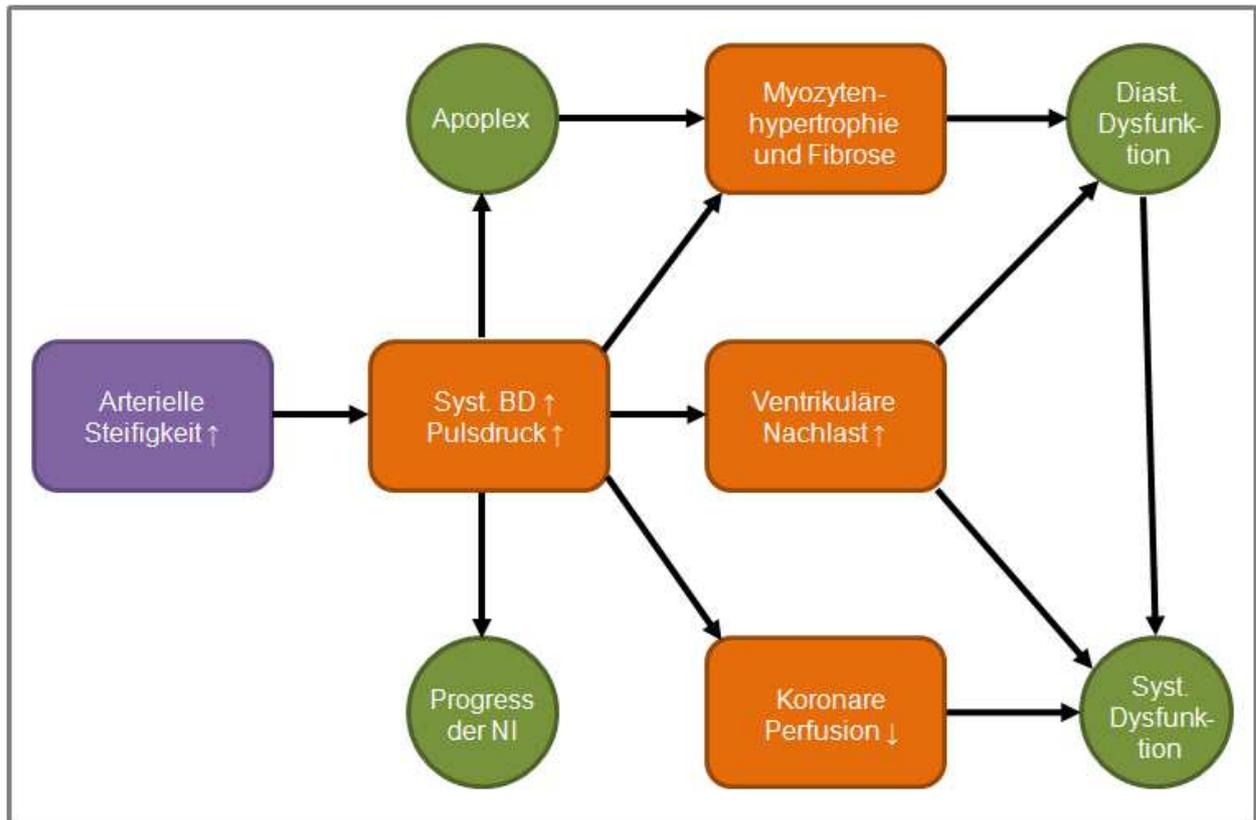


Abbildung 5: Konsequenzen der arteriellen Steifigkeit (nach Chue CD 2010) [66]

Syst. BD: systolischer Blutdruck; Syst. / Diast. Dysfunktion: systolische / diastolische Dysfunktion;
NI: Niereninsuffizienz

1.4 Die Rolle der endothelialen Dysfunktion in der Genese der Atherosklerose

1.4.1 Die Endothelschicht und ihre Beeinflussbarkeit

Die Endothelschicht liegt der *Tunica intima* der Arterien auf und stellt somit die Verbindung zwischen Blutfluss und Blutgefäß dar. Sie vermittelt die Regulation des Gefäßdurchmessers und ist für die Aufrechterhaltung des kontinuierlichen Blutflusses verantwortlich. Eine weitere wichtige Aufgabe besteht darin, das Zusammenspiel von pro- und anti-inflammatorischen Mediatoren zu koordinieren sowie die Aggregation von Thrombozyten zu verhindern [67; 68] beziehungsweise die Diapedese von Leukozyten zu ermöglichen [69]. Im Ruhezustand sezernieren die Endothelzellen acetylcholinabhängig Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklin, welche die Thrombozytenaggregation aktiv hemmen und so eine moderate Gefäßdilatation bewirken. Sowohl die NO-Freisetzung also auch die Sekretion von Prostazyklin und des

Endothelium-derived Hyperpolarizing Factor werden durch die Scherspannung, die durch den Blutfluss im Gefäß entlang der Gefäßwand aufgebaut wird, getriggert [70]. Dabei führen ein Calciumeinstrom und eine Phosphorylierung der endothelialen NO-Synthase zu einer Enzymaktivierung, die innerhalb kurzer Zeit zu einer gesteigerten NO-Produktion beiträgt. Bradykinin, Histamin, Serotonin und andere molekulare Stoffe wirken ebenfalls vasodilatierend und agonisieren den Effekt von NO [71]. Das Endothel besitzt zusätzlich die Fähigkeit vasokonstriktive Mediatoren wie Endothelin, Angiotensin II, Thromboxan A₂ und Sauerstoffradikale zu produzieren, die dann intraluminal und subendothelial ihre Wirkung entfalten können [72; 73]. Das Gleichgewicht zwischen vasokonstriktiver und vasodilatierender Wirkung ist für das Bestehen einer normalen Endothelfunktion notwendig (Abbildung 6). Wird das Endothel beispielsweise durch inflammatorische Mechanismen geschädigt, sezerniert es thrombozytenaggregationsfördernde Substanzen wie Thromboxan A₂ und aktiviert Adhäsionsmoleküle, an die sich Leukozyten binden und so durch die Endothelschicht zum Entzündungsgeschehen wandern [69; 74]. Unter endothelialer Dysfunktion versteht man heute eine gestörte endotheliale Vasodilatation, die unter anderem durch eine herabgesetzte endotheliale NO-Produktion hervorgerufen wird. Eine chronische Entzündung, wie es bei der Arteriosklerose der Fall ist, bedingt eine endotheliale Dysfunktion und umgekehrt führt eine endotheliale Dysfunktion zu einer intraarteriellen Inflammation [75]. Ludmer et al. konnten bei bestehender Koronarsklerose eine verminderte Produktion und Ausschüttung von NO nachweisen, die zu einer paradox wirkenden Vasokonstriktion der Koronararterien führte [76] und somit eine myokardiale Ischämie bedingt.

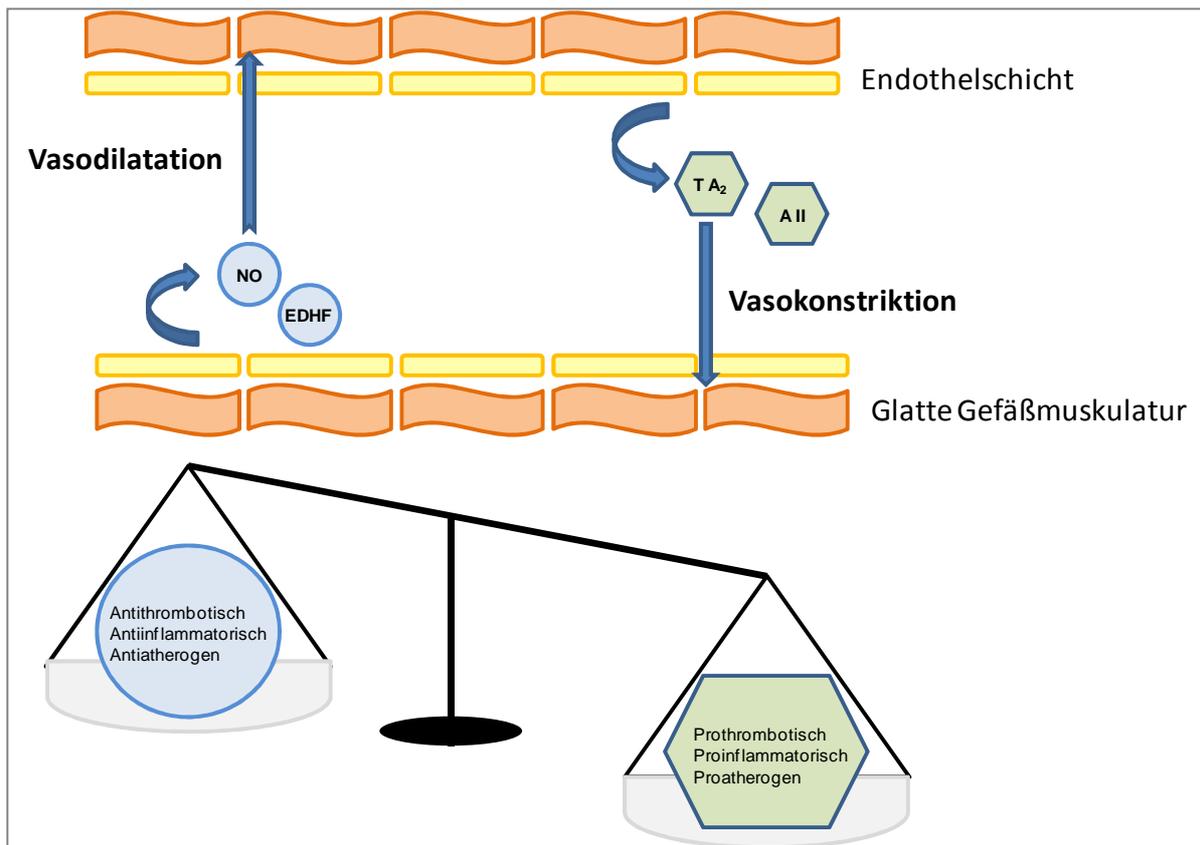


Abbildung 6: Schematische Darstellung der endothelialen Dysfunktion (nach Verma 2002) [77]

NO: Stickstoffmonoxid; EDHF: Endothelium-derived Hyperpolarizing Factor; T A₂: Thromboxan A₂; A II: Angiotensin II

1.4.2 Endotheliale Veränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz liegt eine anhaltende endotheliale Schädigung der Kapillaren der renalen Medulla vor, die das Fortschreiten der Niereninsuffizienz weiter fördert [78]. Dabei wirken erhöhte Infektparameter wie das C-reaktive Protein und Interleukin-6 auf die Endothelzellen ein und bedingen durch ihre Schädigung die Ausbildung der Arteriosklerose [79; 80; 81].

Früher glaubte man, dass die Entwicklung der Arteriosklerose eher ein passiver Prozess von Calcium- und Phosphatablagerungen durch ein erhöhtes Calcium-Phosphat-Produkt ist. Heute weiß man, dass es sich um einen aktiven, dynamischen Prozess handelt, in dem die Umwandlung von vaskulären glatten Muskelzellen (VSMC) in osteoblastenähnliche Zellen eine große Rolle spielt [82]. Hierzu wird ein proapoptotischer Stimulus und eine vorwiegend phosphatinduzierte Transformationsstimulation benötigt [83]. Die Umwandlung von VSMC in osteoblastenähnliche Zellen wird unter anderem durch Phosphat [84], Vitamin D3 [85],

oxidized low density cholesterol (oxLDL) [86], advanced glycation end products (AGE) [87], TNF-alpha und weitere Urämietoxine gefördert [88]. Neben der Transformation kommt es zusätzlich zu einer Apoptose der VSMC, die wiederum als Kristallisationskern für die Ablagerung von Kalk wirkt [82].

Zusätzlich sind Faktoren, die die Umwandlung der VSMC in osteoblastenähnliche Zellen inhibieren sollen, vermindert. Fetuin, ein in der Leber gebildetes, zirkulierendes Protein, inhibiert die Kalzifizierung durch die Bindung von Hydroxyapatit-Strukturen [89]. Das Matrix-Gla-Protein ist vitamin-K-abhängig [90] und kommt vor allem in Chondrozyten und VSMC vor. Es hemmt die Kalzifizierung von Gefäßen und Knorpel [91]. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass Matrix-Gla-Protein-Knockout-Mäuse 8 Wochen nach der Geburt an einer Ruptur ihrer verkalkten *Aorta* starben [92]. Eine weitere Studie konnte darlegen, dass Versuchsratten, unter Warfarineinnahme häufiger eine Arteriosklerose entwickelten als die Kontrollgruppe. Die Einnahme von Vitamin K hingegen schien protektiv wirksam zu sein [93]. Osteoprotegerin hemmt die Osteoklastendifferenzierung und wird in den Osteoblasten gebildet [94]. Durch eine Hemmung des Apatit-Aufbaus wirkt das Osteopontin, ein Phosphoprotein, das vor allem in Knochen und Zähnen vorkommt, der Kalzifikation entgegen [95]. Die Osteoblastenumwandlung führt letztendlich zur Ausbildung der Arteriosklerose mit Mediaverkalkung, der sogenannten Mönckeberg-Sklerose. Ferner tragen die bereits oben erwähnten Druck- und Volumenbelastungen der Hämodialyse zur Entstehung der Arteriosklerose bei.

Zusätzlich sind mehrere Studien durchgeführt worden, bei denen sich ein anderer Marker für das kardiovaskuläre Risiko bei Dialysepatienten herauskristallisiert hat. Bei dialysepflichtigen Patienten zeigte sich eine Zunahme des oxidativen Stresses sowie ein erhöhter Serumspiegel des asymmetrischen Dimethylarginins (ADMA), das als NO-Synthase-Inhibitor fungiert. Die NO-Synthase ist hierbei für die endotheliale Bildung von NO wichtig. Hohe ADMA-Level gehen ebenfalls mit einer endothelialen Dysfunktion einher [96]. Es resultiert eine Zunahme der Intima-Media-Dicke mit gleichzeitig erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [97]. Unter oxidativem Stress versteht man ein Ungleichgewicht zwischen der Produktion reaktiver Sauerstoffverbindungen (ROS) und antioxidativ wirkender Substanzen. Im Rahmen der mitochondrialen Atmungskette erfolgt der Abbau von Superoxid-Anionen und Wasserstoffperoxid mithilfe der Superoxid-Dismutase und der Katalase zu Wasser. Ein Mangel an diesen Enzymen führt über die Haber-Weiss-Reaktion zum toxischen

Hydroxyanion, das mit NO zu Peroxynitrit reagiert und somit NO inaktiviert. Hieraus resultiert dann die endotheliale Dysfunktion [98; 99; 100; 101]. OxLDL sowie Angiotensin II aktivieren die Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat-Oxidase und können ebenfalls eine vermehrte Produktion von ROS in Endothelzellen und glatten Muskelzellen hervorrufen [102; 103]. Die ROS sind ein Teil des unspezifischen Abwehrsystems im menschlichen Organismus. Dennoch können diese reaktiven Sauerstoffverbindungen den Körper schädigen [98]. Vor allem die inflammatorischen renalen Erkrankungen wie die Glomerulonephritiden, das akute Nierenversagen und die tubulointerstitielle Nephritis stehen mit den ROS in Verbindung [99; 100]. Die endotheliale Funktion wird durch weitere Urämietoxine negativ beeinflusst. Invasive und nicht-invasive Studien zeigen, dass kurz nach einer Dialyse beziehungsweise nach Lebendtransplantation sich die endotheliale Dysfunktion signifikant verbessert hat [104; 105]. Langzeitstudien zu dieser Thematik fehlen zur Zeit jedoch.

1.5 Messverfahren mechanischer und funktioneller Gefäßeigenschaften - physiologische Aspekte der Elastizitätsmessung

Zur nicht-invasiven Messung der Gefäßelastizität stehen unterschiedliche Messapparaturen zur Verfügung. Grundlage aller Messungen ist die tonometrische Erhebung und Analyse der Pulswelle. Unter einer Pulswelle versteht man eine dreigipflige Welle, die in einem Blutgefäß während der Systole einer Herzkontraktion entsteht. Dabei wird mit Hilfe der Windkesselfunktion der kontinuierliche Blutfluss im Körperkreislauf während der Diastole aufrechterhalten. In der Austreibungsphase der Herzaktion dient der Aortenbogen als Blutvolumenreservoir, denn unter stetiger Zunahme der Wandspannung vergrößert sich der Durchmesser der herznahen Arterien. Schließt die Aortenklappe, lässt der Druck nach und die elastischen Anteile der Arterien kehren wieder in ihre ursprüngliche Position zurück. Das arterielle Blutreservoir wird entleert und sichert so die kontinuierliche Blutversorgung des Körpers, vor allem jedoch der Koronararterien. Die schematische Darstellung der Windkesselfunktion ist in Abbildung 7 aufgezeigt.

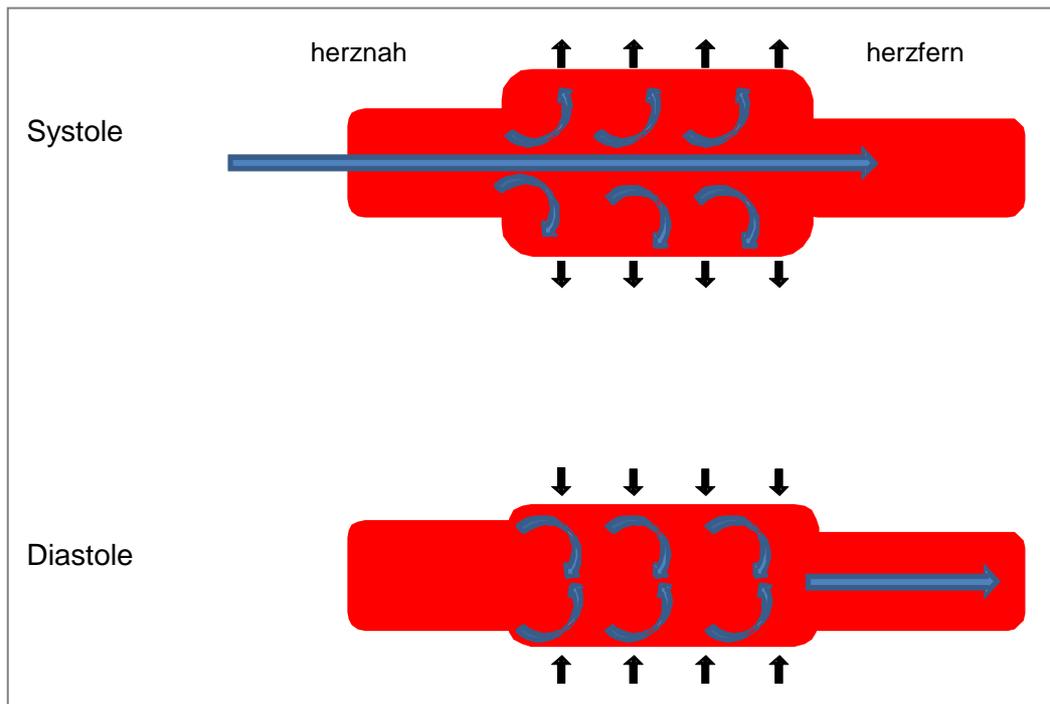


Abbildung 7: Windkesselfunktion (nähere Erläuterung im Text)

Blaue Pfeile Blutfluss; schwarze Pfeile Reservoirfunktion

Durch Abnahme der elastischen Fasern in peripheren Arterien, nimmt auch der Druck in den herzfernen Arterien ab. Beides zusammen führt zu einer Fortpflanzung der Welle, die auch als Druckpulsquelle bezeichnet wird. Betrachtet man diese Druckpulsquelle genauer, so besteht diese aus drei Komponenten, die ejizierte und die reflektierte Welle sowie die Inzisur. Die ejizierte Welle wird durch die Kontraktion des Herzens hervorgerufen, die das Blut über die Aortenklappe in die angrenzenden Arterien fortleitet. An Gefäßkalibersprüngen, wie beispielsweise am Übergang von Arterien zu Arteriolen, sowie an Arterienbifurkationen erfolgt eine teilweise Blutflussumkehr, das heißt, an diesen Stellen wird die Welle reflektiert (reflektierte Welle). Die Abbildung 8 verdeutlicht den Zusammenhang zwischen reflektierter und ejizierter Pulswelle. Die Amplitude der Pulswellenkurve wird als P1 bezeichnet. Die Schwingungsweite (P2) der reflektierten Welle folgt dem Kurvenverlauf der ejizierten Welle und entspricht der Reflektion dieser. Durch die Überlagerung der beiden Wellen entsteht das sogenannte Pulswellenmuster. Im Anschluss daran, zeichnet sich noch ein kleiner Anstieg der Kurve ab, die Inzisur. Sie repräsentiert die Druckänderungen, die entstehen, wenn es zur erneuten Blutstromumkehr beim Schluss der Aortenklappe kommt.

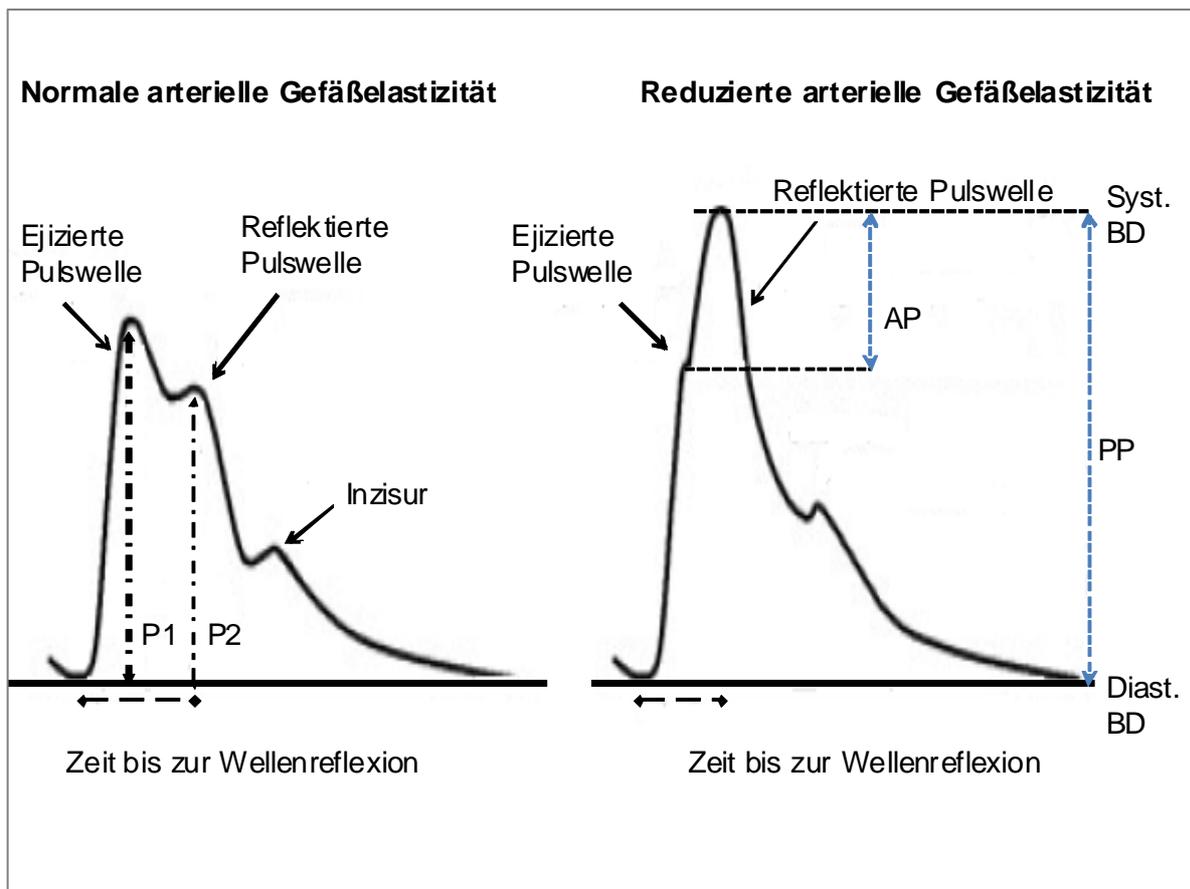


Abbildung 8: Pulswelle mit normaler und reduzierter Elastizität

P1: Amplitude der ejizierten Pulswelle; P2: Amplitude der reflektierten Welle; AP: Augmentation Pressure, Augmentationsdruck; PP: Pulse Pressure, Pulsdruck; Syst., diast. BD: Systolischer und diastolischer Blutdruck

Bei gesunden, jungen Menschen erreicht die reflektierte Pulswelle erst in der Diastole die herznahen Arterienabschnitte, sodass der systolische Aortendruck hiervon nicht tangiert wird. Bei Elastizitätsverlust der Arterienwand durch degenerative Veränderungen im Alter, erhöht sich die Pulswellengeschwindigkeit (PWV), sodass die reflektierte Welle die herznahe Gefäßregion noch in der Austreibungsphase des Herzens erreicht. Nun kommt es zur Überlappung der beiden Pulswellen mit Zunahme des systolischen zentralen Aortendrucks, der wiederum zu einer Druckabnahme während der Diastole und zur verminderten Koronararterienperfusion führt.

Zur Ermittlung der Gefäßelastizitätsparameter wie Augmentationindex (AI), Augmentationsdruck (AP) und Pulsdruck (PP), macht man sich die Applanationstonometrie mit Multisensor-Technologie zunutze. Als AI bezeichnet man das Verhältnis zwischen den Amplituden der reflektierten und ejizierten Welle in Prozent. Hierbei gilt bei gesunden Gefäßen ein negativer Prozentsatz, weil das Druckniveau von P2 kleiner ist als die Amplitude der ejizierten Welle. Alternativ lässt

sich der AI auch aus dem Verhältnis von AP und PP in Prozent ermitteln. Der AP ist definiert als Druckdifferenz zwischen reflektierter und ejizierter Welle. Der PP ergibt sich aus der Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck. Bei abnehmender Elastizität der Gefäße ist hier der AI erhöht. In der aufgeführten Studie fanden folgende Formeln Anwendung:

$$AI (\%) = \left[\frac{P2}{P1} \right] * 100 \quad \begin{array}{l} \text{HEM-9000AI} \\ \text{Omron®} \end{array}$$

$$AI (\%) = \left[\frac{AP}{PP} \right] * 100 \quad \begin{array}{l} \text{SphygmoCor} \\ \text{AtCor Medical®} \end{array}$$

Da der AI von der Pulsfrequenz abhängt, muss der AI auf eine Herzfrequenz von 75 / min. angeglichen werden, damit die Ergebnisse untereinander vergleichbar werden (AI₇₅).

Idealerweise werden zentrale Druckmessungen invasiv durchgeführt, jedoch konnten Agabiti-Rosei et al. in ihrer Metaanalyse zeigen, dass nicht-invasive Messungen vergleichbare Ergebnisse lieferten wie invasiv erhobene [106]. Bei den nicht-invasiven Verfahren konnte man aus den peripheren Pulswellenkurven eine generalisierte Übertragungsfunktion für die Druckkurve der *Aorta ascendens* ableiten [107]. Auch Pauca et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass der Gebrauch einer generalisierten Übertragungsfunktion zur nicht-invasiven Bestimmung der peripheren arteriellen Gefäßdruckeigenschaften an der oberen Extremität annähernd gleiche Drücke lieferten wie die invasive Messung. Somit stellt sie eine komplikationslose Alternative zur Untersuchung der systolischen und diastolischen Drücke sowie der Pulsdrücke zentraler arterieller Gefäße dar [108].

Für die Beurteilung der Gefäßelastizität der gesamten *Aorta* hat sich die Messung der PWV etabliert und wurde bereits in mehreren großen Studien angewandt [109]. Als PWV bezeichnet man die Zeit, die die systolische Druckkurve benötigt, um sich zwischen zwei Messpunkten fortzupflanzen (PWV = Distanz / Pulstransitzeit). Die Distanz wird hierbei entweder zwischen *Arteria carotis* und *Arteria femoralis* oder

zwischen *Arteria radialis* und *Arteria femoralis* gemessen. Die Ermittlung der PWV erfolgt EKG-getriggert.

Die Nachgiebigkeit (Compliance) der großen (C1) und kleinen (C2) elastischen arteriellen Gefäße kann mit Hilfe eines von Finkelstein und Cohn entwickelten Algorithmus, der modifiziert auf die Windkesselfunktion herznaher Arterien zurückzuführen ist, näher untersucht werden. Hierbei spielt der Abfall des diastolischen Drucks die entscheidende Rolle. Die endotheliale Dysfunktion, wie oben bereits erwähnt, wird multifaktoriell hervorgerufen und spiegelt sich im Elastizitätsindex der kleinen Arterien und Arteriolen wider (C2). Eine Abnahme der Mikrozirkulation ist unter anderem auf eine genetische Prädisposition, Nikotinabhängigkeit oder Diabetes mellitus zurückzuführen und ist somit eine Hauptursache der kardiovaskulären Erkrankungen. Die Wanddicke der großen Gefäße nimmt im Alter zu. Dabei verlieren die großen arteriellen Gefäße ihr elastisches Verhalten, das sich auch durch eine Abnahme des Elastizitätsindex (C1) der großen Arterien zeigt. Bluthochdruck und hohe Pulsdrücke tragen zusätzlich zu diesem Verhalten bei [110; 111; 112; 113].

Cohn und Finkelstein führten mit dieser Methode bereits 1995 nicht-invasive Elastizitätsmessungen der arteriellen Gefäße in ihren Studien durch [114] und zeigten, dass sich die nicht-invasiven Druckmessungen nicht von den invasiv ermittelten, unterscheiden. Die Erhebung der Gefäßelastizität mit der nicht-invasiven Methode wurde auch erfolgreich an Dialysepatienten [115] und Transplantatempfängern angewandt und spiegelt somit die Etablierung der Messmethode in der Wissenschaft wider [116; 117; 118].

1.6 Fragestellung und Zielsetzung

Angesichts der besseren Langzeitdaten hinsichtlich des Organerhaltes bei nierentransplantierten Patienten und unter Berücksichtigung des ähnlichen immunologischen Ansatzpunktes der beiden Calcineurininhibitoren wurde in der vorliegenden Studie untersucht, ob es Unterschiede in den gefäßschädigenden Eigenschaften zwischen den beiden Substanzen gibt. Bei dem bekannten vaskulären Risikoprofil der Calcineurininhibitoren, CsA und Tac, geht das vorliegende Forschungsprojekt folgenden Fragen nach:

1. Haben CsA und Tac nach einer Nierentransplantation unterschiedliche Effekte auf die Endothelfunktion?

2. Haben CsA und Tac unterschiedliche Effekte auf die Gefäßsteifigkeit?

Mithilfe mehrerer Messinstrumente wird in der vorliegenden Arbeit die Gefäßelastizität der großen und kleinen Gefäße analysiert. Der AI und die PWV, aber auch der systemische Widerstand geben hierbei Auskunft über den peripheren Sympathikotonus. Kristallisiert sich tatsächlich eine verbesserte Gefäßelastizität der Arterien heraus, so hätte dies nicht nur einen Vorteil für das Transplantatüberleben, sondern könnte auch die Inzidenz der kardiovaskulären Erkrankungen wie Myokardinfarkt und Apoplex verringern.

2. Patienten und Methoden

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Gefäßelastizitätsuntersuchungen wurden an Patienten der Transplantationsambulanz sowie an stationären Patienten der nephrologischen Abteilung des Campus Benjamin Franklin der Charité - Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum vom 01.10.2008 bis 01.05.2010 durchgeführt. Nach ausführlicher Aufklärung über die Versuchsreihe gaben die Patienten zur Teilnahme an der Studie ihr Einverständnis. Als Voraussetzung galt zum Zeitpunkt der Messungen ein funktionierendes Nierentransplantat, das heißt, dass zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine Dialysepflicht bestand. Desweiteren wurde die Zeit nach einer Nierentransplantation auf mindestens 16 Wochen festgelegt, da sich in früheren Studien zeigte, dass die PWV in den ersten drei Monaten nach Nierentransplantation sehr variabel und somit nicht mit länger zurückliegenden Transplantationen vergleichbar ist [118]. Ein Immunsuppressionsregime mit Calcineurininhibitoren galt als Hauptkriterium zur Teilnahme an dieser Studie. Als Calcineurininhibitoren standen CsA und Tac zur Verfügung. Um die Vergleichbarkeit der PWV in dieser Studie gewährleisten zu können, wurden Patienten mit einer beidseitigen Dialysefistel sowie Probanden mit unbehandelten Herzrhythmusstörungen ausgeschlossen, da ein unregelmäßiger Herzschlag zu Beeinträchtigung der Messgenauigkeit der Pulswelle führt. Aus organisatorischen Gründen konnten Patienten mit Hemiplegie / Hemiparese bei Zustand nach Apoplex nicht an der Datenerhebung teilnehmen.

2.2 Patientenkollektiv

Nach Rekrutierung der Patienten und unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten 56 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Neunundzwanzig Patienten wurden in die Gruppe mit CsA-Einnahme randomisiert. Zur Tac-Gruppe zählten 27 Probanden. Die epidemiologischen Daten der Studienpopulation befinden sich im Kapitel „Ergebnisse“.

2.3 Pulswellenanalytische Untersuchungen der arteriellen Gefäßeigenschaften

2.3.1 Allgemeine Vorkehrungen

Die Untersuchungen wurden von der Autorin persönlich durchgeführt. Für die hämodynamischen Messungen stand ein Raum mit einer konstanten Temperatur von 20 - 22°C zur Verfügung. Die Patienten wurden gebeten sich entspannt und zunächst in aufrechter Position hinzusetzen. Die letzte Untersuchung wurde im Liegen durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte meist zwischen 12:00 und 14:00 Uhr und somit circa 4 - 6 Stunden nach der Einnahme der Immunsuppressiva. Ein Mindestabstand der Medikamenteneinnahme von 3 Stunden wurde festgelegt, da bereits bei früheren Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass Schwankungen im Dosisspiegel der Calcineurininhibitoren im Blut die Gefäßelastizität beeinflussen [119]. Die Ableitung einer Pulswelle erfolgte an der *Arteria radialis* des Armes ohne Dialysefistel, der *Arteria femoralis* und *Arteria carotis*. Für alle Patienten galten dieselben standardisierten Bedingungen, sodass die Vergleichbarkeit der Resultate sichergestellt war. Allen gefäßelastischen Untersuchungen lag das Prinzip der Applanationstonometrie zugrunde. Dabei wurde ein Sensor auf die Haut über der jeweiligen Arterie gesetzt. Durch sanften Druck des Tonometers wurde die Arterie im umliegenden Gewebe fixiert. Die Messungen begannen nach einer fünfzehnminütigen Ruhephase mit dem HEM-9000AI-Gerät von Omron®, gefolgt von der Datenerhebung der Gefäßelastizität der großen und kleinen Gefäße mittels CR-2000 von Hypertension Diagnostics®. Der PP, der AI_{75} sowie die PWV wurden mit dem SphygmoCor-Gerät von AtCor Medical® erhoben.

2.3.2 Bestimmung des Augmentationindex mit dem HEM-9000AI von Omron®

Mit dem HEM-9000AI von Omron® wurde mithilfe des systolischen und diastolischen Blutdrucks, sowie der Herzfrequenz, der AI bestimmt. Für die Blutdruckmessung wurde für den Patienten, passend zum Oberarm die Größe der Manschette ausgesucht. Anschließend erfolgte die Datenerhebung an der *Arteria radialis*. Dabei wurde das Handgelenk leicht dorsalflektiert (Abbildung 9), sodass die *Arteria radialis* unter der Haut tastbar war. Der Messschlitten wurde über dem Radialispuls befestigt. Zu Beginn der Messung erfolgte zunächst die computergestützte Analyse der Pulswelle. Der Blutdruck wurde nach Stabilisierung der Pulswelle oszillometrisch bestimmt.

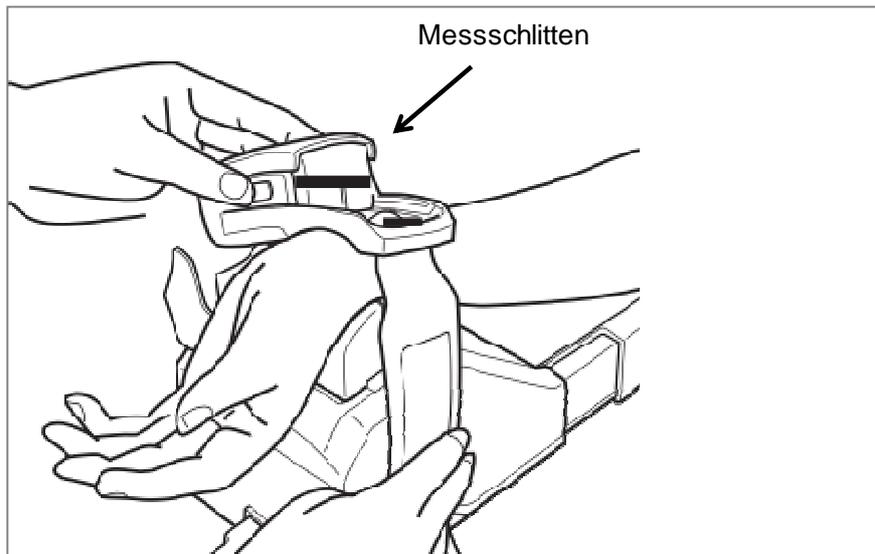


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Armhaltung und Messschlitteneinstellung bei der Pulswellenableitung mit dem Multisensor des HEM-9000AI-Gerätes

Nach: Manual HEM-9000AI, Omron Healthcare® [120]

Eine entspannte und ruhige Haltung des Patienten ist bei dieser Messung wichtig, damit Artefakte durch Bewegungen vermieden werden.

2.3.3 Bestimmung der Compliance großer und kleiner arterieller Gefäße mit dem CR-2000 Instrument

Für die Messungen wurde dieselbe Handgelenkshaltung wie bei der Messung zuvor, verwendet (leicht dorsalflektiertes Handgelenk). Die Apparatur mit dem Tonometriesensor (Abbildung 10) wurde über dem Radialispuls befestigt. Anschließend erfolgte das Anlegen der Blutdruckmanschette. Die Pulsfrequenz sowie der systolische und diastolische Blutdruck wurden wiederholt oszillometrisch bestimmt. Mit dem Tonometriesensor zeichnete das Gerät über 30 Sekunden die Pulswellen der *Arteria radialis* auf, welche dann mit der Software des CR-2000-Gerätes analysiert werden konnten. Dabei wurden 200 Datensätze pro Sekunde digitalisiert. Mit der Datensammlung aus den Werten zu Beginn der Systole, der Amplitude der Systole und den Zeitpunkten von Anfang bis zum Ende der Diastole für jeden einzelnen Herzschlag in der 30-Sekunden-Aufnahmezeit konnte dann mit Hilfe des von Cohn et al. entwickelten Algorithmus die ungefähre Pulswellenform und das Abflachen der Kurve in der Diastole berechnet werden [114]. Anhand der Windkesselfunktion, bei der die Druckdifferenz zwischen Systole und Diastole Berücksichtigung findet, erfolgte die Gefäßelastizitätsbestimmung der kleinen oszillierenden Arterien (C2) und der großen,

herznahen, kapazitiven Arterien (C1). Aus der arteriellen Pulsdruckkurve konnte man nun die Ejektionszeit und die Pulsfrequenz ableiten. Das Alter und die Körperoberfläche (berechnet aus Körpergröße und Körpergewicht) wurden anhand der Patientendaten ermittelt. Aus diesen Faktoren ließ sich die kardiale Auswurffraktion (Cardiac output) abschätzen. Unter dem kardialen Index versteht man einen Wert, der aus der kardialen Auswurffraktion dividiert durch die Körperoberfläche berechnet wird. Er gilt als Maß für die Pumpleistung des Herzens, vor allem des linken Ventrikels. Wie bei den Messungen zuvor, wurden drei Datensätze erhoben und mittels Durchschnittsberechnung zur statistischen Auswertung herangezogen.



Abbildung 10: Prinzipielle Darstellung der Befestigung des Tonometriesensors am rechten Handgelenk zur Bestimmung der Elastizitätsindices der kleinen und großen arteriellen Gefäße mithilfe des CR-2000 von Hypertension Diagnostics® Inc.

Nach: Brochure HDI PulseWave™ CR-2000 [121]

2.3.4 Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit und des Augmentationindexes mithilfe des SphygmoCor-Gerätes

Für die nicht-invasive Bestimmung des PP, des $AI_{(75)}$ und der PWV galten die gleichen Voraussetzungen wie bei den Versuchen zuvor. Zunächst erfolgte die Blutdruckerfassung erneut oszillometrisch mit dem HEM-9000AI-Gerät von Omron®. Bei dem SphygmoCor-Tonometer handelt es sich um einen hochauflösenden

Druckmessfühler, der über der *Arteria radialis* eine Druckkurve ableitet. An der Spitze des in der Hand gehaltenen Messinstrumentes befindet sich ein Mikromanometer (Millar Instruments®, Houston, TX, USA), das mit hoher Detailgenauigkeit die radialen Pulswellen wiedergibt ohne dabei die Haut oder die Gefäße zu verletzen [122; 123]. Während dieser Untersuchung wurde die Haut über dem Radialispuls mithilfe des Tonometers des nicht fistulierten Armes in Richtung *Radius* gehalten, bis eine gleichförmige und stabile Druckkurve der *Arteria radialis* auf dem Bildschirm zu sehen war. Anschließend erfolgte die Aufnahme der Pulscurve für 12 Sekunden. Um die Qualität der Daten sicherzustellen, nutzt die Software einen Anwenderindex, der sich aus mehreren Qualitätsmerkmalen zusammensetzt und $\geq 80\%$ betragen sollte. Zu den Qualitätsmerkmalen zählen der Höhenmittelwert und die -variabilität der gemessenen Pulscurven sowie die Variabilität im systolischen und diastolischen Anteil der Wellenform. Der Anwenderindex gilt dabei als Richtwert für die Qualitätskontrolle der Untersuchungen. Zur Eichung der aufgezeichneten Druckwellenkurve wurde der systolische und diastolische Blutdruck der *Arteria brachialis* des nicht fistulierten Armes genutzt [124]. Der Tonometer registriert die Pulswelle an den Messpunkten über den Arterien und synchronisiert mithilfe einer Drei-Punkt-EKG-Ableitung den Herzschlag mit der Pulswelle [125]. Die PWV-messungen können prinzipiell an allen oberflächennahen Arterien angewandt werden. Um jedoch die PWV der *Aorta* zu bestimmen, wurden in dieser Studie die Messpunkte an der *Arteria carotis* und der *Arteria femoralis* festgesetzt. Zunächst wurden die jeweiligen Abstände von den Messpunkten der Arterien - an der Stelle, an der die Pulsation am stärksten ist - und der *Incisura jugularis ossi sterni* in Millimetern angegeben. Mit beiden Werten berechnete dann die Software des SphygmoCor-Messinstrumentes die Gesamtlänge der *Aorta*. Die Zeit ΔT , zwischen einem Herzschlag und der mit dem Applanationstonometer registrierten zentralen Pulswelle, wurde dann von dem SphygmoCor-Gerät ermittelt. Dabei entsprach ΔT genau einem Datensatz. Aufgrund der Qualitätskontrolle waren mindestens drei Datensätze notwendig. Der Messzeitraum betrug 12 Sekunden. Die Druck-EKG-Kurven wurden sequenziell aufgezeichnet und gemittelt. Im Anschluss daran gab das Gerät nach den physikalischen Grundsätzen $\text{Strecke} / \text{Zeit} = \text{Geschwindigkeit}$, die PWV an. Die Standardabweichung aller gemessenen Zeitabstände der Druck-EKG-Kurven durfte nicht mehr als 6 % für die *Arteria carotis* und nicht mehr als 10 % für die *Arteria femoralis* betragen. War dies der Fall, wurden die Messungen wiederholt. Der Mittelwert

von zwei aufeinanderfolgend gemessenen PWV wurde zur statistischen Analyse herangezogen.

2.3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit der PASW-Statistik-Software 18.0 durchgeführt. Zur Untersuchung auf das Vorliegen einer Normalverteilung für einen Parameter wurden der Kolmogorov-Smirnov-Test sowie Histogramme verwendet. In Fällen des Vorliegens einer Normalverteilung wurden die Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Ansonsten erfolgte die Darstellung als Median und Interquartilsabstand. Zur Untersuchung eines normalverteilten metrischen Parameters auf signifikante Unterschiede zwischen der CsA- und der Tac-Gruppe wurde ein zweiseitiger Zweistichproben-t-Test genutzt. Bei nicht-normalverteilten metrischen Parametern fand der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test Anwendung. Bei kategorischen Variablen wurde bei Dichotomie (Lebendspende / Leichenspende) der exakte Chi-Quadrat-Test nach Fisher und bei Polychotomie (Anzahl der Antihypertensiva) der Pearson- χ^2 -Tests genutzt. P-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant erachtet und wurden mit einem (*) gekennzeichnet.

3. Ergebnisse der arteriellen Gefäßelastizitätsmessungen

3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Sechsfundfünfzig Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Zur CsA-Gruppe gehörten 29 Patienten, zur Population mit einer Tac-Medikation zählten 27 Probanden. Das mittlere Alter der Studienpopulation belief sich auf $53,2 \pm 12,9$ Jahre. Zwischen beiden Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters, des Body-Mass-Indexes und der Geschlechterverteilung (Tabelle 2).

Tabelle 2: Epidemiologische Daten des Patientenkollektivs

Parameter	CsA	Tac	p - Wert
Anzahl der Probanden	29	27	
Männlich (%)	15 (51,7)	18 (66,79)	0,29
Weiblich (%)	14 (48,3)	9 (33,3)	
Alter [Jahre]	$54,6 \pm 12,0$	$51,7 \pm 13,8$	0,41
Body-Mass-Index [kg / m ²]	$25,5 \pm 4,6$	$25,4 \pm 4,8$	0,98

3.2 Nieren- und Transplantatparameter

Die Hauptursachen für die terminale Niereninsuffizienz wichen von denen in Kapitel 1 aufgeführten ab. Die Glomerulonephritiden waren in der Mehrzahl der Fälle für die terminale Niereninsuffizienz der Studienpopulation verantwortlich, gefolgt von den hereditären polyzystischen Nierenerkrankungen (Abbildung 9). Nur ein Patient wurde aufgrund einer diabetischen Nephropathie terminal niereninsuffizient. Die Gesamtdialysedauer bis zum Erhalt des Nierentransplantates belief sich in der CsA-Population auf 40,0 Monate (17,0 - 84,3 Monate) und im Tac-Kollektiv auf 71,5 Monate (32,3 - 87,3 Monate), ohne Signifikanz zu erreichen. Drei der 56 Patienten erhielten

eine Lebendspende, zwei aus der CsA-Gruppe und einer aus der Tac-Population. Das Alter der Organspender war signifikant jünger im CsA-Patientenkollektiv ($43,1 \pm 17,9$ Jahre für CsA versus $52,2 \pm 13,0$ für Tac; $p = 0,04$). Die kalte Ischämiezeit nach Organentnahme betrug im Durchschnitt $14,7 \pm 6,9$ h für CsA-Patienten und $13,9 \pm 5,2$ h bei den Tac-Probanden. Im Verlauf der Posttransplantationsphase erfolgte bei vierzehn Patienten (51,9 %) eine Umstellung der Medikation von CsA auf Tac aufgrund von akuten Rejektionen unter immunsuppressiver Therapie. Bei dreizehn Probanden (48,1 %) führten Nebenwirkungen unter CsA zur Umstellung auf Tac. Die Zeit nach Transplantation sowie die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Transplantation erwiesen sich als nicht signifikant.

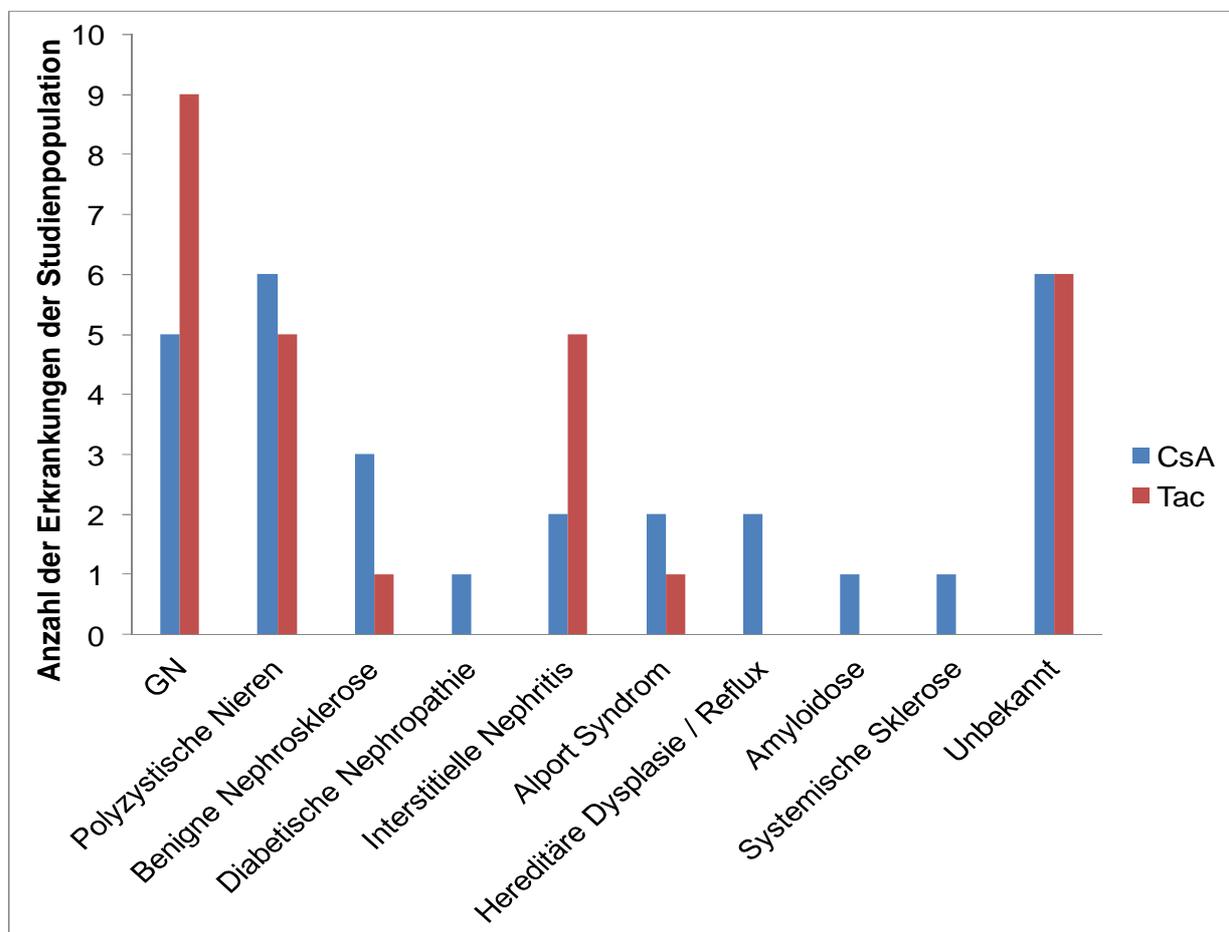


Abbildung 11: Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz der Studienpopulation

GN: Glomerulonephritis

Bei den Patienten lag die Nierentransplantation durchschnittlich 74 beziehungsweise 51 Monate (CsA versus Tac) zurück. Die Gefäßelastizitätsmessungen wurden 25,5 ± 50,6 Monate nach der Transplantation an den Patienten vorgenommen. Einen Überblick über die erhobenen nephrologischen Daten gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Nephrologische Parameter der Studienpopulation

Nephrologische Parameter	CsA	Tac	p - Wert
Lebendspenden (%)	2 (6,9)	1 (3,7)	1,0
Gesamtdialysedauer [Monate]	40,0 (17,0 - 84,3)	71,5 (32,3 - 87,3)	0,31
Dialysefistel			
Proximal (%)	1 (3,4)	3 (11,1)	
Distal (%)	9 (31,0)	9 (33,3)	
Funktionslose Fistel (%)	19 (65,5)	15 (55,6)	
Zeit seit Transplantation [Monate]	74,0 (26,8 - 148,5)	51,5 (12,3 - 108,0)	0,22
geschätzte GFR [ml / min] (nach CKD-EpiFormel)	39,3 ± 18,9	38,1 ± 23,9	0,66
Albuminurie [mg / l]	203,8 ± 336,7	121,4 ± 137,6	0,78
Spenderalter [Jahre]	43,1 ± 17,9	52,2 ± 13,0	0,04*
Kalte Ischämiezeit [h]	14,7 ± 6,9	13,9 ± 5,2	0,65

(*) signifikantes Ergebnis

3.3 Medikamentöse Einstellung und Begleiterkrankungen der Probanden

Die von dem Campus Benjamin Franklin genutzte medikamentöse Standardtherapie bei nierentransplantierten Patienten setzte sich aus einer Dreifachkombination von einem Calcineurininhibitor, Natrium-Mycophenolat (Myfortic®) / Mycophenolatmofetil (CellCept®) und Prednisolon zusammen, die auch von den meisten Patienten der Studie eingenommen wurde. Als Calcineurininhibitor wurde CsA bevorzugt. Beim Auftreten von Nebenwirkungen (z.B. Gingivahyperplasie, therapierefraktäre Hypertonie) oder bei Rejektionen wurde die Therapie auf Tac umgestellt. Vierzehn Patienten (8 CsA / 6 Tac) erhielten eine abgewandelte Immunsuppression und wurden mono- oder dualtherapeutisch behandelt. Zusätzlich lag bei den Patienten eine Multimorbidität vor (Tabelle 4), die zu einer weiteren Medikamenteneinnahme führte. Zu den kardiovaskulären Risikoerkrankungen zählten unter anderem die arterielle Hypertonie,

die Fettstoffwechselstörungen, der Diabetes mellitus und die Nikotinabhängigkeit. In dieser Studie spielte der Diabetes mellitus als Begleiterkrankung (CsA 3 Fälle 10,3 %; Tac 5 Fälle 18,5 %) nur eine untergeordnete Rolle. Das Auftreten der kardiovaskulär bedeutsamen Nebenerkrankungen war in beiden Gruppen gleich verteilt, sodass diese auf die Aussagekraft der Messergebnisse keinen Einfluss nahmen.

Tabelle 4: Kardiovaskuläres Risikoprofil

Begleiterkrankung	CsA	Tac	p - Wert
Arterielle Hypertonie (%)	28 (96,6)	27 (100)	1
Diabetes mellitus (%)	3 (10,3)	5 (18,5)	0,46
KHK (%)	4 (13,8)	7 (26,0)	0,32
Lipidstoffwechselstörung (%)	12 (41,4)	13 (48,1)	0,79
Cholesterin [mg / dl]	209,8 ± 61,0	213,0 ± 53,1	0,85
LDL-Cholesterin [mg / dl]	116,8 ± 46,6	122,2 ± 38,9	0,67
HDL-Cholesterin [mg / dl]	45,6 ± 17,5	47,5 ± 13,0	0,68
Triglyceride [mg / dl]	231,4 ± 141,0	200,9 ± 116,0	0,49
Nikotinabhängigkeit (%)	6 (20,7)	7 (26,0)	0,76

KHK: Koronare Herzerkrankung; LDL-Cholesterin: Low density lipoprotein cholesterol; HDL-Cholesterin: High density lipoprotein cholesterol

Zusätzlich zu der immunsuppressiven Therapie nahmen die Probanden durchschnittlich drei antihypertensiv-wirkende Medikamente ein. Zur Behandlung des arteriellen Bluthochdrucks standen unterschiedliche Kombinationen der Antihypertensiva zur Verfügung. In der Studienpopulation erhielten die Probanden vorzugsweise Medikamente aus den Wirkstoffgruppen Betablocker und Diuretika. Das dritte Medikament zur Blutdrucksenkung stammte aus anderen Wirkstoffklassen wie ACE-Inhibitor oder Calciumkanalblocker und variierte individuell. Nur ein Proband benötigte keine antihypertensive Medikation. Zur Senkung des kardiovaskulären Risikos sowie zur Vermeidung einer Abstoßungsreaktion des Transplantates wurden von den Patienten folgende Medikamente eingenommen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Medikation der Studienteilnehmer

Medikamente	CsA	Tac	p - Wert
<i>Immunsuppression (%)</i>			
Dreifachkombination	21 (72,4)	21 (77,8)	0,76
Monotherapie- od. Zweifachkombination	8 (27,6)	6 (22,2)	0,76
CsA	29 (100)	0 (0)	< 0,01
Tac	0 (0)	27 (100)	< 0,01
Mycophenolatmofetil	12 (41,4)	14 (51,9)	0,76
Natrium-Mycophenolat	11 (39,9)	6 (22,2)	
Azathioprin	2 (6,9)	2 (7,4)	1,0
Prednisolon	25 (86,2)	25 (92,6)	0,67
<i>Antihypertensiva</i>			
Durchschnittliche Anzahl der Antihypertensiva (Schwankungsbereich)	3 (1 - 5)	3 (0 - 5)	0,11
Calciumkanalblocker (%)	16 (55,2)	16 (59,3)	0,79
ACE-Inhibitor / ARB (%)	10 (34,5)	7 (25,9)	0,59
Betablocker (%)	26 (89,7)	24 (88,9)	1,0
Diuretika (%)	25 (86,2)	19 (70,4)	0,2
<i>Andere</i>			
Statine (%)	11 (37,9)	9 (33,3)	0,79

ACE-Inhibitor: angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker

3.4 Überblick über die Durchführung der Untersuchungsmethoden

Die Messungen der Elastizität der großen und kleinen Gefäße konnten bei allen Patienten erfolgreich durchgeführt werden. Die Bestimmung des AI mittels HEM-9000AI-Gerät konnte ebenfalls bei 100 % der CsA-Probanden erfolgen. In der Tac-

Gruppe war dies in einem Fall nicht möglich, da der Patient bei der dorsalflektierten Handhaltung unangenehme Kribbelparästhesien angab. Die AI-Analyse mit dem SphygmoCor-Gerät von AtCor Medical® konnte bei 96,6 % der Patienten mit CsA-Einnahme und bei 88,9 % der Probanden der Tac-Gruppe angewandt werden. Bei einigen Patienten war ein Handtremor so stark ausgeprägt, dass die Qualitätskriterien nicht erreicht werden konnten. Bei 93,1 % beziehungsweise 85,2 % der Probanden (CsA versus Tac) waren die Messungen der PWV erfolgreich. Dabei führten individuelle Umstände zu qualitativ nicht verwertbaren Messergebnissen (z.B. wurde die Messposition nicht lang genug toleriert).

3.5 Gefäßelastizitätsparameter des Patientenkollektivs

Die vaskulären Parameter sind in Tabelle 6 zusammengestellt. Betrachtet man die systolischen und diastolischen Blutdrücke der oberen Extremität in Abbildung 12, so waren diese in beiden Gruppen in Anbetracht der Niereninsuffizienz erhöht (CsA: $134,5 \pm 17,3$ / $70,9 \pm 13,6$ mmHg; Tac: $133,9 \pm 18,9$ / $73,6 \pm 15,3$ mmHg). Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ließen sich dabei nicht eruieren ($p_{\text{syst. BD}} = 0,9$; $p_{\text{diast. BD}} = 0,5$). Der brachiale PP erwies sich ebenfalls in beiden Gruppen als nicht signifikant ($p = 0,37$).

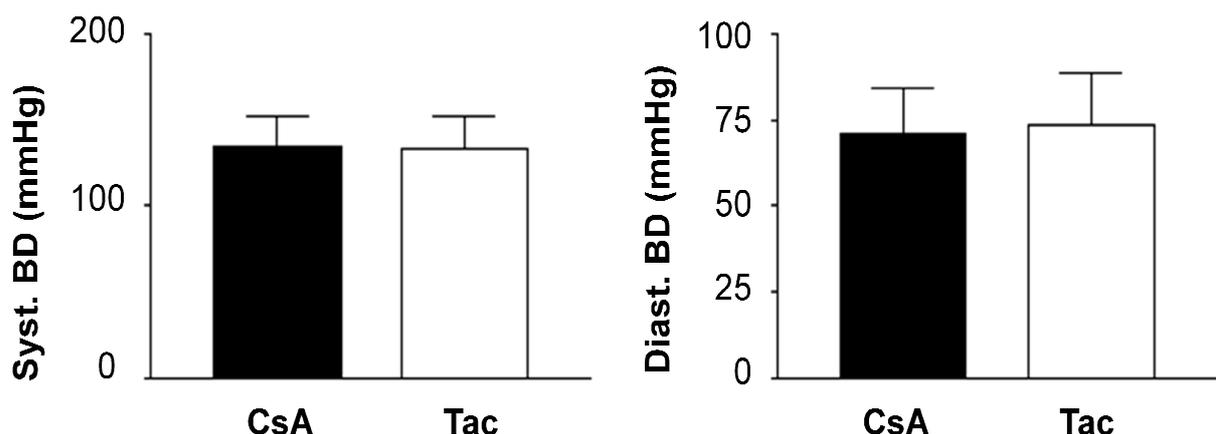


Abbildung 12: Erhebung der systolischen und diastolischen Blutdrücke beider Studienpopulationen mit dem HEM-9000AI von Omron®

Syst. BD: Systolischer Blutdruck; Diast. BD: Diastolischer Blutdruck; $p_{\text{syst. BD}} = 0,9$; $p_{\text{diast. BD}} = 0,5$

Tabelle 6: Vaskuläre Elastizitätsparameter

Gefäßparameter	CsA	Tac	p - Wert
Systolischer Blutdruck [mmHg] (obere Extremität)	134,5 ± 17,3	133,9 ± 18,9	0,90
Diastolischer Blutdruck [mmHg] (obere Extremität)	70,9 ± 13,6	73,6 ± 15,3	0,50
Pulsdruck [mmHg] (obere Extremität)	63,6 ± 14,3	60,3 ± 12,3	0,37
Kardialer Index [ml / min / m²]	2,8 ± 0,3	2,8 ± 0,3	0,48
Herzfrequenz [1 / min]	71,5 ± 7,7	69,9 ± 10,7	0,54
AI HEM-9000AI [%]	80,7 ± 12,6	73,6 ± 16,1	0,07
AI₇₅ HEM-9000AI [%]	79,5 ± 12,4	71,9 ± 13,9	0,04*
AI₇₅ SphygmoCor [%]	24,7 ± 9,3	19,1 ± 9,7	0,04*
PWV SphygmoCor [m / s]	8,9 ± 2,2	8,5 ± 1,7	0,50
Aortaler syst. Blutdruck SphygmoCor [mmHg]	118,5 ± 21,6	117,5 ± 16,0	0,86
Elastizitätsindex großer Gefäße [C1, ml / mmHg * 10]	10,4 ± 3,0	11,3 ± 3,6	0,35
Elastizitätsindex kleiner Gefäße [C2, ml / mmHg * 100]	4,8 (2,8 - 6,5)	5,3 (3,8 - 7,6)	0,14

(*) signifikante Ergebnisse

Der mit dem SphygmoCor-Messinstrument ermittelte zentrale aortale Blutdruck war in beiden Gruppen vergleichbar (CsA: 118,5 mmHg; Tac: 117,5 mmHg; $p = 0,86$). Der brachiale PP sowie der zentrale aortale Blutdruck sind in Abbildung 13 dargestellt.

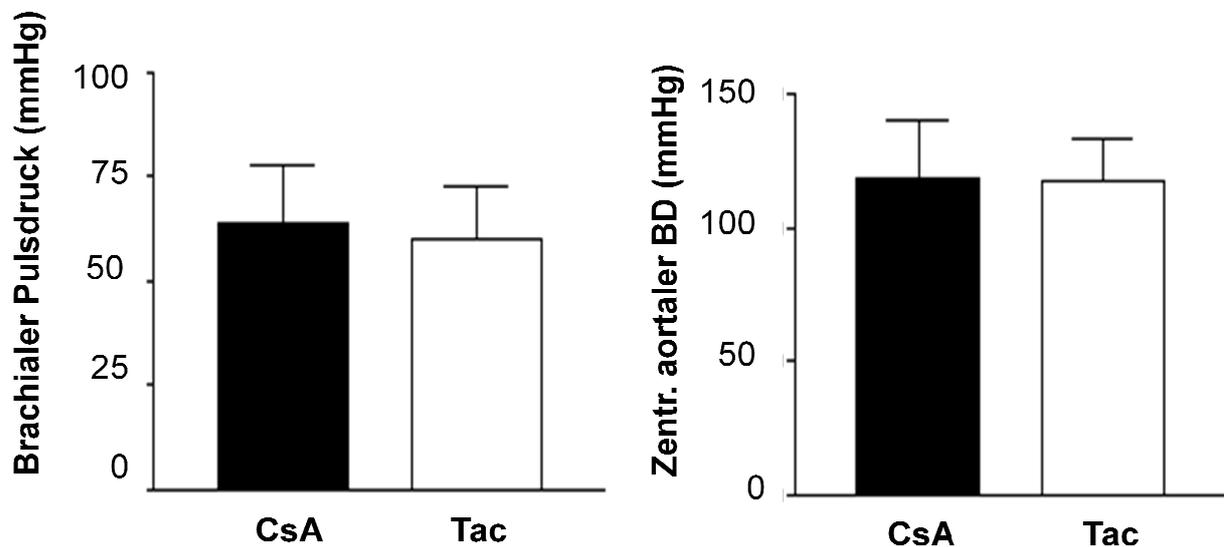


Abbildung 13: Erhebung des brachialen PP mithilfe der HEM-9000AI-Apparatur und Messung des zentralen aortalen Blutdrucks durch das SphygmoCor-Gerät

Zentr. aortaler BD: Zentraler aortaler Blutdruck

Die Behandlung mit Calcineurininhibitoren schien in Bezug auf die Herzfrequenz keinen Einfluss auszuüben, da in beiden Gruppen die Anzahl der gemessenen Pulsschläge vergleichbar war ($71,5 \pm 7,7$ / min für CsA; $69,9 \pm 10,7$ / min für Tac). Betrachtete man nun die Messungen des AI mit dem HEM-9000AI-Gerät, so zeigten sich tendenziell geringere AI-Werte (CsA: $80,7 \pm 12,6$ %; Tac: $73,6 \pm 16,1$ %; $p = 0,07$) in der Studienpopulation mit Tac-Einnahme (Abbildung 14).

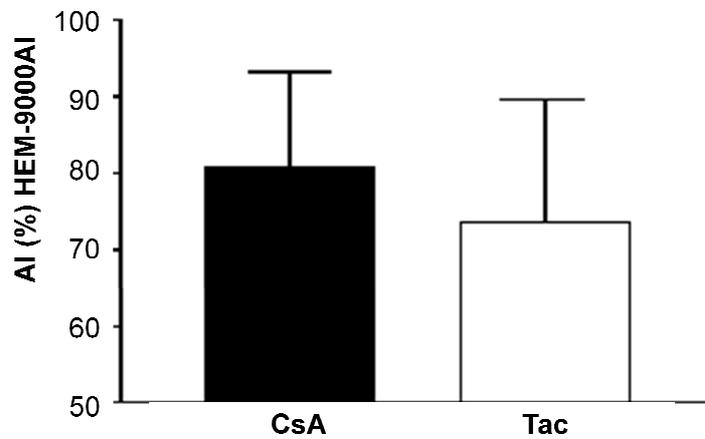


Abbildung 14: Gemessener AI (%) des HEM-9000AI-Gerätes ohne signifikante Unterschiede, jedoch mit einem Trend zu geringeren AI-Werten (%) zugunsten Tac ($p = 0,07$)

Vergleich man jedoch die AI_{75} -Werte, also diejenigen, die an eine Herzfrequenz von 75 / min angepasst sind, so ergaben sich signifikante Unterschiede zu Gunsten der Tac-Probanden (Tac: $71,9 \pm 13,9$ %; CsA: $79,5 \pm 12,4$ %; $p = 0,04$). Dieses signifikante Ergebnis konnte durch das SphygmoCor-Gerät bestätigt werden, sodass falsch-positive Resultate als unwahrscheinlich erachtet werden können (Abbildung 15).

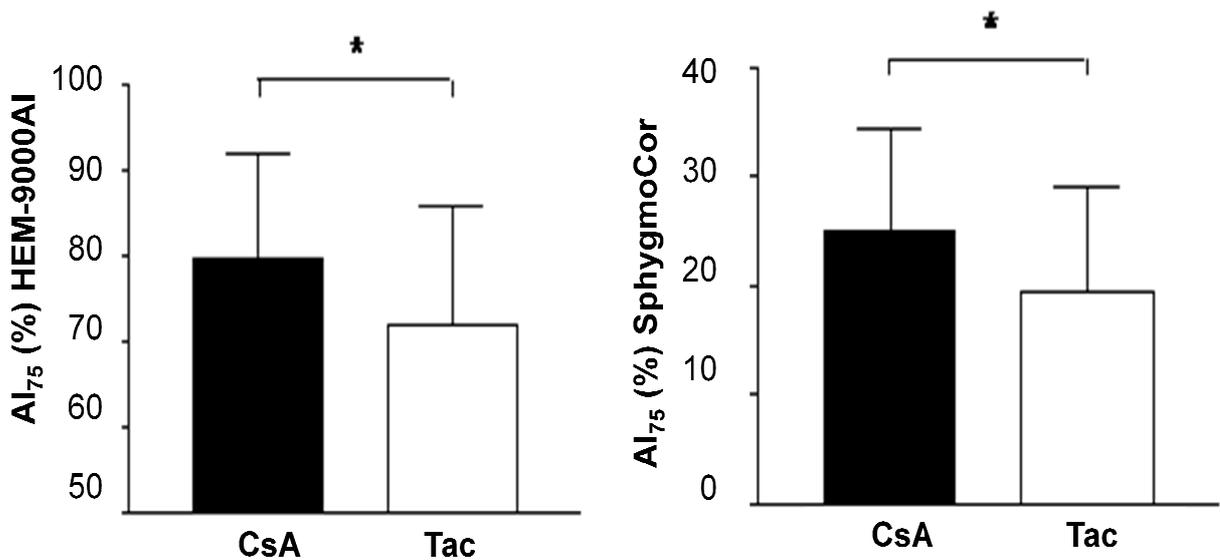


Abbildung 15: Anpassung des AI an eine Herzfrequenz von 75 / min (Al₇₅), signifikant (*) bessere Elastizitätseigenschaft bei Tac-Probanden (p = 0,04)

Der AI kann auf unterschiedliche Weise berechnet werden. Aus diesem Grund, ist die Achseneinteilung der Diagramme unterschiedlich. Nähere Informationen siehe Einleitung (S. 17).

Al₇₅ (%): Augmentationindex adjustiert an eine Herzfrequenz von 75 / min.

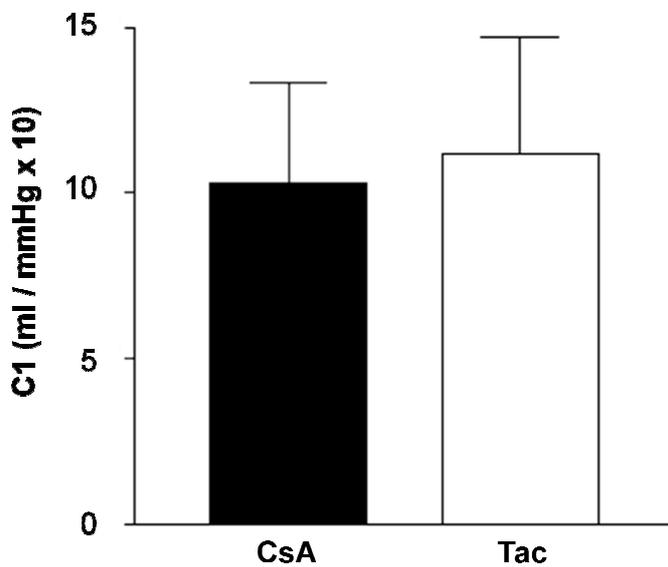


Abbildung 16: Elastizitätsindex der großen Gefäße (C1) unter CsA- und Tac-Einnahme, mit erhöhten Messwerten für Tac, ohne Signifikanz zu erreichen (C1-Tac: 11,3 ± 3,6 ml / mmHg * 10; C1-CsA: 10,4 ± 3,0 ml / mmHg * 10; p = 0,35)

Der durchschnittliche Elastizitätsindex (Abbildung 16 und Abbildung 17) der großen und kleinen Gefäße lag in der Tac-Gruppe etwas höher als in der CsA-Gruppe (C1: $11,3 \pm 3,6$ ml / mmHg * 10; $10,4 \pm 3,0$ ml / mmHg * 10; C2: $5,3$ ml / mmHg * 100; $4,8$ ml / mmHg * 100) ohne jedoch Signifikanz zu erreichen ($p = 0,35$ beziehungsweise $0,14$). Der durchschnittliche kardiale Index war nahezu identisch in beiden Gruppen.

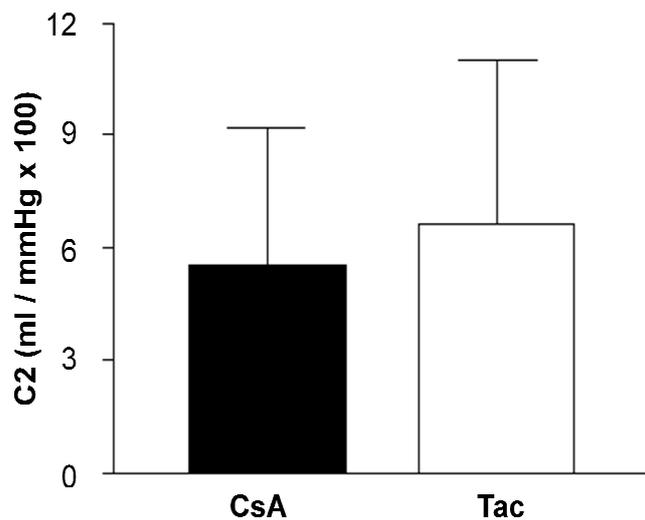


Abbildung 17: Der Elastizitätsverlust der kleinen Gefäße ist tendenziell stärker in der Tac-Gruppe zu verzeichnen, signifikante Unterschiede sind jedoch nicht erreicht worden (C2-Tac: $5,3$ ml / mmHg * 100; C2-CsA: $4,8$ ml / mmHg * 100; $p = 0,14$)

Zusammenfassend befinden sich die mit den unterschiedlichen Messmethoden erhobenen vaskulären Parameter in Tabelle 6 auf Seite 33.

4. Diskussion

4.1 Epidemiologische und patientenbezogene Daten

Die Vielfältigkeit der Nebenwirkungen unter der Immunsuppression mit Calcineurininhibitoren ist wie bereits erwähnt ein lebenslimitierender Faktor nach einer Organtransplantation. Mehrere veröffentlichte Studien untersuchten daher den schädigenden Einfluss der Calcineurininhibitoren auf das kardiovaskuläre System, jedoch mit widersprüchlichen Ergebnissen. Zur Beurteilung der Gefäßelastizität stehen heute Parameter wie die PWV und auch die Erhebung des AI als goldstandardisierte Messmethoden der Pulswellenanalyse zur Verfügung. Die inhomogenen Messtechniken der veröffentlichten Studien erschweren jedoch die Vergleichbarkeit der Daten. Um dieser Problematik entgegenzuwirken, sind in der vorliegenden Promotionsarbeit verschiedene Messtechniken zur Bestimmung der Gefäßelastizität arterieller Gefäße vereint und erlauben so eine umfassende Aussage über Veränderungen der Gefäßeigenschaften. In der durchgeführten Studie erfolgte die Datensammlung der Pulswellenanalyse durch zwei unterschiedliche Messapparaturen, dem HEM-9000AI von Omron® und dem SphygmoCor von AtCor Medical®, welche beide den AI_{75} wiedergeben. Um differenzierte Aussagen über den Elastizitätszustand der großen und kleinen arteriellen Gefäße zu erhalten, wurde das CR-2000-Gerät der Firma Hypertension Diagnostics® verwendet, das jedoch zur Pulswellenanalyse im internationalen und nationalen Klinikalltag kaum Anwendung findet. Die vorliegende Promotionsarbeit erlaubt einen detaillierten Einblick in die unterschiedlichen Wirkungsspektren der Calcineurininhibitoren, CsA und Tac, im Hinblick auf die arterielle Funktion durch Messungen und Beurteilungen mehrerer gefäßelastizitätsbeeinflussender Parameter. Die Auswertung der Studiendaten ergab einen signifikant verminderten AI_{75} unter Tac- im Vergleich zu CsA-Einnahme. Die Kernaussage wurde durch zwei unabhängige Messapparaturen, dem SphygmoCor von AtCor Medical® und dem HEM-9000AI von Omron®, bestätigt, sodass falsch-positive Ergebnisse als wenig wahrscheinlich gewertet werden. Die Studienergebnisse stehen im Einklang mit den Resultaten von Ferro et al., die die Beteiligung von mehreren klassischen und nicht klassischen Risikofaktoren an der aortalen Druckaugmentation bei nierentransplantierten Patienten untersuchten. Dabei lagen die AI-Werte in multivariaten Analysen höher im immunsuppressiven Regime mit CsA im Gegensatz zu dem Tac-Regime [126]. Zur Untersuchung des AI wurde in der Studie von Ferro et al.

ebenfalls das AtCor Medical®-Analysesystem verwendet. Covic et al. postulierten im Gegensatz zu den Daten der vorliegenden Studie, dass kurz nach Ingestion von CsA (Neoral®) eine vorübergehende Abnahme des AI auftritt. Dieser potentielle Effekt wird jedoch eher dem Vitamin E, das ein Bestandteil des Neoral® ist, zugeschrieben, denn es ist für seine antioxidative radikalfangende Wirkung bekannt [127]. Weiterhin verbessert es die endotheliale Funktion der großen und kleinen arteriellen Gefäße bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 [128]. Der AI-Wert ist ein wichtiger und unabhängiger Parameter zur Erfassung des kardiovaskulären Risikos, wie das Forschungsprojekt von London et al. an Dialysepatienten zeigte [129]. Steigt aufgrund eines Gefäßelastizitätsverlustes der aortale AP an, so resultiert daraus ein erhöhter systolischer Druck, der wiederum zu einer Zunahme der linksventrikulären Arbeitsbelastung führt und so die Ausbildung einer Linksherzhypertrophie fördert [130]. Somit stellt auch der aortale AP einen unabhängigen Parameter zur Beurteilung der Gesamtmortalität dar [131]. Seitdem durch Ferro et al. [126] postuliert wurde, dass die Augmentation der Pulswelle unter Tac-Einnahme weniger stark ausfällt als bei der CsA-Medikation, könnte man diskutieren, ob Tac das arterielle Gefäßsystem weniger beeinflusst und somit ein niedrigeres kardiovaskuläres Risiko darstellt als CsA. Die zentrale Frage ist nun, ob es noch andere wichtige Aspekte in beiden Studienpopulationen gibt, die den Unterschied des AI₇₅-Parameters erklären könnten. Die Prävalenz der klassischen Risikofaktoren für die Ausbildung einer Arteriosklerose wie Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, arterielle Hypertonie und Nikotinabhängigkeit waren in beiden Gruppen gleich verteilt. Auch die Medikamenteneinnahme von Statinen und Antihypertensiva, von denen bekannt ist, dass diese einen positiven Einfluss auf die endotheliale Funktion und den AI nehmen, waren in beiden Gruppen gleich verteilt. Die arteriovenöse Dialysefistel beeinflusst ebenfalls die arterielle Steifigkeit, so konnten Korsheed et al. zeigen, dass nach Dialysefistelanlage eine Reduktion des AI und auch der PWV auftraten [132]. Diesen Effekt konnten Utescu und seine Studienkollegen [133] nicht belegen. Ihre Ergebnisse stehen im Einklang mit denen von Ferro et al. [126].

4.2 Pulswellengeschwindigkeit

Die Aussagen der wenigen Studien über die Beeinflussung der beiden Calcineurininhibitoren auf die PWV sind inhomogen. In der vorliegenden Studie wurde

die PWV zwischen der *Arteria carotis* und der *Arteria femoralis* bestimmt, die Aufschlüsse über die regionale Aortensteifigkeit gibt. Die Datenauswertung dieser Studie ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen der CsA- und der Tac-Einnahme, wie sich dies auch im Forschungsprojekt von Ferro et al. zeigte. Der AI ergibt sich aus einer indirekten Messung der Wellenreflexion, die zum zentralen PP beiträgt. Sie ist abhängig von mehreren Faktoren inklusive PWV, der zurückgelegten Strecke, der Druckwelle (bestimmt durch die Körpergröße), der Herzfrequenz und der Reflexionseigenschaften des arteriellen Systems inklusive der Nachgiebigkeit der kleinen Arterien und der endothelialen Funktion [134]. Aus diesem Grund ist es nicht widersprüchlich, dass es signifikante Unterschiede zwischen den AI₇₅-Werten gibt, aber nicht in der PWV. Möglicherweise ist es aber auch ein Selektionsbias, der dazu führt, dass Tac-Patienten eigentlich eine geringere PWV haben, als gemessen, denn die Mehrheit der Patienten mit Tac-Einnahme wurde aufgrund einer zellulären oder humoralen Rejektion von CsA auf Tac umgestellt. Auch die vaskulären Faktoren der Transplantatspender spielen beim Auftreten von kardiovaskulären und renalen Ereignissen bei Transplantatempfängern eine Rolle. Dies zeigte sich vor allem in der Studie von Bahous et al., in der eine erhöhte PWV in Transplantat Spendern mit häufigeren kardioresnalen Ereignissen der Empfänger korrelierte [135]. Letztendlich muss man bedenken, dass bei den hier vorliegenden Ergebnissen die aortale PWV zwischen *Arteria carotis* und *Arteria femoralis* gemessen wurde. Bisher konnte noch nicht gezeigt werden, ob Calcineurininhibitoren die *Aorta* oder andere Arterien wie z.B. muskelreiche Arterien beeinflussen. Die Veränderungen der Elastizität in diesen Arterien können den AI beeinflussen (radiale Tonometrie) aber nicht die aortale PWV.

4.3 Augmentationindex

Wie kann man erklären, dass der AI₇₅ unter CsA-Einnahme höher ist als unter Tac-Medikation? Das Fehlen eines signifikanten Unterschiedes bei der PWV deutet an, dass der geringere AI₇₅ bei Tac-Patienten nicht die Konsequenz einer geringeren Aortensteifigkeit ist. Trotz der nicht signifikanten Unterschiede im Körpergewicht sowie die Adjustierung des AI an eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute müssten die reflektierenden Eigenschaften des Gefäßtonus der kleinen Arterien unterschiedlich sein. Calcineurininhibitoren verursachen eine große Effektvarietät an dem Gefäßsystem. Der genaue Mechanismus ist jedoch noch nicht bekannt. Es gibt einen substantiellen Defekt

an der endothelialen Zellfunktion. Dabei kommt es zu einer reduzierten Produktion vasodilatierender Wirkstoffe z.B. Prostaglandin und NO. Dadurch kommt es zu einer verstärkten Wirkung der Vasokonstriktoren Endothelin und Thromboxan A₂ [136; 137; 138]. CsA ist für eine Erhöhung der freien reaktiven Sauerstoffradikale verantwortlich [139]. Desweiteren kann es den Sympathikotonus erhöhen [140]. Bei nierentransplantierten Patienten sind diese Mechanismen von großer Relevanz, da durch eine Vasokonstriktion der afferenten und efferenten glomerulären Arteriolen eine akute durch Calcineurininhibitoren vermittelte Nephrotoxizität entsteht. Obwohl CsA und Tac sehr ähnliche intrinsische Eigenschaften aufweisen, sind die vasokonstriktiven Effekte des CsA weit mehr verbreitet als die von Tac [141]. Eine erhöhte Vasokonstriktion der kleinen Arterien induziert die Unterschiede der vaskulären Impedanz. Daraus resultiert dann eine intensivere Reflexion der Pulswelle. Außerdem ist der AI von der endothelialen Funktion abhängig. Von CsA ist bekannt, dass es die endothelvermittelte NO-Produktion und damit die Vasodilatation in Nierentransplantatempfängern negativ beeinträchtigt [142]. Kürzlich wurde demonstriert, dass Tac nicht die endothel-abhängige Vasodilatation (Flow mediated dilation, FMD) nach orthotoper Lebertransplantation verändert [143]. Eine weniger schädigende Wirkung des Tac auf die endotheliale Funktion könnte ebenfalls eine andere Erklärung für das unterschiedliche Resultat des AI₇₅-Wertes zwischen den beiden Gruppen sein. In einer anderen Studie konnte 3 Monate nach einer Nierentransplantation eine signifikante Abnahme des AI nachgewiesen werden, ohne dass sich Veränderungen in der PWV darstellen ließen. Mögliche Erklärungen hierfür sind eine verbesserte Funktionalität des Gefäßtonus der peripheren Gefäße. Auch Profilveränderungen der Vasodilatoren und Vasokonstriktoren sowie eine geringere Volumenbelastung scheinen Einfluss auf die Gefäßelastizität zu nehmen [144].

4.4 Einfluss der renalen Parameter auf die Gefäßelastizität

Das Ausmaß der atherosklerotischen Wandveränderungen in den Nierentransplantatempfängern hängt entscheidend von der Dialysedauer vor der Transplantation ab. Während einer Urämie gibt es verschiedene akzelerierende Faktoren der vaskulären Kalzifizierung. Die glatten Muskelzellen der Gefäße wandeln sich in osteoblasten-ähnliche Zellen um und führen dadurch zu einer schnelleren Entwicklung der Arteriosklerose. Nach Transplantation sinken die Levels der

Urämietoxine und so ist der Stimulus für die vaskuläre Kalzifizierung reduziert. Die Zeit seit Transplantation war nicht signifikant unterschiedlich zwischen der Tac- und der CsA-Population, obwohl die CsA-Probanden tendenziell länger transplantiert waren. Auf der anderen Seite gibt es drei Aspekte, die für ein reduziertes Risiko der arteriellen Steifigkeit in der CsA Gruppe sprechen. Zum einen wurde oben schon erwähnt, dass ein Selektionsbias zugunsten von CsA vorliegt, da die Mehrheit der Tac-Population zunächst CsA eingenommen hatte und aufgrund einer Rejektion oder Nebenwirkungen auf Tac umgestellt wurde. Zweitens war das Spenderalter signifikant höher bei den unter Tac-Medikation stehenden Transplantatempfängern. In einer Studie von Kneifel et al. konnte gezeigt werden, dass das Alter der Transplantatspender unabhängig mit einer erhöhten arteriellen Steifigkeit in Transplantatempfängern assoziiert ist [145]. Beide Faktoren, Spenderalter und Rejektionen, prädisponieren eine verminderte Gefäßelastizität. Als letztes war die Dialysezeit tendenziell länger in der Tac-Gruppe. Trotzdem zeigten Tac-Patienten geringe AI_{75} -Werte als CsA-Probanden. Die arterielle Steifigkeit ist auch von der kalten Ischämiezeit des Transplantates abhängig. Stròzecki et al. konnten in ihrer Studie belegen, dass eine verlängerte Ischämiezeit > 24 h mit einer erhöhten PWV einhergeht [146]. Zusätzlich führt eine verlängerte Ischämiezeit zu einer erhöhten Prävalenz der arteriellen Hypertonie [147]. Die kalte Ischämiezeit in der vorliegenden Studie konnte in jeder Gruppe unter 24 h gehalten werden, sodass diese keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die PWV hatte.

4.5 Elastizitätsindices der großen und kleinen Gefäße

Die zelluläre sowie auch die antikörpervermittelte Rejektion eines Nierentransplantates führen zu einer Aktivierung des vaskulären Endothels. So können Rejektionen zu einer endothelialen Dysfunktion führen. Daraus resultiert dann eine Reduktion der arteriellen Nachgiebigkeit. Die durchschnittliche Compliance der großen und kleinen arteriellen Gefäße in der Tac-Population war tendenziell schlechter als in der CsA-Gruppe, ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Insgesamt fiel jedoch die Compliance der Gefäße (C1 und C2) bei transplantierten Patienten schlechter aus als in der Normalbevölkerung (Tabelle 7). Es bleibt daher offen, ob eine größere Studienpopulation oder ein Fehlen des Selektionsbias, wie oben erwähnt, signifikante Unterschiede in den Elastizitätsindices und der PWV hervorrufen.

Tabelle 7: Aufschlüsselung der Gefäßcompliance (C1 und C2) und Vergleich der Messdaten mit der Normalbevölkerung

		♂					♀				
	Altersgruppe [Jahre]	(%)	Normalbevölkerung		C1	C2	(%)	Normalbevölkerung		C1	C2
			C1	C2				C1	C2		
C S A	20 - 29	0	> 16	> 8	-	-	0	> 14	> 7	-	-
	30 - 39	13,3	> 14	> 8	12,08	10,63	14,3	> 12	> 6	11,70	5,95
	40 - 49	40	> 12	> 7	9,31	5,97	7,1	> 10	> 6	10,00	2,70
	50 - 59	6,7	> 11	> 7	10,90	16,40	42,9	> 10	> 5	9,51	3,53
	60 - 69	40	> 10	> 6	9,75	3,13	21,4	> 9	> 5	10,34	5,22
	> 70	0	> 9	> 5	-	-	14,3	> 8	> 4	15,87	8,00
	20 - 29	5,6	> 16	> 8	12,00	17,43	0	> 14	> 7	-	-
T a c	30 - 39	22,2	> 14	> 8	13,41	10,03	11,1	> 12	> 6	14,35	7,75
	40 - 49	27,8	> 12	> 7	12,02	6,99	11,1	> 10	> 6	5,90	5,40
	50 - 59	27,8	> 11	> 7	12,61	4,32	22,2	> 10	> 5	8,15	4,22
	60 - 69	11,1	> 10	> 6	10,85	6,10	44,4	> 9	> 5	8,34	5,64
	> 70	5,6	> 9	> 5	16,00	6,20	11,1	> 8	> 4	7,87	1,77

Daten der Normalbevölkerung entstammen aus der Brochure HDI PulseWave™ CR-2000 [121]

4.6 Systolische und diastolische Blutdrücke

In beiden Gruppen unterschieden sich die systolischen und diastolischen Blutdrücke nicht signifikant, obwohl wie bereits in der Einleitung erwähnt, CsA dafür bekannt ist, den Blutdruck intensiver zu erhöhen als Tac. Somit kommt dem Posttransplantationsmanagement eine besondere Bedeutung zu. Oberstes Ziel ist es, bei den Transplantatempfängern normotensive Blutdrücke zu erreichen, gegebenenfalls mit antihypertensiv-wirkenden Medikamenten. Die durchschnittliche Anzahl an Antihypertensiva betrug in beiden Gruppen drei Medikamente, wobei die Kombination aus Betablockern, Calciumkanalblockern und Diuretika am häufigsten Anwendung fand.

4.7 Limitationen der Studie

Die Teilnehmerzahl der vorliegenden Studie belief sich auf 56 Probanden. Dadurch gibt die Studie nur das Ergebnis einer Stichprobe der nierentransplantierten Patienten wieder. Möglicherweise würden sich signifikante Unterschiede bei der PWV zeigen, wenn eine größere Studienpopulation gewählt werden würde. Zusätzlich hat die Mehrzahl des Tac-Kollektivs zuvor CsA eingenommen, sodass der potentiell schädigende Effekt auf diese Gruppe übertragen worden sein könnte.

Die häufigste Ursache der terminalen Niereninsuffizienz ist der Diabetes mellitus mit der Entwicklung einer diabetischen Nephropathie. In der vorliegenden Studie wurde nur ein Patient aufgrund eines Diabetes mellitus dialysepflichtig. Somit können keine Aussagen getroffen werden, inwieweit der Diabetes mellitus auf die Gefäßelastizität unter Calcineurininhibitoreinnahme Einfluss nimmt.

Ein weiterer Limitationspunkt ist die unterschiedliche Dialysedauer und die Zeit nach Transplantation. Signifikante Unterschiede konnten hier jedoch nicht nachgewiesen werden. Die Probanden der CsA-Gruppe wurden tendenziell kürzer dialysiert als die Tac-Studienteilnehmer, die wiederum länger transplantiert waren. Somit verhalten sich die beiden Trends entgegengesetzt.

4.8 Schlussfolgerung

Die Einnahme von Tac führt zu einem signifikant verringerten AI_{75} und ist somit ein unabhängiger verminderter Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Dies ist von

großer Bedeutung, da die kardiovaskulären Ereignisse die häufigste Todesursache nierentransplantierte Patienten sind. Das Versterben mit funktionierendem Transplantat stellt ebenfalls die führende Ursache für einen Transplantatverlust dar.

Die PWV wird durch beide Calcineurininhibitoren negativ beeinflusst, ohne jedoch signifikante Unterschiede aufzuzeigen. Die Einnahme einer der beiden Calcineurininhibitoren wirkt sich nachteilig auf die endotheliale Funktionsweise aus, die schädigende Wirkung ist dabei unabhängig von der Substanz.

Die abschließend zu beantwortende Frage bleibt, weshalb zur Erforschung des kardiovaskulären Risikos und somit der Gesamtmortalität bei Transplantatempfängern das Augenmerk auf Ersatzparameter wie dem AI gelegt wird. Zur kardiovaskulären Risikoabschätzung stehen zur Zeit nicht viele Parameter zur Verfügung. Groß angelegte Studien wie die ELITE-Symphony Studie [148] erfordern einen sehr hohen zeitlichen und kostenintensiven Aufwand, um die statistische Aussagekraft der genutzten Immunsuppressiva mit ihren unterschiedlichen Effekten auf die kardiovaskulären Ereignisse beziehungsweise kardiovaskuläre Mortalität ein Jahr nach Transplantation zu belegen. Es bleibt abzuwarten, ob sich in großen Studien weitere Parameter herauskristallisieren.

Literaturverzeichnis

- [1] **Frei U, Schober-Halstenberg H-J.** *Nierenersatztherapie in Deutschland: Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006 / 2007.* QuaSi-Niere,2008.
- [2] **Fine LG, Woolf AS, Gallego C.** Of rats and men: the need for more convincing clinical studies on progression of renal diseases. *Am J Kidney Dis* 1991; 17(3):258-60.
- [3] **Klahr S.** Chronic renal failure: management. *Lancet* 1991;338(8764):423-7.
- [4] **Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I.** The progression of renal disease. *New Engl J Med* 1988;318(25):1657-66.
- [5] **Krishna G, Kapoor SC.** Preservation of renal reserve in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1991;17(1):18-24.
- [6] **Ritz E.** Progression der Niereninsuffizienz. *Dtsch Med Wschr* 1993;118:593-4.
- [7] **Walser M.** Progression of chronic renal failure in man. *Kidney Int* 1990;37(5):1195-210.
- [8] **Nath KA.** Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1992;20(1):1-17.
- [9] **Ong A, Fine L.** Loss of glomerular function and tubulointerstitial fibrosis: cause or effect?. *Kidney Int* 1994;45(2):345-51.
- [10] **Volmer WM, Wahl PW, Blagg CR.** Survival with dialysis and transplantation in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1983;308(26):1553-8.
- [11] **The Canadian Multicentre Transplant Study Group.** A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 1986;314(19):1219-25.
- [12] **Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K.** Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 1993;270(11):1339-43.

- [13] **Schaubel D, Desmeules M, Mao Y, Jeffery J, Fenton S.** Survival experience among elderly end-stage renal disease patients. *Transplantation* 1995;60(12):1389-94.
- [14] **Panagopoulou A, Hardalias A, Berati S, Fourtounas C.** Psychosocial issues and quality of life in patients on renal replacement therapy. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20(2):212-8.
- [15] **Starzl TE, Fung J, Jordan M, et al.** Kidney transplantation under FK 506. *JAMA* 1990;264(1):63-7.
- [16] **Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC.** Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomized trial data. *BMJ* 2005;331(7520):810-21.
- [17] **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group.** KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J of Transpl* 2009;9(3):1-155.
- [18] **Offermann G.** Immunosuppression for long-term maintenance of renal allograft function. *Drugs* 2004;64(12):1325-38.
- [19] **Franklin TJ, Cook JM.** The inhibition of nucleic acid synthesis by mycophenolic acid. *Biochem J* 1969;113(3):515-24.
- [20] **Sintchak MD, Fleming MA, Futer O, et al.** Structure and mechanism of inosine monophosphate dehydrogenase in complex with the immunosuppressant mycophenolic acid. *Cell* 1996;85(6):921-30.
- [21] **Hood KA, Zarembski DG.** Mycophenolate mofetil: a unique immunosuppressive agent. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54(3):285-94.
- [22] **Remuzzi G, Perico N.** Cyclosporine-induced renal dysfunction in experimental animals and humans. *Kidney Int* 1995;52:70-4.
- [23] **Krämer BK, Böger C, Krüger B, et al.** Cardiovascular risk estimates and risk factors in renal transplant recipient. *Transplant Proc* 2005;37(4):1868-70.

- [24] **Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS.** A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1997;63(7):977-83.
- [25] **Perley M, Kipnis DM.** Effect of glucocorticoids on plasma insulin. *N Engl J Med* 1966;274:1237-41.
- [26] **Redmon JB, Olson LK, Armstrong MB, Greene MJ, Robertson RP.** Effects of tacrolimus (FK506) on human insulin gene expression, insulin mRNA levels and insulin secretion in HIT-T15 cells. *J Clin Invest* 1996;98(12):2786-93.
- [27] **Oetjen E, Baun D, Beimesche S, et al.** Inhibition of human insulin gene transcription by the immunosuppressive drugs cyclosporin A and tacrolimus in primary, mature islets of transgenic mice. *Mol Pharmacol* 2003;63(6):1289-95.
- [28] **Rooney DP, Neely RDG, Cullen C, et al.** The effect of cortisol on glucose / glucose-6-phosphate cycle activity and insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(5):1180-3.
- [29] **Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE.** Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54(1):131-8.
- [30] **Ling ZC, Khan A, Delaunay F, et al.** Increased glucocorticoid sensitivity in islet beta-cells: effects on glucose-6-phosphatase, glucose cycling and insulin release. *Diabetologia* 1998;41(6):634-9.
- [31] **Delaunay F, Khan A, Cintra A, et al.** Pancreatic beta cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest* 1997;100(8):2094-8.
- [32] **Lambillotte C, Gilon P, Henquin JC.** Direct glucocorticoid inhibition of insulin secretion: an in vitro study of dexamethasone effects in mouse islets. *J Clin Invest* 1997;99(3):414-23.

- [33] **Favus MJ, Walling MW, Kimber DV.** Effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol on intestinal calcium transport in cortisone-treated rats. *J Clin Invest* 1973;52(7):1680-5.
- [34] **Bressot C, Meunier PJ, Chapuy MC, Lejeune E, Edouard C, Darby AJ.** Histomorphometric profile, pathophysiology and reversibility of corticosteroid-induced osteoporosis. *Met Bone Dis Rel Res* 1979;1(4):303-11.
- [35] **Hardinger KL, Brennan DC, Lowell J, Schnitzler MA.** Longterm outcome of gastrointestinal complications in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Transpl Int* 2004;17(10):609-16.
- [36] **Ourahma S, Mercadal L, Tezenas du Montcel S, et al.** Anemia in the period immediately following renal transplantation. *Transplant Proc* 2007;39(5):1446-50.
- [37] **U.S. Renal Data System.**USRDS annual report. *Am J Kidney Dis* 1998;32(1):81-8.
- [38] **London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Fatriani F, Metivier F.** Cardiovascular function in hemodialysis patients. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1991;20:249-73.
- [39] **London GM, Parfrey PS.** Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Adv Renal Replace Ther* 1997;4(3):194-211.
- [40] **Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B.** Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2004;4(10):662-8.
- [41] **Ojo AO.** Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006;82(5):603-11.
- [42] **Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B.** Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 2003;75(8):291-5.
- [43] **Kablan B, Meier-Kriesche HU.** Death after graft loss: An important late study endpoint in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2002;2(10):970-4.

- [44] **Grossman W.** Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathological process?. *Am J Med* 1980;69(4):576-84.
- [45] **Dzau VJ.** The role of mechanical and humoral factors in growth regulation of vascular smooth muscle and cardiac myocytes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2(1):27-32.
- [46] **Mann DL, Kent RL, Cooper G.** Load regulation of the properties of adult feline cardiocytes: growth induction by cellular deformation. *Circ Res* 1989;64(6):1079-90.
- [47] **Katz AM.** Cardiomyopathy of overload: a major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Eng J Med* 1990;322(2):100-10.
- [48] **Katz AM.** The cardiomyopathy of overload: an unnatural growth response in the hypertrophied heart. *Ann Intern Med* 1994;121(5):363-71.
- [49] **Mercadier JJ.** Progression from cardiac hypertrophy to heart failure. [Buchverf.] Greenberg BH, Hosenpud JD. *Congestive Heart Failure*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000,41-65.
- [50] **Watanabe H, Ohtsuka S, Kakihana M, Sugishita Y.** Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(6):1497-506.
- [51] **Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M.** Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27(3):347-54.
- [52] **Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD.** Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989;36(2):286-90.
- [53] **Harnett JD, Murphy B, Collingwood P, Purchase L, Kent G, Parfrey PS.** The reliability and validity of echocardiographic measurements of left ventricular mass index in hemodialysis patients. *Nephron* 1993;65(2):212-4.

- [54] **Ozkahya M, Ok E, Cirit M, et al.** Regression of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(6):1489-93.
- [55] **Fagugli RM, Reboldi G, Quintaliani G, et al.** Short daily hemodialysis: blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38(2):371-6.
- [56] **Rosenthal DS, Braunwald E.** Hematological-oncological disorders and heart disease. [Buchverf.] Braunwald E. *Heart Disease: Textbook of Cardiovascular Medicine*. 4th. Philadelphia: WB Saunders, 1992,1786-1808.
- [57] **London GM.** Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial* 2003;16(2):85-94.
- [58] **Parfrey PS, Lauve M, Latremouille-Viau D, Lefebvre P.** Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(4):755-62.
- [59] **Guérin AP, Pannier B, Marchais SJ, Metivier F, London GM.** Arterial remodeling and cardiovascular function in end-stage renal disease. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1997;27:105-29.
- [60] **Marchais SJ, Guérin AP, Pannier B, Levy BI, Safar ME, London GM.** Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia: role of arterial wave reflections. *Hypertension* 1993;22(6):876-83.
- [61] **Konings CJ, Dammers R, Rensma PL, et al.** Arterial wall properties in patients with renal failure. *Am J Kidney Dis* 2002;39(6):1206-12.
- [62] **Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, et al.** Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int* 2001;59(5):1834-41.
- [63] **Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F.** Arterial stiffening and vascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(7):1014-21.

- [64] **Edwards NC, Streeds RP, Ferro CJ, Townend JN.** The treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Q J Med* 2006;99(11):723-36.
- [65] **O'Rourke MF, Safar ME.** Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005;46(1):200-4.
- [66] **Chue CD, Townend JN, Steeds RP, Ferro CJ.** Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. *Heart* 2010;96(11):817-23.
- [67] **Gross PL, Aird WC.** The endothelium and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2000;26(5):463-78.
- [68] **Quyyumi AA.** Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 1998;105(1):32-9.
- [69] **Wagner DD, Frenette PS.** The vessel wall and its interactions. *Blood* 2008;111(11):5271-81.
- [70] **Furchgott RF, Zawadzki JV.** The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288(5789):273-6.
- [71] **Bombeli T, Mueller M, Haerberli A.** Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost* 1997;77(3):408-23.
- [72] **Katusic ZS, Vanhoutte PM.** Superoxide anion is an endothelium-derived contracting factor. *Am J Physiol* 1989;257:33-7.
- [73] **Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al.** A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332(6163):411-5.
- [74] **Golias C, Tsoutsi E, Matziridis A, Makridis P, Batistatou A, Charalabopoulos K.** Review. Leukocyte and endothelial cell adhesion molecules in inflammation focusing on inflammatory heart disease. *In Vivo* 2007;21(5):757-69.

- [75] **Westhoff TH.** *Humorale, endotheliale und mechanische Faktoren der Vasoregulation – Detektion neuer Systeme und therapeutische Beeinflussbarkeit.* Berlin: 2008,1-62.
- [76] **Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al.** Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315(17):1046-51.
- [77] **Verma S, Anderson TJ.** Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002;105(5):546-9.
- [78] **Mancuso P, Antoniotti P, Quarna J, et al.** Validation of a standardized method for enumerating circulating endothelial cells and progenitors: flow cytometry and molecular and ultrastructural analysis. *Clin Cancer Res* 2009;15(1):267-73.
- [79] **Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bergström J, Lindholm B.** Associations between inflammation and changes in residual renal function and peritoneal transport rate during the first year of dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(11):2240-5.
- [80] **Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P, et al.** Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41(6):1212-8.
- [81] **Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N.** C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107(3):391-7.
- [82] **London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Métivier F.** Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14(6):525-31.
- [83] **Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, et al.** Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(11):2857-67.

- [84] **Jono S, McKee MD, Murry CE, et al.** Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000;87(7):10-7.
- [85] **Tsuchihashi K, Takizawa H, Torii T, et al.** Hypoparathyroidism potentiates cardiovascular complications through disturbed calcium metabolism: possible risk of vitamin D3 analog administration in dialysis patients with end-stage renal disease. *Nephron* 2000;84(1):13-20.
- [86] **Han CY, Pak YK.** Oxidation-dependent effects of oxidized LDL: proliferation or cell death. *Exp Mol Med* 1999;31(4):165-73.
- [87] **Tan KC, Chow WS, Ai VH, Metz C, Bucala R, Lam KS.** Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2002;25(6):1055-9.
- [88] **Serradell M, Diaz-Ricart M, Cases A, et al.** Uremic medium causes expression, redistribution and shedding of adhesion molecules in cultured endothelial cells. *Haematologica* 2002;87(10):1053-61.
- [89] **Schinke T, Amendt C, Trindl A, Pöschke O, Müller-Esterl W, Jahn-Dechent W.** The serum protein alpha2-HS glycoprotein / fetuin inhibits apatite formation in vitro and in mineralizing calvaria cells. A possible role in mineralization and calcium homeostasis. *J Biol Chem* 2001;271(34):20789-96.
- [90] **Shanahan CM, Proudfoot D, Farzaneh-Far A, Weissberg PL.** The role of Gla proteins in vascular calcification. *Crit Rev Eukaryol Gene Expr* 1998;8(3-4):357-75.
- [91] **Wallin R, Cain D, Sane DC.** Matrix Gla protein synthesis and gamma-carboxylation in the aortic vessel wall und proliferating vascular smooth muscle cells - a cell system which resembles the system in bone cells. *Thromb Haemost* 1999;82(6):1764-7.
- [92] **Luo G, Ducy P, McKee MD, et al.** Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997;386(6620):78-81.

- [93] **McCabe KM, Booth SL, Fu X, et al.** Dietary vitamin K and therapeutic warfarin alter the susceptibility to vascular calcification in experimental chronic kidney disease 2013, [Epub ahead of print].
- [94] **Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al.** Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998;12(9):1260-8.
- [95] **O'Brien ER, Garvin MR, Stewart DK, et al.** Osteopontin is synthesized by macrophage, smooth muscle, and endothelial cells in primary and restenotic human coronary atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb* 1994;14(10):1648-56.
- [96] **Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, et al.** Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001;358(9299):2113-7.
- [97] **Nanayakkara PW, Teerlink T, Stehouwer CD, et al.** Plasma asymmetric dimethylarginine (AMDA) concentration is independently associated with carotid intima-media thickness and plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) concentration in patients with mild-to-moderate renal failure. *Kidney Int* 2005;68(5):2230-6.
- [98] **Lehera V, Goicoechea M, de Vinuesa SG, et al.** Oxidative Stress in uremia: the role of anemia correction. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(12):174-7.
- [99] **Vaziri ND.** Oxidative stress in uremia: nature, mechanism and potential consequences. *Semin Nephrol* 2004;24(5):469-73.
- [100] **Himmerfalb J, Hakim RM.** Oxidative stress in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12(6):593-8.
- [101] **Ichikawa I, Kiyama S, Yoshioka T.** Renal antioxydant enzymes: their regulation and function. *Kindney Int* 1994;45(1):1-9.
- [102] **Puddu GM, Cravero E, Arnone G, Muscari A, Puddu P.** Molecular aspects of atherogenesis: new insights and unsolved questions. *J Biomed Sci* 2005;12(6):839-53.

- [103] **Hitomi H, Kiyomoto H, Nishiyama A.** Angiotensin II and oxidative stress. *Curr Opin Cardiol* 2007;22(4):311-5.
- [104] **Cross JM, Donald A, Vallance PJ, Deanfield JE, Woolfson RG, MacAllister RJ.** Dialysis improves endothelial function in humans. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(9):1823-9.
- [105] **Kocak H, Ceken K, Yavuz A, et al.** Effect of renal transplantation on endothelial function in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(1):203-7.
- [106] **Agabiti-Rosei E, Manica G, O'Rourke MF, et al.** Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension* 2007;50(1):154-60.
- [107] **Karamanoglu M, O'Rourke MF, Avolio AP, Kelly RP.** An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur Heart J* 1993;14(2):160-7.
- [108] **Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND.** Prospective evaluation of a method for estimation ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001;38(4):932-7.
- [109] **Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al.** Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes - principal results of the conduit artery function evaluation study. *Circulation* 2006;113:1213-25.
- [110] **Beltran A, McVeigh G, Morgan D, et al.** Arterial compliance abnormalities in isolated systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14(10):1007-11.
- [111] **Cohn JN.** New approaches to screening for vascular and cardiac risk. *Am J Hypertens* 2001;14(6):218-20.
- [112] **Duprez DA, de Buyzere ML, de Bruyne L, Clement DL, Cohn JN.** Small and large artery elasticity indices in peripheral arterial occlusive disease (PAOD). *Vasc Med* 2001;6(4):211-4.
- [113] **Romney JS, Lewanczuk RZ.** Vascular compliance is reduced in the early stages of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(12):2102-06.

- [114] **Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G, et al.** Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension* 1995;26(3):503-8.
- [115] **Garg JP, Ellis R, Elliott WJ, et al.** Angiotensin receptor blockade and arterial compliance in chronic kidney disease: a pilot study. *Am J Nephrol* 2005;25(4):393-9.
- [116] **Martinez-Castelao A, Sarrias X, Bestard O, et al.** Arterial elasticity measurements in renal transplant patients under anticalcineurin immunosuppression. *Transplant Proc* 2005;37(9):3788-90.
- [117] **Cohen DL, Warburton KM, Warren G, Bloom RD, Townsend RR.** Pulse wave analysis to assess vascular compliance changes in stable renal transplant recipients. *Am J Hypertens* 2004;17(3):209-12.
- [118] **Westhoff TH, Straub-Hohenbleicher H, Basdorf M, et al.** Time-dependent effects of cadaveric renal transplantation on arterial compliance in patients with end-stage renal disease. *Transplantation* 2006;81(10):1410-4.
- [119] **Westhoff TH, Schmidt S, Glander P, et al.** The Impact of FTY720 (fingolimod) on vasodilatory function and arterial elasticity in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(8):2354-8.
- [120] **Omron Healthcare®.** *Manual HEM-9000AI for central blood pressure measurement.* Kyoto Japan 2001.
- [121] **HDI Hypertension Diagnostics® Inc.** *Clinical Application of the CVProfilor® The value of arterial elasticity assessment in clinical practice.* Minnesota USA 2002.
- [122] **Pressman GL, Newgard PM.** A transducer for the continuous external measurement of arterial blood pressure. *IEEE Transactions on Biomedical Electronics* 1963;10:73-81.
- [123] **Drzewiecki GM, Melbin J, Noordergraaf A.** Arterial tonometry: review and analysis. *J Biomech* 1983;16(2):141-52.
- [124] **AtCor Medical®.** *SphygmoCor Operator's Manual.* Sydney Australia 2006.

- [125] **Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, et al.** Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertension* 1998;16(12):2079-84.
- [126] **Ferro CJ, Savage T, Pinder SJ, Tomson CR.** Central aortic pressure augmentation in stable renal transplant recipients. *Kidney Int* 2002;62(1):166-71.
- [127] **Covic A, Mardare N, Gusbeth-Tatomir P, Buhaescu I, Goldsmith DJ.** Acute effect of CyA A(Neoral) on large artery hemodynamics in renal transplant patients. *Kidney Int* 2005;67(2):732-7.
- [128] **Skyrme-Jones RA, O'Brien RC, Berry KL, Meredith IT.** Vitamin E supplementation improves endothelial function in type I diabetes mellitus: A randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(1):94-102.
- [129] **London GM, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME.** Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001;38(3):434-8.
- [130] **O'Rourke MF, Kelly RP.** Wave reflection in the systemic circulation and its implications in ventricular function. *J Hypertens* 1993;11(4):327-37.
- [131] **Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP.** Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322(22):1561-6.
- [132] **Korsheed S, Eldehni MT, John SG, Fluck RJ, McIntyre CW.** Effects of arteriovenous fistula formation on arterial stiffness and cardiovascular performance and function. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(10):3296-302.
- [133] **Utescu MS, LeBoeuf A, Chbinou N, Desmeules S, Lebel M, Agharazii M.** The impact of arteriovenous fistulas on aortic stiffness in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(11):3441-6.
- [134] **Davies JI, Struthers AD.** Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. *J Hypertens* 2003;21(3):463-72.

- [135] **Bahous SA, Stephan A, Blacher J, Safar M.** Cardiovascular and renal outcome in recipients of kidney grafts from living donors: role of aortic stiffness. *Nephrol Dial Transplant* 2011;27(5):2095-100.
- [136] **Lanese DM, Conger JD.** Effects of endothelin receptor antagonist on cyclosporine-induced vasoconstrictors in isolated rat renal arterioles. *J Clin Invest* 1993;91(5):2144-9.
- [137] **De Nicola L, Thomson SC, Wead LM, Brown MR, Gabbai FB.** Arginine feeding modifies cyclosporine nephrotoxicity in rats. *J Clin Invest* 1993;92(4):1859-65.
- [138] **Ruggenti P, Perico N, Mosconi L, et al.** Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion. *Kidney Int* 1993;43(3):706-11.
- [139] **Wolf A, Trendelenburg CF, Diez-Fernandez C, et al.** Cyclosporine A-induced oxidative stress in rat hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280(3):1328-34.
- [140] **Scherrer U, Vissing SF, Morgan BJ, et al.** Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation. *N Engl J Med* 1990;323(11):693-9.
- [141] **Rademacher J, Meiners M, Bramlage C, et al.** Pronounced renal vasoconstriction and systemic hypertension in renal transplant patients treated with cyclosporin A versus FK 506. *Transpl Int* 1998;11(1):3-10.
- [142] **Morris ST, McMurray JJ, Rodger RS, Farmer R, Jardine AG.** Endothelial dysfunction in renal transplant recipients maintained on cyclosporine. *Kidney Int* 2000;57(3):1100-6.
- [143] **Rouyer O, Talha S, Di Marco P, et al.** Lack of endothelial dysfunction in patients under tacrolimus after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 2009;23(6):897-903.
- [144] **Kaur M, Lal C, Bhowmik D, Jaryal AK, Deepak KK, Agarwal SK.** Reduction in augmentation index after successful renal transplantation. *Clin Exp Nephrol* 2013;17(1):134-9.

- [145] **Kneifel M, Scholze A, Burkert A, et al.** Impaired renal allograft function is associated with increased arterial stiffness in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6(7):1624-30.
- [146] **Strózecki P, Adamowicz A, Kozłowski M, Włodarczyk Z, Manitius J.** Long graft cold ischemia time is associated with increased arterial stiffness in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2009;41(9):3580-4.
- [147] **Pérez Fontán M, Rodríguez-Carmona A, García Falcón T, Fernández Rivera C, Valdés F.** Early immunologic and nonimmunologic predictors of arterial hypertension after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1999;33(1):21-8.
- [148] **Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al.** Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357(27):2562-75.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Carolin Behrendt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Differentielle Effekte von Cyclosporin A und Tacrolimus auf die arterielle Funktion nach Nierentransplantation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Grafiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum: 19.09.2013

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Carolin Behrendt hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Seibert Felix, Behrendt Carolin, Schmidt Sven, van der Giet Markus, Zidek Walter, Westhoff Timm. Differential effects of cyclosporine and tacrolimus on arterial function. *Transplant International* 2011.

Beitrag im Einzelnen:

Patientenrekrutierung, eigenständige Durchführung der Gefäßelastizitätsmessungen, Mitwirkung an der statistischen Auswertung der Primärdaten, Literaturrecherche, Teilhabe an der Verfassung des Manuskriptes.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Seibert Felix, Behrendt Carolin, Schmidt Sven, van der Giet Markus, Zidek Walter, Westhoff Timm. Differential effects of cyclosporine and tacrolimus on arterial function. *Transpl Int* 2011;24(7):708-15.

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Timm Westhoff für die tatkräftige Unterstützung während der Datenerhebung und der Erstellung der Dissertation. Er hat viel Geduld bewiesen und häufig Licht ins Dunkle gebracht.

Desweiteren möchte ich mich bei dem Team der Transplantationsambulanz und der Station 10B am Campus Benjamin Franklin bedanken, die mir bei der Rekrutierung der Patienten behilflich waren und stets ein offenes Ohr für mich hatten.

Ein weiterer Dank richtet sich an alle Patienten, die sich die Zeit für die Datenerhebung nahmen und in der Zeitgestaltung sehr flexibel waren.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die sich bereit erklärten, die ersten Gefäßelastizitätsmessungen zum Erlernen der Messmethoden über sich ergehen zu lassen. Desweiteren waren sie auch in schweren Zeiten gute Ratgeber.

Zum Schluss möchte ich mich bei meinem Verlobten Janko bedanken, der während der Datenerhebung und bei der Fertigstellung der Dissertation häufig auf mich verzichten musste und mich trotzdem jederzeit motivierte und unterstützte.