

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Nephrologie  
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Arterielle Gefäßdiagnostik mittels  
nicht-invasiver Untersuchungsverfahren  
bei zwei Risikogruppen für Arteriosklerose  
im Kindes- und Jugendalter**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Lena Maren Claus

aus Bonn

Gutachter:       1. Professor Dr. med. U. Querfeld  
                      2. Professor Dr. med. P. Hoyer  
                      3. Professor Dr. C. Aufricht

Datum der Promotion: 16. Mai 2010

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Vorwort: Arteriosklerose im Kindes- und Jugendalter	8
<b>TEIL I NIERENTRANSLANTIERTE PATIENTEN</b>	<b>10</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>10</b>
1.1 Chronische Niereninsuffizienz im Kindes- und Jugendalter	10
1.2 Epidemiologie	10
1.3 Pathogenese und Einteilung	10
1.4 Klinik und Diagnose	12
1.5 Therapie und Prognose	13
<b>2 Patienten, Material und Methoden</b>	<b>15</b>
2.1 Nierentransplantierte Patienten	15
2.1.1 Definitionen klinischer Variablen	16
2.2 Kontrollpersonen	17
2.3 Untersuchungsmethoden (nicht-invasive vaskuläre Diagnostik)	17
2.3.1 cIMT Messung mit Ultraschall	17
2.3.2 SphygmoCor System	18
2.3.3 Blutdruckmessgerät	23
2.3.4 Validierung der Messungen	23
2.4 Labor	23
2.5 Statistikprogramm	24
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>25</b>
3.1 Patienten	25
3.2 Klinische Daten der Nierentransplantierten	26
3.3 Stratifizierung nach Stadien der Niereninsuffizienz	28
3.4 Spearman Korrelationen	29

3.5 GFR-Verlust und vaskuläre Messungen	33
3.6 Multivarianz Analyse	36
<b>4 Diskussion</b>	<b>38</b>
4.1 cIMT	38
4.2 Pulswellengeschwindigkeit und Aortaler Index	39
<b>TEIL II ADIPOSITAS-PATIENTEN</b>	<b>42</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>42</b>
1.1 Adipositas im Kindes- und Jugendalter	42
1.2 Epidemiologie	44
1.3 Ätiologie und Risikofaktoren	45
1.4 Pathogenese und gesundheitliche Konsequenzen	47
<b>2 Patienten, Material und Methoden</b>	<b>50</b>
2.1 Adipositas-Patienten	50
2.2 Kontrollpersonen	51
2.3 Untersuchungsmethoden und Labor	51
2.3.1 HOMA Index	51
2.4 Statistikprogramm	52
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>53</b>
3.1 Querschnittsstudie (Zeitpunkt 1)	53
3.2 Spearman Korrelationen (Gesamtzahl der Untersuchten)	58
3.3 Laborwerte und Korrelationen	60
3.4 Prospektive Studie	62
3.4.1 Vaskuläre Messungen	62
3.4.2 Laborwerte	69
3.4.3 Multivarianz Analyse	71
<b>4 Diskussion</b>	<b>72</b>
4.1. Querschnittsstudie	72
4.2 Prospektive Studie	73

Inhaltsverzeichnis	
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>76</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>77</b>
<b>ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>88</b>
<b>ERKLÄRUNG</b>	<b>91</b>
<b>DANKSAGUNG</b>	<b>92</b>
<b>LEBENS LAUF</b>	<b>93</b>
<b>PUBLIKATIONS LISTE</b>	<b>94</b>

## Abkürzungsverzeichnis

17-OHP-P	17-Alpha-OH-Progesteron
Abb.	Abbildung
AIx	Aortaler Index
β-HCG	Beta-Humanes Choriongonadotropin
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAD	Coronary Artery Disease
CaxP	Calcium-Phosphatprodukt
cIMT	Carotid Intima Media Thickness
CKD	Chronic Kidney Disease
CrP	C-reaktives Protein
CVD	Cardiovascular Disease
CyA	Cyclosporin A
d	Tag
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
diast.	diastolisch
ESRD	End-stage renal disease
Gew.	Gewicht
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma Glutamyl Transferase
GOT	=AST (Aspartat-Aminotransferase)
GPT	=ALT (Alanin-Aminotransferase)
HbA1c	Glykohämoglobin
HDL	High density Lipoprotein
HOMA	Homeostatis Model Assessment
IgF1	Insulin-like growth factor 1
IgF BP3	Insulin growth factor binding protein 3
iPTH	Parathormon, intakt
J	Jahr
kcal	Kilo Kalorien

I	Liter
LDL	Low density Lipoprotein
mg	Milligramm
n	Anzahl
n.	nach
NI	Niereninsuffizienz
NIDDM	Non-insulin.dependent Diabetes mellitus
NTX	Nierentransplantation
PP	Pulse Pressure (Pulsdruck)
PTH	Parathormon
PWV	Pulse Wave Velocity (Pulswellengeschwindigkeit)
Roc	Rocaltrol
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
S.	Seite
SD	Standard Deviation
SDS	Standard Deviation Score
SHBG	Sexualhormon-bindendes Hormon
s.o.	siehe oben
Std.-Abw.	Standard Abweichung
syst.	systolisch
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
Tab.	Tabelle
TAC	Tacrolimus
TG	Triglyceride
TSH	Thyreotropin
u. a.	unter anderem/n
z. T.	zum Teil

## Vorwort: Arteriosklerose im Kindes- und Jugendalter

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weltweit eine der häufigsten Todesursachen (World Health Report, 2004) und im Wesentlichen durch arteriosklerotische Gefäßveränderungen bedingt. Die Arteriosklerose beginnt bereits im Kindesalter und wird durch Risikofaktoren in ihrer Progredienz beeinflusst. Es gilt heute als erwiesen, dass bestimmte Hochrisikogruppen im Kindes- und Jugendalter durch eine besonders rasche Progredienz gefährdet sind. Die folgende Tabelle zeigt Risikogruppen für kardiovaskuläre Erkrankungen (Cardiovascular Disease, CVD) in dieser Altersgruppe nach dem Konsensus des American Heart Association Expert Panel.

**Tabelle 1: Cardiovascular disease in the Young**

(aus: Kavey RE et al.: American Heart Association Expert Panel, Circulation 114: 710-38 (2006))

	<b>Risk Category</b>	<b>Rationale</b>	<b>Disease Process/Condition</b>
<b>Tier I</b>	High risk	Manifest CAD <30 years of age: Clinical evidence	Homozygous familial hypercholesterolemia (FH) Diabetes mellitus, type 1 <b>Chronic kidney disease (CKD) /</b> <b>End-stage renal disease (ESRD)</b> Post orthostatic heart transplantation (OHT) Kawasaki disease with current coronary aneurysms
<b>Tier II</b>	Moderate risk	Accelerated atherosclerosis: Pathophysiological evidence	Heterozygous FH Kawasaki disease with regressed coronary aneurysms Diabetes mellitus, type 2 Chronic inflammatory disease
<b>Tier III</b>	At risk	High-risk setting for accelerated atherosclerosis: Epidemiological evidence	Post-cancer-treatment survivors Congenital heart disease Kawasaki disease without detected coronary involvement

Zu den erwähnten Hochrisikogruppen werden hierbei unter anderem Patienten mit ESRD (End-stage renal disease) gezählt, was Patienten mit Nierenersatztherapie (Dialyse, Transplantation) einschließt.

Patienten mit metabolischem Syndrom finden sich nicht in einer der drei Risikokategorien wieder, jedoch werden Diabetes mellitus Typ 2-Patienten in der zweiten Risikogruppe aufgeführt (Kavey et al., 2006). Es wird heute als sicher



betrachtet, dass adipöse Kinder und Jugendliche aufgrund der frühen Entwicklung eines metabolischen Syndroms ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die spätere Entwicklung einer Arteriosklerose aufweisen (Morrison et al, 2007).

Aus diesem Grund beschäftigen sich die in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen mit der Diagnostik arterieller Veränderungen bei zwei Patientengruppen mit einer nachweislich hohen Belastung durch kardiovaskuläre Risikofaktoren:

Teil I: Kinder und Jugendliche mit Zustand nach Nierentransplantation

Teil II: Adipöse Kinder und Jugendliche

### Ziele der Untersuchung

Im Rahmen dieser Studie sollte erforscht werden, inwiefern mit nicht-invasiven Untersuchungsmethoden (Ultraschall der Arteria carotis, Pulswellengeschwindigkeit und Aortaler Index) Veränderungen der arteriellen Struktur und Funktion bei

1. nierentransplantierten Kindern
2. Jugendlichen mit ausgeprägter Adipositas

erfasst werden können und ob sich signifikante Unterschiede zu den Werten der gesunden Kontrollpersonen ergeben. Zusätzlich wurde bei den nierentransplantierten Patienten nach einem Zusammenhang gesucht zwischen den vaskulären Untersuchungsergebnissen und den Medikamenten, die die Patienten während und z. T. auch schon lange vor dem Untersuchungszeitpunkt eingenommen hatten.

Bei den Adipositas-Patienten sollte nach einem Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Adipositas und patientenbezogenen Variablen sowie den einzelnen Laborparameter und den Untersuchungsergebnissen der Ultraschall- und Pulswellenmessungen geforscht werden.

Abschließend sollte diskutiert werden, ob man bereits bei Kindern und Jugendlichen, die Risikofaktoren in Bezug auf die arterielle Gefäßelastizität aufweisen, mit den verwendeten Untersuchungsgeräten eine beginnende Arteriosklerose feststellen und eine Aussage über deren Progression formulieren kann.

## **Teil I Nierentransplantierte Patienten**

### **1 Einleitung**

#### **1.1 Chronische Niereninsuffizienz im Kindes- und Jugendalter**

Eine chronische Niereninsuffizienz (CNI) ist die Folge einer irreversiblen Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktion beider Nieren. Die Inzidenz beträgt in Westeuropa 10/100.000 im Jahr und wird als eine Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) auf unter 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (Schärer et al., 1997) definiert. Die häufigsten Nierenerkrankungen, die zu einer CNI im Kindesalter führen, werden in einer europäischen Verbundstudie in folgenden Gruppen zusammengefasst: Obstruktive Uropathie, Nierenhypoplasie/-dysplasie oder Pyelonephritis (36%), Glomerulopathien (26%); Zystische Nierenerkrankungen (7,8%); andere hereditäre Nephropathien (9,5%), das hämolytisch-urämische Syndrom (4,5%); weitere und unbekannte Nierenerkrankungen 15,4% (Loirat et al., 1994).

#### **1.2 Epidemiologie**

Das Terminalstadium der CNI erreichen in Deutschland circa 150 Kinder/Jahr (Pistor et al., 1985; Broyer et al., 1993). Die relativ starke Zunahme der nephrologischen Patienten im Kleinkind- und Säuglingsalter in den letzten Jahren lässt sich vor allem mit der verbesserten perinatalen Diagnostik und den effizienteren Therapiemöglichkeiten erklären. Weiterhin kommt hier die Tatsache zur Geltung, dass gleichzeitig der Anteil der erworbenen Glomerulopathien zwischen 1987 und 1991 auf 26% aller pädiatrischen Patienten gesunken ist. Der Anteil der hereditären bzw. angeborenen Nierenerkrankungen hingegen ist in dieser Zeit auf über die Hälfte gestiegen (Loirat et al., 1994).

#### **1.3 Pathogenese und Einteilung**

Eine chronische Niereninsuffizienz führt im Allgemeinen über Jahre zu einem kontinuierlichen Verlust der GFR und zur terminalen Niereninsuffizienz. In den

verbleibenden gesunden Glomerula, die noch die Aufrechterhaltung der Nierenrestfunktion bewirken, kommt es zunächst zu einer Hyperperfusion mit intraglomerulärer Drucksteigerung und daraus folgender Hyperfiltration. Eine vorhandene arterielle Hypertonie verstärkt diese (Fogo u. Kon, 1999). Angiotensin II induziert eine vermehrte Produktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, die wiederum eine glomeruläre Hypertrophie und -plasie hervorrufen. Angiotensin II bewirkt ebenfalls, dass die Permeabilität der Glomerula ansteigt und deren Siebfunktion abnimmt. Hieraus resultiert eine Proteinurie, die als direktes Nephrotoxin zur progressiven Glomerulosklerose und Entwicklung von Schrumpfnieren führen kann. Die Folgen dieser Vorgänge sind ein Versagen der exkretorischen Nierenfunktion, Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt, eine Abnahme der inkretorischen Nierenfunktion mit verminderter Bildung von Erythropoetin, Renin, aktivem Vitamin D und Prostaglandinen. Außerdem kommt es zu toxischen Organschäden durch die retinierten harnpflichtigen Substanzen.

Die Nierenfunktionsleistung wird gemäß internationaler Qualitätskriterien der *National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI)* in folgende Stufen eingeteilt (die GFR-Werte gelten hierbei aufgrund der physiologischen Nierenreife erst für Kinder ab dem 2. Lebensjahr):

**Tabelle 2: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz**  
(nach: Hogg RJ et al., 2003)

Stadium	Clearance (ml/min)	Stadium der Nierenschädigung	Symptome
I	> 90	normale oder erhöhte GFR	keine
II	60-89	geringgradiger Funktionsverlust	uncharakteristische Symptome
III	30-59	mittelgradiger Funktionsverlust	verschiedene Symptome
IV	15-29	schwerer Funktionsverlust, Zustand noch ohne Dialyse beherrschbar	deutliche Zeichen von Niereninsuffizienz
V	<15	Nierenversagen, Zustand ohne Dialyse nicht mehr beherrschbar	klinische Zeichen der Harnvergiftung

## 1.4 Klinik und Diagnose

Die klinischen Symptome der kindlichen CNI können sehr unterschiedlich sein. Renale Symptome, wie z.B. Harnwegsinfekte, Proteinurie oder Hämaturie fehlen oft zu Beginn. Malnutrition tritt vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern auf. Eine zu geringe Kalorienzufuhr und eine zu hohe Zufuhr von Natrium, Eiweiß, Kalium und Phosphor beobachtet man auch bei älteren Kindern (Wingen et al., 1997; Wassner u. Baum, 1999). Im Verlauf einer CNI fällt ein gestörtes Wachstum und darauf folgend eine verzögerte Pubertätsentwicklung auf (Schärer, 1989; Schaefer u. Mehls, 1999). Auch im Frühstadium kann das Körperwachstum schon gestört sein (Tönshoff u. Mehls, 1999), bei kongenitalen Nephropathien bereits unter der Geburt (Karlsberg et al., 1996). Häufig finden sich unspezifische Änderungen der Schilddrüsenhormone bis hin zu einer Hypothyreose. Die Nebennierenrindenhormone können ebenfalls pathologisch ausfallen (Schärer et al., 1989). Osteopathische Symptome äußern sich in Skelettdeformitäten, Knochenschmerzen und in Einzelfällen sind Epiphysenlösungen beschrieben (Mehls u. Ritz, 1987). Ausgelöst wird die urämische Osteopathie durch eine Störung im Vitamin D-Stoffwechsel und einen sekundären Hyperparathyreoidismus. Als weitere häufige Komplikation wird die renale Anämie verzeichnet. Ursache für einen verminderten Hämoglobin-Wert sind Erythropoietin-Mangel und eine verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten. Neurologische Störungen werden vor allem bei Kleinkindern und Säuglingen beobachtet; sie entstehen durch toxische, metabolische oder infektiöse Ursachen. Zuletzt sollen hier die kardiovaskulären Störungen genannt werden, die in der vorliegenden Doktorarbeit untersucht und besprochen werden.

Diagnostisch geben vor allem Harnstoff und Kreatinin Aufschluss über den Schweregrad der Niereninsuffizienz und erlauben eine Verlaufsbeurteilung. Eine verminderte Kreatininclearance, Elektrolytstörungen, metabolische Azidose, Hypokalzämie und normochrome renale Anämie stellen weitere Anhaltspunkte in der Diagnostik dar. Sonographische Untersuchungen geben Aufschluss über vermutete Ursachen der Niereninsuffizienz, wie z.B. geschrumpfte Nieren bei Pyelonephritis, Zystennieren oder eine Nierenbeckenstauung bei obstruktiven Störungen der ableitenden Harnwege. In diesem Zusammenhang erweisen sich Familienuntersuchungen häufig als diagnostisch sinnvoll.

50% der Todesfälle bei CNl im Erwachsenenalter gehen auf kardiovaskuläre Veränderungen zurück. Diese Tatsache unterstreicht die Wichtigkeit einer frühzeitigen Diagnose und Therapie. Während Herzinsuffizienz, Kardiomegalie und Perikarditis relativ selten sind, treten andere Veränderungen auf, die auf einer Druck- und Volumenbelastung des Herzens beruhen (Schärer et al., 1999; Goodman et al., 2000). Etwa 50% der Kinder mit terminaler CNl leiden unter einer echokardiographisch erkennbaren Hypertrophie des linken Ventrikels, bei Erwachsenen der wichtigste Prädiktor der Herzinsuffizienz und Mortalität (Schärer et al., 1999). Häufig ist auch eine arterielle Hypertonie. Da die Progredienz der CNl durch einen dauerhaft erhöhten systolischen Blutdruck deutlich beschleunigt wird (Wingen et al., 1997), müssen Kinder mit CNl häufig antihypertensiv behandelt werden (Loirat et al., 1994). Besteht die Hypertonie trotz medikamentöser Behandlung über einen längeren Zeitraum, kommt es zu einer Gefäßwandschädigung mit Elastizitätsverlust. Zusätzlich zu Hypertonie wirken sich Hyperlipidämie, Hyperkaliämie und Hyperparathyreoidismus nachteilig auf die Gefäßstrukturen aus. Bereits im frühen Erwachsenenalter können häufig Verkalkungen der Koronararterien per Computertomographie nachgewiesen werden (Goodman et al., 2000), wobei ein Zusammenhang mit erhöhten Serumphosphatspiegeln, erhöhten Parathormon - Werten (PTH) und der medikamentösen Therapie (vor allem mit calciumhaltigen Phosphatbindern und „aktiven“ Vitamin D-Präparaten) besteht (Briese et al., 2006).

### **1.5 Therapie und Prognose**

Grundsätzlich stehen drei verschiedene Therapieansätze zur Verfügung: Die konservative Therapie, die Nierenersatzbehandlung (Hämodialyse, Peritonealdialyse, Hämofiltration und Hämodiafiltration) und die Nierentransplantation (siehe auch Tabelle 2). Am wichtigsten ist es, eine Verhinderung der Progression einzuleiten; unter anderem durch eine frühzeitige Betreuung junger Patienten in einem pädiatrischen Dialyse- und Transplantationszentrum (Broyer et al., 1993). So schnell wie möglich sollte in jedem Fall einer kindlichen terminalen CNl eine frühzeitige Nierentransplantation geplant werden (Offner et al., 1992; Ruder, 1996; Tejani u. Harmon, 1999), da hierbei die zahlreichen Nebenwirkungen einer Dialysebehandlung entfallen. Nach einer erfolgreichen Transplantation ist oft keine diätetische Einschränkung mehr notwendig, der Lebensrhythmus normalisiert sich und neben

einer Verbesserung der Lebensqualität des Patienten ist auch eine längere Überlebenszeit im Vergleich zur Dialysetherapie zu beobachten (Tejani u. Harmon, 1999). Die Dialysepflichtigkeit besteht ab einer GFR von unter 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Es ist jedoch in Einzelfällen auch möglich, vor Erreichen dieser Grenze eine sogenannte „präemptive Transplantation“ durchzuführen. Kontraindikationen einer Nierentransplantation sind Infektionskrankheiten wie z.B. HIV, nur palliativ behandelbare maligne Erkrankungen und schwerwiegende Erkrankungen, die einen Transplantationserfolg stark in Frage stellen. Nach durchgeführter OP wird mit der lebenslangen immunsuppressiven Therapie, zumeist bestehend aus Glukokortikoiden, Calcineurin-Antagonisten und Mycophenolatmofetil, begonnen. Die Prognose für nierentransplantierte Kinder ist laut der *North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS)* folgendermaßen: Einjahres-Patientenüberlebensrate: 96%, Fünfjahres-Überlebensrate: 91% (Elshihabi et al., 2000; McDonald et al., 2000). Lebendspenden führen zu einer besseren Prognose als Verstorbenspenden (Dreijahresüberlebensrate 96% gegenüber 91% bei Kleinkindern unter sechs Jahren). Die Transplantatüberlebensraten haben sich in den letzten Jahren stetig verlängert. Die Einjahres-Transplantatüberlebensrate liegt für Lebendspenden bei 93%, für Verstorbenspenden bei 83% (*NAPRTCS*). Wird das Transplantat abgestoßen, liegt die Überlebensrate für ein zweites Transplantat in der Regel deutlich unter der des ersten, vor allem, wenn das erste Transplantat nach weniger als einem Jahr abgestoßen wurde (Rigden et al., 1999).

## 2 Patienten, Material und Methoden

### 2.1 Nierentransplantierte Patienten

In diese Studie wurden insgesamt 36 nierentransplantierte Patienten aufgenommen, die sich zu den vaskulären Messungen bereit erklärten und die im Untersuchungszeitraum von Dezember 2005 bis Juni 2006 ein durchschnittliches Alter von  $14,3 \pm 3,36$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) aufwiesen. Die Nierentransplantation lag bei allen Patienten mindestens sechs Monate zurück.

Die der terminalen Niereninsuffizienz zugrunde liegenden Krankheiten werden im Folgenden aufgelistet.

#### 1. Angeborene Nierenerkrankungen: (n = 22)

- Alport-Syndrom
- autosomal rezessive polyzystische Nierendegeneration
- hypoplastische Nieren beidseits
- kongenitale Nierenzysten
- einseitige Nierenagenesie bzw. – dysplasie
- Senior-Løken Syndrom mit Nephronophthise
- sekundäres Fanconi-Syndrom
- infantile Zystinose
- Urethralklappen mit Hydronephrose
- Branchio-oto-renales Syndrom mit Megaureteren

#### 2. Glomerulopathien (n = 3)

- Rapid progressive Glomerulonephritiden
- Diffuse mesangiale Sklerose
- Fokal segmentale Glomerulosklerose

#### 3. Sonstige Erkrankungen (n = 11)

- Refluxuropathien
- rezidivierende Urolithiasis
- (atypische) hämolytisch-urämische Syndrome

- maligne Nephrosklerose
- infantiles nephrotisches Syndrom mit homogener Podocin-Genmutation
- fetofetales Transfusionssyndrom mit Multiorganversagen
- Z.n. Nierenversagen bei perinataler Asphyxie

Bei einem überwiegenden Teil der Kinder bestanden im Untersuchungszeitraum Niereninsuffizienz-induzierte Beschwerden wie z. B. renaler Hypertonus, sekundärer Hyperparathyreoidismus, Anämie, Kleinwuchs und renale Osteopathie. In der Anamnese waren in mehreren Fällen Nierentransplantatschäden bzw. -abstoßungsreaktionen aufgetreten. Zusätzlich litt ein Teil der Patienten unter extrarenalen Manifestationen verschiedener Syndrome und Spätfolgen der frühen Organschädigung.

### 2.1.1 Definitionen klinischer Variablen

Im Folgenden werden klinische Variablen, die in dieser Arbeit Verwendung fanden, näher erläutert.

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, errechnet über Schwartz-Formel

(nach Schwartz et al., 1987):

k ist hierbei eine Konstante, die alters- und geschlechtsabhängig variiert

$$k \times \frac{\text{Länge[cm]}}{\text{Serum – Kreatinin[mg/dl]}}$$

GFR-Verlust: Differenz zwischen GFR-Höchstwert und -Tiefstwert

GFR-Verlust/Jahr: GFR-Verlust aufgetragen gegen die Zeit in Jahren zwischen GFR-Höchstwert und -Tiefstwert nach Transplantation

Dialysedauer: Dialysedauer in Jahren, gerechnet ab dem Zeitpunkt der ersten Dialyse bis zum Zeitpunkt der Transplantation.

Transplantatdauer: Zeit in Jahren, vom Zeitpunkt der Transplantation bis zum Zeitpunkt der Untersuchung

Kumulative Dosis: Medikamentendosis insgesamt, unabhängig von der Dauer der Einnahme pro Patient, angegeben in mg

Medikationszeit (z.B. Sirolimus-Zeit): Zeit in Jahren, die ein bestimmtes Medikament von einem Patienten eingenommen wurde



Medikation/Therapiezeit: angegeben in mg/Jahre; Dosis in mg des Medikamentes aufgetragen gegen die Dauer der Einnahme in Jahren

### **2.1.2 Berechnung der Medikation**

Kumulative Dosis und Medikationszeit wurden durch retrospektive Auswertung aller verfügbaren Aufzeichnungen über die medikamentöse Therapie des jeweiligen Patienten ermittelt.

## **2.2 Kontrollpersonen**

Um Vergleichswerte für die nierentransplantierten Patienten zu erhalten, wurden aus einem Kollektiv von insgesamt 58 gesunden Kontrollpersonen 49 in die Studie eingeschlossen, bei denen chronische und entzündliche Krankheiten ausgeschlossen werden konnten. Die Patienten wurden aufgeklärt und in diesem Rahmen über den Forschungszweck informiert. Da die meisten Patienten minderjährig waren, wurden die Eltern zusätzlich bzw. stellvertretend für ihre Kinder um eine Einwilligung gebeten.

## **2.3 Untersuchungsmethoden (nicht-invasive vaskuläre Diagnostik)**

### **2.3.1 cIMT Messung mit Ultraschall**

Bei den Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, wurde eine cIMT (Carotid Intima Media Thickness) Messung an beiden Carotiden durchgeführt, um Veränderungen der arteriellen Morphologie zu untersuchen. Hierbei wurde der Patient zunächst in eine liegende Position gebracht, in der er den Hals in die jeweils dem Untersucher abgewandte Richtung neigen sollte. In einem Abstand von 1 cm zum Bulbus carotis wurden daraufhin auf jeder Seite zwei Einzelmessungen vorgenommen. Bei jedem Untersuchten wurden für diese Studie viermal die cIMT (mm) der rechten und linken A. carotis ermittelt, sodass nach Untersuchungsabschluss aus acht verschiedenen Daten ein Mittelwert berechnet werden konnte. Bei dem Untersuchungsgerät handelte es sich um den Hitachi Ultrasound Scanner EUB 525.

### **2.3.2 SphygmoCor System**

Das SphygmoCor System, erstmals 1999 eingesetzt, ist ein Gerät, das die Messung wichtiger kardiovaskulärer Daten nicht-invasiv ermöglicht. Einige davon werden im Folgenden näher erläutert. Es gibt zwei verschiedene Messmöglichkeiten: Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit und des Aortalen Index. Bei dieser Studie wurde mit der SphygmoCor 2000 Software Version 7.0 (AtCor Medical) gearbeitet.

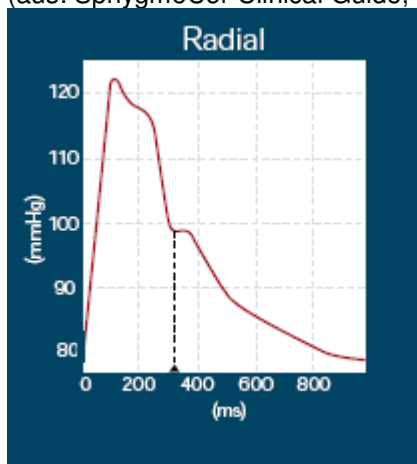
#### **SphygmoCor Pulse Wave Analysis System**

Mit diesem Gerät und der zugehörigen Software kann unter anderem die Messung des zentralen aortalen Blutdruckes und des aortalen Augmentationsindexes erfolgen. Hierzu wird der Proband in eine liegende Position gebracht, in der nach drei Minuten die Blutdruckmessung am Oberarm durchgeführt wird. Zusätzlich zu den diastolischen und systolischen Werten, die aus dieser Messung hervorgehen, werden Geburtsdatum, Geschlecht, Größe und Gewicht des Probanden in die Software eingegeben. Das weitere Vorgehen besteht nun darin, mit einem Applanationstonometer, der an das SphygmoCor Gerät angeschlossen ist, die gewünschte Arterie so zu palpieren, dass sie möglichst gut fixiert ist. Dieses Tonometer sieht wie ein Bleistift aus und trägt am Ende einen hochempfindlichen Dehnungsstreifen, der über der maximalen Arterienpulsation positioniert wird und dort die periphere Pulsdruckwelle misst. In der hier beschriebenen Studie wurde die Messung an der Arteria radialis und der Arteria carotis durchgeführt, um zwei Vergleichswerte zu erhalten. Nach ca. zehn Sekunden Messung kann die Software die Werte für den zentralen aortalen Blutdruck und die dazugehörige Druckwellenform mithilfe eines Algorithmus aus den Werten für die betreffende periphere Arterie berechnen; außerdem werden andere kardiovaskuläre Parameter, wie Augmentationsindex, Buckberg Index (Subendocardial Viability Ratio), Auswurfedauer, endsystolischer Druck, Pulsschlag und Pulsdruck generiert. Zur Überprüfung der Qualität der einzelnen Messungen stehen dem Untersucher mehrere Parameter zur Verfügung, die jeder Messung einen Quality Index zuordnen. In diese Berechnung fließen unter anderem Signalstärke, durchschnittliche Pulshöhe und Diastolic Variation mit ein. In Abbildung 1 sieht man die aufgezeichnete radiale Pulsdruckkurve, in Abbildungen 2 und 3 die Aortendruckkurve, die von der SphygmoCor Software berechnet wird. Als zusätzliche Informationen sind einige Parameter angegeben:

Pulsdruck (PP), Auswurfsdauer (ED = Ejection Duration),  $T_0$  als Zeichen für den Beginn der Wellenform,  $T_1$  für die Zeit bis zum ersten Scheitelpunkt,  $T_2$  für die Zeit bis zum zweiten Scheitelpunkt, systolischer (Sp) und diastolischer Druck (Dp), mittlerer Druck (MP), endsystolischer Druck (ESp), Druck zum Zeitpunkt  $T_1$  ( $P_1$ ), Druck zum Zeitpunkt  $T_2$  ( $P_2$ ), Tension Time Index (TTI) = Systolic Area/min, Diastolic Time Index (DPTI) = Diastolic Area/min und die Inzisur als Zeichen für den Aortenklappenschluss.

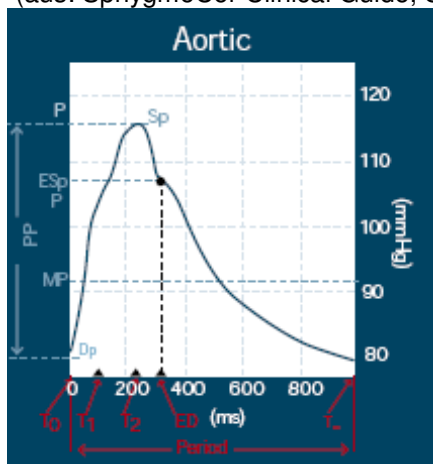
**Abbildung 1: Radiale Druckpulskurve**

(aus: SphygmoCor Clinical Guide, Sydney, 2001, Figure 2.3)



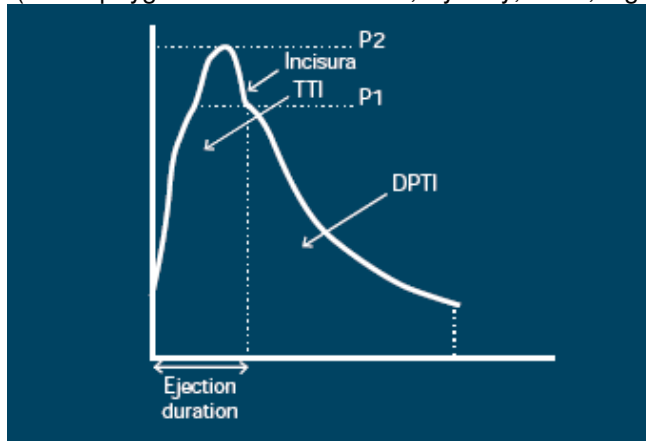
**Abbildung 2: Aortale Druckpulskurve**

(aus: SphygmoCor Clinical Guide, Sydney, 2001, Figure 2.3)



**Abbildung 3: Aortale Druckpulscurve**

(aus: SphygmoCor Clinical Guide, Sydney, 2001, Figure 2.4)



**SphygmoCor Pulse Wave Velocity System**

Mit dieser Zusatzoption wird dem Untersucher ermöglicht, die genaue Pulswellengeschwindigkeit zu messen. Hierbei wird der Proband zusätzlich zu den oben beschriebenen Maßnahmen während der Messung an ein EKG-Gerät angeschlossen, das Bestandteil des SphygmoCor Gerätes ist. Die Messung wird nun an zwei verschiedenen peripheren Arterien durchgeführt; in diesem Fall zuerst an der Arteria femoralis und dann anschließend im gleichen Untersuchungszyklus an der Arteria carotis. Die Software benötigt zur weiteren Berechnung unter anderem der Pulswellengeschwindigkeit zusätzlich zu diastolischen und systolischen Blutdruckwerten die Entfernung von Messpunkt 1 (A. femoralis) bzw. Messpunkt 2 (A. carotis) zur Articulatio sternoclavicularis in Millimetern. Der Untersucher erhält dann die Pulswellengeschwindigkeit in m/s.

PWV

Die Pulswellengeschwindigkeit ist die Geschwindigkeit, mit der die Druckwelle die Arterien eines Organismus durchläuft. Diese Geschwindigkeit ist höher als die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes. Gemessen wird der zeitliche Abstand der peripheren Pulswelle von der R-Zacke des EKGs. Aufgrund der unterschiedlichen Wandstruktur der Arterien variiert die Pulswellengeschwindigkeit. In der Aorta beträgt sie aufgrund der Elastizität dieses Blutgefäßes 4 bis 6 m/s. In der Peripherie, also z. B. den Extremitäten, steigt sie aufgrund der relativ kleineren Lumina bei gleichzeitiger Zunahme der Wanddicke auf Werte zwischen 8 und 12 m/s an. Durch Umbauvorgänge während des Alterns wird v. a. in elastischen Arterien wie der Aorta

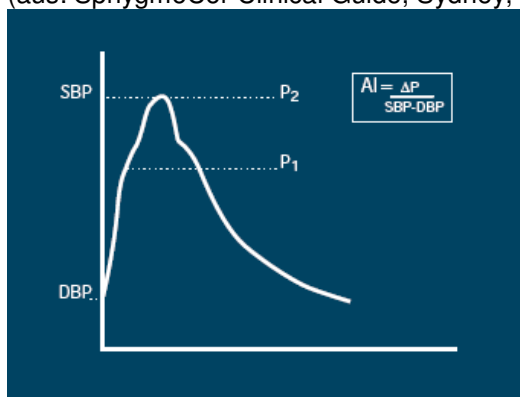
elastisches Bindegewebe durch kollagenes Bindegewebe ersetzt, ein Vorgang, der ebenfalls eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit zur Folge hat. Beim Krankheitsbild der Arteriosklerose ist die Pulswellengeschwindigkeit aufgrund des arteriellen Wandumbaus und dem damit einhergehenden Elastizitätsverlust ebenfalls erhöht. Bei Erwachsenen kann die Messung der Pulswellengeschwindigkeit aufgrund der mit pathologischen Werten einhergehenden Veränderungen im Gefäßsystem u. a. prospektive Aussagen über die Mortalität bei z. B. Diabetes mellitus oder terminaler Niereninsuffizienz liefern und zudem das allgemeine kardiovaskuläre Risiko einschätzen (Guérin AP et al., 2008).

### Aortaler Augmentationsindex und Augmentation

Der aortale Augmentationsindex (AIx) stellt das Verhältnis des späten Anteils des systolischen Druckes, der durch die reflektierte Druckwelle moduliert wird, zum Pulsdruck (PP) dar. Die Augmentation (AG) ist der Anteil des Aortendruckes in mmHg, der durch die reflektierten Druckwellen entsteht. Der Augmentationsindex kann über zwei verschiedene Berechnungen kalkuliert werden. Zum einen wird er als Prozentsatz des Quotienten AG/PP angegeben (als Anteil von 100% des Maximaldruckes). Zum anderen kann er über die Formel  $P_2/P_1$  berechnet werden, die die Größe der reflektierten Welle berücksichtigt. Ist der durch Reflexion entstandene Scheitelpunkt höher als der primäre Scheitelpunkt, so ist der AIx positiv, im umgekehrten Falle ist er negativ (siehe Abbildung 4).

#### **Abbildung 4: Aortaler Augmentationsindex**

(aus: SphygmoCor Clinical Guide, Sydney, 2001, Figure 2.7)

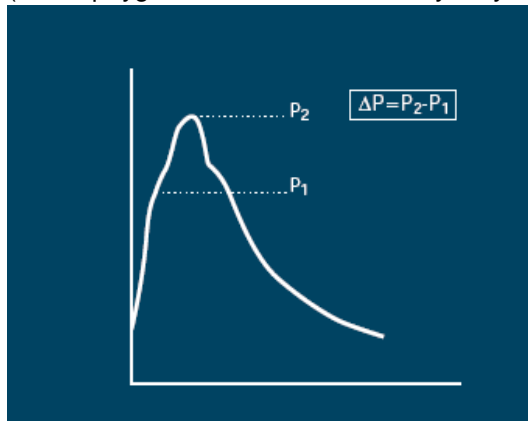


### Augmentationsdruck

Der Augmentationsdruck ist die Druckdifferenz zwischen dem ersten Scheitelpunkt der Welle ( $T_1$ ) und dem zweiten ( $T_2$ ). Er wird ebenfalls in mmHg angegeben und berechnet als  $P_2 - P_1$  (siehe Abbildung 5).

#### **Abbildung 5: Augmentationsdruck**

(aus: SphygmoCor Clinical Guide, Sydney, 2001, Figure 2.6)



### Zentraler Blutdruck

Der zentrale oder auch aortale Blutdruck wird von der transkutanen Aufzeichnung der peripheren Pulsdruckwelle abgeleitet. Die SphygmoCor Software liefert neben der aortalen Blutdruckwellenform ebenfalls die Werte für den mittleren aortalen Blutdruck (Mean Pressure = MP), der hier durch folgende Formel berechnet wird (wobei  $n$  = Anzahl der Druckpunkte,  $P_i$  = Druckpunkte,  $T_F$  = Ende der Wellenform in msec,  $i = T_0$  = Start der Wellenform in msec):

$$\sum_{i=T_0}^{T_F} \frac{P_i}{n}$$

### Pulsdruck

Der Pulsdruck stellt die Höhe des peripheren und aortalen Pulses in mmHg dar. Er wird errechnet, indem der minimale Druck ( $D_p$ ) vom maximalen Druck ( $S_p$ ) subtrahiert wird.

### **2.3.3 Blutdruckmessgerät**

Die Blutdruckwerte der Untersuchten wurden mit dem Critikon Dinamap Vital Daten Monitor 8100 erfasst. Die Manschettenbreite betrug bei jedem Patienten ca. 75% der Oberarmlänge (Schulter – Olecranon).

### **2.3.4 Validierung der Messungen**

Um die Zuverlässigkeit der Messungen zu ermitteln, wurde zu Beginn der Studie ein Vorversuch zur Ermittlung des Messfehlers mit freiwilligen Probanden durchgeführt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass bei der Beurteilung desselben Patienten durch zwei unabhängige Untersucher der Messfehler (Variationskoeffizient) mit ca. 5% höher als die beschriebenen Werte in der aktuellen Literatur war. In einigen Studien konnten Ergebnisse erzielt werden, die unter 1% lagen (Filipovsky J., 2000, Seibenhoeffer et al., 1999, Wilkinson et al., 1998). Um Verfälschung der Werte zu vermeiden, wurden im weiteren Verlauf unsere Untersuchungen von nur einer Person durchgeführt.

Die Software des SphygmoCor-Gerätes bietet ein weiteres Instrument zur Gewährleistung der Reproduzierbarkeit, indem es zunächst mehrere Pulscurven aufzeichnet, die Auswertung der Messung jedoch erst dann startet, wenn die Herzaktionen bzw. aufgezeichneten Pulswellen reproduzierbar (d.h. stabil mit nur geringen Abweichungen) sind. Wegen der relativ guten Reproduzierbarkeit wird deshalb derzeit von vielen Autoren die Messung der Pulswellengeschwindigkeit mit dem SphygmoCor-Gerät durchgeführt (Laurent et al., 2006, Holland et al., 2008).

## **2.4 Labor**

Folgende Blutwerte wurden bei den nierentransplantierten Patienten im venösen Blut zum Zeitpunkt der vaskulären Messungen untersucht und in die Auswertungen aufgenommen:

**Tabelle 3: Laborparameter der Nierenpatienten**

<b>Natrium</b>	mmol/l	<b>Phosphat</b>	mmol/l	<b>HDL-Cholesterin</b>	mg/dl
<b>Kalium</b>	mmol/l	<b>CrP</b>	mg/dl	<b>LDL-Cholesterin</b>	mg/dl
<b>Chlorid</b>	mmol/l	<b>Kreatinin</b>	mg/dl	<b>Triglyzeride</b>	mg/dl
<b>Calcium</b>	mmol/l	<b>Harnstoff</b>	mg/dl	<b>Hämatokrit</b>	l/l
<b>PTH</b>	ng/l	<b>Cholesterin</b>	mg/dl	<b>Hämoglobin</b>	mg/dl

## 2.5 Statistikprogramm

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde sowohl bei den Nieren- als auch den Adipositas Patienten das Statistikprogramm SPSS 17.0 für Windows verwendet. Ergebnisse wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) und Median und Range angegeben. Aufgrund der kleinen Studiengröße und der nicht normal verteilten Werte wurden Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen mit Hilfe des nichtparametrischen Mann Whitney U-Tests analysiert. Univariate Korrelationen nach Spearman lieferten die Korrelationskoeffizienten (r-Werte). Hierbei wurde eine Korrelation als statistisch signifikant angesehen, wenn  $p < 0,005$  war. Um Unterschiede innerhalb eines Patientenkollektivs auf ihre Signifikanz überprüfen zu können, wurde der T-Test für gepaarte Stichproben (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test) verwendet. Multivarianzanalysen (Multiple Linear Regression Analysis, Inclusion Model und Stepwise Regression) wurden erstellt, um den Einfluss der einzelnen gemessenen Variablen auf die Zielvariablen, d.h. die vaskulären Messungen (AIx, PWV, cIMT), betrachten zu können.

Des Weiteren wurden Boxplots und Streudiagramme zur Veranschaulichung der Ergebnisse erstellt.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patienten

Die Anzahl der Nierenpatienten betrug nach Abschluss der Studien 36, die der gesunden Kontrollpersonen 49. Das Durchschnittsalter der Nierenpatienten belief sich auf  $14,0 \pm 3,4$  Jahre, das der Kontrollgruppe auf  $13,3 \pm 3,3$ . Zwischen diesen Daten besteht kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 4). Es wurde eine deskriptive Statistik erstellt, um die einzelnen Untersuchungswerte zu vergleichen. Das Augenmerk lag hierbei auf folgenden Werten: cIMT mean, Pulswellengeschwindigkeit (PWV), Aortaler Index (Alx), BMI, Gewicht, systolischer BD, diastolischer BD und Pulsdruck (PP). Mit Ausnahme der cIMT-Messung (15 Messungen bei Nierenpatienten) wurde jede Untersuchung bei jedem Patienten durchgeführt. Tabelle 4 stellt die einzelnen Parameter vergleichend zwischen der Patientengruppe (NTX) und den Kontrollen (KONTRL) dar.

**Tabelle 4: Untersuchungsergebnisse der Nierentransplantierten Patienten (NTX) und der Kontrollgruppe (KONTRL)**

	NTX n = 36		KONTRL n = 49	
	Mittelwert ± SD	Median (Range)	Mittelwert ± SD	Median (Range)
<b>Geschlecht (m/w)</b>	21/15	21/15	22/27	22/27
<b>Alter (J)</b>	14 ± 3,4	15,0 (6-18)	13,3 ± 3,3	14,0 (8-19)
<b>cIMT mean (mm)</b>	0,528 ± 0,056	0,518 (0,46-0,66)	0,491 ± 0,032	0,495 (0,41-0,56)
<b>Gewicht (kg)</b>	47,43 ± 14,2	48,25 (21-82)	50,78 ± 15,3	52 (26-85)
<b>Länge (cm)</b>	151,53 ± 17,86	150,9 (114-180)	154,8 ± 4	154,7 (117-186)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	20,2 ± 3,4	19,73 (14,6-28,6)	19,9 ± 3,42	19,47 (14,6-28,1)
<b>PWV (m/s)</b>	5,43 ± 0,9	5,40 (3,6-8,3)	4,68 ± 0,7	4,7 (3,7-6,5)
<b>Alx (%)</b>	-14,3 ± 15,2	-14,5 (-49-13)	-26,31 ± 13,35	-26 (-65-2)
<b>RR syst (mmHg)</b>	122 ± 10,5	121,0 (100-142)	116,45 ± 11,2	115 (94-138)
<b>RR diast (mmHg)</b>	67,1 ± 9,1	67,5 (42-89)	61,0 ± 9,0	61 (46-95)
<b>PP (mmHg)</b>	54,9 ± 11,93	57,0 (34-78)	55,4 ± 10,46	55 (33-80)

### Mann Whitney U Test

Um aufzuklären, ob die einzelnen Untersuchungsergebnisse einen signifikanten Unterschied zu denen der jeweils anderen Gruppe aufweisen, wurde ein Mann Whitney U Test durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass die Ergebnisse bezüglich cIMT, PWV, Alx, RR syst. und diast. bei den Nierenpatienten signifikant schlechter ausfielen als bei den Kontrollen (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Statistischer Vergleich der Unterschiede in den Ergebnissen bei Patienten (NTX) und Kontrollpersonen (KONTR)**

	NTX	KONTRL	p-Wert
cIMT mean (mm)	0,528 ± 0,056*	0,491 ± 0,032	0,027
PWV (m/s)	5,43 ± 0,9**	4,68 ± 0,7	0,000
Alx (%)	-14,3 ± 15,2**	-26,31 ± 13,35	0,000
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20,2 ± 3,4	19,9 ± 3,42	0,625
Gewicht (kg)	47,43 14,2	50,78 15,3	0,383
RR syst (mmHg)	122 ± 10,5*	116,45 ± 11,2	0,018
RR diast (mmHg)	67,1 ± 9,1**	61,0 ± 9,0	0,001
PP (mmHg)	54,9 ± 11,93	55,4 ± 10,46	0,975

\* signifikanter Unterschied auf dem 0,05 Niveau

\*\* signifikanter Unterschied auf dem 0,01 Niveau

## 3.2 Klinische Daten der Nierentransplantierten

Die Tabellen 6 und 7 zeigen die Laborwerte und Medikation der transplantierten Patienten, insbesondere die kumulativen Dosen der Immunsuppressiva (Cyclosporin A, Sirolimus und Tacrolimus) und der Vitamin-D-Derivate (EinsAlpha, Rocaltrol), die Zeitdauer der Medikamenteneinnahme und die Medikamentendosis bezogen auf die Therapiezeit.

Des Weiteren wurden Dialysezeit und Transplantatzeit sowie die Zeitdauer in Monaten seit Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) deskriptiv festgehalten. Die Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

Tabelle 6: Laborwerte der nierentransplantierten Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung

	Patienten
Kreatinin [mg/dl]	1,35 ± 0,69
GFR	75,15 ± 31,7
Loss of GFR per year	12,29 ± 28,94
Harnstoff [mg/dl]	58,64 ± 28,2
Calcium [mmol/l]	2,32 ± 0,14
Phosphat [mmol/l]	1,48 ± 0,28
CaxP [mmol/l]	3,41 ± 0,59
Cholesterin [mg/dl]	203 ± 49,2
Triglyceride [mg/dl]	159 ± 107
HDL-Cholesterin [mg/dl]	60,7 ± 18,6
LDL-Cholesterin [mg/dl]	133,5 ± 30
PTH [ng/l]	140,7 ± 111
ESRD (Jahre)	5,5 ± 3,19
Dialyse Zeit (Jahre)	1,23 ± 1,15
Transplantat Zeit (Jahre)	4,29 ± 3,28

Tabelle 7: Medikation (Dauer, Kumulative Dosis und Dosis pro Jahr)

	Patienten
Kumulative Dosis CyA (g)	191,41 ± 186,6
CyA-Zeit (Jahre)	3,03 ± 3,2
CyA pro Therapiedauer (g/Jahre)	84,17 ± 36,1
Kumulative Dosis TAC (g)	7,28 ± 6,2
TAC-Zeit (Jahre)	4,89 ± 3,3
TAC pro Therapiedauer (g/Jahre)	1,52 ± 0,7
Kumulative Dosis Sirolimus (g)	2,17 ± 1,4
Sirolimus-Zeit (Jahre)	1,63 ± 0,8
Sirol. pro Therapiedauer (g/Jahre)	1,31 ± 0,3
Kumulative Dosis Rocaltrol (mg)	0,528 ± 0,4
Rocaltrol-Zeit (Jahre)	1,88 ± 1,5
Roc pro Therapiedauer (mg/Jahre)	0,27 ± 0,1
Kumulative Dosis 1-Alpha (mg)	0,108 ± 0,0
1-Alpha-Zeit (Jahre)	1,08 ± 0,3
1-Alpha pro Therapiedauer (mg/J)	0,01 ± 0,0

### 3.3 Stratifizierung nach Stadien der Niereninsuffizienz

Um festzustellen, ob sich die Ergebnisse der nicht-invasiven vaskulären Diagnostik innerhalb des Patientenkollektivs voneinander unterscheiden, wurden fünf Gruppen gebildet, die sich nach der Einteilung der Chronischen Niereninsuffizienz richten (siehe Tabelle 2, S. 11). Hierfür wurde die GFR mithilfe der Schwartz-Formel (siehe Teil I - Kapitel 2.1.1) errechnet, sodass die Patienten den einzelnen Gruppen anhand dieses Nierenfunktionsparameters zugeordnet werden konnten. Eine ausreichend hohe Fallzahl von Patienten wurde nur für die Stadien 1-3 der chronischen Niereninsuffizienz erreicht. Daher sollen nur diese bei der Auswertung berücksichtigt werden. In der ersten Gruppe, die von einer GFR  $\geq 90$  gekennzeichnet ist, lag die durchschnittliche GFR bei 113, in der zweiten (GFR: 89 – 60) bei 74 und in der dritten (GFR: 59 – 30) bei 44. Die cIMT mean war in den ersten beiden Gruppen identisch mit einem Wert von 0,56 mm, in der dritten Gruppe lag sie wider Erwarten niedriger mit 0,50 mm. Die Ergebnisse für Alx und PWV lieferten keine signifikant unterschiedlichen Werte. Die Pulswellengeschwindigkeit bewegte sich zwischen 5,5 m/s in der zweiten und 5,2 m/s in der ersten Gruppe, der Aortale Index erreichte seinen höchsten Wert in der ersten Gruppe mit -13,8% und den niedrigsten in der dritten mit -15,6%. Das Alter der Patienten betrug in der ersten Gruppe 12,8, in der zweiten 13,6 und in der dritten schließlich 16,1 Jahre. Tabelle 8 fasst diese Ergebnisse zusammen. Sie sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt.

**Tabelle 8: Stratifizierung nach Stadien der chronischen Niereninsuffizienz**

Stadium ESRD	Anzahl	Alter	GFR	cIMT mean	Alx	PWV
1 ( $\geq 90$ )	10	12,2	113	0,56 $\pm$ 0,06	-13,8 $\pm$ 16,6	5,2 $\pm$ 0,5
2 (89-60)	15	13,6	74	0,56 $\pm$ 0,07	-14,9 $\pm$ 16,5	5,5 $\pm$ 0,8
3 (59 -30)	10	16,1	44	0,50 $\pm$ 0,02	-15,6 $\pm$ 12,8	5,4 $\pm$ 1,2
4 (29-15)	1	18	26	-	4	7,2
5 (<15)	0	-	-	-	-	-

\*nach Schwartz

### 3.4 Spearman Korrelationen

Um zu ermitteln, ob die Messungen der Gefäßstruktur (cIMT) bzw. der -funktion (PWV, Alx) mit den erhobenen klinischen Daten eine signifikante Assoziation aufweisen, wurden lineare Korrelationsanalysen durchgeführt (Spearman Rank Correlation Coefficient). Tabelle 9 - 11 zeigen Korrelationen für cIMT mean, die Pulswellengeschwindigkeit und den Aortalen Index.

Tabelle 9: Spearman Korrelationen cIMT mean

cIMT mean	r-Wert	p-Wert
BMI (m <sup>2</sup> /kg)	0.178	0.527
RR syst. (mmHg)	0,237	0,396
RR diast. (mmHg)	-0,436	0,104
PP (mmHg)	0,505	0,055
Alx (%)	0.531	0.042*
PWV (m/s)	-0.247	0.438
Kreatinin (mg/dl)	-0,491	0,063
GFR	0,513	0,051
GFR-Verlust	-0,578	0,024*
GFR-Verlust/Jahr	-0,263	0,364
Harnstoff (mg/dl)	-0,429	0,110
Calcium (mmol/l)	0,325	0,238
Phosphat (mmol/l)	0,296	0,283
CaxP (mmol/l)	0,454	0,089
Cholesterin (mg/dl)	-0,187	0,051
TG (mg/dl)	-0,267	0,336
HDL-Cholesterin (mg/dl)	0,443	0,272
LDL-Cholesterin (mg/dl)	0,060	0,888
PTH (ng/l)	-0,499	0,069
ESRD (Jahre)	0,310	0,260
Dialysedauer (Jahre)	0,461	0,084
Transplantatdauer (Jahre)	0,204	0,465
Kumulative Dosis CyA (g)	-0,539	0,168
CyA-Zeit (Jahre)	-0,458	0,254
CyA/Therapiezeit (g/Jahre)	0,145	0,733
Kum.Dosis TAC (g)	0,429	0,397
TAC-Zeit (Jahre)	0,314	0,544
TAC/Therapiezeit (g/Jahre)	0,435	0,389
Kum.Dosis Sirolimus (g)	0.812	0.050*

<b>Sirolimus-Zeit (Jahre)</b>	0.870	0.024*
<b>Sirolimus/Therapiezeit (g/Jahre)</b>	0,279	0,592
<b>Kum. Dosis Rocaltrol (mg)</b>	0,000	1
<b>Rocaltrol-Zeit (Jahre)</b>	0,000	1
<b>Roc/Therapiezeit (mg/Jahre)</b>	-0,800	0,200
<b>Kum.Dosis 1-Alpha (mg)</b>	#	#
<b>EinsAlpha-Zeit (Jahre)</b>	#	#
<b>EinsAlpha/Therapiezeit (mg/Jahre)</b>	#	#

\* signifikant auf dem 0,05 Niveau

\*\* signifikant auf dem 0,01 Niveau

# aufgrund zu geringer Fallzahl keine Werte vorhanden

Tabelle 10: Spearman Korrelationen PWV

<b>PWV</b>	<b>r-Wert</b>	<b>p-Wert</b>
<b>BMI (m<sup>2</sup>/kg)</b>	0.079	0.661
<b>RR syst. (mmHg)</b>	0.406	0.019*
<b>RR diast. (mmHg)</b>	0,305	0,084
<b>PP (mmHg)</b>	0,143	0,426
<b>Alx (%)</b>	0.112	0.438
<b>cIMT (mm)</b>	-0.247	0.438
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	-0,046	0,801
<b>GFR</b>	0,073	0,688
<b>GFR-Verlust</b>	-0,072	0,691
<b>GFR-Verlust/Jahr</b>	-0,070	0,728
<b>Harnstoff (mg/dl)</b>	0,024	0,893
<b>Calcium (mmol/l)</b>	-0,085	0,636
<b>Phosphat (mmol/l)</b>	0,122	0,498
<b>CaxP (mmol/l)</b>	0,121	0,504
<b>Cholesterin (mg/dl)</b>	-0,223	0,220
<b>TG (mg/dl)</b>	-0,086	0,640
<b>HDL-Cholesterin (mg/dl)</b>	0,041	0,905
<b>LDL-Cholesterin (mg/dl)</b>	0,109	0,749
<b>PTH (ng/l)</b>	-0,047	0,796
<b>ESRD (Jahre)</b>	-0,056	0,759
<b>Dialysedauer (Jahre)</b>	-0,297	0,094
<b>Transplantatdauer (Jahre)</b>	0,075	0,677
<b>Kumulative Dosis CyA (g)</b>	0,315	0,154
<b>CyA-Zeit (Jahre)</b>	0,132	0,559
<b>CyA/Therapiezeit (g/Jahre)</b>	0,228	0,308
<b>Kum.Dosis TAC (g)</b>	-0,459	0,134
<b>TAC-Zeit (Jahre)</b>	-0,070	0,828

<b>TAC/Therapiezeit (g/Jahre)</b>	-0,246	0,441
<b>Kum.Dosis Sirolimus (g)</b>	0,259	0,500
<b>Sirolimus-Zeit (Jahre)</b>	0,517	0,154
<b>Sirolimus/Therapiezeit (g/Jahre)</b>	-0,170	0,663
<b>Kum. Dosis Rocaltrol (mg)</b>	-0,833	0.003**
<b>Rocaltrol-Zeit (Jahre)</b>	-0,774	0.009**
<b>Roc/Therapiezeit (mg/Jahre)</b>	-0,457	0,185
<b>Kum.Dosis 1-Alpha (mg)</b>	-0,500	0,500
<b>EinsAlpha-Zeit (Jahre)</b>	-0,056	0,944
<b>EinsAlpha/Therapiezeit (mg/Jahre)</b>	-0,949	0,051

\* signifikant auf dem 0,05 Niveau

\*\* signifikant auf dem 0,01 Niveau

Tabelle 11: Spearman Korrelationen Alx

<b>Alx</b>	<b>r-Wert</b>	<b>p-Wert</b>
<b>BMI (m<sup>2</sup>/kg)</b>	0.120	0.487
<b>RR syst. (mmHg)</b>	-0,031	0,857
<b>RR diast. (mmHg)</b>	0,096	0,576
<b>PP (mmHg)</b>	-0,032	0,853
<b>PWV (m/s)</b>	0.112	0.534
<b>cIMT (mm)</b>	0.531	0.042*
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	-0,136	0,430
<b>GFR</b>	0,049	0,775
<b>GFR-Verlust</b>	-0,040	0,818
<b>GFR-Verlust/Jahr</b>	0,023	0,904
<b>Harnstoff (mg/dl)</b>	-0,052	0,762
<b>Calcium (mmol/l)</b>	0,018	0,916
<b>Phosphat (mmol/l)</b>	0,320	0,057
<b>CaxP (mmol/l)</b>	0,312	0,064
<b>Cholesterin (mg/dl)</b>	0,165	0,344
<b>TG (mg/dl)</b>	-0,291	0,090
<b>HDL-Cholesterin (mg/dl)</b>	0,524	0,098
<b>LDL-Cholesterin (mg/dl)</b>	0,231	0,494
<b>PTH (ng/l)</b>	-0,142	0,416
<b>ESRD (Jahre)</b>	0,095	0,582
<b>Dialysedauer (Jahre)</b>	0,147	0,392
<b>Transplantatdauer (Jahre)</b>	0,051	0,770
<b>Kumulative Dosis CyA (g)</b>	0,123	0,587
<b>CyA-Zeit (Jahre)</b>	0,031	0,890
<b>CyA/Therapiezeit (g/Jahre)</b>	-0,025	0,913
<b>Kum.Dosis TAC (g)</b>	-0,018	0,949

<b>TAC-Zeit (Jahre)</b>	-0,287	0,300
<b>TAC/Therapiezeit (g/Jahre)</b>	0,404	0,136
<b>Kum.Dosis Sirolimus (g)</b>	0,857	0,003**
<b>Sirolimus-Zeit (Jahre)</b>	0,795	0,010*
<b>Sirolimus/Therapiezeit (g/Jahre)</b>	0,494	0,177
<b>Kum. Dosis Rocaltrol (mg)</b>	-0,348	0,295
<b>Rocaltrol-Zeit (Jahre)</b>	-0,356	0,283
<b>Roc/Therapiezeit (mg/Jahre)</b>	0,202	0,552
<b>Kum.Dosis 1-Alpha (mg)</b>	-0,632	0,368
<b>EinsAlpha-Zeit (Jahre)</b>	-0,632	0,368
<b>EinsAlpha/Therapiezeit (mg/Jahre)</b>	-0,200	0,800

\* signifikant auf dem 0,05 Niveau

\*\* signifikant auf dem 0,01 Niveau

Zusammengefasst sehen die signifikanten Korrelationen innerhalb der NTX-Gruppe wie folgt aus:

**Tabelle 12: Korrelationen nach Spearman**

	<b>Alx</b>	<b>PWV</b>	<b>cIMT mean</b>
<b>cIMT mean (mm)</b>	r = 0,531 p = 0,042	-	-
<b>Alx (%)</b>	-	-	r = 0,531 p = 0,042
<b>RR syst (mmHg)</b>	-	r = 0,406 p = 0,019	-
<b>Kum. Dosis Sirolimus (mg)</b>	r = 0,857 p = 0,003	-	r = 0,821 p = 0,05
<b>Therapiezeit Sirolimus (J)</b>	r = 0,795 p = 0,010	-	r = 0,870 p = 0,024
<b>Kum. Dosis Rocaltrol (mg)</b>		r = -0,833 p = 0,003	
<b>Therapiezeit Rocaltrol (Jahre)</b>		r = -0,774 p = 0,009	



### 3.5 GFR-Verlust und vaskuläre Messungen

Um zu ermitteln, ob die vaskulären Parameter eine Korrelation zum Verlust an GFR aufweisen (im Unterschied zur absoluten aktuellen GFR) wurden lineare Korrelations-Analysen durchgeführt, die im Folgenden als Schaubilder wiedergegeben sind, um die Ergebnisse dieser klinisch wichtigen Fragestellung zu veranschaulichen. Der jeweilige Korrelationskoeffizient R ist dabei unten rechts in der Graphik notiert.

**Abbildung 6: Streudiagramm cIMT mean - Verlust der Transplantatfunktion (Loss of GFR)**

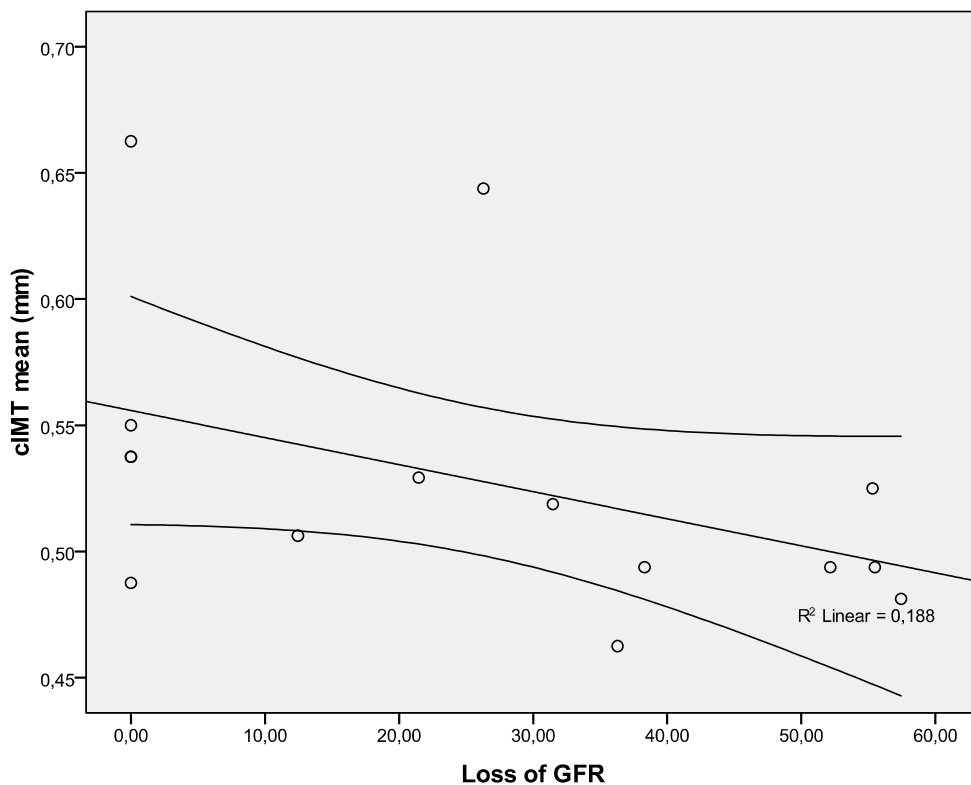


Abbildung 7: Streudiagramm Alx - Verlust der Transplantatfunktion (Loss of GFR)

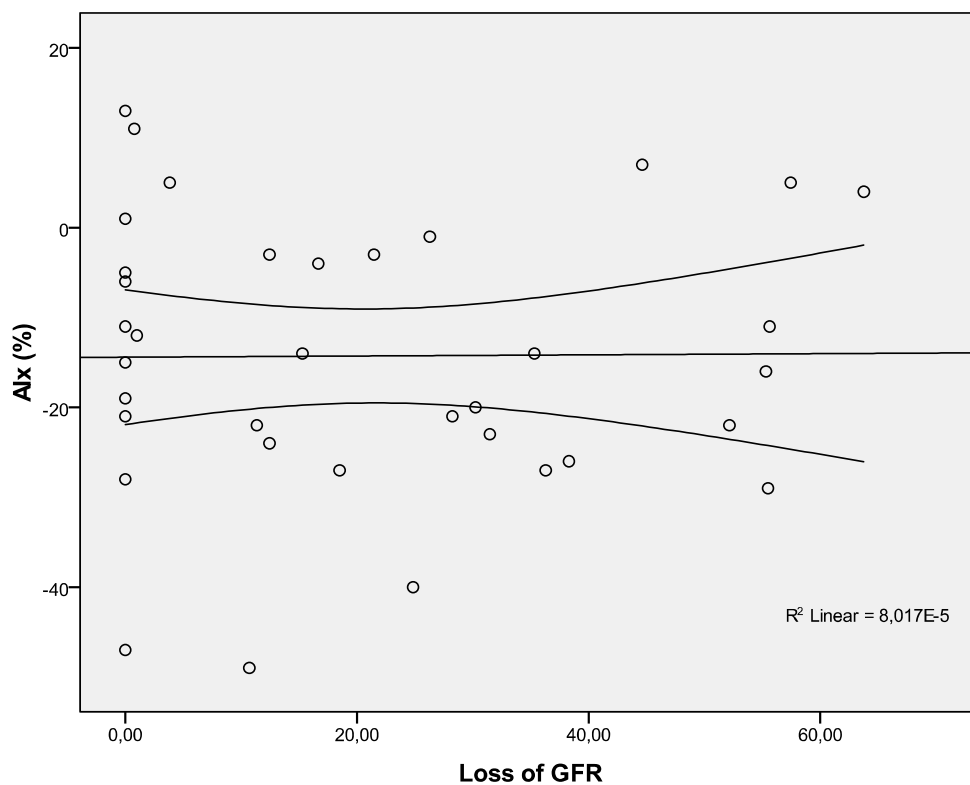


Abbildung 8: Streudiagramm PWV - Verlust der Transplantatfunktion (Loss of GFR)

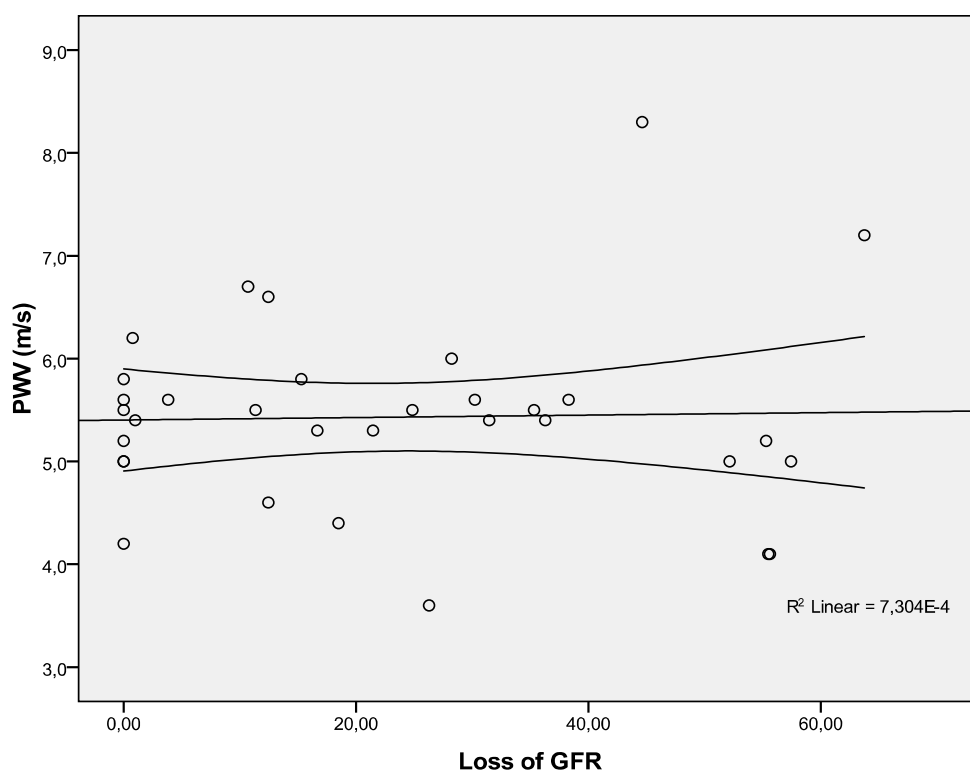


Abbildung 9: Streudiagramm RR diast. - Verlust der Transplantatfunktion (Loss of GFR)

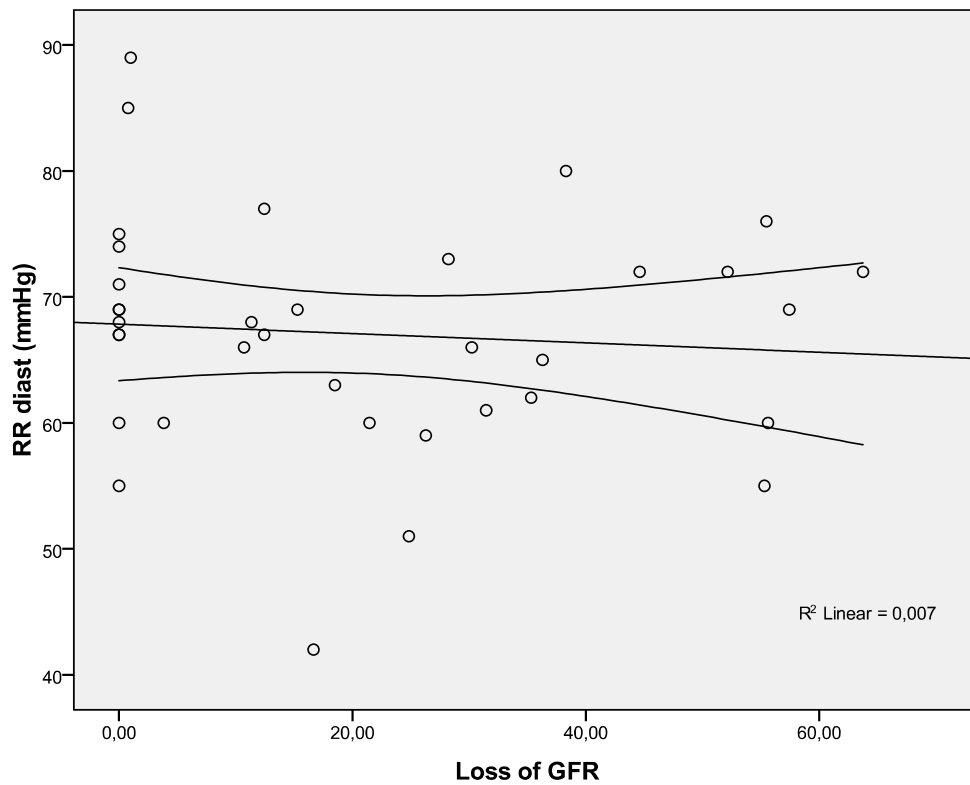


Abbildung 10: Streudiagramm RR syst. - Verlust der Transplantatfunktion (Loss of GFR)

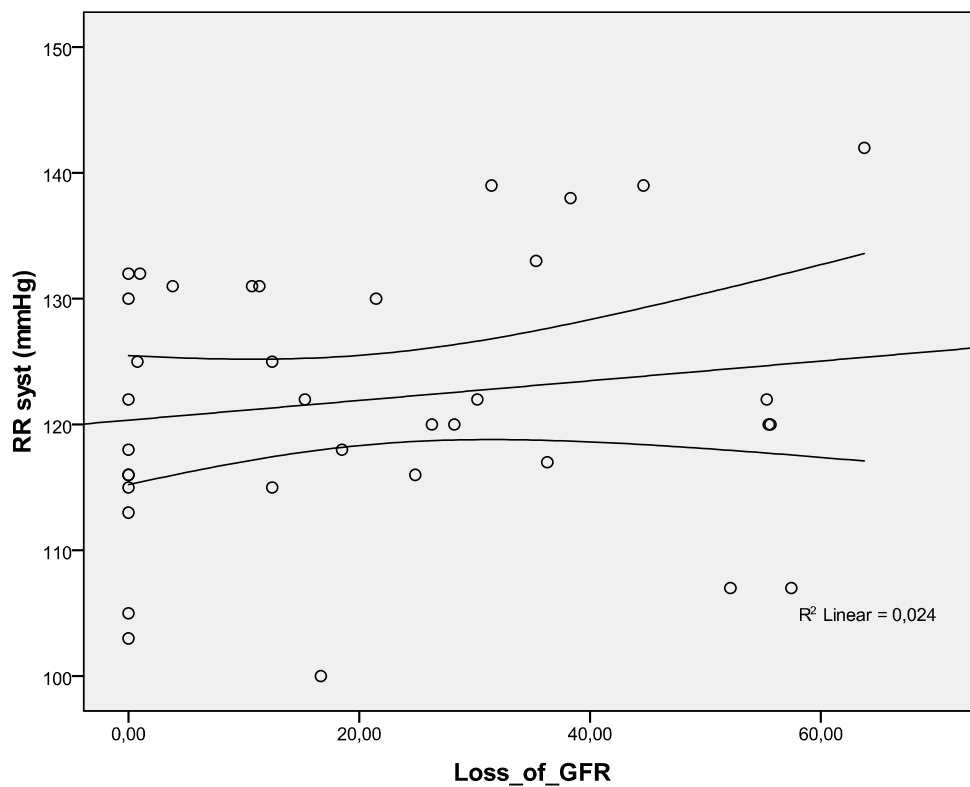
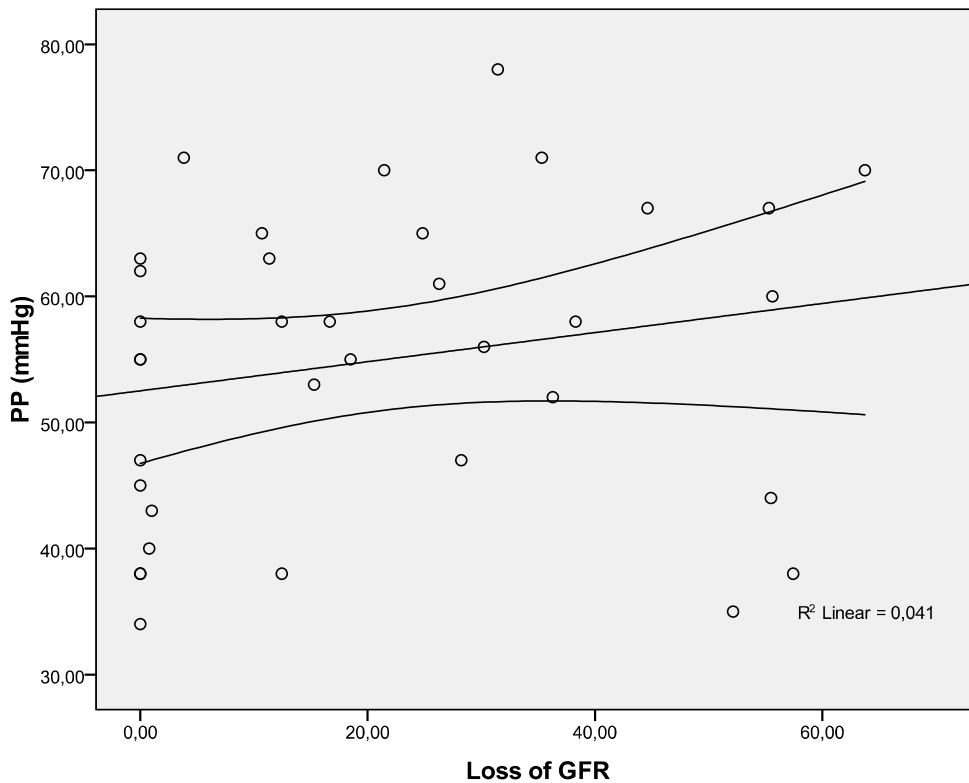


Abbildung 11: Streudiagramm PP - Verlust der Transplantatfunktion (Loss of GFR)



Während sich im zweiten und dritten Diagramm weder bei der PWV noch beim Aortalen Index ein Trend erkennen lässt, zeigt sich bei der cIMT ein Trend entgegen der Erwartung. Je höher der Loss of GFR, desto schmaler die cIMT. Ebenso verhält es sich beim diastolischen Blutdruck.

Systolischer Blutdruck und der Pulsdruck korrelieren positiv, d.h., je höher der Loss of GFR, desto höher auch der jeweilige Blutdruck.

### 3.6 Multivarianz Analyse

Um zu sehen, welchen Einfluss die einzelnen gemessenen Variablen auf cIMT, PWV und Alx haben, wurde eine Multivarianz Analyse (siehe Tabelle 13) durchgeführt. Hierfür wurden drei Blocks erstellt. Block A enthielt Patienten-bezogene Variablen: Alter, BMI, Gewicht, Länge, syst. und diast. Blutdruck, Pulsdruck, GFR, GFR max. nach Transplantation, Loss of GFR und Loss of GFR per year (Verlust der Transplantatfunktion), kumulative Dialysezeit, Dauer der ESRD und kumulative Transplantatzeit. Block B bestand aus den Laborergebnissen, u. a. Kreatinin,

Triglyzeride, Gesamt-Cholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, Calcium-Phosphatprodukt und PTH. Für Block C, die Medikamente, ergab sich keine Korrelation, aus diesem Grund wird er hier nicht mehr aufgeführt.

**Tabelle 13: Multivarianz Analyse**

Abhg. Variable	Block	Unabhg. Variable	Inclusion Model				Stepwise Regression			
			B	Std. error	P	Partial R <sup>2</sup>	B	Std. error	P	R <sup>2</sup> for the Model
cIMT	B	Calcium-Phosphatprodukt (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> )					0.087	0.011	0.001	0.001
		PTH (pg/ml)					0.000	0.000	0.009	
Alx	B	Calcium-Phosphatprodukt (mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> )	14.16	4.5	0.052	0.087	18.6	3.12	0.000	0.000
PWV	A	Systolischer BD (mmHg)	0.053	0.023	0.033	0.624	0.038	0.014	0.012	0.012

Für die cIMT traten Calcium-Phosphatprodukt und PTH als Wirkungsvariablen auf, für Alx ebenfalls das Calcium-Phosphatprodukt und für PWV ergab sich der systolische Blutdruck als einziger verlässlicher Prädiktor.

## 4 Diskussion

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Kinder und Jugendliche nach einer Nierentransplantation gegenüber gleichaltrigen Kontrollpersonen eine signifikant erhöhte Intima Media Dicke (cIMT) sowie eine signifikant vermehrte systemische arterielle Steifigkeit aufweisen (PWV, Alx).

Nicht-invasive Verfahren zur Messung arterieller Gefäßparameter, wie z.B. cIMT, Alx und PWV, sind wertvolle Hilfsmittel, um Hochrisikopatienten für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) erkennen zu können und somit frühzeitig die Chance einer verbesserten Therapie dieser Patienten zu erhalten.

In mehreren großen prospektiven Studien wurden die für diese Arbeit verwendeten nicht-invasiven Verfahren bereits für Erwachsene validiert (O'Leary et al., 1999).

### 4.1 cIMT

Die cIMT kann als unabhängiger Prädiktor eines zukünftigen kardiovaskulären Risikos gewertet werden und hilft bei der Diagnosestellung einer subklinischen Arteriosklerose (Baldassarre et al., 2000), auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Benedetto et al., 2001). Sie kann ebenfalls als Ersatzparameter für eine Arteriosklerose in pädiatrischen Hochrisikogruppen benutzt werden (Wiegman et al., 2004).

In unserer Studie zeigten sich in der Multivarianz-Analyse signifikante Assoziationen der cIMT mit dem Calcium-Phosphat-Produkt und dem Parathormon-Spiegel der Patienten. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse muss jedoch aufgrund der geringen Patientenanzahl kritisch betrachtet werden.

Die Studien über cIMT Messungen bei erwachsenen Transplantierten sind zum Teil widersprüchlich. Ruiz et al. (2005) untersuchten 50 Patienten (mittleres Alter 45 Jahre), die sich durchschnittlich 5,9 Jahre zuvor einer Nierentransplantation unterzogen hatten. Hierbei zeigte sich, dass das Alter der Patienten mit einer Zunahme der cIMT, Atherombildung und Verkalkungen/Stenosen der Arteria Carotis korrelierte. Armstrong et al. (2005) konnten in einer Studie mit 85 transplantierten Patienten (mittleres Alter 54 Jahre) nachweisen, dass die cIMT mean mit Alter, Diabetes, BMI und zirkulierenden freien Fettsäuren korrelierte. In einer weiteren Studie (DeLima et al.,

2002) wurde berichtet, dass nach einer Nierentransplantation bei Patienten mittleren Alters (42 Jahre) eine signifikante Abnahme der cIMT gegenüber den Vorbefunden unter Dialysebedingungen eintrat; die Elastizität der Arteria Carotis hingegen blieb unverändert. Suwelack et al. (2001) zeigten bei 55 Patienten, dass eine Abnahme der cIMT sechs bzw. zwölf Monate nach einer Nierentransplantation mit den jeweiligen iPTH Werten korrelierte.

Einige Studien konnten bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Nierenersatztherapie (Dialyse, Transplantation) eine erhöhte cIMT nachweisen (Oh et al., 2006; Civilibal et al., 2002). Andere Studien konnten keine signifikante Zunahme der cIMT messen (Briese et al., 2006; Groothoff et al., 2002). Übereinstimmende Ergebnisse in Bezug auf eine erhöhte cIMT ergaben sich jedoch bei zwei größeren Studien, die ausschließlich bei nierentransplantierten Kindern durchgeführt wurden (Litwin et al., 2005; Mitsnefes et al., 2004).

## **4.2 Pulswellengeschwindigkeit und Aortaler Index**

Die Messung der zentralen Pulswellengeschwindigkeit wird inzwischen als Goldstandard bei der Identifizierung einer systemischen vaskulären Steifigkeit angesehen (Laurent et al., 2006). Zusätzlich liefert die Pulswellenanalyse, bei der der Aortale Index (Alx) berechnet wird, einen indirekten Ersatzparameter für arterielle Steifigkeit, mit dessen Hilfe zusätzliche Informationen in Bezug auf die Wellenreflektion erlangt werden können. Sowohl PWV als auch Alx erlauben eine Aussage über das Überleben erwachsener Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (London et al., 2001)

In unserer Studie zeigte sich, dass die PWV mit der kumulativen Rocaltrol-Dosis und der Rocaltrol-Zeit korrelierte. Dagegen war der Alx mit cIMT mean und kumulativer Sirolimus-Dosis und der Sirolimus-Zeit korreliert. Diese Ergebnisse müssen jedoch unter Vorbehalt betrachtet werden, da der Aortale Index bei Kindern und Jugendlichen aufgrund der Verwendung eines „Erwachsenen-Algorithmus“ problematisch im Hinblick auf die Zuverlässigkeit der Werte sein könnte.

Bislang konnte in Studien nur bei Erwachsenen eine Aussage über die arterielle Steifigkeit gemacht werden; Bahous et al. (2004) zeigten, dass die PWV mit Tabakkonsum und der Transplantatfunktion korreliert.

Eine Verbesserung der vaskulären Steifigkeit und der arteriellen Reaktivität nach einer erfolgreichen Nierentransplantation wurde in zwei prospektiven Studien nachgewiesen (Covic et al., 2003 und Zoungas et al., 2004), in der letzten Studie wurde ebenfalls gezeigt, dass sich der Alx bei einer Behandlung mit Tacrolimus signifikant mehr verbessert als bei Cyclosporin A. Allerdings sind auch die Studien über Auswirkungen von Calcineurininhibitoren auf die vaskuläre Elastizität zum Teil widersprüchlich. Bei Strozecki et al. (2007) und Wystrychowski et al. (2008) zeigte sich eine mit Cyclosporin assoziierte erhöhte arterielle Steifigkeit, bei Cohen et al. (2004) war letztere mit der Einnahme von Tacrolimus assoziiert. Martinez-Castelao et al. (2005) fanden keine signifikanten Unterschiede. Beide Calcineurininhibitoren erzeugen oxidativen Stress in Nierentransplantaten (Calo et al., 2002); die Bedeutung dieses Risikofaktors für die Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion ist erwiesen (Goligorsky et al., 2005).

In unserer Studie zeigten die Variablen „Kumulative Dosis“ und „Dauer der Sirolimus Therapie“ signifikante univariate Assoziationen mit cIMT und Alx. Da nur neun Patienten mit diesem Medikament behandelt wurden, müssen diese Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden. Da vor allem Patienten mit Calcineurininhibitor-induzierter Nephrotoxizität mit Sirolimus behandelt wurden, könnten die oben genannten Ergebnisse allerdings auch aufgrund einer Transplantatdysfunktion nach vorangegangener Calcineurininhibitortherapie bei den jeweiligen Patienten entstanden sein. Eine Assoziation der vaskulären Messungen mit der Sirolimus-Therapie ist jedoch insofern überraschend, als bei Patienten mit Gefäßstenosen Sirolimus-behandelte Stents eingesetzt werden, deren antiproliferative Wirkung erwiesen ist (Abizaid A., 2007).

Sirolimus erhöht andererseits das Risiko, an einer Infektion, Hyperlipidämie und/oder Anämie (Augustine et al., 2007) zu erkranken, welche unabhängig voneinander die Entwicklung einer Arteriosklerose begünstigen können. Patienten, die mit Sirolimus behandelt werden, könnten demnach von einer engmaschigeren Überwachung im Hinblick auf Anzeichen von Gefäßkomplikationen profitieren. Deswegen sollte diese Assoziation in weiteren -größerer- prospektiven Studien auch wegen der bestehenden klinischen Relevanz näher untersucht werden.

Bezüglich des synthetischen Vitamin D Derivats Rocaltrol ergeben sich unklare Assoziationen. Einerseits ist es ein bekannter Risikofaktor für Verkalkungen (Briese et al., 2006), andererseits könnte für Transplantierte eine Vitamin D-Therapie vorteilhaft sein, wenn ein Mangel besteht (Holick et al., 2007). Schließlich könnte es sich um eine



Scheinkorrelation handeln, da in der Regel mit Rocaltrol behandelt wurde, wenn ein sekundärer Hyperparathyreoidismus bestand.

Möglicherweise hat diese Therapie (durch bessere Kontrolle erhöhter PTH-Werte) einen vorteilhaften Effekt bei Patienten nach NTX. Nähere Untersuchungen hierzu sind nicht bekannt.

### Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Studie untersuchten wir, ob der Grad der Transplantatdysfunktion oder die immunsuppressive Therapie einen unabhängigen Effekt auf die nicht-invasiven vaskulären Messungen (Alx, PWV, cIMT) haben. Ein solcher Effekt konnte nicht nachgewiesen werden. Es zeigte sich allerdings, dass cIMT und Alx unabhängig voneinander mit dem Calcium-Phosphat-Produkt assoziiert sind und PWV mit dem systolischen Blutdruck korrelierte.

In Anbetracht der zahlreichen untersuchten Variablen und der geringen Größe des Patientenkollektivs sollten diese Ergebnisse als vorläufig angesehen werden. Zusätzlich könnte die antihypertensive Therapie, mit der die Patienten auch während der Studiendauer behandelt wurden, eine Störvariable bezüglich der vaskulären Steifigkeit darstellen und somit die Ergebnisse verfälschen.

Zusammenfassend lässt die durchgeführte Studie Rückschlüsse auf den Zustand des arteriellen Gefäßsystems junger nierentransplantierte Patienten zu. Aufgrund der erhöhten cIMT und vaskulären Steifigkeit kann von einer bereits vorhandenen subklinischen Arteriosklerose bei den Patienten ausgegangen werden. Die nicht-invasiven Untersuchungsmethoden eignen sich nach unseren Erfahrungen sehr gut zur individuellen Risikoeinschätzung und sind gerade bei pädiatrischen Patienten aufgrund der schnellen und schmerzfreien Durchführung empfehlenswert. Der Vorhersagewert dieser Methoden für transplantierte Kinder und Jugendliche sollte in zukünftigen prospektiven Studien näher untersucht werden.

## **Teil II Adipositas-Patienten**

### **1 Einleitung**

#### **1.1 Adipositas im Kindes- und Jugendalter**

Die Adipositas ist eine Erkrankung, der in Deutschland vor allem in der Kinderheilkunde lange zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt wurde, obwohl sie zahlenmäßig immer mehr an Bedeutung gewinnt. Von einer manifesten Adipositas spricht man, wenn der Anteil der Fettmasse am Körpergewicht bei Frauen 30% und bei Männern 20% übersteigt. Der Körpermasseindex (Body mass index = BMI) liefert hierzu eine Näherungsgröße, die bei der Abschätzung der Fettmasse hilft. Er berechnet sich über die Formel:  $\text{Körpergewicht in kg} / (\text{Körpergröße in m})^2$ . Innerhalb von Europa und den USA gelten für den BMI bei Erwachsenen folgende Einteilungen (siehe Tabelle 14):

**Tabelle 14: Einteilung Adipositas nach dem BMI**

<b>Grad-Einteilung</b>	<b>BMI</b>
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht (Präadipositas)	25,0 – 29,9
Adipositas Grad 1	30,0 – 34,9
Adipositas Grad 2	35,0 – 39,9
Adipositas Grad 3 (A.permagna)	> 40

Bei Kindern und Jugendlichen unterliegt der BMI typischen alters- und geschlechtsspezifischen Veränderungen durch Wachstum und Pubertät. Aus diesem Grund gelten hier andere Einteilungen, die sich nach dem altersbezogenen BMI in Form von populationsspezifischen BMI-Perzentilen für Jungen und Mädchen richten. Für deutsche Kinder und Jugendliche gelten folgende Referenzdaten, die die *Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA)* in ihren Leitlinien zuletzt 2006 neu überarbeitet und verabschiedet hat (siehe Tab. 15):

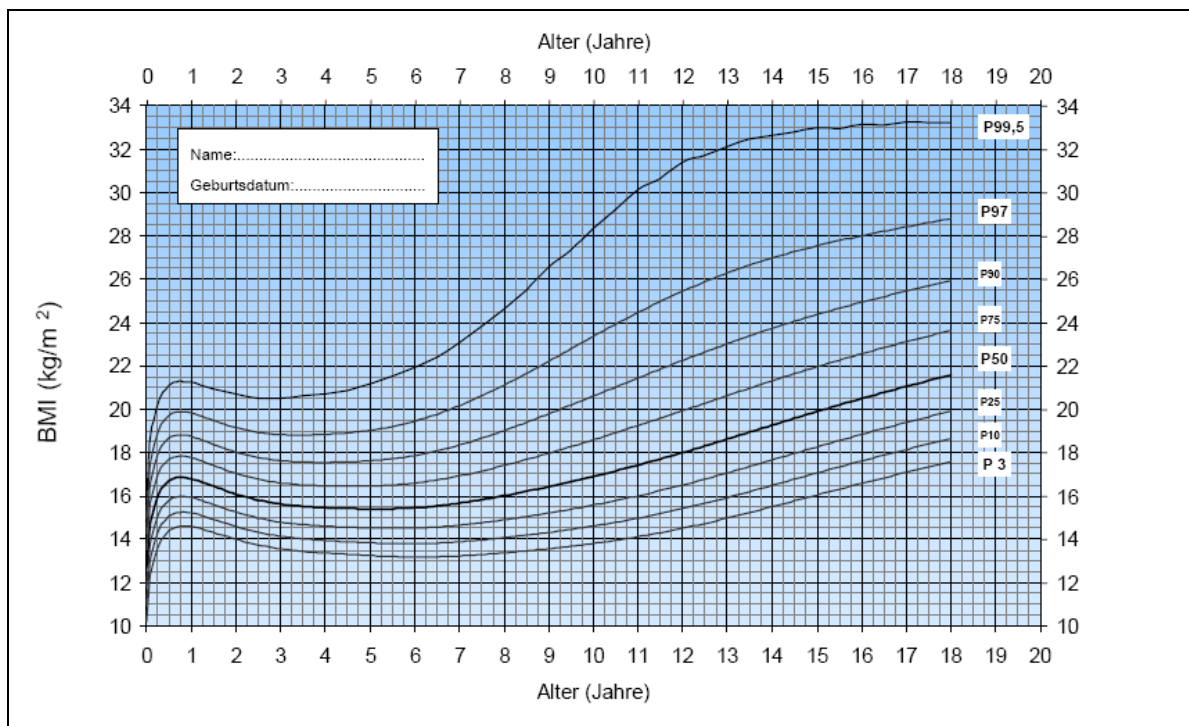
**Tabelle 15: Einteilung Adipositas im Kindes- und Jugendalter**

90. Perzentile: Grenzwert für Definition von Übergewicht
97. Perzentile: Grenzwert für Definition von Adipositas
>99,5. Perzentile: extreme Adipositas

Diese Empfehlungen zur Festlegung und Definition von Adipositas im Kindes- und Jugendalter entsprechen denen der *International Obesity Task Force (IOTF)* (Dietz u. Robinson, 1998; Cole et al., 2000).

Abbildung 12 zeigt beispielhaft Perzentilkurven für Jungen im Alter von 0-18 Jahren, anhand derer Gewichtsklassifikationen vorgenommen werden sollten. Die Kurven basieren auf Querschnittsdaten von 17147 Jungen und 17275 Mädchen aus 17 Untersuchungen in verschiedenen Regionen Deutschlands nach 1985.

**Abbildung 12: Perzentilenkurven für den BMI (Jungen 0-18 Jahre)**  
(aus: Kromeyer-Hauschild et al.: Monatsschr. Kinderheilk. 149, 2001)



In der vorliegenden Arbeit werden zur Auswertung die BMI-SDS (Standard Deviation Scores) herangezogen. Diese sind besonders bei extrem adipösen bzw. übergewichtigen Kindern und Jugendlichen sinnvoll und ermöglichen eine bessere Vergleichsmöglichkeit als Perzentilenwerte.

Bei BMI Werten handelt es sich um nicht normalverteilte Merkmale; die Standard Deviation Scores werden daher über die LMS-Methode berechnet. Bei L (Box-Cox-Powertransformation, Lambda), M (Median) und S (Variationskoeffizient, Sigma) handelt es sich um Parameter, die für jede Altersgruppe festgelegt wurden und in eine Formel eingesetzt werden, sodass sich der Individualwert genau in die Verteilung einer Referenzgruppe einordnen lässt. (Cole, 1990). Die Formel lautet:

$$SDS_{LMS} = \frac{BMI / M(t)^{L(t)} - 1}{L(t) * S(t)}$$

## 1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der Adipositas in den Industrienationen nimmt zu; aktuell weisen circa 20% der Erwachsenen einen BMI  $\geq 30$  auf. Im asiatischen Raum gelten niedrigere Werte. Die Adipositas gehört zusammen mit Nikotinabusus und Alkoholismus zu den drei wichtigsten Ursachen vermeidbarer Erkrankungen und Todesfälle.

Bei Kindern und Jugendlichen werden die Referenzwerte der *IOTF* für internationale Vergleiche bezüglich der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas empfohlen. Populationsspezifische BMI-Perzentilenkurven gibt es für Kinder und Jugendliche in Frankreich (Rolland-Cachera et al., 1991); Schweden (Lindgren et al., 1995), England (Cole et al., 1995), den Niederlanden (Cole und Rode, 1999) und den USA (Kuczmarski et al., 2002). Aus den hierbei erhobenen Daten wurde 2000 von Cole et al. eine internationale BMI-Referenzkurve erstellt. Bei einem Vergleich dieser Werte mit denen der in Deutschland empfohlenen Perzentilenkurven zeigte sich entgegen der Erwartung und der Empfehlung der AGA eine weitgehende Übereinstimmung. In Deutschland gibt es keine repräsentativen Daten zur Gewichtsentwicklung bei Kindern und Jugendlichen der letzten Jahre. Die AGA geht davon aus, dass circa 10-18% der Kinder und Jugendlichen in Deutschland übergewichtig (> 90. Perzentile) sind, über der 97. Perzentile (definiert als Adipositas) liegen etwa 4-8%. In älteren Altersklassen liegen die Werte höher als in jüngeren. Verwendet man die Grenzwerte von Cole et al., ergibt sich für deutsche Jungen eine Übergewichtshäufigkeit von 10,8%, bei Mädchen von 11,2%. Unter Adipositas litten nach dieser Einteilung 2,7% der Jungen und 2,6% der Mädchen in Deutschland (Wabitsch et al., 2005). Sicher ist, dass ebenso wie bei

Erwachsenen die Prävalenz der Adipositas im Kindes- und Jugendalter zunehmend ist (Wabitsch et al. 2002, 2004; Kromeyer-Hauschild et al. 2004).

### 1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Zuerst kann festgehalten werden, dass die Ätiologie der Adipositas multifaktoriell ist, d.h. dass mehrere Umwelteinflüsse oder Erkrankungen bzw. Genvarianten zu deren Entstehung führen können. Des Weiteren wird die Ätiologieforschung durch das Fehlen geeigneter Methoden zur Messung von Energieaufnahme und –verbrauch erschwert. Daher ist es bislang nicht möglich gewesen, die Ursachen der „Adipositas-Epidemie“ eindeutig zu identifizieren (Wabitsch et al., 2005). Adipositas wird folgendermaßen eingeteilt:

#### Primäre Adipositas:

- Genetische Faktoren:

Eine monogene Mutation im Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R) findet sich bei circa 2,5% aller extrem Adipösen (Hinney et al., 2003), die meist eine Essstörung aufweisen (Branson et al., 2003) und als „Binge-Eater“ bezeichnet werden. Eine seltenere Genmutation betrifft das *Proopiomelanocortin*-Gen, wobei hier sowohl das Fehlen des ACTH als auch des  $\alpha$ -MSH als Folge auftritt. Bei  $\alpha$ -MSH handelt es sich um ein wichtiges Neuropeptid, das Sättigung signalisiert, welche über Bindung an den Melanocortin-4-Rezeptor vermittelt wird. Die Mutation ist autosomal-rezessiv (Krude et al., 1998). Mutationen im *Leptin*-Gen sind bislang nur bei wenigen Personen nachgewiesen worden (Montague et al., 1997). Die Betroffenen leiden unter einem beständigen Hungergefühl und ausbleibender sexueller Reifung. Man vermutet bei Adipösen aufgrund des meist erhöhten Leptinspiegels eine Leptinresistenz. Bei Leptin handelt es sich um ein Hormon, das über Rezeptoren im Hypothalamus Sättigungsgefühl auslöst. Eine weitere Genmutation (GNB3-825T) tritt bei einem geringen Teil der Patienten mit metabolischem Syndrom auf.

- Lebensweise (z.B. Überernährung, körperliche Inaktivität)

•Psychische Faktoren:

In vielen Fällen fungiert Essen als Trost, Belohnung oder als Sucht, wenn Stress, Frustration oder Einsamkeit nicht anderweitig abgebaut werden können. Eventuell treten auch Heißhungerattacken auf (sog. „Binge eater“). Damit einher geht ein Verlust des normalen Hunger- und Sättigungsgefühls. Bei Nikotinverzicht kann es ebenfalls zu den oben beschriebenen Symptomen kommen.

Sekundäre Adipositas:

•Endokrinologische Erkrankungen:

M. Cushing, Hypothyreose, Insulinom und Testosteronmangel bei Männern können mit Adipositas einhergehen

•Zentral bedingte Erkrankungen:

Hirntumoren im Hypothalamus oder in der Hypophyse, Zustand nach Operation oder Bestrahlung dieser Bereiche

Ebenfalls gibt es syndromale Formen der Adipositas; in der klinischen Genetik sind über 75 verschiedene Syndrome bekannt. An dieser Stelle sollen nur kurz die wichtigsten und häufigsten aufgezählt werden: Prader-Willi-Syndrom, Bardet-Biedl-Syndrom, Cohen-Syndrom, Alström-Syndrom, Mixoploidie (2n/3n) (Wabitsch et al., 2005).

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Adipositas sind familiäre Belastung (praktisch alle Querschnitts- und Kohortenstudien weisen einen Zusammenhang zwischen Adipositas der Eltern und der Kinder nach), niedriger sozialer Status und ethnische Zugehörigkeit. Hierbei handelt es sich um nicht beeinflussbare Risikofaktoren. Potenziell beeinflussbare Faktoren sind: Gewichtszunahme im ersten Lebensjahr (Ong et al., 2000), körperliche Inaktivität, zu hohe Fett/Kalorienzufuhr, Nicht-Stillen (die Ergebnisse der unterschiedlichen Studien waren hierbei nicht homogen, nach Abschluss der Metastudien lässt sich ein geringer protektiver Effekt auf eine spätere Adipositas vermuten), Schlafmangel (Locard et al., 1992) und Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft (von Kries, 2002; Montgomery u. Ekblom, 2002).

## 1.4 Pathogenese und gesundheitliche Konsequenzen

Der Energieverbrauch der Patienten mit Adipositas ist geringer als ihre Energiezufuhr. Hierbei spielen vor allem Mangel an Bewegung und übermäßige Kalorienzufuhr eine bedeutende Rolle. Oberhalb des normalen Gewichts entsteht ein erhöhtes Körpergewicht zu etwa 75% durch eine Zunahme des Fettgewebes und zu 25% durch eine Zunahme der fettfreien Masse. Häufig mit einer Adipositas vergesellschaftet tritt das metabolische Syndrom auf, auch Wohlstandssyndrom genannt. Derzeit gibt es keine einheitliche Definition für das Vorliegen eines metabolischen Syndroms. Einen international gültigen ICD-10 Code gibt es nicht. Zumeist richtet sich die Einteilung bei Erwachsenen nach der WHO Klassifikation von 1999. Zu dieser zählen folgende Kriterien:

1. Diabetes mellitus
2. Gestörte Glukosetoleranz
3. pathologischer Nüchternblutzucker bzw. Insulinresistenz

sowie zwei der folgenden Kriterien:

1. Blutdruck  $\geq 140/90$  mmHg
2. Dyslipidämie: Triglyceride  $> 1.695$  mmol/l und HDL  $\leq 0.9$  mmol/l (bei Männern) bzw.  $\leq 1.0$  mmol/l (bei Frauen)
3. Viszerale Adipositas: Verhältnis von Taillen- zu Hüftumfang  $> 0,9$  (bei Männern) bzw.  $> 0,85$  (bei Frauen) und/oder ein BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>
4. Mikroalbuminurie: Albuminurie über  $\geq 20$  mg/min oder ein Verhältnis von Albumin zu Kreatinin  $\geq 30$  mg/g

Die Adipositas stellt hierbei den Manifestationsfaktor für diese Erkrankungen dar. Weiterhin stellt die Adipositas einen Risikofaktor für KHK und Apoplex, Beinvenenthrombosen und thromboembolische Komplikationen, Schlafapnoe-Syndrom, Cholezystolithiasis, EPH-Gestose, Krebskrankheiten (v. a. GIT, Endometrium, Mamma, Prostata), und Arthrosen dar. Eine bestehende Herzinsuffizienz wird ungünstig beeinflusst. Als psychische Korrelate entwickeln adipöse Patienten eine reaktive Depression und soziale Probleme.

Hormonelle Störungen äußern sich bei Männern in einer vermehrten Aromataseaktivität der Fettzellen, was zu einer Steigerung der Bildung von Östrogenen und gleichzeitig einer verminderten Synthese von Testosteron führt. Hieraus resultiert eventuell eine Potenzstörung. Bei Frauen kommt es zu einer

erhöhten Produktion von Androgenen, die zu Hirsutismus, Haarausfall, Seborrhoe, Akne, sekundärer Amenorrhoe, Infertilität und dem polyzystischen Ovarialsyndrom führen kann.

Der Krankheitswert der Adipositas hängt eng mit den mit ihr assoziierten Erkrankungen zusammen. In der Framingham-Studie (Peeters et al., 2003) zeigte sich, dass ab einem Übergewicht von 20% die Risiken für Gesundheitsprobleme ansteigen. Die Mortalität verdoppelt sich ab einem BMI > 35 gegenüber Normalgewichtigen.

Vor allem bei Kindern und Jugendlichen besteht eine zunehmende Stigmatisierung durch das momentan vorherrschende Schönheitsideal, die eine starke psychosoziale Belastung und darüber hinaus einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung einer Essstörung darstellt. Im Besonderen leiden übergewichtige Mädchen unter einem stark negativen Selbstbild und niedrigem Selbstwertgefühl (Friedmann u. Brownell, 1995). Bei 15-20% der adipösen Kinder konnten Ängstlichkeit, Depressivität und soziale Probleme festgestellt werden (Epstein et al. 1993). Schon im Kindergarten werden übergewichtige Kinder von anderen als unbeliebter eingestuft als z. B. behinderte Kinder (Dietz, 1995).

Die medizinischen Konsequenzen einer kindlichen Adipositas sind ähnlich geartet wie bei erwachsenen Patienten. Allerdings fehlt auch bei Kindern und Jugendlichen bisher eine verbindliche Definition des Metabolischen Syndroms, was zu Unsicherheiten in der Klassifikation einzelner Komponenten geführt hat. Es ist jedoch unstrittig, dass sich bei Adipösen schon im Kindesalter eine Insulinresistenz nachweisen lässt (Richards et al., 1985; Caprio et al., 1996), ebenso eine deutliche Reduktion der Insulin-induzierten Glukoseaufnahme bei präpubertären adipösen Kindern. Hieraus kann sich ein nicht-Insulin-abhängiger (non-insulin-dependent) Diabetes mellitus (NIDDM) entwickeln. 90% aller neudiagnostizierten NIDDM-Fälle hatten einen BMI oberhalb der 90%-Grenze (Laessle et al., 2001). Bereits bei Kindern sind Triglyzeride, Cholesterin und LDL-Cholesterin erhöht (Bergstrom et al., 1996; Steinberger et al., 1995; Jiang et al., 1995). In japanischen Studien (Kinugasa et al., 1984, Tominaga et al., 1995; Tazawa et al., 1997) fanden sich bei einem Viertel aller adipösen Kinder Anzeichen einer Fettleber. Das Risiko für Gallensteine ist ebenfalls erhöht (Honore, 1980). Einschränkungen der Lungenfunktion (Kaplan et al., 1993) und der Lern- und Gedächtnisfunktion (Rhodes et al., 1995), Schlafapnoe (Mallory et al., 1989; Marcus et al., 1996) und ein erhöhter Blutdruck (Unger et al., 1990) gehören auch zum Komplikationsspektrum bei adipösen Kindern.



70% der adipösen 10-13-Jährigen werden auch als Erwachsene adipös sein (relatives Risiko bei einjährigen Adipösen beträgt 2, bei 7-Jährigen bereits 4, bei 10-13-Jährigen 8-18 (Rolland-Cachera et al., 1987; Stark et al., 1981; Abraham et al., 1971 u. 1960)). Die erhöhte Morbidität und Mortalität adipöser Patienten ist auch im Kindes- und Jugendalter schon vorhanden, ebenso wie eine erhöhte Komorbidität. In mehreren Studien wurde ein relatives Risiko von circa 1,5 für alle Todesursachen und von 2,0 - 2,5 für Tod infolge kardiovaskulärer Erkrankungen gefunden (Laessle et al., 2001). In über 50% der Fälle liegt bei den jungen Patienten außerdem mindestens eine Folgeerkrankung vor.

Eine Manifestation der Adipositas in frühen Jahren stellt einen wichtigen Risikofaktor für spätere Gesundheitsschäden dar. Eine Prävention gerade in dieser Altersgruppe ist eine der bedeutendsten Herausforderungen der heutigen Gesundheitsförderung geworden.

In dieser Doktorarbeit sollte das Hauptaugenmerk auf den kardiovaskulären Risikofaktoren und einer möglichen Assoziation mit der nicht-invasiven vaskulären Diagnostik liegen.

## 2 Patienten, Material und Methoden

### 2.1 Adipositas-Patienten

In die hier vorliegende Studie wurden 52 Patienten aufgenommen, die als Hauptdiagnose eine Adipositas bzw. Adipositas permagna aufweisen und in diesem Rahmen in der Ambulanz der pädiatrischen Endokrinologie der Charité Berlin betreut wurden. Einschlusskriterien waren hierbei folgende:

1. Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 10 und 17 Jahren
2. Primäre Adipositas mit einem BMI über der 97. Perzentile, bezogen auf die Referenzperzentilen der AGA (Kromeyer-Hauschild et al., 2001)
3. Insulinresistenz: HOMA-Wert größer 3,0 (siehe Teil II - Kapitel 2.3.1)  
Aufgrund der hohen intra-individuellen Variabilität mussten die Kriterien bei zwei unabhängigen Tests im Abstand von mindestens sechs Monaten erfüllt sein
4. Unterschrift der Einwilligungserklärung durch die Eltern/Erziehungsberechtigten und Einwilligung der Studienteilnehmer/in

Zum Vergleich wurde eine altersgematchte Kontrollgruppe gesunder Kinder und Jugendlicher untersucht.

Alle Patienten sollten zu zwei verschiedenen Zeitpunkten, d.h. prospektiv, untersucht werden: Oktober-Dezember 2005 (Zeitpunkt 1) und August 2008 (Zeitpunkt 2). Leider konnte nur bei 23 Patienten nach 34 Monaten eine erneute Untersuchung durchgeführt werden. Da alle 52 Patienten bereits primär eine gestörte Glukosetoleranz und eine Insulinresistenz aufwiesen (HOMA-Index  $\geq 3$ ), wurde die Hypothese aufgestellt, dass durch gewichtsreduzierende Maßnahmen eine Glukose-Stoffwechsel-Stabilisierung und eine Verbesserung der Gefäßparameter erzielt werden könnte. Die Studie sollte überprüfen, ob vaskuläre Messungen potentielle Veränderungen im Schweregrad des metabolischen Syndroms abbilden können.

Bei allen Patienten wurden genetische Ursachen für die bestehende Adipositas ausgeschlossen.

## 2.2 Kontrollpersonen

Um Vergleichswerte für die Adipositas-Patienten zu erhalten, wurden insgesamt 48 gesunde Kontrollpersonen in die Studie eingeschlossen, bei denen chronische und entzündliche Krankheiten ausgeschlossen werden konnten. Die Patienten wurden aufgeklärt und in diesem Rahmen über den Forschungszweck informiert. Da die meisten Patienten minderjährig waren, wurden die Eltern zusätzlich bzw. stellvertretend für ihre Kinder um eine Einwilligung gebeten. Für weitere Informationen siehe Teil I – Kapitel 2.2.

## 2.3 Untersuchungsmethoden und Labor

Die Untersuchungsmethoden der vaskulären Diagnostik unterschieden sich bei den Adipositas-Patienten nicht von denen der Nierentransplantierten. Siehe daher Teil I – Kapitel 2.3.

Folgende Laborwerte wurden bei allen Patienten bei ambulanten Kontrollen mit Routinemethoden (Labor der Charité) bestimmt. Zur Abkürzungserklärung siehe Kapitel Abkürzungsverzeichnis.

**Tabelle 16: Labordiagnostik bei Adipositas-Patienten**

<b>CrP</b>	mg/dl	<b>Fibrinogen</b>	mg/l	<b>HDL-Cholesterin</b>	mg/dl
<b>G-GT</b>	U/l	<b>βHCG</b>	IU/l	<b>LDL-Cholesterin</b>	mg/dl
<b>GOT</b>	U/l	<b>Kreatinin</b>	mg/dl	<b>Triglyzeride</b>	mg/dl
<b>GPT</b>	U/l	<b>Harnsäure</b>	mg/dl	<b>Lipoprotein a</b>	l/l
<b>HbA1c</b>	%	<b>Cholesterin</b>	mg/dl	<b>Testosteron</b>	ng/dl
<b>T3</b>	ng/ml	<b>TSH</b>	mU/l	<b>Östradiol</b>	pg/ml
<b>T4</b>	µg/dl	<b>Cortison</b>	µg/dl	<b>17-OHP-P</b>	ng/ml
<b>DHEAS</b>	ng/ml	<b>Androstendion</b>	ng/ml	<b>IgF1</b>	ng/ml
<b>IgF BP3</b>	µg/dl	<b>SHBG</b>	nmol/l	<b>HOMA Index</b>	-

### 2.3.1 HOMA Index

Für die Diagnostik der Insulinresistenz im Rahmen eines metabolischen Syndroms wird heute als wichtigster Parameter der HOMA Index bestimmt. Die Abkürzung HOMA steht für Homeostasis Model Assessment. Als Material dienen 1 ml NaF-Blut

(Natrium-Fluorid-Heparin-Zusatz) und 1 ml Serum, die nach Abnahme zentrifugiert und eingefroren werden. Der Patient muss vor der Blutnahme für mindestens 12 h nahrungskarent sein; die Bestimmung erfolgt daher morgens.

Die Berechnung bedient sich folgender Formeln (nach Matthews DR et al., 1985):

$$\text{HOMA Index} = \text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} \times \text{Blutzucker (nüchtern, mg/dl)} / 405$$
$$\text{HOMA Index} = \text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} \times \text{Blutzucker (nüchtern, mmol/l)} / 22,5$$

Als Normwert gilt ein Wert von  $\leq 1$ ; ab einem Wert von über 1 liegt ein Hinweis auf eine Insulinresistenz vor; ab 2,5 ist diese sehr wahrscheinlich. Der Wert von 5 stellt den Durchschnittswert bei kindlichen Typ-2 Diabetikern dar.

## 2.4 Statistikprogramm

Siehe Teil I – Kapitel 2.5

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Querschnittsstudie (Zeitpunkt 1)

Tabelle 17 fasst die Ergebnisse des ersten Messzeitpunktes bei Patienten und Kontrollen zusammen. Diese sind dabei als Mittelwert mit Standardabweichung bzw. Median und Range dargestellt.

Tabelle 17: Untersuchungsergebnisse der Querschnittsstudie (Zeitpunkt 1)

	Adipositas-Patienten		Kontrollen	
	Mittelwert	Median (Range)	Mittelwert	Median (Range)
<b>Anzahl (n)</b>	52	-	48	-
<b>Geschlecht (m/w)</b>	16/36	-	21/27	-
<b>Alter (J)</b>	15,06 ± 1,9	15,0 (12-19)	13,52 ± 3,2	14,0 (8-19)
<b>Gewicht (kg)</b>	98,86 ± 19,9	97,95 (63-147)	51,42 ± 14,8	52 (26-85)
<b>Länge (cm)</b>	168,7 ± 10,6	167,5 (139-195)	153,5 ± 17,48	151,2 (117-186)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	34,54 ± 4,56	34,12 (25,9-42,8)	20,05 ± 3,32	19,67 (14,6-28,1)
<b>SDS BMI</b>	2,79 ± 0,55	2,89 (1,67-3,69)	0,18 ± 0,97	0,275 (-1,77-2,28)
<b>cIMT mean(mm)</b>	0,578 ± 0,06	0,562 (0,5-0,76)	0,494 ± 0,03	0,496 (0,43-0,56)
<b>Aix (%)</b>	-29,5 ± 19,86	-33 (-65-24)	-25,35 ± 15,8	-27 (-65-32)
<b>PWV (m/s)</b>	5,79 ± 1,0	5,85 (4-7,6)	4,650 ± 0,73	4,5 (3,4-6,5)
<b>RR syst (mmHg)</b>	133,23 ± 12,4	132 (108-163)	116,58 ± 11,3	116 (94-138)
<b>RR diast (mmHg)</b>	63,52 ± 10,1	64 (37-85)	61,17 ± 9	61 (46-95)
<b>PP (mmHg)</b>	69,71 ± 12,2	69 (44-94)	55,42 ± 10,5	55 (33-80)

#### Mann Whitney U Test

Zur statistischen Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen wurde ein Mann Whitney U Test durchgeführt. Nach Durchführung des Mann Whitney U Tests erhielt man folgende Ergebnisse: Signifikante Unterschiede auf dem 0,01 Niveau ergaben sich für BMI-SDS, Gewicht, cIMT mean, PWV, systolischen Blutdruck, Pulsdruck und das Alter (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Deskriptive Statistik und Mann Whitney U Test

	Patienten	Kontrollen	p-Wert
<b>Alter (J)</b>	15,06 ± 1,9**	13,52 ± 3,2	0,015
<b>Gewicht (kg)</b>	98,86 ± 19,9**	51,42 ± 14,8	0,000
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	34,54 ± 4,56**	20,05 ± 3,32	0,000
<b>SDS BMI</b>	2,79 ± 0,55**	0,18 ± 0,97	0,000
<b>cIMT mean (mm)</b>	0,578 ± 0,06**	0,494 ± 0,03	0,000
<b>Alx (%)</b>	-29,5 ± 19,86	-25,35 ± 15,8	0,128
<b>PWV (m/s)</b>	5,79 ± 1,0**	4,650 ± 0,73	0,000
<b>RR syst (mmHg)</b>	133,23 ± 12,4**	116,58 ± 11,3	0,000
<b>RR diast (mmHg)</b>	63,52 ± 10,1	61,17 ± 9	0,107
<b>PP (mmHg)</b>	69,71 ± 12,2**	55,42 ± 10,5	0,000

\* Signifikanter Unterschied auf dem 0,05 Niveau

\*\* Signifikanter Unterschied auf dem 0,01 Niveau

### Boxplots

Zur Verbesserung der Anschaulichkeit der Ergebnisse wurden Boxplots angefertigt. Der jeweilige p-Wert findet sich rechts oben in den Graphiken. (P = Patienten, K = Kontrollen)

Abbildung 13: SDS BMI bei Adipositas Patienten (P) und Kontrollen (K)

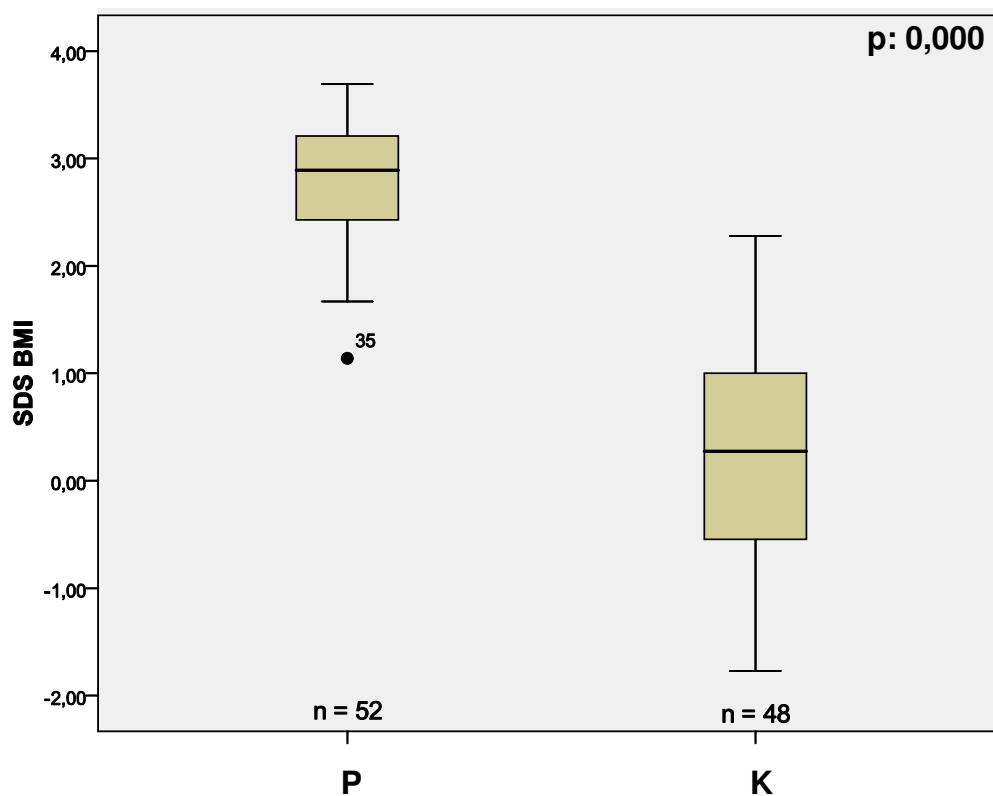


Abbildung 14: cIMT mean bei Adipositas Patienten (P) and Kontrollen (K)

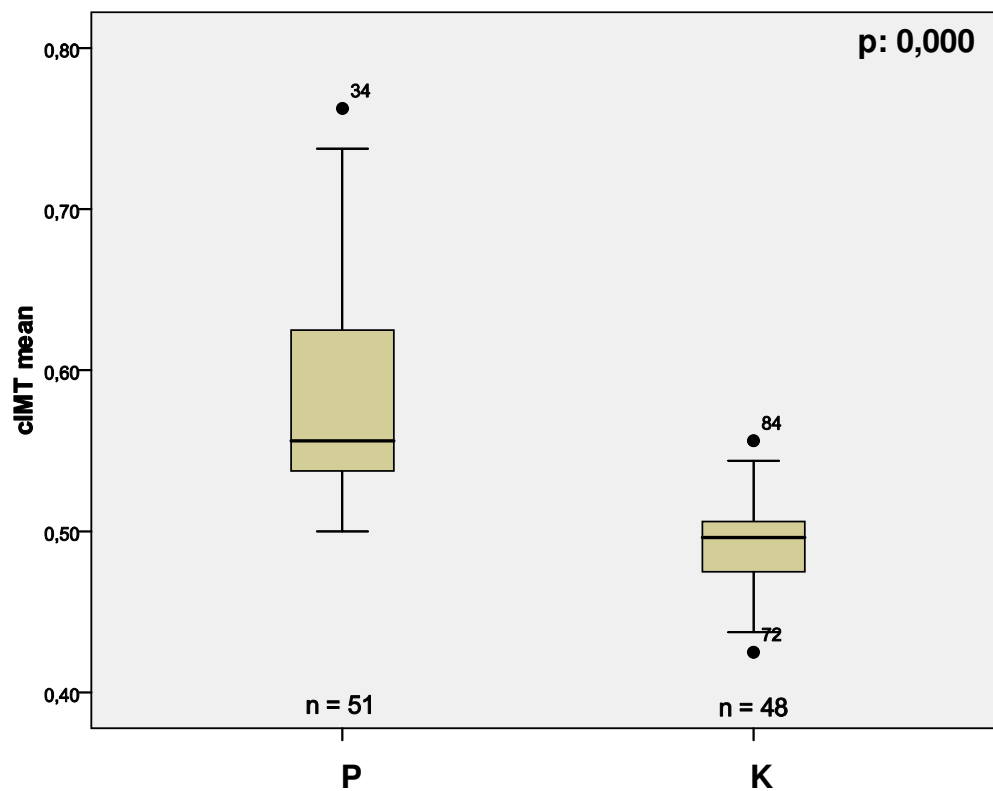


Abbildung 15: Alx bei Adipositas Patienten (P) und Kontrollen (K)

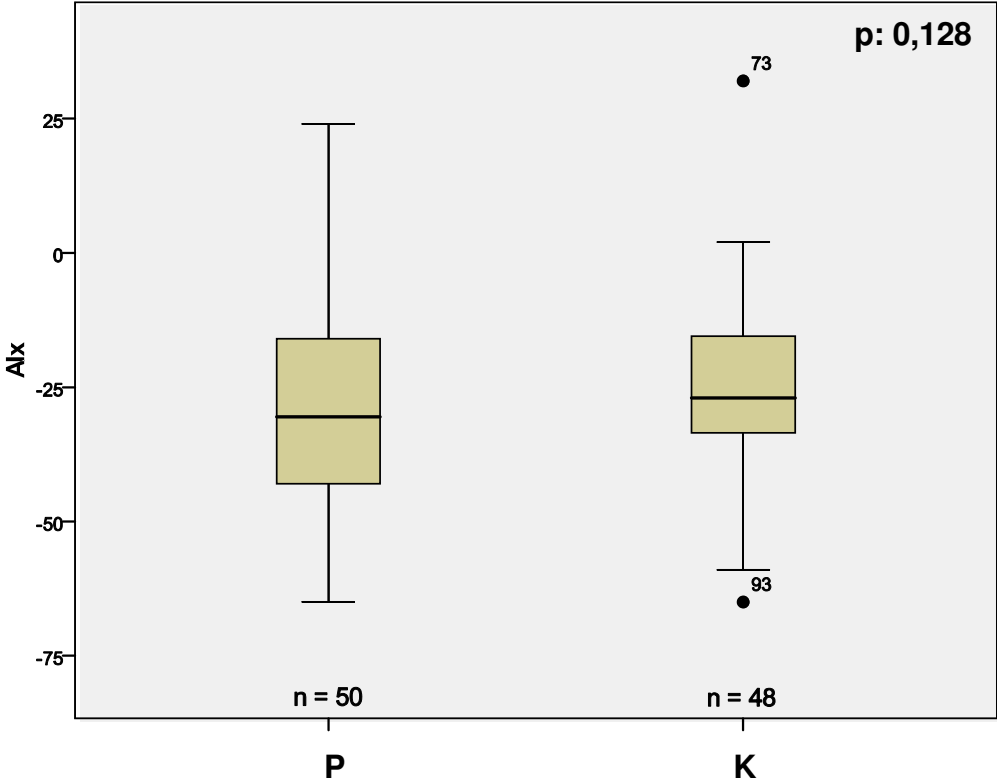


Abbildung 16: PWV bei Adipositas Patienten (P) und Kontrollen (K)

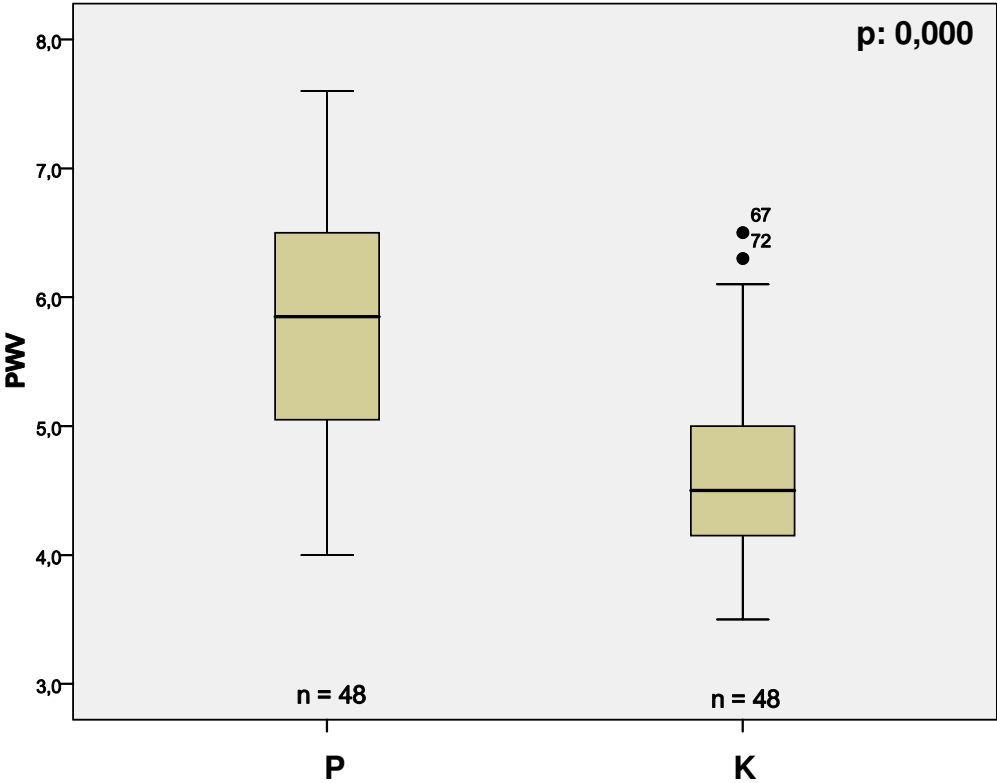




Abbildung 17: PP bei Adipositas Patienten (P) und Kontrollen (K)

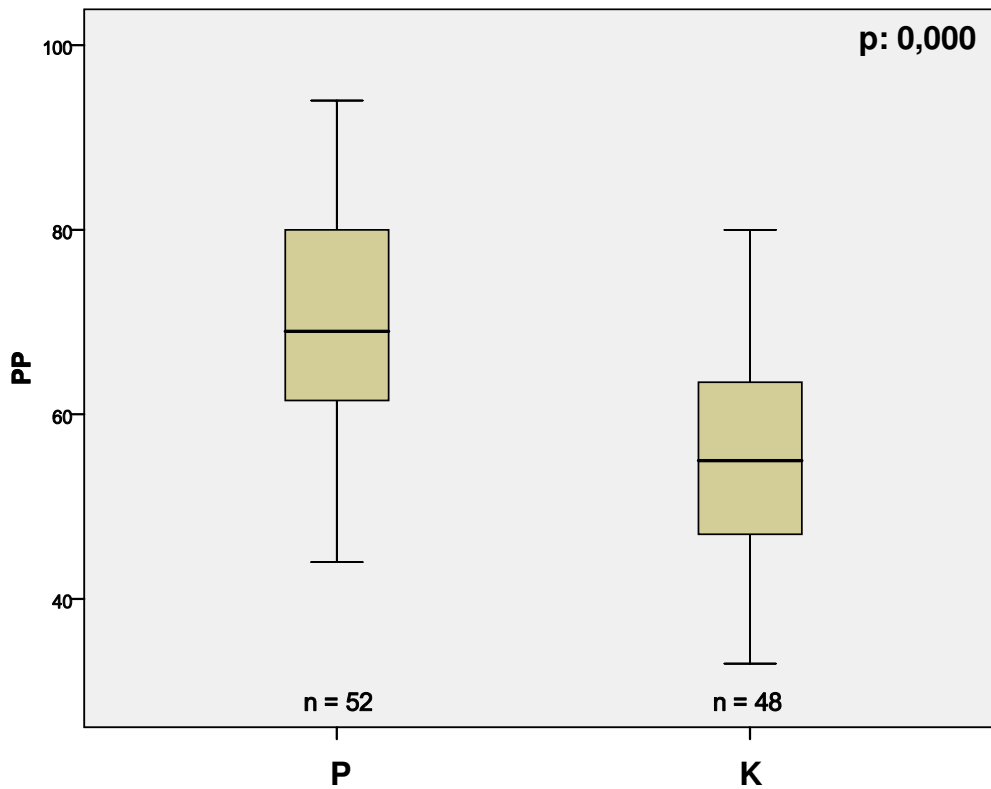


Abbildung 18: Systolischer RR bei Adipositas Patienten (P) und Kontrollen (K)

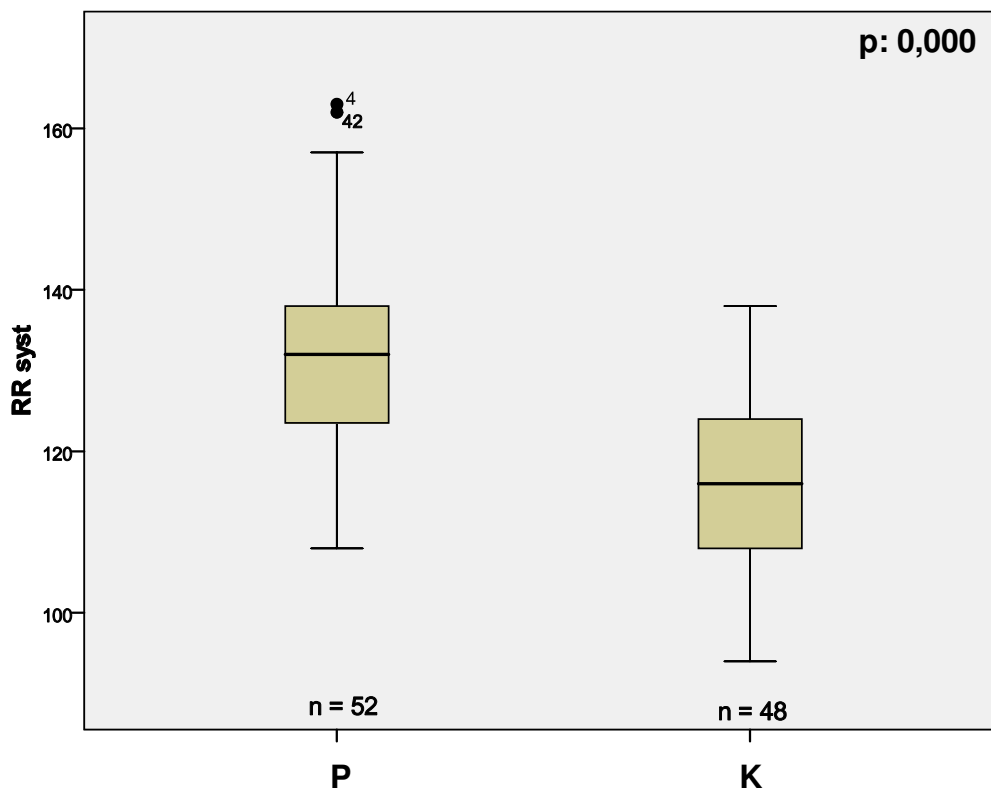
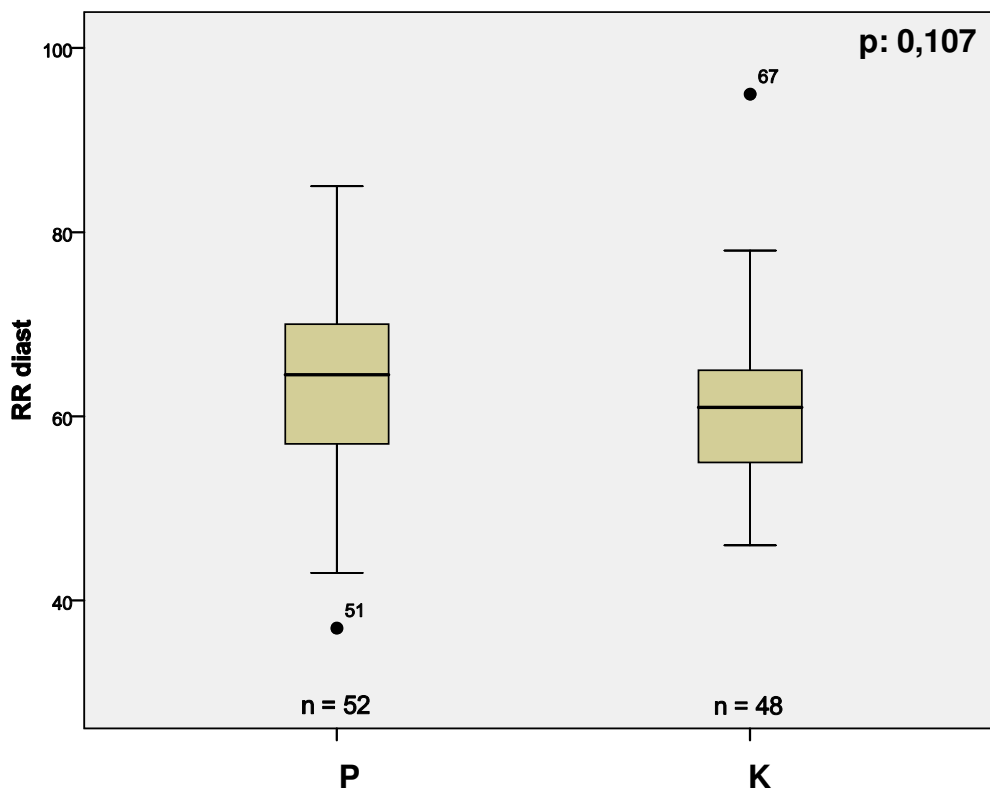


Abbildung 19: Diastolischer RR bei Adipositas Patienten (P) und Kontrollen (K)



### 3.2 Spearman Korrelationen (Gesamtzahl der Untersuchten)

Bei Adipositas-Patienten (n = 52) und Kontrollen (n = 48) wurde zum Zeitpunkt 1 untersucht, ob signifikante lineare Korrelationen zwischen den vaskulären Messungen und PP, Alter, Blutdruck und BMI bzw. BMI SDS bestehen (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Spearman Korrelationen (Adipositas-Patienten und Kontrollgruppe)

cIMT mean	r-Wert	p-Wert
PWV (m/s)	0,436	0,000
Alx (%)	-0,083	0,417
BMI (m <sup>2</sup> /kg)	0,633	0,000
BMI SDS	0,605	0,000
RR syst (mmHg)	0,543	0,000
RR diast (mmHg)	0,165	0,103
PP (mmHg)	0,468	0,000
Alter (J)	0,313	0,002

PWV	r-Wert	p-Wert
cIMT mean (mm)	0,436	0,000
AIx (%)	-0,052	0,611
BMI (m <sup>2</sup> /kg)	0,590	0,000
BMI SDS	0,531	0,000
RR syst (mmHg)	0,646	0,000
RR diast (mmHg)	0,385	0,000
PP (mmHg)	0,396	0,000
Alter (J)	0,326	0,001
AIx	r-Wert	p-Wert
PWV (m/s)	-0,052	0,611
cIMT mean (mm)	-0,083	0,417
BMI (m <sup>2</sup> /kg)	-0,161	0,114
BMI SDS	-0,092	0,370
RR syst (mmHg)	-0,041	0,686
RR diast (mmHg)	0,134	0,187
PP (mmHg)	-0,120	0,237
Alter(J)	-0,114	0,264

Tabelle 20: Signifikante Spearman Korrelationen

	cIMT mean	PWV	BMI	BMI SDS	RR syst	RR diast	PP
Alter	r=0,313 p=0,002	r=0,326 p=0,001	r=0,406 p=0,000	r=0,251 p=0,012	r=0,397 p=0,000	-	r=0,407 p=0,000
BMI	r=0,633 p=0,000	r=0,059 p=0,000	-	r=0,964 p=0,000	r=0,667 p=0,000	r=0,234 p=0,019	r=0,545 p=0,000
BMI SDS	r=0,605 p=0,000	r=0,531 p=0,000	r=0,964 p=0,000	-	r=0,599 p=0,000	-	r=0,519 p=0,000
cIMT mean	-	r=0,436 p=0,000	r=0,633 p=0,000	r=0,605 p=0,000	r=0,543 p=0,000	r=0,431 p=0,000	r=0,749 p=0,000
RR diast	-	r=0,385 p=0,000	r=0,234 p=0,019	-	-	-	-
RR syst.	r=0,543 p=0,000	r=0,646 p=0,000	r=0,667 p=0,000	r=0,599 p=0,000	-	r=0,431 p=0,000	r=0,749 p=0,000
PP	r=0,468 p=0,000	r=0,396 p=0,000	r=0,545 p=0,000	r=0,519 p=0,000	r=0,749 p=0,000	r=-0,205 p=0,041	-

### 3.3 Laborwerte und Korrelationen

Bei den 52 teilnehmenden Patienten (Zeitpunkt 1) wurden umfangreiche Laboruntersuchungen durchgeführt. Die Ergebnisse stehen in Tabelle 21.

Tabelle 21: Blutparameter der Adipositas-Patienten zum Zeitpunkt 1

	Adipositas-Patienten	Normwerte*	Beurteilung
HOMA Index	7,38 ± 4,5	≤ 1	↑↑
LDL (mg/dl)	61,9 ± 51,4	≤ 160	↔
HDL (mg/dl)	47,78 ± 10,6	> 45	↔
Triglyceride (mg/dl)	125,8 ± 73,4	<180	↔
Cholesterin (mg/dl)	164,6 ± 35,5	82 - 200	↔
Lipoprotein a (mg/dl)	14,79 ± 22,6	< 30	↔
β-HCG (mU/ml)	2,62 ± 0,79	< 5	↔
GOT (U/l)	27,5 ± 10,4	< 35	↔
GPT (U/l)	30,68 ± 20,5	< 34	↔
G-GT (U/l)	20,67 ± 9,9	< 38	↔
CrP (mg/dl)	3,21 ± 2,75	< 0,5	↑
Harnsäure (mg/dl)	6,12 ± 1,4	2,5 – 6,5	↔
Kreatinin (mg/dl)	0,68 ± 0,11	< 1,0	↔
Clearance n. Schwartz	137,99 ± 19,51	≥ 90	↔
HBA1c (%)	5,18 ± 0,34	4,3 – 6,1	↔
Fibrinogen (mg/dl)	366,9 ± 80,1	150 – 450	↔
T3 (ng/ml)	1,74 ± 0,41	0,8 – 2,0	↔
T4 (µg/dl)	9,6 ± 1,5	4,5 – 11,7	↔
TSH (mU/l)	2,23 ± 1,23	0,27 – 4,2	↔
Cortisol (µg/dl)	10,22 ± 5,37	2,4 – 29,0	↔
Testosteron (ng/ml)	1,8 ± 2,3	#	#
Östradiol (pg/ml)	30,9 ± 10,3	#	#
17-OHP-P (ng/ml)	2,04 ± 1,7	#	#
DHEAS (ng/ml)	2411 ± 1698,9	#	#
Androstendion (ng/ml)	1,64 ± 0,75	#	#
IgF1 (ng/ml)	329,2 ± 117,9	250 - 1100	↔
IgF BP3 (µg/ml)	3,89 ± 0,67	1,8 – 6,1	↔

\* Referenzwerte des Instituts für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Charité Berlin

# aufgrund geschlechtsspezifischer Normwerte keine Angabe

↔ Wert innerhalb des Normbereichs

↑ Wert oberhalb des Normbereichs

Um zu untersuchen, ob signifikante Assoziationen zu den vaskulären Messungen vorlagen, wurden Spearman rank correlation coefficients erstellt (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Spearman Korrelation Zeitpunkt 1

Zeitpunkt 1	cIMT mean	PWV	Alx	SDS-BMI	Gewicht	SDS-Gew.	RR diast
Gewicht	-	-	r = -0,412 p = 0,007	-	-	-	-
β-HCG	-	-	r = -0,540 p = 0,004	r = 0,382 p = 0,037	r = 0,362 p = 0,049	-	-
Harnsäure	-	-	r = -0,403 p = 0,009	-	r = 0,375 p = 0,007	r = 0,362 p = 0,013	r = 0,355 p = 0,011
Kreatinin	-	r = 0,386 p = 0,032	r = -0,393 p = 0,011	-	r = 0,470 p = 0,001	-	-
Testosteron	-	-	r = -0,457 p = 0,003	-	r = 0,468 p = 0,001	-	-
GOT	-	r = 0,421 p = 0,018	-	-	-	-	-
GPT	-	-	-	-	-	-	r = 0,296 p = 0,037
G-GT	-	-	-	r = 0,313 p = 0,036	r = 0,445 p = 0,001	r = 0,348 p = 0,019	-
Androstendion	r = -0,295 p = 0,050	-	-	-	-	-	-
TSH	-	-	-	r = 0,303 p = 0,041	-	-	-
BP 3	r = 0,447 p = 0,002	-	-	-	-	-	-
IGF 1	-	-	-	r = -0,370 p = 0,012	-	-	-
CrP	-	-	-	r = 0,381 p = 0,009	-	-	-
HBA1c	r = 0,328 p = 0,028	-	-	-	-	-	-
HOMA Index	-	-	-	-	r = 0,332 p = 0,023	r = 0,426 p = 0,003	-

Es ergaben sich zahlreiche signifikante Assoziationen. Von klinischer Bedeutung erscheint dabei vor allem die Korrelation des BMI SDS mit dem CRP- und IGF-1-Spiegel, während der HOMA Index signifikant mit dem Gewicht SDS korrelierte. Die Korrelationen der vaskulären Messungen (cIMT, Alx, PWV) sind in Anbetracht der kleinen Fallzahl kritisch zu betrachten, zumal sie auf einer einzigen Messung beruhen. Um die Konsistenz der Assoziationen weiter zu untersuchen, wurde eine prospektive Studie durchgeführt.

### **3.4 Prospektive Studie**

#### **3.4.1 Vaskuläre Messungen**

Von den 52 Patienten der Querschnittsuntersuchung konnten insgesamt 23 nach 34 Monaten erneut untersucht werden. Tabelle 23 zeigt die klinischen Parameter dieser Patienten zum Zeitpunkt 1 und 2.

Um zuverlässige Aussagen über den Verlauf zu erhalten, werden im Folgenden nur die Patienten, die zu beiden Messzeitpunkten untersucht worden waren, berücksichtigt. Mit dem T-Test für gepaarte Stichproben (nicht-parametrischer Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test) sollte untersucht werden, ob sich die Werte der Patienten über einen Zeitraum von knapp drei Jahren ändern, und falls ja, in welche Richtung.

Tabelle 23 behandelt deskriptiv die Untersuchungs-Zeitpunkte der ausgewählten Patienten und zeigt die jeweiligen p-Werte als Ergebnis des T-Tests an.

**Tabelle 23: Untersuchungsergebnisse bei Adipositas Patienten (n=23) zu den Zeitpunkten 1 und 2 im Vergleich**

	Zeitpunkt 1		Zeitpunkt 2		T Test
	Mittelwert ± SD	Median (Range)	Mittelwert ± SD	Median (Range)	p- Wert
<b>Anzahl</b>	23	23	23	23	-
<b>Gewicht</b>	92,58 ± 18,46	90,0 (63-142)	99,13 ± 19,3**	105 (65-149)	0,005
<b>Gewicht SDS</b>	4,65 ± 1,76	4,63 (2,45-9,4)	2,8 ± 0,91**	2,88 (0,81-4,16)	0,000
<b>BMI</b>	32,76 ± 4,3	32,3 (25,9-40,1)	33,56 ± 5,4	34,25 (22,0-42,2)	0,181
<b>BMI SDS</b>	2,65 ± 0,51	2,59 (1,67-3,5)	2,69 ± 0,82	2,87 (0,47-3,9)	0,294
<b>cIMT mean</b>	0,578 ± 0,07	0,556 (0,5-0,76)	0,562 ± 0,06	0,562 (0,45-0,71)	0,135
<b>Alx</b>	-27,8 ± 16,68	-29 (-65-1)	-11,4 ± 15,05**	-12 (-40-28)	0,003
<b>PWV</b>	6,01 ± 1,31	6,0 (4,4-9,4)	6,22 ± 1,39	6,3 (4,2-8,8)	0,140
<b>PP</b>	70,48 ± 10,9	70 (53-94)	57,74 ± 14,2**	55 (32-82)	0,002
<b>RR syst</b>	130,7 ± 11,75	130 (108-157)	125,2 ± 15,3	122 (93-158)	0,080
<b>RR diast</b>	60,2 ± 9,8	62 (37-78)	67,5 ± 9,4*	69 (50-89)	0,016
<b>HOMA Index</b>	6,12 ± 1,94	6,0 (3,4-10)	3,61 ± 2,68**	3,4 (0,7-13,6)	0,001

\* Signifikanter Unterschied auf dem 0,05 Niveau

\*\* Signifikanter Unterschied auf dem 0,01 Niveau

Signifikante Unterschiede auf dem 0,01 Niveau ergeben sich für Gewicht und Gewicht SDS, den Alx, den Pulsdruck und den HOMA-Index. Auf dem 0,05 Niveau unterscheidet sich der diastolische Blutdruck zwischen Zeitpunkt 1 und 2.

Insgesamt zeigte sich damit eine signifikante Abnahme des relativen Übergewichtes (Gewicht SDS), verbunden mit einer signifikanten Verbesserung von HOMA Index und PP, während die cIMT und die PWV gleich blieben. Der Alx verschlechterte sich signifikant, ebenso der diastolische Blutdruck.

### Boxplots

Um die Ergebnisse der T-Tests für gepaarte Stichproben graphisch besser veranschaulichen zu können, wurden hier ebenfalls zusätzlich Boxplots erstellt. Der jeweilige p-Wert findet sich rechts oben in den Graphiken (\*\* = signifikanter Unterschied auf dem 0,01 Niveau, \* = signifikanter Unterschied auf dem 0,05 Niveau).

Abbildung 20: SDS BMI bei Adipositas Patienten im Vergleich

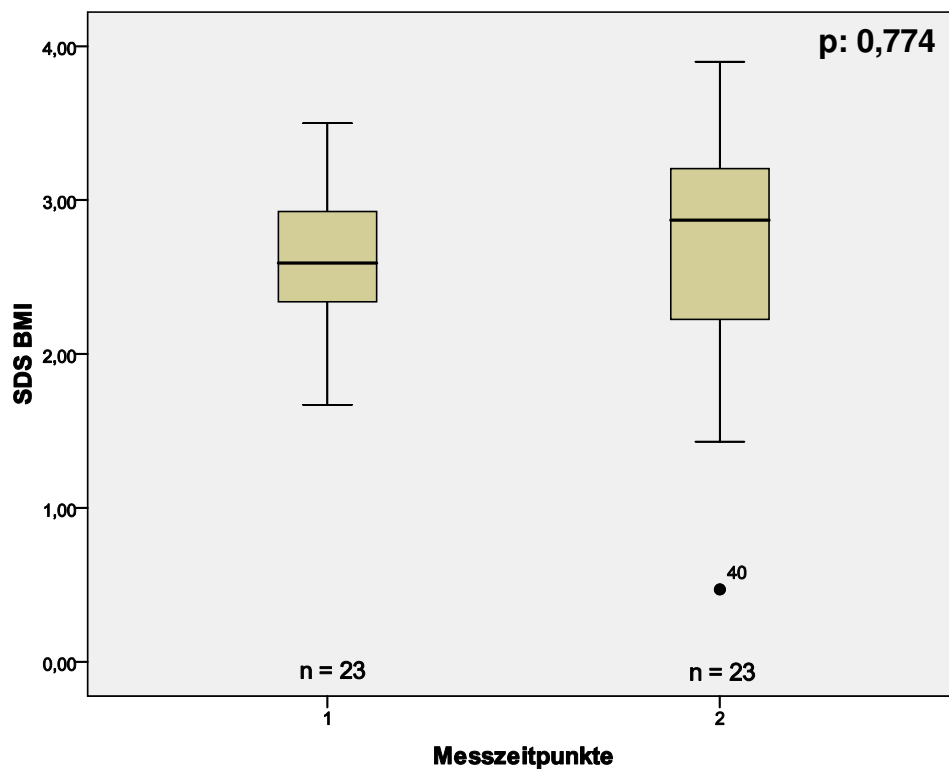


Abbildung 21: cIMT mean bei Adipositas Patienten im Vergleich

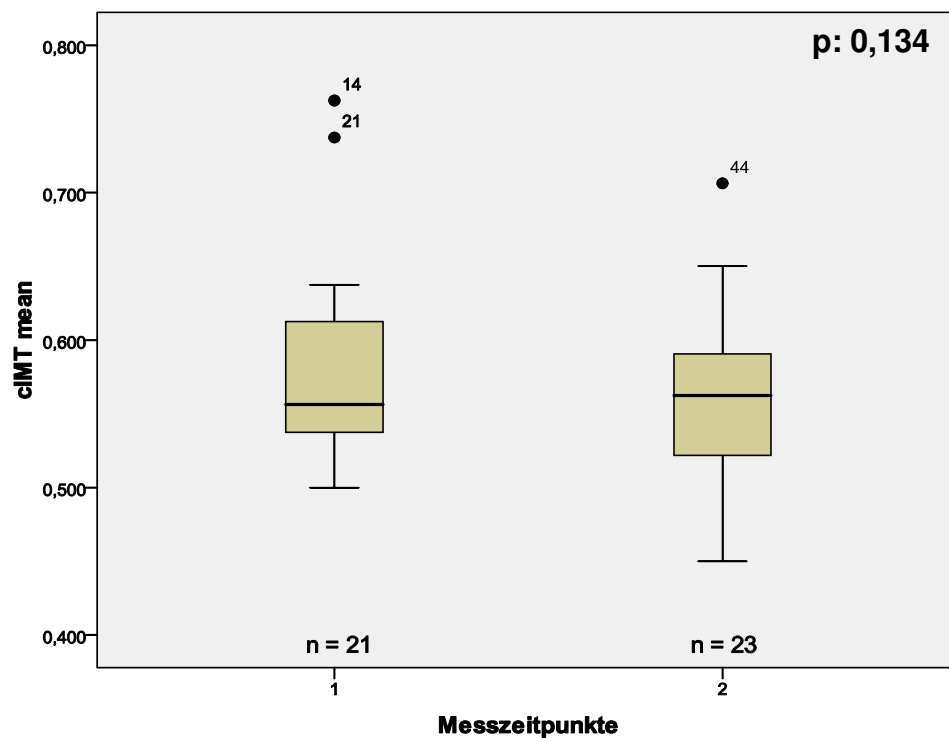




Abbildung 22: Alx bei Adipositas Patienten im Vergleich

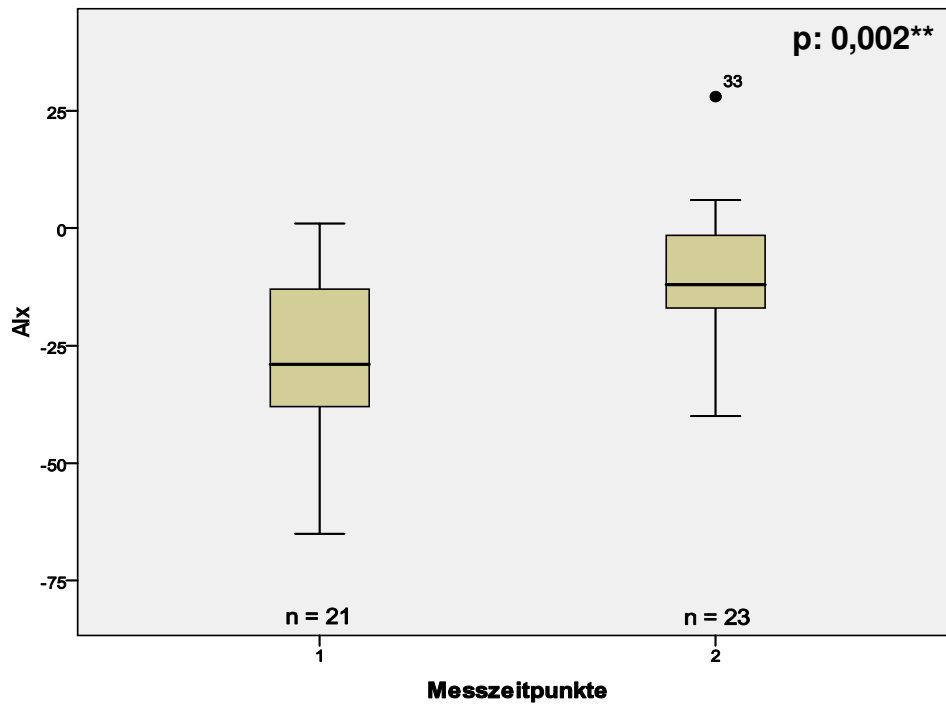


Abbildung 23: PWV bei Adipositas Patienten im Vergleich

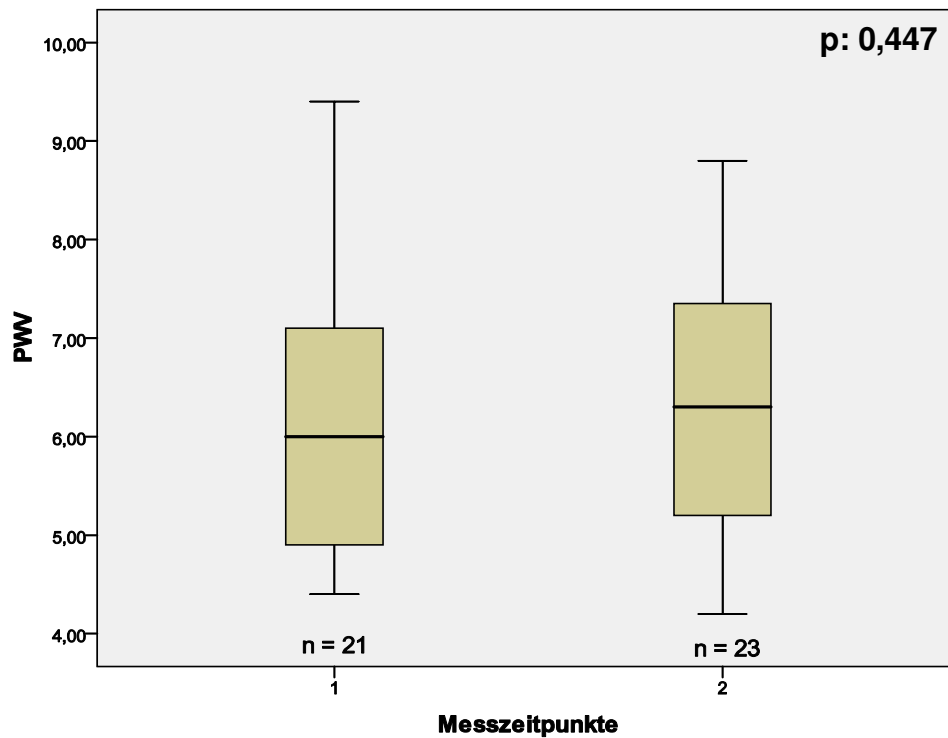


Abbildung 24: PP bei Adipositas Patienten im Vergleich

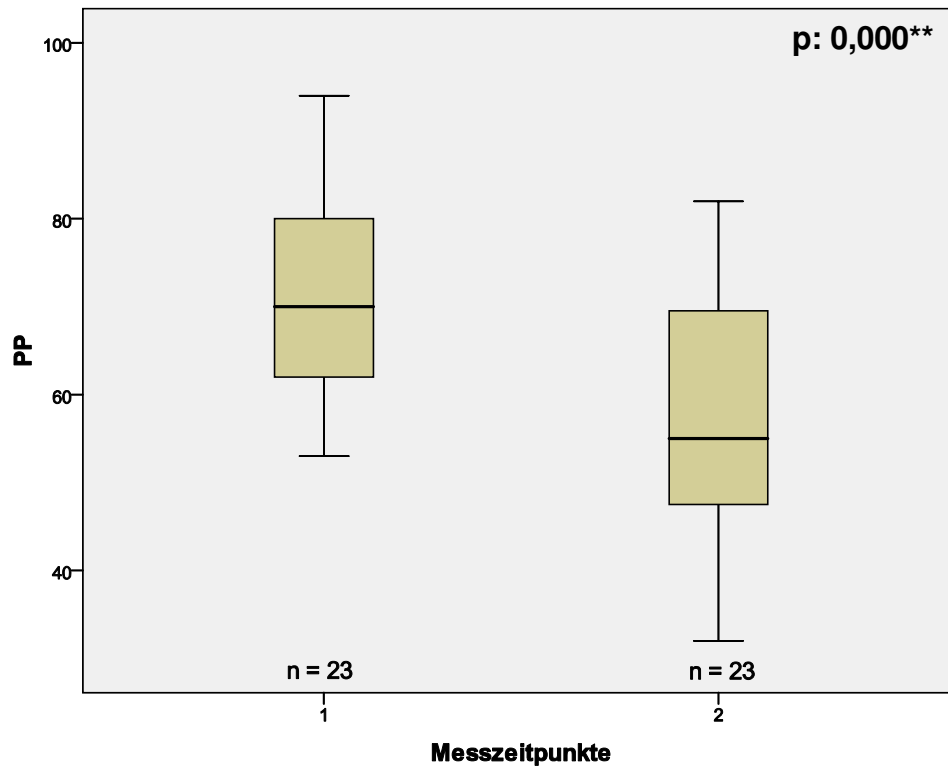


Abbildung 25: Systolischer RR bei Adipositas Patienten im Vergleich

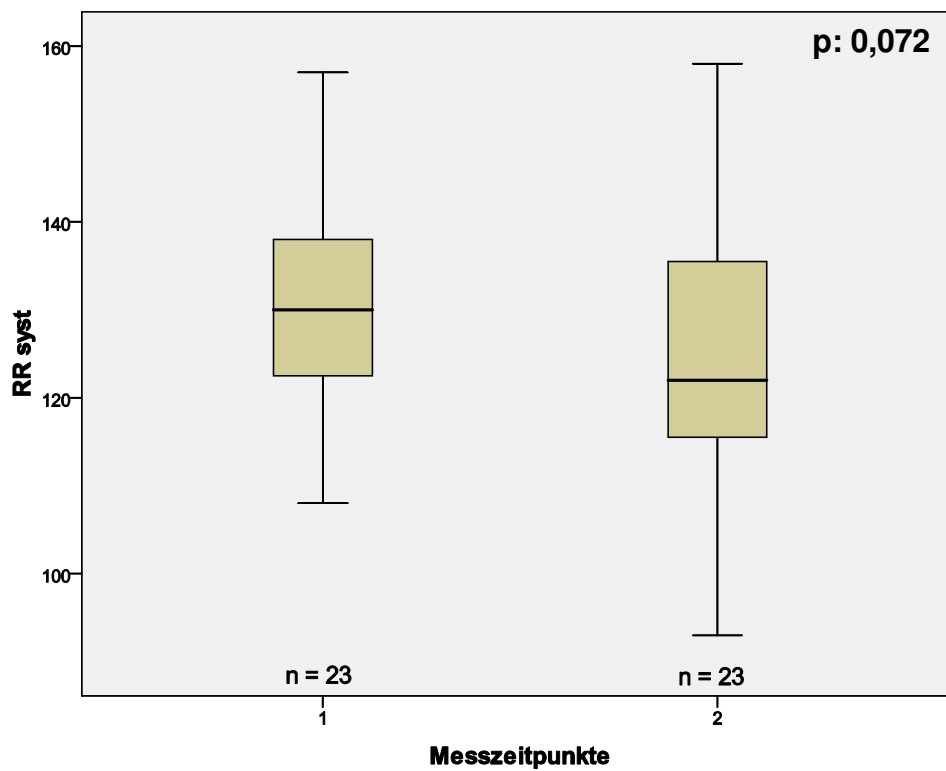


Abbildung 26: Diastolischer RR bei Adipositas Patienten im Vergleich

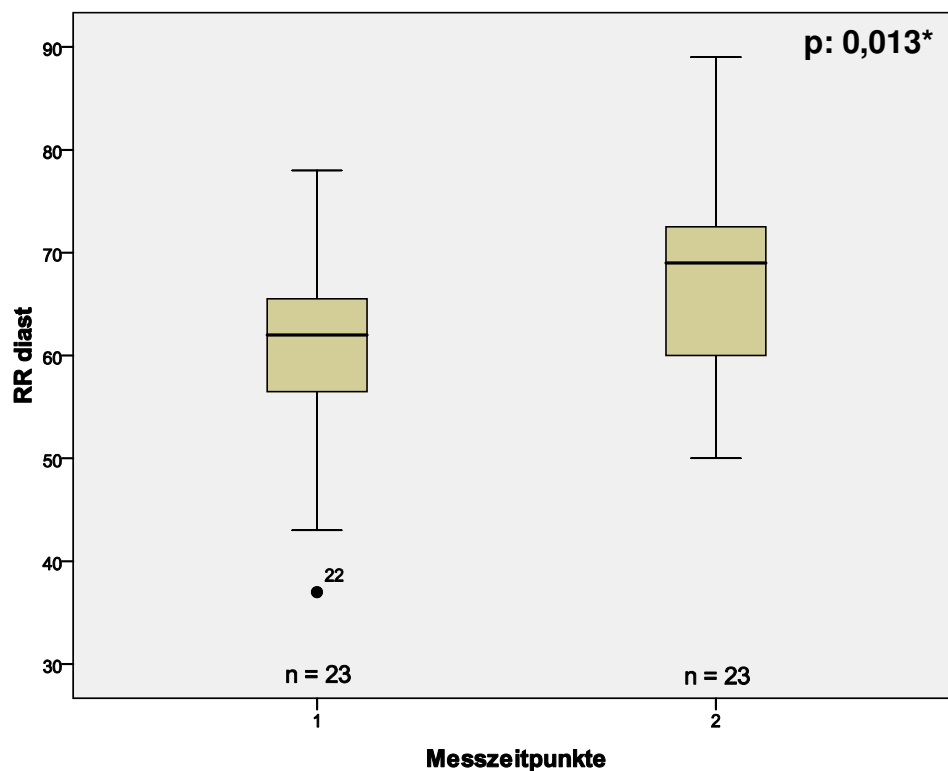
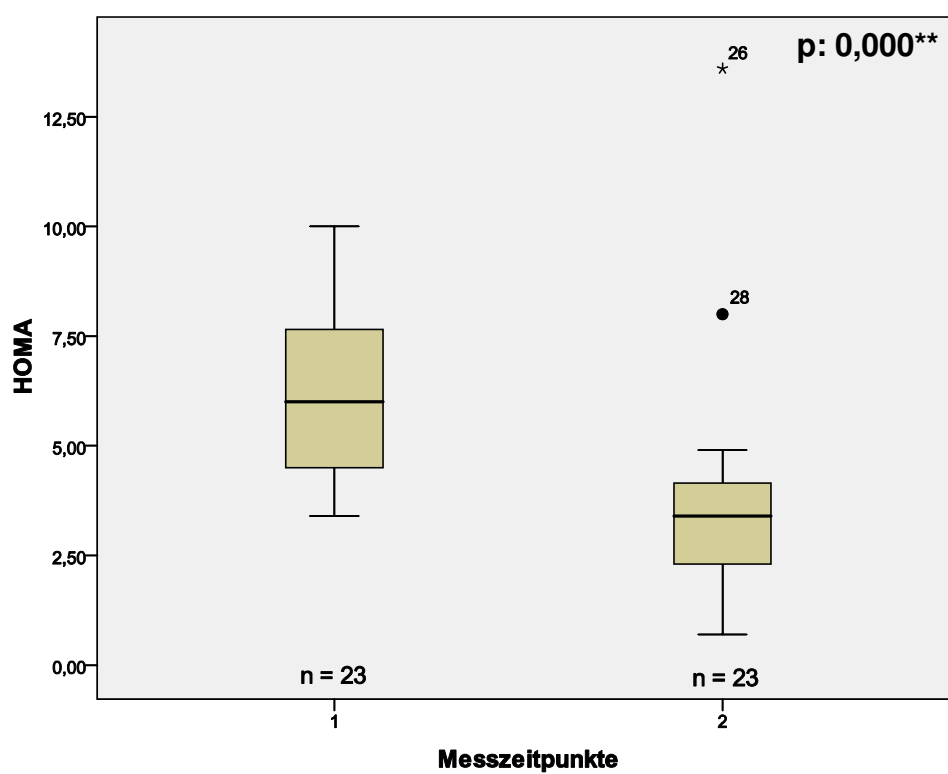


Abbildung 27: HOMA Index bei Adipositas Patienten im Vergleich



Um festzustellen, ob es Zusammenhänge zwischen den jeweiligen Veränderungen der einzelnen Werte (zum Zeitpunkt 1 und 2) gibt, wurden  $\Delta$ -Werte gebildet. Diese stellen die Differenz zwischen den Werten zu Zeitpunkt 1 und 2 dar.

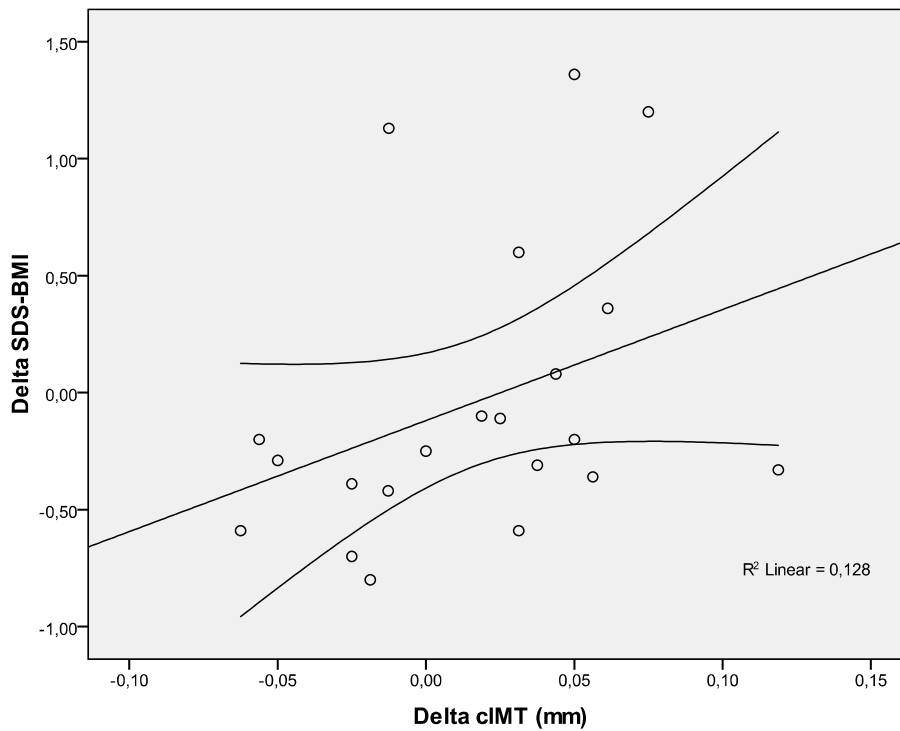
Korreliert man die  $\Delta$ -Werte miteinander, erhält man die in Tabelle 24 dargestellten signifikanten Ergebnisse.

**Tabelle 24: Spearman Korrelationen  $\Delta$  Werte**

	$\Delta$ PWV	$\Delta$ cIMT mean	$\Delta$ PP	$\Delta$ RR syst	$\Delta$ SDS BMI
$\Delta$ cIMT mean	r=- 0,478 p=0,038	-	-	-	r=0,450 p=0,041
$\Delta$ RR syst	-	-	r=0,472 p=0,023	-	r=0,444 p=0,034
$\Delta$ RR diast	-	-	r=-0,444 p=0,034	r=0,504 p=0,014	-
$\Delta$ Gewicht	-	r=0,524 p=0,015	-	-	-
$\Delta$ BMI	-	r=0,473 p=0,030	-	r=0,414 p=0,050	-

Es fanden sich signifikante Korrelationen zwischen den Veränderungen des BMI-SDS und der Entwicklung von systolischem Blutdruck und cIMT, nicht jedoch von PWV und Alx. Zur Veranschaulichung folgt ein Streudiagramm, das die Korrelation zwischen  $\Delta$  cIMT und  $\Delta$  BMI-SDS graphisch darstellt.

Abbildung 28: Streudiagramm Delta IMT – Delta BMI-SDS



### 3.4.2 Laborwerte

Im Vergleich der Laborwerte, die zu den Zeitpunkten 1 und 2 bei den Patienten bestimmt wurden, fielen teilweise signifikante Differenzen auf. Tabelle 25 gibt einen Überblick über die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchungen im Vergleich (Wilcoxon Test für gepaarte Stichproben).

Tabelle 25: Laboruntersuchungen zu den Zeitpunkten 1 und 2 im Vergleich

	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	p-Wert
Anzahl	23	23	-
HOMA-Index	6,12 ± 1,94	3,61 ± 2,68**	0,001
LDL-Cholesterin (mg/dl)	96,5 ± 41	109,3 ± 26,7	0,273
HDL-Cholesterin (mg/dl)	48,3 ± 11,79	44,87 ± 12,9	0,107
Triglyceride (mg/dl)	144,4 ± 77,6	137,5 ± 86,4	0,465
Cholesterin (mg/dl)	166,9 ± 36,4	179,04 ± 34,6	0,144
GOT (U/l)	27,35 ± 10	25,6 ± 8,4	0,280
GPT (U/l)	31 ± 23,05	28,35 ± 23,04	0,346
CrP (mg/dl)	2,73 ± 2,35	0,78 ± 1,18**	0,000
Harnsäure (mg/dl)	5,75 ± 1,22	5,4 ± 1,42	0,615
Kreatinin (mg/dl)	0,66 ± 0,11	0,73 ± 0,17*	0,022
TSH (mU/l)	2,19 ± 1,32	2,26 ± 1,17	0,523

\* Signifikanter Unterschied auf dem 0,05 Niveau

\*\* Signifikanter Unterschied auf dem 0,01 Niveau

Beim T-Test für gepaarte Stichproben ergeben sich signifikante Unterschiede bei den oben genannten Blutwerten für den HOMA-Index und den CrP-Wert auf dem 0,01 Niveau und für den Kreatinin-Wert auf dem 0,05 Niveau. Dies bedeutet, dass sich bei diesen Patienten (mit signifikanter Reduktion des durchschnittlichen Übergewichtes) parallel zur Verbesserung der Stoffwechsellage auch ein Rückgang des Entzündungsmarkers CrP zeigte. Der leichte Kreatininanstieg ist wahrscheinlich altersbedingt, bzw. durch die Zunahme des absoluten Körpergewichtes zu erklären (s. Tabelle 23).

Um zu ermitteln, ob sich in der Entwicklung der Laborparameter signifikante Korrelationen zu den Veränderungen der vaskulären Messungen ergeben, wurden  $\Delta$ -Werte gebildet. Diese stellen die Differenz zwischen den Werten zu Zeitpunkt 1 und 2 dar. Korreliert man die  $\Delta$ -Werte miteinander, erhält man die in Tabelle 26 dargestellten signifikanten Ergebnisse.  $\Delta$  cIMT und  $\Delta$  Alx bildeten hierbei keine signifikanten Korrelationen.

**Tabelle 26:  $\Delta$ -Werte Laborwerte versus vaskuläre Messungen**

	$\Delta$ PWV	$\Delta$ SDS BMI	$\Delta$ BMI
$\Delta$ HOMA	-	r = 0,455 p = 0,029	r = 0,475 p = 0,022
$\Delta$ TG	-	r = 0,560 p = 0,006	-
$\Delta$ TSH	r = 0,478 p = 0,029	-	-
$\Delta$ HDL	r = -0,178 p = 0,441	r = -0,024 p = 0,913	r = -0,475 p = 0,022

Hier zeigten sich keine stabilen Assoziationen zwischen den vaskulären Messungen und Laborparametern. Der BMI-SDS war jedoch mit den Veränderungen des HOMA Index und der Triglyceride bzw. HDL assoziiert.

### 3.4.3 Multivarianz Analyse

Abschließend untersuchten wir, ob es prädiktive Faktoren für die Veränderungen der vaskulären Messungen (Endpunkte) gibt. Hierzu wurden die Veränderungen der Gefäßmessungen ( $\Delta$ -Werte) mit denen der Laborwerte und Patienten-Parametern (wie z.B. BMI und Blutdruck) einer Multivarianz Analyse zugeführt (stepwise multiple linear regression). Es konnte mit diesen Verfahren jedoch kein signifikantes multivariates Modell erstellt werden.

## 4 Diskussion

### 4.1. Querschnittsstudie

Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass adipöse Kinder und Jugendliche im Vergleich zu gesunden Probanden eine signifikant erhöhte cIMT aufweisen und eine eingeschränkte Gefäßelastizität, bzw. eine signifikant erhöhte Pulswellengeschwindigkeit. Dagegen war der aortale Index (Alx) gegenüber gesunden Kontrollpersonen nicht signifikant verschieden. Wie in Anbetracht der ausgeprägten Adipositas zu erwarten, imponierten Gewicht, Gewicht SDS, BMI, BMI SDS, Pulsdruck und der systolische Blutdruck als signifikant erhöht. Diese Ergebnisse wurden zum Teil bereits in anderen Studien nachgewiesen.

#### cIMT

Gil et al. wiesen 2008 eine signifikant erhöhte cIMT bei 15 jugendlichen Patienten mit Hypertonus sowie eine Korrelation dieses Parameters mit der Pulswellengeschwindigkeit nach. Ebenso zeigten Fall-Kontroll-Studien von Atabek et al. (2007), Reinehr et al. (2006) und Meyer et al. (2006) eine signifikante Erhöhung der cIMT bei adipösen Kindern und Jugendlichen. Woo et al. (2004) konnten in einer Vergleichsstudie mit 36 übergewichtigen Patienten ( $BMI\ 25 \pm 3$ ) eine Assoziation von Übergewicht mit einer erhöhten cIMT dokumentieren. Schiel et al. (2007) zeigten bei 81 Adipositas Patienten ( $13,6 \pm 2,7$  Jahre), dass cIMT mean ebenso mit TSH sowie mit Größe, Gewicht, BMI, BMI SDS, RR syst. und RR diast. korreliert. Zu den gleichen Ergebnissen kommen Beauloye et al. (2007) in ihrer Studie an 104 adipösen Kindern ( $12,7 \pm 0,2$  Jahre), wobei u. a. signifikante Relationen zwischen IMT und HOMA Index gefunden wurden (siehe auch Atabek et al., 2007). Bei Reinehr et al. (2006) zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen IMT und BMI SDS, RR syst und RR diast. Für diese Studie waren 96 adipöse Kinder mit 25 Kontrollen verglichen worden.

#### Pulswellengeschwindigkeit und Aortaler Index

Es gibt bislang nur wenige Studien, die sich mit der Pulswellengeschwindigkeit bei adipösen Kindern und Jugendlichen beschäftigen. Zusätzlich weisen sie widersprüchliche Ergebnisse auf. In unserer Studie zeigte sich eine signifikant erhöhte PWV bei der Patientengruppe, welche sich mit einer verminderten Gefäßelastizität



erklären lässt. Ohmori et al. (2000) untersuchten 113 Patienten auf Zusammenhänge zwischen PWV und Erkrankungen, die mit Arteriosklerose assoziiert sind. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die PWV zwischen Patientengruppen mit bzw. ohne Risikofaktoren für Arteriosklerose. In einer Fall-Kontrollstudie von Dangardt et al. (2008), in der 33 adipöse Kinder ( $13,9 \pm 1,6$  Jahre) mit 18 gesunden Probanden verglichen wurden, offenbarte sich eine erniedrigte Pulswellengeschwindigkeit bei den Patienten. Dieses Ergebnis wurde von den Autoren mit einer generellen Vasodilatation erklärt.

In der vorliegenden Studie konnten ebenfalls Korrelationen zwischen den gemessenen Gefäßparametern gezeigt werden. Signifikante Zusammenhänge stellten sich zwischen PWV, cIMT mean, BMI, BMI SDS, RR syst., RR diast., Pulsdruck und Alter dar. Innerhalb des Patientenkollektivs korrelierten TSH mit BMI SDS, HOMA-Index mit Gewicht bzw. Gewicht SDS, PWV mit Kreatinin und Gewicht mit Kreatinin. Diese Ergebnisse spiegeln wiederum teilweise die aktuelle Studienlage wider. So konnten von Harada et al. (2004) Korrelationen zwischen der Pulswellengeschwindigkeit und Risikofaktoren einer Arteriosklerose (HOMA, Adipositas) gefunden werden.

Sakuragi et al. zeigten 2009 in einer Studie mit 537 Kindern (mittleres Alter: 10,1 Jahre), dass ein erhöhter BMI, Adipositas und eine herabgesetzte kardiorespiratorische Fitness mit einer erhöhten Gefäßsteifigkeit einhergehen. Zebekakis PE et al. (2005) untersuchten bei 1306 Probanden (Altersmedian 43,9 Jahre, Range 10 – 86 Jahre) die A. carotis und PWV. Beide Parameter korrelierten hierbei mit einem erhöhten BMI.

### 4.2 Prospektive Studie

Im prospektiv angelegten Teil unserer Studie präsentierten sich zum Teil sehr heterogene Ergebnisse. So kam es nach drei Jahren einerseits zu einer signifikanten Verbesserung des Gewicht-SDS und des HOMA Indexes, andererseits aber zu einer signifikanten Verschlechterung des Alx und des diastolischen Blutdrucks. BMI und BMI SDS veränderten sich nur unwesentlich, und die Messungen von cIMT und PWV zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede gegenüber dem Ausgangswert. Trotz der geringen Abweichungen der durchschnittlichen Werte zeigte die Auswertung der individuellen Veränderungen (Spearman Korrelation) signifikante Zusammenhänge

zwischen dem  $\Delta$  SDS BMI und dem  $\Delta$  cIMT,  $\Delta$  RR syst. und  $\Delta$  HOMA. Diese Daten sprechen dafür, dass sich mit Reduktion des relativen Übergewichtes (bzw. des altersentsprechenden BMI) auch der HOMA Index und die Intima Media Dicke der A. Carotis gleichsinnig verändern. Dagegen fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge mit den Veränderungen des CrP-Wertes oder anderer Laborwerte. Ebenso korrelierten die Unterschiede im BMI SDS nicht mit Veränderungen der Pulswellengeschwindigkeit und des Alx.

Diese preliminären Daten (von 23 Patienten) zeigen, dass die Messung der cIMT möglicherweise das beste Messverfahren für ein nicht-invasives Monitoring kindlicher Risikopatienten darstellt. Nach den Erfahrungen unserer Studie ist diese Methode auch bei Kindern leicht durchzuführen und bietet eine relativ gute Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit.

Für prospektive Studien an adipösen Kindern und Jugendlichen gibt es nur wenig Datenmaterial. In einer finnischen Langzeitstudie (Raitakari et al., 2005) in der von 1980 bis zuletzt 2001 ca. 3000 Patienten untersucht wurden, konnte gezeigt werden, dass der Jugendlichen-BMI mit dem Erwachsenen-BMI korreliert und Adipositas-Marker in der Kindheit/Jugend signifikant assoziiert sind mit erhöhter IMT und herabgesetzter Gefäßelastizität im Erwachsenenalter. Ebenso konnte im Rahmen dieser Studie von Kivimäki et al. (2005) dargestellt werden, dass die Wechselbeziehungen zwischen sozio-ökonomischem Status, CrP und Arteriosklerose der Karotiden von einer vorliegenden Adipositas begünstigt werden.

### Schlussfolgerung

Der Einsatz der Messmethoden bzw. Untersuchungsgeräte (IMT und Pulswellenanalyse/SphygmoCor) hat sich im Rahmen der vorliegenden Studie als geeignet im Sinne einer frühzeitigen Detektierung von Gefäßschäden bei Risikopatienten für arteriosklerotische Veränderungen erwiesen.

Die Messung der IMT im Kindes- und Jugendalter wurde bereits in vielen Studien validiert (Gil et al. 2008, Brumariu et al. 2007, Cheung et al. 2007, Ludwig et al. 2003). Wichtig ist hierbei jedoch eine Standardisierung, um Bias aufgrund unterschiedlicher Messmethoden zu vermeiden (Litwin et al. 2008).

Die Messung der zentralen Pulswellengeschwindigkeit (A. Carotis – A. femoralis) wird von Laurent et al. im „Expert consensus“ von 2006 als Goldstandard bei der Abklärung

arterieller Steifigkeit bezeichnet. Im Gegensatz hierzu liefert die Pulswellenanalyse (Aortaler Index und zentraler Blutdruck) nur indirekte Surrogatparameter für arterielle Steifigkeit. Trotz Empfehlung im o. g. „Expert consensus“, diese Methode zusätzlich zur Pulswellengeschwindigkeit durchzuführen, konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden, dass sich mithilfe des Aortalen Indexes zusätzliche Aussagen über die arterielle Steifigkeit der Patienten machen lassen. Die Ergebnisse befanden wir dies betreffend als zu unzuverlässig.

Eine beginnende Insulinresistenz, die die Patienten aus dieser Studie aufweisen, spielt eine große Rolle bei der Progression von Gefäßwandveränderungen, gerade im jungen Alter. Iannuzzi et al. (2004) wiesen in einer Fall-Kontroll-Studie bei 100 adipösen Patienten ( $10 \pm 2,6$  Jahre) einen signifikant erhöhten HOMA Index und eine erhöhte Steifigkeit der abdominalen Aorta nach. Atabek et al. (2007) zeigten, dass Insulinresistenz einen unabhängigen Risikofaktor für erhöhte IMT bei Adipösen darstellt. In der hier vorliegenden Studie konnte dargelegt werden, dass eine enge Beziehung zwischen HOMA Index (als Parameter für Insulinresistenz) und BMI/BMI SDS besteht. Es erscheint also sinnvoll, Untersuchungen des Glukosestoffwechsels standardmäßig bei diesen Risikopatienten durchzuführen.

Der Prävention von Übergewicht und Adipositas sollte in der Zukunft mehr Bedeutung beigemessen werden, nicht zuletzt, um Folgeschäden bei den Betroffenen vermeiden oder zumindest reduzieren zu können. Bei der Behandlung übergewichtiger Kinder und Jugendlichen ist besonders die frühzeitige Einleitung gewichtsreduzierender Maßnahmen wichtig. Dies wird auch in vielen weiteren Studien betont (Cali et al., 2008, Aggoun, 2007, Ludwig et al., 2003).

In der vorliegenden Studie konnten wir mithilfe der Messmethoden zeigen, dass adipöse Patienten bereits im Kindes- und Jugendalter eine subklinische Arteriosklerose aufweisen. Hierfür sprechen die erhöhte cIMT und die erhöhte zentrale Pulswellengeschwindigkeit. Der Aortale Index im Rahmen der Pulswellenanalyse lieferte keine verlässlichen Werte und muss als eingeschränkt wertvoll betrachtet werden. Die nicht-invasiven Untersuchungsmethoden sind, wie schon in Teil I, Kapitel 4 erwähnt, gerade bei pädiatrischen Patienten zur Risikoeinschätzung arterieller Veränderungen aufgrund der schnellen und schmerzfreien Durchführung empfehlenswert.

### Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir zwei pädiatrische Risikogruppen für kardiovaskuläre Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter: 36 Patienten mit chronischer terminaler Niereninsuffizienz und Zustand nach Nierentransplantation und 52 Patienten mit Adipositas bzw. Adipositas permagna. Bei beiden Gruppen wurde eine Fall-Kontrollstudie mit gesunden und normalgewichtigen Probanden durchgeführt. Ein Teil der Adipositas-Patienten wurden zusätzlich im Rahmen einer prospektiven Studie nach einem Zeitraum von drei Jahren nachuntersucht.

Ziel der Studien war es, anhand verschiedener Messverfahren feststellen zu können, ob bereits im Kindes- und Jugendalter Gefäßveränderungen im Sinne einer erhöhten arteriellen Steifigkeit bei diesen Risikopatientengruppen nachweisbar sind. Zum einen wurde als morphologisches Korrelat die Intima Media Dicke (cIMT) der Arteria carotis communis mit Ultraschall erfasst, zum anderen als funktionelle Parameter die zentrale Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und der Aortale Index (AIx).

Es zeigte sich, dass in beiden Patientengruppen sowohl cIMT als auch PWV im Vergleich zu den Kontrollen signifikant erhöht waren. Dies lässt vermuten, dass bei diesen Patienten bereits im Kindes- und Jugendalter eine erhöhte arterielle Steifigkeit vorliegt, die morphologisch und funktionell in Erscheinung tritt. Bei den nierentransplantierten Patienten konnte kein Zusammenhang zwischen dem Grad der Transplantatdysfunktion bzw. der immunsuppressiven Therapie und den Surrogatparametern cIMT, PWV und AIx nachgewiesen werden.

Die prospektive Studie, die nur bei einem Teil der Adipositas-Patienten durchgeführt werden konnte, zeigte, dass sich Gewicht-SDS, HOMA-Index und CrP über einen Zeitraum von drei Jahren signifikant verbesserten. Dabei fanden sich signifikante Korrelationen zwischen  $\Delta$  BMI SDS und  $\Delta$  cIMT bzw.  $\Delta$  HOMA Index. Die hier verwendeten nicht-invasiven Untersuchungsmethoden, insbesondere die Messung von Intima-Media Dicke der A. Carotis und der zentralen Pulswellengeschwindigkeit, erscheinen gerade bei Kindern und Jugendlichen zur individuellen Risikoeinschätzung von subklinischen arteriellen Veränderungen aufgrund der schnellen und schmerzfreien Durchführung empfehlenswert.

## Literaturverzeichnis

**Abizaid A., Costa JR Jr, Costa R, Feres F, Tanajura LF, Abizaid A, Mattos LA, Staico R, Siqueira (2008):** *Preliminary results of the hydroxyapatite nonpolymer-based sirolimus-eluting stent for the treatment of single de novo coronary lesions a first-in-human analysis of a third-generation drug-eluting stent system.* JACC Cardiovasc Interv. 2008 Oct; 1(5): 545-51.

**Abraham S, Nordsieck M (1960):** *Relationship of excess weight in children and adults.* Public Health Reports 75: 263 - 273

**Abraham S, Collins C, Nordsieck M (1971):** *Relationship of childhood weight status to morbidity in adults.* Public Health Reports 86: 273 - 284

**Aggoun Y. (2007):** *Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease.* Pediatr Res. 2007 Jun;61(6):653-9.

**Armstrong KA, Hiremagalur B, Haluska BA, Campbell SB, Hawley CM, Marks L, Prins J, Johnson DW, Isbel NM. (2005):** *Free fatty acids are associated with obesity, insulin resistance, and atherosclerosis in renal transplant recipients.* Transplantation; 80: 937-944

**Atabek ME, Pirgon O, Kivrak AS. (2007):** *Evidence for association between insulin resistance and premature carotid atherosclerosis in childhood obesity.* Pediatr Res. 2007 Mar;61(3):345-9.

**Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. (2007):** *Use of sirolimus in solid organ transplantation.* Drugs; 67: 369-391

**Bahous SA, Stephan A, Barakat W, Blacher J, Asmar R, Safar ME (2004):** *Aortic pulse wave velocity in renal transplant patients.* Kidney Int; 66: 1486-1492

**Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E.** *Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors.* Stroke; 31: 2426-2430

**Beauloye V, Zech F, Tran HT, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM. (2007):** *Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents.* J Clin Endocrinol Metab. 2007 Aug;92(8):3025-32.

**Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C (2001):** *Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients.* J Am Soc Nephrol 12:2458–2464

**Bjarnason-Wehrens B, Dordel S:** *Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter.* Deutsche Sporthochschule Köln, Academia Verlag, 2005

**Bergstrom E, Hernell O, Persson LA, Vessby B (1996):** *Insulin resistance syndrome in adolescents.* Metabolism 45: 908 - 914

**Briese S, Wiesner S, Will JC, Lembcke A, Opgen-Rhein B, Nissel R, Wernecke KD, Andreae J, Haffner D, Querfeld U. (2006):** *Arterial and cardiac disease in young adults with childhood-onset end-stage renal disease-impact of calcium and vitamin D therapy.* Nephrol Dial Transplant; 21: 1906-1914

**Brumariu O, Halițchi C, Munteanu M, Baltag A, Aursulesei V. (2007):** *A preliminary clinical study of the metabolic syndrome in children.* Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2007 Jan-Mar;111(1):44-8.

**Cali AM, Caprio S. (2008):** *Obesity in children and adolescents.* J Clin Endocrinol Metab. 2008 Nov;93(11 Suppl 1):S31-6.

**Calo LA, Davis PA, Giacon B, Pagnin E, Sartori M, Riegler P, Antonello A, Huber W, Semplicini A (2002):** *Oxidative stress in kidney transplant patients with calcineurin inhibitor-induced hypertension: effect of ramipril.* J Cardiovasc Pharmacol 40:625–631

**Caprio S, Bronson M, Sherwin RS, Rife F, Tamborlane WV (1996):** *Co-existence of severe insulin resistance and hyperinsulinaemia in pre-adolescent obese children.* Diabetologia 39: 1489 - 1497

**Cheung YF, Wong SJ, Ho MH. (2007):** *Relationship between carotid intima-media thickness and arterial stiffness in children after Kawasaki disease.* Arch Dis Child. 2007 Jan;92(1):43-7.

**Civilibal M, Caliskan S, Adaletli I, Oflaz H, Sever L, Candan C, Canpolat N, Kasapcopur O, Kuruoglu S, Arisoy N (2006):** *Coronary artery calcifications in children with end-stage renal disease.* Pediatr Nephrol 21:1426–1433

**Cohen DL, Warburton KM, Warren G, Bloom RD, Townsend RR (2004):** *Pulse wave analysis to assess vascular compliance changes in stable renal transplant recipients.* Am J Hypertens 17:209–212

**Cole TJ, Freeman JV, Preece MA (1995):** *Body mass index reference curves for the UK, 1990.* Arch Dis Child 73: 25 - 29

**Cole TJ, Roede MJ (1999):** *Centiles of body mass index for Dutch children aged 0 – 20 years in 1980 – a baseline to assess recent trends in obesity.* Ann Hum Biol 26: 303 - 308

**Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH (2000):** *Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey.* BMJ 320: 1240 - 1243

**Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P, Buhaescu I, Covic M (2003):** *Successful renal transplantation decreases aortic stiffness and increases vascular reactivity in dialysis patients.* Transplantation; 76: 1573-1577

**Crawford D, Jeffery RW (2005):** *Obesity prevention and public health.* Oxford University Press Inc., New York,

**Dangardt F, Osika W, Volkmann R, Gan LM, Friberg P. (2008):** *Obese children show increased intimal wall thickness and decreased pulse wave velocity.* Clin Physiol Funct Imaging. 2008 Sep;28(5):287-93.

**De Lima JJ, Vieira ML, Viviani LF, Medeiros CJ, Ianhez LE, Kopel L, de Andrade JL, Krieger EM, Lage SG. (2002):** *Long-term impact of renal transplantation on carotid artery properties and on ventricular hypertrophy in end-stage renal failure patients.* Nephrol Dial Transplant; 17: 645-6

**Dietz WH (1995):** *Childhood obesity: Prevalence and effects.* In K.D.Brownell & C.G. Fairburn (Eds.), *Eating disorders. A comprehensive textbook* (pp. 438 - 440). New York: Guilford

**Dietz WH, Robinson TN (1998):** *Use of the body mass index as a measure of overweight in children and adolescents.* J Pediatr 132: 191 - 193

**Elshihabi I, Chavers B, Donaldson L et al. (2000):** *Continuing improvement in cadaver donor graft survival in North American children: The 1998 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study.* Pediatr Transplant 4: 235 - 246

**Epstein LH, Klein KR, Wisniewski L (1993):** *Child and parent factors that influence psychological problems in obese children.* International Journal of Eating Disorders 15: 151 - 157

**Friedmann MA, Brownell KD (1995):** *Psychological correlates of obesity. Moving to the next research generation.* Psychological Bulletin 117: 3 - 20

**Filipovsky J, Svobodova V, Pecan L (2000):** *Reproducibility of radial pulse wave analysis in healthy subjects.* J Hypertension 2000; 18:1033-40.

**Fischer-Posovszky P, Wabitsch M:** *Entwicklung und Funktion des Fettgewebes.* Monatsschrift Kinderheilkunde, 152: 834 - 842

**Gil TY, Sung CY, Shim SS, Hong YM. (2008):** *Intima-media thickness and pulse wave velocity in hypertensive adolescents.* J Korean Med Sci. 2008 Feb;23(1):35-40.

**Goligorsky MS (2005):** *Endothelial cell dysfunction: can't live with it, how to live without it.* Am J Physiol Renal Physiol. 2005 May; 288(5):F871-80

**Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al. (2000):** *Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis.* N Engl J Med 342: 1478 – 1483

**Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, de Groot E, Stok W, Bos WJ, Davin JC, Lilien MR, van de Kar NC, Wolff ED, Heymans HS. (2002):** *Increased arterial stiffness in young adults with end-stage renal disease since childhood.* J Am Soc Nephrol; 13: 2953-2961

**Guérin AP, Pannier B, Métivier F, Marchais SJ, London GM (2008):** *Assessment and significance of arterial stiffness in patients with chronic kidney disease.* Curr Opin Nephrol Hypertens. 2008 Nov;17(6):635-41

**Harada S, Takeda K. (2004):** *Pulse wave velocity (PWV).* Nippon Rinsho. 2004 Jun;62(6):1136-42.

**Herold G et al:** *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung.* Gerd Herold, Köln, 2005

**Hinney A, Hohmann S, Geller F, Vogel C, Hess C, Wermter A-K, Brokamp B, Goldschmidt H, Siegfried W, Remschmidt H, Schäfer H, Gudemann T, Hebebrand J (2003):** *Melanocortin-4 Receptor Gene: Case-control study and transmission disequilibrium test confirm that functionally relevant mutations are compatible with a major gene effect for extreme obesity.* J Clin Endocrinol Metab 88: 4258 - 4267

**Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, Balk E, Lau J, Levin A, Kausz AT, Eknoyan G, Levey AS; National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (2003):** *Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification* Pediatrics 2003 Jun;111(6 Pt 1):1416-21

**Holick MF (2007):** *Vitamin D deficiency.* N Engl J Med. 2007 Jul 19; 357 (3): 266-81

**Honore LH (1980):** *Cholesterol cholelithiasis in adolescent females.* Archives of surgery 115: 62 - 64

**Holland DJ, Sacre JW, McFarlane SJ, Coombes JS, Sharman JE (2008):** *Pulse wave analysis is a reproducible technique for measuring central blood pressure during hemodynamic perturbations induced by exercise.* Am J Hypertens. Oct;21(10):1100-6

**Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, Auriemma L, Romano ML, Panico S, Rubba P, Trevisan M. (2004):** *Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children.* Diabetes Care. 2004 Oct; 27(10):2506-8.

**Jiang X, Srinivasan SR, Webber LS, Wattigney WA, Berenson GS (1995):** *Association of fasting insulin level with serum lipid and lipoprotein levels in children, adolescents and young adults: The Bogalusa Heart Study.* Archives of Internal Medicine 155: 190 - 196

**Karlsberg J, Schaefer F, Hennicke M, Wingen AM, Rigden S, Mehls O for European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood (1996):** *Early age dependent growth impairment in chronic renal failure.* Pediatr Nephrol 10: 281 - 287

**Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, Parekh RS, Steinberger J; American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism; American Heart Association Council on High**



**Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on the Kidney in Heart Disease; Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. (2006):** *Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics.* *Circulation.* 2006 Dec 12; 114 (24):2710-38

**Kinugasa A, Tsunamoto K, Furukawa N, Sawada T, Kusunoki T, Shimada N (1984):** *Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children.* *Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition* 3: 4008 - 4414

**Kivimäki M, Lawlor DA, Juonala M, Smith GD, Elovainio M, Keltikangas-Järvinen L, Vahtera J, Viikari JS, Raitakari OT. (2005):** *Lifecourse socioeconomic position, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in Young Finns Study.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 Oct;25(10):2197-202

**Klör HU:** *Adipositas. Genese - Diagnose – Therapie.* Medicon Verlag München, 2000

**Koletzko B:** *Therapie der Adipositas.* *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2004, 152: 849 - 855

**Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D et al. (2001)** *Monatsschrift Kinderheilkunde* 149: 807 - 818

**Kromeyer-Hauschild K, Zellner K, Jäger U (2004):** *Height, weight and BMI of schoolchildren in Jena, Germany - are the secular changes levelling off?* *Econ Hum Biol.* 2004 Jun; 2 (2): 281 - 294.

**Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A (1998):** *Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans.* *Nat Genet* 19:155 - 157

**Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, Wei R, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL (2002):** *2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development.* *Vital Health Stat* 11: 1-190

**Laessle R, Lehrke S, Wurmser H, Pirke KM:** *Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Basiswissen und Therapie.* Springer, 2001

**Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries (2006):** *Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications.* *Eur Heart J.* 27(21):2588-605.

**Lindgren G, Strandell A, Cole TJ, Healy M, Tanner J (1995):** *Swedish population reference standards for height, weight and body mass index attained at 6 to 16 years (girls) or 19 years (boys).* Acta Paediatr 84: 1019 - 1028

**Litwin M, Wuhl E, Jourdan C, Trelewicz J, Niemirska A, Fahr K, Jobs K, Grenda R, Wawer ZT, Rajszyk P, Troger J, Mehls O, Schaefer F. (2005):** *Altered morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation.* J Am Soc Nephrol; 16: 1494-1500

**Litwin M, Niemirska A. (2008):** *Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors.* Pediatr Nephrol. 2008, Sep 11

**Locard E, Mamelle N, Billette A, Miginiac M, Munoz F, Rey S (1992):** *Risk factors of obesity in a five year old population. Parental versus environmental factors.* Int J Obes Relat Metab Disord 16: 721 - 729

**Loirat C, Ehrich JHH, Geerlings W et al. (1994):** *Report on management of renal failure in children in Europe XXII.* Nephrol Dial Transplant 9 Suppl 1: 26 - 40

**London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME (2001):** *Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure.* Hypertension; 38: 434-438

**Ludwig M, von Petzinger-Kruthoff A, von Buquoy M, Stumpe KO. (2003):** *Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint.* Ultraschall Med. 2003 Jun; 24(3):162-74.

**Mallory GB, Fiser DH, Jackson R (1989):** *Sleep-associated breathing disorders in morbidly obese children and adolescents.* Journal of Pediatrics 115: 892 - 897

**Marcus CL, Curtis S, Koerner CB, Joffe A, Serwint JR, Loughlin GM (1996):** *Evaluation of pulmonary function and polysomnography in obese children and adolescents.* Pediatric Pulmonology 21: 176 - 183

**Martinez-Castelao A, Sarrias X, Bestard O, Gil-Vernet S, Seron D, Cruzado JM, Moreso F, Diez-Noguera A, Grinyo JM (2005):** *Arterial elasticity measurement in renal transplant patients under anticalcineurin immunosuppression.* Transplant Proc 37:3788–3790

**Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC (1985):** *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.* Diabetologia. 1985 Jul;28(7):412-9

**McDonald R, Donaldson L, Emmett L et al. (2000):** *A decade of living donor transplantation in North American children: The 1998 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study.* Pediatr Transplant 4: 221 – 234

**Mehls O, Ritz E (1987):** *Renal osteodystrophy.* In: Holliday MA, Barratt TM, Vernier RL (eds) Pediatric nephrology, 2nd edn. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 852 - 879

**Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, Kienast W. (2006):** *Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors.* Pediatrics. 2006 May;117(5):1560-7.

**Mitsnefes MM, Kimball TR, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. (2004):** *Abnormal carotid artery structure and function in children and adolescents with successful renal transplantation.* Circulation; 110: 97-110

**Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S (1997):** *Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans.* Nature 387: 903 - 908

**Montgomery SM, Ekbom A (2002):** *Smoking during pregnancy and diabetes mellitus in a British longitudinal birth cohort.* BMJ 324: 26 -27

**Moreso F, Grinyo JM. (2007):** *Graft dysfunction and cardiovascular risk--an unholy alliance.* Nephrol Dial Transplant 22: 699-702

**Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C (2007):** *Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study.* Pediatrics. 2007 Aug;120(2):340-5.

**Offner G, Hoyer PF, Ehrich JH et al. (1992):** *Paediatric aspects of renal transplantation: experience of a single centre.* Eur J Pediatr 151 Suppl 1: S16 - 22

**Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, Mehls O, Schaefer F. (2002):** *Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure.* Circulation; 106: 100-105

**Ohmori K, Emura S, Takashima T. (2000):** *Risk factors of atherosclerosis and aortic pulse wave velocity.* Angiology. 2000 Jan;51(1):53-60.

**O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. (1999):** *Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults.* Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med; 340: 14-22

**O'Leary DH, Polak JF. (2002):** *Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction.* Am J Cardiol; 90: 18L-21L

**Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB (2000):** *Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study.* BMJ 320: 967 - 971

**Parizkova J, Hills A:** *Childhood Obesity. Prevention and treatment.* CRC Press, Florida, 2005

**Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L; NEDCOM, the Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group (2003):** *Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis.* Ann Intern Med. 138 (1): 224-32

**Petermann F, Pudel V:** *Übergewicht und Adipositas.* Hogrefe-Verlag, Göttingen, 2003

**Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R (1986):** *Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging.* Circulation; 74: 1399-1406

**Pistor K, Olbing H, Schärer K (1985):** *Children with chronic renal failure in the Federal Republic of Germany. 1. Epidemiology, modes of treatment, survival.* Clin Nephrol 23: 272 - 277

**Raitakari OT, Juonala M, Viikari JS. (2005):** *Obesity in childhood and vascular changes in adulthood: insights into the Cardiovascular Risk in Young Finns Study.* Int J Obes (Lond). 29 Suppl 2:S101-4

**Reinehr T, Kiess W, de Sousa G, Stoffel-Wagner B, Wunsch R. (2006):** *Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure.* Metabolism. 2006 Jan; 55(1):113-8.

**Richards GE, Cavalli A, Meyer WJ, Prince MJ, Peters EJ, Stuart CA, Smith ER (1985):** *Obesity, acanthosis nigricans, insulin resistance and hyperandrogenemia: pediatric perspectives and natural history.* Journal of Pediatrics 107: 893 - 897

**Rigden S, Mehls O, Gellert R (1999):** *Factors influencing second renal allograft survival. Scientific Advisory Board of the ERA-ADTA Registry. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association.* Nephrol Dial Transplant 14: 566 - 569

**Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Guillaud-Bataille M (1987):** *Tracking the development of obesity from one month of age to adulthood.* Annals of Human Biology 14: 219 - 229

**Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempe M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A (1991):** *Body Mass Index variation: centiles from birth to 87 years.* Eur J Clin Nutr 45: 13 - 21

**Ruder H (1996):** *Nierentransplantation im Kindes- und Jugendalter.* Monatsschr Kinderheilkd 144: 951 - 964

**Ruiz MC, Medina A, Moreno JM, Gomez I, Ruiz N, Bueno P, Asensio C, Osuna A.( 2005):** *Relationship between oxidative stress parameters and atherosclerotic signs in the carotid artery of stable renal transplant patients.* Transplant Proc; 37: 3796-3798

**Sakuragi S, Abhayaratna K, Gravenmaker KJ, O'Reilly C, Srikusalanukul W, Budge MM, Telford RD, Abhayaratna WP.(2009):** *Influence of adiposity and physical activity on arterial stiffness in healthy children: the lifestyle of our kids study* Hypertension. 2009 Apr;53(4):611-6

**Schaefer F, Mehls O (1999):** *Endocrine and growth disturbances.* In: **Barrett TM, Avner ED, Harmon WE** (eds) *Pediatr Nephrol*, 4<sup>th</sup> edition. Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, pp 1197 - 1230

**Schärer K (1989):** *Growth and endocrine changes in children and adolescents with chronic renal failure.* Karger, Basel (*Pediatric and Adolescent Endocrinology*, vol. 20)

**Schiel R, Beltschikow W, Radón S, Kramer G, Perenthaler T, Stein G. (2007):** *Increased carotid intima-media thickness and associations with cardiovascular risk factors in obese and overweight children and adolescents.* *Eur J Med Res.* 2007 Oct 30;12(10):503-8.

**Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. (1987):** *The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents.* *Pediatr Clin North Am.* 1987 Jun; 34 (3):571-90

**Schwenger V, Keller T, Hofmann N, Hoffmann O, Sommerer C, Nahm AM, Morath C, Zeier M, Krumme B (2006):** *Color Doppler indices of renal allografts depend on vascular stiffness of the transplant recipients.* *Am J Transplant*; 6: 2721-2724

**Seibenhofer A, Kemp CRW, Sutton AJ (1999):** *The reproducibility of central aortic blood pressure measurements in healthy subjects using applanation tonometry and sphygmocardiography.* *J Hum Hypertens* 1999; 13: 625-9.

**Stark O, Atkins E, Wolff OH, Douglas JWB (1981):** *Longitudinal study of obesity in the National Survey of Health and Development.* *British Medical Journal* 283: 13 - 7

**Steinberger J, Moorehead C, Katch V, Rocchini AP (1995):** *Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents.* *Journal of Pediatrics* 126: 690 - 695

**Strozecki P, Adamowicz A, Wlodarczyk Z, Manitius J (2007):** *The influence of calcineurin inhibitors on pulse wave velocity in renal transplant recipients.* *Ren Fail* 29:679–684

**Suwelack B, Gerhardt U, Witta J, Hillebrandt U, Hohage H. (2001):** *Effect of parathyroid hormone levels on carotid intima-media thickness after renal transplantation.* *Am J Hypertens*; 14: 1012-1018

**Tazawa Y, Noguchi H, Nishinomiya F, Takadda G (1997):** *Serum alanine aminotransferase activity in obese children.* *Acta Paediatrica* 86: 238 - 241

**Tejani A, Harmon WE (1999):** *Clinical transplantation.* In: Barratt TW, Avner ED, Harmon WE (eds) *Pediatric Nephrology.* Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, pp 1309 - 1337

**Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, Kusano Y (1995):** *Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity.* *Digestive Diseases and Sciences* 40: 2002 - 2009

**Tönshoff B, Mehls O (1999):** *Growth retardation in children with chronic renal disease – pathophysiology and treatment.* In: Hindmarsh P (ed): *Indications for growth hormone therapy.* Karger, Basel, pp 128 - 156 (Endocrine Development)

**Unger R, Kreeger L, Christoffel KK (1990):** *Childhood obesity: medical and familial correlates and age of onset.* Clinical Pediatrics 29: 368 - 373

**von Kries R, Toschke AM, Koletzko B, Slikker W, Jr (2002a):** *Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity.* Am J Epidemiol 156: 954 - 961

**von Kries R, Toschke AM, Wurmser H, Sauerwald T, Koletzko B (2002b):** *Reduced risk for overweight and obesity in 5- and 6-year old children by duration of sleep – a cross-sectional study.* Int J Obes Relat Metab Disord 26: 710 – 716

**Wabitsch M, Kunze D, Keller E, Kiess W, Kromeyer-Hauschild K (2002):** *Ever more children and adolescents are overweight. How can the obesity epidemic be stopped?* MMW Fortschr Med. 144 (38): 30 - 34

**Wabitsch M, Kunze D, Keller E, Kiess W, Kromeyer-Hauschild K (2002):** *Obesity in children and adolescents in Germany. Significant and persistent increase of prevalence. Appeal to treatment.* Fortschr Med Orig. 120 (4): 99 - 106

**Wabitsch M, Hauner H, Hertrampf M, Muche R, Hay B, Mayer H, Kratzer W, Debatin, Heinze E (2004):** *Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Regulation in Caucasian Children and Adolescents with Obesity living in Germany.* Int J Obes Relat Metab Disord.; 28: 307-13.

**Wabitsch M:** *Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland,* Monatsschrift Kinderheilkunde 2004, 152: 832 - 833

**Wabitsch M, Hebebrand J, Kiess W, Zwiauer K:** *Adipositas bei Kindern und Jugendlichen. Grundlagen und Klinik.* Springer, 2005

**Wassner SJ, Baum M (1999):** *Chronic renal failure: Physiology and management.* In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds) *Pediatr Nephrol*, 4<sup>th</sup> edition. Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, pp 1155 - 1182

**Wechsler JG:** *Adipositas. Ursachen und Therapie.* Blackwell Verlag, Berlin, 2003

**Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. (2004):** *Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia.* Lancet; 363: 369-370

**Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen, IM. (1998):** *Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis.* J Hypertension 1998;16: 2079-84.

**Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O for European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood (1997):** *Randomised multicenter study of a low protein diet on the progression of chronic renal failure in children.* Lancet 349: 1117 - 1123

**Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, Lam CW, Metreweli C, Celermajer DS. (2004):** *Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening.* Int J Obes Relat Metab Disord. 2004 Jul;28(7):852-7.

**Wystrychowski G, Chudek J, Zukowska-Szczechowska E, Wiecek A, Grzeszczak W (2008):** *Associations between calcineurin inhibitors and arterial compliance in kidney transplant recipients.* J Nephrol 21:81–92

**Zebekakis PE, Nawrot T, Thijs L, Balkestein EJ, van der Heijden-Spek J, Van Bortel LM, Struijker-Boudier HA, Safar ME, Staessen JA. (2005):** *Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age.* Hypertens. 2005

**Zoungas S, Kerr PG, Chadban S, Muske C, Ristevski S, Atkins RC, McNeil JJ, McGrath BP (2004):** *Arterial function after successful renal transplantation.* Kidney Int; 65: 1882-1889

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### Abbildungen:

Abbildung 1: Radiale Druckpulskurve (aus: SphygmoCor Clinical Guide, Sydney, 2001, Figure 2.3)	S. 19
Abbildung 2: Aortale Druckpulskurve (aus: SphygmoCor Clinical Guide, Sydney, 2001, Figure 2.3)	S. 19
Abbildung 3: Aortale Druckpulskurve (aus: SphygmoCor Clinical Guide, Sydney, 2001, Figure 2.4)	S. 20
Abbildung 4: Aortaler Augmentationsindex (aus: SphygmoCor Clinical Guide, Sydney, 2001, Figure 2.7)	S. 21
Abbildung 5: Augmentationsdruck (aus: SphygmoCor Clinical Guide, Sydney, 2001, Figure 2.6)	S. 22
Abbildung 6: Streudiagramm PWV - Loss of GFR	S. 32
Abbildung 7: Streudiagramm Alx - Loss of GFR	S. 34
Abbildung 8: Streudiagramm cIMT mean - Loss of GFR	S. 34
Abbildung 9: Streudiagramm RR diast. - Loss of GFR	S. 35
Abbildung 10: Streudiagramm RR syst. - Loss of GFR	S. 35
Abbildung 11: Streudiagramm PP - Loss of GFR	S. 36
Abbildung 12: Perzentilenkurven für den BMI (Jungen 0-18 Jahre) (aus: Kromeyer-Hauschild et al.: Monatsschr. Kinderheilk. 149, 2001)	S. 43
Abbildung 13: Boxplot SDS BMI	S. 55
Abbildung 14: Boxplot cIMT mean	S. 55
Abbildung 15: Boxplot Alx	S. 56
Abbildung 16: Boxplot PWV	S. 56
Abbildung 17: Boxplot PP	S. 57
Abbildung 18: Boxplot systolischer RR	S. 57
Abbildung 19: Boxplot diastolischer RR	S. 58
Abbildung 20: Boxplot SDS BMI	S. 64



Abbildung 21: Boxplot cIMT mean	S. 64
Abbildung 22: Boxplot Alx	S. 65
Abbildung 23: Boxplot PWV	S. 65
Abbildung 24: Boxplot PP	S. 66
Abbildung 25: Boxplot systolischer RR	S. 66
Abbildung 26: Boxplot diastolischer RR	S. 67
Abbildung 27: Boxplot HOMA Index	S. 67
Abbildung 28: Streudiagramm Delta cIMT – Delta BMI-SDS	S. 69

### Tabellen:

Tabelle 1: Cardiovascular disease in the Young (aus: Kavey RE et al.: American Heart Association Expert Panel, Circulation 114: 2710-38 (2006))	S. 8
Tabelle 2: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (aus: Hogg RJ et al., 2003)	S. 11
Tabelle 3: Laborparameter der Nierenpatienten	S. 23
Tabelle 4: Statistik der Nierentransplantierten Patienten (NTX) und der Kontrollgruppe (KONTRL)	S. 25
Tabelle 5: Mann Whitney U Test der Nieren- und Kontrollpatienten	S. 26
Tabelle 6: Laborwerte der nierentransplantierten Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung	S. 27
Tabelle 7: Medikation (Dauer, Kumulative Dosis und Dosis pro Jahr)	S. 27
Tabelle 8: Stratifizierung nach Stadien der chronischen Niereninsuffizienz	S. 28
Tabelle 9: Spearman Korrelationen cIMT mean	S. 29
Tabelle 10: Spearman Korrelationen PWV	S. 30
Tabelle 11: Spearman Korrelationen Alx	S. 31
Tabelle 12: Korrelationen nach Spearman	S. 32
Tabelle 13: Multivarianz Analyse	S. 37
Tabelle 14: Einteilung Adipositas nach dem BMI	S. 42

Tabelle 15: Einteilung Adipositas im Kindes- und Jugendalter	S. 42
Tabelle 16: Blutparameter der Adipositas-Patienten	S. 51
Tabelle 17: Deskriptive Statistik Querschnitts-Studie	S. 53
Tabelle 18: Deskriptive Statistik und Mann Whitney U Test	S. 54
Tabelle 19: Spearman Korrelationen Adipositas Patienten und Kontrollgruppe	S. 58
Tabelle 20: Signifikante Spearman Korrelationen	S. 59
Tabelle 21: Blutparameter der Adipositas-Patienten zum Zeitpunkt1	S. 60
Tabelle 22: Spearman Korrelation Zeitpunkt 1	S. 61
Tabelle 23: Deskriptive Statistik und T-Test	S. 63
Tabelle 24: Spearman Korrelationen $\Delta$ Werte	S. 68
Tabelle 25: Deskriptive Statistik Blutwerte und T-Test	S. 70
Tabelle 26: Delta Laborwerte versus vaskuläre Messungen	S. 71

## Erklärung

Ich, Lena Maren Claus, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Arterielle Gefäßdiagnostik mittels nicht-invasiver Untersuchungsverfahren bei zwei Risikogruppen für Arteriosklerose im Kindes- und Jugendalter" selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

---

Datum

---

Unterschrift

### **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich all denen danken, die mir bei der Verwirklichung dieser Arbeit auf die ein oder andere Art und Weise geholfen haben.

Zunächst gilt mein Dank meinem Doktorvater Hr. Prof. Dr. Querfeld, der mir ermöglicht hat, die hier vorgestellten Studien durchzuführen und mich mit der wissenschaftlichen Arbeit vertraut gemacht hat. Desweiteren möchte ich mich sehr herzlich bei meiner Betreuerin Fr. Dr. Sonia Briese bedanken, die mir während der letzten Jahre immer wieder motivierend mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ich danke allen Probanden und Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben. Durch ihre freiwillige Teilnahme ist diese Promotion erst möglich geworden.

Herzlichen Dank schulde ich auch Fr. Dr. Susanna Wiegand (vom Institut für pädiatrische Endokrinologie), die mir beim 2. Teil dieser Studie geholfen hat. Ebenfalls erwähnen möchte ich an dieser Stelle Dr. Joao da Palma, der meine Arbeit mit seinem Engagement sehr unterstützt hat.

Ohne die Motivation und Unterstützung meiner Freunde wäre diese Arbeit ebenfalls nicht möglich gewesen. Vielen Dank für euer Verständnis und eure Geduld.

Besonders bedanke ich mich bei Annelene Fischer, Laura Gundelach, Flavia Deutscher und Johannes von Loh, die mir bei der Formatierung eine große Hilfe waren und meine Arbeit fleißig korrekturgelesen haben.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern und meinem Bruder danken, die mir während meines Studiums immer Rückhalt gegeben haben und stets für mich da waren. Dafür möchte ich euch von Herzen danken.

## **Lebenslauf**

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

## Publikationsliste

**Briese S, Claus M, Querfeld U:** *Arterial stiffness in children after renal transplantation.*

Pediatr Nephrol. 2008 Dec; 23 (12): 2241-5. Epub 2008 Jun 27