

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

Vergleichende Bestimmung der Widerstandsindices in
Niere und Milz beim Nierengesunden

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

2008

vorgelegt von
Oliver Sebastian Grün
geboren am 05.09.1980 in Trier

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	6
1. Zusammenfassung	8
2. Einleitung	11
2.1. Duplexsonographie.....	11
2.1.1. Physikalische Grundlagen der Duplexsonographie.....	11
2.1.2. Berechnung der Widerstandsindices.....	13
2.2. Klinischer Einsatz der Duplexsonographie.....	14
2.2.1. Stellenwert der Widerstandsindices für die Nephrologie.....	14
2.2.2. Problematik bei der Verwendung der Widerstandsindices.....	16
2.4. Hypothesen.....	17
3. Material und Methoden	18
3.1. Probanden.....	18
3.1.1. Kontrollgruppe vor Studienbeginn.....	18
3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
3.1.3. Patientencharakteristika.....	20
3.2. Studienablauf.....	21
3.2.1. Blutentnahme.....	21
3.2.2. Anthrometrische Daten.....	21
3.2.3. Erfassung der kardiovaskulären Risikofaktoren und der Komorbidität.....	22
3.3. Sonographische Untersuchungen.....	24
3.3.1. Duplexsonographische Parameter der Milz und Nieren.....	24
3.3.2. Messung der Intima Media Dicke.....	26
3.4. Datenanalyse.....	28
4. Ergebnisse	29
4.1. Normalwerte der Widerstandsindices.....	29
4.2. Zusammenhang zwischen atherosklerotischen Risikofaktoren und Widerstandsindices.....	29
4.3. Zusammenhang zwischen Intima Media Dicke und den Widerstandsindices.....	33
4.4. Vergleich der Widerstandsindices in Niere und Milz.....	37

5. Diskussion	41
5.1. Normalwerte der Widerstandsindices	44
5.2. Zusammenhang zwischen den atherosklerotischen Risikofaktoren und den Widerstandsindices.....	46
5.3. Zusammenhang zwischen Intima media Dicke und den Widerstandsindices.....	50
5.4. Interaktion der Widerstandsindices in Niere und Milz	52
5.5. Schlussfolgerungen und Ausblick	53
6. Literaturverzeichnis	54
7. Danksagung	62
8. Puplicationen	63
8.1. Kongressbeiträge	63
8.2. Publierte Abstracts	63
9. Lebenslauf	64
10. Anhang	66
10.1. Datenerhebungsbogen	66
10.2. Informationsschreiben.....	72

Abkürzungsverzeichnis

α	Winkel
Δ	Differenz
A.; Aa.	Arterie; Arterien
Abb.	Abbildung
BMI	Body Mass Index
c	Schallgeschwindigkeit
cos	Kosinus
CW-Doppler	Continuous Wave-Doppler
f	Frequenz
IMT	Intima Media Thickness
kg	Kilogramm
max.	maximal
MHz	Megahertz
mm	Millimeter
MW	Mittelwert
p	p-Wert
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PI	Pulsatility Index
PP	Pulse Pressure
PW-Doppler	Pulsed Wave-Doppler
r	Korrelationskoeffizient
RI	Resistive Index
RR _{dia}	diastolischer Blutdruck
RR _{mean}	mittlerer Blutdruck
RR _{sys}	systolischer Blutdruck
resp.	respektive
STW	Standardabweichung
v	Geschwindigkeit
vgl.	vergleiche
V _{max mean}	Mittelwert der maximalen Blutflussgeschwindigkeiten über den gesamten Herzzyklus
V _{max enddias}	maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit
V _{max sys}	maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit
vs.	versus

Abbildungsverzeichnis

1	Schematische Einzeichnung der Messwerte zur Berechnung der Widerstandsindices in eine sonographische Dopplerflusskurve. $V_{\max_{\text{sys}}}$: maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit, $V_{\max_{\text{enddias}}}$: maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit und $V_{\max_{\text{mean}}}$ als mittlere maximale Blutflussgeschwindigkeit.	14
2	Sonographie der rechten Niere eines gesunden Probanden: Dargestellt sind Länge (125,8 mm) und Breite (51,4 mm).	15
3	Duplexsonographie und Bestimmung der Widerstandsindices in der linken Niere eines gesunden Probanden. Dargestellt Pulsatility Index (1,05) und Resistive Index (0,65).	25
4	Duplexsonographische Darstellung der Milz eines gesunden Probanden. Dargestellt Pulsatility Index (1,00) und Resistive Index (0,66).	25
5	Darstellung der A. carotis interna eines gesunden Probanden. Messung der Intima Media Dicke (0,5 mm/0,5 mm/0,5 mm).	27
6	Korrelation zwischen dem Resistive Index (RI) der Milz und dem Alter ($r=0,33$ [$p<0,001$]).	30
7	Korrelation zwischen dem Resistive Index (RI) der Niere und dem Alter ($r=0,18$ [$p=0,027$]).	31
8	Korrelation zwischen dem RI Niere und der IMT ($r=0,19$ [$p=0,022$]).	34
9	Korrelation zwischen RI Milz und der IMT ($r=0,23$ [$p=0,005$]).	34

10	Korrelation zwischen dem Resistive Index der Niere und dem Resistive Index der Milz ($r=0,54$ [$p<0,001$]).	37
11	Häufigkeitsverteilung der Differenz zwischen RI Niere und RI Milz im Vergleich zur Gauß Kurve.	38
12	Häufigkeitsverteilung der Differenz zwischen RI Niere und RI Milz über die einzelnen Lebensdekaden (1: 20-29 Jahre, 2: 30-39 Jahre, 3: 40-49 Jahre).	39
13	Korrelation zwischen der RI-Differenz (RI-Niere-RI-Milz) und der IMT ($r=-0,10$; [$p=0,215$]).	40

Tabellenverzeichnis

1	Probandencharakteristika (* oberer / unterer Grenzwert des verwendeten Messgerätes, vgl. 3.2.1).	20
2	Normalwertbereiche und Mittelwerte der Widerstandsindices in Milz und Niere.	29
3	Stetige kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren Korrelation mit Widerstandsindices in Niere und Milz.	32
4	Widerstandsindices in Niere und Milz, stratifiziert nach den Risikofaktoren Nikotinabusus, familiäre kardiovaskuläre Belastung und Geschlecht.	33
5	Multiple lineare Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable: RI Niere. B: Nicht standardisierter Koeffizient.	35
6	Multiple lineare Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable: RI Milz. B: Nicht standardisierter Koeffizient.	36
7	Vergleich der Studien zu Resistive Index und Pulsatility Index der Niere geordnet nach Probandenzahl. Bei allen Studien wurden die Werte in den Aa. interlobares ermittelt.	44
8	Vergleich der Studien zu Resistive Index und Pulsatility Index der Milz geordnet nach Probandenzahl. Es wurden nur Studien mit mehr als 5 Probanden aufgeführt.	46

1. Zusammenfassung

Vergleichende Bestimmung der Widerstandsindices in Niere und Milz beim Nierengesunden

Hintergrund:

Die sonographisch bestimmten intrarenalen Widerstandsindices werden als Prognosemarker bei Nierentransplantierten und bei chronisch Nierenkranken diskutiert. Allerdings konnte für beide Patientengruppen ein Zusammenhang zwischen den intrarenalen Widerstandsindices und atherosklerotischen Gefäßveränderungen aufgezeigt werden, so dass Widerstandsindices nicht nur lokal-renale, sondern auch systemisch-vaskuläre Veränderungen reflektieren. Aus dieser Problematik heraus entstand die Idee, die intrarenalen Widerstandsindices mit Hilfe der Widerstandsindices in der Milz zu korrigieren. Die vorliegende Arbeit sollte die Verhältnisse von renalen und lienalen Widerstandsindices einerseits und subklinischen atherosklerotischen Gefäßveränderungen andererseits, erstmals bei einem gesunden Kollektiv untersuchen.

Wir überprüften zunächst die Hypothesen, dass es auch bei Nierengesunden eine signifikante Verknüpfung zwischen renalen Widerstandsindices und Markern der subklinischen Atherosklerose gibt. Danach testeten wir die Hypothese, dass die Widerstandsindices in Milz und Niere bei Nierengesunden signifikant miteinander korrelieren. Schließlich überprüften wir die Hypothese, dass die Differenz der Widerstandsindices von Niere und Milz nicht mehr mit Markern der subklinischen Atherosklerose korreliert.

Methoden:

In einer Querschnittsstudie wurden bei 152 nierengesunden Probanden im Alter zwischen 20 und 50 Lebensjahren duplexsonographisch der Resistive Index (RI) und der Pulsatility Index (PI) in jeweils drei Interlobararterien beider Nieren und in jeweils drei Segmentästen der A. lienalis erhoben. Des Weiteren wurden die Intima Media Dicke („intima-media-thickness“, IMT) in beiden Aa. carotides communes bestimmt und die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren Alter, Gewicht, Blutdruck, Nikotinkonsum, Blutzucker und Gesamtcholesterin erfasst.

Ergebnisse:

Die Widerstandindices in der Niere und in der Milz korrelieren signifikant mit der IMT (RI Niere $r=0,19$ [$p=0,022$], PI Niere $r=0,19$ [$p=0,020$], RI Milz $r=0,23$ [$p=0,005$], PI Milz $r=0,21$ [$p=0,010$]). Innerhalb der klassischen atherosklerotischen Risikofaktoren sind allein das Alter und der Blutzucker mit den renalen Widerstandsindices sowie das Alter und das Gesamtcholesterin mit den lienalen Widerstandsindices signifikant korreliert. Die Widerstandsindices in Niere und Milz korrelieren signifikant miteinander (RI Milz vs. RI Niere: $r=0,54$ [$p<0,001$], PI Milz vs. PI Niere: $r=0,55$ [$p<0,001$]).

Anders als die intrarenalen und intralienalen Widerstandsindices, korreliert deren Differenz nicht mehr mit der IMT ($r=(-0,10)$ [$p=0,215$]).

Schlussfolgerungen:

Ähnlich wie bei chronisch nierenkranken und nierentransplantierten Patienten, sind auch beim Nierengesunden die Widerstandsindices mit subklinischen Markern der Atherosklerose korreliert. Erstmals konnte zudem eine Korrelation zwischen intralienalen Widerstandsindices und subklinischer Atherosklerose aufgezeigt werden. Die Widerstandsindices in Milz und Niere sind miteinander korreliert. Anders als die renalen und lienalen Widerstandsindices selbst, korreliert deren Differenz nicht mit der IMT. Wir schlagen vor, zukünftig die gleichzeitige Messung von Widerstandsindices in Milz und Niere zu erwägen, um zwischen systemisch-atherosklerotischen Veränderungen (mit Anstieg von lienalen und renalen Widerstandsindices) und lokal-renalen Schädigung (mit isoliertem Anstieg von renalen Widerstandsindices) zu differenzieren.

Comparative measurement of renal and splenic resistance indices in healthy subjects

Background:

Renal resistance indices, measured by duplex ultrasound, are discussed as prognostic markers in kidney transplant recipients and in patient with chronic kidney disease. However, in both cohorts, renal resistance indices are correlated with measurements of systemic atherosclerosis, so that renal resistance indices reflect local renal damage as well as systemic vascular disease. Therefore, we suggested to adjust renal resistance indices for resistance indices of the spleen. The present study should examine the relationship between renal and splenic resistance indices on the one hand and subclinical systemic atherosclerosis on the other hand in a healthy population.

We firstly hypothesized that renal resistance indices and markers of subclinical systemic atherosclerosis are significantly correlated in healthy individuals without kidney disease. We secondly hypothesized that renal and splenic resistance indices are significantly correlated in healthy individuals. Thirdly, we hypothesized that, contrarily to renal and splenic resistance indices, the difference of these two indices does not correlate with markers of subclinical systemic atherosclerosis.

Methods:

In a cross-section study, 152 healthy subjects at the age of 20 to 50 years were analysed. Resistive indices (RI) and pulsatility indices (PI) were measured in three intralobular arteries of both kidneys and in three segmental branches of the splenic artery. Furthermore, we measured the common carotid intima-media-thickness (IMT), and we assessed the classic cardiovascular risk factors age, weight, arterial blood pressure, nicotine-consumption, blood glucose and total cholesterol level.

Results:

The resistance indices of kidney and spleen significantly correlate with common carotid intima-media thickness (RI kidney $r=0.19$ [$p=0.022$], PI kidney $r=0.19$ [$p=0.020$], RI spleen $r=0.23$ [$p=0.005$], PI spleen $r=0.21$ [$p=0.010$]). Among classic cardiovascular risk factors, only age and blood glucose are correlated with the renal resistance indices, whereas age and total cholesterol level are significantly correlated with the splenic

resistance indices. The resistance indices of the kidney and the spleen correlate significantly (RI spleen vs. RI kidney: $r=0.54$ [$p<0.001$], PI spleen vs. PI kidney: $r=0.55$ [$p<0.001$]). In contrast to renal and splenic resistance indices, their difference does not correlate with IMT measurement ($r=-0.10$; [$p=0.215$]).

Conclusions:

Similar to earlier findings in kidney transplant recipients and in patients with chronic kidney disease, renal resistance indices are correlated with markers of subclinical systemic atherosclerosis in healthy individuals. We are the first group to report a correlation between splenic resistance indices and subclinical atherosclerosis. Unlike the renal and splenic resistance indices, their difference is not correlated with IMT.

We suggest to consider the simultaneous measurement of renal and splenic resistance indices to differentiate between systemic vessel disease (with a increase of renal and splenic resistance indices) and local renal damage (with a segregate increase of renal resistance indices).

2. Einleitung

2.1. Duplexsonographie

Die Duplexsonographie gehört heute zu den Standardverfahren der bildgebenden Diagnostik in der Medizin. Sie zeichnet sich besonders durch ihre gefahrlose und einfache Anwendung aus. Sie ist in den Grundzügen gut zu erlernen, sie liefert in vielen Fachgebieten der Medizin reproduzierbare Ergebnisse mit hohem Aussagewert und gehört heute zu den bildgebenden Verfahren mit dem geringsten technischen Aufwand.

Durch den schnellen Fortschritt in der Gerätetechnik und der ständigen Weiterentwicklung der Ultraschalldiagnostik wird auch in Zukunft dieser Methode immer mehr Aussagekraft zukommen, so dass die Notwendigkeit besteht, die Untersuchungstechnik möglichst weit zu standardisieren und zu optimieren, um klinische Fragestellungen hinreichend wissenschaftlich fundiert beantworten zu können. Diesem Ziel soll auch die folgende Arbeit gewidmet sein.

2.1.1. Physikalische Grundlagen der Duplexsonographie

Physikalische Grundlage dieser Methode ist der Dopplereffekt, der von dem Physiker Christian Johann Doppler (1803-1853) entdeckt wurde. Er fand heraus, dass das Licht von Sternen, die sich auf die Erde zu bewegen, eine andere Wellenlänge besitzt, als Licht von Sternen, die sich von der Erde wegbewegen. Dieser Zusammenhang wurde später zu seinen Ehren als „Dopplereffekt“ benannt. (vgl. HAERTEN, MÜCK-WEYMANN 1994)

Später wurde dieser Dopplereffekt auf den menschlichen Körper übertragen. So fand man heraus, dass sich bewegende Erythrozyten im Gefäßsystem ebenfalls einen Dopplereffekt bewirken können. Dies beruht darauf, dass ein vom Schallkopf gesendetes Ultraschallsignal von den Erythrozyten, je nach ihrer Geschwindigkeit und Flussrichtung, mit einer bestimmten Frequenzverschiebung reflektiert wird. Diesem Sachverhalt ist in der Doppler-Formel Rechnung getragen. Sie lautet:

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

Die Frequenzverschiebung, die durch den Erythrozyten bewirkt wird, ist in dieser Formel mit Δf ausgedrückt. Des Weiteren bezeichnen in dieser Formel f die Sendefrequenz, c die Schallgeschwindigkeit, v die Blutflussgeschwindigkeit und α den Einstrahlwinkel des Dopplersignals zur Achse des Gefäßes. Der Faktor 2 beschreibt, dass beim medizinisch eingesetzten Doppler zweimal der Dopplereffekt beobachtet wird: einmal beim Auftreffen des vom Schallkopf ausgehenden Signals auf die Erythrozyten und ein zweites Mal beim Empfang des von den Erythrozyten reflektierten Signals. Aus der Doppler-Formel ergibt sich, dass Δf direkt mit der Blutflussgeschwindigkeit v korreliert.

Neben der Flussgeschwindigkeit beeinflussen die vom Schallkopf gesendete Frequenz und der Einstrahlwinkel α die vom Ultraschallgerät gemessene Frequenzverschiebung. Sofern die Gefäßachse nicht parallel zum Einschallwinkel liegt, muss mittels Winkelkorrektur am Gerät der Verlauf der Gefäßachse angegeben werden, um eine Unterschätzung der errechneten Flussgeschwindigkeit zu vermeiden. Schließlich steigt die Frequenzverschiebung mit Zunahme der Sendefrequenz.

Grundsätzlich gibt es zwei Doppler-Verfahren zur Messung von Geschwindigkeiten in Gefäßen, welche sich in der Art der Ergebnisdarstellung und der Auswertung unterscheiden. Als erstes ist das spektrale Doppler-Verfahren zu nennen. Hier wird das Gefäß von einem Einzelstrahl geschnitten und die gemessenen Frequenzverschiebungen als spektrale Verteilung dargestellt. Das spektrale Doppler-Verfahren kann entweder im Continuous Wave (CW) Betrieb ermittelt werden, bei dem die Messung dauerhaft über die Tiefe des Schallstrahls durchgeführt wird, oder im Pulsed Wave (PW) Doppler, bei dem die Signale nur aus einem Messtor mit vorher eingestellter Tiefe ermittelt werden. Kombiniert man ein normales sonographisches Schnittbild (B-Bild) mit dem spektralen PW- oder CW- Doppler-Verfahren, so nennt man dieses Duplex-Sonographie. (vgl. KRIESSMANN et al. 1990)

Das zweite Dopplerverfahren ist der Farbdoppler. Hier wird über eine Vielzahl von Messungen, die über einen Bereich verteilt sind, die Frequenzverschiebung bestimmt und im Schnittbild farbkodiert dargestellt.

2.1.2. Berechnung der Widerstandsindices

Die Berechnung der Widerstandsindices erfolgt mit dem Ziel, aus dem Dopplerspektrum Rückschlüsse auf die Perfusion eines Organs zu erlangen. Dazu werden aus dem Dopplerspektrum verschiedene Geschwindigkeiten definiert, die Rückschlüsse über den Blutstrom geben. Dies sind die maximale systolische Geschwindigkeit ($v_{\max \text{ sys}}$), die maximale enddiastolische Geschwindigkeit ($v_{\max \text{ enddiast}}$) und die über den gesamten Herzzyklus gemittelte Maximalgeschwindigkeit („mittlere maximale Blutflussgeschwindigkeit“, $v_{\max \text{ mean}}$). Die Bestimmungen der absoluten Flussgeschwindigkeiten erfordern eine exakte Winkelkorrektur und sind deshalb fehleranfällig. Um diese Fehlerquelle auszuschalten, verwendet man Indices, die keine Winkelkorrektur benötigen. Dies wird erreicht, indem bei der Berechnung der Widerstandsindices die Geschwindigkeiten in Zähler und Nenner eines Quotienten eingehen und sich so ein eventueller Fehler bei der Winkelkorrektur herauskürzt.

Aus den bestimmten Geschwindigkeiten können der Resistive Index (auch Pourcelot-Index) und der Pulsatility Index (auch Gosling-Index) berechnet werden.

Der Resistive Index (RI) beschreibt das Verhältnis der enddiastolischen zur systolischen Maximalgeschwindigkeit. Es wurde erhofft, mittels des Resistive Index Hinweise über den Widerstand distal des Messpunktes im Gefäß zu erhalten. Nach Bestimmung des Dopplerspektrums und der Geschwindigkeiten kann der Resistive Index nach folgender Formel berechnet werden:

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

Die absoluten Zahlenwerte variieren beim RI zwischen 0 und 1.

Der Pulsatility Index (PI) berechnet sich ebenfalls aus den Geschwindigkeiten des Dopplerspektrums:

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

Die zur Berechnung nötigen Größen sind in Abb. 1 in einer dopplersonographischen Flusskurve aufgetragen.

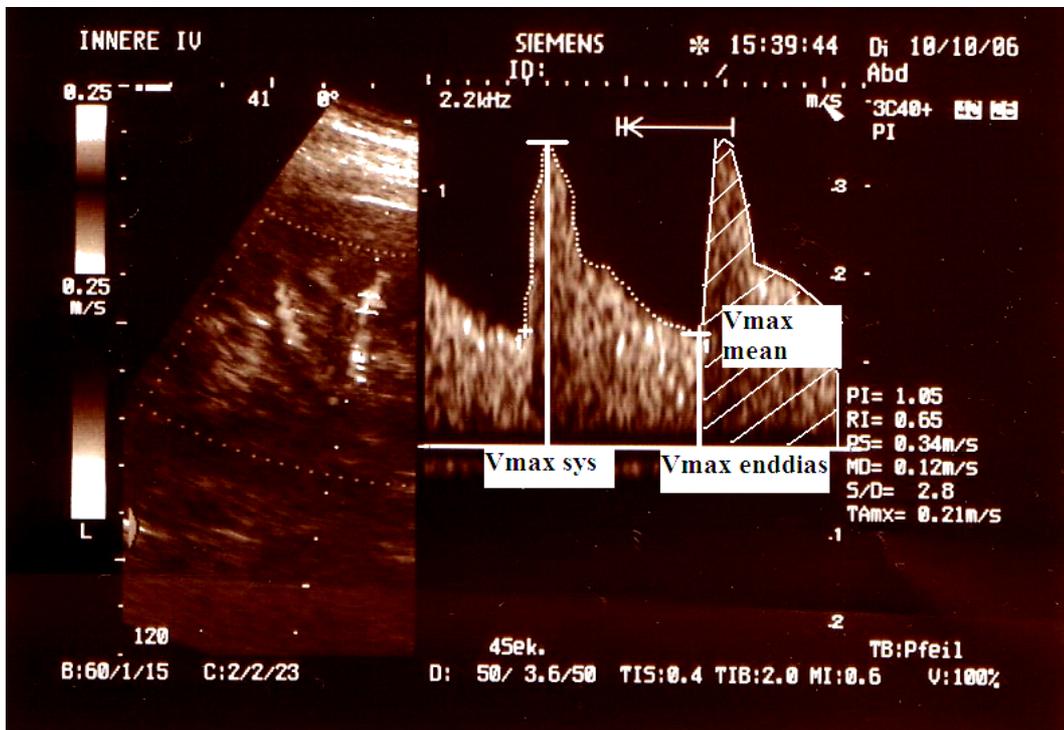


Abb. 1: Schematische Einzeichnung der Messwerte zur Berechnung der Widerstandsindices in eine sonographische Dopplerflusskurve. $V_{\max \text{ sys}}$: maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit, $V_{\max \text{ enddias}}$: maximale enddiastolische Blutflussgeschwindigkeit und $V_{\max \text{ mean}}$ als mittlere maximale Blutflussgeschwindigkeit.

2.2. Klinischer Einsatz der Duplexsonographie

2.2.1. Stellenwert der Widerstandsindices für die Nephrologie

Die Entwicklung der Ultraschalldiagnostik Ende der sechziger Jahre und ihrer Verbesserung bis Anfang der achtziger Jahre stellten einen großen Fortschritt in der Medizin dar. Man besaß nun mittels des B-Bildes eine Möglichkeit, die Niere ohne

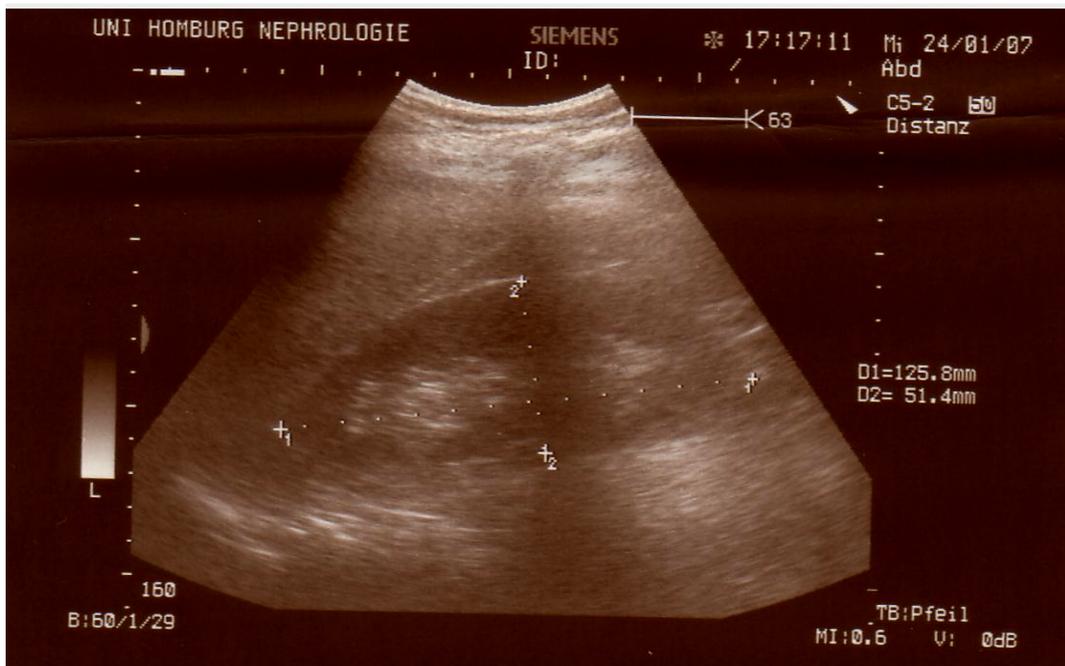


Abb. 2: Sonographie der rechten Niere eines gesunden Probanden: Dargestellt sind Länge (125,8 mm) und Breite (51,4mm).

Strahlenbelastung und mit geringem Aufwand darzustellen. In die Darstellung der Niere mittels B-Bild (siehe Abb. 2) wurden große Erwartungen gesetzt. Schnell stellte man jedoch fest, dass das B-Bild gute Aussagen über strukturelle Besonderheiten der Niere lieferte, aber es nicht möglich war, hinreichend detaillierte Aussagen über funktionelle, vaskuläre oder histologische Veränderungen der Niere zu treffen (PLATT et al. 1997a und MOGHAZI et al. 2005). Die üblichen sonographischen Merkmale wie Nierengröße, Randdicke und Echogenität reichten nicht aus, um eine Differenzierung der einzelnen Nierenerkrankungen zu leisten (TUBLIN et al. 2003). So konnten MOGHAZI et al. (2005) zeigen, dass sonographische Merkmale der Niere nur schwach mit dem Ergebnis histopathologischer Befunde korrelieren. Daher verlor das reine B-Bild in der Funktionsdiagnostik an Bedeutung.

Mit der Feststellung einiger Untersucher, dass Nierenfunktionsstörungen mit einer Änderung des renalen Blutflusses einhergehen (MURPHY et al. 2000), wurde die Duplexsonographie in die Nephrologie eingeführt. Im Mittelpunkt der Duplexsonographie stand zunächst die Diagnose der Nierenarterienstenose. So wird bei gleichzeitiger Betrachtung der maximalen Flussgeschwindigkeit der Nierenarterie und der intrarenalen Widerstandsindices mit hoher Sensitivität und Spezifität eine hämodynamisch signifikante Nierenarterienstenose detektiert (RADERMACHER et al. 2000 und KRUMME et al. 1996).

Darüber hinaus postulieren einzelne Arbeitsgruppen, dass der Erfolg einer Revaskularisation von Nierenarterienstenosen mittels Duplexsonographie vorhergesagt werden kann (RADERMACHER et al. 2001), obgleich diese Beobachtung von anderen Arbeitsgruppen nicht nachvollzogen werden konnte (ZELLER et al. 2003). Nachfolgend wurden erhöhte Widerstandsindices auch als Prädiktoren des renalen und des Gesamtüberlebens bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (RADERMACHER et al. 2002) und bei allogenen nierentransplantierten Patienten (RADERMACHER et al. 2003) postuliert.

2.2.2. Problematik bei der Verwendung der Widerstandsindices

Trotz dieser vielseitigen Einsatzmöglichkeiten bei Nierenkranken zeigte sich jedoch immer wieder, dass die renalen Widerstandsindices viele extrarenale Einflussfaktoren aufweisen und damit ihre spezifische Aussagekraft bezüglich renaler Erkrankungen stark eingeschränkt werden muss.

Wichtige physiologische Einflussgrößen auf die renalen Widerstandsindices sind das Alter (SCHWERK et al. 1993, TERRY et al. 1992), Herzfrequenz (SCHWERK et al. 1993) und der Blutdruck.

Darüber hinaus konnten Vorarbeiten unserer (HEINE et al. 2005, HEINE et al. 2007) und anderer (SCHWENGER et al. 2006) Arbeitsgruppen aufzeigen, dass zumindest in Kollektiven nierenkranker Patienten die Widerstandsindices mit subklinischen, atherosklerotischen Gefäßveränderungen korrelieren. Somit erklärt sich der prädiktive Wert der Widerstandsindices bei nierenkranken Menschen (RADERMACHER et al. 2003) zumindest partiell aus der Reflexion der generalisiert fortgeschrittenen Atherosklerose und nicht allein der lokalen renalen Schädigung. Inwieweit bereits beim nierengesunden Menschen eine solche Korrelation zwischen subklinischer Atherosklerose und renalen Widerstandsindices besteht, blieb bislang unklar.

Aus dieser Problematik heraus entstand die Idee, einen extrarenalen Vergleichswert für die Widerstandsindices zu definieren, um den Effekt der systemischen Einflussfaktoren möglichst gering zu halten und spezifischere Aussagen über die Niere treffen zu können.

Als Wert erschienen uns die Widerstandsindices in der Milz geeignet, da die Milz sonographisch gut zugänglich ist und von ihrem anatomischen Aufbau her als

parenchymatöses Organ mit – im Gegensatz zur Leber – einfacher arterieller Blutzufuhr das Bauchorgan ist, dass am ehesten mit der Niere vergleichbar ist.

Bei der Realisierung dieses Vorhabens stellte sich als Problem heraus, dass für die Milz in der untersuchten Literatur noch keine Normwerte für die Widerstandsindices existieren und so ein Vergleich nicht möglich ist.

In der folgenden Studie setzten wir uns zunächst das Ziel, bei nierengesunden Menschen Normalwerte für die Widerstandsindices der Milz zu erlangen und diese mit den Werten für die Niere zu vergleichen. Nachfolgend sollte die Korrelation zwischen renalen und lienalen Widerstandsindices einerseits, kardiovaskulären Risikofaktoren und systemischen Gefäßveränderungen andererseits, untersucht werden. Schließlich sollte überprüft werden, ob über die Bildung der Differenz der renalen und lienalen Widerstandsindices eine Korrektur für die extrarenalen Einflussfaktoren möglich ist, um nierenspezifischere Aussagen mit der Erhebung der Widerstandsindices treffen zu können.

2.4. Hypothesen

Nach Betrachtung der Datenlage zu den Widerstandsindices in Niere und Milz beim Nierengesunden stellten wir folgende Hypothesen auf:

Hypothese 1: Die Widerstandsindices in Niere und Milz sind auch beim Nierengesunden mit dem atherosklerotischen Risikoprofil und dem Ausmaß subklinischer atherosklerotischer Gefäßwandveränderungen, gemessen als Intima Media Dicke, korreliert.

Hypothese 2: Beim gesunden Probanden sind die Widerstandsindices in der Niere und Milz miteinander korreliert.

Hypothese 3: Beim gesunden Probanden ist die Differenz der renalen und der lienalen Widerstandsindices nicht mit dem Ausmaß subklinischer atherosklerotischer Veränderungen, gemessen als Intima Media Dicke, korreliert.

3. Material und Methoden

3.1. Probanden

In dieser Studie wurden von Herbst 2006 bis Sommer 2007 152 freiwillige Probanden in der Klinik für Innere Medizin IV, Nieren- und Hochdruckkrankheiten, am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar untersucht.

Diese 152 Probanden wurden aus der Studentenschaft, unter den Mitarbeitern des Universitätsklinikums und bei mehreren ortsansässigen Unternehmen rekrutiert. Es erfolgte eine Stratifizierung der rekrutierten Probanden nach dem Alter, mit dem Ziel, jeweils fünfzig Probanden in der dritten, vierten und fünften Lebensdekade zu untersuchen.

Zur vorherigen Information wurde ein Schreiben (siehe Anhang) herausgegeben. Dieses enthielt einen Rückmeldebogen, mit dem die Probanden ihre Kontaktdaten mitteilen und damit ihre Einwilligung zur Untersuchung geben konnten.

Daraufhin wurden die Probanden telefonisch kontaktiert und nach vorheriger, kurzer Erklärung des Untersuchungsablaufes mit ihnen ein Termin in der Inneren Medizin IV vereinbart.

3.1.1. Kontrollgruppe vor Studienbeginn

In einer Kontrollgruppe von 13 gesunden Probanden wurden vor Studienbeginn unerwünschte Einflussfaktoren auf die in der Studie ermittelten Ultraschallbefunde untersucht. So sollten insbesondere Veränderungen der Widerstandsindices durch Nahrungsaufnahme, durch Atembewegungen und durch körperliche Belastung erkannt werden.

Bei den Probanden wurden daher morgens nüchtern und 1,5 Stunden nach Nahrungsaufnahme die renalen und lienalen Widerstandsindices duplexsonographisch untersucht. Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt erfolgten getrennte Messungen bei In- und Expiration. Schließlich erfolgte eine Bestimmung der Widerstandsindices vor und direkt nach körperlicher Belastung (Treppensteigen über sechs Stockwerke). Nach dem Auswerten dieser Daten stellten wir fest, dass körperliche Belastung, Nahrungsaufnahme und

In- und Expiration während der Messung keinen Einfluss auf die Widerstandsindices hatten. Daraufhin wurde im Studiendesign festgelegt, dass die Probanden zur Studienuntersuchung nicht nüchtern zu erscheinen brauchen und dass das Verhältnis zwischen In- und Expiration während der Messung immer nach einer standardisierten Methode in Atemruhelage erfolgen sollte.

3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Probanden im Alter zwischen dem 20. – 50. Lebensjahr, die keine kardiovaskulären Krankheiten aufwiesen.

Als kardiovaskuläre Erkrankungen und damit als Ausschlusskriterien wurden stattgehabter Herzinfarkt, Angina pectoris, peripher arterielle Verschlusskrankheit, operative oder interventionelle koronare Revaskularisation, Schlaganfall, Carotis-Stenting oder Thrombendatherektomie sowie peripher-arterielle Operationen oder Interventionen definiert.

Des Weiteren wurden auch Probanden mit bekannten Nieren- oder Lebererkrankungen nicht in die Studie eingeschlossen, um Veränderungen der renalen und lienalen Widerstandsindices durch Erkrankungen des untersuchten oder nachgeschalteten Organs zu vermeiden.

3.1.3. Patientencharakteristika

Es wurden 152 Probanden in die Studie eingeschlossen, davon 107 Frauen (70%) und 45 Männer (30%) zwischen 20-50 Lebensjahren.

Parameter	Anzahl	% aller Probanden
Alter 20-29 Jahre	58	38,6
Alter 30-39 Jahre	47	30,6
Alter 40-49 Jahre	47	30,6
Mittelwert des Alters (Jahre)	34,3 ± 8,7	
Min - Max des Alters (Jahre)	20,0 - 49,9	
Raucher	37	24,3
Nichtraucher	115	75,7
Positive fam. Anamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen	18	11,8
	Mittelwert ± Standardabweichung	Min - Max
Körpergröße (cm)	170 ± 9	152 - 202
Körpergewicht (kg)	70 ± 15	47 - 166
BMI (kg/m ²)	24 ± 4	18 - 43
Gesamtcholesterin (mg/dl)	175 ± 27	150 – 299*

Tabelle 1: Probandencharakteristika (* oberer / unterer Grenzwert des verwendeten Messgerätes, vgl. 3.2.1).

Die Erhebung der Daten und alle Untersuchungen wurden von einem einzelnen Untersucher standardisiert durchgeführt.

3.2. Studienablauf

3.2.1. Blutentnahme

Nach Ausfüllen des Fragebogens erfolgte die Blutentnahme von kapillär-venösen Blut durch einen Stich in die Fingerbeere mittels steriler Einmallinganzette.

Danach erfolgte vor Ort die Ermittlung des Blutzuckers und des Gesamtcholesterins. Der Blutzucker wurde mit einem Messgerät (Ascentia[®] Elite xl, Bayer, Zürich, Schweiz) mittels der elektrischen Widerstandsmethode gemessen.

Das Gesamtcholesterin wurde ebenfalls mit einem Messgerät (Accutrend[®] GC roche, Roche Diagnostic GmbH, Mannheim; Deutschland) während der Untersuchung gemessen. Das Messergebnis gab das Gesamtcholesterin wieder und erlaubte keine Aussagen über die Verteilung der Cholesterinsubfraktionen. Die Messung erfolgte nicht nüchtern, jedoch wurde die letzte Nahrungsaufnahme im Fragebogen berücksichtigt. Der Messbereich des Gerätes liegt bei 150-300 mg/dl. In diesem Bereich liegen die mittleren systematischen Differenzen im Vergleich mit etablierten klinischen Methoden, laut Roche Diagnostic GmbH Mannheim, bei +2,6% und -3,6%.

3.2.2. Anthropometrische Daten

Als anthropometrische Daten wurden das Gewicht und die Körpergröße ermittelt. Daraus wurde der Body Mass Index (BMI) bestimmt, der sich aus dem Quotienten von Körpergewicht (kg) und dem Quadrat der Körpergröße (m²) berechnet.

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

Zusätzlich als weiterer wichtiger Maßstab für das atherosklerotische Risiko wurde mittels Maßband der Hüft-Taillen-Quotient bestimmt. Dafür wurde der Hüftumfang in Höhe des Trochanter major des Femurs und der Taillenumfang in der Mitte zwischen der zwölften Rippe und dem Oberrand der Crista iliaca in Inspiration und Expiration bestimmt. Nachfolgend wurden die Taillenumfangswerte zwischen In- und Expiration gemittelt und anschließend dieser Wert durch den Hüftumfang geteilt.

$$\text{Hüft - Taillen - Quotient} = \frac{\text{Hüftumfang (cm)}}{\text{Taillenumfang (cm)}}$$

3.2.3. Erfassung der kardiovaskulären Risikofaktoren und der Komorbidität

Zur Erfassung der kardiovaskulären Risikofaktoren und der Komorbidität wurden verschiedene Messwerte herangezogen.

Zunächst wurde der systolische (RR_{sys}) und diastolische (RR_{dia}) Blutdruck (in mmHg) in Ruhe am linken und rechten Arm mit einer handelsüblichen Manschette (Precisa[®], Söhngen, Taunusstein; Deutschland), unter Verwendung der Korotkov-Geräusche, gemessen. Aus diesen Werten wurde der mittlere arterielle Blutdruck (RR_{mean}) bestimmt. Dabei wurde folgende Formel verwendet:

$$RR_{\text{mean}} = RR_{\text{dia}} + \left(\frac{RR_{\text{sys}} - RR_{\text{dia}}}{3} \right)$$

Zusätzlich wurde als weiterer Parameter der Pulsdruck („pulse pressure“, PP) bestimmt, der sich aus der Differenz zwischen systolischem Wert und diastolischem Wert berechnet. Die Formel lautet:

$$PP = RR_{\text{sys}} - RR_{\text{dia}}$$

Als weiterer Messwert wurde der Blutzucker bestimmt, um einen Diabetes mellitus ausschließen zu können. Als Ausschluss eines Diabetes wurden ein Nüchternblutzucker unter 126 mg/dl und ein Gelegenheitsblutzucker unter 200 mg/dl festgelegt. Auch das Gesamtcholesterin wurde miterfasst.

Zur Erfassung der übrigen kardiovaskulären Risikofaktoren und der Komorbidität wurde mit jedem Probanden ein standardisierter Fragebogen ausgefüllt (vgl. Anhang); diese Erfassung erfolgte im Interviewstil, d.h. durch gezielte Erfragung der einzelnen Punkte durch den Untersucher, um Fehlerquellen möglichst gering zu halten.

Zunächst wurden über mehrere Fragenkombinationen eine koronare Herzkrankheit (gemäß WHO-Fragebogen) und das Vorliegen einer arteriellen Verschlusskrankheit ausgeschlossen.

Als zusätzlicher Risikofaktor wurde die Familienanamnese erfasst, die als positiv definiert wurde, wenn ein Herzinfarkt und/oder ein Schlaganfall bei einem Verwandten ersten Grades (Eltern/Geschwister) vor dem 60. Lebensjahr aufgetreten war.

Des Weiteren wurde der Proband nach seinem Nikotinkonsum befragt. Als „aktuelle Raucher“ wurden alle Probanden klassifiziert, die in den letzten vier Wochen vor der Untersuchung mindestens eine Zigarette geraucht hatten. Zusätzlich wurde auch die Anzahl der „pack years“ miterfasst.

Weiterhin erfasst wurde der durchschnittliche wöchentliche Alkoholkonsum, unterteilt in verschiedene Getränkesorten (Weißwein vs. Rotwein vs. Bier vs. Spirituosen) und quantifiziert als Gläser pro Woche, wobei folgende Mengen als Glas gewertet wurden: Wein 120 ml, Bier 350 ml, Spirituosen 45 ml.

Des Weiteren wurde das Ausmaß der sportlichen Betätigung quantifiziert als durchschnittliche Anzahl der Tage pro Woche, an denen über mindestens 30 Minuten sportliche Aktivität in einem Ausmaß durchgeführt wird, die den Probanden zum Schwitzen treibt.

Schließlich wurden die aktuelle Medikation und das Vorhandensein von Lebererkrankungen, chronischen entzündlichen Erkrankungen, Malignomen und Darmentzündungen erfragt.

3.3. Sonographische Untersuchungen

3.3.1. Duplexsonographische Parameter der Milz und Nieren

Die Untersuchungen der Niere und Milz wurden mit einem handelsüblichen Duplexsonographiergerät (Sonoline Sienna Digital Ultrasound System, Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt.

Zunächst wurden die Nieren sonographisch auf anatomische Besonderheiten und Pathologien hin beurteilt und dann ihre Größe, Breite und Tiefe bestimmt. Daraufhin wurden mittels Farbduplex die Gefäße in den Nieren visualisiert.

Als Messort für die Widerstandsindices wurden die Aa. interlobares am Übergang zwischen Pyelon und Nierenparenchym festgelegt und von dort das Dopplerspektrum abgeleitet. Als Untersuchungsparameter wurden der Resistive Index (RI) und der Pulsatility Index (PI) bestimmt. Es wurden pro Niere drei Einzelmessungen durchgeführt, die sich über die gesamte Niere verteilten (Abb. 3 zeigt exemplarisch eine Messung). In der späteren Auswertung wurden diese sechs Werte zu einem Durchschnittswert gemittelt. Bei der Bestimmung der Widerstandsindices in der Milz wurde nach dem gleichen Schema vorgegangen. Zunächst sonographische Beurteilung, Vermessung der Milzgröße und mittels Farbduplex Aufsuchen der Gefäße. Hier wurden als Messpunkt Segmentäste der A. lienalis ebenfalls am Übergang in das Parenchym verwendet. Aus drei Gefäßen wurden die Widerstandsindices bestimmt (siehe Abb. 4) und zu einem Durchschnittswert gemittelt. Der Resistive Index (RI) und den Pulsatility Index (PI) errechnen sich aus dem in Abb. 4 dargestellten Flussprofil.

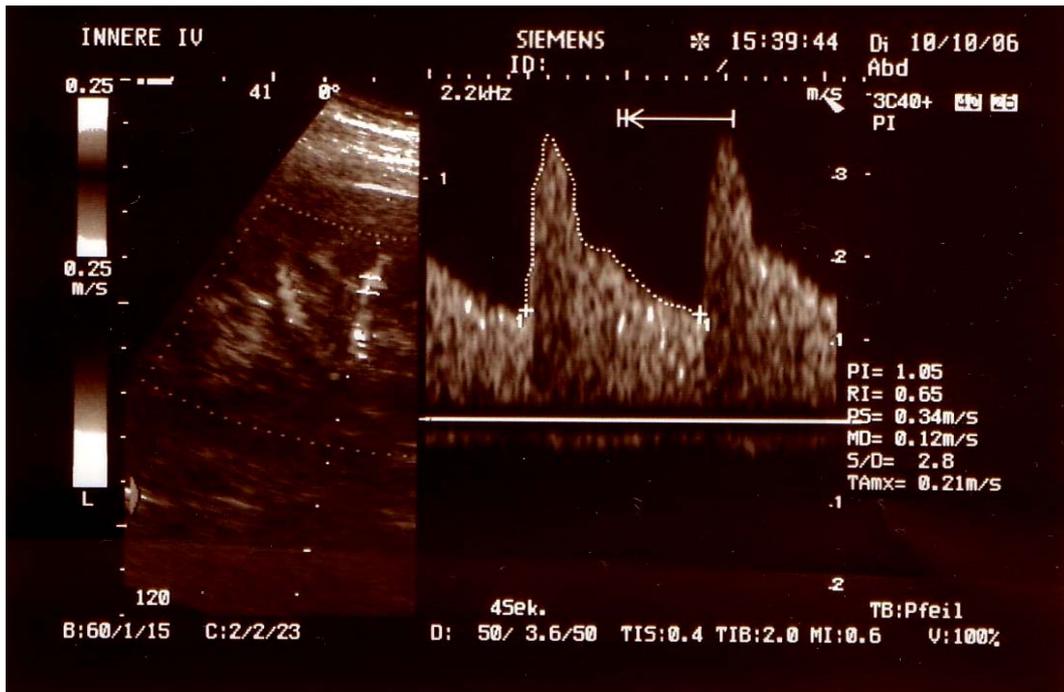


Abb. 3: Duplexsonographie und Bestimmung der Widerstandsindices in der linken Niere eines gesunden Probanden. Dargestellt Pulsatility Index (1,05) und Resistive Index (0,65).

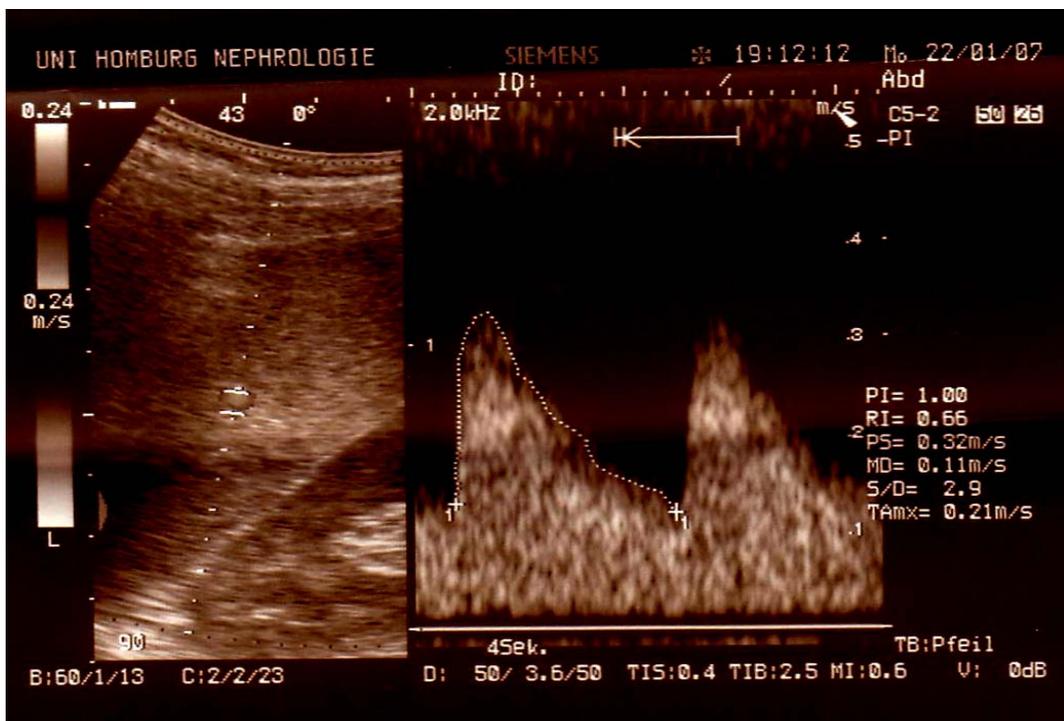


Abb. 4: Duplexsonographische Darstellung der Milz eines gesunden Probanden. Dargestellt Pulsatility Index (1,00) und Resistive Index (0,66).

Hier erkennt man als Spitze die maximale systolische Flussgeschwindigkeit und als Minimum die maximale enddiastolische Flussgeschwindigkeit. Die Widerstandsindices wurden nach manueller Umfahrung der Flusskurve automatisch nach folgenden Formeln vom Duplexsonographiegerät berechnet:

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

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

Anschließend wurde für jede Messung ein Ausdruck angefertigt, um die Werte und Messpunkte zu dokumentieren.

3.3.2. Messung der Intima Media Dicke

Nach Beendigung der Untersuchung von Nieren und Milz wurde mit dem gleichen Gerät, aber einem anderen Schallkopf (7L70, 7,5 MHz), die Dicke des Intima Media Komplexes der Aa. carotides communes („intima media thickness“, IMT) beidseits bestimmt.

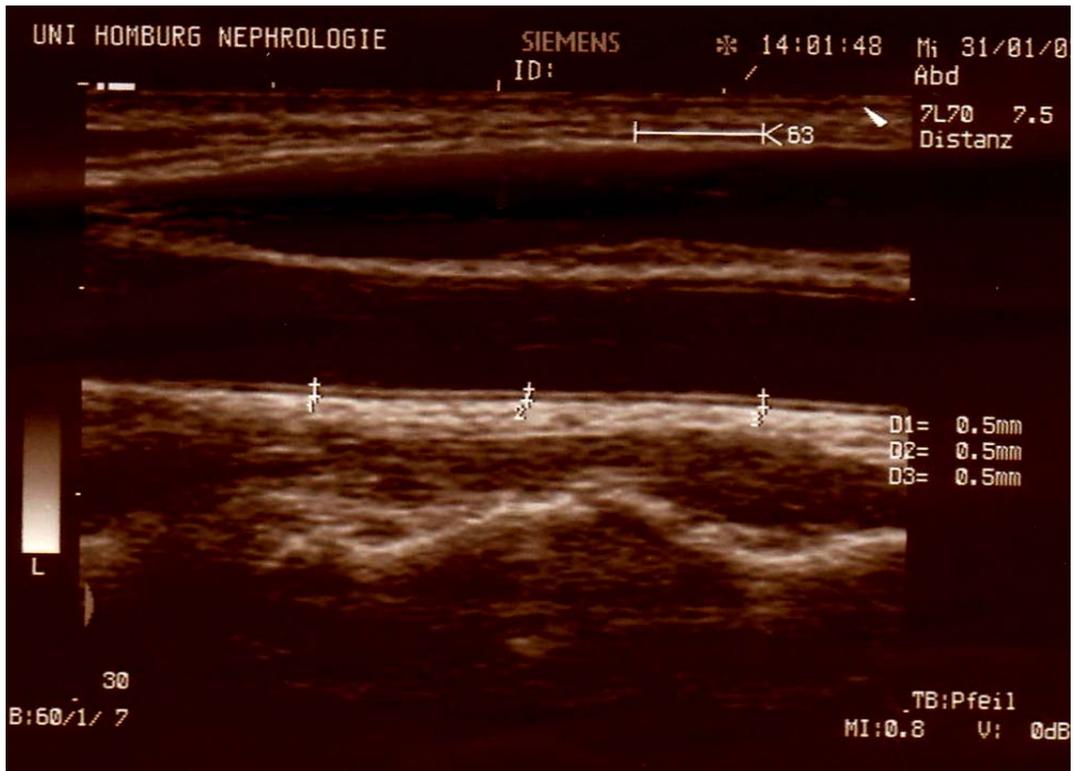


Abb. 5: Darstellung der A. carotis interna eines gesunden Probanden. Messung der Intima Media Dicke (0,5 mm/0,5 mm/0,5 mm).

Für diese Untersuchung wurde der Proband mit überstrecktem Kopf und zur Gegenseite schauend gelagert. Danach erfolgte zunächst die Darstellung der A. carotis communis im Querschnitt und ihre sonographische Beurteilung. Als nächster Schritt wurde der Bulbus der A. carotis communis als Referenzstelle aufgesucht und das Gefäß von hier an im Längsschnitt dargestellt. Die Messung der IMT erfolgte im Abstand von 1 cm, 2 cm und 3 cm proximal des Bulbus der A. carotis communis (siehe Abb. 5). Als Messpunkt wurde die Gefäßhinterwand gewählt, mit dem Abstand zwischen erstem und zweitem Grenzreflex. Der erste Grenzreflex stellt die Grenzfläche zwischen Gefäßlumen und Tunica intima dar, der zweite Grenzreflex die Grenzfläche zwischen Tunica media und Adventitia. Im weiteren Verlauf wurden diese sechs Messwerte gemittelt (IMT_{mean}).

3.4. Datenanalyse

Die elektronische Datenerfassung erfolgte mit Microsoft® Excel. Danach wurden die Daten zur statistischen Auswertung in die Statistik Software SPSS (Statistical Product and Service Solutions) Version 14.0 übertragen.

Die kategorialen Merkmale sind als Prozentwerte aufgeführt. Alle stetigen Merkmale sind als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt und mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Die renalen und lienalen Widerstandsindices und ihre Differenz wurden mittels Kolmogorov-Smirnov Test auf Normalverteilung überprüft. Korrelationskoeffizienten zwischen stetigen Merkmalen wurden nach Spearman berechnet.

Alle Faktoren, die univariat mit den renalen resp. lienalen Widerstandsindices assoziiert sind, wurden als unabhängige Variablen in ein multiples Regressionsmodell mit der abhängigen Variable „renale Widerstandsindices“ resp. „lienale Widerstandsindices“ eingeschlossen.

Als statistisch signifikant gelten in allen angewendeten statistischen Verfahren p-Werte von $\leq 0,05$.

4. Ergebnisse

4.1. Normalwerte der Widerstandsindices

Um Normalwerte der Widerstandsindices in Niere und Milz festzulegen, wurden die Studienteilnehmer als gesunde Grundgesamtheit definiert und eine Streuung der Werte als Normalverteilung angenommen. Um dies zu beweisen, wurde für alle Parameter ein Kolmogorov-Smirnov Test durchgeführt, der signifikant zeigte, dass sowohl renale als auch lienale RI und PI normalverteilt sind.

Zur Berechnung der Normalwerte wurde das 98% Referenzintervall zugrunde gelegt, welches bei einer Normalverteilung im Bereich von zwei Standardabweichungen rechts und links vom Mittelwert liegt. Daraus errechneten sich folgende Normalwerte:

Parameter	Normalbereich	Mittelwert \pm STW
RI Niere	55 – 71	63 \pm 4
PI Niere	78 – 126	102 \pm 12
RI Milz	48 – 68	58 \pm 5
PI Milz	62 – 106	84 \pm 11

Tabelle 2: Normalwertbereiche und Mittelwerte der Widerstandsindices in Milz und Niere.

4.2. Zusammenhang zwischen atherosklerotischen Risikofaktoren und Widerstandsindices

Um den Einfluss der atherosklerotischen Risikofaktoren auf die Widerstandsindices beurteilen zu können, wurden die Korrelationskoeffizienten zwischen Widerstandsindices und den Risikofaktoren Alter, arterieller Blutdruck, Body Mass Index (BMI), Gesamtcholesterin und Blutzuckerkonzentration nach Spearman berechnet (siehe Tabelle 3).

Das Alter der Probanden (siehe Abb. 6 und 7) weist eine signifikante positive Korrelation mit den Widerstandsindices auf (RI Niere $r=0,18$ [$p=0,027$], PI Niere $r=0,18$ [$p=0,031$], RI Milz $r=0,33$ [$p<0,001$], PI Milz $r=0,31$ [$p<0,001$]).

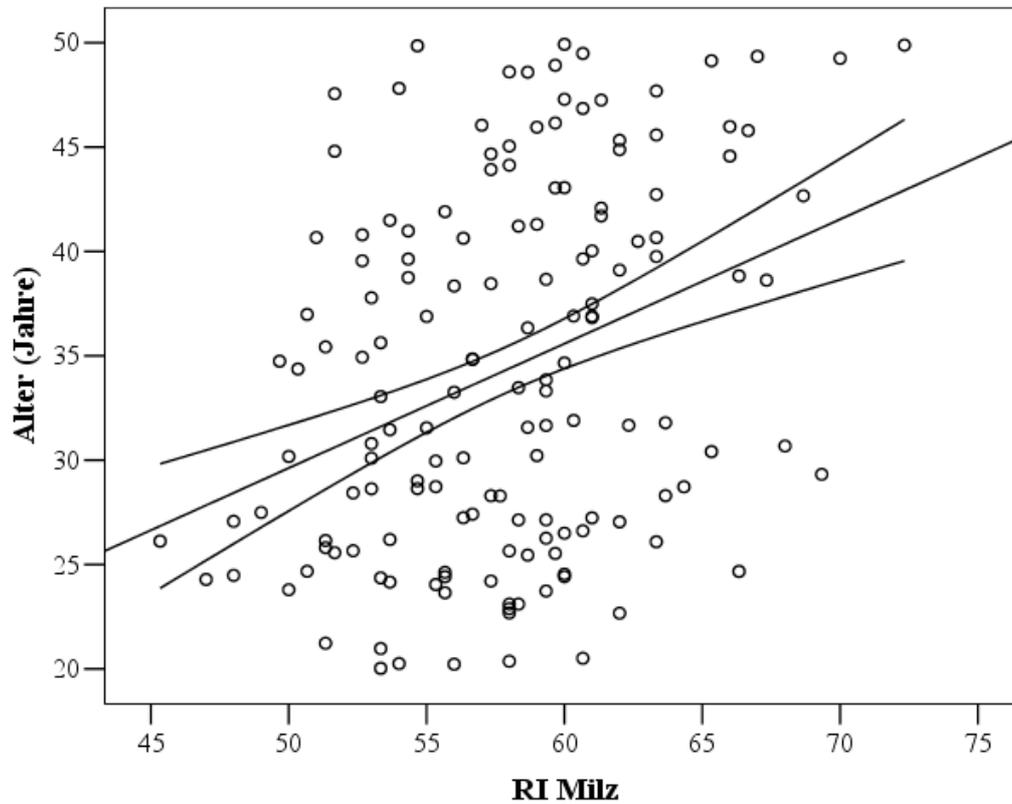


Abb. 6: Korrelation zwischen dem Resistive Index (RI) der Milz und dem Alter ($r=0,33$ [$p<0,001$]).

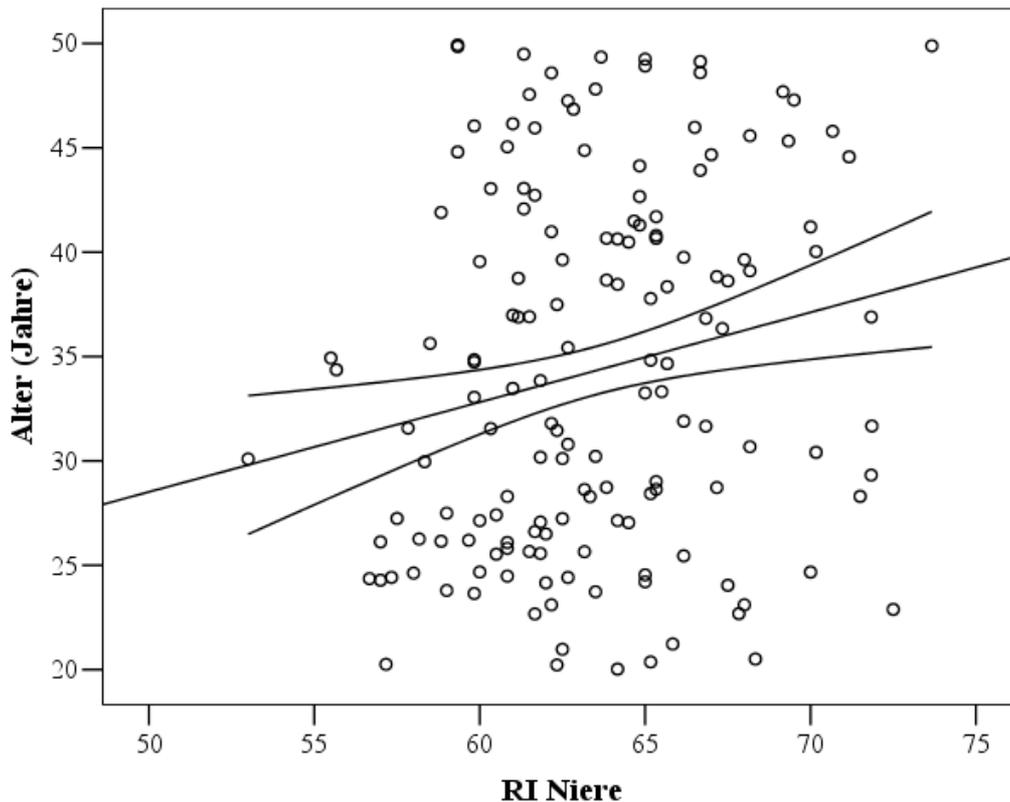


Abb. 7: Korrelation zwischen dem Resistive Index (RI) der Niere und dem Alter ($r=0,18$ [$p=0,027$]).

Hingegen korrelieren die Widerstandsindices nicht mit Body Mass Index (BMI), Hüft-Taillen Quotient, Herzfrequenz, systolischem und diastolischem Blutdruck, arteriellem Mitteldruck, Pulsdruck oder sportlicher Aktivität (quantifiziert als Anzahl der Tage mit sportlicher Aktivität >30 min in einem Ausmaß, das zum Schwitzen führt).

Die Höhe des Gesamtcholesterins korrelierte in der univariaten Analyse positiv mit den Widerstandsindices in der Milz, nicht aber in der Niere. Umgekehrt korreliert der Plasma-Glukosespiegel mit dem Pulsatility Index und Resistive Index der Niere, nicht aber mit denen der Milz.

Risikofaktor	RI Niere		PI Niere	
	R	p	r	p
Alter	0,18	0,027	0,18	0,031
Blutzucker	0,18	0,027	0,20	0,014
Mittlerer Blutdruck	-0,08	0,343	-0,01	0,918
Body Mass Index	0,05	0,518	0,14	0,097
Gesamtcholesterin	0,12	0,152	0,11	0,180
Hüft-Taille Quotient	0,02	0,767	0,10	0,201

Risikofaktor	RI Milz		PI Milz	
	R	p	R	p
Alter	0,33	<0,001	0,31	<0,001
Blutzucker	0,10	0,208	0,13	0,113
Mittlerer Blutdruck	0,06	0,446	0,08	0,343
Body Mass Index	0,13	0,100	0,15	0,057
Gesamtcholesterin	0,26	0,001	0,26	0,001
Hüft-Taille Quotient	0,12	0,143	0,13	0,103

Tabelle 3: Stetige kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren Korrelation mit Widerstandsindices in Niere und Milz.

Ferner wurde die Assoziation zwischen Widerstandsindices und den kategorialen Risikofaktoren männliches Geschlecht, familiäre kardiovaskuläre Belastung und Nikotinabusus mittels Mann-Whitney-U-Test untersucht (siehe Tabelle 4).

Die Kohorte bestand aus 107 Frauen (70,4% aller Probanden) und 45 Männern (29,6%), die sich in den Widerstandsindices nicht unterschieden.

18 Probanden (11,8%), die über kardiovaskuläre Ereignisse bei Verwandten ersten Grades vor dem 60. Lebensjahr berichteten, unterschieden sich in den Widerstandsindices nicht von Probanden ohne familiäre kardiovaskuläre Belastung.

Schließlich unterschieden sich die Widerstandsindices nicht zwischen den 37 Rauchern (24,3%) und den 115 Nicht-Rauchern (75,7%).

	RI Niere	PI Niere	RI Milz	PI Milz
Raucher	64 ± 4	102 ± 12	58 ± 5	84 ± 11
Nichtraucher	63 ± 4	102 ± 12	58 ± 5	84 ± 11
p	0,891	0,933	0,962	0,637
Familiäre Belastung	64 ± 3	102 ± 9	59 ± 5	86 ± 10
Keine familiäre Belastung	63 ± 4	102 ± 12	58 ± 5	83 ± 11
p	0,578	0,578	0,287	0,381
Männer	63 ± 4	102 ± 13	57 ± 5	82 ± 11
Frauen	64 ± 4	102 ± 11	58 ± 5	85 ± 11
p	0,110	0,722	0,183	0,304

Tabelle 4: Widerstandsindices in Niere und Milz, stratifiziert nach den Risikofaktoren Nikotinabusus, familiäre kardiovaskuläre Belastung und Geschlecht.

4.3. Zusammenhang zwischen Intima Media Dicke und den Widerstandsindices

Zwischen den Widerstandsindices in Milz und Niere und der IMT konnte ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden (RI Niere $r=0,19$ [$p=0,022$], PI Niere $r=0,19$ [$p=0,020$], RI Milz $r=0,23$ [$p=0,005$], PI Milz $r=0,21$ [$p=0,010$]). Dieser Zusammenhang ist in Abb. 8 und 9 für den RI der Niere und den RI der Milz dargestellt.

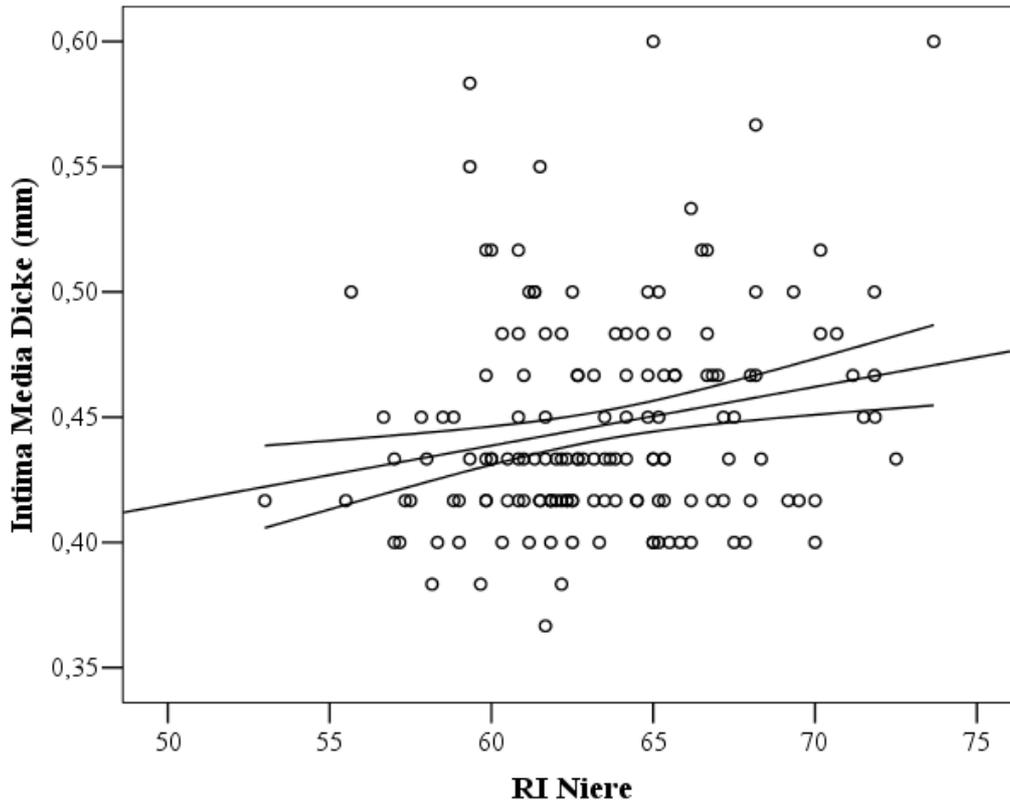


Abb. 8: Korrelation zwischen dem RI Niere und der IMT ($r=0,19$ [$p=0,022$]).

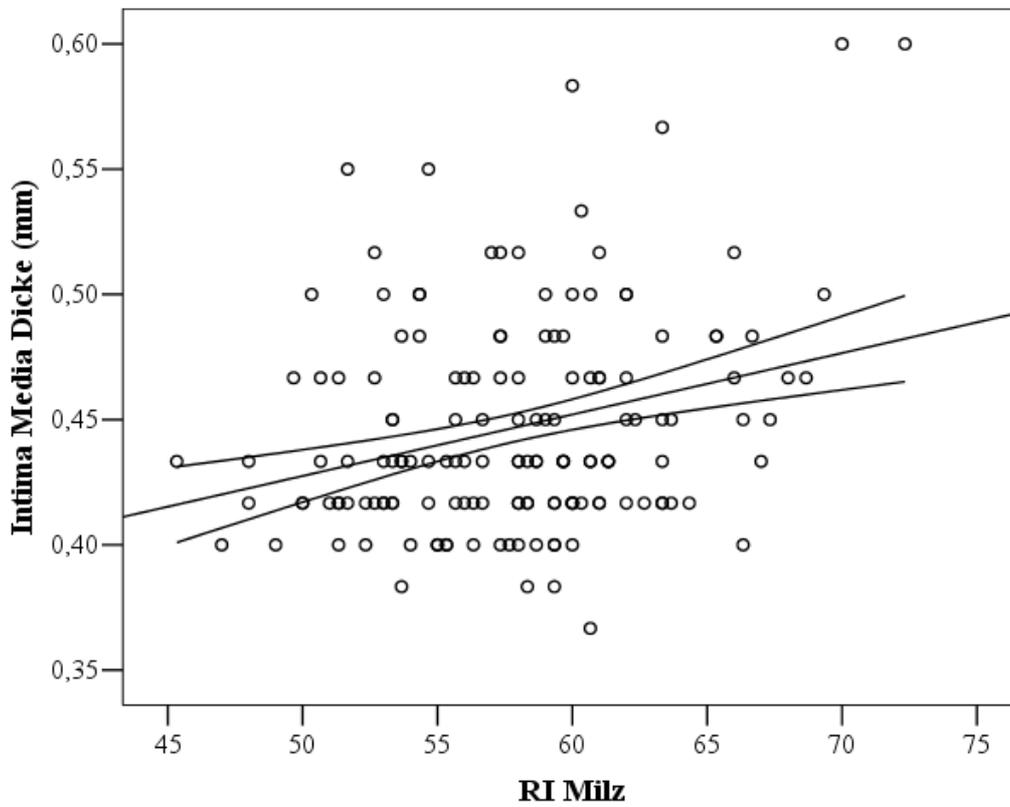


Abb. 9: Korrelation zwischen RI Milz und der IMT ($r=0,23$ [$p=0,005$]).

Nachfolgend wurde ein multiples lineares Regressionsmodell zur Prädiktion des Resistive Index berechnet, in das alle Variablen aufgenommen wurden, die in der univariaten Analyse mit den Widerstandsindices signifikant korrelierten. Somit wurden das Alter, die IMT und der Blutzucker (nur für den renalen RI), das resp. Gesamtcholesterin (nur für den lienalen RI) als unabhängige Variablen und die intrarenalen Widerstandsindices als abhängige Variable eingeschlossen (siehe Tabelle 5 und 6).

Als unabhängiger Prädiktor der intrarenalen Widerstandsindices verblieb allein die IMT, während Blutzucker und Alter nach Korrektur für die jeweils anderen Faktoren keine unabhängigen Prädiktoren darstellten. Hingegen war das Alter einziger unabhängiger Prädiktor der intralienenalen Widerstandsindices.

Multiple lineare Regressionsanalyse (abhängige Variable: RI Niere)				
Eingeschlossene Variablen				
	B	Standardfehler	T	Signifikanz
Konstante	55,03	3,214	17,121	<0,001
IMT (mm)	18,90	7,160	2,639	0,009
Ausgeschlossene Variablen				
	Partielle Korrelation		T	Signifikanz
Alter	0,084		1,033	0,303
Blutzucker (mg/dl)	0,133		1,632	0,105

Tabelle 5: Multiple lineare Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable: RI Niere. B: Nicht standardisierter Koeffizient.

Multiple lineare Regressionsanalyse (abhängige Variable: RI Milz)				
Eingeschlossene Variablen				
	B	Standardfehler	T	Signifikanz
Konstante	51,11	1,56	32,75	<0,001
Alter (Jahre)	0,20	0,04	4,46	<0,001
Ausgeschlossene Variablen				
	Partielle Korrelation		T	Signifikanz
IMT (mm)	0,105		1,285	0,201
Cholesterin (mg/dl)	0,098		1,205	0,230

Tabelle 6: Multiple lineare Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable: RI Milz. B: Nicht standardisierter Koeffizient.

4.4. Vergleich der Widerstandsindices in Niere und Milz

Zur Beantwortung der zweiten Hypothese wurde der Zusammenhang zwischen Widerstandsindices der Milz und der Nieren bestimmt (siehe Abb. 10: RI Milz vs. RI Niere). Es zeigte sich eine signifikante positive Korrelation (RI Milz vs. RI Niere: $r=0,54$ [$p<0,001$], PI Milz vs. PI Niere: $r=0,55$ [$p<0,001$]).

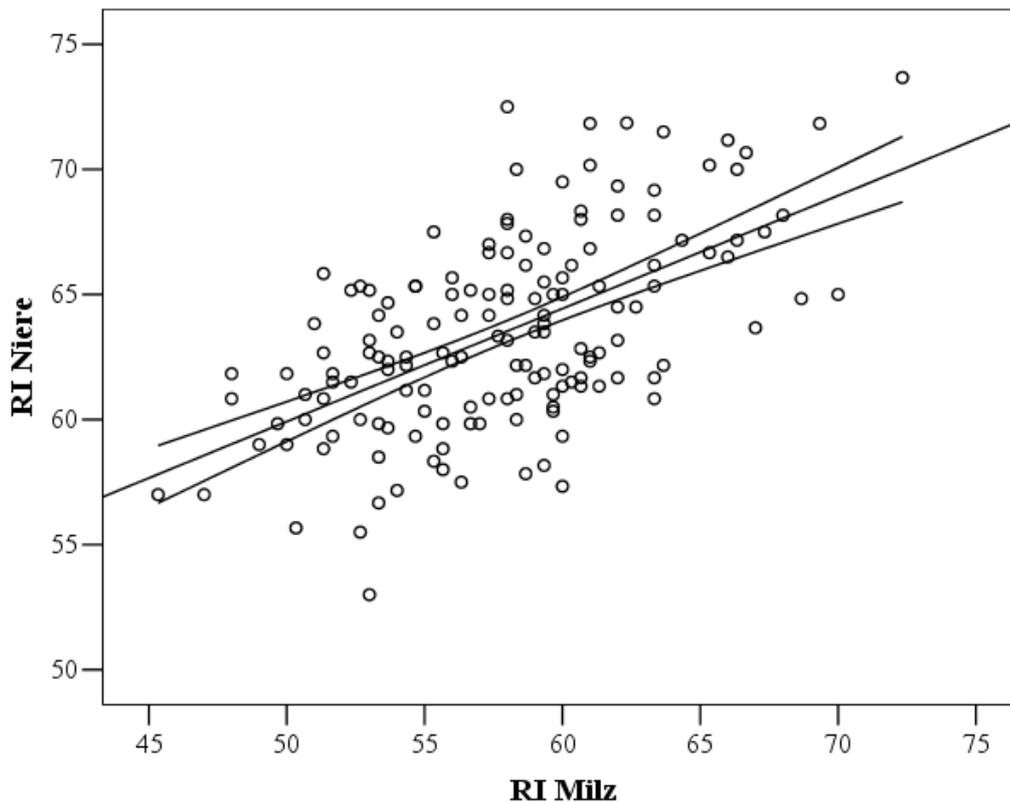


Abb. 10: Korrelation zwischen dem Resistive Index der Niere und dem Resistive Index der Milz ($r=0,54$ [$p<0,001$]).

Nachfolgend erfolgt eine Berechnung der Differenz zwischen RI Niere und RI Milz.

Es wurde zunächst kontrolliert, ob diese Differenz normalverteilt ist. Dies stellte sich mittels Kolmogorov-Smirnov Test als positiv heraus (siehe Abb. 11). 95% aller Probanden hatten eine Differenz zwischen $-2,7$ und $+12,8$.

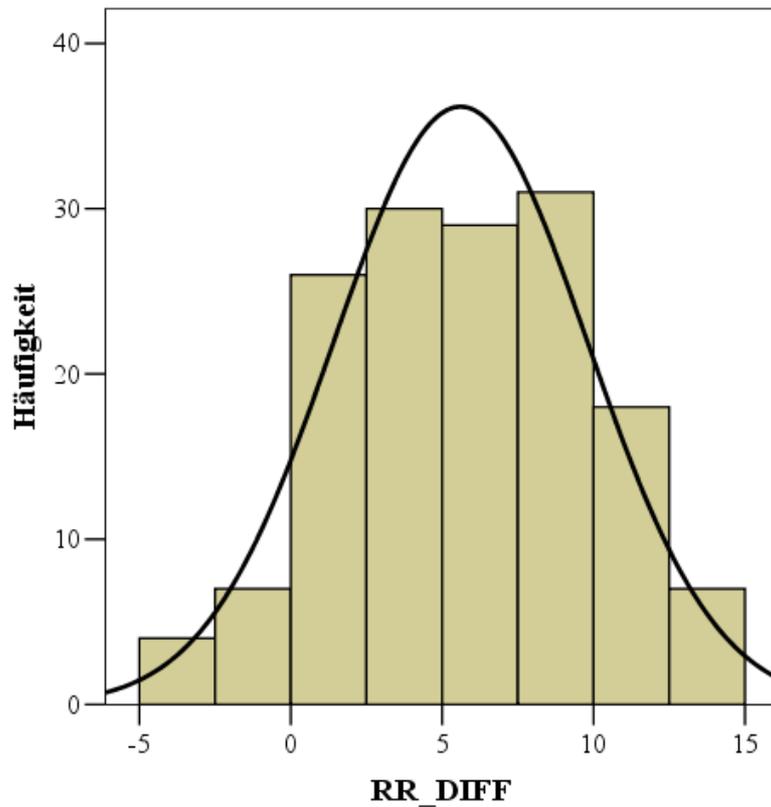


Abb. 11: Häufigkeitsverteilung der Differenz zwischen RI Niere und RI Milz im Vergleich zur Gauß Kurve.

Erwartungsgemäß korreliert diese Differenz zunächst positiv mit den Widerstandsindices in der Niere (RI Niere: $r=0,24$; [$p=0,003$]; PI Niere $r=0,21$; [$p=0,009$]), und negativ mit den Widerstandsindices in der Milz (RI Milz: $r=(-0,65)$; [$p<0,001$]; PI Milz: $r=(-0,62)$; [$p<0,001$]). Mit zunehmendem Alter verringert sich die Differenz zwischen RI Niere und RI Milz (Korrelation Alter vs. Differenz RI Niere - RI Milz: $r=(-0,22)$; [$p=0,006$]), während die anderen kardiovaskulären Risikofaktoren nicht mit der Differenz korrelieren.

Unterteilt man die Probanden anhand des Lebensalters, so haben 20-29 jährige Probanden eine mittlere Differenz von $6,4\pm 4,3$, 30-39 jährige Probanden eine mittlere Differenz von $5,8\pm 3,6$, und 40-49 jährige Probanden eine mittlere Differenz von $4,4\pm 4,4$ (siehe Abb. 12).

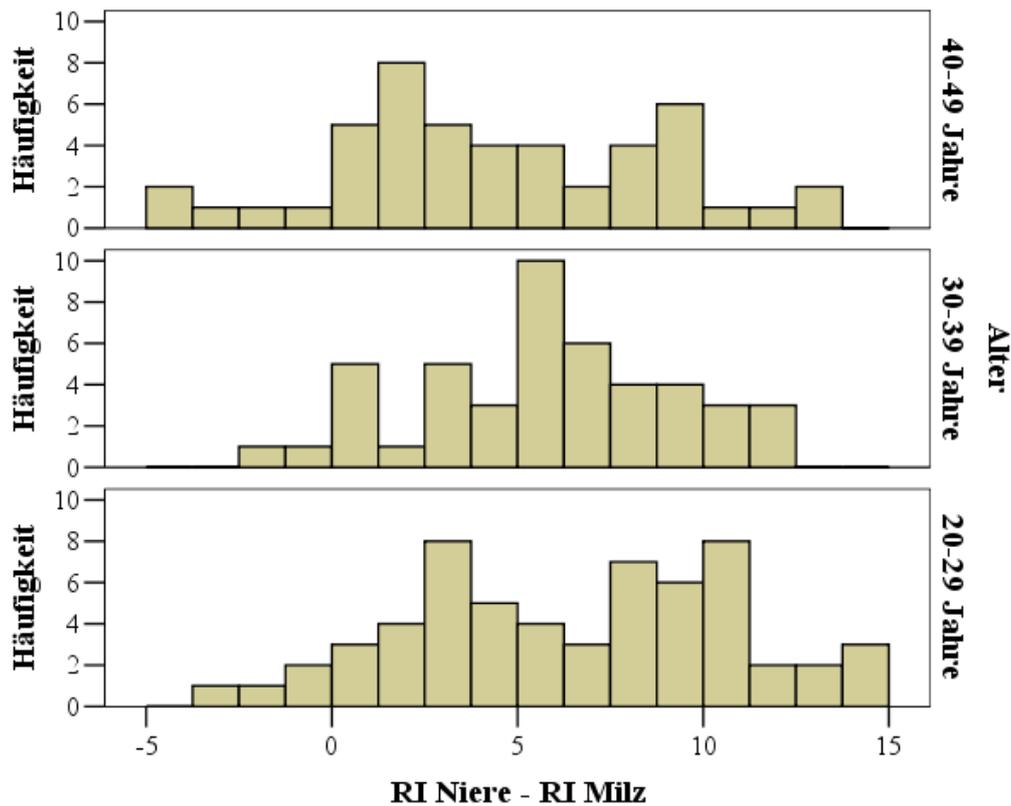


Abb. 12: Häufigkeitsverteilung der Differenz zwischen RI Niere und RI Milz über die einzelnen Lebensdekaden (1:20-29 Jahre, 2: 30-39 Jahre, 3: 40-49 Jahre).

Die Differenz zwischen RI Niere und RI Milz unterscheidet sich nicht zwischen Männern und Frauen ($6,0 \pm 3,4$ vs. $5,4 \pm 4,5$; $p=0,410$), Rauchern und Nichtrauchern ($5,6 \pm 4,2$ vs. $5,6 \pm 4,2$; $p=0,674$) und Probanden mit und ohne familiäre Belastung frühzeitiger kardiovaskulärer Ereignisse ($4,8 \pm 5,0$ vs. $5,7 \pm 4,0$; $p=0,460$).

Im Gegensatz zu den Widerstandsindices der Niere und der Milz ist deren Differenz nicht mit der Intima Media Dicke korreliert ($r=(-0,10)$; [$p=0,215$]; Abb. 13).

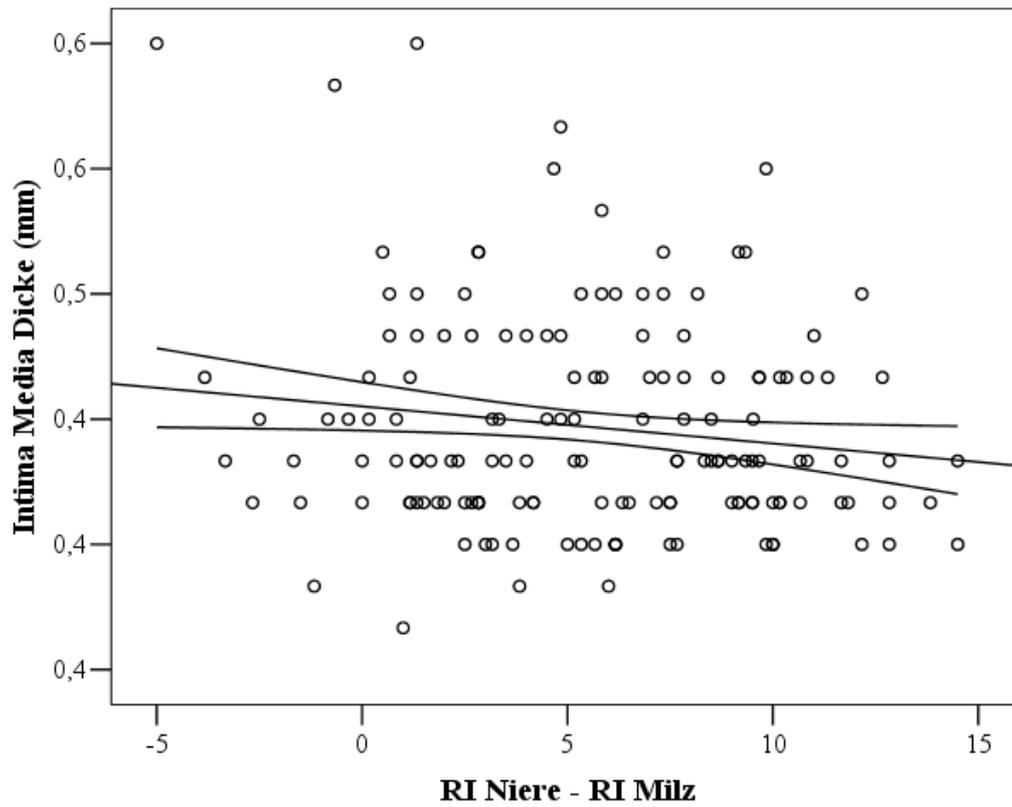


Abb. 13: Korrelation zwischen der RI-Differenz (RI-Niere-RI-Milz) und der IMT ($r = -0,10$; $p = 0,215$).

5. Diskussion

Im Verlauf der letzten Jahre hat die Duplexsonographie immer mehr an Bedeutung gewonnen. Wie einleitend diskutiert, hat sie gerade auf dem Fachgebiet der Nephrologie als primäre Bildgebung ein breites Anwendungsgebiet gefunden. Nachdem ihre Bedeutung in der Detektion spezifisch renovaskulärer Erkrankungen – etwa der Nierenarterienstenose – unbestritten ist, wird darüber hinaus ein generalisierter Einsatz bei allen chronisch nierenkranken Patienten postuliert, nachdem epidemiologische Arbeiten duplexsonographisch bestimmte Widerstandsindices als Prognosemarker für das Voranschreiten von chronischen Nierenerkrankungen identifizierten (RADERMACHER et al. 2002, SPLENDIANI et al. 2002, PETERSEN et al. 1997, PLATT et al. 1997b, PLATT et al. 1994, IKEE et al. 2005). In ähnlicher Weise gelang es weiteren epidemiologischen Arbeiten, auch bei nierentransplantierten Patienten Widerstandsindices als renale Prognosemarker zu erkennen (RADERMACHER et al. 2003, KAHRAMAN et al. 2004, SARACINO et al. 2006), obgleich auch kontroverse Ergebnisse vorliegen (VALLEJOS et al. 2005, TRILLAUD et al. 1998). Ein Problem, welches sich bei dieser Interpretation der renalen Widerstandsindices ergibt, ist die spezifische Interpretation dieses Wertes für nephrologische Erkrankungen. Diese Interpretation ist nur bedingt gegeben, da die renalen Indices mit anderen systemischen Erkrankungen (Atherosklerose) und physiologischen Einflußfaktoren (wie z.B. Herzfrequenz, Blutdruck, Alter) assoziiert sind.

Diese Abhängigkeit der intrarenalen Widerstandsindices von anderen Veränderungen außerhalb der Niere und damit ihre Interpretation als komplexe, mehrere physiologische Größen repräsentierende Parameter, konnte in einigen *in vivo* und *in vitro* Studien nachgewiesen werden.

So konnten TUBLIN et al. (1999) zwischen renovaskulärem Widerstand, Pulsdruck und intrarenalem Resistive Index an isolierten perfundierten Kaninchennieren zeigen, dass es einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen dem Resistive Index und dem Pulsdruck gibt. Zusätzlich wurde gezeigt, dass auch zwischen dem renovaskulären Widerstand und dem Resistive Index eine lineare Beziehung existiert, die allerdings sehr viel schwächer war, als die Beziehung zum Pulsdruck.

Als Besonderheit fiel auf, dass der Resistive Index nur bei sehr ausgeprägter und wahrscheinlich unphysiologischer Zunahme des renovaskulären Widerstandes anstieg.

BUDE et al. (1999) haben zusätzlich zum renovaskulären Widerstand die Bedeutung der vaskulären Compliance auf die intrarenalen Widerstandsindices untersucht. Dafür wurde ein experimentelles Rohrkreislaufsystem entwickelt, in dem die Parameter renovaskulärer Widerstand und vaskuläre Compliance unabhängig voneinander verändert und bestimmt werden konnten. Zusätzlich wurde der Resistive Index duplexsonographisch gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass der Resistive Index abhängig von der vaskulären Compliance und dem renovaskulären Widerstand ist. Auffällig war jedoch, dass je niedriger die vaskuläre Compliance des Gefäßsegmentes ist, desto schwächer wird die Abhängigkeit des Resistive Index vom vaskulären Widerstand.

CLAUDON et al. (1999) zeigten an einem *in vivo*-Modell einer akuten Harnobstruktion bei Yorkshire Schweinen, dass der Resistive Index gut mit Ureterdruck und renalem Perfusionssdruck korreliert, aber nur unzureichend mit dem pharmakologisch modifizierten renovaskulären Widerstand.

Nach diesen Ergebnissen führten die Autoren weitere Untersuchungen in einem *ex vivo* Perfusionssystem durch. Hier wurde in isolierten Kaninchennieren ein Anstieg des Ureterdrucks als Modell einer akuten Harnobstruktion simuliert. Die Folge hiervon war ein Anstieg des Nierengefäßwiderstandes (MURPHY et al. 2000). Die sonographisch bestimmten Widerstandsindices korrelieren sowohl mit dem Ureterdruck als auch mit dem renalen Gefäßwiderstand.

Ein Problem der Ergebnisse ist, dass diese *in vitro*- und Tiermodelle nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden können, da es äußerst schwierig ist, ein adäquates renales, autoregulierte System zu entwerfen.

Dennoch zeigen diese experimentellen Daten, dass nicht der renovaskuläre Widerstand der führende Faktor ist, der die intrarenalen Widerstandsindices repräsentiert, sondern andere Einflussfaktoren, wie eine verminderte Gefäßcompliance und ein erhöhter Pulsdruck, Hauptursachen für pathologische Werte sind. Eine Veränderung beider Parameter kann aus einer systemischen Gefäßschädigung, wie der Atherosklerose, resultieren.

Aus dieser Abhängigkeit der renalen Widerstandsindices ergibt sich das Problem, dass ihre Aussagekraft über die renale Physiologie einzuschränken ist. Bereits 1993 stellten SCHWERK et al. fest, dass die Messung der renalen Widerstandsindices sinnvoll sei, aber extrarenale Faktoren berücksichtigt werden müssten.

Optimalerweise könnte durch parallele Bestimmung eines extrarenalen Korrekturfaktors der Einfluss systemischer Störfaktoren auf die renalen Widerstandsindices quantifiziert und nachfolgend herausgerechnet werden. Als ein solcher Korrekturfaktor könnte die Be-

stimmung der Widerstandsindices in einem extrarenalen, parenchymatösen Organ dienen, das den gleichen systemischen Einflussfaktoren, nicht aber den spezifischen renalen Veränderungen, unterworfen ist. Innerhalb der parenchymatösen Organe erschien die Milz besonders geeignet, da ihre räumliche Nähe zur linken Niere eine rasche Untersuchung ermöglicht. Daher widmete sich die vorliegende Arbeit methodischen Fragestellungen der Bestimmung der lienalen Widerstandsindices und ihrer Beziehungen zu renalen Widerstandsindices einerseits, Markern der subklinischen Atherosklerose andererseits. Wir überprüften die Hypothesen, dass bei nierengesunden Probanden lienale und renale Widerstandsindices sowohl miteinander, als auch mit der Intima Media Dicke als Marker der subklinischen Atherosklerose korrelieren. Weiterhin überprüften wir, ob die Differenz der renalen und der lienalen Widerstandsindices unabhängig von der Intima Media Dicke ist.

5.1. Normalwerte der Widerstandsindices

Für die renalen Widerstandsindices lassen sich in der Literatur einige Normalwerte (siehe Tabelle 7) finden.

Wir definieren einen Normalwertbereich von 55 bis 71 (Mittelwert 63) für den Resistive Index der Niere und 78 bis 126 (Mittelwert 102) für den Pulsatility Index.

Studie	Probanden- zahl	Alter	Anzahl der Messungen	RI MW+STW	PI MW+STW
Gottlieb et al. 1989	8	15-48	2	58 ± 4	nicht erhoben
Aikimbaev et al. 2001	20	36± 7	2	62 ± 7	117±25
Hertzberger et al. 1993	25	21-40	3	61 ± 3,5	nicht erhoben
Terry et al. 1992	30	<1-59	2	63 ± 6,9	nicht erhoben
Matorakou et al. 1994	50	22-73	3	62,5± 5	115±16
Keogan et al. 1996	58	24-70	3	60 ±10	nicht erhoben
Schwerk et al.1993	60	20-70	3	57 ± 4,5	89±13
Knapp et al. 1995	60	19-34	3	57 ± 4	93±12
vorliegende Studie	152	20-50	3	63 ± 4	102±12

Tabelle 7: Vergleich der Studien zu Resistive und Pulsatility Index der Niere geordnet nach Probandenzahl. Bei allen Studien wurden die Werte in den Aa. interlobares ermittelt.

Auffällig ist hier, dass die einzelnen Studien von einander abweichende Normwerte bieten. Die Unterschiede der Normalwerte haben hier viele Ursachen, wie das Studiendesign, Studiengröße, das Alter der Probanden oder Ähnliches. Wir denken jedoch, dass die vorliegende Studie durch ihre Größe (150% mehr Probanden als die nächst größere Studie;

siehe Tabelle 7), und ihr auf ein gesundes Kollektiv ausgelegtes Design verlässliche Normalwerte für ein gesundes Kollektiv bietet.

Normwerte für die Widerstandsindices in der Milz konnten in der Literaturrecherche nur wenige gefunden werden (siehe Tabelle 8). Diese entstanden im Rahmen einer Kontrollgruppe von Studien für andere Fragestellungen.

Diese Fragestellungen hatten das Ziel, durch die Erhebung der linealen Widerstandsindices, Hinweise auf Perfusionsveränderungen der nachgeschalteten Leber-strombahn bei hepatologischen Erkrankungen zu erhalten.

BOLOGNESI et al. (1998) konnte zeigen, dass die Widerstandsindices in der Milz erlauben, Patienten sofort nach Lebertransplantation zu überwachen. Auch in der Langzeitüberwachung von Patienten mit Lebertransplantation können die lienalen Widerstandsindices eingesetzt werden (BOOZARI et al. 2005).

Des Weiteren wurde festgestellt, dass mit Hilfe der Widerstandsindices in der Milz eine Differenzialdiagnose zwischen einer Splenomegalie hepatischen Ursprungs und einer Splenomegalie hämatologischen Ursprungs möglich ist (PISCAGILIA et al. 2002).

Als möglicher Korrekturfaktor für die gleichzeitig bestimmten intrarenalen Widerstandsindices ist die Aussagekraft der Widerstandsindices der Milz noch nicht untersucht.

Die vorliegende Studie übertrifft nach unserem Wissen in ihrer Probandenzahl alle bisherigen Untersuchungen Unsere Normwerte für den Resistive Index der Milz liegen in einem Bereich von 48 bis 68 (Mittelwert 58), für den Pulsatility Index von 62 bis 106 (Mittelwert 84).

	Probandenzahl	Alter	Anzahl der Messungen	RI MW+STW	PI MW+STW
Herneth et al. 2001	8	-	3	63±5	nicht erhoben
Jarvis et al. 1990	19	20-79	-	nicht erhoben	80±15
Sugimoto et al. 2002	24	-	3	nicht erhoben	83±15
Persic et al. 2005	25	-	-	65±7	117±36
Bolognesi et al. 1996	26	21-75	3	51±5	72±11
vorliegende Studie	152	21-50	3	58±5	84±11

Tabelle 8: Vergleich der Studien zu Resistive und Pulsatility Index der Milz geordnet nach Probandenzahl. Es wurden nur Studien mit mehr als 5 Probanden aufgeführt.

5.2. Zusammenhang zwischen den atherosklerotischen Risikofaktoren und den Widerstandsindices

Als atherosklerotische Risikofaktoren wurden das Alter, Body Mass Index, der Blutdruck, Nikotinkonsum, männliches Geschlecht und eine positive Familienanamnese für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht.

Mit der Höhe des Alters des Probanden und der Höhe der Widerstandsindices in Niere und Milz ist eine positive Korrelation zu finden. Es stellte sich heraus, dass mit steigendem Alter die renalen Widerstandsindices ansteigen. Dies bestätigt die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen wie zum Beispiel KEOGAN et al. (1996), SCHWERK et al. (1993) und TERRY et al. (1992).

Neu ist die Erkenntnis, dass dieses Verhältnis nicht nur für die renalen Widerstandsindices, sondern auch für die Widerstandsindices der Milz gilt. Dieser Zusammenhang ist in der Literatur bisher noch nicht beschrieben.

Auch das Geschlecht wurde als Risikofaktor betrachtet. MASTORAKOU et al. (1994) und SCHWERK et al. (1993) stellten fest, dass es bei gesunden Probanden keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern in Bezug auf die renalen Resistive Indices gibt.

Dieses Ergebnis für die renalen Indices können wir bestätigen, da es auch in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede gibt. Erweitern können wir die Aussage insofern, dass auch die Widerstandsindices der Milz nicht geschlechtsabhängigen Unterschieden unterliegen.

Allerdings ist erwähnenswert, dass diese Verhältnisse nur für ein gesundes Untersuchungskollektiv zu gelten scheinen, denn PONTREMOLI et al. (1999) und DERCHI et al. (1994) konnten beobachten, dass Patientinnen mit arterieller Hypertonie höhere renale Resistive Indices zeigten als männliche Patienten. Eine Erklärung hierfür ist bisher nicht gefunden worden.

Als weitere Risikofaktoren wurden der Body Mass Index und der Hüft-Tailen-Quotient betrachtet. Hier konnte für die Widerstandsindices in beiden Organen kein Zusammenhang gefunden werden. In der Literatur finden sich zu diesen Größen verschiedene Ergebnisse. TANIWAKI et al. (2001) finden ebenfalls in einer gesunden Kontrollgruppe und bei Typ 2 Diabetikern keinen signifikanten Zusammenhang. Im Gegensatz dazu konnten OKURA et al. (2004) zeigen, dass eine Korrelation zwischen dem renalen Resistive Index und dem Körpergewicht besteht, die aber in einem Multivarianzmodell verloren geht. BOERI et al. (1998) konnten für Patienten mit Diabetes mellitus zeigen, dass eine Korrelation zwischen renalen Widerstandsindices und BMI besteht.

Die arterielle Hypertonie, als einer der Hauptrisikofaktoren der Atherosklerose, wurde ebenfalls untersucht. Als Parameter wurden hier der systolische, der diastolische, der mittlere arterielle Blutdruck und der Pulsdruck betrachtet.

Auch hier wurde für keinen dieser Parameter ein signifikanter Zusammenhang mit den Widerstandsindices in Milz und Niere gefunden.

Dies überraschte zunächst, da eine positive Korrelation zwischen dem Pulsdruck und den intrarenalen Widerständen bei Nierentransplantierten bereits durch KRUMME et al. (1997) und RADERMACHER et al. (2003) belegt wurde. SHIMIZU et al. (2001) zeigten diesen Zusammenhang auch für Patienten mit essentieller Hypertonie ohne Nierenerkrankung.

Dieser Unterschied liegt am ehesten in den verschiedenen Beobachtungsgruppen begründet, da es bei Nierentransplantierten, die häufig eine arterielle Hypertonie in der Vorgeschichte haben, einen größeren Schwankungsbereich des Pulsdruckes gibt, als bei gesunden Patienten. Gleiches gilt für Patienten mit essentieller Hypertonie. Insgesamt hatten in der Studie nur fünf Probanden eine antihypertensive Medikation. Der Pulsdruck hat eine Standardabweichung von ± 11 mmHg. Im Einklang stellten auch FRAUCHINGER und

Mitarbeiter (2001) keine Korrelation zwischen systolischen Blutdruckwerten und Widerstandsindices bei Nierengesunden fest.

Zusätzlich wurde die Herzfrequenz ermittelt und ihr Zusammenhang mit den Widerstandsindices untersucht. Für diesen Parameter finden sich in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse. MOSTBECK et al. (1990) stellten fest, dass bei steigender Herzfrequenz der renale Resistive Index sinkt. Auch SCHWERK et al. (1993) konnten diesen Effekt für Nierengesunde nachweisen. Im Gegensatz dazu konnte in den vorliegenden Daten dieser Zusammenhang weder für die renalen, noch für die lienalen Widerstandsindices nachgewiesen werden. Im Einklang dazu stehen die Ergebnisse von KUBLICKAS et al. (1993). Bei MOSTBECK et al. (1990) finden sich Unterschiede im Studiendesign. Hier wurde durch Veränderung der Stimulationsfrequenz von Schrittmachern bei den untersuchten Probanden Herzfrequenzen zwischen 70 und 120 Schläge pro Minute eingestellt. Zusätzlich bestand hier die Möglichkeit, den gleichen Probanden bei verschiedenen eingestellten Herzfrequenzen zu messen.

Als weiterer traditioneller Risikofaktor wurde der Diabetes mellitus betrachtet. Da bereits aus Studien von DERCHI et al. (1994), ISHIMURA et al. (1997) und BOERI et al. (1998) bekannt war, dass es bei Patienten mit Diabetes mellitus zu einem signifikanten Anstieg der renalen Widerstandsindices kommt, wurde die Blutzuckerkonzentration jedes Probanden ermittelt. Kein Proband war als Diabetiker einzustufen.

Hier fand sich bei der späteren Auswertung eine signifikante Korrelation zwischen den Widerstandsindices in Niere und der Höhe des Blutzuckerwertes. Diese Korrelation ist einzuschränken, da im Studiendesign die letzte Nahrungsaufnahme vor der Untersuchung nicht festgelegt war. In einer partiellen Korrelationsanalyse, die für das Alter der Probanden kontrolliert, verliert die Korrelation zwischen Blutzucker und Widerstandsindices ihre Signifikanz.

Dieses Ergebnis legt den Rückschluss nahe, dass die Widerstandsindices mit der Blutzuckerkonzentration korrelieren, weil sie mit dem Alter korrelieren. Ein weiterer Hinweis darauf geben KO et al. (2006), die in einer großen Studie mit 15603 gesunden Probanden nachweisen konnten, dass die Blutzuckerkonzentration mit dem Alter korreliert.

Einen weiteren Risikofaktor für die Atherosklerose stellt der Nikotinkonsum dar. Beim Nikotinkonsum kommt es zu einer direkten Beeinflussung der Vasomotorik renaler Gefäße. Allerdings fanden weder PONTREMOLI et al. (1999) bei Patienten mit essentieller Hypertonie, noch TANIWAKI et al. (2001) bei Typ 2 Diabetikern einen signifikanten Zusammenhang zwischen chronischem Nikotinabusus und dem renalen Resistive Indices.

Auch für das vorliegende Patientenkollektiv konnte kein Zusammenhang zwischen den Widerstandsindices in der Niere und dem chronischem Nikotinkonsum gefunden werden. Im Gegensatz dazu zeigen MATSUMOTO et al. (2002), dass bei Typ 2 Diabetikern der vasodilatatorische Reiz einer sublingualen Nitroglyceringabe bei Rauchern signifikant schlechter beantwortet wird als bei Nichtrauchern. Als Messinstrument wurde hier der renale Resistive Index vor und nach Medikamentengabe genutzt. Die vasodilatatorische Reizantwort wurde hierbei als Veränderung des renalen Resistive Index definiert. Zusammenfassend zeigt dies, dass der renale Resistive Index punktuell nicht durch chronisches Rauchen beeinflusst wird. Die aber durch das Rauchen dennoch hervorgerufenen Veränderungen der renalen Vasomotorik wird bei vergleichenden Messungen, wie bei MATSUMOTO et al. (2002), mit Veränderungen der Vasomotorik sichtbar. Zu der Interaktion zwischen Widerstandsindices in der Milz und Nikotinkonsum liegen außer der vorliegenden Arbeit noch keine Ergebnisse vor.

Die Höhe des Gesamtcholesterins als weiterer Risikofaktor wurde untersucht. Wir stellten fest, dass nur zwischen den Widerstandsindices der Milz und dem Gesamtcholesterin ein positiver Zusammenhang besteht. Korrigiert man diesen Zusammenhang jedoch in einer partiellen Korrelationsanalyse gegen das Alter, so liefert es keine signifikanten Ergebnisse mehr.

Diese Aussage geht auch mit den Aussagen anderer Studien einher. So fanden OKURA et al. (2004) bei Nierengesunden mit essentieller Hypertonie und TANIWAKI et al. (2001) bei Typ 2 Diabetikern keinen Zusammenhang zwischen den renalen Widerstandsindices, dem Gesamtcholesterin und dessen Subfraktionen. Im Gegensatz dazu zeigten BOERI et al (1998) bei Diabetikern eine Korrelation mit dem Gesamtcholesterin, nicht aber mit den Subfraktionen. DERCHI et al. (2005) konnten bei Patienten mit primärerer Hypertonie ebenfalls eine Korrelation zeigen, diese ist jedoch nur univariat beschrieben. Zusammenfassend konnte bislang nicht gezeigt werden, dass eine altersunabhängige Korrelation zwischen dem Gesamtcholesterin und Widerstandsindices besteht.

Als weitere Risikofaktoren wurden die positive Familienanamnese und die körperliche Inaktivität betrachtet. Hier konnte zwischen beiden Risikofaktoren und den Widerstandsindices in Niere und Milz keine Korrelation gefunden werden. In der Literatur lassen sich hierzu keine vergleichbaren Untersuchungen finden.

5.3. Zusammenhang zwischen Intima media Dicke und den Widerstandsindices

Die Dicke der Intima media reflektiert, als relativ einfach sonographisch zu erhebender Parameter, nicht nur lokale atherosklerotische Veränderungen der Aa. carotides communes, sondern auch die systemische Atherosklerose. Darüber hinaus ist die Intima Media Dicke (IMT) auch nach Korrektur für klassische Risikofaktoren Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse (O'LEARY et al. 1999).

Bereits mehrere Studien (OKURA et al. 2004, DERCHI et al. 1994, ISHIMURA et al. 1997, PONTREMOLI et al. 1999) mit verschiedenen Patientenkollektiven konnten in der Vergangenheit den Zusammenhang zwischen intrarenalen Widerstandsindices und der Intima Media Dicke zeigen.

In Voruntersuchungen unserer Arbeitsgruppe wurde festgestellt, dass auch bei nieren-transplantierten Patienten (HEINE et al. 2005) und bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung vor Einleitung einer Nierenersatztherapie (HEINE et al. 2007) die renalen Widerstandsindices mit kardiovaskulären Risikofaktoren und der Intima Media Dicke als Marker der subklinischen Atherosklerose assoziiert sind.

Während somit bei verschiedenen Patientenkollektiven dieser Zusammenhang zwischen den renalen Widerstandsindices und systemischer Atherosklerose aufgezeigt wurde, fehlten bislang ähnliche Untersuchungen für nierengesunde Menschen.

Daher wurde bei allen Probanden der vorliegenden Studie die Intima Media Dicke bestimmt. Leider konnte bislang zwischen verschiedenen Arbeitsgruppen keine Standardisierung der Methodik der IMT Messungen erreicht werden. So fordern LORENZ et al. (2007) in einer großen Metaanalyse die Vereinheitlichung dieses Verfahrens in zukünftigen Studien. Da es aber zurzeit in der Literatur keine eindeutigen Richtlinien für diese Messungen gibt und die technischen Voraussetzungen teilweise sehr unterschiedlich sind, entschlossen wir uns zur IMT Messung an der Hinterwand der Arteria carotis communis. Die zusätzliche Messung der Gefäßvorderwand oder die Messung weiterer Gefäßareale (Bulbus und Arteria carotis interna) ist methodisch hinsichtlich der Präzision nicht sicher überlegen, allerdings technisch deutlich anspruchsvoller, so dass auf diese zusätzliche Messung verzichtet wurde.

Nach Auswertung der Ergebnisse zeigte sich, dass die IMT mit den Widerstandsindices in Niere und Milz positiv korreliert.

Als wichtiger Zusammenhang ist festzuhalten, dass in einem multiplen linearen Regressionsmodell mit den unabhängigen Variablen Alter, IMT, Blutzucker und den intrarenalen Widerstandsindices als abhängige Variable, alleine die IMT als unabhängiger Prädiktor der intrarenalen Widerstandsindices verblieb.

Dieser Zusammenhang ist für die renalen Widerstandsindices zutreffend und erlaubt die Aussage, dass der wichtigste Einflussfaktor auf die Widerstandsindices der Niere die systemische Atherosklerose ist, repräsentiert durch die IMT.

Dies zeigt, dass man auch beim nierengesunden Patienten zu den gleichen Ergebnissen wie bei den anderen Kohorten kommt (chronisch Nierenkranke, Nierentransplantierte und Nierengesunde mit essentieller Hypertonie).

5.4. Interaktion der Widerstandsindices in Niere und Milz

Wir postulierten einleitend, dass die Widerstandsindices in Niere und Milz miteinander korrelieren. Eine solche Korrelation zwischen den Widerstandsindices in Milz und Niere konnte bestätigt werden.

Dieser Zusammenhang ist unserem Wissen nach in der Literatur noch nicht beschrieben. Wir erklären diese Korrelation mit der Beobachtung, dass die Widerstandsindices von Niere als auch von Milz mit etablierten Markern (IMT) und Risikofaktoren (Alter) der systemischen Atherosklerose korrelieren. Entsprechend den oben aufgeführten *in vitro* und tierexperimentellen Studien beeinflussen Änderungen des vorgeschalteten Gefäßsystems, insbesondere eine Verminderung der Compliance der Aorta, die Widerstandsindices nachgeschalteter parenchymatöser Organe.

Aufgrund dieser Ergebnisse überlegten wir, ob es möglich sei, den Widerstandsindices der Niere dennoch organspezifischere Aussagen zuzuordnen, indem man die renalen Widerstandsindices mittels den lienalen Widerstandsindices korrigiert. Daraufhin bildeten wir die Differenz aus den Resistive Indices von Milz und Niere. Ziel dieser mathematischen Operation ist es, die Störgrößen, die auf beide Indices gleichermaßen einwirken, zu entfernen

Nach der Differenzbildung stellten wir fest, dass dieser Wert weder mit der IMT korreliert, noch von den atherosklerotischen Risikofaktoren Rauchen, Geschlecht und positive Familienanamnese beeinflusst wird. Einzig die Korrelation mit dem Alter bleibt bestehen. Sollte die Differenz von renalen und lienalen Widerstandsindices Einzug in den klinischen Alltag erhalten, müssten somit für unterschiedliche Lebensdekaden spezifische Normwerte formuliert werden.

Natürlich darf nicht außer Acht gelassen werden, dass es bei Bestimmung dieser Differenz von renalen und lienalen Widerstandsindices neue Fehlerquellen und Störgrößen gibt. Zu nennen wären hier besonders alle Erkrankungen, bei denen sich die Widerstandsindices in der Milz aufgrund vor- oder nachgeschalteter regionaler Perfusionsstörungen verändern, wie z. B. Leberzirrhose mit portaler Hypertension oder arterielle Stenosen des Truncus coeliacus oder der A. lienalis.

Zusammenfassend schlagen wir vor, den Widerstandsindices der Niere mehr organspezifische Aussagekraft zuzuordnen, indem man durch Subtrahierung der Widerstandsindices der Milz extrarenale Einflussgrößen eliminiert.

5.5. Schlussfolgerungen und Ausblick

In Bezug auf unsere Hypothesen können wir zusammenfassend sagen:

1. Bei nierengesunden Probanden korrelieren die Widersandsindices in der Milz und in der Niere mit den atherosklerotischen Risikofaktoren und der subklinischen Atherosklerose.
2. Bei gesunden Probanden sind die Widerstandsindices in der Milz und der Niere miteinander korreliert.
3. Anders als die unkorrigierten renalen Widerstandsindices sind bei nierengesunden Probanden die Differenzen aus den Widerstandsindices von Niere und Milz nicht mit subklinischen atherosklerotischen Veränderungen korreliert.

Ziel zukünftiger Untersuchungen wird es sein, bei Nierenkranken die errechnete Differenz aus renalen und lienalen Widerstandsindices mit der etablierten Bestimmung der renalen Widerstandsindices zu vergleichen, um zu überprüfen, ob die errechnete Differenz der Widerstandsindices als Prognosemarker bei chronischer Nierenerkrankung und bei Nierentransplantation, sowie als Diagnosemarker bei Patienten mit Nierenarterienstenose überlegen ist.

6. Literaturverzeichnis

1. **Aikimbaev KS, Canataroglu A, Ozbek S, Usal A** (2001) Renal vascular resistance in progressive systemic sclerosis: evaluation with duplex Doppler ultrasound. *Angiology* 52: 697-701
2. **Boeri D, Derchi LE, Martinoli C, Simoni G, Sampietro L, Storace D, Ponte L, Calvi C, Repetto M, Robaudo C, Maiello M** (1998) Intrarenal arteriosclerosis and impairment of kidney function in NIDDM subjects. *Diabetologia* 41:121-4
3. **Bolognesi M, Sacerdoti D, Merkel C, Gerunda G, Maffei-Faccioli A, Angeli P, Jemmolo RM, Bombonato G, Gatta A.** (1996) Splenic Doppler impedance indices: influence of different portal hemodynamic conditions. *Hepatology* 23: 1035-40
4. **Bolognesi M Sacerdoti D, Bombonato G, Angeli P, Gerunda G, Merenda R, Volpin R, Iemmolo R, Gatta A** (1998) Splenic impedance indices: a useful method to monitor patients after liver transplantation? *Hepatology* 27: 674-8
5. **Boozari B, Gebel M, Bahr MJ, Manns MP, Strassburg CP, Bleck JS, Klepnauer J, Nashan B** (2005) Changes of duplex parameters and splenic size in liver transplant recipients during a long period of observation. *World Journal of Gastroenterology* 43: 87-91
6. **Bude RO, Rubin JM** (1999) Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology* 211: 411-417
7. **Claudon M, Barnewolt CE, Taylor GA, Dunning PS, Gobet R, Badawy AB** (1999) Renal blood flow in pigs: changes depicted with contrast-enhanced harmonic US imaging during acute urinary obstruction. *Radiology* 212: 725-731
8. **Derchi LE, Martinoli C, Saffiotti S, Pontremoli R, De Micheli A, Bordone C** (1994) Ultrasonographic imaging and Doppler analysis of renal changes in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Acad Radiol* 1: 100-105

9. **Derchi LE, Leoncini G, Parodi D, Viazzi F, Martinoli C, Ratto E, Vettoretti S, Vaccaro V, Falqui V, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R** (2005) Mild renal dysfunction and renal vascular resistance in primary hypertension. *American Journal of Hypertension* 18: 966-971
10. **Frauchinger B, Schmid HP, Roedel C, Moosmann P, Staub D** (2001) Comparison of carotid arterial Resistive-Indices with intima-media thickness as sonographic markers of atherosclerosis. *Stroke* 32: 836-841
11. **Gottlieb RH, Luhmann K 4th, Oates RP** (1989) Duplex ultrasound evaluation of normal native kidneys and native kidneys with urinary tract obstruction. *Journal of Ultrasound in Medicine* 11: 609-11
12. **Haerten R, Mück-Weymann M** (1994) *Doppler- und Farbdoppler-Sonographie. Eine Einführung in die Grundlagen.* 2. Auflage, Eigenverlag: Siemens AG, Erlangen
13. **Hertzberg BS, Carroll BA, Bowie JD, Paine SS, Kliwer MA, Paulson EK, Weber TM, Gimenez EI** (1993) Doppler US assessment of maternal kidneys: analysis of intrarenal resistivity indexes in normal pregnancy and physiologic pelvicaliectasis. *Radiology* 186: 689-92
14. **Heine GH, Gehart MK, Ulrich C, Koehler H, Girndt M** (2005) Renal Doppler resistance indices are associated with systemic atherosclerosis in kidney transplant recipients. *Kidney International* 68: 878-85
15. **Heine GH, Reichert B, Ulrich C, Koehler H, Girndt M** (2007) Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney disease? *Nephrologie Dialysis Transplantation* 22: 163-70
16. **Herneth AM, Pokieser P, Philipp MO, Bader TR, Helbich TH, Mallek R, Mostbeck GH.** (2001) Role of Doppler sonography in the evaluation of accessory spleens after splenectomy, *Journal of Ultrasound in Medicine* 20: 1347-51

17. **Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N, Imakiire T, Kikuchi Y, Moriya H, Suzuki S, Miura S** (2005) Correlation between the Resistive Index by Doppler Ultrasound and kidney function and histology. *American Journal of Kidney Diseases* 46: 603-609
18. **Ishimura E, Nishizawa Y, Kawagishi T, Okuno Y, Kogawa K, Fukumoto S, Maekawa K, Hosoi M, Inaba M, Emoto M, Morii H** (1997) Intrarenal hemodynamic abnormalities in diabetic nephropathy measured by duplex Doppler sonography. *Kidney International* 51: 1920-7
19. **Jarvis L, Cook PG, James CM, Rose M, Prentice AG, Dubbins PA** (1991) Duplex sonography in splenomegaly, *British Journal of Radiology* 64: 485-8
20. **Kahraman S, Genctoy G, Cil B, Yilmaz R, Arici M, Altun B, Erdem Y, Yasavul U, Bakkaloglu M, Turgan C, Caglar S** (2004) Prediction of renal allograft function with early doppler ultrasonography. *Transplantation Proceedings* 36: 1348-1351
21. **Keogan MT, Kliever MA, Hertzberg BS, DeLong DM, Tupler RH, Carroll BA** (1996) Renal resistive indexes: variability in Doppler US measurement in a healthy population. *Radiology* 199: 165-9
22. **Knapp R, Plötzeneder A, Frauscher F, Helweg G, Judmaier W, zur Nedden D, Recheis W, Bartsch G.** (1995) Variability of Doppler parameters in the healthy kidney: an anatomic-physiologic correlation. *Journal of Ultrasound in Medicine* 14: 427-9.
23. **Ko GT, Wai HP, Tang JS** (2006) Effects of age on plasma glucose levels in on-diabetic Hong Kong Chinese. *Croatian medical Journal* 47: 709-13
24. **Kriessmann A, Bollinger A, Keller H.M.** (1990) *Praxis der Doppler-Sonographie*, 2. Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York: 5-11
25. **Krumme B, Blum U, Schwertfeger E, Flügel P, Höllstin F, Schollmeyer P, Rump LC** (1996) Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning. *Kidney International* 50: 1288-92

26. **Krumme B, Grotz W, Kirste G** (1997) Determinants of intrarenal Doppler indices in stable renal allografts. *Journal of the American Society of Nephrology* 8: 813-816
27. **Kublickas M, Randmaa I, Lunell NO, Westgren M.** (1993) Effect of variations of heart rate within the normal range on renal artery Doppler indices in nonpregnant and pregnant women. *Journal of Clinical Ultrasound* 21: 507-10
28. **Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M** (2007) Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 30;115(4): 459-67
29. **Marschall M** (1996) *Praktische Doppler-Sonographie*, 2. Auflage, Springer Verlag Berlin – Heidelberg - New York: 5-14
30. **Matsumoto N, Ishimura E, Taniwaki H, Emoto M, Shoji T, Kawagishi T, Inaba M, Nishizawa Y** (2002) Smoking and proteinuria impair vasodilatory response of intrarenal arteries to nitroglycerine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nephrology Dialysis Transplantation* 17: 608-13
31. **Mastorakou I, Lindsell DR, Pieploi M, Adamopoulos S, Ledidingham JG** (1994) Pulsatility and resistance indices in intrarenal arteries of normal adults. *Abdominal Imaging* 19: 369-73
32. **Moghazi S, Jones E, Schroeppele J, Arya K, McClellan W, Hennigar RA, O'Neill WC** (2005) Correlation of renal histopathology with sonographic findings. *Kidney International* 67: 1515-20
33. **Mostbeck GH, Gossinger HD, Mallek R, Siostrzonek P, Schneider B, Tscholakoff D** (1990) Effect of the heart rate on Doppler measurements of resistive index in renal arteries. *Radiology* 175: 511-3
34. **Murphy ME, Tublin ME** (2000) Understanding the Doppler RI: impact of renal arterial distensibility on the RI in a hydronephrotic ex vivo rabbit kidney model. *Journal of Ultrasound in Medicine* 19: 303-314

35. **Okura T, Watanabe S, Miyoshi K, Fukuoka T, Higaki J** (2004) Intrarenal and carotid hemodynamics in patients with essential hypertension. *American Journal of Hypertension* 17: 240-244
36. **O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK** (1999): Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *New England Journal Medicine* 340: 14-22
37. **Perisić MD, Culafić DjM, Kerkez M** (2005) Specificity of splenic blood flow in liver cirrhosis. *Romanian Journal of Internal Medicine* 43: 141-51
38. **Petersen LJ, Petersen JR, Talleruphuus U, Ladefoged SD, Mehlsen J, Jensen HA** (1997) The pulsatility index and the resistive index in renal arteries. Associations with long-term progression in chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation* 12: 1376-80
39. **Piscaglia F, Donati G, Cecilioni L, Celli N, Stagni B, Pini I, Gaiani S, Gherlinzoni F, Bolondi L** (2002) Influence of the spleen on portal haemodynamics: a non invasive study with Doppler ultrasound in chronic liver disease and haematologic disorders. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 37: 1220-7
40. **Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, Merion RM, Lucey MR** (1994) Renal duplex Doppler ultrasonography: a noninvasive predictor of kidney dysfunction and hepatorenal failure in liver disease. *Hepatology* 20: 362-9
41. **Platt JF** (1997a) Doppler Ultrasound of the kidney. *Seminars in Ultrasound, CT and MR* 18: 22-32
42. **Platt JF, Rubin JM, Ellis JH** (1997b) Lupus nephritis: predictive value of conventional and Doppler US and comparison with serologic and biopsy parameters. *Radiology* 203: 82-6

43. **Pontremoli R, Viazzi F, Martinoli C, Ravera M, Nicoletta C, Berruti V, Leoncini G, Ruello N, Zagami P, Bezante GP, Derchi LE, Deferrari G** (1999) Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrology Dialysis Transplantation* 14: 360-365
44. **Radermacher J, Chavan A, Schäffer J, Stoess B, Vitzthum A, Kliem V, Rademaker J, Bleck J, Gebel MJ, Galanski M, Brunkhorst R** (2000) Detection of significant renal artery stenosis with color Doppler sonography: combining extrarenal and intrarenal approaches to minimize technical failure. *Clinical Nephrology* 53: 333-43
45. **Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, Galanski M, Koch KM, Haller H** (2001) Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *New England Journal of Medicine* 344: 410-7
46. **Radermacher J, Ellis S, Haller H** (2002) Renal resistance index and progression of renal disease. *Hypertension* 39: 699-703
47. **Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stucht S, Hiss M, Schwarz A, Eisenberger U, Burg M, Luft FC, Gwinner W, Haller H** (2003) The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *New England Journal of Medicine* 349: 115-124
48. **Saracino A, Santarsia G, Latorraca A, Gaudio V** (2006) Early assessment of renal resistance index after kidney transplant can help predict long-term renal function. *Nephrology Dialysis Transplantation* 21: 2916-20
49. **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. *American Journal of Transplantation* 6(11): 2721-4
50. **Schwerk WB, Restrepo IK, Prinz H** (1993) Semiquantitative analysis of intrarenal doppler flow spectra in healthy adults. *Ultraschall in der Medizin* 14: 117-22

51. **Shimizu Y, Itoh T, Hougaku H, Nagai Y, Hashimoto H, Sakaguchi M, Handa N, Kitagawa K, Matsumoto M, Hori M** (2001) Clinical Usefulness of Duplex Ultrasonography for Assessment of Renal Arteriosclerosis in Essential Hypertensive Patients. *Hypertension Research* 24: 13-17
52. **Splendiani G, Parolini C, Fortunato L, Sturniolo A, Costanzi S** (2002) Resistive index in chronic nephropathies: predictive value of renal outcome. *Clinical Nephrology* 57: 45-50
53. **Sugimoto H, Kaneko T, Inoue S, Takeda S, Nakao A.** (2002) Simultaneous Doppler measurement of portal venous peak velocity, hepatic arterial peak velocity, and splenic arterial pulsatility index for assessment of hepatic circulation. *Hepatogastroenterology* 49: 793-7
54. **Taniwaki H, Ishimura E, Matsumoto N, Emoto M, Inaba M, Nishizawa Y** (2001) Relations between ACE gene and ecNOS gene polymorphisms and resistive index in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Care* 24:1653-60
55. **Terry JD, Rysavy JA, Frick MP** (1992) Intrarenal Doppler: characteristics of gin kidneys. *Journal of Ultraschall in Medicine* 11: 647-51
56. **Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME** (1999) Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology* 213: 258-264
57. **Tublin ME, Bude RO, Platt JF** (2003) The Resistive Index in Renal Doppler Sonography: Where Do We stand? – Review. *American Journal of Radiology* 180: 885-892
58. **Trillaud H, Merville P, Le Linh PT, Palussière J, Potaux L, Grenier N** (1998) Color doppler sonography in early renal transplantation follow-up: resistive index measurements versus power doppler sonography. *American Journal of Radiology* 171: 1611-1615

59. **Vallejos A, Alperovich G, Moreso F, Cañas C, de Lama ME, Gomà M, Fulladosa X, Carrera M, Hueso M, Grinyó JM, Serón D** (2005) Resistive index and chronic allograft nephropathy evaluated in protocol biopsies as predictors of graft outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation* 20: 2511-6
60. **Zeller T, Frank U, Müller C, Bürgelin K, Sinn L, Bestehorn HP, Cook-Bruns N, Neumann FJ** (2003) Predictors of improved renal function after percutaneous stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis. *Circulation* 108: 2244-9

7. Danksagung

Besonderen Dank, meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Gunnar Heine, der mir den Umgang mit Sonographiegerät und Schallkopf zeigte und mir ein tolles Thema zur Verfügung stellte. Danke für die vielen Male wo er mir zu Hilfe eilte, für die vielen Anregungen, für die vielen Kleinigkeiten und die vielen Stunden der Korrektur. Ich durfte viel lernen und hatte dabei die beste Unterstützung, die ich mir vorstellen konnte. Danke!

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

Danke, Herrn Fabio Lizzi für die Organisation, sein großes Engagement, freundschaftliche Unterstützung und Hilfestellung bei der Rekrutierung der Probanden und in vielen anderen Situationen. Ohne ihn wäre diese Studie in dieser Größe nicht möglich gewesen.

Danke, an das komplette Team der nephrologischen Abteilung.

Danke, an die vielen Korrekturleser.

Danke, Herrn Benjamin Mayr, dem es auf seine eigene unvergleichliche Art und Weise stets gelang mir neue unentdeckte Horizonte zu eröffnen.

Danke, meiner Familie und Freunden für den bedingungslosen Rückhalt und die Unterstützung während des Studiums und der Promotion. Besonders meinen Eltern danke ich.

Danke, allen Probanden die ihre Zeit zur Verfügung stellten.

Danke, meiner Sarah für Alles.

8. Publikationen

8.1. Kongressbeiträge

Grün O, Heine GH, Marell J, Köhler H, Girndt M (2007) Intrarenale Widerstandsindices und subklinische Atherosklerose bei Nierengesunden. 38. Kongress der Gesellschaft für Nephrologie und der 40. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie, 22. - 25. September 2007, München

Grün O, Heine GH, Marell J, Köhler H, Girndt M, Fliser D (2008) Zusammenhang zwischen den intrarenalen Widerstandsindices und der subklinischen Atherosklerose beim Nierengesunden. 52. Jahrestagung der Saarländisch-Pfälzischen Internisten Gesellschaft e.V., 6. - 8. März 2008, Neustadt an der Weinstrasse

Grün O, Marell J, Gerhart M, Seiler S, Rogacev K, Girndt M, Fliser D, Heine GH (2008) Comparative measurement of renal and splenic resistance indices in healthy subjects. XLV. Congress of the European Renal Association and the European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA), 10. - 13. Mai 2008, Stockholm, Schweden

8.2. Publierte Abstracts

Grün O, Heine GH, Marell J, Köhler H, Girndt M (2007) Intrarenale Widerstandsindices und subklinische Atherosklerose bei Nierengesunden. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 36: 392

Grün O, Marell J, Gerhart M, Seiler S, Rogacev K, Girndt M, Fliser D, Heine GH (2008) Comparative measurement of renal and splenic resistance indices in healthy subjects. Nephrology Dialysis Transplantation plus, Vol. 1, Supplement 2: 84

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Oliver Sebastian Grün

Geburtsdatum: 05.09.1980

Geburtsort: Trier

Anschrift: In den Schrebergärten 18
66424 Homburg/Saar

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig

Konfession: römisch-katholisch

Schulbildung

1987 - 1991 St. Matthias Grundschule, Bitburg

1991 - 2000 St. Josef Gymnasium, Biesdorf
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

2000 - 2001 Zivildienst als Rettungssanitäter im DRK Kreisverband Bitburg-Prüm

Beruflicher Werdegang

- 2001 - 2002 Hauptamtlicher Rettungssanitäter im DRK Kreisverband Bitburg-Prüm
2002 - 2003 Ausbildung zum Rettungsassistenten am Bildungsinstitut des DRK
2003 Ernennung zum Rettungsassistenten

Hochschulstudium

- 2003 - 2005 Studium der Humanmedizin
an der Johannes Gutenberg Universität, Mainz
seit 2005 Studium der Humanmedizin
an der Universität des Saarlandes, Homburg
09/2005 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Mainz

Nebenamtliche Tätigkeiten

- seit 2003 Fachreferent für präklinische Notfallmedizin in der Erwachsenen Aus-
und Weiterbildung beim Bildungsinstitut des DRK Rheinland-Pfalz
2004 - 2006 Nebenamtliche Tätigkeit als Rettungsassistent im DRK Kreisverband
Bitburg-Prüm

10. Anhang

10.1. Datenerhebungsbogen

Proband _____ Geburtsdatum _____ Geschlecht _____
Untersuchungsdatum __.__.2006 / 2007

Körpergröße ohne Schuhe _____
Körpergewicht leicht bekleidet _____

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

- O Nicht innerhalb von 10 Minuten (*weiter mit Frage 9*).
7. Zeigen Sie mir bitte, wo die Schmerzen oder die Beschwerden lokalisiert sind.
- O Sternum (oberes oder mittleres Drittel)
 - O Sternum (unteres Drittel)
 - O Linksseitige vordere Brustwand
 - O Linker Arm
- (*alle Angaben notieren*)
8. Haben Sie diese Schmerzen oder Beschwerden sonstwo?
- O Ja (Notieren wo _____)
 - O Nein
9. Hatten Sie jemals einen schweren Schmerz über die Vorderseite Ihres Brustkorbes, der über dreißig Minuten oder länger anhielt?
- O Ja
 - O Nein
10. Bekommen Sie Schmerzen beim Gehen in einem oder beiden Bein?
- O Ja
 - O Nein (*falls nein, weiter mit Frage 19*)
11. Begann dieser Schmerz jemals beim Stehen in Ruhe oder beim Sitzen?
- O Ja (*falls ja, weiter mit Frage 19*)
 - O Nein
12. Wo im Bein empfinden Sie diesen Schmerz?
- O Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel ein.
 - O Der Schmerz bezieht den oder die Unterschenkel nicht ein (*weiter Frage 19*)
13. Bekommen Sie diesen Schmerz beim Bergangehen oder raschen Gehen?
- O Ja
 - O Nein (*falls nein, weiter mit Frage 19*)
 - O Ich gehe nicht bergan und gehe nicht rasch.
14. Bekommen Sie diesen Schmerz beim Gehen in normalem Tempo in der Ebene?
- O Ja
 - O Nein
15. Ist der Schmerz jemals während des Gehens verschwunden?
- O Ja (*falls ja, weiter mit Frage 19*)
 - O Nein

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

Ich halte an oder laufe langsamer

Ich laufe weiter (*weiter mit Frage 19*)

17. Wenn Sie anhalten, was passiert mit diesen Schmerzen oder diesen Beschwerden?

Es kommt zu einer Erleichterung

Es kommt zu keiner Erleichterung (*weiter mit Frage 19*)

18. Wie rasch?

Innerhalb von 10 Minuten.

Nicht innerhalb von 10 Minuten

19. Hatten Sie jemals einen Herzinfarkt, eine Bypass-Operation oder eine Aufdehnung von Herzkranzgefäßen mittels Herzkatheter?

Ja Wann? _____

Nein

20. Hatten Sie jemals einen Schlaganfall mit Beschwerden, die länger als 24 Stunden angehalten haben?

Ja Wann? _____

Nein

21. Hatten Sie jemals einen Schlaganfall mit Beschwerden, die kürzer als 24 Stunden angehalten haben, oder plötzlichen Sehverlust über weniger als 24 Stunden?

Ja Wann? _____

Nein

22. Sind Ihre Halsschlagadern operiert oder mittels Katheter aufgedehnt?

Ja Wann? _____

Nein

23. Sind Ihre Becken- oder Beinschlagadern mittels Bypass operiert oder aufgedehnt?

Ja Wann? _____

Nein

24. Ist bei Ihnen eine bösartige Tumorerkrankung oder eine chronische Entzündungserkrankung, etwa eine chronische Darmentzündung oder eine chronische Lebererkrankung bekannt?

Ja Welche? _____

Nein

25. Hatten Sie in den letzten fünf Tagen einen akuten Infekt?

- Ja
 Nein
26. Haben Sie jemals geraucht?
 Ja
 Nein (*weiter mit Frage 31*)
27. Rauchen Sie aktuell?
 Ja (*weiter mit Frage 28a*)
 Nein (*nur Frage 28*)
28. Wann haben Sie die letzte Zigarette geraucht?

- 28.a Blutentnahme Uhrzeit _____
- 28b Letzte Zigarette vor Blutentnahme _____
- 28c Insgesamt Anzahl Zigaretten vor Blutentnahme _____
29. Wie viele Jahre haben Sie insgesamt geraucht?

30. Wie viele Päckchen haben Sie durchschnittlich am Tag geraucht?

31. Hat Ihr Vater oder Ihre Mutter einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor der 60. Lebensjahr erlitten?
 Ja
 Nein
32. Hat eines oder mehrere Ihrer Geschwister einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall vor dem 60. Lebensjahr erlitten?
 Ja
 Nein
33. Ist bei Ihnen ein Diabetes mellitus bekannt?
 Ja
 Nein (*weiter mit Frage 35*)
34. Wie ist der Diabetes mellitus behandelt?
 Insulin
 blutzuckersenkende Tabletten
 Diät

35. An wie vielen Tagen der Woche betätigen Sie sich mind. 30 min sportlich in einem Ausmaß, dass Sie ins Schwitzen kommen?

(falls „0“, weiter Frage 37)

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

37. Wann war die letzte kalorienhaltige Mahlzeit vor der Ultraschalluntersuchung und Blutentnahme?

___ Stunden vor Ultraschalluntersuchung

___ Stunden vor Blutentnahme

38. Ist bei Ihnen eine Nierenerkrankung bekannt?

Ja

Nein (Weiter mit Frage 40).

39. Welche Nierenerkrankung ist bei Ihnen bekannt?

___ 40. Wenn Sie das letzte Jahr betrachten, wieviele Gläser Alkohol haben Sie durchschnittlich pro Woche, also von Montag bis Sonntag, getrunken? Wir betrachten 0,35l Bier, 0,120 l (ein „Achtel“) Wein oder 45 ml Spirituosen als ein Glas Alkohol.

Gesamt ___ Gläser Bier ___ Gläser

Rotwein ___ Gläser

Weißwein ___ Gläser

Spirituosen ___ Gläser

41. Nehmen Sie regelmäßig (seit mindestens 14 Tagen täglich) oder gelegentlich (mindestens einmal in den letzten 14 Tagen) Medikamente oder Hormonpräparate wie die Pille ein?

Ja

Nein

42. Wie heißen diese Medikamente oder Hormonpräparate?

Nach 5 Minuten Ruhe im Sitzen

RR ___ / ___ re ___ / ___ li

HF ___

Hüftumfang (Höhe Trochanter major) ___

Bauchumfang (inspiration; Mitte zwischen unterster Rippe und Crista iliaca) ___

Bauchumfang (Expiration) ____

Cholesterin ____

Blutzucker ____

Probandeninformation

1. Allgemeines:

Die Ultraschalluntersuchung gehört mittlerweile zu einem der Standardverfahren in der Medizin. Sie ist besonders Vorteilhaft, da sie jederzeit einfach am Patientenbett durchführbar ist, sie keine Belastung durch Strahlen darstellt und sie sehr kostengünstig im Vergleich zu anderen bildgebenden Untersuchungen ist. Die Funktionsweise beruht darauf, dass das Gerät ein Schallsignal in den Körper sendet, was von den verschiedenen Strukturen, auf das es trifft, unterschiedlich reflektiert wird. Diese Information wird in ein Bild umwandelt. Eine ähnliche Funktionsweise besitzt das Orientierungsvermögen der Fledermaus.

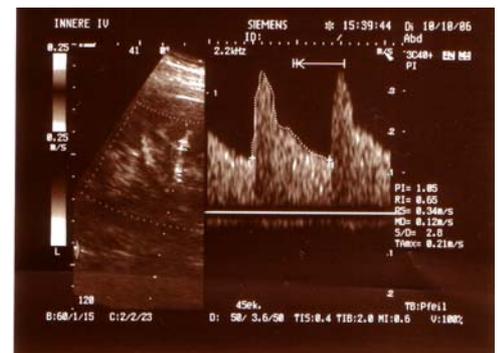
Ziel in der Forschung ist es nicht nur, immer neue Verfahren zu entwickeln, sondern auch bewährte Verfahren zu verbessern und mehr Aussagekraft zukommen zu lassen.

2. Studienziel:

Unser Ziel ist es daher, die Ultraschalluntersuchung mit dem Krankheitsbild der Arteriosklerose zu verbinden und für bisher nicht untersuchte Parameter Normalwerte zu erlangen. Im Speziellen untersuchen wir zwei Parameter (PI/RI), die Aufschluss über den Widerstand in den Gefäßen geben. Diese werden ermittelt, indem man aus den einzelnen Gefäßen eine Kurve ableitet und diese nach bestimmten Kriterien ausrechnet.

(Abb.1)

In der Studie sollen bei 150 Probanden im Alter von 20-50 Jahren diese Parameter jeweils in der Niere und Milz untersucht werden. Zusätzlich erheben wir Parameter für das atherosklerotische Risiko, wie Blutdruck, Blutzucker, Gesamtcholesterin, BMI, Dicke der Innenschicht der Halsschlagader und lassen den Probanden einen Fragebogen mit für uns sehr wichtigen Informationen ausfüllen. Insgesamt also einfach ein kleiner Gesundheitscheck up.



3. Welche Voraussetzungen sollten Sie mitbringen:

Natürlich sind wir jedem von Ihnen für Ihre Unterstützung dankbar. Jedoch gibt uns unser Studienaufbau gewisse Einschränkungen vor. Nicht mit einbeziehen in die Studie können wir Probanden, die:

- Einen Schlaganfall oder Herzinfarkt erlitten haben
- An Diabetes mellitus leiden
- An einer arteriellen Verschlusskrankheit leiden
- An den Halsschlagadern operiert sind
- Nierenkrank sind

4. Ermittelte Daten:

Die Untersuchung dauert ca. eine halbe Stunde. Während dieser Zeit werden folgende Messwerte erhoben:

- Größe, Gewicht, Bauchumfang, Hüftumfang
- Nierengröße, Widerstandsindizes in drei Nierengefäßen
- Milzgröße, Widerstandsindizes in drei Milzgefäßen
- Dicke der Innenschicht der Hauptschlagader (intima media)
- Blutzucker und Gesamtcholesterin (durch Stich in die Fingerbeere)
- Blutdruck und Herzfrequenz
- Fragebogen zu atherosklerotischen Risikofaktoren

Sie bekommen nach der Untersuchung ein Ergebnisblatt mit, auf dem alle Messwerte vermerkt sind. Falls danach noch weitere Fragen bestehen, stehen wir Ihnen weiterhin gerne zur Verfügung.

Wir hoffen wir konnten Ihr Interesse an unserer Studie wecken und sie als Proband gewinnen. Falls ja, geben Sie uns doch einfach Ihre Kontaktdaten und wir melden uns bei Ihnen und vereinbaren einen Termin.

Vielen Dank.

Antwortformular

zur wissenschaftlichen Untersuchung:

„Evaluierung neuer Methoden zur Einschätzung der Atherosklerose“

Sollten Sie an einer Teilnahme interessiert sein, so lassen Sie uns bitte Ihre Kontaktdaten zukommen. Wir würden uns dann mit Ihnen in Verbindung setzen und einen Termin vereinbaren. Vielen Dank!

Ihre Kontaktdaten:

Name:

Vorname:

Abteilung:

Wie können wir Sie erreichen?

Telefon:

Fax:

Email:

Rückmeldung bitte an:

Fabio Lizzi

Studienadministrator

Innere Medizin IV

Universitätsklinikum des Saarlandes

E-mail: fabio.lizzi@uniklinikum-saarland.de

Fax: 06841-16-23567