

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
(Direktor: Prof. Dr. med. K. Werdan)

**Die Bedeutung der Mikroalbuminurie und low-level
Mikroalbuminurie in der Beurteilung des kardiovaskulären
Risikos bei manifester koronarer Herzerkrankung**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Marrit Jacob
geboren am 18.11.1983 in Kiel

Gutachter: 1. Prof. Dr. Axel Schlitt
2. Prof. Dr. Matthias Girndt
3. Prof. Dr. Christine Espinola-Klein

14.01.2014
06.10.2014

Referat

Folgeerkrankungen der Atherosklerose, insbesondere die koronare Herzerkrankung (KHK), zählen zu den häufigsten Todesursachen weltweit. Bisher existiert keine kausale Behandlung dieser Erkrankungen, sodass sich das Hauptaugenmerk auf die Minimierung kardiovaskulärer Risikofaktoren richtet. Über die traditionellen Risikofaktoren hinaus ist in den letzten Jahrzehnten eine Vielzahl von Faktoren mit Einfluss auf das Erkrankungs- und Progressions-Risiko identifiziert worden. Zu den bedeutendsten dieser Faktoren gehört die Mikroalbuminurie. Die Mikroalbuminurie ist bisher vor allem auf ihren prognostischen Wert in Hinblick auf die zukünftige Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen untersucht worden. Die Datenlage zur Bedeutung der Mikroalbuminurie in der Vorhersage einer Krankheits-Progression bei bereits kardiovaskulär Erkrankten ist spärlich. Auch hat man sich bislang nicht auf einen Referenzwert zur Unterscheidung eines normalen von einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einigen können. Ziel dieser prospektiven Arbeit ist es, die Bedeutung der Mikroalbuminurie als Marker des kardiovaskulären Risikos bei KHK-Patienten zu erfassen und einen geeigneten Grenzwert der Albuminausscheidung zu etablieren.

680 Patienten mit manifester KHK wurden in die Studie eingeschlossen. Die Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR) im Urin und verschiedene weitere kardiovaskuläre Risiko-Parameter wurden erhoben. Nach Ablauf eines Jahres erfolgte eine erneute Kontaktaufnahme, in der das Eintreten kardiovaskulärer Ereignisse erfragt wurde. Hierzu konnten von insgesamt 673 Probanden Informationen erhoben werden. Innerhalb eines Jahres war der kombinierte Endpunkt aus akutem Myokardinfarkt oder kardiovaskulär bedingtem Tod in 59 Fällen eingetreten. In einer multivariaten Analyse bewies die Albumin-Kreatinin-Ratio nach Stratifizierung anhand unterschiedlicher Grenzwerte eine signifikante unabhängige Assoziation mit der 1-Jahres-Eventrate. Anhand einer ROC-Analyse ermittelten wir für die ACR eine Prognosegüte von 0,738. Ein spezifischer Grenzwert konnte bei 10 mg/g festgelegt werden.

Die ACR besitzt einen hohen Wert in der Prognose einer Krankheits-Progression bei bereits bestehender koronarer Herzerkrankung. Somit empfiehlt sich eine Implementierung der Messung in der Tertiärprävention der KHK. Dabei sollte bereits unterhalb der üblicherweise verwendeten Grenzwerte der ACR von einem erhöhten Risiko ausgegangen werden.

Jacob, Marrit: Die Bedeutung der Mikroalbuminurie und low-level Mikroalbuminurie in der Beurteilung des kardiovaskulären Risikos bei manifester koronarer Herzerkrankung. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2013

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie der Atherosklerose.....	1
1.2 Die Entstehung atherosklerotischer Läsionen.....	1
1.3 Atherosklerotische Folgeerkrankungen.....	4
1.3.1 Koronare Herzkrankheit (KHK).....	4
1.3.2 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK).....	6
1.3.3 Zerebrovaskuläre Gefäßerkrankung.....	8
1.4 Risikofaktoren.....	9
1.4.1 Traditionelle und Lebensstil-abhängige Risikofaktoren.....	9
1.4.2 Nierenfunktion und Mikroalbuminurie.....	10
1.4.3 Neue Risikofaktoren.....	13
1.5 Die Bedeutung des Gefäßendothels in der Entwicklung der Atherosklerose... 13	
1.5.1 Physiologische Funktion des Endothels.....	13
1.5.2 Endotheliale Dysfunktion.....	15
2 Zielsetzung der Arbeit	18
3 Methodik	20
3.1 Studienprotokoll.....	20
3.2 Baseline-Parameter.....	20
3.2.1 Anamnestic Angaben und Informationen aus der medizinischen Dokumentation.....	20
3.2.2 Maße des Körperfettes.....	21
3.2.3 Knöchel-Arm-Index (ABPI).....	21
3.2.4 Echokardiografie.....	21
3.2.5 Blutprobe.....	24
3.3 Follow-up.....	29
3.4 Datenverarbeitung und statistische Auswertung.....	31
4 Ergebnisse	32
4.1 Studienkollektiv.....	32
4.2 Charakteristika der Studienpopulation.....	32
4.3 Ergebnisse des Follow-up.....	37
4.3.1 Eventrate.....	37
4.3.2 ROC-Analyse.....	38
4.3.3 Statistische Gütekriterien - Bestimmung eines geeigneten Schwellenwertes.....	41
4.3.4 Kaplan-Meier-Analyse.....	42
4.3.5 Cox-Regressionsanalyse.....	44

5 Diskussion	47
5.1 Die Etablierung der Albuminurie als Risikoindikator.....	47
5.2 Epidemiologie der Mikroalbuminurie.....	48
5.3 Albuminurie im Kontext verschiedener kardiovaskulärer Einflussfaktoren....	49
5.3.1 Traditionelle Risikofaktoren.....	49
5.3.2 Kardiovaskuläres Erkrankungsprofil.....	52
5.3.3 Laborparameter.....	53
5.3.4 Medikation.....	55
5.4 Mikroalbuminurie und low-level Mikroalbuminurie als Prognosefaktoren....	58
5.4.1 ROC-Analyse.....	58
5.4.2 Kaplan-Meier-Analyse.....	60
5.4.3 Multivariate Regression.....	60
5.5 Limitationen der Studie.....	62
5.6 Fazit.....	63
6 Zusammenfassung	65
7 Literaturverzeichnis	66
8 Thesen	78

Abkürzungsverzeichnis

4-AAP	4-Aminoantipyrin
ABPI	Ankle brachial pressure-index (Knöchel-Arm-Index)
ACE	Angiotensin converting enzyme
ACR	Albumin-Kreatinin-Ratio
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AER	Albumin-Exkretionsrate = Albuminausscheidung in 24 Stunden
ARB	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Blocker
AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain natriuretisches Peptid
CABG	Koronar-arterieller Bypass
CCS	Canadian Cardiac Society (Score für den Schweregrad einer Angina pectoris)
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
DHBS	3,5-Dichlor-2-hydroxybenzolsulfonsäure
DSBmT	N,N-bis-(4-sulphobutyl)-m-toluidin-dinatrium
EDHF	Endothelium-derived hyperpolarising factor
FMD	Flow-mediated vasodilatation (flussvermittelte Vasodilatation)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GK	Glycerinkinase
GPO	Glycerophosphat-Oxidase
HB-EGF	Heparin-binding epidermal growth factor
HDAOS	N-(2-Hydroxy-3-Sulfopropyl)-3,5-Dimethoxyanilin
HDL	High-density lipoprotein
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HMV	Herzminutenvolumen
HPO	Meerrettich-Peroxidase
HR	Hazard Ratio
hsCRP	High sensitivity C-reaktives Protein
ICR	Interkostalraum
INR	International Normalized Ratio
IR	Interquartile Range
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (internationale Stiftung)
KHK	Koronare Herzerkrankung

LDL	Low-density lipoprotein
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MaAU	Makroalbuminurie
MiAU	Mikroalbuminurie
M-CSF	Macrophage colony-stimulating factor
MCP	Monocyte chemotactic protein
NAU	Normoalbuminurie
NO	Nitric oxide (Stickstoffmonoxid)
NSTEMI	Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt
NYHA	New York Heart Association (Score für den Schweregrad einer Dyspnoe)
OR	Odds ratio
PAI	Plasminogen activator inhibitor
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDGF	Platelet-derived growth factor
PTCA	Perkutane transluminale Koronar-Angioplastie
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standardabweichung
SLS	Sodiumlaurylsulfat
STEMI	ST-Elevations-Myokardinfarkt
TGF	Transforming growth factor
TIA	Transitorisch-ischämische Attacke
t-PA	Tissue type plasminogen activator
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule 1
VEGF	Vascular endothelial growth factor
vWF	Von Willebrand-Faktor

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie der Atherosklerose

Kardiovaskuläre Folgeerkrankungen der Atherosklerose wie die koronare Herzerkrankung (KHK) und die zerebrovaskuläre Gefäßkrankheit besitzen eine hohe Morbidität und Mortalität. Sie verursachen eine bedeutende Belastung des Gesundheitssystems und stellen derzeit die häufigste Todesursache in der deutschen Bevölkerung dar (Schneider 2008). Prognosen sagen voraus, dass atherosklerotische Erkrankungen in Kürze auch weltweit die Liste der Todesursachen anführen werden (J. Scott 2002).

Männer sind von kardiovaskulären Erkrankungen häufiger betroffen als Frauen. Bei Frauen treten atherosklerotische Folgeerkrankungen außerdem in der Regel in höherem Lebensalter auf. Im Falle der koronaren Herzerkrankung steigt die Prävalenz von 8,4% (Frauen) bzw. 13,1% (Männer) in der Altersgruppe von 55-64 Jahren auf 16,1% (Frauen) bzw. 18,6% (Männer) in der Altersgruppe über 75 Jahren (Baer & Rosenkranz 2008).

Obwohl Diagnose- und Therapiemöglichkeiten atherosklerotischer Manifestationen in den letzten Jahrzehnten weiterentwickelt und verbessert wurden, werden diese Erkrankungen bedingt durch die demographische Entwicklung in Deutschland und weltweit nicht an epidemiologischer Bedeutung einbüßen. Aufgrund der erheblichen Mortalität und der weitreichenden sozioökonomischen Folgen durch die hohe Morbidität besteht ein essentieller Bedarf einer weiteren Verbesserung der Prävention und Therapie dieser Erkrankungen.

1.2 Die Entstehung atherosklerotischer Läsionen

Die Atherosklerose ist eine herdförmige Erkrankung der arteriellen Blutgefäße. Unter Einfluss zahlreicher Stressoren und Risikofaktoren entstehen durch einen inflammatorisch-proliferativen Prozess in der Gefäßwand Plaque-Ablagerungen in den Wandstrukturen der Arterien. Histologische Untersuchungen von verschiedenen Stadien atherosklerotischer Läsionen bei Menschen und Tieren haben zu einem fundierten Verständnis des Krankheitsverlaufes geführt. Dabei wurden verschiedene Phasen der Atherosklerose-Entwicklung identifiziert (siehe Abbildung 1).

Frühe atherosklerotische Läsionen

Atherosklerotische Veränderungen der Gefäßwand entstehen gehäuft an Prädilektionsorten wie Gefäßverzweigungen, Krümmungen oder Gefäßabschnitten mit Querschnittsänderungen, die einer erhöhten mechanischen Beanspruchung durch Scherkräfte im Blutstrom ausgesetzt sind

(McMillan 1985). Eine vermehrte Ablagerung von *low-density lipoprotein* (LDL) -Cholesterin in der Tunica intima ist das Kennzeichen frühester atherosklerotischer Veränderungen (Typ I-Läsion) (Sary et al. 1994). Anschließend führt eine lokale inflammatorische Reaktion zur Einwanderung von Zellen der Immunabwehr, darunter vor allem Monozyten und T-Lymphozyten. Die Monozyten erfahren dabei eine Aktivierung und werden zu Makrophagen, die das abgelagerte LDL-Cholesterin phagozytieren und durch Cholesterin-Akkumulation zu sogenannten Schaumzellen mit kleinen Fetteinschlüssen im Zytoplasma werden. Die Ansammlung von LDL-Cholesterin, Schaumzellen und T-Lymphozyten führt zu ersten morphologisch sichtbaren Veränderungen der Gefäßwand, den *fatty streaks*, die bereits im Kindesalter vorliegen können (Typ II-Läsion) (Ross 1993; Sary et al. 1994; Huck 2009). Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Proliferation glatter Muskelzellen in der Tunica intima, die vermehrt bindegewebige Matrix produzieren. Es bilden sich größere extrazelluläre Lipidpools in der Intima, die die Struktur der extrazellulären Matrix unterbrechen und glatte Muskelzellen aus ihrem Verbund lösen (Typ III-Läsion) (Raines & Ross 1993; Sary et al. 1994).

Plaqueformation

Die Läsion organisiert sich schließlich zur atherosklerotischen Plaque. Dabei konfluieren die extrazellulären Lipid-Pools zu einem großen, flüssigen, extrazellulär lokalisierten Lipidkern. Im Zentrum des Lipidkerns befinden sich häufig nekrotische Zell- und Gewebereste. Extrazelluläre Matrix und die intimalen glatten Muskelzellen werden durch den Lipidkern verdrängt. Zwischen Kern und dem darüber liegenden Endothel befindet sich strukturell weitgehend unverändertes intimales Gewebe mit eingeschlossenen Schaumzellen und glatten Muskelzellen (Typ IV-Läsion). Diese Läsionen ragen oft nicht weit in das Gefäßlumen hinein und bewirken damit nur selten eine relevante Verengung des Gefäßes. Die intimale Schicht oberhalb des Lipidkernes ist jedoch anfällig für Risse, sodass bei diesen Läsionen ein Risiko der Plaque-Ruptur besteht (Ross 1993; Sary et al. 1995).

Nach Fibrosierung und Kalzifizierung wird die Plaque Typ V-Läsion genannt. Diese Plaques ragen häufiger in das Gefäßlumen hinein und bewirken eine Lumenverengung. Auch diese Läsionen neigen zur Rupturierung und Einblutungen (Sary et al. 1995). Rupturierte, hämorrhagische, thrombosierte oder erodierte Plaques werden als Typ VI-Läsionen zusammengefasst.

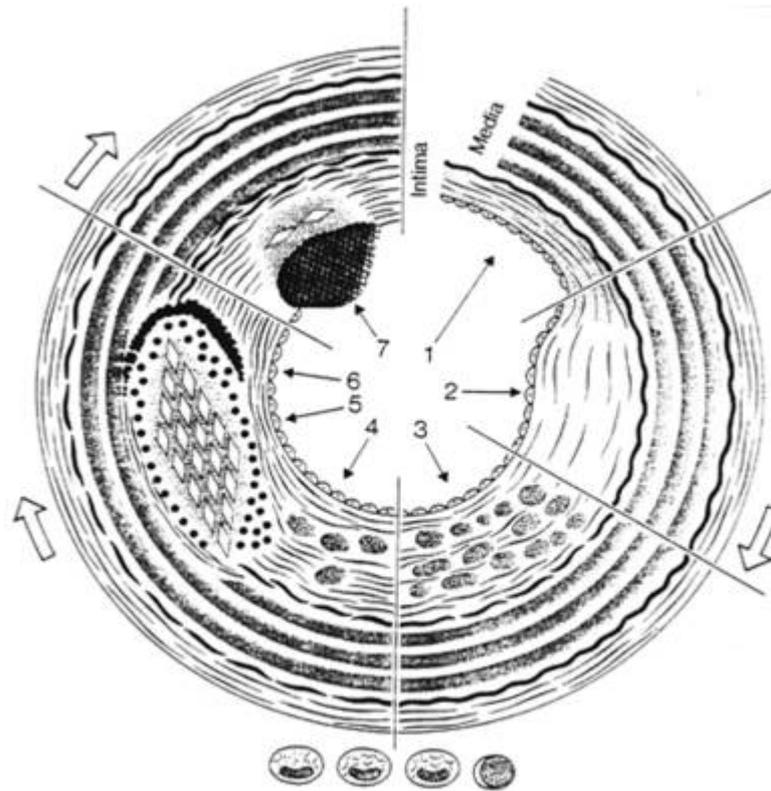


Abbildung 1: formale Pathogenese der Atherosklerose (aus Riede & Schaefer 1994).

1: normale Arterienwand; **2:** initiale, subintimale Akkumulation von Lipiden, Proteoglykanen und Kollagenfasern; **3:** intimale Lipidherde, erste Schaumzellen; **4:** fortschreitende Schaumzellenansammlung, proliferierende Myofibroblasten; **5:** Atherom mit zentraler, Cholesterinkristalle enthaltender Nekrose, umsäumt von Schaumzellen und einzelnen T-Lymphozyten und perifokaler Sklerose; **6:** spangenförmige Atheromverkalkung; **7:** atheromatöses Geschwür mit parietalem Abscheidungsthrombus

Plaquestabilität

Die Bedeutung der Stabilität einer Plaque ergibt sich aus der Erkenntnis, dass akute kardiale Ereignisse zu einem großen Anteil auf Plaque-Ruptur oder Erosion beruhen, während stabile Plaques mit intakter Oberfläche sehr selten Ursache akuter fulminanter Durchblutungsstörungen sind (Libby 2008). Eine Destabilisierung der Plaque wird unter anderem durch die im Läsionsbereich eingewanderten Makrophagen begünstigt. Sie setzen im Verlauf der Plaque-Formation Tumor-Nekrose-Faktor, oxidiertes Cholesterin, freie Radikale und proteolytische Enzyme frei, die das Plaque-Gewebe verflüssigen. Zusätzlich sezernieren sie Gerinnungsstimulierendes Gewebsthromboplastin (Jang et al. 1993; J. Scott 2002). Bei einer Plaque-Erosion oder -Ruptur gelangen subendotheliales Gewebsthromboplastin (*tissue factor*, Faktor III) und subendotheliales Kollagen in Kontakt mit dem Blutstrom, die das exogene System der plasmatischen Gerinnung aktivieren. Eine Plaque-Ruptur führt daher zu einem hohen Risiko einer Thrombusbildung und damit einer partiellen oder vollständigen Okklusion des Gefäßes (J.

Scott 2002; Libby 2008; Huck 2009). Läsionen der Typen IV, V und VI werden „fortgeschrittene Läsionen“ genannt, da sie das Risiko für solche akuten Komplikationen gemeinsam haben (Stary et al. 1995).

Die Bildung von atherosklerotischen Plaques kann sich im gesamten arteriellen Gefäßgebiet vollziehen. Die klinisch und epidemiologisch bedeutsamsten Manifestationen der Atherosklerose finden sich im Bereich der Herzkranzgefäße als koronare Herzkrankheit (KHK), in den Hirngefäßen als zerebrovaskuläre Gefäßerkrankung und in den Arterien des Beckens und der unteren Extremitäten als periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) (Baer & Rosenkranz 2008). Klinische Symptome ergeben sich aus den Folgen der Minderdurchblutung der abhängigen Gefäßgebiete.

1.3 Atherosklerotische Folgeerkrankungen

1.3.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)

Die Bereitstellung von Energie im Herzmuskel erfolgt nahezu ausschließlich über den sauerstoffabhängigen Abbau von Fettsäuren, Laktat und Glucose. Das Herzgewebe ist daher auf die ausreichende Versorgung mit Sauerstoff angewiesen. Die Sauerstoffausschöpfung aus dem koronararteriellen Blut liegt bereits in Ruhe bei 70% und damit beinahe an ihrem Maximum. Bei Belastung des Herzens durch eine Steigerung des Herzminutenvolumens (HMV) steigt der Sauerstoffbedarf zur Sicherstellung des kardialen Energiebedarfs jedoch beträchtlich. Da die prozentuale Sauerstoffausschöpfung aus dem Blut nicht erheblich weiter gesteigert werden kann, lässt sich eine Mehrversorgung des Herzgewebes mit Sauerstoff fast ausschließlich über eine Steigerung der Perfusion in den Koronarien erreichen. Bei Herzgesunden kann die Koronarperfusion, die über metabolische Autoregulation durch auto- und parakrine Stoffe und Anfall von Stoffwechselprodukten in den Koronarien moduliert wird, bis auf das Vierfache des Ruhewertes ansteigen. Diesen physiologischen Vorgang nennt man Koronarreserve (Baer & Rosenkranz 2008). Mit der Entwicklung von atherosklerotischen Plaques in den Koronarien kommt es typischerweise zunächst zu einer Einschränkung der koronaren Anpassungsfähigkeit an einen gesteigerten Perfusionsbedarf, die Koronarinsuffizienz. Bei einem erhöhten Bedarf an Sauerstoff entsteht dadurch eine vorübergehende Ischämie im kardialen Versorgungsgebiet. Mit Fortschreiten der Erkrankung kann es im Weiteren durch Plaquebildung zu höhergradigen oder vollständigen Verschlüssen der Gefäße und damit einer permanenten Sauerstoffunterversorgung kommen (Baer & Rosenkranz 2008).

Das Leitsymptom der Herzmuskel-Ischämie ist die Angina pectoris. Damit bezeichnet man den für die symptomatische KHK typischen retrosternalen oder präkordialen Brustschmerz bzw. ein

thorakales Druck- oder Engegefühl, das oft mit Ausstrahlung in die linke Schulter und den linken Arm oder mit Dyspnoe einhergeht (Dill & Hamm 2009). Die *Canadian Cardiac Society* (CCS) hat 1976 einen Score entwickelt, der der Objektivierung von typischen pectanginösen Symptomen in Abhängigkeit der körperlichen Belastung dient (Campeau 1976).

Tabelle 1: Schweregrade der Angina pectoris nach der Einteilung der *Canadian Cardiovascular Society* (nach Campeau 1976)

	Klinik
CCS I	Keine Beschwerden bei alltäglicher körperlicher Belastung. Angina pectoris bei starker oder anhaltender Anstrengung.
CCS II	Leichte Beeinträchtigung der alltäglichen körperlichen Aktivität (z.B. Beschwerden beim Treppensteigen nach mehr als einer Etage).
CCS III	Ausgeprägte Beeinträchtigung der alltäglichen körperlichen Aktivität (z.B. Beschwerden beim Treppensteigen auf einer Etage).
CCS IV	Beschwerden bei geringster körperlicher Aktivität oder in Ruhe.

In Bezug auf das pectanginöse Beschwerdebild wird neben der CCS-Einteilung zwischen stabiler und instabiler Angina pectoris unterschieden. Bei der stabilen Angina pectoris treten die Beschwerden konstant reproduzierbar ab einer gewissen Belastungsschwere ein und besitzen eine gleichbleibende Dauer und Ausprägung. Der Begriff der instabilen Angina pectoris bezeichnet dagegen ein Neuauftreten pectanginöser Beschwerden, eine Beschwerdeprogredienz oder Beschwerden der CCS Klasse IV (Cairns et al. 1976; Dill & Hamm 2009).

Für die oftmals begleitende Dyspnoe ist die Klassifizierung der *New York Heart Association* (NYHA) verbreitet. Diese Klassifizierung findet Anwendung in der Objektivierung von Dyspnoe sowohl im Rahmen der KHK als auch bei chronischer Herzinsuffizienz unabhängig von deren Ursache (American Heart Association 1994).

Tabelle 2: NYHA-Klassifikation der funktionellen Kapazität von Patienten mit Herz-Erkrankungen (nach American Heart Association 1994)

	Klinik
NYHA I	Gesicherte Herzerkrankung ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität.
NYHA II	Leichte Beeinträchtigung der alltäglichen körperlichen Aktivität.
NYHA III	Ausgeprägte Beeinträchtigung der alltäglichen körperlichen Aktivität. Schon leichte Belastung verursacht Luftnot.
NYHA IV	Luftnot bei geringster körperlicher Aktivität oder in Ruhe.

Eine KHK manifestiert sich primär nicht immer als belastungsabhängige Angina pectoris und Luftnot. Abgesehen von atypischen Angina pectoris-Korrelaten (z.B. isolierte Luftnot, Schmerzen im Unterkiefer) kann die KHK initial auch als stumme (asymptomatische) Ischämie, akuter Herzinfarkt, plötzlicher Herztod, Herzrhythmusstörungen oder chronisch-ischämische Herzmuskelschädigung mit Herzinsuffizienz in Erscheinung treten (Margolis et al. 1973; Tresch et al. 1992).

Verursacht die partielle oder vollständige Gefäßokklusion eine ischämische Gewebeschädigung mit Untergang von Herzmuskelzellen und Freisetzen von definierten Mindestmengen herzmuskelspezifischer Enzyme, so liegt definitionsgemäß ein Herzinfarkt vor (Penttilä et al. 2000). Je nach Vorliegen von relevanten ST-Strecken-Hebungen im 12-Kanal-EKG spricht man von einem Nicht-ST-Elevations-Infarkt (NSTEMI) oder einem ST-Elevations-Infarkt (STEMI). Da man präklinisch oft keine Unterscheidung treffen kann und Übergänge fließend sind, werden STEMI, NSTEMI und die instabile Angina pectoris unter dem Begriff „Akutes Koronarsyndrom“ (ACS) zusammengefasst (Baer & Rosenkranz 2008).

1.3.2 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Im deutschen Sprachraum wird der Begriff periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) für die stenosierende Erkrankung der Arterien der unteren Extremität verwendet. Dabei ist zu 95% eine Atherosklerose für die Stenosierung verantwortlich, etwa 5% sind durch Embolien oder Vaskulitiden verursacht (Huck 2009).

Die pAVK tritt als Becken-, Oberschenkel- und/oder Unterschenkeltyp in Erscheinung und lässt sich nach dem Befallsmuster einteilen in Ein- oder Mehretagenerkrankungen. Die typische Minderdurchblutung der Beine kann asymptomatisch sein oder sich je nach Ausprägung und Lokalisation im Gefäßgebiet als Gesäßmuskel-, Oberschenkel-, Waden- oder Fußschmerz äußern. Ist dieses Symptom belastungsabhängig, dann wird es als Claudicatio intermittens oder sogenannte „Schaufensterkrankheit“ bezeichnet, bei dem die Schmerzen ab einer gewissen Gehstrecke auftreten und nach Ende der Belastung spontan sistieren. In den schwersten Stadien der Erkrankung kommt es zu heftigem Ischämie-Schmerz auch in Ruhe und zuletzt zur Ausprägung einer Gangrän (Huck 2009). Für die Einteilung von Schweregraden der pAVK-Symptomatik ist die Fontaine-Klassifikation von 1954 verbreitet.

Tabelle 3: Stadien der pAVK (nach Fontaine et al. 1954)

	Klinik
I	Beschwerdefreiheit
IIa	Schmerzen bei einer Gehstrecke > 200 m
IIb	Schmerzen bei einer Gehstrecke < 200 m
III	Ruheschmerz
IV	Nekrose, Gangrän

Zusätzlich kann eine apparative Evaluation der Ausprägung einer pAVK mithilfe der Dopplersonographie vorgenommen werden. Dazu wird der Quotient aus dem arteriellen systolischen Druck im Bereich des Unterschenkels und dem arteriellen systolischen Druck der oberen Extremität bestimmt. Dieser sogenannte Knöchel-Arm-Index oder ABPI (*ankle brachial pressure-index*) liegt bei physiologischen Durchblutungsverhältnissen zwischen 0,9 und 1,3. Werte unter 0,9 sprechen für das Vorliegen einer pAVK. Werte über 1,3 deuten auf eine verminderte Komprimierbarkeit des Gefäßes und damit auf eine Kalzifikation in der Arterienwand hin, die meist im Rahmen der diabetischen Mediasklerose oder Niereninsuffizienz auftritt (Lawall et al. 2009). Dabei wird aufgrund einer Verkalkung der Tunica media, der Gefäßmuskelschicht der Gefäßwand, der Blutdruck im betroffenen Gebiet falsch hoch gemessen. Eine Mediasklerose führt üblicherweise nicht zu einer Stenosierung des Gefäßes und damit auch nicht zu einer pAVK (Sucker & Lanzer 2000).

Die schwerwiegenden Krankheitsfolgen der pAVK ergeben sich nicht allein aus der Minderdurchblutung und der Amputationsrate der unmittelbar betroffenen Extremitäten, sondern vor allem aus einem drastisch erhöhten Mortalitätsrisiko für die erkrankten Patienten. Es ist inzwischen bekannt, dass die pAVK als periphere Manifestation der Atherosklerose in hohem Ausmaß für die Entwicklung und Progression der koronaren und zerebrovaskulären Gefäßerkrankung prädestiniert (Dormandy et al. 1999).

1.3.3 Zerebrovaskuläre Gefäßerkrankung

Das menschliche Gehirn wird über zwei Gefäßpaare (Aa. carotides und Aa. vertebrales) arteriell versorgt, die sich an der Hirnbasis zum Circulus arteriosus cerebri vereinen und in kleinere Endäste aufspalten (Lippert 2003). Eine Atherosklerose der hirnversorgenden Gefäße tritt oft durch ein akutes symptomatisches Ereignis in Erscheinung, bei dem es durch eine reversible oder irreversible Ischämie zu temporären oder bleibenden Ausfallerscheinungen im Versorgungsgebiet der betroffenen Gefäße kommt. Zerebrovaskuläre Durchblutungsstörungen werden in 85% der Fälle durch eine primäre Ischämie und in 15% der Fälle durch eine Hämorrhagie (meist durch eine intrazerebrale Blutung oder eine Subarachnoidalblutung nach Aneurysmaruptur) ausgelöst. Unter den ischämischen Ereignissen entstehen wiederum etwa 80% auf dem Boden einer Atherosklerose, die restlichen 20% zumeist durch kardiale Embolien bei Vorhofflimmern (Huck 2009).

Bei den atherosklerotisch bedingten zerebrovaskulären Gefäßerkrankungen sind es zumeist Plaqueläsionen im Bereich der Carotis-Bifurkation oder aus herznäheren Abschnitten wie der Aorta ascendens und dem Aortenbogen, die arterio-arterielle Embolien und Obliterationen in den Hirngefäßen verursachen. Bei den weniger häufigen mikroangiopathischen Prozessen kommt es zu atherosklerotischen oder thrombotischen Verschlüssen kleinster Gefäße. Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei koronarer Herzerkrankung sind bei der zerebrovaskulären Gefäßerkrankung nur zu einem geringen Anteil hochgradige Stenosen der intrazerebralen Arterien selbst für die Symptomatik verantwortlich (Huck 2009).

Symptome zerebrovaskulärer Ereignisse sind vielfältig und reichen von Störungen motorischer Funktionen, Sprachstörungen und Defekten der Sensorik bis zu vegetativen Störungen, Trübung der Vigilanz und komplettem Bewusstseinsverlust. Dabei kann man nach dem zeitlichen Verlauf und der Reversibilität verschiedene Ausprägungen unterscheiden. Bilden sich die neurologischen Symptome innerhalb von 24 Stunden nach Eintritt wieder vollständig zurück, so sprach man lange Zeit von einer transitorisch-ischämischen Attacke (TIA). Ein manifester Schlaganfall besteht bei irreversiblen oder länger anhaltenden Symptomen. Diese Systematik wurde allerdings in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie inzwischen in

Frage gestellt, da auch nach Ereignissen mit reversibler Symptomatik ischämische Hirnschädigungen bestehen bleiben können und kaum Unterschiede zwischen TIA und Schlaganfall bezüglich ihrer Prognose und Rezidivwahrscheinlichkeit bestehen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008).

Zerebrovaskuläre Erkrankungen machen die vierthäufigste Todesursache bei Frauen und die fünfhäufigste bei Männern in Deutschland aus und bedingen durch bleibende motorische, sensorische und kognitive Schäden sehr häufig einen erheblichen Pflegebedarf bei den Betroffenen (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2006).

1.4 Risikofaktoren

1.4.1 Traditionelle und Lebensstil-abhängige Risikofaktoren

Seit Mitte des 20. Jahrhunderts sind verschiedene Erkrankungen und Lebensumstände identifiziert worden, die das Risiko der Entwicklung und Progression einer Atherosklerose und ihrer verschiedenen Folgeerkrankungen beeinflussen. Einen weitreichenden Beitrag zum Verständnis kardiovaskulärer Risiken hat die 1948 begonnene Framingham-Studie erbracht. Aus den Daten dieser langjährigen Kohortenstudie konnten entscheidende Risikofaktoren für das kardiovaskuläre Risiko erfasst werden. Als die neun bedeutendsten sogenannten traditionellen Einflussfaktoren wurden Alter, männliches Geschlecht, Familienanamnese einer frühzeitigen KHK (Manifestation bei einer direkt anverwandten Person vor dem 65. Lebensjahr), erhöhtes Cholesterin, erniedrigtes *high-density lipoprotein* (HDL) -Cholesterin, arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus und linksventrikuläre Hypertrophie identifiziert (Anderson et al. 1991; Vogel & Benitez 2000). Das Vorliegen eines der Risikofaktoren erhöht dabei die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens weiterer Risikofaktoren. Desweiteren kann der Einfluss eines bestimmten Risikofaktors durch das gleichzeitige Vorhandensein anderer Risikofaktoren verstärkt werden. Durch das Zusammenwirken mehrerer Faktoren erhöht sich somit das Erkrankungsrisiko deutlich (Schneider 2008).

2004 wurden die Ergebnisse der großen internationalen INTERHEART Studie publiziert, die den Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf das kardiovaskuläre Risiko weltweit untersuchte. Das Risikoprofil von Probanden mit akutem Herzinfarkt wurde dem von Kontrollprobanden ohne koronare Herzerkrankung gegenübergestellt. Die Ergebnisse waren vergleichbar für beide Geschlechter, alle Altersgruppen und alle teilnehmenden Regionen der Erde. Rauchen (*Odds Ratio* (OR) 2,87), Dyslipoproteinämie gemessen als Apolipoprotein B/Apolipoprotein A1-Ratio (OR 3,25 für oberes Quintil vs. unteres Quintil), eine arterielle Hypertension in der Anamnese (OR 1,91), Diabetes mellitus (OR 2,37), ein höherer abdomineller Fettanteil gemessen als

Tertile der *Waist-Hip-Ratio* (OR 1,12 bzw. 1,61), psycho-soziale Einflüsse wie Depression und Stress (OR 2,67), Konsum von Obst und Gemüse (OR 0,7), regelmäßiger Alkoholkonsum (OR 0,91) und regelmäßige physische Aktivität (OR 0,86) standen alle in signifikantem Zusammenhang mit dem Auftreten eines akuten Herzinfarkts (Yusuf et al. 2004).

Die Messung des *Body Mass Index* (BMI) als Marker des Übergewichtes hat in den letzten Jahren an Bedeutung verloren und scheint im Hinblick auf die Rolle in der kardiovaskulären Risikobewertung der Messung des abdominalen Fettes unterlegen zu sein (Reis et al. 2009). Weitere Ergebnisse deuten insgesamt darauf hin, dass der Beurteilung des kardiovaskulären Risikos anhand des Blutdruckes, Diabetes und der Lipidwerte kein zusätzlicher Wert durch die Bestimmung der Maße des Körperfetts zukommt (Wormser et al. 2011).

1.4.2 Nierenfunktion und Mikroalbuminurie

In den 1970er Jahren stellte man fest, dass eine klinisch manifeste Einschränkung der Nierenfunktion mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht (Lindner et al. 1974). In allen klinischen Stadien der Niereninsuffizienz findet sich eine beträchtliche Erhöhung der Prävalenz und Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen und der kardiovaskulär bedingten Mortalität (Foley et al. 1998; Levey et al. 1998). Nierenfunktionsstörungen sind dabei mit einer hohen Prävalenz der traditionellen Risikofaktoren, darunter vor allem Diabetes mellitus und Hypertonie, assoziiert (Cheung et al. 2000).

Eine der wesentlichen Aufgaben der Nieren ist die Produktion von Urin durch selektives Filtern der Blutflüssigkeit und aktive Transportprozesse auf molekularer Ebene. Im gesamten Gefäßsystem des Körpers trennt die innere Zellauskleidung der Gefäßwände, das Endothel, als selektive Barriere Blutbahn und Gewebe voneinander. Auch am Ort der Urinproduktion im Nephron bildet es eine dichte Schicht zwischen Blutbahn und Urin mit hochgradig selektiver Filterfunktion. Vor allem Stoffe hohen Molekulargewichtes und negativ geladene Blutbestandteile werden dort über die Endothelschranke zurückgehalten und gelangen so normalerweise nur in sehr geringen Mengen von der Blutbahn in die Urinflüssigkeit. Dazu tragen insbesondere die interzellulären Verbindungen zwischen den Endothelzellen und die Ladungsselektivität dieses renalen Filtersystems bei (Mehta & Malik 2006; Bramlage, Thoenes, et al. 2007). Bei einer Störung der Nierenfunktion ist die endotheliale Barriere in ihren Eigenschaften beeinträchtigt. Es kommt in der Folge zu einem pathologisch vermehrten Übertritt vor allem des hochmolekularen, negativ geladenen Proteins Albumin.

Eine erhöhte Durchlässigkeit im renalen Filtersystem tritt bereits sehr frühzeitig in der Pathogenese einer renalen Funktionsstörung auf, also vor der Manifestation einer klinisch relevanten Niereninsuffizienz. Sie lässt sich über eine erhöhte Ausscheidung von Albumin im

Urin feststellen (Bramlage, Thoenes, et al. 2007). In den 1980er Jahren fand man heraus, dass bereits ein leicht erhöhter Albuminanteil im Urin die zukünftige Entwicklung einer Niereninsuffizienz bei Diabetikern (diabetische Nephropathie) verlässlich voraussagt. Die Messung dieser geringgradig vermehrten Albuminausscheidung im Urin, der sogenannten Mikroalbuminurie, wurde daraufhin zunächst als *Screening*-Methode für eine beginnende renale Beteiligung bei Diabetikern etabliert (Mogensen & Christensen 1984; Mogensen et al. 1985).

Entsprechend den Erkenntnissen bei manifester Niereninsuffizienz konnte man auch in Verbindung mit frühen renalen Schrankenstörungen im mikroalbuminurischen Bereich ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko feststellen. Der Zusammenhang der Mikroalbuminurie mit einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen fand sich sowohl bei Diabetikern als auch bei Nicht-Diabetikern (Yudkin et al. 1988; Borch-Johnsen et al. 1999). Die Mikroalbuminurie war dabei mit den traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert, stellte jedoch auch einen starken unabhängigen Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar (Borch-Johnsen et al. 1999). Darüber hinaus konnte eine Reduktion der Albuminausscheidung mit einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos assoziiert werden (Ibsen et al. 2005). Da die Mikroalbuminurie nicht-invasiv sowie kostengünstig nachzuweisen ist, hat sie sich in der Folge als wichtiger klinischer Indikator eines erhöhten kardiovaskulären Risikos etabliert (Jensen et al. 1995; Borch-Johnsen et al. 1999; Arnlöv et al. 2005).

Definition der Mikroalbuminurie

Die Mikroalbuminurie ist zumeist definiert als Albuminausscheidung zwischen 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ und 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ bzw. zwischen 30 und 300 mg im 24h-Sammelurin (Mogensen et al. 1995). Die Messung in einer einzelnen Spontan-Urinprobe ist aufgrund tageszeitlicher Schwankungen der Albuminausscheidung weniger genau, hier ist der Wertebereich der Mikroalbuminurie als 3-30 mg/dl definiert (Bramlage, Thoenes, et al. 2007). Werte oberhalb des Wertebereiches für Mikroalbuminurie werden Makroalbuminurie genannt und zeigen eine bereits klinisch manifeste Nierenfunktionsstörung an (Bramlage, Thoenes, et al. 2007; Kuritzky et al. 2011).

Da das Sammeln von Urin über 24 Stunden aufgrund des relativen Aufwandes für eine *Screening*-Untersuchung ungeeignet scheint und sich die einmalige Messung der Albuminkonzentration im Spontan-Urin als unzuverlässig erwiesen hat, hat sich in der Praxis die Messung der Albumin-Kreatinin-Ratio (*albumin-creatinine-ratio*, ACR) etabliert. Dazu setzt man in einer Einzelurinprobe den Albuminwert ins Verhältnis zum Kreatininwert und erhält damit eine von der Hydratation und Urinkonzentration unabhängige Abschätzung des 24-Stunden-Wertes (Eshøj et al. 1987; Schwab et al. 1987). Nach einer in der Literatur vielfach verwendeten Definition besteht eine Mikroalbuminurie bei einer ACR zwischen 30-299 mg/g (Levey et al. 2003; Mogensen 2004). Dies entspricht nahezu exakt der aktuellen Definition der

Albuminurie durch die internationale Stiftung KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) (Stevens et al. 2013), dargestellt in Tabelle 4.

Tabelle 4: Albuminurie-Kategorien bei chronischer Nierenerkrankung nach der Einteilung der KDIGO (nach Stevens et al. 2013)

	AER (mg/24h)	ACR (mg/g)	Bezeichnung
A1	< 30	< 30	Normal bis geringfügig erhöht
A2	30-300	30-300	Moderat erhöht
A3	> 300	> 300	Stark erhöht

AER = Albumin-Exkretionsrate, ACR = Albumin-Kreatinin-Ratio.

Da die Kreatinin-Ausscheidung im Urin von der geschlechtsspezifischen Muskelmasse abhängig ist, sind in den letzten Jahren auch unterschiedliche Referenzbereiche der ACR für Frauen und Männer diskutiert worden. Eine häufig verwendete Definition der Mikroalbuminurie legt die geschlechtsabhängigen Referenzwerte bei einer ACR ab 25 mg/g bei Frauen und ab 17 mg/g bei Männern fest (Warram et al. 1996; Jacobs et al. 2002).

Die Anwendbarkeit dieser Referenzwerte für die Abschätzung des kardiovaskulären Risikos ist seither allerdings in Frage gestellt worden. Die genannten Referenzbereiche wurden ursprünglich zur Bewertung des Risikos einer diabetischen Nephropathie festgelegt. Nach neueren Erkenntnissen besteht eine relevante kardiovaskuläre Risikoerhöhung jedoch bereits bei zuvor als normal angesehenen, deutlich niedrigeren Ausscheidungsraten (Jensen et al. 1993; Arnlöv et al. 2005; Forman et al. 2008; Blecker et al. 2011). Dabei besteht generell Uneinigkeit zu sinnvollen Grenzwerten für die Mikroalbuminurie. In einem Patientenkollektiv mit arterieller Hypertension wurde eine kardiovaskuläre Risikoerhöhung ab einer Albuminausscheidung von 4,8 µg/min festgestellt (Klausen et al. 2005). In einer dänischen Teilpopulation der multizentrischen MONICA-Studie wurde der Grenzwert für die normale ACR bei 0,65 mg/mmol (entspricht 5,7 mg/g) festgelegt, was der 90. Perzentile in einer Stichprobe der Normalbevölkerung entsprach (Borch-Johnsen et al. 1999). In zwei weiteren Studien konnte eine Risikoerhöhung in einem Hochrisiko-Kollektiv bzw. in der Normalbevölkerung bei jeglicher Rate von Albuminurie festgestellt werden, dabei bestand ein kontinuierlich steigendes kardiovaskuläres Risiko unter steigenden Exkretions-Raten (Gerstein et al. 2001; Hillege et al. 2002).

1.4.3 Neue Risikofaktoren

Inzwischen sind zahlreiche weitere Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen identifiziert worden. Viele dieser Biomarker sind Ausdruck einer Inflammationsreaktion, gesteigerter Fibrinolyse oder thrombogenen Aktivität sowie von erhöhtem oxidativen Stress. Dazu gehören das *high-sensitivity* C-reaktive Protein (hsCRP), Interleukine, Fibrinogen und D-Dimere sowie oxidiertes LDL-Cholesterin und Lipoprotein (a) (Ridker et al. 2004). Bei Betrachtung pathogenetischer Abläufe während der Entwicklung atherosklerotischer Plaques erscheint plausibel, dass diese Faktoren in atherosklerotische Prozesse eingebunden sind: Sowohl inflammatorische als auch thrombotische Vorgänge als auch die Entstehung freier Radikale scheinen für die Plaque-Entwicklung eine entscheidende Rolle zu spielen. Auch ein erhöhter Homocysteinwert konnte mit der KHK assoziiert werden, der pathogenetische Zusammenhang mit der Atherosklerose und die prognostische Bedeutung ist jedoch ungeklärt (Wierzbicki 2007). Bisher hat sich keiner dieser neueren Faktoren für die breite klinische Anwendung bewährt. Auch haben diese Risikofaktoren über die bereits etablierten Methoden der Risikoabschätzung anhand der traditionellen Risikofaktoren hinaus keinen bedeutenden zusätzlichen prognostischen Wert erbracht (Danesh et al. 2004; Ridker et al. 2004).

1.5 Die Bedeutung des Gefäßendothels in der Entwicklung der Atherosklerose

1.5.1 Physiologische Funktion des Endothels

Das Endothel als innere Auskleidung der Blutgefäße bildet eine dichte Barriere zwischen Blutbahn und extravasalem Gewebe. Es ist ständig einer großen Anzahl von Stressfaktoren aus dem Blutstrom ausgesetzt. Intakte Endothelzellen besitzen eine antireaktive Oberfläche, die das Anheften von Thrombozyten und Immunzellen verhindert. Als Reaktion auf bestimmte Reize können die Endothelzellen desweiteren unterschiedliche Funktionszustände annehmen und agieren somit nicht nur als Barriere sondern vor allem als Vermittler zwischen intra- und extravasalem Raum im gesamten Gefäßsystem. Unter Einfluss hämodynamischer und chemischer Stimuli reguliert das Endothel das Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Stoffwechsel-Gleichgewicht zwischen Blut und Gewebe. Daneben produziert es eine Vielzahl von auto- und parakrinen Signalstoffen mit Wirkung auf den Gefäßtonus, die Blutgerinnung und Thrombusbildung und auf Immunprozesse (Ross 1981; Wu & Thiagarajan 1996; Celermajer 1997). Die wichtigsten endothelialen Mediatoren sind in Tabelle 5 aufgeführt. Unter normalen zirkulatorischen und metabolischen Bedingungen sezerniert das intakte Endothel vorwiegend Substanzen mit koagulations- und inflammationshemmenden und fibrinolytischen sowie

vasodilatatorischen Eigenschaften (Wu & Thiagarajan 1996). Vor allem Stickstoffmonoxid (NO) ist ein wichtiger Signalstoff des gesunden Endothels. Es wirkt als potenter Vasodilatator und Inhibitor der Plättchenaggregation (Wu & Thiagarajan 1996).

Tabelle 5: Dem Endothel zugeschriebene Mediatoren (nach Celermajer 1997; Liao 1998)

	Mediatoren
Vasodilatoren	Stickstoffmonoxid (NO) Hyperpolarizing factor(s) (EDHF) Prostacyclin
Vasokonstriktoren	Endothelin Angiotensin II Thromboxan A2
Zelluläre Adhäsionsmoleküle	Vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) Interzelluläre Adhäsionsmoleküle E-Selectin
Wachstumsfaktoren	Vascular endothelial growth factor (VEGF) Platelet-derived growth factor (PDGF) Transforming growth factor (TGF) Heparin-binding epidermal growth factor (HB-EGF) Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF)
Koagulanzen/ Fibrinolytika	von Willebrand factor (vWF) Tissue type plasminogen activator (t-PA) Plasminogen activator inhibitor (PAI)
Chemokine	Monocyte chemotactic protein (MCP)

Anhand von Untersuchungen an Endothelzellkulturen und histologischen Proben weiß man, dass sich die sekretorischen Eigenschaften des Endothels nach einer Verletzung der endothelialen Integrität verändern (Ross 1981). Geschädigte Endothelzellen erfahren eine Aktivierung und nehmen prokoagulatorische und prothrombotische Eigenschaften an. Die Freisetzung von NO wird drastisch vermindert, was mit einer Einschränkung der endothelabhängigen Gefäßrelaxation, einer verstärkten Plättchenaggregation, erhöhter Gefäßmuskelproliferation und einer verstärkten Endothel-Leukozyten-Interaktion in Verbindung gebracht wird (Liao 1998). Auch die Freisetzung des vasodilatierenden und koagulationshemmenden Prostacyclin aus den betroffenen Endothelzellen ist verringert. Desweiteren kommt es zur Ausschüttung der prothrombotischen Substanzen Endothelin und von-Willebrand-Faktor (vWF) sowie chemotaktischer Mediatoren. Wachstumsfaktoren und

Adhäsionsmoleküle wie VEGF und VCAM-1 werden vermehrt exprimiert (Wu & Thiagarajan 1996; Liao 1998). Das Zusammenspiel dieser verschiedenen Prozesse resultiert in einer Vasokonstriktion, einer erhöhten Gerinnungsneigung, einer Proliferation glatter Muskelzellen und einer gesteigerten Endothel-Leukozyten-Interaktion mit konsekutiver Inflammationsreaktion am Ort des Endothel-Schadens (Wu & Thiagarajan 1996). Diese temporären endothelvermittelten Abläufe limitieren im Falle einer mechanischen Gefäßverletzung durch exogene Ursachen, z.B. bei einem Unfall, den Blutverlust und fördern die Heilung des Gefäßes.

1.5.2 Endotheliale Dysfunktion

Die „response to injury“ Hypothese

Auf den Erkenntnissen der verschiedenen endothelialen Funktionsniveaus beruht die „*response to injury*“ Hypothese zur Entstehung der Atherosklerose. Diese Hypothese besagt, dass auch die Exposition gegenüber kardiovaskulären Risikofaktoren und Noxen hinlängliche endotheliale Schäden und damit eine Endothelaktivierung und Funktionsänderung herbeiführt, die schließlich in der Entwicklung atherosklerotischer Läsionen mündet (Ross 1993; Wu & Thiagarajan 1996; Liao 1998). Für diese Hypothese sprechen histologische Untersuchungen, die zeigen, dass frühe atherosklerotische Läsionen von morphologischen Veränderungen des lokalen Endotheliums begleitet sind. Die Endothelzellen dieser Gefäßareale sind nicht mehr mit dem Fluss des Blutstromes ausgerichtet, sie zeigen häufig eine abgerundete Zellform und haben vermehrt Leukozyten an ihrer Oberfläche haften. Sie besitzen außerdem eine erhöhte Permeabilität für Makromoleküle (Stary et al. 1994).

Als die wichtigsten Noxen, die zu einer suffizienten Schädigung des Endothels führen, gelten vermehrte hämodynamische Scherkräfte, oxidiertes LDL-Cholesterin, Nikotinmissbrauch, oxidativer Stress, Diabetes mellitus und infektiöse Erreger (Ross 1981; Ross 1993). Vor allem bei häufig wiederkehrender oder anhaltender Wirkung dieser vaskulären Noxen kommt es der „*response to injury*“ Hypothese zufolge zu einer kontinuierlichen endothelialen Aktivierung, in deren Folge das Endothel seine Barrierefunktion und seine vasoprotektiven Eigenschaften einbüßt. Unter der Einwirkung der endothelialen Noxen beginnen die betroffenen Endothelzellen, ähnlich wie bei der mechanischen exogenen Endothelschädigung, entzündungs- und gerinnungsstimulierende Substanzen freizusetzen. Die Produktion von NO und anderen vasoprotektiven Stoffen wird verringert. Was im Falle der exogenen, vorübergehenden Gefäßwandschädigung zur physiologischen Blutstillung und Heilung führt, bedingt bei chronischer Exposition gegenüber endothelialen Noxen ein dauerhaft prokoagulatorisches und proinflammatorisches Milieu. Es entsteht ein atherogener Zustand im Gefäßinneren. Diese pathologische Konstellation bezeichnet man als Endotheldysfunktion (Wu & Thiagarajan 1996).

Die verschiedenen Noxen weisen dabei spezifische Interaktionen mit dem Endothel auf. Durch die Beeinträchtigung der endothelialen Barriere im Rahmen der Endotheldysfunktion kann sich vermehrt LDL-Cholesterin in der Intima ablagern (Penn et al. 1997). Als Reaktion auf die Exposition mit oxidierten Lipiden sezernieren Endothelzellen und glatte Muskelzellen das *monocyte chemotactic protein* (MCP) und den *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF). Diese Mediatoren besitzen einen chemotaktischen Effekt auf Monozyten aus dem Blutstrom, vermitteln die Bindung der Monozyten an das Endothel und regen deren Differenzierung in Makrophagen an (Liao 1998). Im Gegensatz zu LDL-Cholesterin und anderen Cholesterin-Derivaten besitzt HDL-Cholesterin zahlreiche protektive Effekte auf das Endothel, es erhöht unter anderem die NO-Konzentration und besitzt eine antioxidative Wirkung (Norata & Catapano 2005). Oxidativer Stress und Zigarettenrauchen bewirken dagegen eine endotheliale Expression der Adhäsionsmoleküle *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1) und E-Selectin sowie anderer interzellulärer Adhäsionsmoleküle, die die Anhaftung von inflammatorischen Zellen vermitteln (Liao 1998; Scott & Palmer 2002). Ein erhöhter Blutzuckerspiegel induziert die Expression von VCAM-1 und MCP und moduliert damit ebenfalls die Monozyten-Endothel-Interaktion (Piga et al. 2007), er erhöht außerdem den oxidativen Stress und beeinflusst die Expression von Wachstumsfaktoren, die unter anderem die Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen stimulieren (Xu & Zou 2009). Nach der „*response to injury*“ Hypothese bildet das Zusammenspiel dieser komplexen Mechanismen der Endotheldysfunktion den Ausgangspunkt der Atherosklerose (Wu & Thiagarajan 1996).

Endotheldysfunktion bei fortgeschrittener Atherosklerose

Es gibt Hinweise darauf, dass die Endotheldysfunktion nicht nur die ersten Schritte in der Atherosklerose-Entwicklung verursacht, sondern auch in späteren Stadien einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf besitzt. Vor allem das NO mit hemmendem Effekt auf die Produktion von zellulären Adhäsionsmolekülen, Zytokinen und Wachstumsfaktoren scheint der Plaque-stabilisierung und -festigung zu dienen. Eine verminderte Freisetzung aus dysfunktionalem Endothel bewirkt demnach eine Destabilisierung mit einem gesteigerten Risiko einer Plaque-Ruptur und einer höheren Wahrscheinlichkeit akuter ischämischer Ereignisse (Liao 1998). Weiter erhöht wird das Ruptur-Risiko dadurch, dass aktivierte Makrophagen und Schaumzellen Kollagenasen freisetzen, die die fibrösen Plaque-Anteile zerstören (Libby 2008). Intaktes Endothel mit normaler Funktion bedingt nach dieser Überlegung auch in späteren Atherosklerose-Stadien eine Vasoprotektion und verringert das Risiko akuter Ereignisse, während eine persistierende Endotheldysfunktion die Krankheit vorantreibt (Liao 1998).

Endotheliale Dysfunktion und kardiovaskuläre Prognose

Zur Abschätzung einer Endotheldysfunktion sind verschiedene Messgrößen etabliert worden. Einer der wichtigsten dieser Testparameter ist die endothelabhängige Vasodilatation als

physiologische Reaktion auf einen lokal erhöhten Blutfluss und erhöhte Scherkräfte, die sogenannte flussvermittelte Vasodilatation (FMD). Die Vasodilatation unter hämodynamischem Stress wird über NO und andere endotheliale Mediatoren wie Prostacyclin vermittelt und ist daher bei Endotheldysfunktion verringert. Eine Methode zur Testung dieses Mechanismus ist die Messung der Dilatationsfähigkeit der Koronargefäße mittels Herzkatheter nach Auslösen eines erhöhten Blutflusses durch lokale Acetylcholin-Infusion, physische Anstrengung oder externe Stimulation der Herzfrequenz. Eine weitere Methode ist die sonografische Bestimmung der Vasodilatation in peripheren Gefäßen, nachdem durch Anlegen und anschließendes Lösen einer Druckmanschette ein erhöhter lokaler Blutfluss ausgelöst wurde. In mehreren Studien mit Hochrisiko-Populationen konnte anhand dieser Methoden eine Assoziation zwischen einer eingeschränkten Endothelfunktion und einem signifikant erhöhten Risiko kardiovaskulärer Events festgestellt werden (Quyyumi 2003).

Ein weiterer Parameter zur Testung der endothelialen Integrität ist der von Willebrand-Faktor (vWF). Der vWF wird nahezu ausschließlich in Endothelzellen gespeichert und von dort sezerniert. Bei einer Schädigung des Endothels wird er in die Blutbahn freigesetzt und gilt daher als ein weiterer Marker einer endothelialen Funktionsstörung. Erhöhte Werte des vWF im Blut sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert und korrelieren desweiteren mit einer erniedrigten flussvermittelten Vasodilatation (Blann 2006).

Endotheliale Dysfunktion und Mikroalbuminurie

Anhand von Untersuchungen zu verschiedenen Aspekten der Endothelfunktion konnte ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen einer Albuminurie und der Endotheldysfunktion hergestellt werden. Man stellte unter anderem fest, dass eine Störung der renalen Endothelbarriere, messbar als Albuminurie, mit einer herabgesetzten flussvermittelten Vasodilatation in Extremitäten-Arterien korreliert (Stehouwer et al. 2004). Desweiteren fand man eine Korrelation der Albuminausscheidung mit der Menge an zirkulierendem von-Willebrand-Faktor (Pedrinelli et al. 1994; Blann 2006). Messungen mit markiertem Albumin ergaben zusätzlich, dass bei einer erhöhten Durchlässigkeit des renalen Filters auch eine gesamt-systemisch erhöhte Endotheldurchlässigkeit (endotheliale Leckage) für Albumin besteht (Jensen 1995; Nannipieri et al. 1995).

Es ist aufgrund dieser Erkenntnisse weithin anerkannt, dass die endotheliale Barrierestörung bei Mikroalbuminurie nicht in den Nierengefäßen isoliert existiert, sondern Teil einer umfassenden systemischen Endothelschädigung und Schrankenstörung ist (Stehouwer et al. 1992; Naidoo 2002). Die Mikroalbuminurie wird daher allgemein als Indikator der Endotheldysfunktion gewertet und bildet gemäß der „*response to injury*“ Hypothese einen Surrogatmarker für eine atherogene Konstellation im Bereich von Gefäßwand und -lumen.

2 Zielsetzung der Arbeit

Mit den in der kardiologischen und angiologischen Diagnostik üblicherweise angewendeten bildgebenden und pathophysiologischen Verfahren wie Herzkatheteruntersuchung, Ultraschall und (Belastungs-) EKG lassen sich frühe atherosklerotische Läsionen nicht nachweisen (Reddy et al. 1994). Gerade im Anfangsstadium atherosklerotischer Läsionen ist die Entwicklung der kardiovaskulären Erkrankungen durch Modifikation der Risikofaktoren jedoch noch deutlich beeinflussbar (Ross 1993; Liao 1998). Ebenso wenig lässt sich mit diesen Verfahren das Progressionsrisiko bei bereits Erkrankten verlässlich einschätzen. Die übliche Methode in der Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist daher die Erstellung von Risikoprofilen anhand der etablierten Risikofaktoren (Baer & Rosenkranz 2008).

Die Mikroalbuminurie gilt als Marker der Endotheldysfunktion und indiziert somit eine kardiovaskuläre Risikosituation bereits in den frühen Phasen der Atherosklerose. Sie ist ein starker unabhängiger Prädiktor eines erhöhten kardiovaskulären Risikos. Eine Reduktion der Mikroalbuminurie ist gleichzeitig auch mit einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos verbunden (Borch-Johnsen et al. 1999; Ibsen et al. 2005). Die Bestimmung der Albuminurie ist damit eine wertvolle und etablierte Ergänzung zu der Erstellung des üblichen Risikoprofils in der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen.

Darüber hinaus brachte Liao zur Diskussion, dass aktiviertes, dysfunktionales Endothel die Atherosklerose auch in fortgeschrittenen Stadien kardiovaskulärer Erkrankungen vorantreibt und das Risiko einer Plaque-Ruptur erhöht (1998). Eine Risikoabschätzung und eine Überwachung der Effektivität einer risikoreduzierenden Therapie wären anhand der Messung der Mikroalbuminurie nach dieser Überlegung auch im Rahmen der Tertiärprävention möglich. In vielen Arbeiten der letzten Jahre ist jedoch vor allem beleuchtet worden, welche Bedeutung die endotheliale Dysfunktion für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen hat. Bisher gibt es daher zahlreiche Studien, die die Mikroalbuminurie als Frühmarker untersuchten und eine Assoziation mit einem erhöhten Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse bei Individuen ohne vorhergehende manifeste Atherosklerose belegen konnten (Donnelly et al. 2003; Arnlöv et al. 2005; Ibsen et al. 2005; Bramlage, Thoenes, et al. 2007). Bisher mangelt es jedoch an Daten, die die prognostische Bedeutung der Mikroalbuminurie für das Progressionsrisiko bei bereits Erkrankten belegen. Desweiteren besteht bisher Uneinigkeit darüber, ob bereits Werte unterhalb der üblichen Untergrenze der Albuminurie von 30 mg/g eine relevante kardiovaskuläre Risikoerhöhung anzeigen und eine Anpassung der üblichen Referenzwerte vonnöten ist.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, die Bedeutung der Mikroalbuminurie für die Vorhersage der zukünftigen Morbidität und Mortalität kardiovaskulär vorerkrankter Patienten zu erfassen.

Die zugrundeliegende Hypothese lautet, dass sich die Progressions-Wahrscheinlichkeit einer bereits manifesten KHK anhand der Albumin-Exkretion voraussagen lässt. Die Ergebnisse sind vor allem für die Tertiärprävention der KHK von Bedeutung. Daneben soll beleuchtet werden, inwiefern auch Werte unterhalb der konventionellen Untergrenze der Mikroalbuminurie von 30 mg/g einen prädiktiven Wert für die Prognose der KHK in diesem Patientenkollektiv aufweisen.

3 Methodik

3.1 Studienprotokoll

Das Studienprotokoll wurde nach Votum durch die Ethikkommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg durchgeführt. Kriterien für den Studieneinschluss waren das Vorliegen einer vorbekannten oder neu diagnostizierten KHK, die Einwilligungsfähigkeit sowie die schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme. Die Probanden erhielten zum Studieneinschluss eine ausführliche Aufklärung über den Hintergrund der Untersuchung sowie über die Risiken bei der Blutentnahme. Mit ihrer Unterschrift bestätigten sie ihr Einverständnis. Sie wurden darüber aufgeklärt, dass sie ihr Einverständnis zu jeder Zeit widerrufen und die Teilnahme beenden konnten. Die international geltenden Richtlinien für die Durchführung von Studien wurden eingehalten.

3.2 Baseline-Parameter

3.2.1 Anamnestische Angaben und Informationen aus der medizinischen Dokumentation

Jedem Probanden wurde zum Studieneinschluss eine standardisierte Liste mit Fragen gestellt. Personenbezogene Daten wie Name, Anschrift und Telefonnummer, das Alter, Geschlecht, die Körpergröße und das Körpergewicht wurden erfragt. Der Raucherstatus wurde erhoben. Als Raucher galten Probanden mit aktivem Nikotinkonsum sowie diejenigen Probanden, die ihren Nikotinkonsum bis maximal einen Monat vor Studieneinschluss beendet hatten. Desweiteren wurden die Probanden zu dem Vorliegen eines Diabetes, einer Hypertonie und einer Dyslipoproteinämie sowie Herz-Kreislaufkrankungen in der Familie befragt. Von einer arteriellen Hypertonie wurde ausgegangen, wenn eine Hypertonie bereits vor dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses diagnostiziert war bzw. ein arterieller Blutdruck von 140/90 mmHg oder darüber bei stationärer Aufnahme bestand. Als positive Familienanamnese hinsichtlich der KHK wurde ein Myokardinfarkt, ein plötzlicher Herztod, eine koronare Intervention mittels Herzkatheter (PTCA) oder eine koronar-arterielle Bypassoperation bei Verwandten ersten Grades vor dem 65. Lebensjahr gewertet. Zur kardiovaskulären Vorgeschichte wurde die Anzahl früherer Herzinfarkte, frühere PTCA und Bypass-Operationen, Schlaganfall bzw. TIA, pAVK, vorbestehende Niereninsuffizienz sowie Vorhofflimmern erfragt. Das Vorliegen einer pAVK wurde bei entsprechender Angabe in der Anamnese bzw. bei Vorliegen eines erniedrigten ABPI von unter 0,9 angenommen. Es wurde dokumentiert, ob bei stationärer

Aufnahme ein akutes Koronarsyndrom bestand. Aus der medizinischen Dokumentation wurden der arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz bei stationärer Aufnahme entnommen. Die Entlassungs-Medikation wurde anhand des ärztlichen Entlassungsbriefes im Nachhinein festgehalten.

3.2.2 Maße des Körperfettes

Den *Body Mass Index* (BMI) errechneten wir als Quotient aus dem Körpergewicht in Kilogramm und der Körpergröße in Metern zum Quadrat. Ein BMI zwischen 18,5 und 25 kg/m² gilt als normal, ab einem BMI ≥ 30 kg/m² liegt per Definition eine Adipositas vor.

Der Taillen- und Hüftumfang wurde ausgemessen und in Form der *Waist-Hip-Ratio* (Quotient aus Taillen- und Hüftumfang) als Maß des abdominellen Fettanteils dokumentiert. Von einem erhöhtem abdominellen Fettanteil geht man bei einer *Waist-Hip-Ratio* bei Männern von mehr als 0,99 und bei Frauen von mehr als 0,9 aus (Price et al. 2006).

3.2.3 Knöchel-Arm-Index (ABPI)

Die Berechnung des Knöchel-Arm-Index erfolgte nach dopplersonografischer Bestimmung des systolischen Blutdrucks an beiden Beinen. Für die Messung wurde ein Sphygmometer um den Unterschenkel angelegt und so weit aufgepumpt, bis der Manschettendruck den systolischen Blutdruck überschritt und somit die arterielle Zufuhr zum Fuß unterband. Während des Ablassens des Manschettendruckes wurde das Wiederauftreten des Blutflusses und damit die Höhe des systolischen Druckes im Knöchelbereich in der Arteria tibialis posterior und in einer zweiten Messung am Fußrücken in der Arteria dorsalis pedis mit dem Dopplergerät nachgewiesen. Der jeweils niedrigere dieser beiden systolischen Drücke eines Beines wurde durch den Blutdruck der Arteria brachialis dividiert. So ergab sich für beide Beine ein separater Wert für den Knöchel-Arm-Index (*ankle-brachial pressure index*, ABPI). Index-Werte zwischen 0,9 bis 1,3 waren Ausdruck normaler Durchblutungsverhältnisse, Werte unter 0,9 waren Hinweis auf eine pAVK. Werte über 1,3 zeigten Hinweise auf eine Gefäßwand-Veränderung im Sinne einer Mediasklerose (Diehm et al. 2005; Lawall et al. 2009).

3.2.4 Echokardiografie

Die im Verlauf des stationären Aufenthalts erhobene linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde der medizinischen Dokumentation entnommen. Die LVEF wurde mittels eines standardisierten Verfahrens im Rahmen der Echokardiografie ermittelt. Im Universitätsklinikum Halle erfolgt die transthorakale Echokardiografie in Linksseitenlage mit um 30° erhöhtem Oberkörper. Ein EKG wird simultan abgeleitet. Zur Messung verschiedener Parameter der

Herzfunktion und Darstellung aller kardialen Abschnitte werden unterschiedliche Bildebenen gewählt.

Für die Darstellung der sogenannten parasternalen langen Achse wird der Schallkopf im 4. Interkostalraum (ICR) unmittelbar links parasternal senkrecht auf die Wirbelsäule zu mit einer diagonalen Ausrichtung von der rechten Achselhöhle zum linken Beckenkamm aufgesetzt. Dargestellt werden der rechte und linke Ventrikel, die Aortenwurzel und der linke Vorhof. In dieser Ansicht kann unter anderem eine Beurteilung des Ventrikeldiameters und der ventrikulären Wanddicke sowie des Septums und der Größe des linken Vorhofes erfolgen. Mittels *M-Mode* wird die Bewegung der Aortenklappen- und Mitralklappenöffnung bewertet (Böhmeke & Schmidt 2008; Wilkenshoff & Kruck 2008).

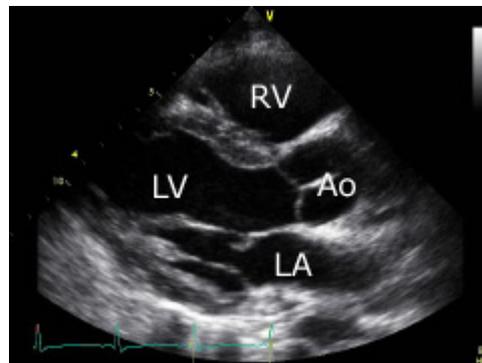


Abbildung 2: Parasternal lange Achse. RV = rechter Ventrikel. LV = linker Ventrikel. Ao = Aortenwurzel. LA = linker Vorhof (aus Mereles 2004)

Für die Darstellung der parasternal kurzen Achse wird der Schallkopf aus der parasternal langen Achse heraus um 90° im Uhrzeigersinn gedreht. Dargestellt werden je nach Neigung des Schallkopfes Apex, linker und rechter Ventrikel, linker und rechter Vorhof sowie die Klappenebene und der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt. In dieser Achse lassen sich der Ventrikeldurchmesser und die ventrikuläre Wanddicke sowie regionale ventrikuläre Kontraktionsstörungen beurteilen. Klappenstenosen und –insuffizienzen können unter anderem mittels Farbdoppler festgestellt werden (Mereles 2004; Böhmeke & Schmidt 2008).

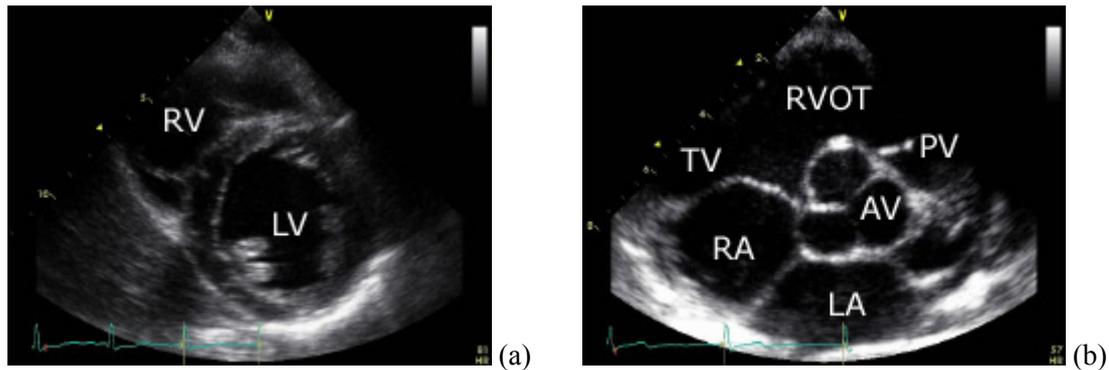


Abbildung 3: Parasternal kurze Achse, (a) Papillarmuskelebene, (b) Aortenklappenebene. RV = rechter Ventrikel. LV = linker Ventrikel. RA = rechter Vorhof. LA = linker Vorhof. AV = Aortenklappe. PV = Pulmonalklappe. TV = Trikuspidalklappe. RVOT = rechtsventrikulärer Ausflusstrakt (aus Mereles 2004).

Für die Darstellung im apikalen Fenster wird der Schallkopf im Bereich des Herzspitzenstoßes, etwa im 5. ICR medioklavikulär, aufgesetzt und von dort auf das rechte Schulterblatt gerichtet. Für den sogenannten Vierkammerblick mit Darstellung der Ventrikel und Vorhöfe verläuft die Schnittebene dabei zwischen linkem Schulterblatt und rechtem Beckenkamm. Nach geringfügigem Kippen der Schallebene nach ventral und leichter Drehung im Uhrzeigersinn um ca. 10° stellt sich der Fünfkammerblick mit dem Aortenbulbus als fünfte „Kammer“ dar. Hier ergibt sich ein guter Überblick über die kardialen Strukturen. Vom Vierkammerblick ausgehend lässt sich durch Drehen um 60° entgegen dem Uhrzeigersinn der Zweikammerblick mit Abbildung des linken Ventrikels und Vorhofes einstellen. Nach Drehung um weitere 60° gegen den Uhrzeigersinn erhält man den Dreikammerblick, der etwa der Schnittebene der parasternal langen Achse entspricht. Hier kann man den linken Ventrikel und Vorhof sowie die Aortenwurzel beurteilen und erhält einen guten Eindruck der Ventrikelspitze. In den apikalen Bildebenen lassen sich segmentale Wandbewegungsstörungen und Klappenveränderungen darstellen (Mereles 2004; Böhmeke & Schmidt 2008; Wilkenshoff & Kruck 2008).

Die Berechnung der linksventrikulären Auswurfleistung (LVEF) nach Simpson erfolgt aus dem apikalen Fenster anhand des Vierkammerblickes. Dazu werden die Konturen des linken Ventrikels in enddiastolischem und endsystolischem Zustand markiert (siehe Abbildung 4). Aus dem Unterschied der Flächen wird mit einem geräteeigenen Algorithmus die Ejektionsfraktion in Prozent errechnet (Böhmeke & Schmidt 2008; Wilkenshoff & Kruck 2008).

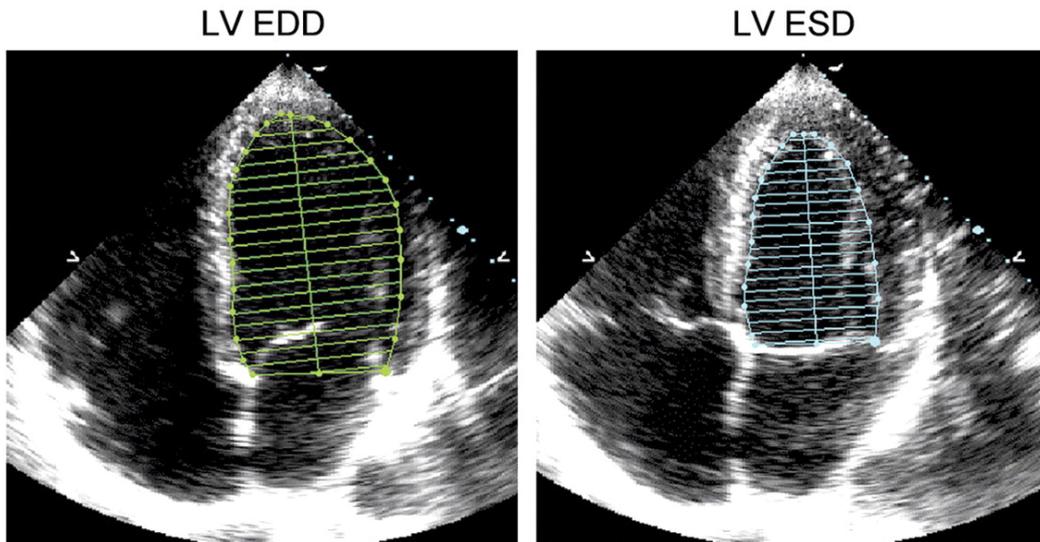


Abbildung 4: Bestimmung der enddiastolischen und endsystolischen Ventrikeldimension (LV EDD bzw. LV ESD) im apikalen Vierkammerblick für die Berechnung der LVEF nach der monoplanen Scheibchensummationsmethode (modifiziert nach Simpson) (aus Lang et al. 2006)

Die früher verwendete eindimensionale Methode nach Teichholz, bei der die LVEF aus dem mittels *M-Mode* ermittelten enddiastolischen und endsystolischen Ventrikel-Durchmesser errechnet wurde, ist im Vergleich ungenau und daher inzwischen obsolet (Buck et al. 2009). Analog den Empfehlungen der *American Society of Echocardiography* und der *European Association of Echocardiography* wurde die LVEF in dieser Arbeit als normal ($\geq 55\%$), leichtgradig (45 – 54 %), mittelgradig (30 – 44 %) oder hochgradig reduziert ($< 30\%$) interpretiert (Buck et al. 2009).

3.2.5 Blutprobe

Jedem Probanden wurde eine venöse Blutprobe entnommen. Im Zentrallabor des Universitätsklinikums Halle wurden das CRP, das BNP, die Nierenretentionsparameter, das Blutbild, die Gerinnungswerte sowie die Lipidwerte bestimmt. Die klinisch-chemischen Parameter wurden mittels eines Gerätes der Firma Beckman Coulter (DxC 800) erfasst, die Messung der hämatologischen Parameter erfolgte mittels eines Gerätes von Sysmex (XE 2100, Norderstedt). Für die Messung des Albumins im Urin wurde ein Gerät der Firma Siemens (BN II) verwendet. Das BNP wurde mittels eines Gerätes von Alere (DxI 800) gemessen. Alle Laborparameter wurden anhand der elektronischen Patientenakte in die Datenbank übertragen. Die für diese Arbeit wesentlichen Analyseverfahren sind im Folgenden dargestellt.

Hämoglobin:

Der Hämoglobingehalt im Blut zeigt die Kapazität für den Sauerstofftransport im Blut an. Die Bestimmung erfolgt anhand der SLS-Methode. Dazu wird die Probe mit einem Reagenz versetzt, die Natriumlaurylsulfat (SLS) enthält. Das SLS löst die Lipoproteine in der Zellmembran der Erythrozyten und führt damit zur Freisetzung des Hämoglobins. Das SLS bewirkt desweiteren eine Konformitätsänderung des Hämoglobins und eine Oxidation des zweiwertigen Eisens, wodurch ein photometrisch messbarer Farbkomplex entsteht.

Leukozyten:

Leukozyten sind Bestandteil des körpereigenen Immunsystems und erfüllen spezifische Aufgaben in der Abwehr von körperfremden und z.T. körpereigenen Strukturen. Die Leukozytenzahl wird mittels der Durchflusszytometrie gemessen. Das saure Reagenz Stromatolyser-FB lysiert Erythrozyten und Thrombozyten und schrumpft alle Leukozyten bis auf die basophilen Granulozyten auf den Kern. Die durch die Messkammer im Flusszytometer fließenden Zellen werden mit einem Laser angestrahlt. Das entstehende Vorwärtsstreulicht ist Ausdruck der Zellgröße und dient damit der Unterscheidung zwischen Basophilen und übrigen Leukozyten und ihrer Quantifizierung. Das Seitenstreulicht ist durch Unterschiede in der inneren Zellstruktur und Komplexität beeinflusst. Anhand der Unterschiede in Vorwärts- und Seitwärtsstreulicht können die verschiedenen Zellpopulationen differenziert werden.

Thrombozyten:

Die Thrombozyten sind für die Blutgerinnung und Wundheilung essentiell. Sie sind außerdem in die Entstehung koronarer Thromben involviert. Für die Bestimmung der Thrombozytenzahl wird die Blutprobe stark verdünnt in eine Messkammer gegeben und von dort unter hydrodynamischer Fokussierung durch eine Kapillaröffnung gesaugt. Wenn Zellen die Öffnung durchtreten, kommt es zu einer messbaren Impedanz-Änderung, die sich proportional zur Größe der durchtretenden Zelle verhält. Anhand der Anzahl der spezifischen Änderungen der Impedanz in einer bestimmten Zeit wird die Thrombozytenzahl ermittelt.

C-reaktives Protein (CRP):

Das CRP ist Ausdruck einer Stressreaktion im Körper durch Infektion, Inflammation, Trauma oder chirurgischem Eingriff. Es wird in einem immun-turbidimetrischen Verfahren gemessen. Die Serumprobe wird dafür mit einem Reagenz aus mit Anti-CRP-Antikörper beschichteten Partikeln versetzt. Der Antikörper bindet an das CRP in der Blutprobe, was zur Bildung von unlöslichen Aggregaten führt. Dadurch entsteht eine Trübung der Probe. Diese bewirkt eine Extinktionsänderung bei 600 nm, mithilfe derer die CRP-Konzentration bestimmt werden kann.

International Normalized Ratio (INR)

Die INR ist Maß der Funktion des exogenen Gerinnungssystems. Sie wird mithilfe der photometrischen Koagulometrie ermittelt. Am Boden einer Küvette mit einer Plasma-Probe befindet sich eine rotierende Metall-Kugel, die die Probe durchmischt. Nach Zugabe eines gerinnungsinduzierenden Reagenz entstehenden Fibrinfäden. Diese führen zu einer Trübung der Probe, die photometrisch als Extinktionsänderung erfasst wird. Die Zeit bis zum Auftreten der Extinktionsänderung wird Thromboplastinzeit (TPZ) genannt und in Sekunden gemessen. Die INR errechnet sich als Quotient aus der TPZ im Patientenplasma und der TPZ in einem Normal-Plasmapool hoch dem *International Sensitivity Index* (spezifischer Wert für jede Thromboplastin-Charge).

Brain natriuretisches Peptid (BNP):

Das BNP wird bei vermehrter Dehnung der linken Herzkammer und Volumenbelastung des Herzens aus ventrikulären Herzmuskelzellen freigesetzt und ist damit Indikator einer Herzinsuffizienz. Das BNP wirkt natriuretisch, diuretisch und vasodilatatorisch, welches physiologisch das Ausmaß der kardialen Belastung mindert. Zur Messung des BNP-Wertes wird ein immuno-enzymatischer Sandwich-Test angewendet. In diesem Verfahren wird eine Serumprobe mit freien monoklonalen Anti-Human-BNP-Antikörpern der Maus sowie mit monoklonalen Anti-Human-BNP-Antikörpern, die an paramagnetische Partikel gebunden sind, versetzt. Das BNP bindet sich an die paramagnetisch gebundenen Antikörper. Die freien Antikörper verbinden sich mit dem entstandenen Komplex aus BNP und gebundenem Antikörper. Ein chemilumineszierendes Substrat wird zugesetzt und reagiert mit der Verbindung. Die erzeugte Lichtenergie ist proportional zur BNP-Konzentration.

Kreatinin in Serum und Urin:

Kreatinin entsteht aus dem Muskelbestandteil Kreatin und ist ein Abbauprodukt des Muskelstoffwechsels. Es wird allein über die Niere ausgeschieden und unterliegt dort keiner tubulären Rückresorption, sodass jegliches filtrierte Kreatinin auch im Urin ausgeschieden wird. Mit sinkender Nierenfunktion sinkt die Fähigkeit zur Kreatinin-Ausscheidung und die Kreatininkonzentration im Serum steigt an. Die Bestimmung des Serum-Kreatinins wird daher zur Abschätzung der Nierenfunktion verwendet. Die Bestimmung der Kreatinin-Konzentration im Urin erfolgt als Berechnungsbasis für die Albumin-Kreatinin-Ratio. Die Bestimmung der Kreatininkonzentration in einer Serum- oder Urinprobe erfolgte für diese Arbeit anhand der kinetischen Jaffé-Reaktion. In einem alkalischen Milieu bildet Kreatinin zusammen mit Pikrinsäure einen rot-gelben Komplex. Mit einem Photometer wird die Extinktionsänderung bei 520nm zwischen 19 und 25 Sekunden nach Probenzugabe gemessen. Die Extinktions-Geschwindigkeit ist Ausdruck der Kreatinin-Konzentration der Probe.

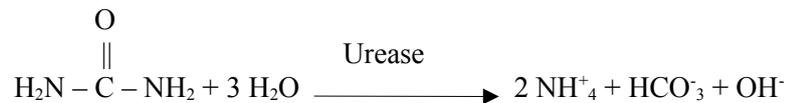
Glomeruläre Filtrationsrate (GFR):

Die GFR ist direkter Ausdruck der renalen Ausscheidungsfunktion. Anhand der Kreatininkonzentration im Serum kann man die GFR mithilfe verschiedener Formeln errechnen. In dieser Arbeit wurde die GFR nach der Cockcroft-Gault-Formel errechnet:

$$\text{GFR (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Alter [a]}) \times \text{KG [kg]}}{0,82 \times \text{S-Krea } [\mu\text{mol/l}]} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

Harnstoff:

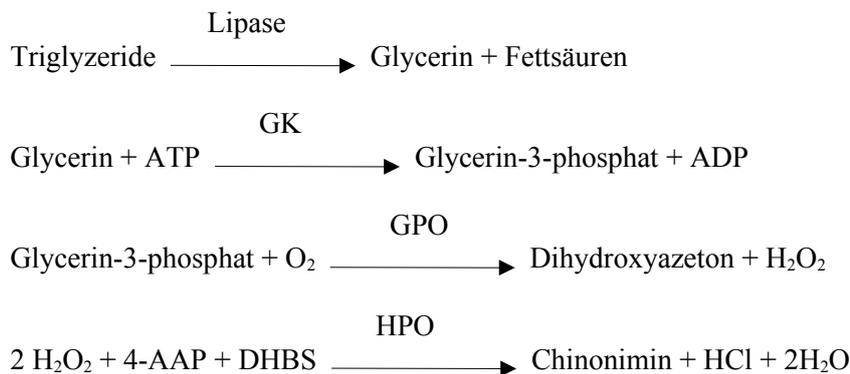
Die Bestimmung des Harnstoffs im Serum wird in der Diagnostik und Behandlung von Nieren- und Stoffwechselerkrankungen verwendet. Bei Einschränkung der Nierenfunktion, aber auch bei kataboler Stoffwechsellage kommt es zu einem Anstieg der Harnstoff-Konzentration im Blut. Die Messung der Harnstoffkonzentration erfolgt mittels der kinetischen enzymatischen Leitfähigkeitsmethode. 10 µl der Probe werden mit Urease versetzt. Es erfolgt die Umwandlung des nicht-ionischen Harnstoffs in den ionischen Bestandteil Ammoniumeisen sowie Bikarbonat. Die zeitlich bestimmte Leitfähigkeit der Lösung ist direkt proportional zur Harnstoff-Konzentration in der Probe.

**Albumin im Urin und Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR)**

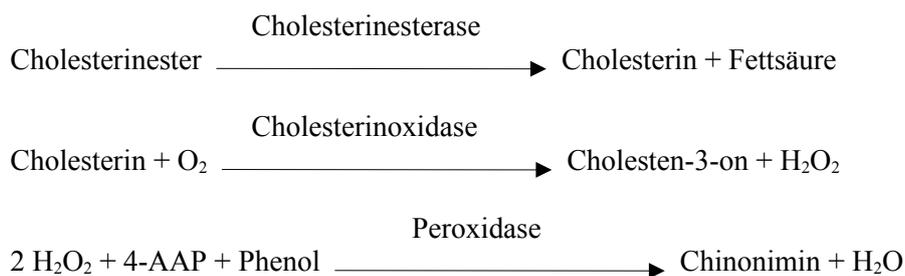
Das Albumin macht normalerweise mehr als die Hälfte des gesamten Proteingehaltes im Plasma aus. Es wird in der Leber gebildet und fungiert als Transport- und Bindungsprotein für verschiedene Substanzen im Blutkreislauf. Desweiteren ist es maßgeblich an der Erhaltung des kolloidosmotischen Druckes in den Gefäßen beteiligt. Leberfunktionsstörungen und Proteinverluste führen zu einem erniedrigten Albumingehalt im Blut. Der Albumingehalt im Urin ist von der Funktion der renalen Filterbarriere abhängig. Ein Defekt im Filtersystem der Niere führt zu einer erhöhten Albuminausscheidung im Urin. Mithilfe der gleichzeitig bestimmten Kreatinin-Konzentration im Urin lässt sich die Albumin-Kreatinin-Ratio errechnen. In einer Spontanurin-Probe wurde mittels Immunnephelometrie der Albumingehalt im Urin bestimmt. Dazu wurde die Probe mit spezifischen Antikörpern versetzt, die an Albumin binden. Die Komplexe aus Albumin und Antikörper streuen eingestrahktes Licht. Die gemessene Intensität des Streulichtes ist proportional zur Konzentration des Albumins. Die ACR wurde im Anschluss als Quotient aus Albumin- und Kreatininkonzentration in einer Spontanurin-Probe errechnet.

Triglyzeride:

Ein erhöhter Triglyzerid-Spiegel weist auf eine Fettstoffwechsel-Störung hin und hat einen atherogenen Effekt. Die Bestimmung des Triglyzerid-Spiegels hat Bedeutung in der Risikostratifizierung bei kardiovaskulären Erkrankungen. Für die Bestimmung im Serum oder Plasma werden die Triglyzeride durch Hinzugabe von Lipase in Glycerin und Fettsäuren gespalten. Aus Glycerin entsteht unter Einwirkung von Glycerinkinase (GK), Glycerophosphat-Oxidase (GPO) und Meerrettich-Peroxidase (HPO) und Zugabe von 4-Aminoantipyrin (4-AAP) und 3,5-Dichlor-2-hydroxybenzolsulfonsäure (DHBS) der rote Farbstoff Chinonimin, der zu einer photometrisch messbaren Extinktionsänderung bei 520 nm führt.

**Cholesterin:**

Der Cholesterin-Spiegel im Blut hat Einfluss auf die Entwicklung und Progression atherosklerotischer Erkrankungen. Anhand der Messung des Cholesterins lässt sich die adäquate Behandlung einer Hypercholesterinämie überwachen. Für die Bestimmung des Gesamt-Cholesterins wird eine photometrische Endpunktmessung angewendet. Dafür wird dem Patientenserum ein Reagenz zugesetzt, das Cholesterinesterase, Cholesterinoxidase, Peroxidase, Phenol und 4-Aminoantipyrin (4-AAP) enthält. Die im Serum vorliegenden Cholesterinester werden durch die Cholesterinesterase zu Fettsäuren und Cholesterin hydrolysiert. Durch die enzymatische Wirkung von Cholesterinoxidase entstehen aus dem Cholesterin Cholesten-3-on und Wasserstoffperoxid. Die Peroxidase katalysiert anschließend eine Umwandlung von Wasserstoffperoxid, Phenol und 4-Aminoantipyrin zu Wasser und dem Farbstoff Chinonimin, der im Photometer bei 520 nm quantifiziert wird.



High-density lipoprotein (HDL) -Cholesterin:

Ein hoher HDL-Cholesterin-Spiegel ist mit einem geringeren kardiovaskulären Risiko assoziiert. Die Bestimmung des HDL-Cholesterins erfolgt durch homogenen enzymatischen Test. Mithilfe eines Detergens und eines Polyanions werden LDL- und VLDL-Cholesterin und Chylomikronen gebunden und so aus der Reaktion eliminiert. Das Detergens löst spezifisch HDL-Lipoproteinpartikel und setzt dadurch HDL-Cholesterin frei. Analog dem Laborverfahren für die Cholesterinmessung entsteht durch Reaktion mit Cholesterinesterase und Cholesterinoxidase Wasserstoffperoxid. Dieses reagiert mit N,N-bis-(4-sulphobutyl)-m-toluidin-dinatrium (DSBmT) und 4-AAP zu Wasser und einem Farbkomplex. Die Extinktionsänderung bei 560 nm ist direkt proportional zur HDL-Cholesterin-Konzentration.

Low-density lipoprotein (LDL) -Cholesterin:

Ein erhöhter LDL-Cholesterin-Spiegel ist mit einem höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert. Die Bestimmung erfolgt mittels eines homogenen Tests. Mit der Zugabe eines ersten Detergens werden spezifisch nicht-LDL-Lipoproteine (Chylomikrone, VLDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin) gelöst und anschließend mithilfe der Cholesterinesterase und -oxidase in ein ungefärbtes Produkt umgesetzt. Ein zweites Detergens löst die verbleibenden LDL-Partikel und führt nach enzymatischer Reaktion mit Cholesterinesterase, -oxidase und Peroxidase zusammen mit DSBmT und 4-AAP zur Bildung eines Farbstoffes. Die Quantifizierung erfolgt mittels photometrischer Messung der Extinktionsänderung bei 560 nm.

3.3 Follow-up

Das *Follow-up* wurde mindestens 52 Wochen nach Studieneinschluss durchgeführt. Die erste Kontaktaufnahme mit den Probanden erfolgte schriftlich auf dem Postweg. Mithilfe eines Fragebogens (siehe Abbildung 5) wurden die Probanden zu zwischenzeitlich erlittenem Herzinfarkt oder Schlaganfall sowie koronarer Intervention bzw. koronarer Bypass-Operation (CABG) befragt. Des Weiteren fanden sich Fragen zu zwischenzeitlichen Krankenhausaufenthalten und der aktuellen Medikation.

Bei Ausbleiben einer Rückantwort erfolgte eine zweite Kontaktaufnahme per Telefon. Dabei kam der gleiche Fragenkatalog zur Anwendung. Im Falle des Todes des Probanden wurde die Todesursache ermittelt. Bei Patienten, die innerhalb des *Follow-up* Zeitraumes erneut am Universitätsklinikum Halle behandelt wurden, erfolgte die Datenerfassung anhand der medizinischen Dokumentation.

In unklaren Fällen, in denen keine schriftliche oder telefonische Kontaktaufnahme möglich war, erfolgte eine Anfrage an das Einwohnermeldeamt hinsichtlich Umzug oder Todesfall und ggf. Todesursache.



Klinik für Innere Medizin III der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

Nr.: _____ Name: _____ Geburtsdatum: _____
 Studieneinschluss: _____

1. Trat nach Ihrem stationären Aufenthalt am _____ erstmals oder erneut ein Herzinfarkt auf? NEIN JA, am _____
2. Trat **nach Ihrer Entlassung** erstmals oder erneut ein Schlaganfall auf? NEIN JA, am _____
3. Wurde **nach der Entlassung** eine Bypass-Operation am Herzen bei Ihnen durchgeführt? NEIN JA, am _____
4. War **nach der Entlassung** erneut eine stationäre Behandlung notwendig? NEIN JA, von _____ bis _____
Wenn Ja:
 Waren Herzbeschwerden der Grund für die erneute stationäre Aufnahme? NEIN JA, am _____
 Wurde daraufhin ein Herzkatheter durchgeführt? NEIN JA, am _____
 Wurde eine Ballonaufdehnung durchgeführt, bzw. ein Stent eingebaut? NEIN JA, am _____
 War der Grund des Aufenthaltes eine Herzrhythmusstörung? NEIN JA, am _____
6. Wurde bei Ihnen eine Blutungskomplikation (z.B. Magenbluten) festgestellt? NEIN JA, am _____
7. Trat bei Ihnen eine Lungenembolie oder eine andere Embolie auf? NEIN JA, am _____
8. Bitte geben Sie genau an, wie viele Zigaretten Sie am Tag rauchen oder, falls zutreffend, bis wann Sie geraucht haben.
 NICHTRAUCHER RAUCHER EX-RAUCHER
 _____ Zigaretten pro Tag von _____ bis _____ (Jahr)
9. Welche Medikamente nehmen Sie zur Zeit ein? (evtl. Rückseite nutzen)

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Abbildung 5: Fragebogen zur Erfassung der Follow-up Daten

3.4 Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Folgende PC-Programme wurden im Rahmen dieser Arbeit angewandt:

Tabelle 6: verwendete Software

Programm	Anwendung
Microsoft Word 2007	Textverarbeitung
Zotero 3.0.7	Literaturverzeichnis, Zitieren
Microsoft Excel 2007	Datenverwaltung und -verarbeitung
IBM SPSS Statistics Standard 20	Statistik, Diagramme

Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD). Bei relevanter Schiefe der kontinuierlichen Variable erfolgte die Angabe als Median und *Interquartile Range* (IR 25/75). Nominale Variablen wurden als prozentuale Anteile der jeweiligen Gesamtpopulation aufgeführt.

Die Korrelation zwischen nominalen Variablen wurde mittels Chi-Quadrat-Test erfasst. Der Vergleich dreier oder mehr Stichproben einer normalverteilten Variablen erfolgte mittels *one-way* ANOVA, einer nicht-normalverteilten Variablen mittels Kruskal-Wallis-Test. In einer ROC-Analyse ermittelten wir die *area under the curve* (AUC) als Ausdruck der Prognosegüte für das Eintreten des kombinierten Endpunktes innerhalb eines Jahres. Die Auswertung der Überlebenszeit erfolgte mittels Kaplan-Meier-Analyse und *Log-Rank*-Test für Untergruppen der Albuminurie sowie in einer multivariaten Analyse durch Berechnung eines Cox-Regressionsmodelles.

Das Signifikanzniveau wurde in allen Tests mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Datenverarbeitung und die statistische Auswertung erfolgten mit IBM SPSS® Statistics 20.

4 Ergebnisse

4.1 Studienkollektiv

Zwischen Mai 2007 und Juni 2010 wurden 680 Probanden mit vorbekannter oder neu diagnostizierter koronarer Herzerkrankung in die Studie eingeschlossen. Sie befanden sich zum Einschlusszeitpunkt in stationärer Behandlung in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III oder der Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie des Universitäts-Klinikums Halle. Die Studienpopulation bestand aus 195 Frauen (28,7%) und 485 Männern (71,3%) im Alter zwischen 32 und 88 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 70,5 Jahre (weiblich) bzw. 67,0 Jahre (männlich) (siehe Tabelle 7).

4.2 Charakteristika der Studienpopulation

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Da für diese Studie Probanden mit manifester koronarer Herzerkrankung ausgewählt wurden, fand sich erwartungsgemäß eine hohe Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren. In dieser Hochrisiko-Population war eine arterielle Hypertonie bei 90% der Probanden vorhanden, des Weiteren gaben 70% der Probanden an, unter einer Dyslipoproteinämie zu leiden. Etwa 43% der Probanden hatten einen bekannten Diabetes mellitus und 42% der Probanden konnten von kardiovaskulären Erkrankungen in der nahen Verwandtschaft berichten. 17% der Probanden waren zum Studieneinschluss aktive Raucher (siehe Tabelle 7).

Bei 666 Probanden waren Daten zu Körpergröße und Gewicht vorhanden, sodass der *Body Mass Index* (BMI) errechnet werden konnte. 0,5% der Probanden besaßen einen BMI von unter 18,5 kg/m² und waren damit als untergewichtig anzusehen. Bei 22,2% lag der BMI im Normalbereich (BMI bis 25 kg/m²). 45,3% waren übergewichtig (BMI zwischen 25,1 und 29,9 kg/m²) und 32,0% der Probanden waren als adipös einzustufen (BMI ab 30 kg/m²). Bei 646 Probanden lagen Taillen- und Hüftumfang zur Bestimmung der *Waist-Hip-Ratio* vor. Ein erhöhter abdomineller Fettanteil war bei 51,9% der Frauen (*Waist-Hip-Ratio* über 0,9) und bei 51,2% der Männer (*Waist-Hip-Ratio* über 0,99) festzustellen (siehe Tabelle 7).

Der Blutdruck (BD) zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme wurde der medizinischen Dokumentation entnommen.

Tabelle 7: Kardiovaskuläre Risikofaktoren nach Subgruppen der Albuminurie

	Gesamt (N=680)	NAU (N=511)	MiAU (N=135)	MaAU (N=34)	p-Wert
Alter (Jahre)	68,0 ± 10,0	67,1 ± 10,2	70,8 ± 8,5	71,1 ± 8,9	< 0,001
männliches Geschlecht, %	71,3%	72,2%	67,4%	73,5%	0,525
Anamnese, %					
Aktives Rauchen	16,9%	18,0%	12,6%	17,6%	0,326
Diabetes mellitus	42,6%	36,2%	59,3%	73,5%	< 0,001
Arterielle Hypertonie	90,1%	89,2%	92,6%	94,1%	0,370
Dyslipoproteinämie	69,9%	72,4%	63,0%	58,8%	0,037
Positive FA	42,1%	43,1%	37,8%	44,1%	0,527
BMI (kg/m ²)	28,4 ± 4,7	28,4 ± 4,5	28,4 ± 5,1	29,6 ± 6,3	0,312
Waist-Hip-Ratio	0,97 ± 0,08	0,97 ± 0,08	0,98 ± 0,08	0,98 ± 0,05	0,163
Systol. BD (mmHg)	131,6 ± 24,3	131,1 ± 23,0	133,1 ± 29,3	132,5 ± 22,5	0,801
Diastol. BD (mmHg)	75,0 ± 13,2	75,3 ± 12,7	74,7 ± 14,7	71,2 ± 14,1	0,514

Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) angegeben, kategoriale Variablen in %. NAU = Normoalbuminurie (ACR < 30 mg/g), MiAU = Mikroalbuminurie (ACR = 30-299 mg/g), MaAU = Makroalbuminurie (ACR ≥ 300 mg/g). FA = Familienanamnese, BMI = Body Mass Index, BD = Blutdruck. Der systolische BD lag bei 395 Probanden vor, der diastolische BD bei 327 Probanden.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit Normo-, Mikro- und Makroalbuminurie (entspricht KDIGO-Kategorie A1, A2 und A3) bestand in Bezug auf das Lebensalter ($p < 0,001$). Die Subpopulationen mit Mikro- und Makroalbuminurie waren häufiger von einem Diabetes mellitus betroffen ($p < 0,001$). Die Häufigkeit einer Dyslipoproteinämie stand dagegen in einem inversen Zusammenhang mit der Albuminurie ($p = 0,037$). In Bezug auf die Häufigkeit einer arteriellen Hypertonie sowie auf den BMI und die *Waist-Hip-Ratio* bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Kardiovaskuläre Anamnese und Erkrankungsprofil

Mehr als die Hälfte der Probanden gab an, in der Vergangenheit einen Herzinfarkt erlitten zu haben. Zwei Drittel der Probanden hatten bereits eine perkutane koronare Intervention erhalten, ein Drittel besaß einen koronar-arteriellen Bypass (CABG). Ein früherer Schlaganfall lag in 15% der Fälle vor, eine pAVK (anamnestisch oder als ABPI < 0,9 gemessen) in 27% der Fälle. 23% der Probanden berichteten von einem aktuell oder in der Vergangenheit diagnostizierten Vorhofflimmern bzw. -flattern. 56% der Probanden boten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme ein akutes Koronarsyndrom. Anhand des Herzkatheter-Befundes oder Dokumentation in der Krankenakte wurde die Anzahl der betroffenen Koronararterien mit einer Stenose von mindestens 50% festgehalten. In etwa der Hälfte aller Fälle waren alle drei Koronararterien betroffen. Bei der Berechnung des Knöchel-Arm-Indexes (ABPI) wurden 37

Probanden mit einem ABPI über 1,3 aufgrund des Verdachtes einer Mediasklerose aus der Auswertung ausgeschlossen. Anhand des ABPI konnte bei 20,7% (N = 108) der hierzu einbezogenen 521 Probanden an mindestens einer unteren Extremität eine pathologisch verminderte Durchblutung (ABPI unter 0,9) nachgewiesen werden. Die Auswertung der bei 527 Probanden vorliegenden Echokardiographie-Befunde ergab eine erniedrigte linksventrikuläre Auswurfleistung (LVEF < 55%) in 68,7% der Fälle. Alle eingeschlossenen Probanden befanden sich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in stationärer Behandlung. Im Mittel betrug die Dauer des stationären Aufenthaltes, während dem der Studieneinschluss erfolgte, 9,2 Tage (Median 7 Tage). Die Behandlungsdauer variierte zwischen minimal 2 und maximal 104 Tagen.

Tabelle 8: Kardiovaskuläres Erkrankungsprofil nach Subgruppen der Albuminurie

		Gesamt (N=680)	NAU (N=511)	MiAU (N=135)	MaAU (N=34)	p-Wert
Anamnese, %						
	Myokardinfarkt	58,4%	55,6%	66,7%	67,6%	0,036
	PTCA	66,2%	67,3%	62,1%	65,6%	0,538
	CABG	33,2%	32,5%	40,0%	17,6%	0,036
	Vorhofflimmern/-flatt.	22,9%	19,8%	34,1%	26,5%	0,002
	Zerebraler Insult	15,1%	14,1%	20,7%	8,8%	0,091
	pAVK	26,7%	22,0%	38,8%	50,0%	< 0,001
ACS bei Aufnahme		56,0%	58,7%	48,9%	42,4%	0,034
Anzahl der betroffenen Koronarien, %	1	23,9%	27,4%	12,0%	18,8%	0,008
	2	25,0%	24,3%	27,2%	28,1%	
	3	51,0%	48,3%	60,8%	53,1%	
ABPI *		<i>1,00 (0,92/1,08)</i>	<i>1,00 (0,93/1,09)</i>	<i>1,00 (0,85/1,08)</i>	<i>1,03 (0,75/1,13)</i>	0,195
LVEF, % *		48 ± 13%	49 ± 12%	44 ± 15%	43 ± 13%	< 0,001
Behandlungsdauer (Tage)		<i>7 (5/11)</i>	<i>6 (5/9)</i>	<i>9 (5/13)</i>	<i>11 (8/17)</i>	< 0,001

Kontinuierliche normalverteilte Variablen sind als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) angegeben. Nicht-normalverteilte Variablen sind als Median (IR 25/75) angegeben und kursiv hervorgehoben. Kategoriale Variablen sind in % aufgeführt. NAU = Normoalbuminurie (ACR < 30 mg/g), MiAU = Mikroalbuminurie (ACR = 30-299 mg/g), MaAU = Makroalbuminurie (ACR ≥ 300 mg/g). PTCA = perkutane transluminale Koronar-Angioplastie, CABG = koronar-arterieller Bypass, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, ACS = Akutes Koronarsyndrom, ABPI = Knöchel-Arm-Index, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion. * Der ABPI lag nach Ausschluss der Probanden mit Verdacht auf Mediasklerose (ABPI ≥ 1,3) bei 519 Probanden vor. Die LVEF war bei 527 Probanden dokumentiert.

Bezüglich des kardiovaskulären Erkrankungsprofils unterschieden sich die drei Gruppen signifikant in der Häufigkeit der Voranamnese eines Myokardinfarktes und einer CABG-Operation (beide p = 0,036) sowie einer pAVK (p < 0,001) und eines Vorhofflimmerns oder -flatterns (p = 0,002). Mit steigender Albuminausscheidung sank die Häufigkeit eines akuten Koronarsyndroms bei stationärer Aufnahme (p = 0,034). Desweiteren bestand ein signifikanter

Unterschied in der Anzahl der betroffenen Koronargefäße zwischen den Gruppen der Albuminurie ($p = 0,008$), am deutlichsten war der Unterschied dabei in der steigenden Anzahl der betroffenen Koronargefäße zwischen Probanden mit Normo- und Mikroalbuminurie. Die linksventrikuläre Auswurfleistung (LVEF) war im Vergleich der drei Subgruppen signifikant niedriger je stärker die Albuminurie ausgeprägt war ($p < 0,001$). Mit steigender Albuminurie stieg die Dauer der stationären Behandlung ($p < 0,001$) (Tabelle 8).

Laborparameter

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bestimmten wir folgende Laborparameter:

Tabelle 9: Laborparameter nach Subgruppen der Albuminurie

	Gesamt (N=680)	NAU (N=511)	MiAU (N=135)	MaAU (N=34)	p-Wert
Hämoglobin (mmol/l)	8,19 ± 1,16	8,33 ± 1,09	7,87 ± 1,27	7,33 ± 1,16	< 0,001
Leukozyten (Gpt/l)	7,48 (6,24/9,14)	7,31 (6,13/8,76)	7,84 (6,58/9,48)	9,32 (7,40/11,69)	< 0,001
Thrombozyten (Gpt/l)	217 (182/269)	217 (183/265)	215 (165/272)	236 (179/300)	0,459
CRP (mg/l)	7,2 (5,0/23,4)	5,9 (5,0/18,9)	12,4 (5,0/41,2)	16,3 (6,7/40,4)	< 0,001
INR	1,00 (0,94/1,12)	0,99 (0,94/1,09)	1,05 (0,96/1,57)	1,04 (0,96/1,23)	0,002
Kreatinin (µmol/l)	91 (77/116)	86 (75/105)	99 (83/140)	141 (111/217)	< 0,001
Harnstoff (mmol/l)	5,9 (4,6/8,5)	5,6 (4,3/7,5)	7,0 (5,0/10,4)	12,0 (6,7/14,2)	< 0,001
GFR (ml/min)	73,8 (53,6/96,9)	78,8 (61,0/101,0)	58,4 (40,3/86,8)	44,3 (31,6/61,6)	< 0,001
Triglyzeride (mmol/l) *	1,4 (1,1/2,0)	1,4 (1,1/2,0)	1,3 (0,9/2,1)	1,8 (1,3/2,3)	0,043
Gesamtcholesterin (mmol/l) *	4,5 ± 1,2	4,6 ± 1,2	4,3 ± 1,3	4,1 ± 1,2	0,019
LDL-C (mmol/l) *	2,8 ± 1,0	2,9 ± 1,0	2,5 ± 0,9	2,4 ± 1,0	0,002
HDL-C (mmol/l) *	1,0 (0,8/1,2)	1,0 (0,8/1,3)	0,9 (0,7/1,1)	0,8 (0,6/1,1)	< 0,001
BNP (pg/ml) *	177 (61/501)	112 (49/308)	503 (208/1020)	772 (322/1562)	< 0,001

Kontinuierliche normalverteilte Variablen sind als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) angegeben. Nicht-normalverteilte Variablen sind als Median (IR 25/75) angegeben und kursiv hervorgehoben. NAU = Normoalbuminurie (ACR < 30 mg/g), MiAU = Mikroalbuminurie (ACR = 30-299 mg/g), MaAU = Makroalbuminurie (ACR ≥ 300 mg/g). CRP = C-reaktives Protein, INR = International Normalized Ratio, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, LDL-C = Low-density Lipoprotein-Cholesterin, HDL-C = High-density Lipoprotein-Cholesterin, BNP = Brain natriuretisches Protein. * Ein Wert für Triglyzeride lag bei 545, für Gesamtcholesterin bei 563, für LDL-C und HDL-C bei jeweils 548 und für BNP bei 482 Probanden vor.

Die Gruppen mit Normo-, Mikro- und Makroalbuminurie unterschieden sich signifikant in Bezug auf die Werte für Hämoglobin, Leukozyten, CRP, INR, Kreatinin, Harnstoff, GFR, Triglyzeride, Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und BNP. Allein die Zahl der Thrombozyten zeigte keinen Unterschied zwischen den Subgruppen.

Entlassungs-Medikation

Über 95% der Probanden erhielten einen Betablocker und über 80% einen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statin). 77% wurden mit einem Angiotensin-converting-enzyme (ACE) - Hemmer behandelt, während etwa ein Viertel der Probanden einen Angiotensin-II-Rezeptor-1-Antagonisten (ARB) erhielt. Eine Therapie mit Diuretika bestand in 71% der Fälle. Bei der Therapie mit Thrombozytenaggregations-Hemmern lag die Kombination aus ASS und Clopidogrel mit 46% am häufigsten vor. 27% der Probanden erhielten einen Kalziumkanal-Blocker, 20,5% eine orale Antikoagulations-Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten.

Tabelle 10: Medikation nach Subgruppen der Albuminurie

		Gesamt (N=680)	NAU (N=511)	MiAU (N=135)	MaAU (N=34)	p-Wert
Betablocker		95,3%	95,3%	97,8%	84,4%	0,006
ACE-Hemmer		77,2%	77,2%	76,1%	81,2%	0,824
ARB		25,9%	23,5%	30,6%	43,8%	0,015
Diuretikum		71,2%	66,5%	83,6%	93,8%	< 0,001
Orale Antikoagulation		20,6%	18,2%	29,1%	21,9%	0,021
TAH	Kein TAH	15,4%	13,1%	22,4%	21,9%	0,180
	ASS	28,8%	30,0%	26,1%	21,9%	
	Clopidogrel	9,5%	9,4%	9,0%	12,5%	
	ASS + Clopid.	46,3%	47,5%	42,5%	43,8%	
Kalziumkanalblocker		26,8%	22,5%	35,1%	59,4%	< 0,001
Statin		83,1%	84,9%	79,3%	69,7%	0,033

Die kategorialen Variablen sind in % angegeben. NAU = Normoalbuminurie (ACR < 30 mg/g), MiAU = Mikroalbuminurie (ACR = 30-299 mg/g), MaAU = Makroalbuminurie (ACR ≥ 300 mg/g). ACE-Hemmer = Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer, ARB = Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist, TAH = Thrombozytenaggregations-Hemmer, ASS = Acetylsalicylsäure. Clopid. = Clopidogrel.

Zwischen den Subgruppen der Albuminurie bestanden signifikante Unterschiede in der Medikation. Mit steigender Albuminausscheidung stieg die Häufigkeit der Therapie mit Diuretika, Angiotensin-Rezeptor-Blocker sowie Kalziumkanalblocker, während die Häufigkeit der Statin-Therapie sank. Die Gruppen unterschieden sich des Weiteren in der Häufigkeit der Therapie mit Betablockern und oraler Antikoagulation. Kein Unterschied bestand in der Behandlung mit ACE-Hemmern und Thrombozytenaggregations-Hemmern.

4.3 Ergebnisse des Follow-up

4.3.1 Eventrate

Unter den 680 Studienteilnehmern konnten sieben Probanden nicht nachverfolgt werden, sodass 673 Probanden in die Endpunktanalyse einbezogen wurden. Als Endpunkte definierten wir das Eintreten eines kardiovaskulär bedingten Todes, eines akuten Myokardinfarktes, eines zerebralen Insults und eines Todes aus anderer Ursache. Insgesamt kam es innerhalb eines Jahres nach Studieneinschluss zu 81 Ereignissen bei 79 Probanden. 45 Probanden verstarben innerhalb des *Follow-up* Zeitraumes an einem kardiovaskulären Leiden, 15 Probanden erlitten einen akuten, nicht-tödlichen Myokardinfarkt, sechs Probanden erlitten einen zerebralen Insult und 15 Probanden verstarben aufgrund einer nicht-kardiovaskulären Ursache. Im Vergleich der Subgruppen der Albuminurie stellten sich signifikante Unterschiede in der Event-Häufigkeit dar (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Erreichte Endpunkte innerhalb eines Jahres nach Subgruppen der Albuminurie

	Gesamt (N=673)	NAU (N=505)	MiAU (N=134)	MaAU (N=34)	p-Wert
Kardiovaskulärer Tod	N=45 6,7%	N=20 4,0%	N=17 12,7%	N=8 23,5%	< 0,001
Myokardinfarkt	N=15 2,2%	N=6 1,2%	N=8 6,0%	N=1 2,9%	0,004
Zerebraler Insult	N=6 0,9%	N=5 1,0%	N=1 0,7%	N=0 0,0%	0,821
Tod anderer Ursache	N=15 2,2%	N=7 1,4%	N=5 3,7%	N=3 8,8%	0,007

Die erreichten Endpunkte sind in % der Gesamt- bzw. Subpopulationen angegeben. NAU = Normoalbuminurie (ACR < 30 mg/g), MiAU = Mikroalbuminurie (ACR = 30-299 mg/g), MaAU = Makroalbuminurie (ACR ≥ 300 mg/g).

Mit steigender Albuminexkretion stieg sowohl die Anzahl der kardial bedingten Todesfälle als auch der Todesfälle nicht-kardialer Ursache ($p < 0,001$ bzw. $0,007$). Auch in Bezug auf die Häufigkeit eines Myokardinfarktes bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen ($p = 0,004$). Die Gruppen unterschieden sich nicht in der Häufigkeit eines zerebralen Insults.

Für alle weiteren Endpunktanalysen wurde der Zeitpunkt des Auftretens des jeweils schwersten kardiovaskulären Ereignisses als Endpunkt verwendet. Bei Probanden mit mehreren Events im

Follow-up Zeitraum wurden also nur das Auftreten und der Zeitpunkt des schwerwiegendsten kardiovaskulären Events in die Auswertung einbezogen.

Primärer Endpunkt

Als primären Endpunkt wählten wir für die folgenden Endpunktanalysen die Kombination aus kardiovaskulär bedingtem Tod und akutem Myokardinfarkt. Innerhalb von 52 Wochen nach Studieneinschluss trat der kombinierte Endpunkt in 59 Fällen ein. In der Subpopulation mit Normoalbuminurie kam es zu 26 Events. In den Gruppen mit Mikro- und Makroalbuminurie trat der kombinierte Endpunkt in 25 bzw. 8 Fällen ein. Der Unterschied in den Gruppen besaß statistische Signifikanz ($p < 0,001$). Die Eventrate in den Untergruppen der Albuminurie ist in Abbildung 6 dargestellt.

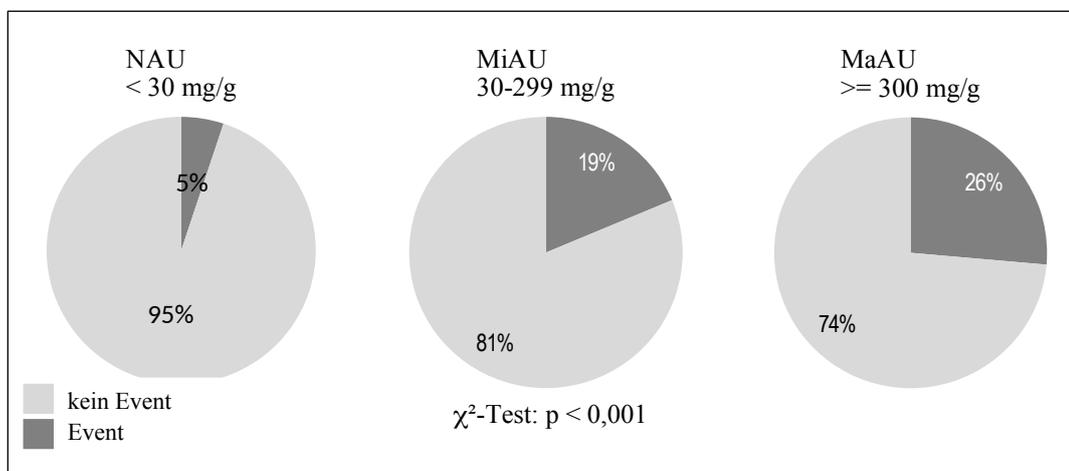


Abbildung 6: Eventrate in Bezug auf den kombinierten Endpunkt in den Subgruppen mit Normoalbuminurie (NAU), Mikroalbuminurie (MiAU) und Makroalbuminurie (MaAU)

4.3.2 ROC-Analyse

Zur Analyse der prognostischen Wertigkeit der Mikroalbuminurie in Bezug auf das Auftreten des kombinierten Endpunktes wurde eine *Receiver Operating Characteristic*-Analyse (ROC) durchgeführt. Die Analyse dient der Berechnung der Trennschärfe eines diagnostischen Tests. Dabei werden für alle möglichen Testergebnisse (in diesem Falle die ACR-Werte) die richtig-positiv-Rate (Sensitivität) und die falsch-positiv-Rate ($1 - \text{Spezifität}$) in Bezug auf den zu testenden Zustand (in diesem Fall die 1-Jahres-Eventrate) errechnet und als Wertepaare in einer Kurve aufgetragen. Als Zustandsvariable verwendeten wir das Eintreten des kombinierten Endpunktes aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder kardiovaskulär bedingtem Tod innerhalb von 52 Wochen nach Studieneinschluss, als Testvariable verwendeten wir die ACR als kontinuierliche Variable.

Die Fläche unter der ROC-Kurve (*area under the curve*, AUC) ist Maß der Prognosegüte oder Trennschärfe des diagnostischen Tests. Eine AUC von 1 beschreibt einen idealen Test mit perfekter Trennschärfe, während eine AUC von 0,5 Ausdruck der vollständigen Abwesenheit einer Trennschärfe ist. Im Falle der ACR-Testung für die Vorhersage der 1-Jahres-Eventrate betrug die AUC 0,738 (Konfidenzintervall, CI = 0,678-0,799; $p < 0,001$). Die ACR bewies damit eine moderate Trennschärfe in der Vorhersage des Eventrisikos innerhalb eines Jahres.

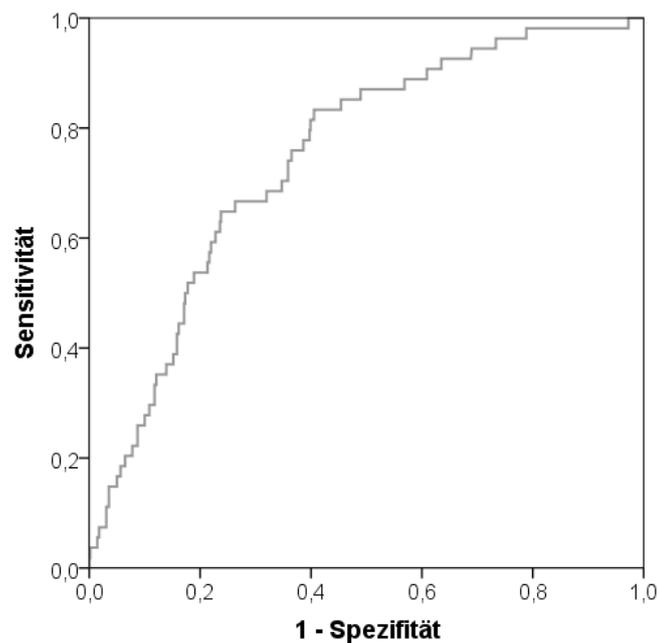


Abbildung 7: ROC-Kurve der ACR für das Eintreten des kombinierten Endpunktes innerhalb von 52 Wochen nach Studieneinschluss

Zum Vergleich berechneten wir die AUC für die kardiovaskulären Risikofaktoren und für weitere Faktoren mit Einfluss auf das Mortalitätsrisiko. Da nicht alle Parameter bei allen Patienten vorlagen, standen nach Einschluss aller Faktoren 360 Fälle für diese Auswertung zur Verfügung.

Tabelle 12: AUC der ACR und weiterer Parameter für das Eintreten des kombinierten Endpunktes innerhalb von 52 Wochen nach Studieneinschluss

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Alter	,600	,052	,058	,497	,703
Geschlecht	,529	,052	,588	,428	,630
Body Mass Index	,497	,063	,960	,374	,621
Rauchen	,554	,055	,308	,446	,662
Diabetes	,622	,050	,021	,524	,721
Hypertonie	,475	,054	,630	,368	,581
Hyperlipoproteinämie	,450	,054	,342	,344	,555
Familienanamnese	,498	,053	,971	,395	,601
pAVK	,538	,054	,471	,433	,643
LVEF	,307	,048	,000	,213	,401
Vorhofflimmern/-flattern	,581	,055	,126	,474	,688
Statintherapie	,481	,054	,720	,376	,586
LDL-Cholesterin	,410	,055	,089	,302	,518
Hämoglobin	,308	,050	,000	,210	,407
C-reaktives Protein	,656	,050	,003	,559	,753
GFR	,350	,051	,005	,250	,450
Brain natriuretic peptide	,798	,036	,000	,728	,868
ACR	,741	,041	,000	,660	,821

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: Alter, Geschlecht, Body Mass Index, Rauchen, Diabetes, Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Familienanamnese, pAVK, LVEF, Vorhofflimmern/-flattern, Statintherapie, LDL-Cholesterin, Hämoglobin, C-reaktives Protein, Brain natriuretic peptide liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven Ist-Zustandsgruppe und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor. Die Statistiken sind möglicherweise verzerrt.

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

BNP und ACR besaßen mit einer AUC von 0,798 (CI = 0,728-0,868) bzw. 0,741 (CI = 0,660-0,821) die höchste Prognosegüte unter den verwendeten Parametern. Eine signifikante Prognosegüte besaßen desweiteren die Variablen Diabetes mellitus (AUC = 0,622 [CI = 0,524-0,721]), die LVEF (AUC = 0,307 [CI = 0,213-0,401]), Hämoglobin (AUC = 0,308 [CI 0,210-0,407]), CRP (AUC = 0,656 [CI = 0,559-0,753]) und GFR (AUC = 0,350 [CI = 0,250-0,450]).

4.3.3 Statistische Gütekriterien - Bestimmung eines geeigneten Schwellenwertes

Sensitivität und Spezifität

Mehrere Studien der letzten Jahre haben die Bedeutung des Schwellenwertes von 30 mg/g zur Unterteilung in Normo- und Mikroalbuminurie für die Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen in Frage gestellt und gehen von einem niedrigeren Grenzwert aus. Nach der Hypothese der vorliegenden Abhandlung ist ein positiver Test der ACR Indikator eines erhöhten Risikos für schwere Komplikationen der koronaren Herzerkrankung innerhalb eines Jahres. Dabei gilt es, den Grenzwert zwischen positivem und negativem Testergebnis so festzulegen, dass möglichst viele Patienten mit einem Event in dem darauffolgenden Jahr auch als Patienten mit erhöhtem Risiko erkannt werden (Sensitivität). Gleichzeitig sollen möglichst viele Patienten ohne Event auch als Patienten ohne erhöhtes Risiko eingestuft werden (Spezifität). Um im Rahmen der vorliegenden Studienpopulation einen spezifischen Grenzwert für die Albumin-Kreatinin-Ratio mit einem sinnvollen Gleichgewicht zwischen Sensitivität und Spezifität zu ermitteln, kamen zwei Methoden zur Anwendung.

Zunächst errechneten wir den Youden-Index (Akobeng 2007). Dieser entspricht dem Wert für die ACR mit der höchsten Summe von Sensitivität und Spezifität für die Prognose des kardiovaskulären 1-Jahres-Risikos (Sensitivität + Spezifität – 1). Der höchste Wert des Youden-Index betrug 0,410 bei einer ACR von 10,07 mg/g (Sensitivität 81,4%, Spezifität 59,6%).

Die zweite Methode bestand in der bewussten Festlegung eines sinnvollen Grenzwertes anhand klinischer Überlegungen. Ein positives Testergebnis sollte im Falle der ACR-Testung bei KHK zu einer intensiven Einstellung der Risikofaktoren und ggf. häufigeren Kontrolluntersuchungen führen, um zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern. Ein negatives Testergebnis sollte umgekehrt eine Verringerung der Kontrollen oder einen Verzicht auf eine Kontroll-Intensivierung ermöglichen. Im Falle der Tertiärprävention der KHK ist das Ausbleiben der nötigen Kontrollen bzw. der strengen Optimierung der kardiovaskulären Einflussfaktoren bei Risikopatienten mit deutlich mehr ernsthaften Konsequenzen behaftet als eine intensivierete Kontrolle der Patienten ohne tatsächlich erhöhtes Risiko. In der klinischen Anwendung eines Risikoindicators für die KHK-Progression ist es daher entscheidend, möglichst viele der Patienten mit einem erhöhten Risiko auch als solche zu erkennen (richtig-positiv-Rate oder Sensitivität). Daher kann man in diesem Kontext eine größere Anzahl falsch-positiver Ergebnisse (niedrigere Spezifität) in Kauf nehmen, um eine höhere Sensitivität zu erhalten und damit eine größere Anzahl der Patienten mit einem Risiko zu identifizieren. Wir entschieden uns für eine minimale Sensitivität von 80%. Für die vorliegende Studienpopulation ergab sich

nach dieser Festlegung der gleiche Wert der ACR von 10,07 mg/g wie in der Berechnung anhand des Youden-Indexes.

Für die Anwendung der ACR-Messung in der Tertiärprävention der KHK ergibt sich somit ein Schwellenwert von 10 mg/g. In der Annahme, dass die Studienpopulation repräsentativ ist, würden damit mehr als 80% der KHK-Patienten erkannt, die im folgenden Jahr eine schwere Komplikation ihrer koronaren Herzerkrankung erleiden (Sensitivität). 60% der Patienten ohne Event im folgenden Jahr würden anhand des Testes richtig in die Gruppe ohne erhöhtes 1-Jahres-Risiko eingestuft (Spezifität).

Positiver und negativer prädiktiver Wert

Für die Interpretation eines Testergebnisses in der klinischen Anwendung sind außerdem der positive und der negative prädiktive Wert von Bedeutung. Der positive prädiktive Wert gibt an, wie viele der Personen, bei denen anhand des Testes ein erhöhtes 1-Jahres-Risiko festgestellt wurde, auch tatsächlich ein Event im darauffolgenden Jahr erleiden. Er errechnet sich aus der Anzahl der richtig positiv getesteten Fälle geteilt durch die Anzahl aller positiven Testergebnisse (sowohl richtig als auch falsch positiv). Mit einer ACR von 10 mg/g oder darunter als negatives Testergebnis und einer ACR von mehr als 10 mg/g als positives Testergebnis ergab sich für das Testverfahren ein positiver Vorhersagewert von 0,160. Wenn der Test positiv ausfällt, tritt also im Falle der vorliegenden Studienpopulation mit einer Wahrscheinlichkeit von 16% auch ein Event im folgenden Jahr ein. Der negative prädiktive Wert gibt entsprechend an, wie viele der Personen, die als negativ für ein erhöhtes 1-Jahres-Risiko getestet wurden, tatsächlich kein Event erleiden. Er errechnet sich als Anzahl der richtig negativen Fälle geteilt durch die Anzahl aller negativen Testergebnisse. Für die Testung mit dem Schwellenwert der ACR von 10 mg/g ergab sich in dieser Studienpopulation ein negativer prädiktiver Wert von 0,971. Wenn der Test negativ ausfällt, tritt also mit einer Wahrscheinlichkeit von 97,1% tatsächlich kein Event innerhalb des folgenden Jahres ein.

Im Vergleich dazu besitzt der üblicherweise verwendete Schwellenwert der ACR von 30 mg/g eine Sensitivität von 55,9%, eine Spezifität von 78,0%, einen positiven prädiktiven Wert von 0,196 und einen negativen prädiktiven Wert von 0,949.

4.3.4 Kaplan-Meier-Analyse

In einer Kaplan-Meier-Analyse verglichen wir zunächst die 1-Jahres-Eventraten in Bezug auf den kombinierten Endpunkt in den Untergruppen mit Normo-, Mikro- und Makroalbuminurie. Dabei konnten wir einen Unterschied zwischen den Subpopulationen feststellen, der sich im *Log-Rank-Test* als signifikant darstellte ($p < 0,001$).

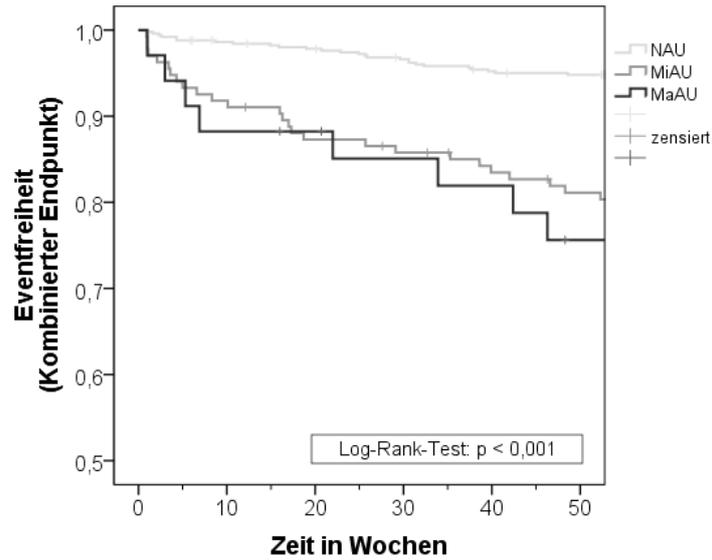


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse: Eintreten des kombinierten Endpunktes innerhalb eines Jahres in den Subgruppen mit Normoalbuminurie (NAU), Mikroalbuminurie (MiAU) und Makroalbuminurie (MaAU)

In einer weiteren Kaplan-Meier-Analyse untersuchten wir die 1-Jahres-Eventraten nach Aufteilung der Studienpopulation anhand des Schwellenwertes der ACR von 10 mg/g. Auch hier bestand ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des kombinierten Endpunktes ($p < 0,001$).

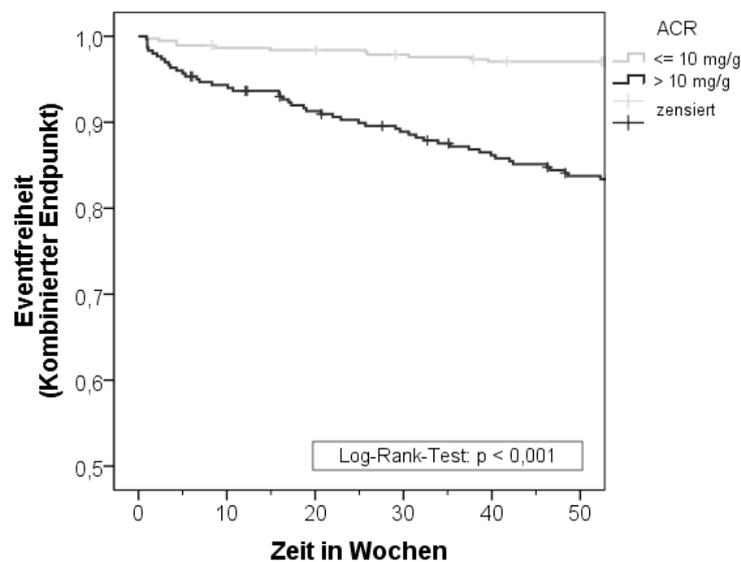


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Analyse: Eintreten des kombinierten Endpunktes innerhalb eines Jahres in den Subgruppen mit einer ACR unter bzw. über 10 mg/g

4.3.5 Cox-Regressionsanalyse

Normo-, Mikro- und Makroalbuminurie

Um den Einfluss verschiedener prognostisch relevanter Faktoren auf die Eventhäufigkeit zu ermitteln, wurde eine uni- bzw. multivariate Cox-Regression mit drei Modellen errechnet. Modell 1 prüft univariat den Einfluss der Albuminurie auf das Auftreten des primären Endpunktes. In Modell 2 wurden zusätzlich die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren Alter, männliches Geschlecht, BMI, Rauchen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie und positive Familienanamnese für Herz-Kreislaufkrankungen einbezogen. Modell 3 enthielt darüber hinaus die weiteren Prognosefaktoren pAVK, linksventrikuläre Auswurfleistung, Vorhofflimmern, Therapie mit Statinen, LDL-Cholesterin, Hämoglobin, CRP, glomeruläre Filtrationsrate und BNP. Die *Hazard Ratio* (HR) und der p-Wert sind dabei jeweils für den Vergleich zum Risiko bei Normoalbuminurie angegeben.

Tabelle 13: Cox-Regression der Normo-, Mikro- und Makroalbuminurie und verschiedener Einflussfaktoren für das Eintreten des kombinierten Endpunktes innerhalb von 52 Wochen

	Hazard Ratio (HR)	Konfidenzintervall der Hazard Ratio	p-Wert
Modell 1 *			
MiAU	3,961	2,287 – 6,859	< 0,001
MaAU	5,191	2,350 – 11,469	< 0,001
Modell 2 **			
MiAU	3,379	1,907 – 5,986	< 0,001
MaAU	3,743	1,637 – 8,559	0,002
Modell 3 ***			
MiAU	2,389	1,002 – 5,695	0,049
MaAU	1,800	0,576 – 5,622	0,312

NAU = Normoalbuminurie (ACR < 30 mg/g), MiAU = Mikroalbuminurie (ACR = 30-299 mg/g), MaAU = Makroalbuminurie (ACR ≥ 300 mg/g). * Modell 1: univariate Regression für Albuminurie (NAU, MiAU, MaAU). ** Modell 2: multivariate Regression für Albuminurie mit zusätzlichem Einschluss der Risikofaktoren Alter (Jahre), männliches Geschlecht, BMI (kg/m²), Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Rauchen, positive Familien-Anamnese. *** Modell 3: multivariate Regression für Albuminurie und Risikofaktoren mit zusätzlichem Einschluss von pAVK, LVEF, Vorhofflimmern oder -flattern, Statintherapie, LDL-Cholesterin (mmol/l), Hämoglobin (mmol/l), C-reaktivem Protein (mg/l), glomerulärer Filtrationsrate (ml/min) und BNP (pg/ml).

Einen signifikanten Einfluss auf den kombinierten Endpunkt konnten wir in Modell 2 außer für die Mikro- und Makroalbuminurie auch für das Alter (HR 1,042 [CI = 1,007-1,079]; p = 0,019), Nikotinkonsum (HR 2,202 [CI = 1,089-4,454]; p = 0,028) und für die arterielle Hypertonie (HR 0,379 [CI = 0,178-0,807]; p = 0,012) feststellen. Im Falle der Hypertonie bestand eine HR von unter 1 als Ausdruck eines inversen Verhältnisses mit der Eventhäufigkeit.

In Modell 3 besaßen das Rauchen (HR 3,581 [CI = 1,411-0,091]; $p = 0,007$), LVEF (HR 0,031 [CI = 0,001-0,800]; $p = 0,036$) und Hämoglobin (HR 0,617 [CI = 0,442-0,862]; $p = 0,005$) einen signifikanten Einfluss auf die Event-Wahrscheinlichkeit. Auch die Mikroalbuminurie zeigte eine signifikante Assoziation mit dem Event-Risiko (HR 2,389 [CI = 1,002-5,695]; $p = 0,049$). Für die Makroalbuminurie dagegen konnte kein signifikanter Einfluss auf das 1-Jahres-Eventrisiko unter Einbeziehung aller Einflussparameter nachgewiesen werden.

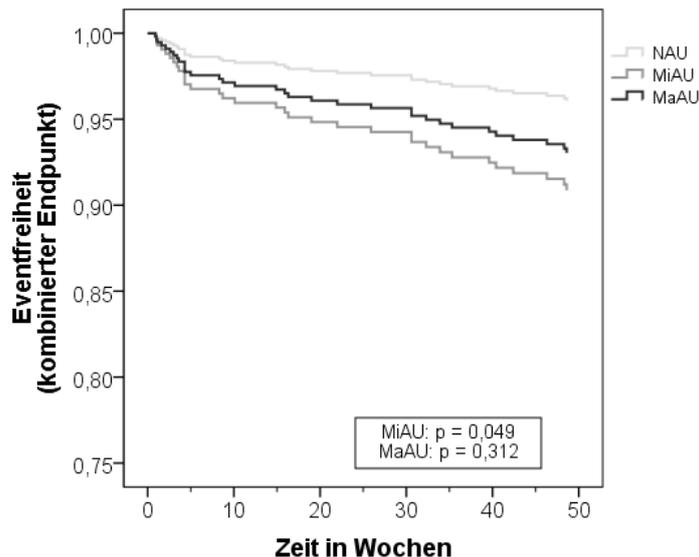


Abbildung 10: Multivariate Cox-Regression (Modell 3): Eintreten des kombinierten Endpunktes innerhalb eines Jahres bei Normoalbuminurie (NAU), Mikroalbuminurie (MiAU) und Makroalbuminurie (MaAU)

Albuminurie mit 10 mg/g als Schwellenwert

Die drei Modelle wurden in gleicher Weise für die Subgruppen unterteilt nach einer ACR von bis zu 10 mg/g bzw. über 10 mg/g errechnet. Die HR und der p-Wert sind auch hier für den Vergleich mit der Normoalbuminurie (in diesem Fall ACR von 10 mg/g oder weniger) angegeben (Tabelle 14).

Tabelle 14: Cox-Regression unter Einbeziehung der Albuminurie von ≤ 10 mg/g bzw. > 10 mg/g und verschiedener Einflussfaktoren für das Eintreten des kombinierten Endpunktes innerhalb von 52 Wochen

	Hazard Ratio (HR)	Konfidenzintervall der Hazard Ratio	p-Wert
Modell 1*	5,871	3,049 – 11,307	< 0,001
Modell 2**	4,880	2,467 – 9,653	< 0,001
Modell 3***	2,592	1,009 – 6,661	0,048

* Modell 1: univariate Regression für die Albuminurie (≤ 10 mg/g bzw. > 10 mg/g). ** Modell 2: multivariate Regression für Albuminurie mit zusätzlichem Einschluss der Risikofaktoren Alter (Jahre), männliches Geschlecht, BMI (kg/m^2), Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Rauchen, positive Familien-Anamnese. *** Modell 3: multivariate Regression für Albuminurie und Risikofaktoren mit zusätzlichem Einschluss von pAVK, LVEF, Vorhofflimmern oder -flattern, Statintherapie, LDL-Cholesterin (mmol/l), Hämoglobin (mmol/l), C-reaktivem Protein (mg/l), glomerulärer Filtrationsrate (ml/min) und BNP (pg/ml).

In Modell 2 besaß außer der Albuminausscheidung von über 10 mg/g auch die Hypertonie (HR 0,383 [CI = 0,184-0,796]; $p = 0,010$) einen signifikanten Einfluss auf den kombinierten Endpunkt. In Modell 3 konnte außer für die Albuminurie auch für das Rauchen (HR 2,731 [CI = 1,126-6,623]; $p = 0,026$), die LVEF (HR 0,028 [CI = 0,001-0,703]; $p = 0,030$) und Hämoglobin (HR 0,628 [CI = 0,453-0,871]; $p = 0,005$) ein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden.

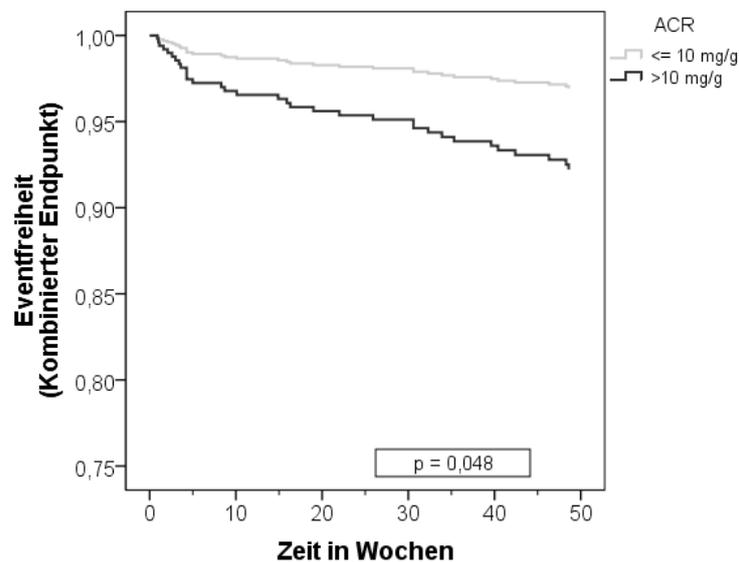


Abbildung 11: Multivariate Cox-Regression (Modell 3): Eintreten des kombinierten Endpunktes innerhalb eines Jahres bei einer ACR unter bzw. über 10 mg/g

5 Diskussion

5.1 Die Etablierung der Albuminurie als Risikoindikator

Die klinische Bedeutung der Ausscheidung von Protein im Urin wird in der Literatur bereits seit mehreren Jahrhunderten diskutiert (Fothergill 1873; Rytand 1949; Cameron 2003). Im 17. und 18. Jahrhundert begannen Ärzte Urin und andere Körperflüssigkeiten zu erhitzen und stießen dabei auf das Phänomen, dass Urin sich unter Hitzeeinwirkung milchartig verfärben kann und unter Hinzugabe von Säure koaguliert. Man stellte fest, dass diese Eigenschaften des Urins nur bei bestimmten Krankheitsbildern zu finden waren, während normaler Urin keine Fähigkeit zur „Koagulation“ oder, wie man heute weiß, Ausfällen von Proteinen aufwies. Im Jahre 1827 stellte der englische Arzt Richard Bright in seinem Buch „*Reports of Medical Cases*“ erstmals eine konkrete Verbindung zwischen einer Nierenfunktionsstörung, der Einlagerung von Ödemen sowie einem aufgrund des Albuminanteils „koagulierbaren“ Urin her (Cameron 2003).

Die Assoziation einer Proteinurie mit einer Nierenschädigung konnte seither in zahlreichen Studien bestätigt werden (Jones 1852; Dickinson 1860; Chinard et al. 1954). Eine erhöhte Ausscheidung von Protein fand sich jedoch nicht allein bei Nierenfunktionsstörungen. Im Rahmen von körperlicher Anstrengung, bei manchen Individuen orthostasebedingt in aufrechter Körperposition sowie bei Fieber aufgrund von Infektion oder Inflammation stellte man einen vorübergehenden Anstieg der Proteinausscheidung fest. Auch eine Herzinsuffizienz zeigte sich mit einer Proteinurie assoziiert (Rytand 1949). In der Folge wurde der wissenschaftliche Fokus über die Niereninsuffizienz hinaus zunehmend auf weitere mit der Albuminurie assoziierte Faktoren gelenkt. Neben den Erfolgen in der Erforschung traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren konnte die zuvor beschriebene große Längsschnittstudie in Framingham (USA) auch in Bezug auf die Albuminurie wichtige Erkenntnisse liefern. Es zeigte sich, dass die persistierende Albuminurie nicht nur eine Niereninsuffizienz vorhersagt, sondern darüber hinaus auch mit einem erhöhten kardiovaskulären und allgemeinen Mortalitätsrisiko einhergeht. In einer Stichprobe der Allgemeinbevölkerung war eine Proteinurie (> 200 mg/ml) mit einem dreifach erhöhten kardiovaskulären Mortalitätsrisiko assoziiert (Kannel et al. 1984).

Im Folgenden ließ sich ein Zusammenhang mit einem Risiko der Entwicklung und Progression einer Niereninsuffizienz sowie mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko schon bei einer sehr geringen Menge Albumin im Urin, der Mikroalbuminurie, feststellen. Dies galt insbesondere für Diabetiker und Hypertoniker, traf aber auch in Abwesenheit kardiovaskulärer Risikofaktoren zu (Dinneen & Gerstein 1997; Donnelly et al. 2003; Berhane et al. 2011).

5.2 Epidemiologie der Mikroalbuminurie

Aufgrund pathogenetischer Zusammenhänge mit verschiedenen Begleiterkrankungen bestehen große Unterschiede in der Prävalenz der Mikroalbuminurie zwischen verschiedenen Populationen. In einer großen deutschen Querschnittstudie mit 39.125 unselektierten Patienten in allgemeinmedizinischer Behandlung ermittelten Bramlage et al. eine Mikroalbuminurie (definiert als 20-200 µg/ml) bei insgesamt 19,0% aller Probanden. Unter den Diabetikern in dieser Population fand sich eine Mikroalbuminurie in 33,6% der Fälle, bei Vorliegen hypertoner Blutdruckwerte in 28,5% der Fälle (Bramlage, Pittrow, et al. 2007). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Gerstein et al. im Rahmen der HOPE-Studie: In einer Population mit KHK und/oder nachteiligem kardiovaskulären Risikoprofil in Nord- und Südamerika sowie Europa konnte eine Mikroalbuminurie (> 2 mg/mmol = 17,5 mg/g) dabei bei 32,6% der Diabetiker und 14,8% der Nicht-Diabetiker festgestellt werden (Gerstein et al. 2001). In der globalen i-SEARCH Studie untersuchten Böhm et al. eine Population von mehr als 20.000 Hypertonikern in ambulanter kardiologischer oder internistischer Behandlung. Eine Mikroalbuminurie fand sich in dieser Population regionsabhängig bei 53% bis 71% der Probanden (2007). In einer vergleichbar großen Querschnittstudie in den USA mit einer für die Allgemeinbevölkerung repräsentativen und damit von einem niedrigen kardiovaskulären Risiko geprägten Population lag eine Mikroalbuminurie (ACR von 30-299 mg/g) dagegen lediglich bei 6,1% aller männlichen bzw. 9,7% aller weiblichen Probanden vor (Jones et al. 2002).

In der vorliegenden Studie konnten wir eine Mikroalbuminurie bei insgesamt 19,9% der Probanden feststellen. Eine Mikroalbuminurie lag anteilig häufiger bei weiblichen Probanden, Probanden mit Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie sowie Nichtrauchern vor (siehe Abbildung 12).

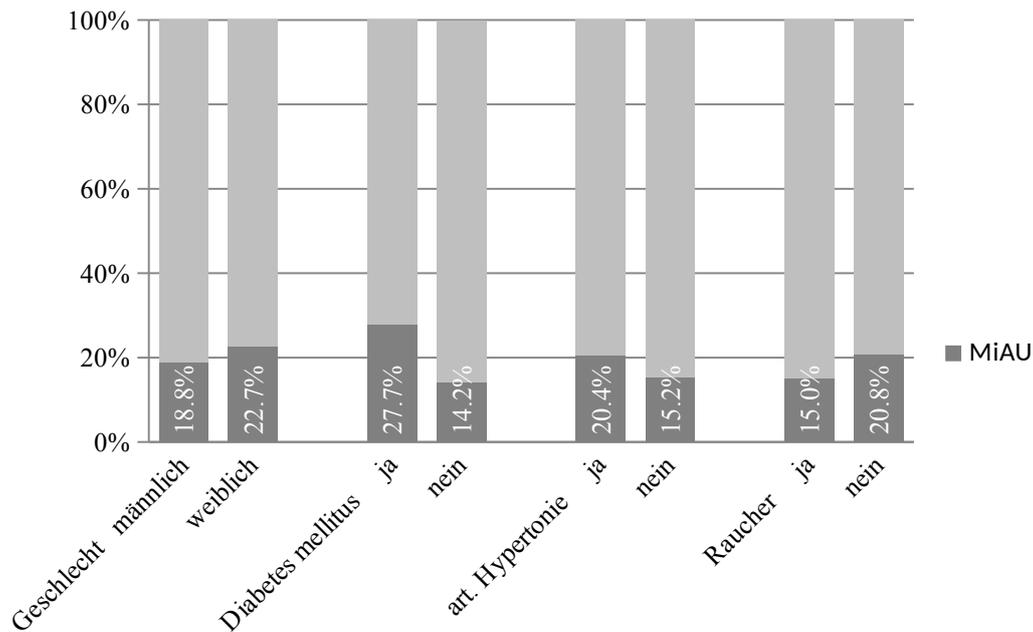


Abbildung 12: Anteil der Probanden mit Mikroalbuminurie (MiAU) in Abhängigkeit verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren

Die Prävalenz der Mikroalbuminurie lag in unserer Studie etwas niedriger als in den Studien von Bramlage et al. und Gerstein et al., was jedoch durch Unterschiede in den verwendeten Definitionen der Mikroalbuminurie zu erklären ist. Gerstein et al. untersuchten eine Population mit einem ähnlichen Risikoprofil wie in unserer Studie. Für die Untersuchung von Bramlage et al. wurden dagegen Patienten in der hausärztlichen Praxis rekrutiert, die nicht alle unter einem erhöhten kardiovaskulären Risiko standen sondern lediglich eine gewisse unspezifische Gesamt-Morbidität aufwiesen. In Anbetracht des Unterschiedes im Risikoprofil scheint bemerkenswert, dass wir eine sehr ähnliche Verteilung der Mikroalbuminurie vorfanden. Bezüglich der Studie von Bramlage et al. kommt jedoch eine gewisse Unsicherheit in der Albumin-Messung zum Tragen, da allein die Albuminkonzentration anstelle der genaueren ACR ermittelt wurde.

5.3 Albuminurie im Kontext verschiedener kardiovaskulärer Einflussfaktoren

5.3.1 Traditionelle Risikofaktoren

Lebensstil-unabhängige Faktoren

In zahlreichen Studien konnte eine Assoziation der Mikroalbuminurie mit einem höheren Alter nachgewiesen werden (Metcalf et al. 1992; Gerstein et al. 2001; Bramlage, Pittrow, et al. 2007). Dieser Zusammenhang bestätigte sich anhand unserer Daten. In einigen Publikationen wurde

desweiteren eine Assoziation der Mikroalbuminurie mit männlichem Geschlecht dokumentiert (Metcalf et al. 1992; Bramlage, Pittrow, et al. 2007). Der Zusammenhang scheint jedoch relativ schwach zu sein, da er sich in Studien mit kleineren Populationen nicht nachweisen ließ (Yudkin et al. 1988; Haffner et al. 1990). Auch unsere Daten gaben keinen Anhalt für einen Zusammenhang der Albuminausscheidung mit dem Geschlecht. Licata et al. konnten bei Probanden mit viszeraler Adipositas eine Assoziation der Albuminausscheidung mit einer positiven Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen aufzeigen (1998). Dieser Zusammenhang bestand auch in einer Population von Typ-2-Diabetikern (Ritz et al. 2010). In unserer Studie mit bereits an einer KHK Erkrankten zeigte sich kein Unterschied in der Häufigkeit einer positiven Familienanamnese zwischen den Gruppen mit Normo-, Mikro- und Makroalbuminurie.

Nikotinkonsum

Im Rahmen der globalen i-SEARCH Studie konnte eine höhere Prävalenz einer Mikroalbuminurie unter Rauchern als unter Nicht-Rauchern festgestellt werden (Ukena et al. 2010). Metcalf et al. konnten diese Assoziation bestätigen (Metcalf et al. 1993). In der vorliegenden Studie bestand kein signifikanter Unterschied im Anteil der Raucher in den Subpopulationen mit Normo-, Mikro- und Makroalbuminurie. Dies liegt möglicherweise in der im Vergleich deutlich kleineren Fallzahl unserer Studie begründet.

Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie

Der Zusammenhang sowohl eines erhöhten kardiovaskulären Risikos als auch einer erhöhten Albuminausscheidung mit Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie ist vielfach nachgewiesen und allgemein anerkannt (Parving et al. 1974; Kannel et al. 1984; Mogensen & Poulsen 1994; Gerstein et al. 2001). Eine Assoziation einer erhöhten Albuminausscheidung mit dem Vorliegen eines Diabetes mellitus konnten wir auch in unserer Studie feststellen. Weder die anamnestiche Angabe einer arteriellen Hypertonie noch der systolische oder diastolische Blutdruck zeigten jedoch einen signifikanten Unterschied in den Gruppen mit Normo-, Mikro- und Makroalbuminurie. In der multivariaten Analyse (Modell 2) stellte sich sogar eine inverse Assoziation einer Hypertonie mit dem Eventrisiko dar. Dies liegt unter Umständen darin begründet, dass über 90% der Probanden in unserer Hochrisiko-Population an einer Hypertonie litten und die Fallzahl der Patienten ohne arterielle Hypertonie gering war, worunter die statistische Wertigkeit dieses Parameters litt. Möglich ist auch, dass bei Fehlen einer Hypertonie in Einzelfällen keine antihypertensive Therapie erfolgt, die einen positiven Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko unabhängig von ihrem blutdrucksenkenden Effekt besitzt (siehe Abschnitt „Medikation“). Eventuell spricht die fehlende anamnestiche Angabe einer Hypertonie auch für ein fehlendes Krankheits-Bewusstsein und damit für eine unzuverlässige Medikamenteneinnahme und eine schlechtere Therapie-Adhärenz.

Lipidprofil und Übergewicht

Mehrere Autoren konnten eine Verbindung einer Mikroalbuminurie mit einem höheren Gesamt-Cholesterin und LDL-Cholesterin sowie mit einem niedrigerem HDL-Cholesterin nachweisen und die Mikroalbuminurie somit mit einem atherogenen Lipidprofil assoziieren (Metcalf et al. 1992; Campese et al. 1999; Busari et al. 2010). Diese Ergebnisse stehen teils in Konflikt mit den Resultaten aus der vorliegenden Studie. Die Häufigkeit einer anamnestischen Hyperlipoproteinämie nahm mit steigender Albuminausscheidung ab. Auch der Gesamt-Cholesterinwert und das LDL-Cholesterin waren entgegen den Ergebnissen in der Literatur mit steigender ACR niedriger. Mit der Literatur übereinstimmende Resultate fanden sich im Falle des HDL-Cholesterins, das sich mit zunehmender ACR verringerte. Auch eine von Metcalf dokumentierte Assoziation der Mikroalbuminurie mit einer Hypertriglyzeridämie (Metcalf et al. 1992) deckt sich mit den Ergebnissen aus der vorliegenden Studie. Dem inversen Zusammenhang der ACR mit der Anamnese einer Hyperlipoproteinämie und mit dem Gesamt- und LDL-Cholesterin können unterschiedliche Ursachen zugrunde liegen. Es ist denkbar, dass die anamnestische Angabe einer Hyperlipoproteinämie von einem Krankheits-Bewusstsein zeugt, das mit einer guten Adhärenz bezüglich der verordneten Therapie und damit einer Verminderung der Albuminausscheidung verbunden ist. Dagegen spricht, dass auch die Laborergebnisse für Gesamt- und LDL-Cholesterin in einem inversen Zusammenhang mit der ACR stehen. Wahrscheinlicher ist daher, dass der Grund für den inversen Zusammenhang darin begründet liegt, dass die Einnahme lipidsenkender Statine über die Wirkung auf die Cholesterinwerte hinaus weitere positive Effekte auf das Gefäßsystem und damit auf die Albuminausscheidung besitzt. Dafür sprechen Daten aus Studien wie der *Heart Protection Study*, in der auch Patienten mit niedrigem LDL-Cholesterin ($< 2,6$ mmol/l) von der Einnahme von Simvastatin profitierten (Collins et al. 2003). Nach dieser Hypothese würden Patienten mit normalen Cholesterinwerten nicht von den positiven Nebeneffekten der Statin-Therapie profitieren, wenn sie (entgegen der Empfehlung als Standardtherapie bei KHK) keine Statine verordnet bekommen. Einhergehend mit dieser Hypothese fanden wir eine sinkende Häufigkeit einer Statintherapie mit steigender ACR. Hinweise auf einen reno- und vasoprotektiven Effekt der Statine sind in der Literatur vereinzelt zu finden, es gibt jedoch auch Erkenntnisse, die auf einen negativen Effekt von Statinen auf die renale und endotheliale Funktion hinweisen (Athobari et al. 2006; Douglas et al. 2006). Die stärkste Evidenz für einen Effekt der LDL-Cholesterin-Senkung auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion stammt jedoch aus der 2011 veröffentlichten SHARP-Studie, in der Patienten mit einer Niereninsuffizienz im Stadium IV und V von einer kombinierten Gabe von Simvastatin und Ezetrol hinsichtlich eines ereignisfreieren Lebens profitierten (Baigent et al. 2011).

In Bezug auf die Parameter des Körperfettanteils bestehen ebenfalls widersprüchliche Angaben in der Literatur. Metcalf et al. konnten eine Mikroalbuminurie mit einem erhöhten BMI assoziieren (1992), Taskiran et al. wiesen dagegen einen Zusammenhang einer erhöhten Albuminausscheidung mit einem niedrigeren BMI nach (2010). Bonnet et al. zeigten, dass ein erhöhter abdomineller Fettanteil, nicht aber der BMI die Entwicklung einer Mikroalbuminurie vorhersagt (2006). Die Bedeutung des Körperfettes für das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ist generell in den letzten Jahren in Frage gestellt worden (Wormser et al. 2011). In der vorliegenden Population konnte weder für den BMI noch für die *Waist-Hip-Ratio* ein Unterschied in den Gruppen mit Normo-, Mikro- und Makroalbuminurie festgestellt werden.

5.3.2 Kardiovaskuläres Erkrankungsprofil

Eine Assoziation einer erhöhten Albuminausscheidung mit einer verminderten linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) ist seit längerem bekannt und konnte unter anderem von Böhm et al. im Rahmen der i-SEARCH Studie bestätigt werden (2007). Sowohl Böhm et al. als auch Gerstein et al. konnten des Weiteren einen Zusammenhang einer Mikroalbuminurie mit einer pAVK bzw. einem niedrigeren Knöchel-Arm-Index nachweisen (Gerstein et al. 2001; Böhm et al. 2007). In der 2004 veröffentlichten EPIC-Norfolk Studie konnte eine Mikroalbuminurie mit einem um 50% erhöhten Risiko eines ischämischen zerebralen Insultes in der britischen Normalbevölkerung assoziiert werden (Yuyun et al. 2004).

Auch in unserer Studienpopulation war eine Mikroalbuminurie generell mit einer erhöhten kardiovaskulären „Krankheitslast“ verbunden. So war eine Vorgeschichte eines akuten Myokardinfarktes, einer koronaren Bypass-Operation, einer pAVK und eines Vorhofflimmerns mit einer höheren Albuminausscheidung assoziiert. Für die Vorgeschichte einer PTCA oder eines Schlaganfalles sowie für den ABPI bestand jedoch kein signifikanter Unterschied in den Gruppen. Die Anzahl der betroffenen Koronararterien stieg signifikant mit zunehmender Albuminausscheidung und die LVEF war mit zunehmender Albuminausscheidung vermindert. Es bestand des Weiteren eine längere stationäre Behandlungsdauer mit steigender ACR. Diese Ergebnisse deuten insgesamt darauf hin, dass eine höhere Albuminexkretion mit einer gesteigerten Schwere der Erkrankung, mit einer häufigeren begleitenden systemischen Atherosklerose und weiterer Multimorbidität der Betroffenen in Zusammenhang steht. Lediglich in Bezug auf das Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms erhielten wir ein dieser Tendenz scheinbar entgegengesetztes Ergebnis. Mit zunehmender Albuminausscheidung war die Häufigkeit eines akuten Koronarsyndroms zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme vermindert. Eine mögliche Erklärung liegt in der Definition des akuten Koronarsyndroms (ACS). Die Diagnose ACS wird auf der Basis einer Symptomatik gestellt, vor allem bei älteren Patienten und Patienten mit Diabetes sind die Symptome jedoch, abweichend vom klassischen

Brustschmerz, häufig untypisch und reichen von isolierter Luftnot über Schmerzen im Oberbauch oder Kiefer bis hin zu Symptomlosigkeit (Tresch 1987; Tardif 2006). Denkbar ist, dass ältere Patienten und Diabetiker aufgrund der atypischen Symptomatik daher seltener ärztliche Hilfe aufsuchen oder im Falle einer ärztlichen Behandlung weniger häufig die Diagnose eines ACS erhalten. Da gerade diese Patienten jedoch einen großen Anteil der Risikopatienten für eine erhöhte Albuminausscheidung ausmachen, findet sich hier ein möglicher Grund des inversen Zusammenhanges von Albuminausscheidung und ACS.

5.3.3 Laborparameter

Parameter der Nierenfunktion

Die Assoziation der Albuminausscheidung mit der Nierenfunktion ist in zahlreichen Studien belegt worden (Viberti et al. 1982; Mogensen et al. 1985; Gerstein et al. 2001; Bramlage, Thoenes, et al. 2007). Entsprechend den Ergebnissen in der Literatur zeigten Kreatinin und Harnstoff auch in unserer Studie eine positive Assoziation mit der Albuminausscheidung, während die GFR als Maß der renalen Filterfunktion mit steigender Albuminurie abnahm.

BNP

Eine Erhöhung des BNP ist Ausdruck einer herabgesetzten kardialen Pumpfähigkeit. Wir konnten ein signifikant höheres BNP bei erhöhter Albuminurie konstatieren. Dieses Ergebnis deckt sich mit unseren Ergebnissen zur LVEF und bekräftigt den in der Literatur dokumentierten inversen Zusammenhang zwischen der Albuminurie und der kardialen Pumpleistung (Yano et al. 1999; Vaur et al. 2003; Böhm et al. 2007).

Hämoglobin

Eine Anämie bzw. eine erniedrigte Hämoglobin-Konzentration wurde in mehreren Studien als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen identifiziert. Dies gilt insbesondere für Patienten mit Nieren- und Herzinsuffizienz, konnte jedoch auch in Studien in der Allgemeinbevölkerung bestätigt werden (Sarnak et al. 2002). Ritz et al. zeigten, dass der Hämoglobinwert überdies in einem inversen Zusammenhang mit der Albuminausscheidung steht (2010). Auch wir fanden eine Assoziation einer erhöhten Albuminausscheidung mit einem signifikant niedrigeren Hämoglobinwert.

Inflamationsmarker

Der Zusammenhang des CRP (bzw. *high-sensitivity* CRP) als Marker einer Inflammationsreaktion mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko ist in mehreren Studien belegt, über die prognostische Wertigkeit des CRP besteht jedoch Uneinigkeit (Danesh et al. 2004; Zakyntinos & Pappa 2009). Auch für die Leukozytenzahl ist eine Assoziation mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko gezeigt worden (Hoffman et al. 2004). In einer 2011 veröffentlichten

Studie konnte ein erhöhtes CRP zusätzlich mit einer erhöhten Albuminausscheidung in Verbindung gebracht werden (Zambrano-Galvan et al. 2011). Auch in unserer Untersuchung konnten wir ein signifikant höheres CRP und höhere Leukozytenzahlen in den Gruppen mit Mikro- und Makroalbuminurie feststellen. Unsere Ergebnisse unterstützen damit die Annahme eines Zusammenhanges zwischen Inflammation und endothelialer Dysfunktion. Allerdings sollte man über die Endotheldysfunktion hinaus weitere Ursachen für eine Erhöhung der Inflammationsmarker in Betracht ziehen. Auch bei Infektionskrankheiten, Inflammation und Fieber kann es zu einer vorübergehend erhöhten Albuminausscheidung kommen (Rytand 1949; Venkat 2004). Da eine akute Infektion bzw. ein Autoimmunleiden keine Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren, ist eine Verstärkung der Assoziation einer Mikro- und Makroalbuminurie mit erhöhten Inflammations-Markern durch diese Störfaktoren denkbar.

INR

Die INR erfasst die Funktion der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, die zum exogenen System der plasmatischen Gerinnung gehören (Christensen et al. 2009). Sie ist bei herabgesetzter Gerinnungsfunktion erhöht. In der Literatur gibt es nur wenige Angaben zu Faktoren der Hämostase in Zusammenhang mit dem kardiovaskulärem Risiko oder einer Mikroalbuminurie. Es gibt Hinweise auf eine Assoziation eines erhöhten kardiovaskulären Risikos mit einer Erhöhung des Faktor VII (Kario et al. 1996). In den 1990er Jahren konnten eine italienische und eine japanische Forschungsgruppe einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Konzentration von Faktor VII und einer Mikroalbuminurie herstellen (Gruden et al. 1994; Kario et al. 1996). In der vorliegenden Studie zeigte sich eine höhere INR und damit eine herabgesetzte Aktivität der exogenen Gerinnungsfaktoren mit steigender Albuminurie. Dies steht scheinbar im Widerspruch zu den Erkenntnissen in der Literatur, der Zusammenhang ist in diesem Fall jedoch durch Begleiterkrankungen und deren Behandlung zu erklären. Eine Erhöhung der INR wird unter anderem iatrogen durch eine antikoagulative Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten, beispielsweise bei Vorhofflimmern, hervorgerufen. Der Zusammenhang einer erhöhten Albuminausscheidung mit einer höheren INR lässt sich daher am ehesten durch eine Koinzidenz einer Albuminurie mit strukturellen kardialen Schäden und konsekutivem Vorhofflimmern und damit einer medikamentös bedingt herabgesetzten Gerinnungsfähigkeit erklären (siehe Abschnitt „Orale Antikoagulanzen und Thrombozyten-Aggregations-Hemmer“). Dies deckt sich mit der signifikant häufigeren anamnestischen Angabe eines Vorhofflimmerns bei Mikro- und Makroalbuminurie.

5.3.4 Medikation

Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Das körpereigene Renin-Angiotensin-Aldosteron-System hat Einfluss auf den Blutdruck und reguliert den Blutfluss in den Organen. Eine chronische Aktivierung des Systems ist ursächlich beteiligt an der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen sowie der Nephropathie (Epstein et al. 2012). Verschiedene Substanzen sind entwickelt worden, um der Überstimulation dieses hormonalen Systemes entgegenzuwirken. Dazu gehören Angiotensin-converting-enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer), Angiotensin-II-Rezeptor-1-Blocker (ARB) und Hemmer der Mineralkortikoid-Rezeptoren. Die Therapie mit RAAS-Hemmern senkt das kardiovaskuläre und renale Risiko beträchtlich (Epstein et al. 2012).

Bei Typ-2-Diabetikern mit Normoalbuminurie konnte gezeigt werden, dass das Risiko der Entwicklung einer Mikroalbuminurie sowohl durch eine Therapie mit einem ACE-Hemmer als auch mit einem ARB vermindert wird (Ruggenti et al. 2004; Haller et al. 2011). Beide Wirkstoffgruppen zeigten ebenso einen verzögernden Effekt auf die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie bei bereits bestehender Mikroalbuminurie (Barnett 2005). Die Wirkung der ACE-Hemmer und ARB in Bezug auf die Albuminausscheidung scheint daher vergleichbar. In einer erst kürzlich veröffentlichten Fall-Kontroll-Studie mit 21 Typ-1-Diabetikern konnte eine Verstärkung des positiven Effektes auf die Albuminausscheidung bei zusätzlicher Gabe des Aldosteron-Antagonisten Spironolacton beobachtet werden. (Nielsen et al. 2012). Es bleibt abzuwarten, ob sich dieser Effekt in größeren Studien bestätigt. Während in unserer Studie in den Gruppen mit Normo-, Mikro- und Makroalbuminurie kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer ACE-Hemmer-Therapie bestand, konnten wir mit steigender Albuminausscheidung eine steigende Häufigkeit einer ARB-Therapie feststellen. Patienten mit einer erhöhten Albuminausscheidung erhielten damit insgesamt häufiger einen Hemmer des RAAS oder eine Kombination mehrerer Wirkstoffe.

Kalziumkanalblocker

Im Gegensatz zu den Ergebnissen bei Therapie mit RAAS-Hemmern zeigte sich in mehreren Studien unter alleiniger Therapie mit einem Kalziumkanalblocker keine Reduktion der Albuminexkretion bzw. keine Verbesserung in der Inzidenz der Mikroalbuminurie (Bianchi et al. 1992; Ruggenti et al. 2004). Nur in Verbindung mit der Gabe eines ACE-Hemmers bewies die Therapie mit einem Kalziumkanalblocker einen zusätzlichen positiven Effekt (Ruggenti et al. 2004). In der im Rahmen dieser Dissertation untersuchten Population konnte ein Anstieg der Therapie mit Kalziumkanalblockern mit steigender Albuminausscheidung verzeichnet werden. Kalziumkanalblocker besitzen eine gute antihypertensive Wirkung. Die höhere Krankheitslast

in den Gruppen mit erhöhter Albuminausscheidung bedingt möglicherweise eine strengere Einstellung der Risikofaktoren und damit eine häufigere Polymedikation.

Betablocker

Im Rahmen der LIFE Studie wurde der Effekt des ACE-Hemmers Losartan mit dem Effekt des Betablockers Atenolol auf das kardiovaskuläre Risiko und die Albuminausscheidung bei Patienten mit arterieller Hypertonie verglichen. Obwohl beide Medikamente einen ähnlichen positiven Effekt auf den Blutdruck aufwiesen, fand sich unter der Therapie mit Losartan ein signifikant niedrigeres kardiovaskuläres Risiko und eine signifikant niedrigere Albuminausscheidung als unter der Betablockertherapie (Ibsen et al. 2004). Die hier vorgestellten Daten zeigen einen ähnlichen Anteil einer Betablockertherapie in den Gruppen mit Normo- und Mikroalbuminurie, während der Anteil unter den Probanden mit Makroalbuminurie um mehr als 10% niedriger war. Die Betablockertherapie ist als essentieller Bestandteil der Medikation bei KHK etabliert. Auch wenn einzelne Ergebnisse auf eine geringere Risikoreduktion bei Betablockertherapie im Vergleich mit einer Therapie mit RAAS-Hemmern hindeuten, zeigt der Unterschied zwischen den Subgruppen ein Defizit in der Behandlung schwer kardiovaskulär belasteter Patienten auf.

Diuretika

In einer Studie mit Patienten mit arterieller Hypertonie aus den 1990er Jahren konnte für ein Diuretikum im Gegensatz zu dem ACE-Hemmer Enalapril kein signifikanter Effekt auf die Albuminausscheidung gezeigt werden (Bianchi et al. 1992). Eine neuere Studie kam zu dem Ergebnis, dass das Diuretikum Indapamid einen dem ACE-Hemmer Enalapril vergleichbaren positiven Effekt auf die Albuminurie besitzt (Marre et al. 2004). Auch in Bezug auf den Effekt einer Diuretikatherapie auf das kardiovaskuläre Risiko liegen widersprüchliche Ergebnisse in der Literatur vor. Die ALLHAT Studie mit einer Hochrisiko-Population von etwa 33.000 Probanden zeigte, dass das Thiaziddiuretikum Chlorthalidon mit einem insgesamt besseren Outcome verbunden war als der Kalziumkanalblocker Amlodipin und der ACE-Hemmer Lisinopril (Doggrell 2003). In einer weiteren großen Studie an 6.083 älteren Patienten mit arterieller Hypertonie zeigte sich jedoch, dass der ACE-Hemmer Enalapril dem Diuretikum Hydrochlorothiazid bezüglich der kardiovaskulären Risikoreduktion überlegen war (Doggrell 2003). In der vorgestellten Population bestand mit steigender Albuminausscheidung eine steigende Häufigkeit einer diuretischen Therapie. Dies erklärt sich am ehesten durch einen höheren Anteil nieren- und herzinsuffizienter Patienten unter den Probanden mit Mikro- und Makroalbuminurie, die eine diuretische Therapie zur Vermeidung einer Flüssigkeitsretention erhalten.

Orale Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregations-Hemmer

Die positive Korrelation der Albuminurie mit der oralen Antikoagulationstherapie liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit in einem Zusammenhang der Albuminurie mit Vorhofflimmern begründet und ist bereits bei der Diskussion der INR (siehe Abschnitt „Laborparameter“) erläutert.

Der therapeutische Nutzen und die kardiovaskuläre Risikoreduktion durch die Gabe von Thrombozytenaggregations-Hemmern bei Patienten mit KHK, insbesondere nach koronarer Intervention, ist vielfach belegt und allgemein anerkannt (Steinhubl et al. 2002). Zu dem Zusammenhang zwischen Thrombozytenaggregations-Hemmern und der Mikroalbuminurie liegen nur spärliche Erkenntnisse in der Literatur vor. Eine Studie an Typ-1-Diabetikern ergab keine Veränderung in der Albuminausscheidung oder GFR unter niedrig dosierter ASS-Therapie (Hansen et al. 2000). In den vorliegenden Daten konnte kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Therapie mit Aspirin und/oder Clopidogrel festgestellt werden. Es zeichnete sich jedoch eine Tendenz einer sinkenden Therapiehäufigkeit mit steigender Albuminurie ab.

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)

Eine Statintherapie verbessert das kardiovaskuläre Outcome und ist Bestandteil der Basistherapie kardiovaskulärer Erkrankungen (Cheung et al. 2004). Wie bereits im Abschnitt zu den Laborparametern erwähnt, gibt es jedoch widersprüchliche Erkenntnisse zu der Wirkung von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern auf die Albuminausscheidung. In einer Meta-Analyse untersuchten Douglas et al. 15 Studien zu dem Thema. In 13 dieser Studien konnte eine Reduktion der Albuminurie unter Statintherapie verzeichnet werden (Douglas et al. 2006). In einer vor kurzem veröffentlichten Studie mit 1076 Patienten mit arterieller Hypertonie wurde dagegen eine höhere Albuminausscheidung unter Statin-Therapie festgestellt (van der Tol et al. 2012). Mit steigender Albuminurie zeigte sich in unserer Studienpopulation eine signifikant sinkende Häufigkeit des Vorliegens einer Statintherapie. Dabei bestand ein Unterschied von über 15% zwischen der Gruppe mit Normoalbuminurie und der Gruppe mit Makroalbuminurie. Unter dem Hintergrund, dass Statine das kardiovaskuläre Risiko nachweislich positiv beeinflussen, kann man auch hier von einer nicht optimalen Behandlung vor allem im Falle der Hoch-Risiko-Population sprechen. Um einen Einfluss des Unterschiedes in der Behandlung auf die Endpunktberechnungen auszuschließen, ist der Parameter Statintherapie in die im Folgenden beschriebene Regressionsanalyse eingeschlossen.

5.4 Mikroalbuminurie und low-level Mikroalbuminurie als Prognosefaktoren

5.4.1 ROC-Analyse

Die ROC-Analyse ist ein Verfahren zur Beschreibung der Genauigkeit eines diagnostischen Tests. Dabei werden alle Testergebnisse als mögliche *cut-off* Werte analysiert und ihre Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Unterscheidung zwischen zwei Zuständen, z.B. die An- oder Abwesenheit einer Krankheit, angegeben. Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) gibt die Effizienz oder „Prognosegüte“ des Testverfahrens insgesamt wieder. Bezüglich der Bedeutung der Albuminausscheidung für die Vorhersage zukünftiger Ereignisse ist die ROC-Analyse bisher nur vereinzelt angewendet worden. Im Jahr 2010 zeigten Basu et al. mithilfe der ROC-Analyse, dass die ACR mit einer AUC von 0,702 die Entwicklung einer Sepsis bei Intensivpatienten prognostiziert (Basu et al. 2010). Im selben Jahr veröffentlichten Guo et al. eine Untersuchung zum prädiktiven Wert der nächtlichen Albumin-Ausscheidungsrate für das Vorliegen einer KHK bei Typ-2-Diabetikern in China. Sie errechneten eine AUC von 0,799 für die Vorhersage einer KHK (Guo et al. 2012).

Für die Vorhersage der kardiovaskulären 1-Jahres-Eventrate anhand der ACR ermittelten wir eine AUC von 0,738. Dieses Ergebnis ist als eine moderate Prognosegüte zu werten. Es liegt etwas niedriger als der von Guo et al. dokumentierte Wert, was sicherlich zum großen Teil der unterschiedlichen Festlegung der Endpunkte geschuldet ist. Während wir in einer prospektiven Studie die Rate eines akuten Myokardinfarktes sowie eines kardiovaskulär bedingten Todes als Ausdruck der Krankheits-Progression betrachteten, stellten Guo et al. die Prävalenz koronarer Stenosen mittels invasiver koronarer Diagnostik fest und verwendeten somit einen Endpunkt von deutlich höherer Sensitivität.

Festlegen eines Schwellenwertes

Wie bereits im Einleitungsteil dieser Arbeit erwähnt besteht bisher kein Konsens zu einem sinnvollen Schwellenwert der Albuminurie für die Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen. Während einige Studien von einem Grenzwert bei 30 mg/g ausgehen (entspricht A2 der KDIGO-Klassifikation), gibt es vor allem in neueren Studien die Tendenz zu einem niedrigeren Schwellenwert. Gegenüber Individuen mit einer Albuminausscheidung von unter 10 mg/d konnten Rachmani et al. eine Verdopplung des kardiovaskulären Risikos bei Individuen mit einer Ausscheidung von 10,1-20 mg/d und eine Verzehnfachung bei Individuen mit einer Ausscheidung von 20,1-30 mg/d konstatieren. Sie schlugen daher einen Schwellenwert von 20 mg/d zur Unterscheidung zwischen normaler und pathologischer Albuminurie vor (Rachmani et al. 2000). Klausen et al. fanden eine relevante kardiovaskuläre Risikoerhöhung bei einer Albuminausscheidung im oberen Quartil und schlugen den Grenzwert zwischen drittem und

viertem Quartil von 5 $\mu\text{g}/\text{min}$ als Schwellenwert vor (2005). Borch-Johnsen et al. orientierten sich bei der Suche nach einem Grenzwert an der Verteilung der Albuminurie in der Allgemeinbevölkerung. Sie verwendeten den Schwellenwert der ACR von 0,65 mg/mmol (entspricht 5,7 mg/g), was der 90. Perzentile in der Allgemein-Population entsprach (1999). Eine Schwachstelle dieser Analysen besteht darin, dass sie auf willkürlich festgelegten Grenzwerten, errechneten Quartilen oder Perzentilen beruhen und damit einer vorausgehenden Stratifizierung unterliegen. Die Albuminausscheidung besitzt eine relevante Rechtsschiefe, d.h. niedrigere Werte liegen deutlich häufiger vor als höhere. Die Stratifizierung führt dazu, dass in den unteren Subgruppen ein geringer Umfang von Werten besteht, während die Werte in den oberen Subgruppen eine sehr breite Streuung aufweisen. Dies macht unter anderem die Festlegung eines Schwellenwertes anhand stratifizierter Daten unzuverlässig. Mehrere Autoren haben die Albuminausscheidung stattdessen als kontinuierlichen Parameter betrachtet. In der HOPE Studie und der LIFE Studie wurde ein konstant steigendes Risiko mit steigender Albuminausscheidung über das gesamte Wertespektrum der ACR hinweg festgestellt (Gerstein et al. 2001; Wachtell et al. 2003). In diesen Studien wurde jedoch keine Empfehlung für einen geeigneten Schwellenwert angegeben.

Die Etablierung eines Referenzwertes ist für die Anwendung in der Praxis äußerst sinnvoll. Auch wenn dieser, aufgrund der kontinuierlichen Assoziation mit dem kardiovaskulären Risiko, nur als Richtwert zu verwenden ist, kann er doch helfen einen gemessenen Wert in einen Kontext einzuordnen und eine Einschätzung zu Risiko und Effektivität einer Behandlung bei einem Patienten zu treffen. Mit der Berechnung einer ROC-Kurve für die ACR als kontinuierliche Variable wird eine Stratifizierung umgangen. Die Festlegung eines Schwellenwertes für die Unterscheidung zwischen An- und Abwesenheit eines erhöhten Risikos erfolgt dabei anhand des günstigsten Verhältnisses von Sensitivität und Spezifität. Basu et al. zeigten in ihrer Studie zur Vorhersage einer Sepsis, dass ein *cut-off* Wert der ACR von 124 mg/g den besten Diskriminator zwischen niedrigem und hohem Risiko bildete (2010). In Bezug auf die Vorhersage einer KHK bei Diabetikern konnten Guo et al. den bestmöglichen Schwellenwert bei einer Albuminausscheidungsrate von 11,275 $\mu\text{g}/\text{min}$ ermitteln (2012). Anhand der Berechnung des Youden-Index und der klinisch-praktischen Entscheidung für eine Mindest-Sensitivität von 80% konnten wir für unsere spezifische Population den optimalen Schwellenwert der ACR bei 10 mg/g festlegen. Damit konnten wir nachweisen, dass ein relevantes kardiovaskuläres Risiko bereits bei Werten im Bereich der *low-level* Mikroalbuminurie, also deutlich unterhalb der konventionellen Grenze von 30 mg/g, besteht.

5.4.2 Kaplan-Meier-Analyse

In der Literatur ist vielfach belegt, dass eine erhöhte Albuminausscheidung mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität in der Allgemeinbevölkerung und bei Risikopatienten einhergeht. Sowohl bei Diabetikern als auch bei Probanden mit Hypertonie und bei Gesunden besteht bei Vorliegen einer Mikroalbuminurie ein relevant erhöhtes Eventrisiko (Perkovic et al. 2008). Es liegen wenige Studien vor, die einen Zusammenhang zwischen einer Mikroalbuminurie und einem Progressionsrisiko bei einer bereits bestehenden KHK belegen (Gerstein et al. 2001; Danziger 2008; Taskiran et al. 2010). Diese Assoziation konnten wir in der Population von KHK-Patienten in unserer Studie bestätigen. Es bestand ein signifikant höheres Eventrisiko in der Gruppe mit Mikro- bzw. Makroalbuminurie (entspricht KDIGO Kategorie A2 und A3) gegenüber der Gruppe mit Normoalbuminurie. Auch nach Aufteilung der Studienpopulation anhand des ermittelten Schwellenwertes von 10 mg/g bestand ein signifikant höheres Eventrisiko mit höherer ACR. Dies bestärkt die Ergebnisse der ROC-Analyse und deutet darauf hin, dass der Zusammenhang der Albuminausscheidung mit einem erhöhten kardiovaskulären Eventrisiko nicht nur in den Frühstadien der Atherosklerose sondern auch bei bereits weit fortgeschrittener Erkrankung gilt. Die Endotheldysfunktion scheint somit auch bei einer bereits bestehenden Atherosklerose einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu besitzen.

5.4.3 Multivariate Regression

Eine Meta-Analyse von 26 Kohortenstudien mit insgesamt etwa 170.000 Probanden mit verschiedenen Risikoprofilen ergab, dass eine Mikroalbuminurie (30-300 mg/d, entspricht A2 der KDIGO-Klassifikation) gegenüber einer Normoalbuminurie nach Adaptierung für verschiedene Risikofaktoren mit einem um 50% erhöhten kardiovaskulären Risiko (HR 1,47) verbunden ist. Eine Makroalbuminurie (ab 300 mg/d, A3 entsprechend den KDIGO-Kriterien) war mit einem mehr als zweifach erhöhten Risiko (HR 2,17) im Vergleich zur Normoalbuminurie assoziiert (Perkovic et al. 2008). In der für die Allgemeinbevölkerung repräsentativen dänischen Subpopulation der MONICA-Studie war das Risiko für die Entwicklung einer KHK bei Vorliegen einer Mikroalbuminurie, in diesem Falle definiert als über 0,65 mg/mmol, nach Anpassung für die bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren um das 2,3-fache erhöht. Dies kam etwa dem Risiko bei männlichem Geschlecht, höherem Alter (für jede Erhöhung um 10 Jahre) und Nikotinkonsum gleich (Borch-Johnsen et al. 1999). In einer 2010 veröffentlichten Studie mit einer Hochrisiko-Population nach akutem Myokardinfarkt war eine Mikroalbuminurie über 0,65 mg/mmol mit einer HR von 1,78 in Bezug auf die 10-Jahres-Mortalität verbunden. Dieses Risiko entsprach etwa dem Risiko bei Vorliegen einer LVEF von unter 40% (Taskiran et al. 2010).

Für die Mikroalbuminurie (30-299 mg/g; entspricht KDIGO-Kategorie A2) konnte in unserer Studie nach Anpassung für die traditionellen Risikofaktoren (Modell 2) im Vergleich zur Normoalbuminurie ein 3,4-fach erhöhtes Risiko für den kombinierten Endpunkt aus akutem Myokardinfarkt und kardiovaskulär bedingtem Tod nachgewiesen werden. Bei Makroalbuminurie (KDIGO-Kategorie A3) war das Risiko gegenüber der Normoalbuminurie um mehr als das 3,7-fache erhöht. Nach zusätzlicher Einbeziehung weiterer relevanter Einflussfaktoren (Modell 3) konnten wir für die Mikroalbuminurie noch ein etwa 2,4-fach erhöhtes Risiko gegenüber der Normoalbuminurie feststellen ($p = 0,049$), während das Ergebnis bei Makroalbuminurie für Modell 3 keine statistische Signifikanz erreichte. Der Einfluss der Mikroalbuminurie auf das Eventrisiko in Modell 3 wurde übertroffen von dem Einfluss des Rauchens (HR 3,581; $p = 0,007$). Auch eine erniedrigte LVEF (HR 0,031; $p = 0,036$) und ein erniedrigtes Hämoglobin (HR 0,617; $p = 0,005$) besaßen in Modell 3 einen relevanten Einfluss, können allerdings in ihrer prognostischen Wertigkeit aufgrund des nicht-dichotomen Charakters nicht direkt mit der Mikroalbuminurie verglichen werden.

Eine noch stärkere Assoziation mit dem Eventrisiko bestand bei Verwendung des Schwellenwertes von 10 mg/g. Eine ACR von über 10 mg/g war nach Anpassung für die traditionellen Risikofaktoren (Modell 2) mit einem 4,9-fachen Risiko für den kombinierten Endpunkt gegenüber einer ACR unter 10 mg/g assoziiert. Nach zusätzlicher Anpassung für weitere Einflussfaktoren (Modell 3) bestand noch ein 2,6-fach erhöhtes Risiko bei Probanden mit einer Albuminausscheidung von über 10 mg/g. Auch in diesem Modell besaßen zusätzlich zur erhöhten Albuminausscheidung das Rauchen (HR 2,731), die LVEF (HR 0,028) und das Hämoglobin (HR 0,628) einen signifikanten Einfluss auf das Eventrisiko. Hier entsprach das Risiko bei einer ACR über 10 mg/g etwa dem Risiko bei Nikotinkonsum.

Nicht bei allen Patienten lag ein Wert für die in der Regressionsanalyse verwendeten Parameter vor. Insbesondere durch Einschluss des BNP, der LVEF und des LDL-Cholesterins kam es in Modell 3 zu einer deutlichen Reduktion der ausgewerteten Fallzahl, da diese Parameter bei nur 482 bzw. 527 und 548 Probanden vorlagen. In Modell 3 gingen daher insgesamt nur 360 Fälle ein. Dadurch verringert sich die statistische Signifikanz der Ergebnisse in Modell 3. Trotz der starken Reduktion der Fallzahl konnten dennoch statistisch signifikante Ergebnisse verzeichnet werden.

Das in unserer Studie im Vergleich mit den Ergebnissen in der Literatur relativ hohe kardiovaskuläre Risiko in Verbindung mit einer erhöhten Albuminausscheidung ist möglicherweise durch Unterschiede in den beobachteten Populationen und in der Beobachtungszeit sowie in der Wahl des Schwellenwertes bedingt. Bei KHK-Patienten scheint die Albuminurie mit einem größeren Risiko behaftet zu sein, als bei Individuen mit einem

nachteiligen Risikoprofil oder bei der Normalbevölkerung. Taskiran et al. untersuchten ähnlich der vorliegenden Studie Individuen mit bereits bestehender KHK, stellten jedoch ebenfalls eine niedrigere Hazard Ratio für die ACR fest. Sie bestimmten die ACR allerdings kurze Zeit nach Eintreten eines akuten Myokardinfarktes. Möglicherweise bestanden daher zum Zeitpunkt der Messung Schwankungen in der Albuminausscheidung durch vorübergehende Zustände wie eine akute infarktbedingte Herzinsuffizienz. Taskiran et al. betrachteten überdies die Eventrate über einen Zeitraum von 10 Jahren. Man kann davon ausgehen, dass die Albuminurie und das kardiovaskuläre Risiko innerhalb von 10 Jahren deutlichen Veränderungen unterlegen sind, was die prognostische Aussagekraft einer einmaligen Albumin-Bestimmung negativ beeinflusst. Taskiran et al. verwendeten außerdem einen Grenzwert, der anhand der Verteilung in der Allgemeinbevölkerung festgelegt worden war, während wir einen spezifisch für unsere Population errechneten Schwellenwert verwenden konnten.

5.5 Limitationen der Studie

Verschiedene Faktoren limitieren die Aussagekraft unserer Studien-Ergebnisse und die Übertragbarkeit der Resultate auf andere Populationen.

Bezüglich der unterschiedlichen Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren und anderer Parameter in den Subpopulationen mit Normo-, Mikro- und Makroalbuminurie muss die Fallzahl der Subpopulationen in Betracht gezogen werden. Eine Ursache für eine eingeschränkte Aussagekraft bei der Berechnung von Gruppen-Unterschieden ist die geringe Fallzahl in der Subpopulation mit Makroalbuminurie. Die Signifikanzen, die mittels Chi-Quadrat-Test bzw. *one-way* ANOVA oder Kruskal-Wallis-Test ermittelt wurden, beziehen sich auf den Vergleich aller drei Subpopulationen mit Normoalbuminurie (N = 511), Mikroalbuminurie (N = 135) und Makroalbuminurie (N = 34) und werden möglicherweise durch die geringe Fallzahl in der Gruppe mit Makroalbuminurie verzerrt. Die geringe Fallzahl führt zu größerer statistischer Unsicherheit und bedingt somit eine geringere Zuverlässigkeit der Ergebnisse. Insbesondere zur besseren Beurteilbarkeit der Subpopulation mit Makroalbuminurie wäre die Betrachtung einer größeren Studienpopulation von Nutzen.

Auch die Heterogenität der beobachteten Population kann als eine Limitation unserer Studie angesehen werden. Eingeschlossen wurden sowohl Probanden mit stabiler KHK als auch Probanden mit einem ACS.

Eine weitere Limitation unserer Studie liegt in der Definition der Endpunkte. Nicht bei jedem KHK-Patienten äußert sich eine Krankheitsprogression als Myokardinfarkt oder führt zum Tod. Beispielsweise auch eine Verschlechterung der Herzleistung oder die Zunahme einer Angina

pectoris-Symptomatik kann Ausdruck einer Progression sein. Diese „weichen“ Parameter schlossen wir nicht in unsere Endpunktanalyse mit ein.

Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass in den Überlebenszeitanalysen unserer Studie lediglich die 1-Jahres-Eventrate in Betracht gezogen wurde. Informationen zum weiteren Verlauf der Erkrankung bei den Probanden liegen uns für die meisten der Patienten nicht vor, sodass wir keinen Einblick in die Entwicklung des Progressionsrisikos über das erste Jahr hinaus haben. Da die Mikroalbuminurie jedoch durch Medikation und Risikofaktor-Kontrolle beeinflussbar ist und eine Senkung der Ausscheidung mit einer besseren Prognose korreliert (Ibsen et al. 2005), sind die Ergebnisse zum 1-Jahres-Risiko zumindest für die Therapiekontrolle und Risiko-Abschätzung in der Praxis durchaus anwendbar.

Auch bei der Bestimmung des Schwellenwertes für die ACR kommen gewisse Faktoren zum Tragen, die die allgemeine Gültigkeit des Ergebnisses einschränken. Die Legitimität der errechneten Schwelle von 10 mg/g ist sicherlich diskutierbar, da der Wert für eine sehr spezifische Studienpopulation für die Anwendung in der Tertiärprävention ermittelt wurde. Ob der Grenzwert auf andere Populationen, insbesondere auf die Allgemeinbevölkerung ohne KHK, Diabetes und Hypertonie, übertragbar ist, ist fraglich. Das Ergebnis liegt jedoch relativ nahe an dem errechneten Referenzwert von Guo et al. in einer Population von Diabetikern ohne vorbekannte KHK (2012).

Schließlich ist anzumerken, dass in unserer vorliegenden Studie kein Ausschluss von Probanden aufgrund akuter Harnwegsinfektionen oder anderer Entzündungszustände sowie erhöhter körperlicher Aktivität, Autoimmunerkrankungen oder spezifischen neoplastischen Leiden erfolgte. Diese Faktoren können die Albuminausscheidung vorübergehend verändern und stellen damit mögliche Störfaktoren dar (Battle-Gualda et al. 1997; Venkat 2004).

5.6 Fazit

Die vorliegende Arbeit beleuchtet die Bedeutung der Albuminurie für die Risikobeurteilung bei manifester koronarer Herzerkrankung. In Bezug auf das kardiovaskuläre Risikoprofil zeigten die Mikro- und Makroalbuminurie eine Assoziation mit einem höheren Alter, dem Vorliegen eines Diabetes mellitus und einer geringeren Häufigkeit einer Hyperlipoproteinämie. Kein signifikanter Zusammenhang bestand mit den Variablen Geschlecht, Rauchen, Bluthochdruck, Familienanamnese, BMI und *Waist-Hip-Ratio*. Eine erhöhte Albuminausscheidung war insgesamt mit einer erhöhten kardiovaskulären Krankheitslast verbunden. Mit erhöhter Albuminurie stellten sich außerdem höhere Inflammationsparameter, ein höheres BNP sowie eine niedrigere Hämoglobin-Konzentration dar, die renalen Parameter wiesen zugleich auf eine

schlechtere Nierenfunktion hin. Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin standen in einem inversen Zusammenhang mit der Albuminausscheidung. Mit steigender Albuminurie bestand häufiger eine Diuretika-, ARB- und Kalziumkanalblocker-Therapie und seltener eine Therapie mit einem Statin. Ein Unterschied zwischen den Subgruppen mit unterschiedlicher Albuminausscheidung bestand des Weiteren in der Häufigkeit der Therapie mit Betablockern und oralen Antikoagulanzen.

In der ROC-Analyse zeigte die ACR eine moderate Prognosegüte für die Vorhersage der 1-Jahres-Eventrate (AUC = 0,738). Diese wurde lediglich übertroffen von der Prognosegüte des BNP (AUC = 0,798). Der Diskriminator mit dem günstigsten Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage des 1-Jahres-Risikos lag bei einer ACR von 10 mg/g. Sowohl die Mikro- und Makroalbuminurie als auch die *low-level* Mikroalbuminurie (> 10 mg/g) bewiesen in der Kaplan-Meier-Analyse ein signifikant erhöhtes Event-Risiko im Vergleich mit einer Normoalbuminurie (< 30 mg/g bzw. ≤10 mg/g). Trotz der Assoziation mit verschiedenen kardiovaskulären Einflussfaktoren bewiesen die Mikroalbuminurie (HR 2,389; p = 0,049) und die *low-level* Mikroalbuminurie (HR 2,592; p = 0,048) in der multivariaten Analyse eine von anderen Faktoren unabhängige Assoziation mit dem Risiko des kombinierten Endpunktes.

Die Albuminurie ist unabhängiger Indikator des kardiovaskulären Risikos bei koronarer Herzerkrankung. Im Vergleich mit anderen kardiovaskulären Einflussfaktoren besitzt die Albuminurie einen hohen prädiktiven Wert in Bezug auf das Progressionsrisiko einer KHK. Die Messung der Albuminausscheidung sollte daher auf die Tertiärprävention der koronaren Herzkrankheit ausgeweitet werden. Ein erhöhtes Progressionsrisiko besteht in der spezifischen Population dieser Studie bereits bei einer Albumin-Kreatinin-Ratio deutlich unterhalb des konventionellen Schwellenwertes von 30 mg/g. Noch stehen verlässliche Ergebnisse zu Schwellenwerten bei verschiedenen anderen Risiko-Konstellationen aus. Zu erwarten ist, dass sich der konventionelle Schwellenwert der Mikroalbuminurie auch in anderen Populationen als zu hoch angesetzt erweist.

6 Zusammenfassung

Eine gesteigerte Ausscheidung von Albumin im Urin ist etablierter Indikator eines erhöhten Risikos für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen. Der Grund dieses Zusammenhanges ist nach aktuellem Forschungsstand in dem Vorliegen einer systemischen Endotheldysfunktion zu finden. Nach der weithin anerkannten „*response to injury*“ Hypothese entsteht die Endotheldysfunktion durch persistierende Einwirkung verschiedener endothelialer Noxen. Unter dem Einfluss dieser Stressoren ändert sich das auto- und parakrine Sekretionsprofil der Endothelzellen. Es kommt dadurch zu einer eingeschränkten Vasodilatationsfähigkeit, zur Entwicklung eines prokoagulatorischen Milieus im Gefäßinneren sowie zu einer erhöhten Durchlässigkeit des Gefäßendothels, was eine vermehrte Albuminausscheidung mit sich führt (Ross 1993; Liao 1998). Eine erhöhte Albuminausscheidung ist der Hypothese zufolge also Indikator einer atherogenen Situation. Der Theorie entsprechend hat sie einen hohen prognostischen Wert für die zukünftige Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen bewiesen. Einige Autoren konnten nachweisen, dass dies bereits für eine lediglich geringfügig erhöhte Albuminausscheidung unterhalb des üblicherweise verwendeten Grenzwertes von 30 mg/g gilt (Danziger 2008; Guo et al. 2012). Vieles deutet außerdem darauf hin, dass die Endotheldysfunktion über die atheroklerotischen Frühstadien hinaus auch in pathogenetische Prozesse späterer Krankheits-Phasen involviert ist (Liao 1998).

Diese Studie hatte zum Ziel, die Bedeutung der Mikroalbuminurie und *low-level* Mikroalbuminurie für die Prognose kardiovaskulärer Ereignisse in fortgeschrittenen Krankheitsstadien zu erfassen. Ein Schwerpunkt wurde dabei auch auf die Festlegung eines geeigneten Referenzwertes der Albuminausscheidung gelegt. Die Resultate bestätigen, dass eine erhöhte Albuminausscheidung bei bereits bestehender koronarer Herzerkrankung mit einem signifikant erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist. Dieser Zusammenhang bestand auch nach Anpassung für verschiedene kardiovaskuläre Einflussfaktoren. Die Endotheldysfunktion scheint damit auch bei fortgeschrittener Atherosklerose entscheidend in die Prozesse der Krankheitsprogression involviert zu sein. Ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse konnte desweiteren schon bei niedrigen Ausscheidungsraten unterhalb des üblichen Referenzwertes von 30 mg/g festgestellt werden. Der optimale Schwellenwert für die Risikobewertung lag bei 10 mg/g. Im Vergleich zu anderen kardiovaskulären Risikofaktoren bewiesen die Mikroalbuminurie und die *low-level* Mikroalbuminurie über 10 mg/g einen hohen prädiktiven Wert. Die Messung der Albuminausscheidung sollte daher auch in der Tertiärprävention der koronaren Herzerkrankung implementiert werden und niedrige Wertebereiche der Albuminurie einschließen.

7 Literaturverzeichnis

- Akobeng, A.K., 2007. Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway)*, 96(5), pp. 644–647.
- American Heart Association, 1994. AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation*, 90(1), pp. 644–645.
- Anderson, K.M., Wilson, P.W., Odell, P.M. & Kannel, W.B., 1991. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*, 83(1), pp. 356–362.
- Arnlöv, J., Evans, J.C., Meigs, J.B., Wang, T.J., Fox, C.S., Levy, D., Benjamin, E.J., D'Agostino, R.B. & Vasan, R.S., 2005. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 112(7), pp. 969–975.
- Atthobari, J., Brantsma, A.H., Gansevoort, R.T., Visser, S.T., Asselbergs, F.W., van Gilst, W.H., de Jong, P.E. & de Jong-van den Berg, L.T.W., 2006. The effect of statins on urinary albumin excretion and glomerular filtration rate: results from both a randomized clinical trial and an observational cohort study. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 21(11), pp. 3106–3114.
- Baer, F.M. & Rosenkranz, S., 2008. Koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom. In E. Erdmann, Hrsg. *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. Springer, Berlin - Heidelberg, S. 13–69.
- Baigent, C., Landray, M.J., Reith, C., Emberson, J., Wheeler, D.C., Tomson, C., Wanner, C., Krane, V., Cass, A., Craig, J., Neal, B., Jiang, L., Hooi, L.S., Levin, A., Agodoa, L., Gaziano, M., Kasiske, B., Walker, R., Massy, Z.A., Feldt-Rasmussen, B., Krairitichai, U., Ophascharoensuk, V., Fellström, B., Holdaas, H., Tesar, V., Wiecek, A., Grobbee, D., de Zeeuw, D., Grönhagen-Riska, C., Dasgupta, T., et al., 2011. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 377(9784), pp. 2181–2192.
- Barnett, A.H., 2005. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study. *Acta diabetologica*, 42 Suppl 1, pp. S42–49.
- Basu, S., Bhattacharya, M., Chatterjee, T.K., Chaudhuri, S., Todi, S. & Majumdar, A., 2010. Microalbuminuria: A novel biomarker of sepsis. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 14(1), pp. 22–28.
- Batlle-Gualda, E., Martínez, A.C., Guerra, R.A. & Pascual, E., 1997. Urinary albumin excretion in patients with systemic lupus erythematosus without renal disease. *Annals of the rheumatic diseases*, 56(6), pp. 386–389.

- Berhane, A.M., Weil, E.J., Knowler, W.C., Nelson, R.G. & Hanson, R.L., 2011. Albuminuria and estimated glomerular filtration rate as predictors of diabetic end-stage renal disease and death. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 6(10), pp. 2444–2451.
- Bianchi, S., Bigazzi, R., Baldari, G. & Campese, V.M., 1992. Microalbuminuria in patients with essential hypertension: effects of several antihypertensive drugs. *The American journal of medicine*, 93(5), pp. 525–528.
- Blann, A.D., 2006. Plasma von Willebrand factor, thrombosis, and the endothelium: the first 30 years. *Thrombosis and haemostasis*, 95(1), pp. 49–55.
- Blecker, S., Matsushita, K., Köttgen, A., Loehr, L., Bertoni, A.G., Boulware, L.E. & Coresh, J., 2011. High-normal albuminuria and risk of heart failure in the community. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 58(1), pp. 47–55.
- Böhm, M., Thoenes, M., Danchin, N., Bramlage, P., La Puerta, P. & Volpe, M., 2007. Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the i-SEARCH global study. *Journal of Hypertension*, 25(11), pp. 2317–2324.
- Böhmeke, T. & Schmidt, A., 2008. *Checkliste Echokardiographie* 4. Aufl., Thieme, Stuttgart, S. 14-39, 58–59.
- Bonnet, F., Marre, M., Halimi, J.-M., Stengel, B., Lange, C., Laville, M., Tichet, J. & Balkau, B., 2006. Waist circumference and the metabolic syndrome predict the development of elevated albuminuria in non-diabetic subjects: the DESIR Study. *Journal of hypertension*, 24(6), pp. 1157–1163.
- Borch-Johnsen, K., Feldt-Rasmussen, B., Strandgaard, S., Schroll, M. & Jensen, J.S., 1999. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 19(8), pp. 1992–1997.
- Bramlage, P., Pittrow, D., Lehnert, H., Höfler, M., Kirch, W., Ritz, E. & Wittchen, H.-U., 2007. Frequency of albuminuria in primary care: a cross-sectional study. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: Official Journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 14(1), pp. 107–113.
- Bramlage, P., Thoenes, M., Paar, W.D., Bramlage, C.P. & Schmieder, R.E., 2007. Albuminurie: ein kardiovaskulärer Risikoindikator. *Medizinische Klinik*, 102(10), S. 833–843.
- Buck, T., Breithardt, O.-A., Faber, L., Fehske, W., Flachskampf, F.A., Franke, A., Hagendorff, A., Hoffmann, R., Kruck, I., Kücherer, H., Menzel, T., Pethig, K., Tiemann, K., Voigt, J.-U., Weidemann, F. & Nixdorff, U., 2009. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clinical Research in Cardiology Supplements*, 4(S1), S. 3–51.
- Busari, O.A., Opadijo, O.G. & Olarewaju, O.T., 2010. Microalbuminuria and its relations with serum lipid abnormalities in adult Nigerians with newly diagnosed hypertension. *Annals of African medicine*, 9(2), pp. 62–67.
- Cairns, J.A., Fantus, I.G. & Klassen, G.A., 1976. Unstable angina pectoris. *American Heart Journal*, 92(3), pp. 373–386.

- Cameron, J.S., 2003. Milk or albumin? The history of proteinuria before Richard Bright. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 18(7), pp. 1281–1285.
- Campeau, L., 1976. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*, 54(3), pp. 522–523.
- Campese, V.M., Bianchi, S. & Bigazzi, R., 1999. Association between hyperlipidemia and microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney international. Supplement*, 71, pp. S10–13.
- Celermajer, D.S., 1997. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *Journal of the American College of Cardiology*, 30(2), pp. 325–333.
- Cheung, A.K., Sarnak, M.J., Yan, G., Dwyer, J.T., Heyka, R.J., Rocco, M.V., Teehan, B.P. & Levey, A.S., 2000. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney International*, 58(1), pp. 353–362.
- Cheung, B.M.Y., Lauder, I.J., Lau, C.-P. & Kumana, C.R., 2004. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *British journal of clinical pharmacology*, 57(5), pp. 640–651.
- Chinard, F.P., Lauson, H.D., Eder, H.A., Greif, R.L. & Hiller, A., 1954. A study on the mechanism of proteinuria in patients with the nephrotic syndrome. *The Journal of clinical investigation*, 33(4), pp. 621–628.
- Christensen, T.D., Jensen, C., Larsen, T.B., Christiansen, K. & Sørensen, B., 2009. Thrombin generation and coagulation factor activities: evaluation and comparison with the international normalized ratio. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*, 20(5), pp. 358–365.
- Collins, R., Armitage, J., Parish, S., Sleight, P., Peto, R. & Heart Protection Study Collaborative Group, 2003. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 361(9374), pp. 2005–2016.
- Danesh, J., Wheeler, J.G., Hirschfield, G.M., Eda, S., Eiriksdottir, G., Rumley, A., Lowe, G.D.O., Pepys, M.B. & Gudnason, V., 2004. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *The New England journal of medicine*, 350(14), pp. 1387–1397.
- Danziger, J., 2008. Importance of low-grade albuminuria. *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic*, 83(7), pp. 806–812.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2008. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 4.*, überarbeitete Aufl., Thieme, Stuttgart.
- Dickinson, W.H., 1860. On Diseases of the Kidney accompanied by Albuminuria, in relation to their Origin in Change occurring in the Tubes or in the Intertubular Structure. *Medico-chirurgical transactions*, 43, pp. 225–246.5.
- Diehm, C., Darius, H., Pittrow, D. & Allenberg, J.R., 2005. Knöchel-Arm-Index. Ein wegweisender Risikomarker für die hausärztliche Praxis. *Dt Ärztebl*, 102(34-35), S. A2310–2313.
- Dill, T. & Hamm, C.W., 2009. Koronare Herzkrankheit. In K. Arasteh et al., Hrsg. *Innere Medizin*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 42–43.

- Dinneen, S.F. & Gerstein, H.C., 1997. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Archives of internal medicine*, 157(13), pp. 1413–1418.
- Doggrell, S.A., 2003. ACE inhibitors versus diuretics: ALLHAT versus ANBP2. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 4(5), pp. 825–828.
- Donnelly, R., Yeung, J.M.C. & Manning, G., 2003. Microalbuminuria: a common, independent cardiovascular risk factor, especially but not exclusively in type 2 diabetes. *Journal of Hypertension. Supplement: Official Journal of the International Society of Hypertension*, 21(1), pp. S7–12.
- Dormandy, J., Heeck, L. & Vig, S., 1999. Lower-extremity arteriosclerosis as a reflection of a systemic process: implications for concomitant coronary and carotid disease. *Seminars in Vascular Surgery*, 12(2), pp. 118–122.
- Douglas, K., O'Malley, P.G. & Jackson, J.L., 2006. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Annals of internal medicine*, 145(2), pp. 117–124.
- Epstein, B.J., Leonard, P.T. & Shah, N.K., 2012. The evolving landscape of RAAS inhibition: from ACE inhibitors to ARBs, to DRIs and beyond. *Expert review of cardiovascular therapy*, 10(6), pp. 713–725.
- Eshøj, O., Feldt-Rasmussen, B., Larsen, M.L. & Mogensen, E.F., 1987. Comparison of overnight, morning and 24-hour urine collections in the assessment of diabetic microalbuminuria. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 4(6), pp. 531–533.
- Foley, R.N., Parfrey, P.S. & Sarnak, M.J., 1998. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 9(12 Suppl), pp. S16–23.
- Fontaine, R., Kim, M. & Kieny, R., 1954. Die chirurgische Behandlung der peripheren Durchblutungsstörungen. *Helvetica Chirurgica Acta*, 21(5-6), S. 499–533.
- Forman, J.P., Fisher, N.D.L., Schopick, E.L. & Curhan, G.C., 2008. Higher levels of albuminuria within the normal range predict incident hypertension. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 19(10), pp. 1983–1988.
- Fothergill, J.M., 1873. The Significance of Albuminuria. *BMJ*, 1(631), pp. 132–132.
- Gerstein, H.C., Mann, J.F., Yi, Q., Zinman, B., Dinneen, S.F., Hoogwerf, B., Hallé, J.P., Young, J., Rashkow, A., Joyce, C., Nawaz, S. & Yusuf, S., 2001. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 286(4), pp. 421–426.
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2006. *Gesundheit in Deutschland*, Berlin: Robert Koch-Institut.
- Gruden, G., Cavallo-Perin, P., Bazzan, M., Stella, S., Vuolo, A. & Pagano, G., 1994. PAI-1 and factor VII activity are higher in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes*, 43(3), pp. 426–429.
- Guo, L., Cheng, Y., Wang, X., Pan, Q., Li, H., Zhang, L. & Wang, Y., 2012. Association between microalbuminuria and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus of the Beijing Han nationality. *Acta diabetologica*, 49 Suppl 1, pp. S65–71.

- Haffner, S.M., Stern, M.P., Gruber, M.K., Hazuda, H.P., Mitchell, B.D. & Patterson, J.K., 1990. Microalbuminuria. Potential marker for increased cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects? *Arteriosclerosis (Dallas, Tex.)*, 10(5), pp. 727–731.
- Haller, H., Ito, S., Izzo, J.L., Jr, Januszewicz, A., Katayama, S., Menne, J., Mimran, A., Rabelink, T.J., Ritz, E., Ruilope, L.M., Rump, L.C. & Viberti, G., 2011. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 364(10), pp. 907–917.
- Hansen, H.P., Gaede, P.H., Jensen, B.R. & Parving, H.H., 2000. Lack of impact of low-dose acetylsalicylic acid on kidney function in type 1 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes care*, 23(12), pp. 1742–1745.
- Hillege, H.L., Fidler, V., Diercks, G.F.H., van Gilst, W.H., de Zeeuw, D., van Veldhuisen, D.J., Gans, R.O.B., Janssen, W.M.T., Grobbee, D.E. & de Jong, P.E., 2002. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*, 106(14), pp. 1777–1782.
- Hoffman, M., Blum, A., Baruch, R., Kaplan, E. & Benjamin, M., 2004. Leukocytes and coronary heart disease. *Atherosclerosis*, 172(1), pp. 1–6.
- Huck, K., 2009. Angiologie. In K. Arasteh et al., Hrsg. *Innere Medizin*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 250–276.
- Ibsen, H., Olsen, M.H., Wachtell, K., Borch-Johnsen, K., Lindholm, L.H., Mogensen, C.E., Dahlöf, B., Devereux, R.B., de Faire, U., Fyhrquist, F., Julius, S., Kjeldsen, S.E., Lederballe-Pedersen, O., Nieminen, M.S., Omvik, P., Oparil, S. & Wan, Y., 2005. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension*, 45(2), pp. 198–202.
- Ibsen, H., Wachtell, K., Olsen, M.H., Borch-Johnsen, K., Lindholm, L.H., Mogensen, C.E., Dahlöf, B., Devereux, R.B., de Faire, U., Fyhrquist, F., Julius, S., Kjeldsen, S.E., Lederballe-Pedersen, O., Nieminen, M.S., Omvik, P., Oparil, S. & Wan, Y., 2004. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. *Journal of hypertension*, 22(9), pp. 1805–1811.
- Jacobs, D.R., Jr, Murtaugh, M.A., Steffes, M., Yu, X., Roseman, J. & Goetz, F.C., 2002. Gender- and race-specific determination of albumin excretion rate using albumin-to-creatinine ratio in single, untimed urine specimens: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *American journal of epidemiology*, 155(12), pp. 1114–1119.
- Jang, I.K., Lassila, R. & Fuster, V., 1993. Atherogenesis and inflammation. *European Heart Journal*, 14 Suppl K, pp. 2–6.
- Jensen, J.S., 1995. Renal and systemic transvascular albumin leakage in severe atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 15(9), pp. 1324–1329.
- Jensen, J.S., Borch-Johnsen, K., Jensen, G. & Feldt-Rasmussen, B., 1995. Atherosclerotic risk factors are increased in clinically healthy subjects with microalbuminuria. *Atherosclerosis*, 112(2), pp. 245–252.

- Jensen, J.S., Feldt-Rasmussen, B., Borch-Johnsen, K. & Jensen, G., 1993. Urinary albumin excretion in a population based sample of 1011 middle aged non-diabetic subjects. The Copenhagen City Heart Study Group. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 53(8), pp. 867–872.
- Jones, C.A., Francis, M.E., Eberhardt, M.S., Chavers, B., Coresh, J., Engelgau, M., Kusek, J.W., Byrd-Holt, D., Narayan, K.M.V., Herman, W.H., Jones, C.P., Salive, M. & Agodoa, L.Y., 2002. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 39(3), pp. 445–459.
- Jones, C.H., 1852. Morbid Conditions of the Kidney giving rise to Albuminuria. *London journal of medicine*, 4(41), pp. 401–414.
- Kannel, W.B., Stampfer, M.J., Castelli, W.P. & Verter, J., 1984. The prognostic significance of proteinuria: the Framingham study. *American heart journal*, 108(5), pp. 1347–1352.
- Kario, K., Matsuo, T., Kobayashi, H., Matsuo, M., Sakata, T., Miyata, T. & Shimada, K., 1996. Factor VII hyperactivity and endothelial cell damage are found in elderly hypertensives only when concomitant with microalbuminuria. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 16(3), pp. 455–461.
- Klausen, K., Scharling, H., Jensen, G. & Jensen, J.S., 2005. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension*, 46(1), pp. 33–37.
- Kuritzky, L., Toto, R. & Van Buren, P., 2011. Identification and management of albuminuria in the primary care setting. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 13(6), pp. 438–449.
- Lang, R.M., Bierig, M., Devereux, R.B., Flachskampf, F.A., Foster, E., Pellikka, P.A., Picard, M.H., Roman, M.J., Seward, J., Shanewise, J., Solomon, S., Spencer, K.T., St John Sutton, M. & Stewart, W., 2006. Recommendations for chamber quantification. *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*, 7(2), pp. 79–108.
- Lawall, H., Diehm, C., Balzer, K., Gail, D., Heidrich, H., Huppert, P., Lindhoff-Last, E., Löllgen, H., Ott, N., Rümenapf, G., Schmidt-Trucksäss, A., Schmiedt, W., Schulte, K.-L., Stiegler, H., Tacke, J. & Trampisch, H.-J., 2009. Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK).
- Levey, A.S., Beto, J.A., Coronado, B.E., Eknoyan, G., Foley, R.N., Kasiske, B.L., Klag, M.J., Mailloux, L.U., Manske, C.L., Meyer, K.B., Parfrey, P.S., Pfeffer, M.A., Wenger, N.K., Wilson, P.W. & Wright, J.T., Jr, 1998. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 32(5), pp. 853–906.
- Levey, A.S., Coresh, J., Balk, E., Kausz, A.T., Levin, A., Steffes, M.W., Hogg, R.J., Perrone, R.D., Lau, J. & Eknoyan, G., 2003. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Annals of internal medicine*, 139(2), pp. 137–147.

- Liao, J.K., 1998. Endothelium and acute coronary syndromes. *Clinical Chemistry*, 44(8 Pt 2), pp. 1799–1808.
- Libby, P., 2008. The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *Journal of Internal Medicine*, 263(5), pp. 517–527.
- Licata, Corrao, Ganguzza, Pinto, Arnone, Di Chiara T, Licata, Salerno & Scaglione, 1998. Micro-albuminuria in obese subjects: relationship among body fat distribution, blood pressure and left ventricular structure and function. *Blood pressure monitoring*, 3(4), pp. 233–240.
- Lindner, A., Charra, B., Sherrard, D.J. & Scribner, B.H., 1974. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *The New England Journal of Medicine*, 290(13), pp. 697–701.
- Lippert, H., 2003. *Lehrbuch Anatomie* 6. Aufl., Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH. S. 512-515.
- Margolis, J.R., Kannel, W.S., Feinleib, M., Dawber, T.R. & McNamara, P.M., 1973. Clinical features of unrecognized myocardial infarction - silent and symptomatic. Eighteen year follow-up: the Framingham study. *The American Journal of Cardiology*, 32(1), pp. 1–7.
- Marre, M., Puig, J.G., Kokot, F., Fernandez, M., Jermendy, G., Opie, L., Moyseev, V., Scheen, A., Ionescu-Tirgoviste, C., Saldanha, M.H., Halabe, A., Williams, B., Mion Júnior, D., Ruiz, M., Hermansen, K., Tuomilehto, J., Finizola, B., Gallois, Y., Amouyel, P., Ollivier, J.-P. & Asmar, R., 2004. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *Journal of hypertension*, 22(8), pp. 1613–1622.
- McMillan, D.E., 1985. Blood flow and the localization of atherosclerotic plaques. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 16(4), pp. 582–587.
- Mehta, D. & Malik, A.B., 2006. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiological reviews*, 86(1), pp. 279–367.
- Mereles, D., 2004. Echobasics. Available at: <http://www.echobasics.de/impressum.html> [Aufgerufen 14. August 2012].
- Metcalf, P.A., Baker, J.R., Scott, A.J., Wild, C.J., Scragg, R.K. & Dryson, E., 1992. Albuminuria in people at least 40 years old: effect of obesity, hypertension, and hyperlipidemia. *Clinical chemistry*, 38(9), pp. 1802–1808.
- Metcalf, P.A., Baker, J.R., Scragg, R.K., Dryson, E., Scott, A.J. & Wild, C.J., 1993. Albuminuria in people at least 40 years old: effect of alcohol consumption, regular exercise, and cigarette smoking. *Clinical chemistry*, 39(9), pp. 1793–1797.
- Mogensen, C.E., 2004. Practice guidelines for chronic kidney disease. *Annals of internal medicine*, 140(11), pp. 933–935.
- Mogensen, C.E., Chachati, A., Christensen, C.K., Close, C.F., Deckert, T., Hommel, E., Kastrup, J., Lefebvre, P., Mathiesen, E.R. & Feldt-Rasmussen, B., 1985. Microalbuminuria: an early marker of renal involvement in diabetes. *Uremia Investigation*, 9(2), pp. 85–95.
- Mogensen, C.E. & Christensen, C.K., 1984. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *The New England Journal of Medicine*, 311(2), pp. 89–93.

- Mogensen, C.E., Keane, W.F., Bennett, P.H., Jerums, G., Parving, H.H., Passa, P., Steffes, M.W., Striker, G.E. & Viberti, G.C., 1995. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet*, 346(8982), pp. 1080–1084.
- Mogensen, C.E. & Poulsen, P.L., 1994. Epidemiology of microalbuminuria in diabetes and in the background population. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 3(3), pp. 248–256.
- Naidoo, D.P., 2002. The link between microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease in diabetes. *Cardiovascular Journal of South Africa: Official Journal for Southern Africa Cardiac Society [and] South African Society of Cardiac Practitioners*, 13(4), pp. 194–199.
- Nannipieri, M., Rizzo, L., Rapuano, A., Pilo, A., Penno, G. & Navalesi, R., 1995. Increased transcapillary escape rate of albumin in microalbuminuric type II diabetic patients. *Diabetes Care*, 18(1), pp. 1–9.
- Nielsen, S.E., Persson, F., Frandsen, E., Sugaya, T., Hess, G., Zdunek, D., Shjoedt, K.J., Parving, H.H. & Rossing, P., 2012. Spironolactone diminishes urinary albumin excretion in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria: a randomized placebo-controlled crossover study. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 29(8), pp. e184–190.
- Norata, G.D. & Catapano, A.L., 2005. Molecular Mechanisms Responsible for the Antiinflammatory and Protective Effect of HDL on the Endothelium. *Vascular Health and Risk Management*, 1(2), pp. 119–129.
- Parving, H.H., Mogensen, C.E., Jensen, H.A. & Evrin, P.E., 1974. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet*, 1(7868), pp. 1190–1192.
- Pedrinelli, R., Giampietro, O., Carmassi, F., Melillo, E., Dell’Omo, G., Catapano, G., Matteucci, E., Talarico, L., Morale, M. & De Negri, F., 1994. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet*, 344(8914), pp. 14–18.
- Penn, M.S., Rangaswamy, S., Saidel, G.M. & Chisolm, G.M., 1997. Macromolecular transport in the arterial intima: comparison of chronic and acute injuries. *The American journal of physiology*, 272(4 Pt 2), pp. H1560–1570.
- Penttilä, I., Penttilä, K. & Rantanen, T., 2000. Laboratory diagnosis of patients with acute chest pain. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: CCLM / FESCC*, 38(3), pp. 187–197.
- Perkovic, V., Verdon, C., Ninomiya, T., Barzi, F., Cass, A., Patel, A., Jardine, M., Gallagher, M., Turnbull, F., Chalmers, J., Craig, J. & Huxley, R., 2008. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*, 5(10), p. e207.
- Piga, R., Naito, Y., Kokura, S., Handa, O. & Yoshikawa, T., 2007. Short-term high glucose exposure induces monocyte-endothelial cells adhesion and transmigration by increasing VCAM-1 and MCP-1 expression in human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis*, 193(2), pp. 328–334.

- Price, G.M., Uauy, R., Breeze, E., Bulpitt, C.J. & Fletcher, A.E., 2006. Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84(2), pp. 449–460.
- Quyyumi, A.A., 2003. Prognostic value of endothelial function. *The American Journal of Cardiology*, 91(12A), pp. 19H–24H.
- Rachmani, R., Levi, Z., Lidar, M., Slavachevski, I., Half-Onn, E. & Ravid, M., 2000. Considerations about the threshold value of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: lessons from an 8-year follow-up study of 599 patients. *Diabetes research and clinical practice*, 49(2-3), pp. 187–194.
- Raines, E.W. & Ross, R., 1993. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *Heart*, 69(1 Suppl), pp. S30–S37.
- Reddy, K.G., Nair, R.N., Sheehan, H.M. & Hodgson, J.M., 1994. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 23(4), pp. 833–843.
- Reis, J.P., Macera, C.A., Araneta, M.R., Lindsay, S.P., Marshall, S.J. & Wingard, D.L., 2009. Comparison of overall obesity and body fat distribution in predicting risk of mortality. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 17(6), pp. 1232–1239.
- Ridker, P.M., Brown, N.J., Vaughan, D.E., Harrison, D.G. & Mehta, J.L., 2004. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation*, 109(25 Suppl 1), pp. IV6–19.
- Riede, U.-N. & Schaefer, H.-E., 1994. *Allgemeine und spezielle Pathologie* 3. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 438.
- Ritz, E., Viberti, G.C., Ruilope, L.M., Rabelink, A.J., Izzo, J.L., Jr, Katayama, S., Ito, S., Mimran, A., Menne, J., Rump, L.C., Januszewicz, A. & Haller, H., 2010. Determinants of urinary albumin excretion within the normal range in patients with type 2 diabetes: the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *Diabetologia*, 53(1), pp. 49–57.
- Ross, R., 1981. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherosclerosis: a problem of the biology of arterial wall cells and their interactions with blood components. *Arteriosclerosis (Dallas, Tex.)*, 1(5), pp. 293–311.
- Ross, R., 1993. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 362(6423), pp. 801–809.
- Ruggenenti, P., Fassi, A., Ilieva, A.P., Bruno, S., Iliev, I.P., Brusegan, V., Rubis, N., Gherardi, G., Arnoldi, F., Ganeva, M., Ene-Iordache, B., Gaspari, F., Perna, A., Bossi, A., Trevisan, R., Dodesini, A.R. & Remuzzi, G., 2004. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 351(19), pp. 1941–1951.
- Rytand, D.A., 1949. The significance of albuminuria; proteinuria. *California medicine*, 70(3), pp. 174–176.

- Sarnak, M.J., Tighiouart, H., Manjunath, G., MacLeod, B., Griffith, J., Salem, D. & Levey, A.S., 2002. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Journal of the American College of Cardiology*, 40(1), pp. 27–33.
- Schneider, C.A., 2008. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren therapeutische Beeinflussung. In E. Erdmann, Hrsg. *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. Springer, Berlin - Heidelberg, S. 2–12.
- Schwab, S.J., Christensen, R.L., Dougherty, K. & Klahr, S., 1987. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. *Archives of internal medicine*, 147(5), pp. 943–944.
- Scott, D.A. & Palmer, R.M., 2002. The influence of tobacco smoking on adhesion molecule profiles. *Tobacco induced diseases*, 1(1), pp. 7–25.
- Scott, J., 2002. The pathogenesis of atherosclerosis and new opportunities for treatment and prevention. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, (63), pp. 1–17.
- Sary, H.C., Chandler, A.B., Dinsmore, R.E., Fuster, V., Glagov, S., Insull, W., Rosenfeld, M.E., Schwartz, C.J., Wagner, W.D. & Wissler, R.W., 1995. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis: A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 92(5), pp. 1355–1374.
- Sary, H.C., Chandler, A.B., Glagov, S., Guyton, J.R., Insull, W., Rosenfeld, M.E., Schaffer, S.A., Schwartz, C.J., Wagner, W.D. & Wissler, R.W., 1994. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 89(5), pp. 2462–2478.
- Stehouwer, C.D., Henry, R.M.A., Dekker, J.M., Nijpels, G., Heine, R.J. & Bouter, L.M., 2004. Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction--the Hoorn Study. *Kidney International. Supplement*, (92), pp. S42–44.
- Stehouwer, C.D., Nauta, J.J., Zeldenrust, G.C., Hackeng, W.H., Donker, A.J. & den Ottolander, G.J., 1992. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 340(8815), pp. 319–323.
- Steinhubl, S.R., Berger, P.B., Mann, J.T., 3rd, Fry, E.T.A., DeLago, A., Wilmer, C. & Topol, E.J., 2002. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 288(19), pp. 2411–2420.
- Stevens, P.E., Levin, A. & KDIGO Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members, 2013. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine*, 158(11), pp. 825–830.
- Sucker, C. & Lanzer, P., 2000. Atherosklerose und Mediasklerose. Eine Gegenüberstellung zweier kalzifizierender Gefäßerkrankungen. *Medizinische Klinik*, 95(4), S. 207–210.

- Tardif, J.-C., 2006. Cardiac investigation in patients with diabetes. *The Canadian journal of cardiology*, 22 Suppl A, pp. 38A–40A.
- Taskiran, M., Iversen, A., Klausen, K., Jensen, G.B. & Jensen, J.S., 2010. The association of microalbuminuria with mortality in patients with acute myocardial infarction. A ten-year follow-up study. *Heart International*, 5(1), p. e2.
- Van der Tol, A., Van Biesen, W., Van Laecke, S., Bogaerts, K., De Lombaert, K., Warrinnier, H. & Vanholder, R., 2012. Statin use and the presence of microalbuminuria. Results from the ERICABEL trial: a non-interventional epidemiological cohort study. *PloS one*, 7(2), p. e31639.
- Tresch, D.D., 1987. Atypical presentations of cardiovascular disorders in the elderly. *Geriatrics*, 42(10), pp. 31–36, 40–41, 44–46.
- Tresch, D.D., Saeian, K. & Hoffman, R., 1992. Elderly Patients with Late Onset of Coronary Artery Disease: Clinical and Angiographic Findings. *The American Journal of Geriatric Cardiology*, 1(5), pp. 14–25.
- Ukena, C., Mahfoud, F., Kindermann, M., Gräber, S., Kindermann, I., Schneider, M., Schmieder, R., Bramlage, P., Volpe, M., Thoenes, M. & Böhm, M., 2010. Smoking is associated with a high prevalence of microalbuminuria in hypertensive high-risk patients: data from I-SEARCH. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society*, 99(12), pp. 825–832.
- Vaur, L., Gueret, P., Lievre, M., Chabaud, S. & Passa, P., 2003. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes care*, 26(3), pp. 855–860.
- Venkat, K.K., 2004. Proteinuria and microalbuminuria in adults: significance, evaluation, and treatment. *Southern medical journal*, 97(10), pp. 969–979.
- Viberti, G.C., Hill, R.D., Jarrett, R.J., Argyropoulos, A., Mahmud, U. & Keen, H., 1982. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 1(8287), pp. 1430–1432.
- Vogel, R.A. & Benitez, R.M., 2000. Noninvasive assessment of cardiovascular risk: from Framingham to the future. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 1(1), pp. 34–42.
- Wachtell, K., Ibsen, H., Olsen, M.H., Borch-Johnsen, K., Lindholm, L.H., Mogensen, C.E., Dahlöf, B., Devereux, R.B., Beevers, G., de Faire, U., Fyhrquist, F., Julius, S., Kjeldsen, S., Kristianson, K., Lederballe-Pedersen, O., Nieminen, M.S., Okin, P.M., Omvik, P., Oparil, S., Wedel, H., Snapinn, S.M. & Aurup, P., 2003. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Annals of internal medicine*, 139(11), pp. 901–906.
- Warram, J.H., Gearin, G., Laffel, L. & Krolewski, A.S., 1996. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 7(6), pp. 930–937.
- Wierzbicki, A.S., 2007. Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Diabetes & Vascular Disease Research: Official Journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease*, 4(2), pp. 143–150.

- Wilkenshoff, U. & Kruck, I., 2011. *Handbuch der Echokardiographie* 5. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 2–18.
- Wormser, D., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Wood, A.M., Pennells, L., Thompson, A., Sarwar, N., Kizer, J.R., Lawlor, D.A., Nordestgaard, B.G., Ridker, P., Salomaa, V., Stevens, J., Woodward, M., Sattar, N., Collins, R., Thompson, S.G., Whitlock, G. & Danesh, J., 2011. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*, 377(9771), pp. 1085–1095.
- Wu, K.K. & Thiagarajan, P., 1996. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annual Review of Medicine*, 47, pp. 315–331.
- Xu, J. & Zou, M.-H., 2009. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction. *Circulation*, 120(13), pp. 1266–1286.
- Yano, Y., Katsuki, A., Gabazza, E.C., Ito, K., Fujii, M., Furuta, M., Tsuchihashi, K., Goto, H., Nakatani, K., Hori, Y., Sumida, Y. & Adachi, Y., 1999. Plasma brain natriuretic peptide levels in normotensive noninsulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84(7), pp. 2353–2356.
- Yudkin, J.S., Forrest, R.D. & Jackson, C.A., 1988. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Islington Diabetes Survey. *Lancet*, 2(8610), pp. 530–533.
- Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., McQueen, M., Budaj, A., Pais, P., Varigos, J. & Lisheng, L., 2004. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364(9438), pp. 937–952.
- Yuyun, M.F., Khaw, K.-T., Luben, R., Welch, A., Bingham, S., Day, N.E. & Wareham, N.J., 2004. Microalbuminuria and stroke in a British population: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. *Journal of internal medicine*, 255(2), pp. 247–256.
- Zakynthinos, E. & Pappa, N., 2009. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *Journal of cardiology*, 53(3), pp. 317–333.
- Zambrano-Galvan, G., Rodríguez-Morán, M., Simental-Mendía, L.E., Lazalde, B., Reyes-Romero, M.A. & Guerrero-Romero, F., 2011. C-reactive protein is directly associated with urinary albumin-to-creatinine ratio. *Archives of medical research*, 42(6), pp. 451–456.

8 Thesen

1. Die Albuminurie ist als Risikoindikator für die zukünftige Entwicklung einer Atherosklerose etabliert. Es fehlen jedoch Erkenntnisse, die die prognostische Bedeutung der Albuminurie für das Progressionsrisiko bei bereits Erkrankten belegen.
2. Bisher besteht kein Konsens über einen geeigneten Schwellenwert der Albumin-Ausscheidung zur Unterscheidung zwischen An- oder Abwesenheit eines erhöhten kardiovaskulären Risikos. Es gibt Hinweise, dass der Schwellenwert deutlich unterhalb des konventionellen Wertes von 30 mg/g angesetzt werden sollte.
3. 680 Probanden mit einer vorbekannten oder neu diagnostizierten koronaren Herzkrankheit (KHK) wurden in die Studie eingeschlossen, von 673 Probanden ließ sich ein *Follow-up* erheben. Innerhalb des *Follow-up* Zeitraumes von einem Jahr kam es in 59 Fällen zum Eintreten des kombinierten Endpunktes aus akutem Myokardinfarkt und kardiovaskulär bedingtem Tod.
4. In Bezug auf kardiovaskuläre Einflussfaktoren konnten wir eine erhöhte Albumin-Ausscheidung mit einem höheren Alter, dem Vorliegen eines Diabetes mellitus und einer geringeren Häufigkeit einer Hyperlipoproteinämie assoziieren. Keinen Zusammenhang mit der Albuminurie konnte für Geschlecht, Rauchen, Bluthochdruck und Familienanamnese, BMI und *Waist-Hip-Ratio* nachgewiesen werden. Die Mikro- und Makroalbuminurie (KDIGO-Kategorie A2 und A3) waren mit dem Vorliegen einer insgesamt höheren kardiovaskulären Krankheitslast assoziiert.
5. Die Prognosegüte (AUC) der Albumin-Kreatinin-Ratio für die Vorhersage der 1-Jahres-Eventrate betrug 0,738. Unter allen betrachteten Einflussfaktoren besaß allein das brain natriuretic peptide (BNP) eine höhere Prognosegüte.
6. Der Wert der ACR mit dem besten Verhältnis von Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage des 1-Jahres-Eventrisikos lag bei 10 mg/g. Dieser Wert war somit der beste Diskriminator zwischen normalem und erhöhtem 1-Jahres-Eventrisiko.

7. Sowohl die Mikro- und Makroalbuminurie (KDIGO-Kategorie A2 und A3) als auch die *low-level* Mikroalbuminurie (> 10 mg/g) zeigten in der Kaplan-Meier-Analyse ein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Risiko im Vergleich mit der Normoalbuminurie.
8. Die Assoziation einer Mikroalbuminurie mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko blieb in der multivariaten Analyse auch nach Einschluss einer Vielzahl kardiovaskulärer Einflussfaktoren signifikant (HR 2,4). Dies galt ebenso für die *low-level* Mikroalbuminurie bei Stratifizierung nach dem spezifischen Schwellenwert von 10 mg/g (HR 2,6).
9. Eine erhöhte Albuminausscheidung indiziert ein erhöhtes Progressionsrisiko bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit. Die Messung der Albuminurie kann demzufolge auch in der Tertiärprävention der KHK Anwendung finden.
10. Der konventionell verwendete Grenzwert der ACR von 30 mg/g zur Unterscheidung zwischen An- und Abwesenheit eines erhöhten kardiovaskulären Risikos erwies sich im Falle der hier betrachteten Hochrisiko-Population als zu hoch angesetzt und sollte nach unten korrigiert werden.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Jacob
Vorname: Marrit
Geburtsdatum und -ort: 18.11.1983 in Kiel
Nationalität: deutsch
Adresse: Svanholmsvej 8, 4.th
1905 Frederiksberg C, Dänemark
Telefon: 0045-42944296
E-Mail: marrit.jacob@gmx.net

Schulbildung

1990 – 1993 Grundschule Risum, Kreis Nordfriesland
1993 – 2003 Gymnasium: Friedrich-Paulsen-Schule Niebüll, Kreis Nordfriesland
2000 – 2001 Schülerjahresaustausch, Carmel/Indiana (USA)
2003 Abitur

Universität

10/2003 – 05/2010 Studium der Medizin, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
09/2005 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
09/2006 – 01/2007 Auslandssemester, Masaryk Universität Brno (Tschechien)
05/2010 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
06/2010 ärztliche Approbation

Praktisches Jahr

02/2009 – 06/2009	Innere Medizin Medizinische Klinik 1, St. Elisabeth und St. Barbara Krankenhaus Halle/ Saale
06/2009 – 09/2009	Chirurgie Abteilung für Herz- und Thoraxchirurgie, Rigshospitalet, Universitätsklinikum Kopenhagen (Dänemark)
09/2009 – 01/2010	Wahlfach Universitätsklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Halle/Saale

Berufliche Tätigkeit

12/2010 – 12/2011	Abteilung für Allgemeine Innere Medizin, Vivantes Wenckebach- Klinikum Berlin
11/2012 – 10/2013	Medizinische Abteilung, Køge Sygehus, Køge (Dänemark)
seit 11/2013	Abteilung für Hämatologie und Abteilung für Kardiologie, Rigshospitalet, Universitätsklinikum Kopenhagen (Dänemark)

Unterschrift

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 15 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Ort, Datum

Unterschrift

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, dass es keine früheren Promotionsversuche gegeben hat. Die vorliegende Arbeit ist der erste Promotionsversuch, der von mir unternommen wird.

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein Dank gilt allen voran Herrn Prof. Dr. med. habil. Axel Schlitt, der mich als Betreuer dieser Arbeit forderte, unterstützte und motivierte. Ich danke Herrn Dr. med. Martin Ruß für seinen wichtigen Beitrag in der Planung und Anfangsphase der Studie. Mein Dank geht ferner an Herrn Prof. Dr. med. Karl Werdan, Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III, und Herrn Prof. Dr. med. Rolf-Edgar Silber, Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie, die die Durchführung der Studie in ihren Abteilungen ermöglichten.

Ich danke Frau Manuela Schlitt für ihre Unterstützung bei dem Management der Studiendaten und ihren motivierenden Beistand. Mein Dank gilt weiterhin Frau Doris Schulz für die Unterstützung bei der Laborarbeit sowie für ihre herzliche Anteilnahme.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Florian Höpfner für seinen Arbeitseinsatz und seine Geduld in der Erhebung der gemeinsamen Daten und für die gute Zusammenarbeit.

Für ihre Unterstützung, ihre beständige Anteilnahme und ihren Rückhalt danke ich meiner Familie.