

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums
Halle (Saale)

Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Girndt

Cystatin C als Marker der Nierenfunktion

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Amoury, Nesrin Victoria

geboren am 12.03.1983 in Halle/Saale

Betreuer: Prof. Dr. med. Bernd Osten, Prof. Dr. med. Matthias Girndt

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Matthias Girndt (Universität Halle-Wittenberg)
2. PD Dr. med. Gunnar Heine (Universitätsklinikum des Saarlandes - Homburg)
3. PD Dr. med. Sylvia Stracke (Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald)

Halle/Saale, 01.02.2011

Tag der Verteidigung: 29.05.2012

Referat

Zur Erkennung von Nierenfunktionsstörungen dient die glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Zur Berechnung der GFR stehen aufwändige Goldstandardmethoden wie die normierte Inulin-Clearance und einfache, preiswerte aber teilweise ungenaue Methoden wie die Formeln nach Cockcroft und Gault (C&G) und der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) zur Verfügung. Auch Cystatin C als Parameter der Früherkennung der Nierenfunktion kann genutzt werden. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, eine neue einfache Formel zum Berechnen der GFR auf Basis des Cystatin C einzuschätzen. Diese neue Methode wird hierzu mit den Werten anhand C&G, MDRD und Cystatin C verglichen, als Standard gilt die normierte Inulin-Clearance. Die Basis dieser Arbeit stellt eine retrospektive Studie am Klinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mit 190 Patienten dar.

Im Vergleich mit der normierten Inulin-Clearance unterschätzen alle Formeln die GFR, was sich in den abweichenden Regressionsgeraden bzw. verschobenen Bland-Altman-Plots zeigt. Damit werden zu häufig positive Befunde generiert und einige Patienten fälschlicherweise als erkrankt betrachtet. Deutlich wird das anhand der hohen Sensitivitäten und hohen negativen prädiktiven Werte, aber nur geringen Spezifitäten und geringen positiven prädiktiven Werten. Die beste Übereinstimmung mit der Inulin-Clearance zeigt diesbezüglich die neue auf Cystatin C basierende Formel, gefolgt von MDRD. Die stärkste Unterschätzung weisen hingegen die Werte nach C&G auf. Im Teilbereich oberhalb etwa 80 bis 90ml/min/1,73m² zeigen alle GFR-Formeln eine geringere aber insgesamt noch tolerierbare Übereinstimmung mit der Inulin-Clearance. Relevanter ist der detaillierte Vergleich der Stadien der Niereninsuffizienz nach den K/DOQI-Kriterien. Auffällig sind bei C&G die niedrigen Anteile der übereinstimmenden Werte in allen Stadien. Die meisten Personen in den meisten Stadien werden von der neuen Formel korrekt zugeordnet.

Der ROC-Plot zeigt weiterhin den Vergleich der Leistungsfähigkeit aller vier Methoden im gesamten Bestimmungsbereich. Die Graphen von Cystatin C und der neuen Formel verlaufen im Vergleich zu MDRD und C&G vorteilhafter und zeigen mit einer höheren AUC auch die höchste diagnostische Leistung.

Zusätzlich lässt sich ein Unterschied zwischen männlicher und weiblicher Studienpopulation bei allen untersuchten Formeln festmachen.

Dissertation „Cystatin C als Marker der Nierenfunktion“, Autorin Nesrin Victoria Amoury
Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität in Halle-Wittenberg, 75 Seiten, 2011.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGS- UND SYMBOLVERZEICHNIS.....	III
1 EINLEITUNG	1
2 GRUNDLAGEN	4
2.1 ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DER NIERE.....	4
2.2 PATHOPHYSIOLOGIE DER NIERE	5
2.3 NIERENFUNKTIONSBESTIMMUNG	8
2.3.1 <i>Kreatinin im Plasma beziehungsweise im Serum.....</i>	<i>9</i>
2.3.2 <i>Clearance-Verfahren.....</i>	<i>10</i>
2.3.3 <i>Näherungsformeln auf Basis des Serumkreatinins.....</i>	<i>12</i>
2.3.4 <i>Cystatin C.....</i>	<i>16</i>
3 ZIELSTELLUNG.....	18
4 MATERIAL UND METHODIK	19
4.1 PATIENTENGUT.....	19
4.2 LABOR UND BESTIMMUNGSMETHODEN.....	19
4.2.1 <i>Bestimmung der normierten Inulin-Clearance</i>	<i>19</i>
4.2.2 <i>Bestimmung des Kreatinins</i>	<i>21</i>
4.2.3 <i>Bestimmung von Cystatin C</i>	<i>22</i>
4.2.4 <i>Bestimmung der GFR anhand C&G und MDRD.....</i>	<i>23</i>
4.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG	23
4.3.1 <i>Regressionsanalyse</i>	<i>23</i>
4.3.2 <i>Bland-Altman-Plot</i>	<i>24</i>
4.3.3 <i>Vierfeldertafel.....</i>	<i>24</i>
4.3.4 <i>ROC-Plot.....</i>	<i>26</i>
5 ERGEBNISSE UND AUSWERTUNG.....	28
5.1 ÜBERSICHT DER STUDIENERGEBNISSE.....	28
5.2 VERGLEICH VON MDRD UND C&G MIT DER NORMIERTEN INULIN-CLEARANCE.....	31
5.3 VERGLEICH VON CYSTATIN C MIT DER NORMIERTEN INULIN-CLEARANCE	38
5.4 EINFLUSS DES BMI AUF DIE NORMIERTE INULIN-CLEARANCE UND CYSTATIN C	41
5.5 DIE NEUE FORMEL ANHAND CYSTATIN C.....	43
6 DISKUSSION	48

7	SCHLUSSFOLGERUNG	57
8	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	58
9	LITERATURVERZEICHNIS	62
10	ANLAGEN.....	71
11	THESEN.....	74

Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
Alb	Albumin
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
Cl	Clearance
C&G	Cockcroft und Gault
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
eGFR	estimated (abgeschätzte) glomeruläre Filtrationsrate
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GOD	Glucoseoxidase
H	Harnstoff
HK	Hexokinase
Inu	Inulin
[Inu] _{Plasma}	Plasmakonzentration des Inulins
[Inu] _{Urin}	Konzentration des Inulins im Urin
KDIGO	Kidney disease: Improving global outcomes
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
Krea	Kreatinin
Krea-Cl	Kreatinin-Clearance
[Krea] _{Plasma}	Plasmakonzentration des Kreatinins
[Krea] _{Urin}	Konzentration des Kreatinins im Urin
LA	Lebensalter
LDH	Laktatdehydrogenase
m	Körpergewicht in kg
Max	Maximum
MDRD	Modification of Diet in renal disease
Min	Minimum
MW	Mittelwert
NAD ⁺	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid (oxidierte Form)
NADH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid (reduzierte Form)

NADP ⁺	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotidphosphat (oxidierte Form)
NADPH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotidphosphat (reduzierte Form)
NPV	negativer prädiktiver Wert
PENIA	Particle-Enhanced Nephelometric Assay
Pers.	Personen
PETIA	Particle-Enhanced Immuno Turbidimetric Assay
PGI	Phosphoglucoseisomerase
PPV	positiver prädiktiver Wert
R ²	Bestimmtheitsmaß
ROC	Receiver Operating Characteristic
SI	Systeme international d'unités
Tc	Technetium
V _{Urin}	Urinzeitvolumen
SD	Standardabweichung
Sn	Sensitivität
Sp	Spezifität
♂	Männlich
♀	Weiblich

1 Einleitung

Mit einer Prävalenz von etwa 11% sind chronische Nierenkrankheiten keine Seltenheit und stellen damit ein weltweites Gesundheitsproblem dar [1]. In den USA liegt die Prävalenz bereits bei 13,1% [2]. In **Tabelle 1** sind die Prävalenzen der verschiedenen Niereninsuffizienzstadien in den USA eingetragen. Wahrscheinlich ist die Anzahl sogar höher, da anzunehmen ist, dass eine hohe Dunkelziffer vorliegt. Vor allem Patienten mit leichter Nierenfunktionseinschränkung werden oftmals nicht erfasst. Die höchste Prävalenz findet sich in Stadium 3 mit 7,7%. Von Europa ist anzunehmen, dass es keine relevanten Unterschiede gibt. Es gibt in Deutschland aber keine Zahlen zur Prävalenz der Stadien 1–4 einer chronischen Nierenkrankheit.

Tabelle 1: Prävalenzen der verschiedenen Niereninsuffizienzstadien in den USA [2], * Patienten mit einem chronischen Nierenversagen im Stadium 5 wurden aus dieser Studie ausgeschlossen

Stadium	Prävalenz in den USA
1	1,8%
2	3,2%
3	7,7%
4	0,4%
5	*

In Deutschland erhielten im Jahr 2006 fast 92.000 Patienten eine chronische Nierenersatztherapie [3]. Davon waren etwa 66.500 dialysepflichtig und etwa 25.000 erhielten ein funktionierendes Nierentransplantat. In der folgenden **Abbildung 1** wird ersichtlich, dass die Dialysepflicht in den letzten Jahren deutlich zunahm. In der Abbildung sind die Zahlen nach Peritonealdialyse und Hämodialyse getrennt dargestellt, wobei deutlich wird, dass die Hämodialyse bei Weitem überwiegt.

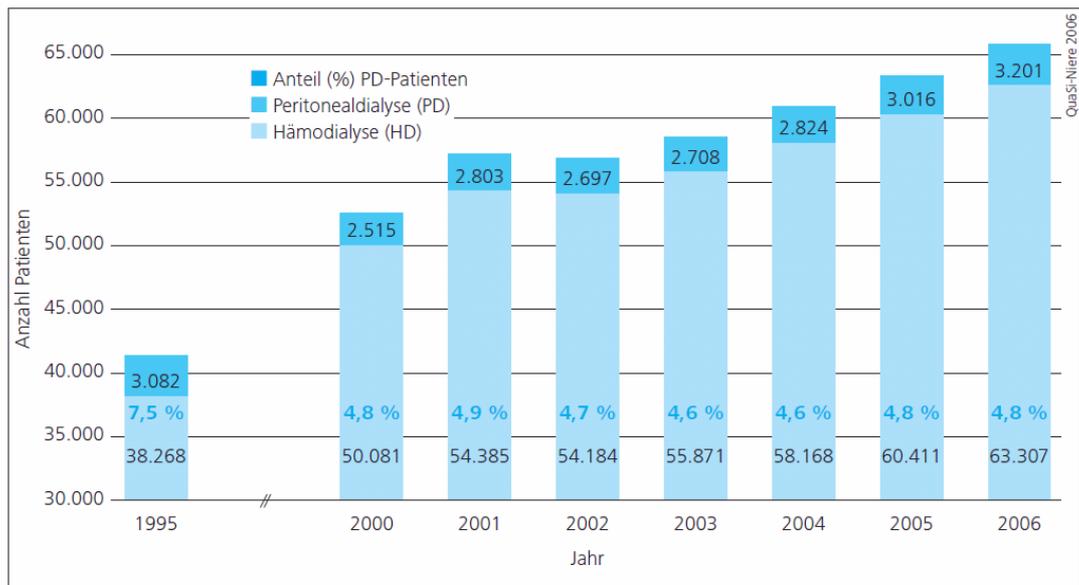


Abbildung 1: Anzahl der Hämodialyse- und Peritonealdialysepatienten seit 1995 in Deutschland [3], Angabe als Absolutwert der Patientenzahl sowie Anteil der Peritonealdialysen in Prozent

Die Inzidenz der dialysepflichtigen Patienten in der Bundesrepublik stieg bis zum Jahr 2006 auf 213 pro 1.000.000 Einwohner [3]. Analog hierzu ist seit dem Jahr 1995 die Zahl der Dialysepatienten um 53 % und die Zahl der Nierentransplantierten um 78 % angestiegen. Dieser Anstieg ist fast ausschließlich in der Altersklasse der über 65-jährigen erfolgt, wie **Abbildung 2** zeigt.

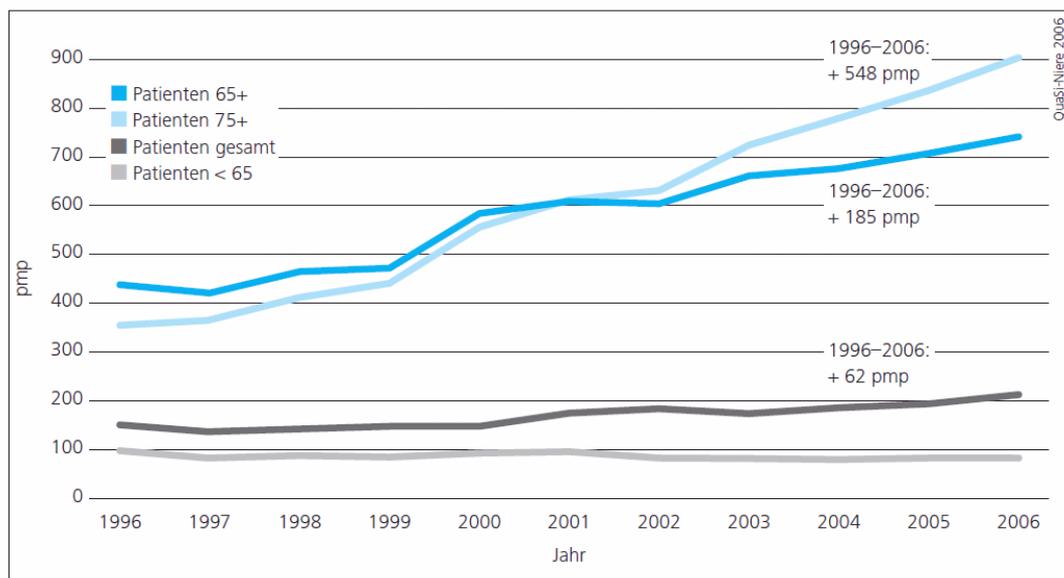


Abbildung 2: Entwicklung der Inzidenzen der Dialysepatienten pro 1 Million Bevölkerung (pmp = per million population) [3]

In der Altersklasse der unter 65-jährigen hingegen sind Inzidenz und Prävalenz der chronischen Nierenerersatztherapie in etwa stabil geblieben [3].

Anhand dieser Daten ist bereits zu erkennen, dass weltweit sehr viele Menschen an chronischen Nierenerkrankungen leiden und die Zahlen in den vergangenen Jahren deutlich angestiegen sind und vermutlich in Zukunft weiter ansteigen werden [4]. Chronisches Nierenversagen kann zu vielfältigen Komplikationen führen, allen voran kardiovaskuläre Funktionsstörungen. Diese wiederum stellen die insgesamt häufigste Todesursache dar, wie aus **Abbildung 3** ersichtlich. Insgesamt ergibt sich damit ein enormer Bedarf, diese Erkrankung frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Mit noch besser zugeschnittenen Therapien können die Überlebensprognosen erheblich begünstigt werden. Zur Erkennung von chronischen Nierenerkrankungen dienen verschiedene Formeln, von denen einige nachfolgend genauer vorgestellt werden.

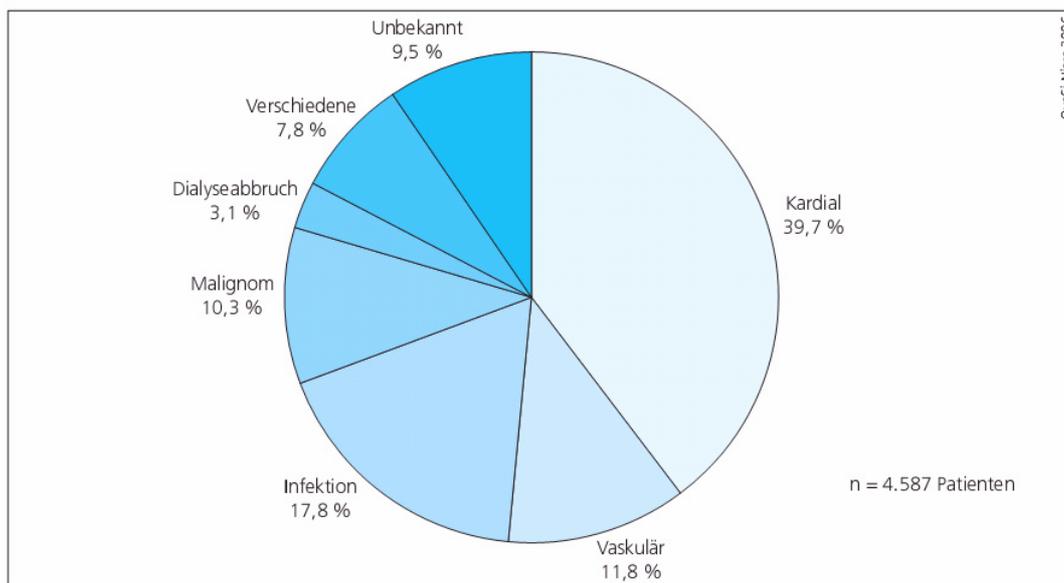


Abbildung 3: Todesursachen der im Jahr 2006 verstorbenen Patienten in Deutschland [3]

2 Grundlagen

2.1 Anatomie und Physiologie der Niere

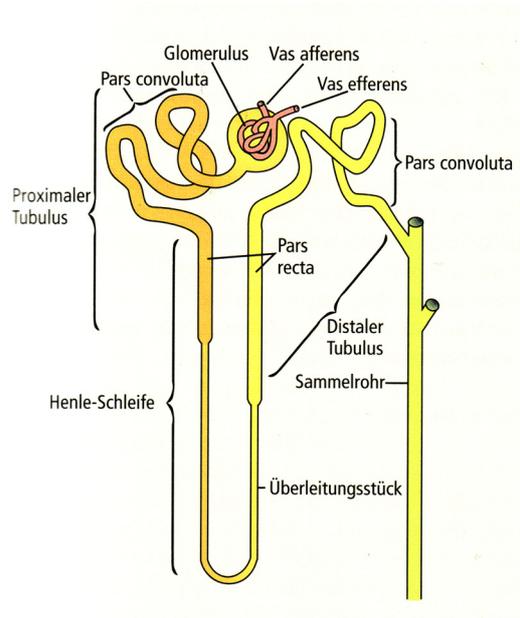


Abbildung 4: Schematischer Aufbau eines Nephrons [5]

Die menschliche Niere ist ein lebenswichtiges Organ. Ihre wichtigste Aufgabe ist die Elimination von Giftstoffen, welche über den Harn ausgeschieden werden. An der Harnbildung beteiligen sich alle in **Abbildung 4** dargestellten Abschnitte des Nephrons. Im Glomerulus entsteht durch Abpressen aus dem durchfließenden Blut der Primärharn, auch Ultrafiltrat oder Glomerulusfiltrat genannt. Demnach gibt die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) das Gesamtvolumen des Primärharns an, das von allen Glomeruli beider Nieren in einer definierten Zeiteinheit, gefiltert wird. Bei der darauf folgenden Passage durch den Tubulusapparat ändern sich die Zusammensetzung und auch das Volumen des Primärharns. So werden mit Hilfe von verschiedenen Transportmechanismen Elektrolyte resorbiert (vor allem Natrium- und Chloridionen) und zum Teil in das Tubulussystem sezerniert (vor allem Kalium). Damit einhergehend erfolgt die vorwiegend passive Rückresorption von Wasser, welche der Harnkonzentrierung dient. Aber auch Substanzen wie Glukose und andere Monosaccharide, Aminosäuren und kleine Peptide, werden wieder rückresorbiert. Auf diese Weise entstehen aus 180 Litern Primärharn pro Tag etwa 1,5 Liter über die Nieren ausgeschiedene Flüssigkeitsmenge, welche als renale Ausscheidungsrate bezeichnet wird.

Darin sind harnpflichtige Substanzen wie Harnsäure und Harnstoff enthalten, aber auch Fremdstoffe, wie Gifte oder Arzneistoffe. Üblicherweise passieren nur kleine Teilchen wie Wasser, Natriumionen und Kreatinin die Wände der Glomeruluskapillaren. Durch die Prozesse der Sekretion und Rückresorption werden einerseits wichtige Plasmaproteine zurückgehalten und andererseits der Wasser- und Elektrolythaushalt sowie der Säure-Base-Haushalt des menschlichen Körpers reguliert.

Außerdem sind die Nieren an der Bildung verschiedener Hormone beteiligt [5]. Darüber hinaus spielen sie auch eine wesentliche Rolle bei der Regulation des Blutdrucks. So erklärt sich auch der folgende Circulus vitiosus: Versagt die Harnausscheidungsfunktion der Nieren, so leiden Patienten häufig auch an zu hohen Blutdruckwerten et vice versa.

Die Niere ist ein gut durchblutetes Organ, welches einer Autoregulation unterliegt [6]. So wird der Blutdruckwert weitestgehend konstant gehalten, das heißt Änderungen des arteriellen Mitteldruckes wirken sich im Bereich von 75 bis 190mmHg nur geringfügig auf die Nierenfunktion aus. Diese Konstanz des Blutdrucks ist wichtig für die Unabhängigkeit der glomerulären Filtration.

Da die Niere viele wichtige Aufgaben besitzt, ist es besonders wichtig, ihre Funktion genau abschätzen zu können. Zum Erkennen von Teilfunktionen der Niere, hat das Clearance-Verfahren eine wesentliche Bedeutung erlangt. Die renale Clearance ist ein Maß für die Eliminationsrate eines Stoffes bei der Nierenpassage und damit ein entscheidender Parameter für die Klärfunktion der Niere. Sie gibt das Plasmavolumen an, das pro Zeiteinheit von der zu messenden Substanz befreit wird [7].

2.2 Pathophysiologie der Niere

Es gibt eine Reihe von Nierenerkrankungen, die unter anderem zu Ausscheidungsstörungen führen können und somit das Gleichgewicht zwischen Resorptions- und Sekretionsprozessen stören können. Besonderes Augenmerk sollte auf die chronischen Nierenkrankheiten gelegt werden, welche mit einer Prävalenz von etwa 11% sehr häufig sind [1]. Leider gibt es bisher keine spezifischen Therapien, die die Erkrankungen heilen, sondern maximal das Fortschreiten etwas hinauszögern. Auch dem Erkennen dieser Krankheiten sind mit den bisher bekannten Verfahren enge Grenzen gesetzt. Allerdings ist die Niere auch ein relativ widerstandsfähiges Organ. Durch eine Hypertrophie der noch intakten Glomeruli kann ein Ausfall von 50% der Filtrationsoberfläche innerhalb von Tagen oder gar Wochen kompensiert

werden und die glomeruläre Filtrationsrate erst bei ausgedehnten Schäden abfallen, was das Erkennen der Nierenfunktionsstörung erschwert [5]. Hierdurch kann sich aber aufgrund einer Hyperperfusion und Hyperfiltration der verbliebenen intakten Nephrone eine vorzeitige Glomerulussklerose entwickeln, das heißt diese Glomeruli sind nicht mehr an der Filtration des Blutes beteiligt [8]. Auch kann eine Niere die Aufgaben der anderen kompensieren. Im Kindesalter kann die noch funktionierende Niere ein Kompensationsniveau bis 100% erreichen, bei Erwachsenen liegt es immer noch bei Werten bis zu 80% [6].

Es wird angenommen, dass ein niedriges Geburtsgewicht bei der Ausbildung von Nierenerkrankungen eine wichtige Rolle spielt [8]. So gibt es eine direkte Beziehung zwischen dem Geburtsgewicht und der Anzahl der Nephrone, was Hinweise dafür liefert, dass eine geringe Anzahl von Nephronen beziehungsweise ein niedriges Geburtsgewicht eine spätere Hypertonie begünstigen.

Die Chronische Niereninsuffizienz ist eine langsam fortschreitende, irreversible Einschränkung der Nierenfunktion. Das chronische Nierenversagen ist definiert als Nierenschaden oder eine glomeruläre Filtrationsrate $< 60\text{ml/min/1,73m}^2$ für drei oder mehr Monate, ungeachtet der Gründe [1, 9]. Die Ursache liegt im Ausfall von Nephrone. Dies hat Auswirkungen auf die glomeruläre Filtrationsrate, beeinflusst das endokrine System negativ, ruft Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt sowie im Säure-Base-Haushalt hervor und sorgt für eine Retention von harnpflichtigen Substanzen. Somit ist die exkretorische Funktion der Niere eingeschränkt und es kann eine erhöhte renale Proteinurie auftreten.

Gerade bei der chronischen Niereninsuffizienz bemerken die Patienten anfänglich ihre Erkrankung nicht, zumal Symptome, die direkt auf die Niere weisen, relativ selten sind. Häufiger treten indirekte Symptome auf wie Hypertonie und/oder Ödeme. Meist sind es jedoch Zufallsbefunde bei Routineuntersuchungen wie Proteinurie, erhöhtes Serumkreatinin und/oder Mikrohämaturie, die den Arzt die Diagnose der chronischen Niereninsuffizienz stellen lassen.

Bestimmte Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Glomerulopathien, tubulointerstitielle Nephritiden, hereditäre Nierenerkrankungen und obstruktiv vaskuläre Nephropathien lösen chronisches Nierenversagen aus [1, 10]. Weiterhin können Risikofaktoren, zu denen höheres Alter, ein BMI (Body-Mass-Index) > 25 , Nichtzugehörigkeit zur weißen Rasse, männliches Geschlecht sowie Nikotinabusus zählen, die Wahrscheinlichkeit erhöhen, an einer chronischen Niereninsuffizienz zu erkranken.

Chronisches Nierenversagen wirkt sich massiv auf den Gesamtorganismus aus. Hypertonie und Herzinsuffizienz können die Folge sein. Weitere Komplikationen können koronare

Herzkrankheit, urämische Perikarditis, metabolische Azidose, renale Anämie, neurologische Ausfälle, sekundärer Hyperparathyreodismus, Anstieg des Insulinspiegels, Zyklusstörungen und Störungen der Sexualfunktion sein.

Zum Erkennen der Nierenfunktion wird die glomeruläre Funktionsrate abgeschätzt. Diese wird über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten beobachtet. So kann beurteilt werden, ob es sich um eine chronische oder akute Nierenerkrankung handelt. Um die glomeruläre Funktionsrate zu bestimmen, werden Clearance-Verfahren durchgeführt.

Die Nierenfunktion kann nach K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) in fünf Stadien untergliedert werden (**Tabelle 2**). Diese Leitlinien sollen die Versorgung von Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen optimieren.

Tabelle 2: K/DOQI-Stadien im Überblick [1, 9]

K/DOQI-Stadium	Bezeichnung	Glomeruläre Filtrationsrate	Mögliche Begleitsymptome
0	Erhöhtes Risiko für Niereninsuffizienz	≥ 90 ml/min/1,73m ² mit Risikofaktoren für chronische Niereninsuffizienz	Ø
1	Nierenschädigung bei normaler oder erhöhter Nierenfunktion	≥ 90 ml/min/1,73m ²	Albuminurie, Proteinurie, Hämaturie
2	Nierenschädigung mit milder Niereninsuffizienz	60 – 89 ml/min/1,73m ²	Albuminurie, Proteinurie, Hämaturie
3	Mittelschwere Niereninsuffizienz	30 – 59 ml/min/1,73m ²	Chronische Niereninsuffizienz, frühe Phase der Niereninsuffizienz
4	Schwere Niereninsuffizienz	15 – 29 ml/min/1,73m ²	Chronische Niereninsuffizienz, späte Phase der Niereninsuffizienz, Vorstadium des Nierenversagens
5	Terminale Niereninsuffizienz	< 15 ml/min/1,73m ²	Nierenversagen, Urämie

Mit dieser Klassifikation ist es möglich, die GFR-Werte einheitlich zu interpretieren. So bedeutet beispielsweise eine $GFR < 60$ ml/min/1,73m² in einem Zeitraum von drei oder mehr

Monaten, dass es sich um eine chronische Niereninsuffizienz handelt. Hingegen lässt eine $GFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ohne eine Nierenschädigung nicht auf eine chronische Niereninsuffizienz schließen [9].

Demnach sind geeignete Erkennungsmaßnahmen unentbehrlich, um später eine spezifische Therapie anzuwenden. Die Diagnosemöglichkeiten sind bisher noch unzureichend, so dass mit den derzeitigen Methoden die Frühstadien der Nierenfunktionseinschränkung oftmals nicht erkannt werden. Bei der Therapie handelt es sich im Allgemeinen um symptomatische Maßnahmen und Nierenersatztherapie (ab $GFR < 10 \text{ ml/min/1,73m}^2$) oder um eine Transplantation als letzte Möglichkeit.

2.3 Nierenfunktionsbestimmung

Um zu erkennen, ob es sich um Nierenfunktionsstörungen handelt, gibt es verschiedene Methoden. Am besten geeignet ist das Zusammenspiel von anamnestischen Daten, der körperlichen Untersuchung und das Bestimmen von „Nieren-Parametern“. Mit diesen kann man zum Teil gut erkennen, ob es sich um Pathologien in der Niere handelt oder ob sich ein bereits bekannter Krankheitszustand verschlechtert hat.

Die glomeruläre Filtrationsrate ist zum Bestimmen der Nierenfunktion am besten geeignet [11, 12]. Auch die K/DOQI-Kriterien weisen darauf hin, dass man mit der glomerulären Filtrationsrate die Funktionstüchtigkeit der Nieren besser erkennt als mit einmaligen Konzentrationsbestimmungen nierenpflichtiger Substanzen wie zum Beispiel Serumkreatinin allein [1]. Die GFR wird in ml/min angegeben, wobei man die absolute GFR von der relativen beziehungsweise normierten GFR unterscheidet. Die relative GFR ist für die Körperoberfläche des Patienten normiert und somit unabhängig davon. Bei der relativen GFR gelten für Männer und Frauen sowie für Erwachsene und Kinder jenseits des ersten Lebensjahres beinahe dieselben Referenzwerte. Daten dieser Arbeit beziehen sich auf die relative GFR. Die glomeruläre Filtrationsrate charakterisiert die Summe aller funktionierenden Nephrone. Somit ist sie ein eindeutiger Parameter, um die Funktion des Nierenparenchyms zu erkennen. Die glomeruläre Filtrationsrate ist unter anderem abhängig vom Alter, dem Body-Mass-Index und dem Geschlecht [13]. Ab etwa dem 30. Lebensjahr fällt die GFR physiologischerweise [14]. Der Abfall beträgt pro Jahrzehnt etwa $10 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Das heißt, dass es zwischen 30 und 80 Jahren zu einem Gesamtverlust der GFR von 40% kommen kann. Das entspricht etwa $50 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Zusätzlich wird die

GFR durch Erkrankungen und Medikamente beeinflusst. Daher wird sie als Parameter zum Erkennen von Nierenerkrankungen und zur Verlaufsbeobachtung benutzt.

Der ideale Marker zum Messen der glomerulären Filtrationsrate sollte folgende Voraussetzungen erfüllen [7]. Er sollte biologisch inaktiv und ungiftig sein und nicht von Plasmaproteinen gebunden werden. Außerdem sollte er frei filtrierbar sein und nicht von der Niere verstoffwechselt oder gar eingelagert werden. Vom Tubulussystem sollte er nachträglich weder sezerniert noch reabsorbiert werden und seine Plasmakonzentration sollte konstant bleiben. Daher erfolgt eine genaue Messung der glomerulären Filtrationsrate bisher nur mit körperfremden, nicht metabolisierbaren Substanzen [15]. Bei chronischen Erkrankungen sind die GFR-Werte bei wiederholten Messungen im Verlauf von Tagen bis Wochen annähernd gleich schlecht [10].

Die einzelnen Methoden zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate sind oftmals sehr zeitaufwändig und schwer durchführbar. Daher wurden verschiedene Formeln entwickelt, welche die Nierenfunktionsbestimmung erleichtern sollten und mit denen die so genannte eGFR (estimated GFR) bestimmt werden kann [16]. Auf einige dieser Formeln sowie auf die Einzelparameter Kreatinin und Cystatin wird in den folgenden Kapiteln näher eingegangen.

2.3.1 Kreatinin im Plasma beziehungsweise im Serum

Die Nutzung von Kreatinin als endogener Marker ist schon länger etabliert. Der Umgang mit Kreatinin ist sehr einfach. Dem Patienten wird einmal Blut entnommen und der gemessene Wert wird mit einem Referenzwert verglichen. Aber genau hieraus resultiert das Problem. Für das Serumkreatinin gibt es keine differenzierten Normalwerte [15]. Daher wird die Bestimmung von Kreatinin im Plasma oder Serum zur Charakterisierung der Nierenfunktion schon seit langem kontrovers diskutiert. Hierfür gelten folgende Gründe:

Kreatinin fällt beim Muskelstoffwechsel in relativ konstanter Menge an, wird nicht metabolisiert und im Glomerulus hauptsächlich frei filtriert [17, 18]. Als Nebenprodukt des Muskelstoffwechsels ist es folglich abhängig von der Muskelmasse. Dies wiederum bedeutet, dass die Kreatininkonzentration abhängig ist vom Alter, vom Geschlecht und von der ethnischen Herkunft [19]. Kreatinin wird im Normalfall im proximalen Tubulus sezerniert, was aber zu vernachlässigen ist. Bei einer verminderten Nierenfunktion nimmt diese Sekretion allerdings deutlich zu [15]. Zusätzlich gibt es einen Zusammenhang mit Serumalbumin. Serumalbumin beeinflusst die tubuläre Sekretion. Dadurch kann die glomeruläre Filtrationsrate überschätzt werden [20]. Weiterhin ist die endogene

Kreatininproduktion nicht zu jeder Tageszeit gleich und wird auch durch Medikamente beeinflusst, wie zum Beispiel Cimetidin, Acetylsalicylsäure, Triamteren, Spironolacton, Amilorid und Trimethoprin [15, 21].

Die Produktion des Kreatinins unterliegt den Schwankungen der Muskelmasse. So kann ein Wert im Normalbereich tatsächlich Ausdruck einer mittelgradigen Niereninsuffizienz sein, während ein zu hoher Wert nicht zwangsläufig mit einer reduzierten Nierenfunktion vergesellschaftet ist [15]. Um diese Fehlerquelle zu umgehen, können die Normalwerte auch in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht angegeben werden. Aber auch hier wird nicht berücksichtigt, dass Personen im gleichen Alter und mit gleichem Geschlecht eine unterschiedliche Muskelmasse haben können.

Zusätzlich gibt es einen so genannten Kreatinin-blinden Bereich. Dieser liegt bei einer glomerulären Filtrationsrate zwischen 50 und 120ml/min. Dies bedeutet, dass die Kreatininwerte noch im Referenzbereich liegen können, während die glomeruläre Filtrationsrate bereits stark gesunken ist und der Patient laut K/DOQI-Kriterien schon an einer mittelgradigen Niereninsuffizienz leidet. Demnach steigt der Kreatininwert in den meisten Fällen erst dann an, wenn bereits 50% der Nephronen nicht mehr funktionieren [15, 21, 22]. Serumkreatinin wird daher heute meistens in Kombination mit verschiedenen Formeln zum Berechnen der GFR verwendet, wie zum Beispiel der MDRD-Formel.

Die Normwerte des Kreatinins im Serum sind labor- beziehungsweise methodenabhängig und liegen in etwa zwischen 0,6 und 1,4mg/dl (♂) bzw. 0,6 und 1,1mg/dl (♀) (23). Im Alltag werden sie selten in SI-Einheiten (Système international d'unités) angegeben. 88,5µmol/l entsprechen hierbei 1mg/dl, so dass der Normbereich zwischen 53,1 und 123,9µmol/l (♂) beziehungsweise 53,1 bis 97,4µmol/l (♀) liegt.

2.3.2 Clearance-Verfahren

Zum Bestimmen der Nierenfunktion gab es bisher zwei etablierte Verfahren, die die oben genannten Voraussetzungen (**Kapitel 2.3**) relativ gut erfüllen: die Inulin-Clearance und die Kreatinin-Clearance. Die Clearance wird mit der glomerulären Filtrationsrate der Niere oftmals gleichgestellt, wobei die Clearance mittels Blutproben beziehungsweise Urin gemessen werden kann und die GFR, genauer die eGFR mit Hilfe von Formeln berechnet wird.

Die Kreatinin-Clearance (Krea-Cl) ist ein endogenes Verfahren, welches relativ einfach und preiswert durchzuführen ist und daher seit mehr als 40 Jahren im klinischen Alltag Anwendung findet [7]. Jedes Krankenhaus besitzt einen Automaten für die Bestimmung. Um die Kreatinin-Clearance zu bestimmen, misst man die Konzentration des Kreatinins im Urin $[Krea]_{Urin}$ in $\mu\text{mol/l}$, die Serumkonzentration von Kreatinin $[Krea]_{Serum}$ in $\mu\text{mol/l}$ und das Urinzeitvolumen V_{Urin} in ml/min . Das Urinzeitvolumen entspricht der Menge Urin, die in einem bestimmten Zeitintervall - in der Regel in 24 Stunden - ausgeschieden wird. Mit der folgenden Formel kann die Kreatinin-Clearance berechnet werden:

$$Krea - Cl = \frac{[Krea]_{Urin} \cdot V_{Urin}}{[Krea]_{Serum}}$$

Die Genauigkeit dieser Formel ist allerdings begrenzt, weil die Serumkreatininkonzentration, wie bereits für die Kreatininbestimmung im Blut beziehungsweise Serum erwähnt, von vielen Faktoren beeinflusst wird [19, 20, 21, 22]. Zusätzlich erfordert die Kreatinin-Clearance eine Urinmenge, die exakt über 24 Stunden gesammelt wurde, den sogenannten 24-Stunden-Sammelurin [15]. Hier können bereits beim Sammeln des Urins Fehler auftreten. Entweder, weil der Patient diese Prozedur als lästig empfindet, oder weil Unachtsamkeitsfehler gemacht werden. Es muss streng darauf geachtet werden, dass das Sammeln mit leerer Blase beginnt. Sonst ist es möglich, dass mit der Kreatinin-Clearance die glomeruläre Filtrationsrate überschätzt wird. Zusätzlich tritt auch bei der Kreatinin-Clearance das Problem auf, dass Kreatinin im Tubulussystem der Niere sezerniert wird. Diese Sekretion nimmt oftmals bei eingeschränkter Nierenfunktion noch zu, so dass die GFR bei solchen Patienten wiederum überschätzt werden kann. Cockcroft und Gault haben in ihren Studien gezeigt, dass es einen linearen Abfall der Kreatinin-Ausscheidung von fast 50% zwischen der dritten und neunten Lebensdekade gibt [24]. Kreatinin ist also nur ein bedingt idealer Marker zur Bestimmung der Nierenfunktion, da er nur eine ungefähre Annäherung an die glomeruläre Filtrationsrate erlaubt. Er kann demnach für die Nierenfunktion nur ein grober Anhaltspunkt sein [25].

Die oben genannten Voraussetzungen zum Bestimmen der Nierenfunktion (**Kapitel 2.3.**) erfüllt Inulin besser als das körpereigene Produkt Kreatinin [26]. Mit Hilfe des Inulins lässt sich ein gleich bleibender Plasmaspiegel generieren, es wird frei filtriert und weder resorbiert, noch metabolisiert oder in vivo synthetisiert. Inulin ist ein disperses Polymer der Fruktose mit

etwa 5.000Da und für den menschlichen Organismus nicht toxisch [27]. Daher eignet sich Inulin nach einer intravenösen Injektion sehr gut zur Bestimmung der Clearance.

Zum Berechnen benötigt man folgende Parameter: die Konzentration des Inulins im Urin $[Inu]_{Urin}$ in $\mu\text{mol/l}$, die Plasmakonzentration von Inulin $[Inu]_{Plasma}$ in $\mu\text{mol/l}$ und das Urinzeitvolumen V_{Urin} in ml/min. Daraus ergibt die folgende Formel [7]:

$$Inu - Cl = \frac{[Inu]_{Urin} \cdot V_{Urin}}{[Inu]_{Serum}}$$

Die Inulin-Clearance (Inu-Cl) zählt zu den „Goldstandard-Methoden“ zum Bestimmen der Clearance [27, 28]. Mit der Inulin-Clearance wird die GFR selbst bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz nur um wenige ml/min überschätzt [29]. Allerdings ist die Durchführung im Krankenhausalltag aufwändiger. Dieses Verfahren bedarf, wie bereits oben erwähnt, einer intravenösen Applikation und es wird speziell ausgebildetes Personal und Equipment benötigt. Außerdem nimmt es einige Stunden Zeit in Anspruch und verursacht damit höhere Kosten als andere Bestimmungsverfahren [30, 31].

Außerdem rechnet man zu den „Goldstandard-Verfahren“ noch die Iohexol- und die ^{99}Tc (Technetium)-DTPA (Diethylentriaminpentaessigsäure)-Clearance. Auch diese Substanzen sind exogene Marker, die man dem Körper zuführen muss. Bei Iohexol handelt es sich um ein Röntgenkontrastmittel und bei der ^{99}Tc -DTPA um eine radioaktiv markierte Substanz. Diese Methoden zählen ebenfalls zu den aufwändigen und kostenintensiven Bestimmungen.

2.3.3 Näherungsformeln auf Basis des Serumkreatinins

Bei den folgenden Formeln handelt es sich nicht um tatsächliche Clearance-Bestimmungen, sondern um Näherungsformeln für eine Berechnung der eGFR auf Basis des Serumwertes von Kreatinin. Der Einfachheit halber wird im Text nur von der GFR gesprochen.

Im Jahr 1976 veröffentlichten Cockcroft und Gault ihre Formel, mit der sich die GFR berechnen lässt [24]. Die Formel wurde anhand einer Studie entwickelt, die am Queen Mary Veteran's Hospital in Montreal durchgeführt wurde. An der Studie nahmen 249 Patienten im Alter von 18 bis 92 Jahren teil. Die berechneten Werte der GFR wurden mit drei anderen Formeln und dem Mittelwert von zwei 24-Stunden-Kreatinin-Messungen von 236 überwiegend männlichen Patienten verglichen. Die GFR kann mit der Näherungsformel von

Cockcroft und Gault abgeschätzt werden. Dazu benötigt man neben dem Serumwert von Kreatinin noch demographische Werte wie das Lebensalter LA , das Körpergewicht m in kg und eine Aussage über das Geschlecht. Voraussetzung für das Abschätzen der glomerulären Filtrationsrate ist immer ein stabiles Fließgleichgewicht zwischen Serumkreatinin und der GFR, das heißt die Formel nach Cockcroft und Gault kann nur bei stabiler Nierenfunktion angewendet werden [15]:

$$\text{Männer: } GFR = \frac{(140 - LA) \cdot m}{72 \cdot [Krea]_{Serum}}$$

$$\text{Frauen: } GFR = 0,85 \cdot \frac{(140 - LA) \cdot m}{72 \cdot [Krea]_{Serum}}$$

Diese beiden Formeln sind bereits korrigiert auf eine Körperoberfläche von $1,73\text{m}^2$. Da Frauen im Vergleich zu Männern eine geringere Muskelmasse aufweisen, wird das Ergebnis noch mit dem Faktor 0,85 korrigiert [24]. Die K/DOQI-Leitlinien empfehlen unter anderem diese Formel, um Nierenerkrankungen aufzudecken [1].

Der Vorteil der Formel nach Cockcroft und Gault liegt darin, dass kein 24-Stunden-Sammelurin benötigt und somit eine mögliche Fehlerquelle ausgelassen wird [17, 24]. Außerdem wird in dieser Formel berücksichtigt, dass die Kreatininproduktion je nach Alter, Gewicht und Geschlecht variiert. Aber da die C&G-Formel sich auf eine Korrelation mit der Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin bezieht, weist sie in gewisser Weise deren intrinsische Fehler auf [24]. Die Formel kann damit die glomeruläre Filtrationsrate überschätzen, da sie die tubuläre Sekretion des Kreatinins bei verminderter Nierenfunktion nicht berücksichtigt. Ungenauigkeiten zeigen sich außerdem, wenn die glomeruläre Filtrationsrate hohe Werte annimmt, was wiederum zu Missklassifikationen in einzelnen Untergruppen führen kann, wie zum Beispiel bei Kindern oder Schwangeren [9]. Bei Adipositas wird die glomeruläre Filtrationsrate oftmals überschätzt, während sie bei Untergewichtigen und im höheren Alter oft unterschätzt wird [13].

Die Cockcroft und Gault-Formel ist im Laboralltag etwas schwierig einzusetzen, da zum Berechnen unter anderem das Gewicht benötigt wird. Dies ist ein Parameter, der selten an ein Labor weitervermittelt wird. Im Krankenhausalltag und in Arztpraxen hat die Formel nach Cockcroft und Gault dennoch eine wichtige Stellung eingenommen. Die Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate nach Cockcroft und Gault gehört momentan zu den am weitesten verbreiteten Methoden.

Als eine Alternative zur Bestimmung der glomeruläre Filtrationsrate zählt die sogenannte Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-Formel, mit der die GFR berechnet werden kann. Diese Formel wurde im Jahr 1999 von Levey et al. publiziert [12]. In dieser Studie wurde ursprünglich der Einfluss von Blutdruck und eiweißarmen Diäten auf die Nierenfunktion untersucht. Es wurde festgestellt, dass eine ernährungsbedingte Proteinverminderung und eine strenge Blutdruckkontrolle das Fortschreiten von moderatem Nierenversagen etwas verzögern können und Proteinurie ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von Nierenerkrankungen ist [32, 33]. Insgesamt nahmen an der MDRD-Studie 1785 Patienten teil, wovon aber nur 1628 zum Entwickeln der Formel einbezogen wurden. Die MDRD-Formel basiert auf den Serumkreatininwerten, die mit der Beckman-Astra-Methode gemessen wurden [34]. Für die Berechnung werden neben der Serumkreatininkonzentration (mg/dl) auch noch Harnstoff [H] in mg/dl, Albumin [Alb] in g/dl, Lebensalter [LA], Geschlecht und die ethnische Abstammung benötigt [12]. Für hellhäutige/europäische Patienten benutzt man die folgenden Formeln. Diese werden auch von den K/DOQI-Leitlinien empfohlen, um die Nierenfunktion abzuschätzen:

Für Männer:

$$GFR = 170 \cdot ([Krea]_{Serum}^{-0,999}) \cdot ([H]^{-0,170}) \cdot ([Alb]^{0,318}) \cdot (LA^{-0,176})$$

Für Frauen:

$$GFR = 170 \cdot ([Krea]_{Serum}^{-0,999}) \cdot ([H]^{-0,170}) \cdot ([Alb]^{0,318}) \cdot (LA^{-0,176}) \cdot 0,762$$

Für Afroamerikaner gilt die folgende Formel:

$$GFR = 170 \cdot ([Krea]_{Serum}^{-0,999}) \cdot ([H]^{-0,170}) \cdot ([Alb]^{0,318}) \cdot (LA^{-0,176}) \cdot 1,180$$

Am gebräuchlichsten sind aber die folgenden vereinfachten Formeln [35]. Sie sollten eigentlich nur genutzt werden, wenn die Werte von Albumin und Harnstoff nicht zur Verfügung stehen:

Für Männer:

$$GFR = 186 \cdot ([Krea]_{Serum}^{-1,154}) \cdot ([LA]^{-0,203})$$

Für Frauen:

$$GFR = 186 \cdot ([Krea]_{Serum}^{-1,154}) \cdot ([LA]^{-0,203}) \cdot 0,742$$

Die erhöhte Muskelmasse von Amerikanern schwarzafrikanischer Herkunft wird berücksichtigt, indem die gesamte Formel mit dem Faktor 1,21 multipliziert wird.

Für Afroamerikaner gilt demnach folgende Formel:

$$GFR = 186 \cdot ([Krea]_{Serum})^{-1,154} \cdot ([LA])^{-0,203} \cdot 1,21$$

Die Referenzmethode für die MDRD-Formel ist die 125 I-iothalamat-Clearance [12]. Die Ergebnisse der MDRD-Formel sind mit ihr vergleichbar und sind im Bereich von 20 bis 70ml/min/1,73m² besonders genau. Die MDRD-Formel weist viele Vorteile auf. Die Bestimmung des Serumkreatinins ist eine einfache Routineuntersuchung im Krankenhaus und schnell, einfach und relativ preiswert durchzuführen. Somit kann die GFR schnell berechnet werden. Positiv ist auch zu bewerten, dass die Formel an einer großen Population entwickelt und getestet wurde und weitere demographische Werte wie Gewicht oder Größe nicht benötigt werden. Die ethnische Herkunft wird in die Berechnung einbezogen. In dieser Hinsicht erscheint die MDRD-Formel insgesamt geeigneter als die Formel von Cockcroft und Gault.

Die MDRD-Formel wurde in den letzten Jahren auch für andere Patientengruppen getestet, zum Beispiel für Niereninsuffiziente mit einer GFR < 60ml/min/1,73m² [36], aber auch für Nierentransplantierte [37]. Trotzdem konnte sie bisher nicht in allen Subgruppen geprüft werden. Auch kann die Kreatininbestimmung fehlerhaft sein, da zum Beispiel Kreatinin selbst im menschlichen Körper physiologischen Schwankungen unterliegt (**Kapitel 2.3.1**). Weiterhin ist die MDRD-Formel ungenau bei Patienten, deren Kreatinin-Sekretion durch Medikamente oder ähnliches beeinflusst wird, aber auch bei Patienten mit akutem Nierenversagen [12]. Laut Vervoort et al. unterschätzt die MDRD-Formel die GFR, wenn es sich um eine über der Norm liegende GFR handelt [16]. Rule et al. stellten fest, dass die MDRD-Formel die GFR auch bei gesunden Individuen unterschätzt [38]. Damit besteht jedoch die Gefahr, dass unnötige therapeutische Maßnahmen eingeleitet würden.

Insgesamt stellt die MDRD-Formel eine valide Methode zur Charakterisierung von Nierenfunktionsstörungen der K/DOQI-Stadien 3 bis 4 dar, das heißt bei moderater bis schwerer Nierenfunktionseinschränkung. Bei normaler Funktion oder frühen Niereninsuffizienzstadien, also leichter Nierenfunktionseinschränkung, kann die GFR aber leicht unterschätzt werden [38]. Das trifft vor allem auf GFR-Werte > 60ml/min/1,73m² zu,

welche um bis zu 30ml/min unterschätzt werden können. Die MDRD-Formel zählt zu den anerkannten Screening-Methoden bei eingeschränkter Nierenfunktion.

2.3.4 Cystatin C

Als Alternative zu Kreatinin ist seit den 80er Jahren Cystatin C als Marker für die Nierenfunktion untersucht worden [39]. Cystatin C ist ein Parameter, der immer mehr Beachtung in der Medizin findet. Viele Studien zeigen bereits, dass die Aussagekraft von Serum-Cystatin C zum Abklären der Nierenfunktion Vorteile bietet gegenüber zum Beispiel der Aussagekraft von Serumkreatinin [11, 26, 40, 41, 42]. Cystatin C wird im Blutplasma bestimmt.

Cystatin C ist auch unter den Synonymen γ -trace oder post γ -trace Globulin bekannt [43, 44]. Es ist ein niedermolekulares, nichtglykosyliertes basisches Protein, welches aus 120 Aminosäuren besteht [45]. Sein Molekulargewicht beträgt 13kDa und sein isoelektrischer Punkt liegt bei einem pH von 9,3. Unter physiologischen Bedingungen ist es somit positiv geladen. Es wird vom CST3-Gen codiert.

Es gehört zur Familie der Cystein-Protease-Inhibitoren [46]. Als Mitglied dieser Superfamilie neutralisiert es die proteolytischen Aktivitäten von Cathepsin B und anderen Cysteinpeptidasen. Es besitzt eine Signalsequenz und bildet am C-terminalen Ende intramolekulare Disulfidbrückenbindungen aus. Die Funktion des Cystatin C liegt vermutlich darin, Bindegewebe vor der Zerstörung durch intrazelluläre Enzyme zu schützen [47]. Möglicherweise hat es auch eine antivirale und antibakterielle Funktion [48, 49].

Auch in der forensischen Medizin scheint Cystatin C an Bedeutung zu gewinnen [50]. So kann man mit dem zugehörigen immunohistochemischen Nachweis im Mark der Nebenniere und dem Verlust der Anfärbbarkeit eine genauere Aussage über den Todeszeitpunkt machen.

Angenommen wird, dass Cystatin C von allen kernhaltigen Zellen mit konstanter Rate synthetisiert wird [42, 51]. Es kommt in allen Körperflüssigkeiten vor [52]. Bisher wurde vermutet, dass seine Konzentration unabhängig von Alter, Geschlecht, Muskelmasse und ethnischer Herkunft sei [53]. Weiterhin wurde bisher angenommen, dass es frei filtrierbar und weder durch Entzündungen noch Malignität beeinflussbar sei [53]. Eine Studie aus dem Jahr 2004 stellte jedoch eine Assoziation zwischen höheren Cystatin C-Werten und Alter, Geschlecht, Adipositas, Mikroentzündungen und Rauchen fest [54]. Diese Faktoren beeinflussen Cystatin C unabhängig von der Nierenfunktion. Da Entzündungen die Cystatin C-Werte zu beeinflussen scheinen und zusätzlich Tabakkonsum und Adipositas auch den

Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) beeinflussen, könnte Cystatin C ein potentieller Entzündungsmarker sein. Auch eine Studie aus dem Jahr 2009 weist auf eine mögliche Beeinflussung des Cystatin C-Wertes durch Adipositas, Entzündung und Diabetes mellitus hin [55].

Die ermittelte Plasmakonzentration des Cystatin C hängt vorwiegend von der Ausscheidung über die Nieren ab. Einige Probleme der Kreatininbestimmung können damit umgangen werden, wie die Überschätzung der GFR aufgrund der zunehmenden Sekretion bei verminderter Nierenfunktion oder Messungen im Kreatinin-blinden Bereich. In dieser Hinsicht ist Cystatin C dem Kreatinin überlegen. Studien beweisen bereits, dass Serum-Cystatin C zum Abklären der Nierenfunktion Vorteile bietet gegenüber Serumkreatinin [11, 26, 40, 41, 42].

Weitere Studien belegen, dass Cystatin C ein guter Indikator gerade für die frühen Stadien der Nierenerkrankungen ist [26, 53, 56]. Laut Herget-Rosenthal et al. deckt Cystatin C ein akutes Nierenversagen im Schnitt 1,5 Tage eher auf als herkömmliche Methoden [42]. Auch Thervet et al. zeigen auf, dass Cystatin C nach Nierentransplantationen ein besserer Marker ist als Serumkreatinin, da es eine frühere Aussage über die Funktion der Niere erlaubt [57]. Auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I zeigt sich Cystatin C genauer als die Kreatinin-Clearance und lässt sich besser mit der Iohexol-Clearance korrelieren [58].

Da Nierenfunktionsstörungen häufig mit kardiovaskulären Komplikationen einhergehen, ist ein frühzeitiges Erkennen dieser Risiken wichtig. Auch hierfür scheint Cystatin C geeignet zu sein [19].

Demzufolge scheint die Bestimmung von Cystatin C insbesondere bei leichten Nierenfunktionseinschränkungen, akutem Nierenversagen oder Nierentransplantationen vorteilhaft zu sein.

3 Zielstellung

Ziel dieser Arbeit ist, die Zuverlässigkeit von Cystatin C als Parameter für Funktionsstörungen der Niere einzuschätzen. Hierzu wird nachfolgend auch eine neue Formel zum Berechnen der glomerulären Filtrationsrate auf Basis des Cystatin C vorgestellt, die im klinischen Alltag leicht anzuwenden ist. Dieser werden die Werte mit den Formeln nach Cockcroft und Gault (C&G) [24] und Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [12] gegenübergestellt. Alle Formeln werden mit einer Standardmethode verglichen, der normierten Inulin-Clearance.

Die Basis der Arbeit stellt eine retrospektive Studie am Klinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mit 190 dort behandelten Patienten dar.

4 Material und Methodik

4.1 Patientengut

An dieser retrospektiven Studie nahmen in den Jahren 2000 bis 2003 insgesamt 190 Patienten teil. Alle Patienten dieser Studie wurden im Zentrum für Innere Medizin des Universitätsklinikums der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg stationär aufgenommen und dort behandelt. Es wurden nur Patienten mit Verdacht auf Niereninsuffizienz beziehungsweise bereits diagnostizierter Niereninsuffizienz in die Studie einbezogen.

Bei allen Patienten wurde ein ausführliches Studienprotokoll erstellt. Von den 190 Patienten waren 85 Personen weiblichen und 105 männlichen Geschlechts. Es wurden Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, die Diagnosen, Elektrolyte, Cystatin C, Harnstoff, Albumin, Kreatinin und die Inulin-Clearance protokolliert. Die glomeruläre Filtrationsrate wurde mit den Formeln nach Cockcroft und Gault und MDRD berechnet. Weitere Übersichten zum Patientenkollektiv finden sich in **Kapitel 5.1**.

4.2 Labor und Bestimmungsmethoden

Die Parameter Inulin-Clearance, Harnstoff, Kreatinin, Cystatin C und Albumin wurden im Rahmen der täglichen Diagnostik mitbestimmt. Die Blutentnahmen erfolgten aus venösen Zugängen. Die Analyse der Parameter erfolgte im Zentrallabor des Universitätsklinikums der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mit standardisierten Techniken. Nur die Bestimmung des Inulins erfolgte im gastroenterologisch-hepatischen Funktionslabor der Klinik für Innere Medizin 1. Die Angabe aller analysierten und berechneten Werte erfolgte in SI-Einheiten.

4.2.1 Bestimmung der normierten Inulin-Clearance

Zur Bestimmung der normierten Inulin-Clearance, nachfolgend nur als Inulin-Clearance bezeichnet, wurde wegen der besseren Löslichkeit ein synthetisches Polyfruktosan (Inutest[®] = Sinistrin) verwendet, was sich in der quantitativen Bestimmung nicht vom Inulin

unterscheidet [59]. Es wird aus den Zwiebeln von *Urginea maritima* (Liliaceae) Baker gewonnen und besitzt im Vergleich zu Inulin eine bessere Alkalistabilität. Ferner weist Sinistrin ebenso wie Inulin die Eigenschaften auf, dass es frei filtrierbar ist, nicht aktiv aus dem Tubulussystem rückresorbiert werden kann und nicht ins Tubuluslumen sezerniert wird. Der Patient durfte mindestens zwei Stunden vorher und auch während der Untersuchung nichts essen. Es wurden zwei Flexülen gelegt, eine für Blutentnahmen und die andere für die Injektion. Die Injektion von einer Ampulle Inutest[®] 25% erfolgte an einem Arm als Kurzbolus (0,5min). Nach fünf Minuten erfolgte die erste Blutentnahme (Leerwert) am anderen Arm. Alle weiteren Entnahmen erfolgten nach weiteren 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 150, 180, 210 und 240 Minuten. Nach vier Stunden war die Untersuchung mit 14 Blutentnahmen für den Patienten beendet. Mit Hilfe dieser Blutentnahmen wurde die Inulinkonzentration im fallenden Plasmaspiegel bestimmt. Die Proben wurden nach der Entnahme sofort zentrifugiert. Die Analyse der Inulinkonzentration im Serum erfolgte in Anlehnung an die Methode nach Kühnle [60]. Die Bestimmung der Inulinkonzentration erfolgte mittels einer enzymatischen Reaktion. Nach Inkubation des Serums wurde das Inulin durch β -Fruktosidase aufgespalten. Gleichzeitig erfolgte die Oxidation von Glucose mit Wasserstoffperoxid und Glucoseoxidase (GOD) zu Gluconat. Als nächstes wurden die gerade entstandenen Fructosebausteine mit Hilfe von Hexokinase (HK) zu Fructose-6-Phosphat phosphoryliert. Mittels Phosphoglucoseisomerase (PGI) erfolgte die Isomerisation zu Glucose-6-Phosphat. Diese wurde anschließend zu Phosphogluconolacton oxidiert, während Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotidphosphat (NADP^+) durch das Enzym Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase reduziert wurde. Es entstand NADPH, sogenanntes reduziertes Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotidphosphat. NADPH war der Konzentration an Glucose-6-phosphat proportional und wurde spektroskopisch bei einer Wellenlänge von 365nm vermessen. Dazu wurde in Halle das Photometer der Firma Eppendorf genutzt. Die ermittelten Extinktionswerte wurden nun mit einem vorher theoretisch berechneten Faktor multipliziert oder es wurde eine Standardkalibrierung mit einem Standard bekannter Konzentration durchgeführt, auf welchen die Extinktionswerte bezogen wurden.

4.2.2 Bestimmung des Kreatinins

Zum Bestimmen des Kreatinins gibt es zwei etablierte Verfahren: Die Jaffé-Reaktion und der enzymatisch-fotometrische Test. Beide Verfahren werden nachfolgend kurz erläutert sowie das hier angewendete Verfahren genannt.

Die Bestimmung von Kreatinin erfolgt häufiger mittels der Jaffé-Reaktion. Diese Methode beruht auf der Bildung eines orangefarbenen Komplexes, wenn Kreatinin im alkalischen Medium mit Pikrinsäure reagiert. Dieser Farbkomplex ist fotometrisch messbar.

Die Reaktion läuft in drei Stufen ab. Zuerst erfolgt die Reaktion der Nicht-Kreatininchromogene, danach die des Kreatinins und zuletzt die der langsam reagierenden Nicht-Kreatinine. Ein Problem stellen die Pseudokreatinine dar [41, 61]. Es reagieren mehr als 50 Substanzen als Nicht-Kreatininchromogene, wie zum Beispiel Acetessigsäure, Pyruvat und Glucose, so dass die Kreatininkonzentration um etwa 20% überschätzt und somit die daraus berechnete Clearance unterschätzt wird [62].

Für die vorliegende Studie wurde Kreatinin mittels einer modifizierten Form – der kinetischen Jaffé-Methode bestimmt. Dazu wurde das Analysegerät Synchron LX-System der Firma Beckman Coulter, Krefeld, verwendet.

Beim enzymatisch-fotometrischen Test reagiert Kreatinin mit Wasser unter Hilfe der Kreatininaminohydrolase zu Kreatin. Kreatin reagiert wiederum mit Adenosintriphosphat (ATP) unter enzymatischer Hilfe von Kreatinkinase zu Kreatinphosphat und Adenosindiphosphat (ADP). Daraufhin verbinden sich ADP und Phosphoenolpyruvat durch die Hexokinase zu ATP und Pyruvat. Zuletzt reagieren Pyruvat, Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid (NADH) und Protonen mit Hilfe der Laktatdehydrogenase (LDH) zu Laktat und zum oxidierten Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid (NAD⁺). Bei diesen Reaktionen wird die Abnahme des NADH photometrisch bestimmt und ist proportional zur Kreatininkonzentration. [63]

Die Bestimmung von Kreatinin sollte standardisiert werden. Dies fordern unter anderem Levey et al. in der KDIGO-Organisation (Kidney disease: Improving global outcomes) [1]. Denn vor allem bei der sehr häufig durchgeführten Jaffé-Reaktion, egal ob als klassische Variante oder in modifizierter Art und Weise, treten sehr viele Nicht-Kreatininchromogene auf, die die Kreatininkonzentration überschätzen. Die Kalibrierung sollte auf internationale

Referenzmethoden zurückgeführt werden. Eine gleichwertige Methode ist zum Beispiel die Isotopen-Dilutions-Massenspektrometrie, welche jedoch für diese Arbeit nicht verwendet wurde [9].

4.2.3 Bestimmung von Cystatin C

Zur Bestimmung von Cystatin C wird Plasma oder Serum benötigt, wenn möglich vom nüchternen Patienten. Die Blutentnahme soll möglichst stets in gleicher Körperhaltung erfolgen, da in aufrechter Position 10% höhere Werte erhalten werden als in liegender [44]. Die beiden wichtigsten Verfahren werden nachfolgend erläutert und die Bestimmung im Rahmen dieser Arbeit beschrieben.

Die Bestimmung von Cystatin C kann mit dem Particle-Enhanced Immuno Turbidimetric Assay (PETIA) oder der Particle-Enhanced Nephelometric Assay (PENIA) erfolgen [44]. Beides sind kommerziell erhältliche Immunoassays.

Bei der PETIA sind polyklonale Antikörper gegen Cystatin C, meist vom Kaninchen, an Polystyrolpartikel gebunden [44]. Wenn diese Partikel nun mit Cystatin C reagieren, bilden sich Agglutinate. Dabei kommt es zur Absorptionszunahme, die bei 340nm photometrisch gemessen wird. Verglichen wird der Wert mit einem humanen Cystatin C-Standard bekannter Konzentration.

Die PENIA, welche auch am Universitätsklinikum der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg verwendet wurde, funktioniert ähnlich [44]. Während der Cystatin C-Bestimmung wurden polyklonale Antikörper gegen Cystatin C an Chlormethyl-Styrolpartikel gebunden - ein Latexreagenz. Nach Inkubation der verdünnten Probe mit dem Latexreagenz kam es zur Bildung von Aggregaten, an denen eingestrahktes Licht gestreut wurde. Die Intensität des Streulichts war abhängig von der Cystatin C-Konzentration und konnte mittels eines Photodetektors gemessen werden. Mit Hilfe eines Standards bekannter Konzentrationen erfolgte die Auswertung. Für die Messungen im Rahmen dieser Arbeit wurde das Analysegerät BN Prospec der Firma Dade Behring, Eschborn, genutzt. Der Referenzbereich des Cystatin C ist methodenabhängig, bei den durchgeführten Messungen betrug er 0,53 – 0,95mg/l.

4.2.4 Bestimmung der GFR anhand C&G und MDRD

Die Bestimmung der GFR mit Hilfe der C&G-Formel erfolgte mit den beiden bereits erwähnten Formeln (**Kapitel 2.3.3**). Bei der Bestimmung mittels MDRD-Formel wurden die vereinfachten Varianten gewählt, da nicht bei allen Patienten Albumin und Harnstoff aus dem Blut ermittelt wurden (**Kapitel 2.3.3**).

4.3 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm Excel genutzt. Von den Werten der normierten Inulin-Clearance, des Serumkreatinins, des Cystatin C, der Cockcroft und Gault-Formel, der MDRD-Formel und von $1/\text{Cystatin C}$ wurden die Mittelwerte, Standardabweichungen, sowie Minimum und Maximum berechnet. Als Vergleichsbasis diente die normierte Inulin-Clearance. Weitergehende Angaben finden sich im folgenden Text.

4.3.1 Regressionsanalyse

Als statistisches Analyseverfahren wurde die Regressionsanalyse verwendet, um die Beziehung zwischen zwei Variablen darzustellen [64]. Regressionsanalysen werden üblicherweise für Variablen durchgeführt, für die bereits ein statistischer Zusammenhang ermittelt wurde. Hiermit wurden also Referenzmethode (der Goldstandard) und die anderen Bestimmungsmethoden miteinander verglichen. Die gewonnenen Wertepaare wurden in ein Koordinatensystem übertragen und sind somit als bivariates Streudiagramm ersichtlich. Zusätzlich wurden die Regressionsgerade eingezeichnet, welche durch Minimierung der mittleren quadratischen Abweichung von den jeweiligen Wertepaaren errechnet wurde. Wenn beide Methoden zu gleichen Messwerten führen, muss die Regressionsgerade etwa einem Anstieg von 1 entsprechen. Das heißt, sie verläuft in etwa entlang der Winkelhalbierenden des ersten Quadranten des Koordinatensystems. Bei einer Abweichung von diesem Idealfall kommt es zu einer Über- bzw. Unterschätzung der Werte.

Die Güte der Anpassung der Regressionsgeraden kann mit dem Bestimmtheitsmaß R^2 beschrieben werden, welches 0 bis maximal 1 betragen kann.

4.3.2 Bland-Altman-Plot

Zum Vergleichen der einzelnen Methoden mit dem Goldstandard und zum Abschätzen der diagnostischen Wertigkeit wurde außerdem der Bland-Altman-Plot verwendet [65, 66, 67, 68]. Es handelt sich dabei ebenfalls um eine einfache graphische Darstellung zweier Messmethoden in einem Punktdiagramm. Die Differenzen der beiden Methoden werden hierzu auf der Ordinate des Koordinatensystems gegen den Mittelwert beider Methoden auf der Abszisse aufgetragen. Im Diagramm werden zusätzlich drei weitere horizontale Geraden dargestellt, die dem besseren Verständnis dienen. Es handelt sich hierbei um den Mittelwert (MW) der Differenz, vermindert beziehungsweise erhöht um die 1,96fache Standardabweichung (SD) der Differenz. Im Falle einer gaußschen Normalverteilung liegen 95% der Werte der Differenzen in diesem Bereich der 1,96fachen Standardabweichungen, das heißt die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt 5%. Mittels des Bland-Altman-Plots kann optisch leicht beurteilt werden, wie groß die Streubreite der Messwerte und somit die Übereinstimmung der Methoden ist. Der größte Vorteil der Methode gegenüber der einfachen zweidimensionalen Darstellung der Absolutwerte ist aber das leichte Erkennen von systematischen Messfehlern. Diese äußern sich zum Beispiel an einer Verschiebung der Ordinate auf einen $MW \neq 0$. Zudem kann eine Veränderung der Streuung in Abhängigkeit von der Höhe der Messwerte leicht erfasst werden.

4.3.3 Vierfeldertafel

Mit Hilfe von Vierfeldertafeln (auch Vierfeldertest; Kontingenztest für zwei binäre Merkmale) wurden die einzelnen Methoden mit dem Goldstandard verglichen. Mit ihnen kann die Häufigkeit eines Merkmals relativ einfach in zwei statistischen Gruppen miteinander verglichen werden [69]. Mit Vierfeldertafeln können Aussagen über die Anzahl der übereinstimmenden Aussagen gemacht werden. Sie dienen dem Erkennen von Sensitivität, Spezifität, aber auch dem Berechnen von so genannten prädiktiven Werten [70, 71, 72, 73]. In **Tabelle 3** ist ein Schema einer Vierfeldertafel dargestellt.

Tabelle 3: Schema einer Vierfeldertafel [73]

	Daten 1 unauffällig (gesund)	Daten 1 auffällig (krank)	Summe
Daten 2 unauffällig (gesund)	a	B	a+b
Daten 2 auffällig (krank)	c	D	c+d
Summe	a+c	b+d	a+b+c+d

Sensitivität und Spezifität dienen der Beurteilung der Güte eines diagnostischen Untersuchungsverfahrens [64, 72]. Die Sensitivität (S_n), auch Empfindlichkeit eines statistischen Tests, gibt das Maß der richtig positiven Ergebnisse an. Sie gibt also Auskunft über die Wahrscheinlichkeit, dass der Test auffällig ausfällt, wenn eine Erkrankung tatsächlich vorliegt. Ist demnach der Betrag der Sensitivität gering, so ist das diagnostische Verfahren unempfindlich und übersieht die Erkrankung bei einem Teil der Patienten. Die Spezifität (S_p) dagegen ist das Maß der richtig negativ bestimmten Ergebnisse. Sie gibt also die Wahrscheinlichkeit an, einen Gesunden als gesund zu identifizieren. Eine geringe Spezifität bedeutet, dass der Test auch viele eigentlich gesunde Patienten als erkrankt einstuft und somit zum Beispiel auch auf andere Krankheiten anspricht. Sensitivität und Spezifität beeinflussen sich gegenseitig, das heißt je höher die Sensitivität, desto geringer die Spezifität et vice versa. Sensitivität und Spezifität lassen sich wie folgt berechnen:

$$S_n = \frac{d}{(b + d)}$$

$$S_p = \frac{a}{(a + c)}$$

Um das Ergebnis in Prozent zu erhalten, wird es mit dem Faktor 100 multipliziert.

Weiterhin wurden mehrere Vorhersagewerte mit Hilfe der Vierfeldertafeln berechnet. Mit Hilfe der prädiktiven Werte können die für klinische Situationen wichtigen Fragen nach der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Krankheit bei positivem beziehungsweise negativem Testergebnis beantwortet werden [73]. Der positive prädiktive Wert (PPV), auch Wirksamkeit eines statistischen Tests, gibt den Anteil richtig positiv erkannter Ergebnisse an. Er kennzeichnet also die Wahrscheinlichkeit, dass die Krankheit auch wirklich vorliegt, wenn das Testergebnis positiv ist. Der PPV kann berechnet werden, indem man die richtig positiven

Werte durch die Summe von richtig und falsch positiven Werten dividiert. Der PPV wird meist in Prozent angegeben und liegt demzufolge zwischen 0 und 100%. Liegt das Testergebnis bei nur 50%, ist somit jeder zweite als krank erkannte Patient in Wirklichkeit nicht krank. Es besteht also eine große Unsicherheit bezüglich des wirklichen Vorliegens der Krankheit. Liegt das Ergebnis hingegen nahe 100%, ist der Patient mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auch wirklich krank. Der negative prädiktive Wert (NPV) wird auch als Trennfähigkeit eines statistischen Tests bezeichnet. Damit wird die Wahrscheinlichkeit beschrieben, dass der Patient auch wirklich gesund ist, wenn das Testergebnis negativ war. Der NPV wird errechnet als richtig negative Werte dividiert durch die Summe von richtig und falsch negativen Werten. Auch hier können die Ergebnisse zwischen 0 und 100% liegen. Liegt das Testergebnis des NPV nahe 100%, so liegt die Krankheit bei negativem Test mit entsprechend großer Wahrscheinlichkeit auch nicht vor. Liegt der Wert hingegen nahe 50%, dann ist fast jeder zweite negative Test in Wirklichkeit falsch. Das Testresultat bietet somit keine verlässliche Aussage. Positive und negative Vorhersagewerte hängen auch von der Krankheitshäufigkeit ab. Die Berechnung der Vorhersagewerte geschieht wie folgt:

$$PPV = \frac{d}{(c + d)}$$

$$NPV = \frac{a}{(a + b)}$$

Es erfolgt eine Umrechnung in Prozent mit dem Faktor 100.

4.3.4 ROC-Plot

Der ROC-Plot (Receiver-operating-characteristic) kann genutzt werden, um die Leistungsfähigkeit einer Methode zu beurteilen und ebenfalls die Beziehung zwischen Sensitivität und Spezifität für einen bestimmten Test darzustellen [72, 73, 74, 75, 76]. Der Begriff stammt ursprünglich aus der Nachrichtentechnik und bedeutet, dass die abgebildete Kurve den Zusammenhang zwischen „falsch positiv“ und „richtig positiv“ erkannten Signalen wiedergibt. Wie in dieser Arbeit wurde diese Methodik bereits seit den 80er Jahren dafür genutzt, das Unterscheidungsvermögen diagnostischer Tests zu bewerten. Um zwischen zwei Krankheitszuständen zu differenzieren, wird die Studienpopulation anhand eines Entscheidungskriteriums des Goldstandards, dem Schwellenwert, der die pathologischen von den physiologischen Merkmalen trennt, eingeteilt und mit der neuen Methode verglichen. Zur

Auswertung wird die Trefferrate der richtig positiven und richtig negativen Ergebnisse einer Methode berechnet [77, 78]. Ausgangspunkt der ROC-Kurven-Analyse sind die Begriffe Sensitivität, Spezifität und Cut-Off-Punkt. Die Auftragung im Diagramm erfolgt in Form des falsch positiven Anteils (1-Spezifität) gegen den richtig positiven Anteil (Sensitivität) für alle möglichen Cut-Off-Werte (Schwellenwert der neuen Methode). Der Plot kann einerseits zur Festlegung des günstigsten Schwellenwertes der neuen Methode genutzt werden. Andererseits kann zum Beispiel bei Laborwerten die Sensitivität und Spezifität anhand der Methode bei einem vorgegebenen Schwellenwert beurteilt werden [73]. Die Fläche unter der Kurve (AUC, area under the curve) kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen. Im Idealfall, das heißt sofern eine vollständig richtige Einteilung erfolgt, verläuft der Graph durch die obere linke Ecke. Damit nimmt die AUC einen Wert von 1,0 an. Der diagnostische Test weist dann 100%-ige Trennschärfe auf. Bei vollkommen fehlender Übereinstimmung wird eine Diagonale mit einer AUC von 0,5 erhalten. Die Güte des Tests kann also mit Hilfe der AUC bewertet werden.

5 Ergebnisse und Auswertung

5.1 Übersicht der Studienergebnisse

Von den 190 untersuchten Patienten fehlten bei 15 Personen verschiedenste Parameter, so dass sie aus dieser Studie ausgeschlossen wurden und insgesamt 175 Patienten zur Auswertung zur Verfügung standen. Das Alter der Patienten lag zwischen 18 und 90 Jahren, der Altersmittelwert bei Männern als auch Frauen betrug etwa 58 Jahre (**Tabelle 4**).

Tabelle 4: Demographische Basisdaten des Patientengutes (MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung)

Population	Anzahl	Alter MW±SD	Spannweite
Gesamt	175	58,1±13,7	18 – 90
Frauen	76	57,7±13,5	18 – 90
Männer	99	58,5±13,9	20 – 88

Alle folgenden Angaben in dieser Arbeit beziehen sich zur Differenzierung des Grades der Erkrankung auf den Goldstandard, die normierte Inulin-Clearance. Als Grenzwert wird die GFR auf Basis der normierten Inulin-Clearance von 90ml/min/1,73m² festgelegt, welche unter anderem die beginnende Beeinträchtigung der Nierenfunktion charakterisiert (**Kapitel 2.2**). Alle GFR-Werte über 90ml/min/1,73m² werden als „normale GFR“ klassifiziert, alle darunter als „reduzierte GFR“. Zusätzliche Auswertungen auf Basis eines Grenzwertes von 60ml/min/1,73m² finden sich nachfolgend sowie zum Teil in der Anlage (**Kapitel 10**). Diese Grenze wird in der Medizin ebenfalls verwendet, da viele Bestimmungsmethoden der GFR erst in einem Bereich unter etwa 60ml/min/1,73m² genaue Ergebnisse liefern (**Kapitel 2.3.3**). Ausgehend von 90ml/min/1,73m² haben 41,4% der Patienten eine reduzierte GFR (**Tabelle 5**). Die Werte der Männer und Frauen sind in etwa vergleichbar. Von diesen 72 Patienten weisen etwa 47% eine bereits diagnostizierte Nierenerkrankung auf, unter anderem Niereninsuffizienz, hepatorenales Syndrom oder Nephritis. Die übrigen 53% weisen größtenteils Erkrankungen auf wie Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie, welche sich auf die Nierenfunktion auswirken können. Die 103 Patienten, welche eine normale GFR > 90ml/min/1,73m² zeigen, hatten zumeist Erkrankungen der Leber, wie Leberzirrhose, inklusive der daraus resultierenden Komplikationen und zusätzlich kardiovaskuläre und metabolische Begleiterkrankungen. Die Studienpopulation bestand demnach aus erkrankten

Patienten. Der Anteil der Patienten mit einer normierten Inulin-Clearance unter $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ist mit 24,6% selbstverständlich geringer.

Tabelle 5: Anzahl der Patienten mit einer normierten Inulin-Clearance $< 90\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ bzw. $< 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$

Population	Anzahl	Normierte Inulin-CI $<90\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$	Normierte Inulin-CI $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$
Gesamt	175	72 (= 41,1%)	43 (= 24,6%)
Frauen (♀)	76	32 (= 42,1% der Frauen)	17 (= 22,4% der Frauen)
Männer (♂)	99	40 (= 40,4% der Männer)	26 (= 26,3% der Männer)

Die Werte des Serumkreatinins liegen zwischen $44,0\mu\text{mol}/\text{l}$ und $899,0\mu\text{mol}/\text{l}$ mit einem Mittelwert von $123,5\mu\text{mol}/\text{l}$ für die Frauen und $163,4\mu\text{mol}/\text{l}$ für die Männer (**Tabelle 6**). Viele Einzelwerte sowie der Mittelwert liegen somit jeweils deutlich über dem Normbereich (**Kapitel 2.3.1**), wobei zu beachten ist, dass der Kreatininwert erst bei einer erheblichen Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate ansteigt.

Die Werte des Cystatin C der Patienten umfassen den Bereich von $0,6$ bis $6,3\text{mg}/\text{l}$. Der Mittelwert der Männer beträgt $1,8\text{mg}/\text{dl}$ und der der Frauen $1,5\text{mg}/\text{l}$. Auch diese Mittelwerte liegen jeweils über den Normwerten des Cystatin C (**Kapitel 4.2.3**).

Die GFR anhand der normierten Inulin-Clearance umfasst für die gesamte Studienpopulation Werte von $12,6$ bis $243,6\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. Der Mittelwert beträgt $96,6\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.

Die GFR anhand Cockcroft und Gault weist mit Einzelwerten zwischen $6,3$ und $197,7\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ und einem Mittelwert von $78,8\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ etwas geringere Werte auf als die Inulin-Clearance.

Die anhand von MDRD bestimmten Werte der GFR liegen zwischen $5,6$ und $202,2\text{ml}/\text{min}$ mit einem Mittelwert von $82,7\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. Sie sind damit geringer als die Werte anhand der normierten Inulin-Clearance und eher den Werten nach Cockcroft und Gault vergleichbar.

Die mittels $1/\text{Cystatin C} \cdot 100$ berechneten Werte liegen zwischen $15,8$ und $156,3\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. Der Mittelwert liegt bei $84,7\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ und ähnelte somit am ehesten dem Mittelwert der normierten Inulin-Clearance.

Erwartungsgemäß charakterisieren praktisch alle Mittelwerte ein Kollektiv mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Tabelle 6: Mittelwerte (MW), Minimum (Min) und Maximum (Max) von Inulin-Clearance, Serumkreatinin, Cystatin C, Cockcroft und Gault-Formel, MDRD-Formel und 1/Cystatin C · 100 sowohl für die gesamte Studienpopulation (n=175), als auch nach Geschlechtern getrennt betrachtet (* in ml/min/1,73m²)

	Normierte Inu-Cl.*	Serum-kreatinin [µmol/l]	Cystatin C [mg/l]	C&G*	MDRD*	1/Cystatin C ·100*
MW ±SD ♀+♂	96,6±47,3	146,1±152,9	1,7±1,3	78,8±41,9	82,7±44,1	84,7±38,7
MW±SD ♀	97,4±46,8	123,5±123,0	1,5±1,2	73,2±37,8	93,9±47,4	92,1±39,2
MW±SD ♂	96,0±47,9	163,4±171,0	1,8±1,3	83,2±44,5	74,3±39,6	79,0±37,5
Min ♀+♂	12,6	44,0	0,6	6,3	5,6	15,8
Min ♀	12,6	44,0	0,6	9,2	8,0	15,8
Min ♂	13,0	52,0	0,7	6,3	5,6	16,5
Max ♀+♂	243,6	899,0	6,3	197,7	202,2	156,3
Max ♀	231,3	675,0	6,3	168,8	202,2	156,3
Max ♂	243,6	899,0	6,1	197,7	148,5	149,3

5.2 Vergleich von MDRD und C&G mit der normierten Inulin-Clearance

Die K/DOQI-Kriterien führen sowohl die MDRD-Formel als auch die Cockcroft und Gault-Formel zum Abschätzen der glomerulären Filtrationsrate auf. Daher werden sie nachfolgend detailliert mit dem Goldstandard, der Inulin-Clearance, verglichen. Als Grundlage dient das gesamte Patientenkollektiv.

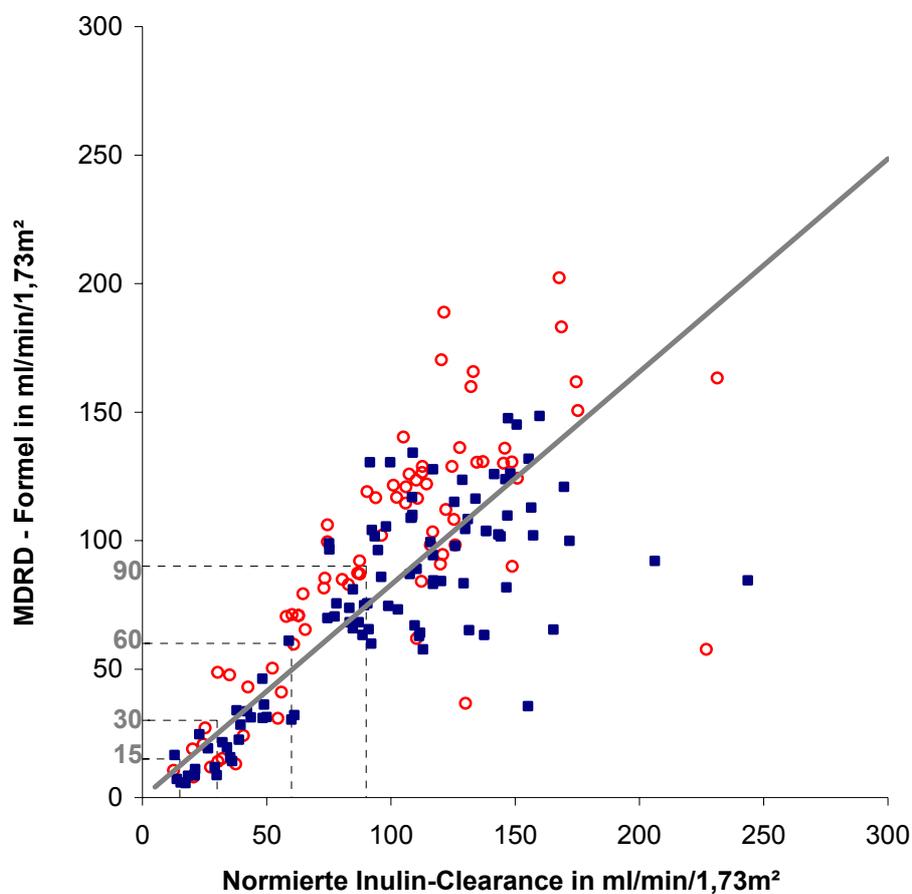


Abbildung 5: Geschlechtsspezifische Gegenüberstellung (rote Kreise ♀; blaue Vierecke ♂) der normierten Inulin-Clearance mit MDRD-Formel, abgebildete Regressionsgerade gilt für die gesamte Studienpopulation, K/DOQI-Stadien sind zusätzlich eingetragen (15, 30, 60, 90ml/min/1,73m²)

In **Abbildung 5** ist der Zusammenhang zwischen der Inulin-Clearance und der MDRD-Formel erkennbar. Auch die Grenzen der einzelnen K/DOQI-Stadien von 90, 60, 30 und 15ml/min/1,73m² sind eingetragen. Die Daten wurden linear miteinander korreliert mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,56$. Der Anstieg beträgt etwa 0,83. Bei Werten ab etwa

60ml/min/1,73m² zeigen sich verstärkt Abweichungen zu beiden Seiten der Regressionsgeraden, die ab einem Wert von 90ml/min/1,73m² weiter zunehmen. Bei der geschlechtsspezifischen Betrachtung fällt allerdings auf, dass die Daten der weiblichen Patienten verstärkt über der Regressionsgeraden liegen. Im Gegensatz dazu zeigen die Werte der Männer sowohl eine Abweichung von der Regressionsgeraden nach oben wie auch nach unten.

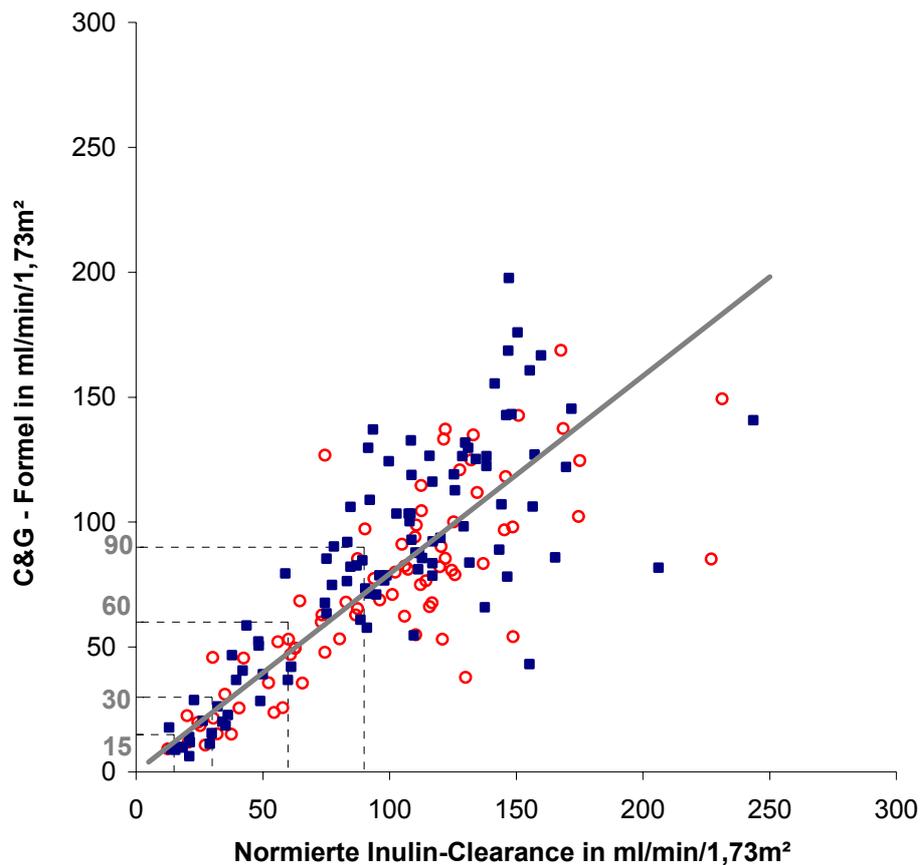


Abbildung 6: Geschlechtsspezifische Gegenüberstellung (rote Kreise ♀; blaue Vierecke ♂) der normierten Inulin-Clearance mit der Cockcroft und Gault-Formel, abgebildete Regressionsgerade gilt für gesamte Studienpopulation, K/DOQI -Stadien sind zusätzlich eingetragen (15, 30, 60, 90ml/min/1,73m²)

In **Abbildung 6** sind die Werte der Inulin-Clearance und Cockcroft & Gault sowie die einzelnen K/DOQI-Stadien eingetragen. Die lineare Korrelation der Daten mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2=0,62$ ergab einen Anstieg von etwa 0,79. Auch hier nimmt die Streuung der Werte bei hohen Clearance-Werten zu, verstärkt ab etwa 60 bis 90ml/min/1,73m². Bei der geschlechtsspezifischen Betrachtung der Daten fällt auf, dass die Daten der Männer zu großen Teilen über der Regressionsgeraden liegen, während die der Frauen relativ gleichmäßig verteilt sind.

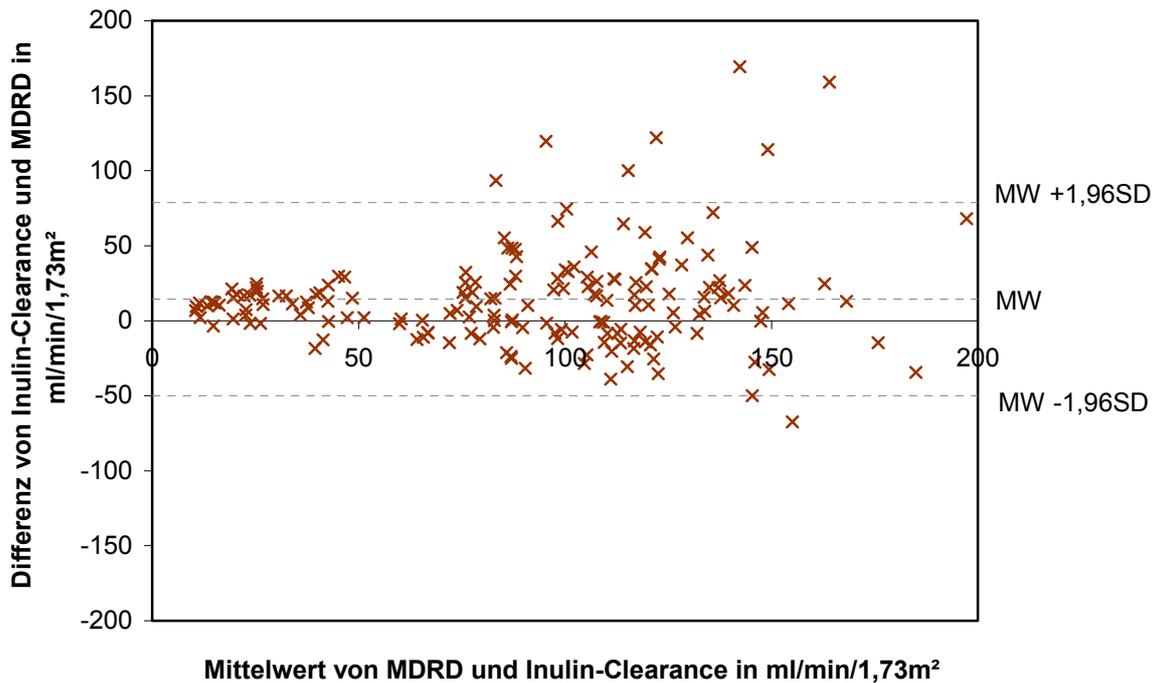


Abbildung 7: Bland-Altman-Plot von der MDRD-Formel und der normierten Inulin-Clearance, Irrtumswahrscheinlichkeit 5%

Die beiden Diagrammen (**Abbildung 7** und **Abbildung 8**) zeigen je einen Bland-Altman-Plot von der MDRD-Formel beziehungsweise der Formel nach Cockcroft und Gault und der Inulin-Clearance. Die Auswertung erfolgt mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% und unter der Annahme der Normalverteilung der Differenzen. Die Streuung der Werte nimmt in beiden Graphen ab etwa $80 \text{ ml/min/1,73m}^2$ zu. Es finden sich jeweils einige abweichende Werte, die scheinbar für die große Streubreite der Daten verantwortlich sind. Die obere und untere Grenze von $\text{MW} \pm 1,96\text{SD}$ deckt in **Abbildung 7** einen Bereich von $-50,0$ bis $78,7 \text{ ml/min/1,73m}^2$ und in **Abbildung 8** einen Bereich von $-38,5$ bis $74,9 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ab. Damit ist dieser von der Streuung der Werte abhängige Bereich für Cockcroft und Gault etwas kleiner, das heißt die Übereinstimmung beider untersuchter Werte ist höher. In keinem der beiden Graphen lässt sich ein diagonaler Verlauf feststellen, das heißt ein messbereichsabhängiger Trend.

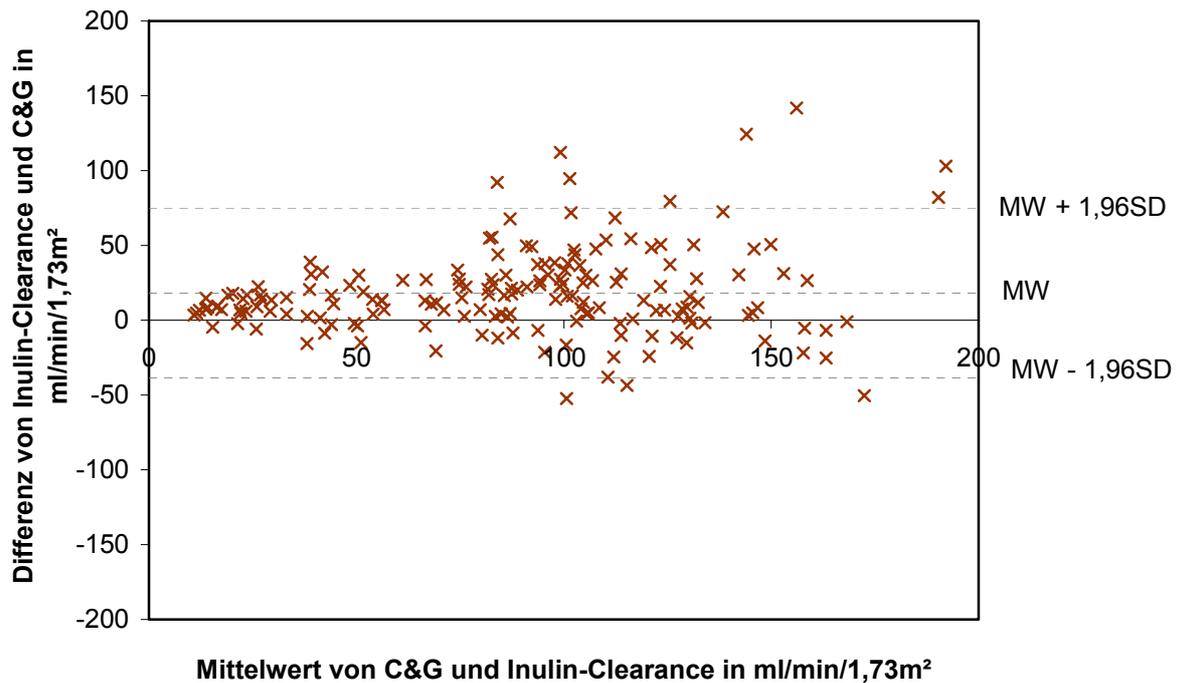


Abbildung 8: Bland-Altman-Plot von der Cockcroft und Gault-Formel und der normierten Inulin-Clearance, Irrtumswahrscheinlichkeit 5%

Die Mittelwerte der Differenzen betragen etwa 14,3ml/min/1,73m² für Inulin-Clearance vs. MDRD und 18,2ml/min/1,73m² für Inulin-Clearance vs. C&G. Beide Werte sind positiv und verdeutlichen damit die generelle Unterschätzung der GFR mittels MDRD beziehungsweise C&G.

Für die Cockcroft und Gault-Formel, wie auch für die MDRD-Formel, wurden Vierfeldertafeln (**Tabelle 7**, **Tabelle 8**) zum Vergleich mit der normierten Inulin-Clearance erstellt und Sensitivität, Spezifität sowie prädiktive Werte berechnet.

Tabelle 7: Vierfeldertafel von der MDRD-Formel in Bezug auf die Inulin-Clearance mit Grenzwert 90ml/min/1,73m² (*fehlende Angabe der Daten eines Patienten)

	Inulin-Cl. unauffällig (>90ml/min/1,73m²)	Inulin-Cl. auffällig (<90ml/min/1,73m²)	Summe
MDRD unauffällig (>90ml/min/1,73m²)	75	5	80
MDRD auffällig (<90ml/min/1,73m²)	27	67	94
Summe	102	72	174*

Tabelle 8: Vierfeldertafel von der C&G-Formel in Bezug auf die Inulin-Clearance mit Grenzwert 90ml/min/1,73m² (*fehlende Angabe der Daten eines Patienten)

	Inulin-Cl. unauffällig (>90ml/min/1,73m²)	Inulin-Cl. auffällig (<90ml/min/1,73m²)	Summe
C&G unauffällig (>90ml/min/1,73m²)	61	4	65
C&G auffällig (<90ml/min/1,73m²)	42	67	109
Summe	103	71	174*

Auffällig ist die hohe Anzahl der bei beiden Methoden nicht übereinstimmenden Aussagen bei einem Grenzwert der Inulin-Clearance von 90ml/min/1,73m² (**Tabelle 7**). Während die normierte Inulin-Clearance 72 Patienten mit einer verminderten Nierenfunktion erkennt, werden mittels MDRD 94 Patienten erkannt. Die MDRD-Formel resultiert also in mehr Patienten mit einer scheinbar verminderten Nierenfunktion. Ähnlich verhält es sich mit den Daten in **Tabelle 8**. Die GFR mittels Cockcroft und Gault erkennt 38 Patienten mehr mit einer verminderten Nierenfunktion als die normierte Inulin-Clearance. Hinsichtlich falsch-positiver Aussagen unterscheiden sich die beiden Methoden mit fünf (MDRD) oder vier (Cockcroft und Gault) Probanden praktisch nicht.

Die Sensitivitäten (Sn) der beiden Formeln als Maß der richtig positiven Ergebnisse lauten:

MDRD:
$$Sn = \frac{67}{72} \cdot 100 = 93,1\%$$

Cockcroft und Gault:
$$Sn = \frac{67}{71} \cdot 100 = 94,4\%$$

Sie sind damit praktisch miteinander vergleichbar. Anders verhält es sich bei der Spezifität (Sp) als Maß der richtig negativ bestimmten Ergebnisse:

MDRD:
$$Sp = \frac{75}{102} \cdot 100 = 73,5\%$$

Cockcroft und Gault:
$$Sp = \frac{61}{103} \cdot 100 = 59,2\%$$

Mit Hilfe von Vierfeldertafeln wurden außerdem die Vorhersagewerte (**Tabelle 9**) berechnet. Hinsichtlich des NPV unterscheiden sich beide Verfahren also praktisch nicht. Die Werte anhand MDRD weisen aber einen höheren PPV auf. Die Vierfeldertafeln für den Grenzwert von 60ml/min/1,73m² finden sich in der Anlage (**Kapitel 10, Tabelle 17 und Tabelle 18**).

Tabelle 9: Gegenüberstellung der Vorhersagewerte der MDRD-Formel und der Formel nach Cockcroft und Gault bei einem Grenzwert von 90ml/min/1,73m²

	PPV in %	NPV in %
C&G-Formel	61,5 (67/109·100)	93,8 (61/65·100)
MDRD-Formel	71,3 (67/94·100)	93,8 (75/80·100)

In **Tabelle 10** finden sich die zugehörige Sensitivität, Spezifität und die Vorhersagenwerte der beiden Formeln im Vergleich mit der normierten Inulin-Clearance bei einem Grenzwert von 60ml/min/1,73m². Es wird deutlich, dass alle Werte höher liegen. Die Formeln liefern bei einem Grenzwert von 60ml/min/1,73m² demnach genauere Ergebnisse. Auch hier weist C&G die niedrigere Spezifität und einen niedrigeren PPV auf.

Tabelle 10: Gegenüberstellung von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktivem Wert der MDRD- und C&G-Formel bei einem Grenzwert der Inulin-Clearance von 60ml/min/1,73m²

	MDRD-Formel	C&G-Formel
Sensitivität	95,4%	97,6%
Spezifität	93,9%	87,1%
PPV	83,7%	70,7%
NPV	98,4%	99,1%

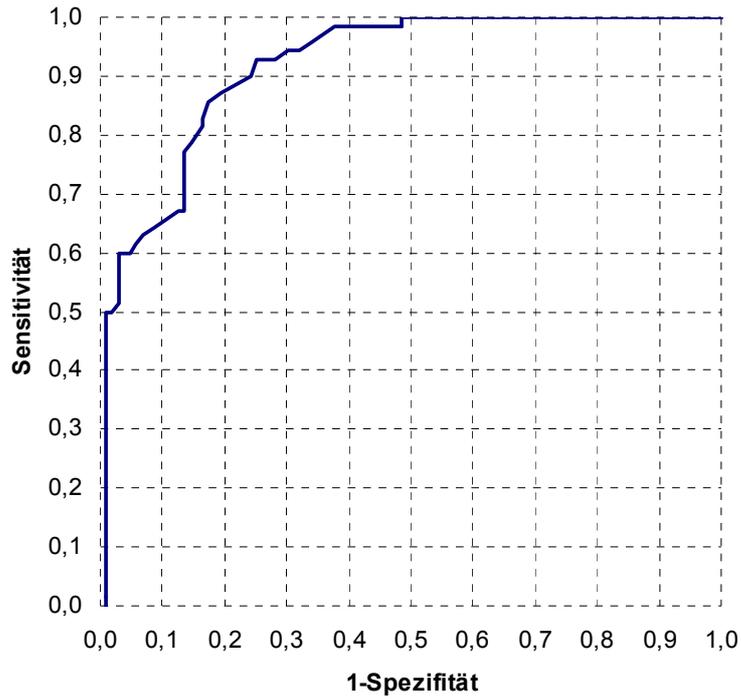


Abbildung 9: ROC-Plot der MDRD-Formel in Bezug auf die Inulin-Clearance mit einem Schwellenwert von $90\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ (Daten eines Patienten ausgeschlossen)

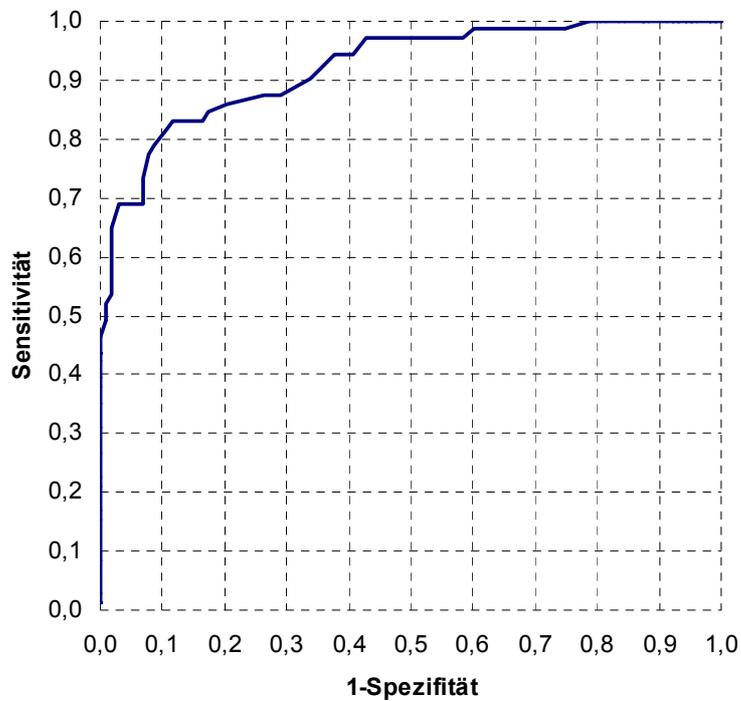


Abbildung 10: ROC-Plot der C&G-Formel in Bezug auf die Inulin-Clearance mit einem Schwellenwert von $90\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ (Daten eines Patienten ausgeschlossen)

In **Abbildung 9** und **10** sind die ROC-Plots beider Formeln in Bezug auf die Inulin-Clearance zu sehen, um die Leistungsfähigkeit beider Methoden zu bestimmen. Anhand der Grenze von 90ml/min/1,73m² wurde die Studienpopulation eingeteilt und mit dem Goldstandard Inulin-Clearance verglichen. Beide Graphen zeigen zum größten Teil Übereinstimmung mit der Zuordnung nach der Inulin-Clearance, das heißt einen Verlauf nahe der oberen linken Ecke der Graphen. Die umfasste AUC bei einem Schwellenwert der Inulin-Clearance von 90ml/min/1,73m² beträgt 0,917 bei MDRD und bei C&G 0,921. Die Güte beider Tests unterscheidet sich hierbei praktisch nicht.

Im Anlagenteil finden sich noch die ROC-Kurven für einen Schwellenwert der Inulin-Clearance von 60ml/min/1,73m² (**Abbildung 20** und **21, Kapitel 10**). MDRD liefert hier eine AUC von 0,989 und C&G eine AUC von 0,980. Beide Werte liegen damit höher und weisen auf eine bessere Trennschärfe der Methoden hin.

5.3 Vergleich von Cystatin C mit der normierten Inulin-Clearance

In **Abbildung 11** sind die Werte von Cystatin C und der normierten Inulin-Clearance gegeneinander aufgetragen. Der Normalbereich gesunder Probanden liegt bei hohen Werten der normierten Inulin-Clearance ($> 90\text{ml/min/1,73m}^2$) sowie bei relativ niedrigen Cystatin C-Werten (zwischen 0,5 und 0,96mg/l). Beide Grenzbereiche sind durch gestrichelte Geraden grafisch dargestellt. Es besteht also eine negative Korrelation zwischen Cystatin C und der normierten Inulin-Clearance. Der Zusammenhang der Werte ist nicht linear. Sie wurden mittels potentieller Anpassung miteinander korreliert. Folgende Formel resultierte:

$$y = 51,72x^{-0,8251}$$

Das Bestimmtheitsmaß beträgt für das gesamte Kollektiv $R^2 = 0,80$. Besonders einige Werte der Männer liegen über der Potenzfunktion. Damit unterscheidet sich auch das Bestimmtheitsmaß zwischen den alleinigen Daten der Frauen mit $R^2 = 0,85$ und denen der Männer mit $R^2 = 0,79$.

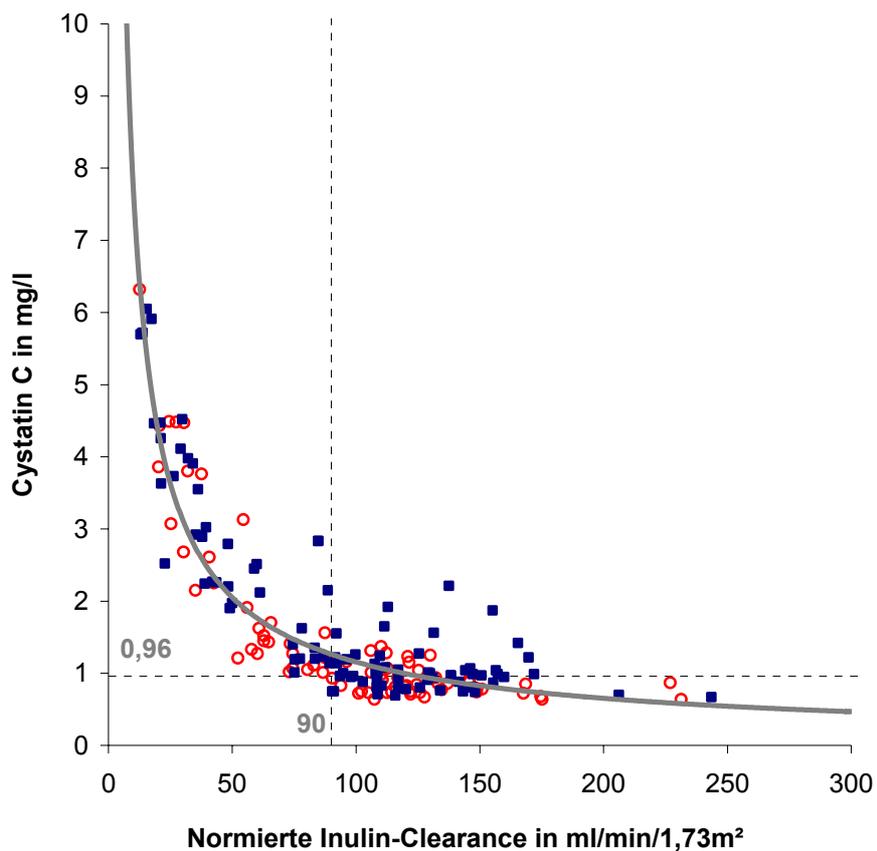


Abbildung 11: Geschlechtsspezifische Darstellung (rote Kreise ♀, blaue Vierecke ♂) von Cystatin C versus normierte Inulin-Clearance mit potentieller Korrelation für die gesamte Studienpopulation und Grenzwert für eine reduzierte GFR (<90ml/min/1,73m²) und pathologische Cystatin C-Werte (>0,96mg/l)

In der folgenden Vierfeldertafel (**Tabelle 11**) wird die Einteilung in gesunde und erkrankte Patienten anhand Cystatin C (Grenzwert 0,96mg/l) beziehungsweise normierter Inulin-Clearance gezeigt (Grenzwert 90ml/min/1,73m²).

Tabelle 11: Vierfeldertafel entsprechend der Normwerte von scheinbar Gesunden bzw. Erkrankten nach Inulin-Clearance beziehungsweise Cystatin C für die gesamte Studienpopulation (Summe = 175)

	Inulin-Cl. unauffällig (>90ml/min/1,73m ²)	Inulin-Cl. auffällig (<90ml/min/1,73m ²)	Summe
Cystatin C unauffällig (<0,96mg/l)	58	0	58
Cystatin C auffällig (>0,96mg/l)	45	72	117
Summe	103	72	175

Es fällt auf, dass alle Inulin-Clearance-Werte unterhalb 90ml/min/1,73m² auch Cystatin C-Werte haben, welche über 0,96mg/l liegen. Die Inulin-Clearance-Werte über 90ml/min/1,73m² zeigen jedoch sowohl Cystatin C-Werte im Referenzbereich (0,53 bis 0,95mg/l) wie auch Werte, die darüber liegen. Mit 117 scheinbar erkrankten Patienten weist die Cystatin C-Bestimmung mehr Personen als erkrankt aus als die normierte Inulin-Clearance mit 72 Erkrankten. Sensitivität und Spezifität für Cystatin C betragen:

$$Sn = \frac{72}{72} \cdot 100 = 100,0\%$$

$$Sp = \frac{58}{103} \cdot 100 = 56,3\%$$

Die hohe Sensitivität resultiert daraus, dass anhand des Cystatin C alle auffälligen Personen richtig erkannt wurden. Jedoch zeigte ein großer Teil der anhand Inulin-Clearance unauffälligen Personen auffällige Cystatin C-Werte, was zu dem geringen Wert der Spezifität führte. Negativer und positiver prädiktiver Wert betragen:

$$NPV = \frac{58}{58} \cdot 100 = 100\%$$

$$PPV = \frac{72}{117} \cdot 100 = 61,5\%$$

Die Erstellung einer Vierfeldertafel beim Grenzwert von 60ml/min/1,73m² war nicht möglich, da für Cystatin C kein vergleichbarer Grenzwert existiert.

In **Abbildung 12** ist der ROC-Plot der Cystatin C-Werte mit der Inulin-Clearance als Basis zu sehen. Es zeigt sich zum größten Teil Übereinstimmung mit der Zuordnung nach der Inulin-Clearance, das heißt ein Verlauf nahe der oberen linken Ecke der Graphen. Die umfasste AUC beträgt 0,941.

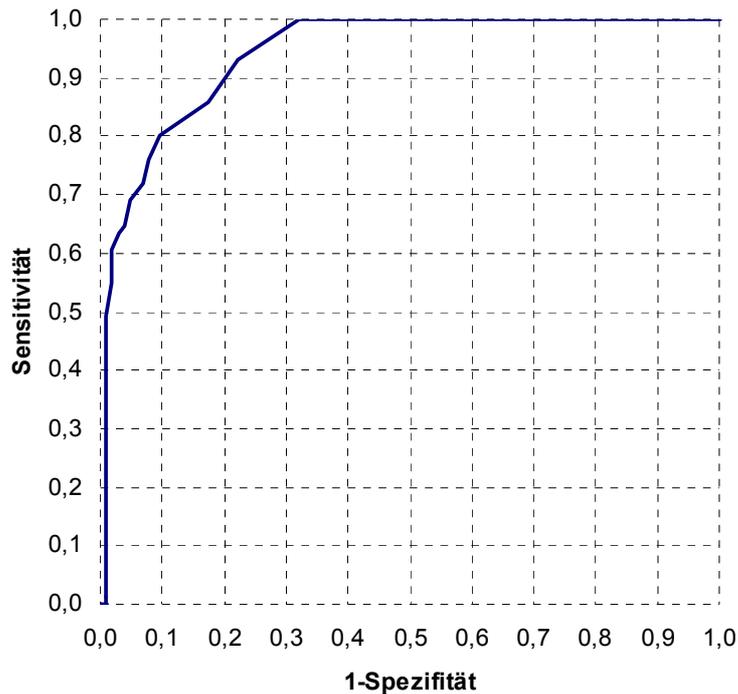


Abbildung 12: ROC-Plot der Cystatin C-Werte in Bezug auf die Inulin-Clearance mit einem Schwellenwert von 90ml/min/1,73m²

5.4 Einfluss des BMI auf die normierte Inulin-Clearance und Cystatin C

Knight et al. haben beschrieben, dass unter anderem Adipositas zu erhöhten Cystatin C-Werten führt [54]. Daher werden hier sowohl Cystatin C als auch die normierte Inulin-Clearance als Referenzmethode der GFR-Bestimmung in Hinblick auf den Body-Mass-Index (BMI) der Patienten betrachtet.

In den folgenden **Abbildungen 13** und **14** wird der Body-Mass-Index in Abhängigkeit von der normierten Inulin-Clearance beziehungsweise des Cystatin C gezeigt. Grundlage für die Gegenüberstellung war das gesamte Patientenkollektiv.

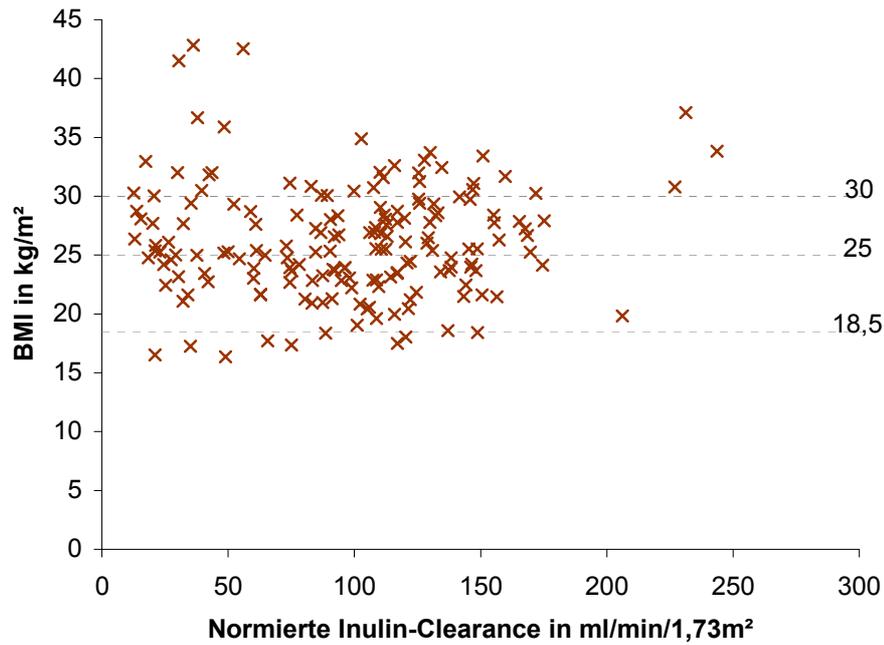


Abbildung 13: Gegenüberstellung von normierter Inulin-Clearance und Body-Mass-Index (BMI): Die gestrichelten Linien zeigen den Bereich der Normalgewichtigen ($18,5\text{kg/m}^2 - 25\text{kg/m}^2$), den der Präadipösen ($25\text{kg/m}^2 - 30\text{kg/m}^2$) und den der Adipösen ($> 30\text{kg/m}^2$) [79].

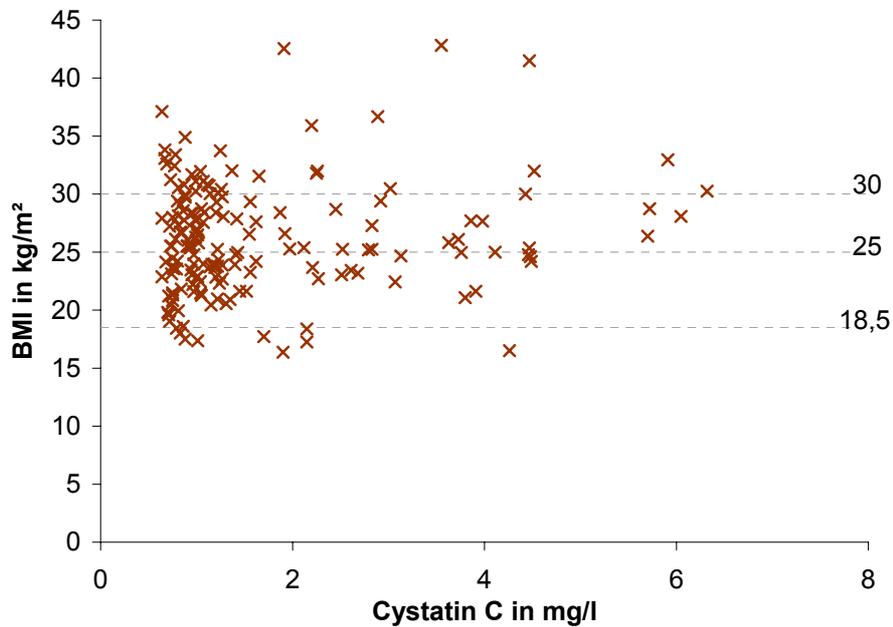


Abbildung 14: Gegenüberstellung von Cystatin C und Body-Mass-Index: Die gestrichelten Linien zeigen den Bereich der Normalgewichtigen ($18,5\text{kg/m}^2 - 25\text{kg/m}^2$), den der Präadipösen ($25\text{kg/m}^2 - 30\text{kg/m}^2$) und den der Adipösen ($> 30\text{kg/m}^2$) [79].

Wie zu erkennen ist, herrscht beim Patientenkollektiv eine Tendenz zu BMI-Werten oberhalb des allgemeinen Normbereiches nach WHO [79]. Der Normalbereich liegt bei Werten von 18,5 – 25kg/m². In beiden Diagrammen sind auch die WHO-Grenzen von Präadipositas (25kg/m² – 30kg/m²) und Adipositas (ab 30kg/m²) eingetragen. Der Normbereich des BMI kann auch altersabhängig das heißt individuell für jeden Patienten beschrieben werden, was hier aus Gründen der vereinfachten Darstellung unberücksichtigt bleibt. In den beiden oberen Diagrammen wird deutlich, dass beide Nierenparameter unabhängig von den BMI-Werten sind. Damit werden Cystatin C sowie die normierte Inulin-Clearance hier nicht durch Adipositas beeinflusst.

5.5 Die neue Formel anhand Cystatin C

Cystatin C ist aufgrund des nichtlinearen Zusammenhangs nur schwer mit anderen GFR-Werten vergleichbar. Daher wurde am halleschen Universitätsklinikum eine neue Formel entwickelt, um die GFR auf Basis des Cystatin C-Wertes abzuschätzen und damit auf die Nierenfunktion zu schließen [80]. Diese Formel ist sehr einfach aufgebaut, denn zu ihrer Berechnung bedarf es nur des Cystatin C-Wertes. Sie kann damit im Krankenhausalltag schnell und ohne großen Aufwand angewendet werden:

$$GFR = \frac{1}{CystatinC} \cdot 100$$

Die normierte Inulin-Clearance wird nachfolgend mit der GFR der neuen Cystatin C-Formel vergleichend betrachtet. Als Basis dienten die Werte der normierten Inulin-Clearance über beziehungsweise unter 90ml/min/1,73m². Vergleichspartner war die GFR anhand der neuen Cystatin C-Formel, ebenfalls mit einer unauffälligen GFR > 90 oder pathologischen GFR < 90ml/min/1,73m².

Im folgenden Diagramm (**Abbildung 15**) ist die neue Cystatin C-Formel der normierten Inulin-Clearance gegenübergestellt. Die Grundlage für diesen Vergleich stellte das gesamte Patientenkollektiv.

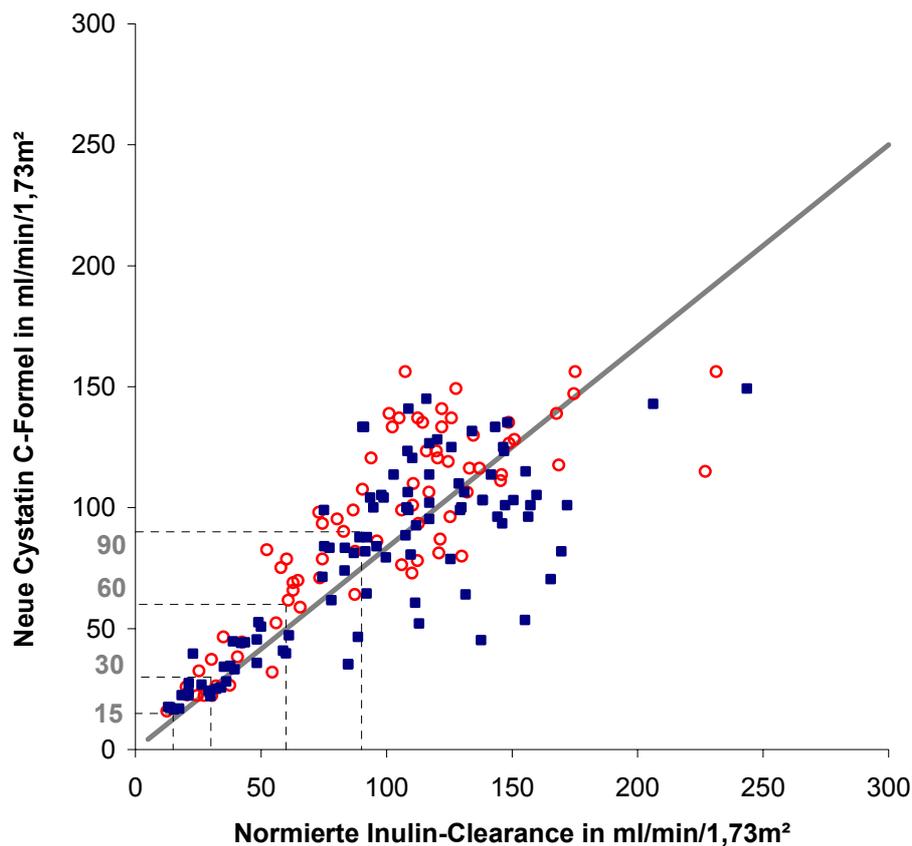


Abbildung 15: Geschlechtsspezifische Gegenüberstellung (rote Kreise ♀, blaue Vierecke ♂) von normierter Inulin-Clearance und neuer Cystatin C-Formel

Wie bei den anderen Formeln (**Kapitel 5.2**) fällt auch hier auf, dass ab etwa $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ die Abweichung der Werte von der Regressionsgeraden zunimmt und sich ab $90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ noch verstärkt. Das Bestimmtheitsmaß der linearen Korrelation beträgt $R^2 = 0,58$ und der Anstieg $0,83$.

Das Bestimmtheitsmaß bei den Frauen beträgt $R^2 = 0,63$ und bei den Männern $R^2 = 0,56$. Viele Werte der Frauen liegen über der Regressionsgeraden der Grundgesamtheit. Dies bestätigt der hohe Anstieg von $0,90$ ihrer alleinigen Regressionsgeraden (nicht abgebildet). Die Werte der Frauen werden also geringfügiger unterschätzt. Demgegenüber liegt ein Großteil der Werte der Männer unter der Regressionsgeraden der Grundgesamtheit in **Abbildung 15**. Die alleinige Anpassung der Männer resultiert also in einem geringeren Anstieg von $0,77$ (nicht abgebildet) und damit verstärkter Unterschätzung der Werte.

Zum Vergleich der neuen Formel mit der normierten Inulin-Clearance wurde der nachfolgende Bland-Altman-Plot erstellt.

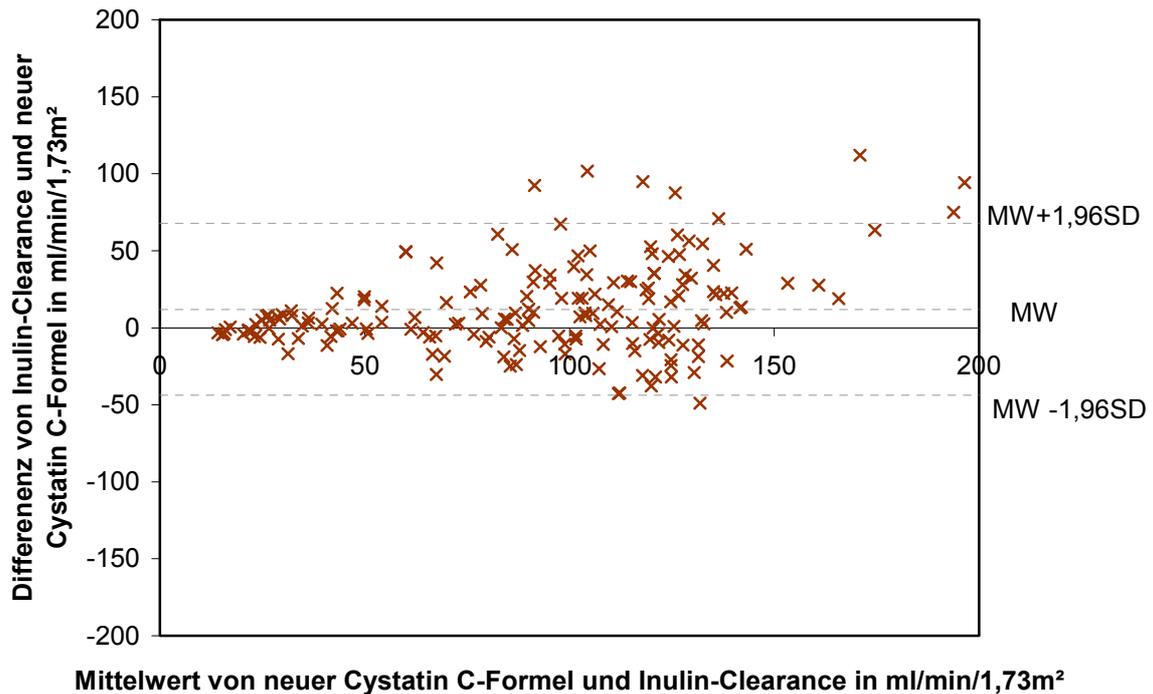


Abbildung 16: Bland-Altman-Plot von der neuen Cystatin C-Formel in Bezug auf die Inulin-Clearance, Irrtumswahrscheinlichkeit 5%

Im Bland-Altman-Plot in **Abbildung 16** streuen die Werte bis etwa $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ nur geringfügig um den Mittelwert, was ein Hinweis darauf ist, dass die neue Formel in diesem Bereich relativ genaue Werte liefert. Ab $90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ nimmt die Streuung um den Mittelwert zu, die Abweichungen zwischen Goldstandard Inulin-Clearance und der neuen Formel sind in diesem Bereich also größer. Es finden sich aber nur wenige extrem abweichende Werte. Die obere und untere Grenze von $MW \pm 1,96SD$ deckt einen Bereich von $-43,9$ bis $67,8 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ab. Zudem beträgt der Mittelwert der Differenzen etwa $12,0 \text{ ml/min/1,73m}^2$, was auf eine geringe Unterschätzung der Werte hindeutet.

Weiterhin lässt sich kein diagonalen Verlauf feststellen das heißt kein messbereichabhängiger Trend feststellen.

Die Sensitivität und die Spezifität der neuen Formel wurden mit Hilfe von Vierfeldertafeln berechnet. In der Vierfeldertafel in **Tabelle 12** mit einem Grenzwert von $90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ weisen insgesamt 72 Patienten eine auffällige Inulin-Clearance auf. Mit Hilfe der neuen Formel sind 88 Personen auffällig. Davon ist die überwiegende Anzahl von 66 Personen bei beiden Parametern übereinstimmend als auffällig klassifiziert. Mit 81 Patienten von 103 weist

auch die neue Formel einen Großteil übereinstimmend als unauffällig auf, was ebenfalls in der Spezifität deutlich wird.

Tabelle 12: Vierfeldertafel von der neuen Cystatin C-Formel in Bezug auf die Inulin-Clearance mit Grenzwert von 90ml/min/1,73m²

	Inulin-Cl. unauffällig (>90ml/min/1,73m²)	Inulin-Cl. auffällig (<90ml/min/1,73m²)	Summe
Neue Formel unauffällig (>90ml/min/1,73m²)	81	6	87
Neue Formel auffällig (<90ml/min/1,73m²)	22	66	88
Summe	103	72	175

Zum Berechnen der Spezifität (Sp) wurde folgende Formel verwendet:

$$Sp = \frac{81}{103} \cdot 100 \quad Sp = 78,6\%$$

Die Sensitivität (Sn) errechnete sich mit der folgenden Formel:

$$Sn = \frac{66}{72} \cdot 100 \quad Sn = 91,7\%$$

Die neue Formel weist damit eine hohe Sensitivität von 91,7% und eine hohe Spezifität von 78,6% auf. Weiterhin können mittels Vierfeldertafel die Vorhersagewerte der neuen Formel berechnet werden. Der negative und positive prädiktive Wert betragen:

$$NPV = \frac{81}{87} \cdot 100 = 93,1\%$$

$$PPV = \frac{66}{88} \cdot 100 = 75,0\%$$

Die zugehörige Vierfeldertafel findet sich im Anlagenteil (**Tabelle 19, Kapitel 10**).

Für die Sensitivität, Spezifität und die Vorhersagewerte für die neue Cystatin C-Formel bei einem Grenzwert von 60ml/min/1,73m² (**Tabelle 13**) werden aufgrund der bereits aufgezeigten geringeren Streuung etwas höhere Werte erhalten.

Tabelle 13: Gegenüberstellung von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktivem Wert bei einem Grenzwert der Inulin-Clearance von 60ml/min/1,73m²

	Neue Formel
Sensitivität	95,4%
Spezifität	93,2%
PPV	82,0%
NPV	98,4%

In **Abbildung 17** ist der ROC-Plot der neuen Formel zu sehen. Es zeigt sich zum größten Teil eine Übereinstimmung mit der Zuordnung nach der Inulin-Clearance, das heißt ein Verlauf nahe der oberen linken Ecke der Graphen. Die umfasste AUC beträgt 0,940 bei einem Schwellenwert von 90ml/min/1,73m². Im Anlagenteil (**Abbildung 22, Kapitel 10**) befindet sich noch ein ROC-Plot der neuen Formel in Bezug zur Inulin-Clearance bei einem Schwellenwert von 60ml/min/1,73m². Die hiermit errechnete AUC von 0,980 weist darauf hin, dass anhand eines Grenzwertes von 60ml/min/1,73m² etwas genauere Aussagen möglich sind.

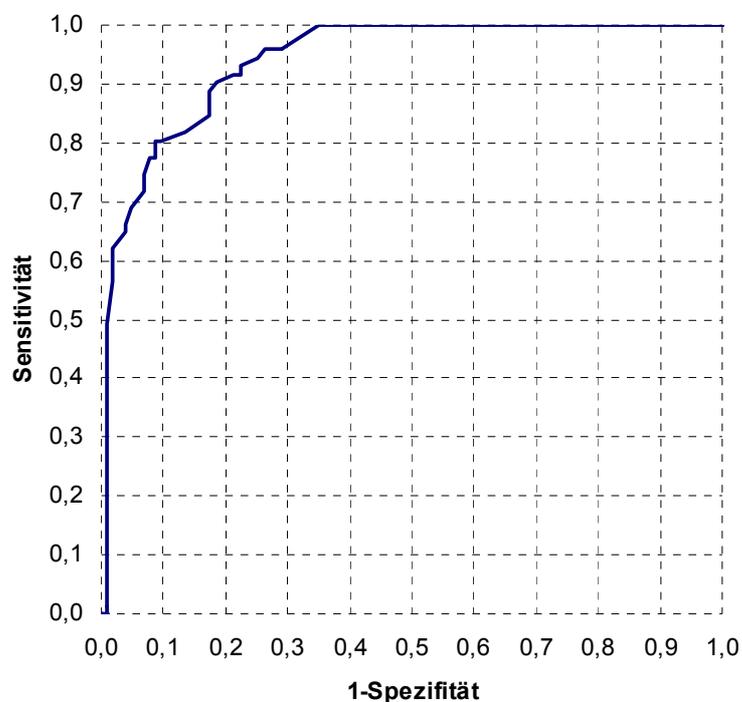


Abbildung 17: ROC-Plot der neuen Formel in Bezug auf die Inulin-Clearance bei einem Schwellenwert von 90ml/min/1,73m²

6 Diskussion

Aus der Literatur sind bereits Vergleiche einzelner Formeln untereinander bekannt. Besonders kontrovers wird die Verwendung von C&G oder MDRD diskutiert. So ist beispielsweise laut Hojs et al. die MDRD-Formel gegenüber Cockcroft & Gault die bessere von beiden (41). Auch Levey et al., Kuan et al. und Pöge et al. beschreiben, dass die MDRD-Formel genauer ist als die Formel nach Cockcroft und Gault [12, 81, 82]. Tidman et al. weisen daraufhin, dass die MDRD-Formel das beste Kosten-Nutzen-Verhältnis aufweist und in der täglichen Praxis am einfachsten anwendbar ist [83]. Trotzdem ist die MDRD-Formel laut Tidman et al. allein nicht so aussagekräftig wie eine Kombinationsformel, die Kreatinin und Cystatin C mit einbezieht. Laut Froissart et al. ist die MDRD-Formel die bessere von beiden, aber in seiner Studie waren beide Formeln recht ungenau [84]. Die MDRD-Formel klassifizierte darin in 70,8% und die Formel nach Cockcroft und Gault in nur 67,6% das richtige Nierenstadium der K/DOQI-Kriterien. Etwas aus dem Rahmen fällt die Studie von Hoek et al., in der die Formel nach Cockcroft und Gault genauer zu sein scheint als die Serumkreatinin-Clearance [18].

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Formeln mit der normierten Inulin-Clearance verglichen. Basis hierfür sind die Regressionsanalysen der Inulin-Clearance mit C&G sowie MDRD in **Kapitel 5.2**, Cystatin C in **Kapitel 5.3** und der neuen Formel in **Kapitel 5.5**. Die aus den Regressionen erhaltenen Werte sind in **Tabelle 14** gegenübergestellt.

Tabelle 14: Bestimmtheitsmasse (R^2) der linearen Regressionen gegen die normierte Inulin-Clearance als Basis (*exponentielle nichtlineare Anpassung)

Bestimmungsmethode	Bestimmtheitsmaß R^2	Anstieg
C & G	0,62	0,79
MDRD	0,56	0,83
Cystatin C	(0,80*)	(nicht vorhanden)
Neue Formel	0,58	0,83

Das Bestimmtheitsmaß zwischen normierter Inulin-Clearance und Cystatin C liegt mit $R^2=0,80$ deutlich höher als bei den anderen Formeln. Dieser hohe Wert resultiert, da Cystatin C keine Clearance darstellt und daher eine nichtlineare Anpassung nötig ist. Aufgrund dieser nichtlinearen Anpassung kann das Bestimmtheitsmaß des Cystatin C praktisch nicht mit den Werten der anderen Formeln verglichen werden.

Alle anderen R^2 -Werte liegen in einem vergleichbaren Bereich von 0,56 bis 0,62. Unterschiede zwischen den einzelnen Formeln zeigen sich anhand dieser Werte also praktisch nicht. Bei der Auswertung der Graphen aller GFR-Verfahren fällt zudem auf, dass zwischen etwa 60 bis 90ml/min/1,73m² die Abweichung der Werte von allen Regressionsgeraden zunimmt. Dies ist zumindest für C&G sowie MDRD bereits beschrieben (**Kapitel 2.3.3**). Da alle Formeln der Erkennung von Nierenerkrankungen beziehungsweise der Einteilung in die einzelnen Stadien im pathogenen Bereich unter 90ml/min/1,73m² dienen sollen, erscheinen diese abweichenden Werte aber zumeist tolerierbar.

Insgesamt ergibt sich aber bei allen drei GFR-Formeln (MDRD, Cockcroft und Gault und neue Formel) gegenüber der Inulin-Clearance eine Verschiebung zu geringeren detektierten Werten. Dies zeigt sich anhand der geringeren Mittelwerte in **Tabelle 6 (Kapitel 5.1)** und anhand des gegenüber dem Idealwert von 1,0 geringeren Anstiegs in **Tabelle 14**. Der Anstieg beträgt bei C&G nur 0,79 und bei der Anpassung anhand der anderen beiden Formeln jeweils 0,83.

Bekannt ist bereits, dass die Bestimmung anhand MDRD insbesondere bei moderaten bis schweren Nierenfunktionseinschränkungen genau ist (**Kapitel 2.3.3**). Dies wurde in dieser Arbeit bestätigt und zeigte sich durch Abweichungen der Daten von der Regressionsgeraden ab etwa 60ml/min/1,73m² mit Zunahme der Abweichung im oberen Bereich. Bei höheren Werten beziehungsweise gesunden Patienten kommt es häufig zu einer Unterschätzung der Werte. Damit lassen sich die abweichenden Werte weit unterhalb der Regressionsgeraden aus **Abbildung 5 (Kapitel 5.2)** erklären. Außerdem gibt es geringe Unterschiede zwischen der männlichen und weiblichen Studienpopulation. Die Daten der Frauen liegen tendenziell über der Regressionsgeraden, was damit zusammenhängen könnte, dass sich Männer und Frauen in ihrer Muskelmasse unterscheiden und diese einen Einfluss bei der Berechnung mittels Serumkreatinin hat (**Kapitel 2.3.1**).

Die Werte mittels Cockcroft & Gault in **Abbildung 6 (Kapitel 5.2)** unterschätzen die Inulin-Clearance im gesamten Messbereich. Die Abweichung vom Goldstandard Inulin-Clearance ist hier von allen GFR-Formeln am größten, wie auch aus den Mittelwerten in **Tabelle 6 (Kapitel 5.1)** deutlich hervorgeht. Dies ist insofern erstaunlich, da aufgrund der nicht berücksichtigten tubulären Sekretion des Kreatinins bei verminderter Nierenfunktion sogar eine Überschätzung der glomerulären Filtrationsrate bekannt ist. Die Unterschätzung ist vermutlich auf das höhere Alter der Probanden zurückzuführen [13]. Bei der geschlechtsspezifischen Trennung fällt auf, dass die Daten der Männer eher über der Regressionsgeraden liegen, während die der Frauen gleichmäßig verteilt sind. Die

Abhängigkeit der Cockcroft und Gault-Formel vom Geschlecht beziehungsweise der Muskelmasse ist bereits bekannt. Außerdem weist die C&G-Formel, ähnlich wie die MDRD-Formel, Ungenauigkeiten im Messbereich über $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ auf, was durch die Abweichungen der Messwerte von der Regressionsgeraden widerspiegelt wird.

Die Nachteile der Formeln nach Cockcroft & Gault und MDRD sind im **Kapitel 2.3.3** bereits intensiv beschrieben.

Die Unterschätzung der Werte ist auch bei der neuen Formel gegeben (**Abbildung 15, Kapitel 5.5**). Sie ist in etwa mit der MDRD-Formel vergleichbar und damit weniger ausgeprägt als bei Cockcroft & Gault. Die Werte der Frauen sind hiervon aber weniger betroffen und liegen tendenziell über der allgemeinen Regressionsgeraden.

Bei Cystatin C, wie in **Abbildung 11 (Kapitel 5.3)** erkennbar, liegen viele Messwerte oberhalb der Grenze von $0,96\text{mg}/\text{l}$ und sind damit scheinbar pathologisch, obwohl die Patienten noch GFR-Werte oberhalb $90\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ aufweisen. Dies deutet auf die bereits in **Kapitel 2.3.4** beschriebene Funktion von Cystatin C als Frühmarker von Nierenerkrankungen hin [26, 53, 56]. Dann würde die GFR erst später im Krankheitsverlauf absinken. Eine Begründung hierfür könnte das Konzept der intakten Nephrone bieten. Es besagt, dass die Niere zumindest zu Beginn einer Nierenerkrankung versucht kompensatorisch mehr zu filtrieren, indem die noch intakten Nephrone hypertrophieren [5]. Jedoch kann Cystatin C auch durch andere hier unbekannte Faktoren beeinflusst werden, was laut Knight et al. und Stevens et al. nicht unwahrscheinlich ist [54, 55]. Auch eine nicht ordnungsgemäße Berechnung der Inulin-Clearance ist zu bedenken, zum Beispiel verursacht durch die falsche Bestimmung des Urinzeitvolumens.

Die Regressionsgeraden in **Abbildung 11 (Kapitel 5.3)** verläuft zudem bei $90\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ nicht durch den Wert $0,96\text{mg}/\text{l}$, sondern zeigt höhere Cystatin C-Werte. Vermutlich ist die Grenze von $0,96\text{mg}/\text{l}$ bei Cystatin C in der Literatur zu niedrig angesetzt. Es ist aber auch nicht auszuschließen, dass die Komorbidität des Patientenkollektivs einen unterschiedlichen Einfluss auf beide Parameter ausübt. Allerdings ist durch die nichtlineare Funktion die Nutzung der linearen Grenze von $0,96\text{mg}/\text{l}$ im Vergleich mit $90\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ sowie die Regression mit einer GFR allein aus mathematischen Gründen nur eingeschränkt möglich. Abhilfe schafft hier die Umrechnung des Cystatin C in eine lineare GFR mit Hilfe der neuen Formel.

Weiterhin zeigt sich im Diagramm (**Abbildung 11, Kapitel 5.3**) bei Cystatin C eine Abhängigkeit vom Geschlecht, die aber bereits bekannt ist [54]. Besonders einzelne Werte der

Männer liegen oberhalb der Regressionsfunktion, die Anpassung der alleinigen Werte der Frauen führt also zu einem höheren Bestimmtheitsmaß.

Zusätzlich wurden die GFR-Formeln MDRD, C&G und die neue Formel anhand des Bland-Altman-Plots mit der Inulin-Clearance verglichen (**Abbildungen 7 und 8, Kapitel 5.2 und Abbildung 16, Kapitel 5.5**). Auch hier zeigen sich bei allen Graphen verstärkt streuende Werte, meist oberhalb von etwa 80 bis 90ml/min/1,73m². Es lässt sich aber bei keiner der Formeln ein diagonaler Verlauf das heißt ein messbereichabhängiger Trend feststellen.

Die erhaltenen Mittelwerte zeigen die generellen Unter-/ oder Überschätzungen gegenüber der Inulin-Clearance an. Sie betragen 18,2ml/min/1,73m² bei C&G, 14,3ml/min/1,73m² bei MDRD und 12,0ml/min/1,73m² bei der neuen Formel. Die Cockcroft & Gault-Formel neigt demnach am stärksten zur Unterschätzung, die neue Formel am wenigsten. Eine stärkere Unterschätzung durch die C&G-Werte hat sich bereits anhand des Anstieges der Geraden der linearen Regression gezeigt (**Tabelle 14**). Nur werden bei der Berechnung der Regressionsgeraden die oberen GFR-Bereiche stärker gewichtet. Die Bland-Altman-Daten sind also für eine Bewertung der relevanten pathogenen unteren GFR-Bereiche zu bevorzugen.

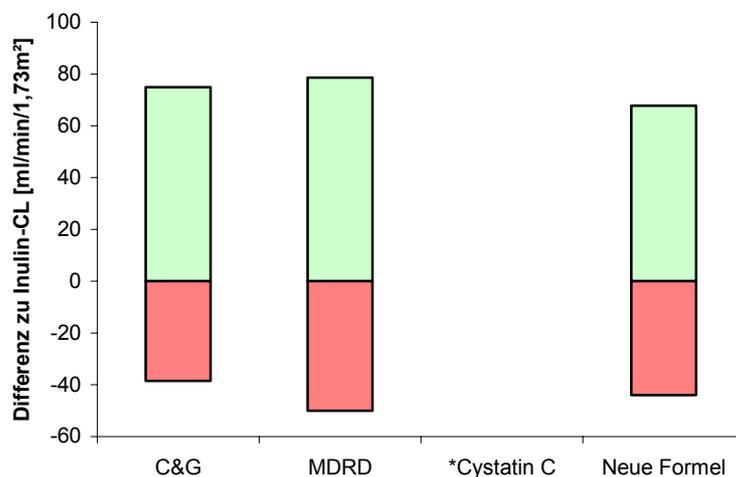


Abbildung 18: Bereiche $MW \pm 1,96SD$ (Irrtumswahrscheinlichkeit 5%) des Bland-Altman-Plots der jeweiligen Formeln im Vergleich mit der normierten Inulin-Clearance (*Bland-Altman-Plot nicht möglich)

In **Abbildung 18** werden die Intervalle von $MW \pm 1,96SD$ der einzelnen Bland-Altman-Plots verglichen. Je geringer die Streuung der Werte, desto geringere Intervalle werden erhalten.

Das schmalste Intervall zeigt die neue Formel, die Übereinstimmung mit der Inulin-Clearance ist hier am besten. Die MDRD-Formel zeigt die schlechteste Übereinstimmung.

Mit Hilfe der Vierfeldertafeln können alle Formeln einschließlich Cystatin C mit der normierten Inulin-Clearance verglichen werden. Die daraus erhaltenen Werte bei einer Grenze von 90ml/min/1,73m² sind in **Abbildung 19** zusammengefasst, um die diagnostische Güte dieser Formeln zu charakterisieren.

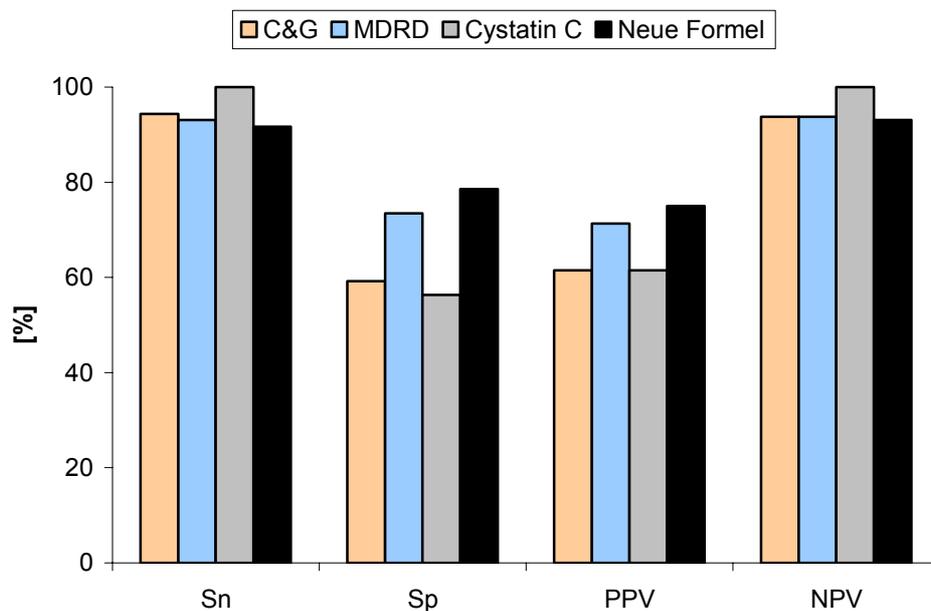


Abbildung 19: Werte der Vierfeldertafeln aller mit der normierten Inulin-Clearance verglichenen Formeln und Cystatin C bei einem Schwellenwert von 90ml/min/1,73m² bzw. 0,96mg/l: Sensitivität (Sn), Spezifität (Sp), Positiver prädiktiver Wert (PPV), Negativer prädiktiver Wert (NPV)

Die Sensitivitäten aller Methoden liegen etwa zwischen 92% und 100%. Alle Methoden sind also gut dazu geeignet, richtig positive Ergebnisse zu liefern, das heißt sie zeigen wirklich erkrankte Patienten korrekt an. Den höchsten Wert zeigt mit 100,0% Cystatin C. Es gibt auch bereits bekannte Studien, die nachweisen, dass Cystatin C eine sehr hohe Sensitivität besitzt. Beispielsweise bei Leung hat Cystatin C im Vergleich mit Serumkreatinin bei glomerulären Filtrationsraten unter 80ml/min eine Sensitivität von 96,1% [53].

Anders verhält es sich jedoch bei der Spezifität. Sie gilt als Maß der richtig negativ bestimmten Ergebnisse, das heißt sie zeigt das korrekte Erkennen gesunder Probanden an. Schlechte Ergebnisse in **Abbildung 19** zeigen hier Cystatin C und Cockcroft & Gault mit

geringen 56% beziehungsweise 59%. Weit besser ist hierfür die MDRD-Formel nutzbar. Im Vergleich am besten ist aber die neue Formel mit 78,6%.

Ein ähnliches Bild zeigen die Werte des positiven und negativen prädiktiven Wertes. Beim NPV liegen alle Methoden zwischen etwa 93% und 100% und damit in etwa gleichauf. Alle Methoden können somit relativ sicher Aussagen darüber treffen, dass die Patienten mit nicht pathologischem Laborbefund auch wirklich gesund sind. Der positive prädiktive Wert hingegen ist besonders gering bei Cystatin C und Cockcroft & Gault mit je etwa 62% - hier ist ein pathologisches Laborergebnis keine besonders verlässliche Aussage. Bessere Voraussagen lassen sich mit der MDRD- oder besser noch der neuen Formel erstellen. Somit erkennt die neue Formel bei 75% der Patienten die Erkrankung auch wirklich.

Der Grund für die Unterschiede der Methoden ist unter anderem in der Unterschätzung der Werte durch die GFR-Formeln zu suchen. Damit werden zu häufig positive Befunde generiert und einige Patienten fälschlicherweise als erkrankt betrachtet, also unter Umständen übertherapiert.

Setzt man den Grenzwert niedriger auf $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, so wird deutlich, dass Sensitivität, Spezifität und die Vorhersagewerte ansteigen und für diese Schwelle genauere Aussagen möglich sind (**Tabelle 10** in **Kapitel 5.2** sowie **Tabelle 17** und **Tabelle 18** in **Kapitel 10**). Die Formeln arbeiten also bei $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ genauer. Hierdurch schrumpft aber erheblich der pathologische Teil des Patientenkollektivs, was zu einer Minderung der Qualität der statistischen Auswertung führt. Zudem sind nun einmal $90\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ die Grenze zur beginnenden pathologischen Funktion der Niere.

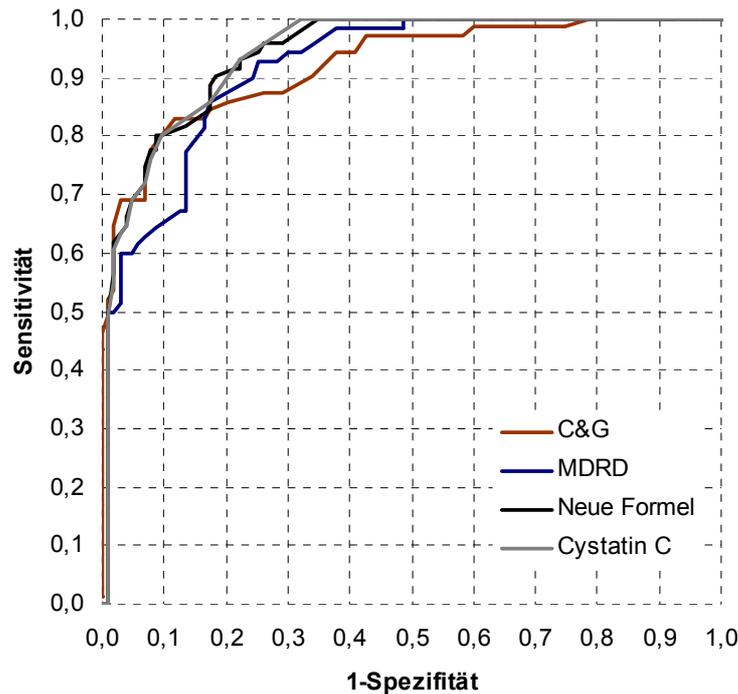


Abbildung 20: ROC-Plots aller vier Formeln und Cystatin C in Bezug auf die Inulin-Clearance bei einem Schwellenwert von $90\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ bzw. $0,96\text{mg}/\text{l}$

Der ROC-Plot erlaubt den Vergleich der Leistungsfähigkeit aller vier Methoden. In **Abbildung 20** sind alle ROC-Plots bei einem Schwellenwert von $90\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ gegeneinander aufgetragen. Der Idealfall einer vollständig richtigen Einteilung ist bei keiner der Formeln der Fall, der Graph würde sonst durch die obere linke Ecke verlaufen.

Die Graphen nach MDRD und besonders Cockcroft & Gault verlaufen verstärkt unterhalb der anderen beiden. Dies lässt sich auch in Form der AUC genau quantifizieren. Sie beträgt bei C&G 0,921 und bei MDRD 0,917. Die Richtigkeit beider Methoden bei der Unterscheidung zwischen pathogenen und gesund ist also geringer einzuschätzen als nach Cystatin C oder der neuen Formel. Diese weisen höhere AUCs von 0,941 (Cystatin C) oder 0,940 (neue Formel) auf und zeigen damit die höchste diagnostische Leistung. Insbesondere der hohe Wert von Cystatin C überrascht hierbei, gerade in Anbetracht der geringen errechneten Spezifität von 56,3% (**Kapitel 5.3**). Doch scheint dieser Einzelwert nicht repräsentativ für den gesamten Wertebereich zu sein, wie er im ROC-Plot ausgewertet wird.

Ein Vergleich der verschiedenen AUCs bei einem Grenzwert von 60 beziehungsweise $90\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ist in **Tabelle 15** dargestellt. Die AUCs von Cystatin C und der neuen Formel liegen bei $90\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ höher gegenüber den anderen beiden Formeln, was auf eine höhere diagnostische Güte hinweist. Bei einer Betrachtung der AUCs bei einem

Grenzwert von 60ml/min/1,73m² wird deutlich, dass die Werte durchweg höher und in etwa gleichauf liegen, sofern sie kalkulierbar sind.

Tabelle 15: Vergleich der AUCs von MDRD, C&G, Cystatin C und der neuen Formel bei den Grenzwerten von 60 beziehungsweise 90ml/min/1,73m² (*Daten nicht kalkulierbar, da kein zu 60ml/min/1,73m² analoger Grenzwert vorhanden ist)

	AUC bei Grenzwert von 90ml/min/1,73m ²	AUC bei Grenzwert von 60ml/min/1,73m ²
MDRD	0,917	0,989
C&G	0,921	0,980
Cystatin C	0,941	*
Neue Formel	0,940	0,980

Weiterhin erfolgte eine Einteilung der Daten der drei GFR-Formeln in die Stadien der Niereninsuffizienz nach den K/DOQI-Kriterien (siehe **Kapitel 2.2**). Die meisten anderen Auswertungen beschränken sich auf die Aussage zum vorgegebenen Limit von 90ml/min/1,73m², um Pathogenität zu klassifizieren. Dieses Limit liegt zwischen den K/DOQI-Stadien 1 und 2. Mit der Einteilung in die fünf Stadien ist eine sehr detaillierte Aussage möglich.

Tabelle 16: Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz mit prozentualer Anzahl der durch die GFR-Formeln richtig zugeordneten Patienten, jeweils im Vergleich mit der normierten Inulin-Clearance als Goldstandard ([†]bezogen auf die normierte Inulin-Clearance, *fehlende Angabe der Daten je eines Patienten)

Stadium [†]	C&G*	MDRD*	1/Cyst-100*	Inu-Cl.
1	59,8%	73,5%	79,4%	100% (103 Pers.)
2	51,7%	72,4%	58,6%	100% (29 Pers.)
3	50,0%	54,2%	70,8%	100% (25 Pers.)
4	40,0%	33,3%	86,6%	100% (15 Pers.)
5	66,6%	66,6%	0,0%	100% (3 Pers.)

In **Tabelle 16** ist die Einteilung in die K/DOQI-Stadien für alle verwendeten Formeln zu sehen. Die Daten der jeweiligen Methoden werden mit der Einteilung anhand der Inulin-Clearance als Basis verglichen und der korrekt detektierte Anteil bestimmt.

In Stadium 1 müssen sich laut Goldstandard 103 und damit die meisten Personen wieder finden. Verstärkte Fehleinschätzungen einer Formel betreffen hier also viele Patienten und führen zu erheblichen Problemen. Cockcroft & Gault weist mit 59,8% hier den geringsten Wert auf, MDRD liegt mit 73,5% darüber. Die neue Formel zeigt mit 79,4% richtigen Zuordnungen den höchsten Wert auf. In den Stadien 2-4 finden sich jeweils 15-29 Personen wieder. In Stadium 2 werden anhand der neuen Formel 58,6% erkannt, was zwischen den Werten der beiden anderen Formeln liegt. In den Stadien 3 und 4 werden mit Hilfe der neuen Cystatin C-Formel im Vergleich die meisten Patienten korrekt erfasst, nämlich 70,8% beziehungsweise 86,6%. Insbesondere der hohe Wert in Stadium 4 liegt erheblich über den Werten von MDRD mit 33,3% und Cockcroft und Gault mit 40,0%. Nur die Werte in Stadium 5 wurden mit Hilfe der neuen Formel nicht korrekt erkannt. Dies lässt sich damit erklären, dass im Stadium 5 insgesamt nur 3 Patienten vorhanden waren, deren Werte mit der neuen Formel nur knapp oberhalb der Grenze von $15\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ liegen und sich damit gerade noch in Stadium 4 wieder finden. MDRD und Cockcroft & Gault ordneten hier jeweils 2 der 3 Personen korrekt zu.

Insgesamt fallen bei Cockcroft & Gault die zumeist niedrigen Werte um etwa 50% auf. Die MDRD-Formel zeigt zumindest höhere Wiederfindungsraten von etwa 67% bis 74% in den Stadien 1, 2 und 5. Der Großteil der Patienten wird aber in den meisten Stadien von der neuen Formel korrekt zugeordnet.

Weiterhin wird in **Kapitel 5.4** der BMI zur Auswertung mit herangezogen. Grund hierfür ist die Existenz mindestens einer Studie über einen Zusammenhang von Adipositas mit erhöhten Cystatin C-Werten [54]. Allerdings findet sich im hier untersuchten Patientenkollektiv kein Zusammenhang von Nierenparametern mit sowohl adipösen als auch normalgewichtigen Personen (**Abbildung 13** und **Abbildung 14** in **Kapitel 5.4**).

7 Schlussfolgerung

Aus den in dieser Studie vorliegenden Daten lässt sich schlussfolgern, dass die neue Formel unter den verglichenen Methoden insgesamt die besten Ergebnisse liefert. Ausschlaggebend hierfür ist die geringfügigste Unterschätzung der Werte gegenüber dem Goldstandard. Diese zeigt sich unter anderem an den erhaltenen Mittelwerten, dem Anstieg der Regressionsgeraden und dem Verlauf des Bland-Altman-Plots. Damit werden eigentlich gesunde Patienten seltener als erkrankt eingestuft und die Wahrscheinlichkeit des Übertherapierens sinkt. Dies resultiert in der vergleichsweise hohen Spezifität, dem hohen positiven prädiktiven Wert und der hohen AUC des ROC-Plots. Die Formeln nach MDRD und besonders nach Cockcroft & Gault sind in ihrer Leistungsfähigkeit hier geringer anzusehen. Nachteilig bei allen Methoden ist aber die erhöhte Streubreite oberhalb 60 bis 90ml/min/1,73m². Bei diesen Patienten sind die erhaltenen Ergebnisse damit schlechter abgesichert. Diese verstärkte Diskrepanz bei höheren GFR-Werten ist zumindest für C&G sowie MDRD bereits bekannt, erscheint aber teilweise tolerierbar.

Die Daten von Cystatin C lassen sich nur teilweise mit den GFR-Methoden vergleichen und bieten viel Raum für Spekulationen. Die Errechnung anhand der neuen Formel basiert ebenfalls auf den Werten von Cystatin C, lässt aber eine einfachere und schnellere Einschätzung zu. Dass Cystatin C beziehungsweise die neue Formel Frühindikatoren für Nierenerkrankungen darstellen, findet sich bereits in der Literatur beschrieben, sollte aber in einer weiteren Studie geprüft werden. Hierzu müsste bei entsprechenden Patienten der Verlauf der zu vergleichenden Nierenparameter über mehrere Tage beziehungsweise Wochen hinweg genau protokolliert werden.

Insgesamt sollte aber für eine genaue Diagnose immer ein Zusammenspiel von klinischem Bild, Beschwerden des Patienten und Laborparametern betrachtet werden. Wenn dem behandelnden Arzt hierbei mehrere unterschiedliche Laborparameter zur Verfügung stehen, zum Beispiel auf Basis des Serumkreatinins und des Cystatin C, ist von einer Verbesserung der Diagnose auszugehen.

8 Zusammenfassung und Ausblick

Chronische Nierenkrankheiten sind mit einer Prävalenz von etwa 11% keine Seltenheit. Es ergibt sich damit ein enormer Bedarf, diese Erkrankungen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Zur Erkennung dieser Nierenerkrankungen dient vorrangig die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), die durch verschiedene Formeln errechnet werden kann.

Ziel dieser Arbeit ist, die Zuverlässigkeit von Cystatin C als Parameter für chronische Funktionsstörungen der Niere einzuschätzen. Hierfür wurde auch eine neue Formel zum Berechnen der glomerulären Filtrationsrate auf Basis des Cystatin C genutzt, die im klinischen Alltag leicht anzuwenden ist. Weiterhin erfolgte eine Gegenüberstellung mit den bekannten Methoden nach Cockcroft und Gault (C&G) beziehungsweise der Modification of Diet in Renal Disease-Formel (MDRD). Als Goldstandard beim Vergleich wurde die normierte Inulin-Clearance verwendet.

Die Basis dieser Arbeit stellt eine retrospektive Studie am Klinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg dar mit 175 dort behandelten Patienten zwischen 18 und 90 Jahren mit einem mittleren Alter von 58 Jahren.

Im Vergleich mit der normierten Inulin-Clearance unterschätzten alle Vergleichsformeln die glomeruläre Filtrationsrate, was sich am jeweiligen GFR-Mittelwert, dem geringen Anstieg der linearen Regressionsgeraden und der Verschiebung der Bland-Altman-Plots zeigte. Diese Unterschätzung ist bereits für MDRD bekannt. Bei C&G war sie vermutlich durch das Alter der untersuchten Patienten bedingt. Die stärkste Unterschätzung zeigte C&G, die geringste Unterschätzung, das heißt die beste Übereinstimmung mit der Inulin-Clearance, die neue Cystatin C-Formel.

Das Bestimmtheitsmaß als Kenngröße der Streuung zeigte keine eindeutigen Vorteile für eine der verglichenen Formeln. Lediglich die Intervalle der Standardabweichung des Bland-Altman-Plots wiesen einen geringen Vorteil der neuen Formel aus. Bei der detaillierten Betrachtung der Streuung zeigten die Werte oberhalb etwa 60 bis 90ml/min/1,73m² bei allen Formeln verstärkte Abweichungen von der Inulin-Clearance. Diese Abweichungen zeigten sich sowohl anhand der Regressionsgeraden als auch im Bland-Altman-Plot. Diese verstärkte Diskrepanz bei höheren GFR-Werten ist zumindest für C&G sowie MDRD bereits bekannt, erscheint aber teilweise tolerierbar.

Weiterhin gab es geringe Unterschiede zwischen der männlichen und weiblichen Studienpopulation bei allen untersuchten Formeln. Bei keiner der Formeln ließ sich aber ein

messbereichsabhängiger Trend, das heißt diagonalen Verlauf des Bland-Altman-Plots, feststellen.

Mit den Vierfeldertafeln konnten alle Formeln einschließlich Cystatin C mit der normierten Inulin-Clearance bei einem Grenzwert von $90\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ verglichen werden. Die Sensitivitäten aller Formeln lagen zwischen etwa 92% und 100%, alle Methoden sind also gut dazu geeignet, richtig positive Ergebnisse zu liefern, das heißt sie zeigen wirklich erkrankte Patienten korrekt an. Anders verhielt es sich jedoch bei der Spezifität. Schlechte Werte zeigten hier Cystatin C und Cockcroft & Gault mit geringen 56% beziehungsweise 59%. Weit besser waren hier die MDRD-Formel und die neue Formel, letztere mit 78,6%.

Ein ähnliches Bild zeigten die Werte des positiven und negativen prädiktiven Wertes. Beim NPV lagen alle Methoden zwischen etwa 93% und 100% und damit in etwa gleichauf. Der PPV war besonders gering bei Cystatin C und Cockcroft & Gault mit je etwa 62%. Bessere Voraussagen ließen sich mit der MDRD- oder besser noch der neuen Formel zu 75% erstellen. Der Grund für die Unterschiede der Methoden war unter anderem in der Unterschätzung der Werte durch alle drei GFR-Formeln zu suchen. Damit wurden zu häufig positive Befunde generiert und einige Patienten fälschlicherweise als erkrankt betrachtet.

Zusätzlich führte die verstärkte Streuung oberhalb etwa 60 bis $90\text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$ dazu, dass im Patientenkollektiv für sämtliche GFR-Werte bei einem niedrigeren Grenzwert genauere Aussagen erzielt werden konnten. Dies wird deutlich, wenn die Sensitivität, Spezifität und die Vorhersagewerte bei einem Grenzwert von 60 gegenüber $90\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ betrachtet werden. Bei einem Grenzwert von $60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ waren diese errechneten Werte alle erhöht und wiesen auf eine bessere Genauigkeit in diesem Bereich hin.

Der ROC-Plot zeigte den Vergleich der Leistungsfähigkeit aller vier Methoden im gesamten Bereich anhand der Spezifität und Sensitivität. Die Graphen nach MDRD und besonders Cockcroft & Gault verliefen ungünstiger unterhalb von Cystatin C und der neuen Formel. Die AUC quantifiziert den Grad der richtigen Erkennung gesunder und erkrankter Patienten. Sie betrug bei einem Grenzwert von $90\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ bei C&G sowie MDRD mit 0,921 beziehungsweise 0,917 weniger als bei Cystatin C oder der neuen Formel mit 0,941 beziehungsweise 0,940. Cystatin C und die neue Formeln zeigten damit die höchste diagnostische Leistung. Wie zu erwarten, wurden etwas höhere Werte für die AUC bei einem Grenzwert von $60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ erhalten.

Weiterhin erfolgte ein Vergleich der drei GFR-Formeln mit der Einteilung der Inulin-Clearance in die Stadien der Niereninsuffizienz nach den K/DOQI-Kriterien.

Stadium 1, 3 und 4 wurden teils mit Abstand am besten durch die neue Formel erkannt. Gerade in Stadium 1 wurden die meisten Patienten von der neuen Formel korrekt angezeigt. Dies ist von besonderer Relevanz auf Grund der großen Patientenzahl. Stadium 2 wurde von der MDRD-Formel am besten erkannt, gefolgt von der neuen Formel. Nur die Werte in Stadium 5 wurden mit Hilfe der neuen Formel nicht korrekt erkannt, da die insgesamt nur 3 Patienten in das angrenzende Stadium 4 eingruppiert wurden. Insgesamt fallen bei Cockcroft & Gault die zumeist niedrigen Werte um etwa 50% auf. Die neue Formel ordnete den meisten Stadien jedoch den größten Teil der Patienten korrekt zu.

Die Nachteile der auf dem Serumkreatinin basierenden Formeln nach C&G oder MDRD sind bekannt. Zu ihnen gehören unter anderem die Abhängigkeit von der Muskelmasse und damit vom Alter, Geschlecht oder der ethnischen Herkunft. Weiterhin zählen dazu der Kreatinin-blinde Bereich zwischen etwa 50 und 120ml/min, da der Kreatininwert meist erst dann ansteigt, wenn bereits 50% der Nephronen nicht mehr funktionieren. Trotzdem werden beide Formeln heute noch in den meisten Fällen verwendet, weil diese Bestimmungsverfahren einfach und preiswert sind.

Cystatin C ist bekanntermaßen ein Parameter, um eine Nierenerkrankung früher zu erkennen, er kann allerdings auch durch Entzündungsgeschehen beeinflusst werden. Mathematisch ist Cystatin C nicht leicht mit einem Clearance- beziehungsweise GFR-Wert zu vergleichen. Dieses Problem wird durch die Umrechnung in eine GFR mit Hilfe der neuen Formel gelöst. Zusammenfassend liefert sie im Hinblick auf die anderen GFR-Formeln, welche ebenfalls mit dem Goldstandard Inulin-Clearance verglichen wurden, die besten Ergebnisse und die höchste diagnostische Güte. Die insgesamt besten Voraussagen zur GFR lassen sich daher mit der neuen Formel machen.

Der Zusammenhang von BMI als Indikator von Adipositas und veränderten Nierenparametern konnte hingegen nicht bestätigt werden.

Die neue Formel anhand Cystatin C ist wie auch die Formeln nach MDRD oder Cockcroft und Gault als alleiniger Marker nur bedingt geeignet, die Nierenfunktion exakt zu bestimmen. Jedoch hat die neue Formel enormes Potential als Schnelltest, um die glomeruläre Filtrationsrate später einmal einfach, schnell und auch preiswert abzuschätzen. Da Cystatin C als Frühindikator von Nierenerkrankungen gilt, ist zudem eine frühzeitige Erkennung noch vor einem positiven Resultat anhand C&G oder MDRD wahrscheinlich. So wäre es möglich, dem Patienten schnellstmöglich eine Erklärung für seine Beschwerden zu liefern und frühzeitig einen Therapieplan für den Patienten zu erstellen. Für eine nachfolgende verfeinerte

Diagnostik sollten verschiedene Laborparameter untersucht werden. Denkbar wären hierfür auch die Weiterentwicklung von Kombinationsformeln, in die Cystatin C und Kreatinin einfließen. Wichtig ist auch hierbei die praktische und schnelle Anwendbarkeit.

Ein weiteres Ziel stellt die Verbesserung der Genauigkeit der Methoden im Messbereich oberhalb $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ dar. Für diese sehr große Zahl von Patienten sind genaue Aussagen bislang kaum möglich, wodurch auch beginnende Nierenerkrankungen leicht übersehen werden. Abhilfe könnten neben neuen Methoden weitere prospektive Studien bieten, da sie gegenüber retrospektiven Studien von Anfang an ein besser durchmischtes Studienkollektiv mit sowohl gesunden als auch erkrankten Personen enthalten.

Es bleibt abzuwarten, ob oder in welcher Zeit sich Cystatin C im klinischen Alltag etablieren wird. Dies wird insbesondere davon abhängen, wie zukünftige Studien den therapeutischen Nutzen beurteilen. Denn immerhin wird der „Routine-Parameter“ Kreatinin seit etwa 40 Jahren zur Diagnostik von Nierenerkrankungen verwendet.

9 Literaturverzeichnis

- [1] Levey AS, Coresh J et al. (2003): National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139: 137-147.
- [2] Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, van Lente F, Levey AS (2007): Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 298 (17): 2038-2047.
- [3] Frei U, Schober-Halstenberg HJ: Quasi Niere gemeinnützige GmbH – Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht 2 über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland aus den Jahren 2002 – 2006.
- [4] El Nahas AM, Bello AK (2005): Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 365: 331-340.
- [5] Thews G, Mutschler E, Vaupel P: Niere und ableitende Harnwege. In: Thews G, Mutschler E, Vaupel P: *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. 5 Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1999, S. 407-438.
- [6] Schureck HJ, Neumann KH: Physiologie der Niere. In: Koch KM (Hrsg.): *klinische Nephrologie*. Urban & Fischer, München, Jena, 2000, S. 33-71.
- [7] Neumann KH: Nierenfunktionsdiagnostik. In: Koch KM (Hrsg.) *Klinische Nephrologie*. Urban & Fischer, München, Jena, 2000, S. 113-117.
- [8] Brenner BM, Chertow GM (1993): Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2: 691-695.

- [9] Levey AS, Eckardt KU, Tsakumoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G (2005): Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67: 2089-2100.
- [10] Prischl F (2005): Chronische Niereninsuffizienz. *Universum Innere Medizin; Facharztprüfung Innere Medizin* 4: 1-8.
- [11] Villa P, Jimenez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P (2005): Serum Cystatin c concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 9: 139-143.
- [12] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D (1999): A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med* 130: 461-470.
- [13] Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG (2005): Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transpl* 20: 1791-1798.
- [14] King AJ, Levey AS (1993): Dietary protein and renal function. *J Am Soc Nephrol* 3: 1723-1737.
- [15] Tsinalis D, Binet I (2006): Beurteilung der Nierenfunktion: Plasmakreatinin, Harnstoff und glomeruläre Filtrationsrate. *Schweiz Med Forum* 6: 414-419.
- [16] Vervoort G, Willems HL, Wetzels JFM (2002): Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transpl* 17: 1909-1913.
- [17] Massey D (2004): Commentary: Clinical diagnostic use of cystatin C. *J. Clin Lab Anal* 18: 55-60.

- [18] Hoek FJ, Kemperman AW, Krediet RT (2003): A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 18: 2024-2031.
- [19] Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newmann AB, Siscovick DS, Stehmann-Breen C (2005): Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *New Engl J Med* 20: 2049-2060.
- [20] Branten AJW, Vervoort G, Wetzels JFM (2005): Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transpl* 20: 707-711.
- [21] Ulbricht K, Schmidt D, Ott U, Gerth J, Stein G, Wolf G (2006): Vergleich klinisch angewandter Clearancemethoden zur Einschätzung der Nierenfunktion bei Niereninsuffizienz. *Nieren Hochdruckkr* 35: 305-315.
- [22] Hofmann W (2005): MDRD-Formel und Cystatin C. Verbesserung zur Erfassung der glomerulären Filtrationsrate. *J Lab Med* 29: 139-145.
- [23] Scherberich JE: Diagnostik Nierenfunktionsparameter. In: Risler T (Hrsg.), Kühn K (Hrsg.), Adler S: *Facharzt Nephrologie*, Elsevier, München, 2008, S. 6-17.
- [24] Cockcroft DW, Gault MH (1976): Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-41.
- [25] Levey AS, Perrone RD, Madias NE (1988): Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med* 39: 465-490.
- [26] Dworkin LD (2001): Serum cystatin c as marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hy* 10(5): 551-553.
- [27] http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/p5_lab_g4.htm (Stand: Dezember 2010).
- [28] Gerbes AL, Gülber V, Bilzer M, Vogeser M (2002): Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver. *Gut* 50: 106-110.

- [29] Levey AS (1990): Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 38: 167-184.
- [30] O’Riordan S, Ouldred E, Brice S, Jackson HD, Swift CG (2001): Serum cystatin C is not a better marker of creatinine or digoxin clearance than serum creatinine. *Clin Pharmacol* 53: 398-402.
- [31] Akbas SH, Yavuz A, Tuncer M, Ruhi C, Gurkan A, Cetinkaya R, Demirbas A, Gultekin M, Akaydin M, Ersoy F (2004): Serum Cystatin c as an index of renal function in kidney transplant patients. *Transplant P* 36: 99-101.
- [32] Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G (1994): The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal diseases. *New England J Med* 13: 877-884.
- [33] Peterson JC, Adler S, Burkart MB, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Massry SG, Seifter JL (1995): Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. *Ann Int Med* 10: 754–762.
- [34] Biesen WV, Vanholder R, Veys N, Verbeke F, Delanghe J, De Bacquer D, Lameire N (2006): The importance of standardization of creatinine in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: implications for CKD management programmes. *Nephrol Dial Transplant* 21: 77-83.
- [35] Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ, Group MS (2000): A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 11
- [36] Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM (2005): Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of gfr in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16: 459-466.
- [37] Pöge U, Gerhardt T, Stoffel – Wagner B, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP (2006): Prediction of glomerular filtration rate in renal transplant recipients: Cystatin C or Modification of Diet in Renal Disease equation? *Clin Transplant* 20: 200-205.

- [38] Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG (2004): Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 141: 929-937.
- [39] Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Thysell H (1985): Serum concentration of Cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand* 218 (5): 499-503.
- [40] Bönner G, Faulhaber HD, Middeke M, Schmieder R, Stolte P (2005): Neues zur Bestimmung der Nierenfunktion. *Management Hypertonie Journal By Fax* 5.
- [41] Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L (2006): Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 21: 1855-1862.
- [42] Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A (2004): Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 66: 1115-1122.
- [43] Grubb A, Löfberg H (1985): Human gamma-trace. Structure, function and clinical use of concentration measurements. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 177: 7-13.
- [44] Thomas L: Labor und Diagnose - Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2005, S. 297-298.
- [45] Mussap M, Plebani M (2004): Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Cl Lab Sci* 41 (5/6): 467-550.
- [46] Brzin J, Popovic T, Turk V, Borchart U, Machleidt W (1984): Human cystatin C, a new protein inhibitor of cysteine proteinases. *Biochem Biophys Res Commun* 118: 103-109.

- [47] Hall A, Håkansson K, Mason RW, Grubb A, Abrahamson M (1995): Structural basis for the biological specificity of Cystatin C. *J Biol Chem* 270: 5115–5121.
- [48] Randers E, Erlandson EJ (1999): Serum Cystatin c as an endogenous marker of the renal function – a review. *Clin Chem Lab Med* 37: 389-395.
- [49] Björk L, Grubb A, Kjellén L (1990): Cystatin C, a human proteinase inhibitor, blocks replication of herpes simplex virus. *Journal of Virology* 64: 941–943.
- [50] Claßen IB (2006): Eingrenzung der Leichenliegezeit mittels immunhistochemischem Nachweis von Cystatin C in der Nebenniere. Inaugural – Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin. Institut für gerichtliche Medizin der Universität Tübingen.
- [51] Abrahamson M, Olafsson I, Palsdotir A, Ulvsbäck M, Lundwall Å, Jensson O, Grubb A (1990): Structure and expression of the human Cystatin C gene. *Biochem J* 268: 287-294.
- [52] Jiborn T, Abrahamson M, Wallin H, Malm J, Lundwall A, Gadaleanu V, Abrahamson PA, Bjartell A (2004): Cystatin C is highly expressed in the human male reproductive system. *J Androl* 25 (4): 564-572.
- [53] Leung N (2002): a tale of two markers. *Liver Transplant* 8: 600-602.
- [54] Knight EL, Verhave JC, Spiegelmann D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, De Jong PE (2004): Factors influencing serum cystatin c levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 65: 1416-1421.
- [55] Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li I, Beck GJ, Joff MM, Froissart M, Kusek JW, Zhnag YL, Coresh J, Levey AS (2009): Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin c levels. *Kidney Int* 75: 652-660.
- [56] Jung K, Jung M (1995): Cystatin C – A promising marker of glomerular filtration rate to replace creatinine. *Nephron* 70: 370-371.

- [57] Thervet E, Le Bricon T, Hugot V, Benlakehal M, Bedrossian J, Beuzard Y, Legendre C, Erlich D (2000): Early diagnosis of renal function recovery by Cystatin c in renal allograft recipients. *Transplant P* 32: 2779.
- [58] Tan GD, Lewis AV, James TJ, Altmann P, Taylor RP, Levey JC (2002): Clinical usefulness of Cystatin c for the estimation of glomerular filtration rate in type I diabetes. *Diabetes Care* 25: 2004-2009.
- [59] Fresenius Kabi Austria GmbH: Fachinformation Inutest[®] 25%-Ampullen (Stand: September 2004).
- [60] Kühnle H, v. Dahl K, Schmidt FH (1992): Fully enzymatic inulin determination in small volume samples without deproteinization. *Nephron* 62: 104–107.
- [61] van Stadden JF (1983): Determination of creatinine in urine and serum by flow-injection analysis using the Jaffé-reaction. *Fresenius Z Anal Chem* 315: 141-144.
- [62] Perrone RD, Mavidias NE, Levey AS (1992): Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 38: 1933-1953.
- [63] Sönnichsen A: Klinische Chemie. In: Buchta M, Höper D, Sönnichsen A (Hrsg): Erster Schritt zum Hammerexamen – Klinische Grundlagenfächer. Urban & Fischer, München, 2005, S. 297 - 298.
- [64] Gaus W: Diagnostik und Epidemiologie als Methodik. In: Gaus W, Hingst V, Mattern R, Reinhardt G, Seidel HJ, Sonntag HG: Ökologisches Stoffgebiet. Hippokrates Verlag im Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999, S. 53-67.
- [65] Bland JM, Altman DG (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 327: 307-310.
- [66] Bland JM, Altman DG (1995): Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 346: 1085 - 1087.
- [67] Bland JM, Altman DG (1999): Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 8: 135-160.

- [68] Weiß C: Korrelationsanalyse. In: Weiß C (Hrsg): Basiswissen medizinische Diagnostik. Springer Medizin-Verlag, Heidelberg, 2005, S. 80-88.
- [69] Harten HU: Statistische Prüfverfahren. In Harten HU (Hrsg), Nägerl H, Schulte HD: Statistik für Mediziner – Kurzlehrbuch. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 1993, S. 87-95.
- [70] Windeler J: Bivariate Datenbeschreibung. In: Trampisch HJ, Windeler J(Hrsg), Ehle B, Lange S. Springer Verlag Berlin-Heidelberg, 2000, S. 79-82.
- [71] Windeler J: Medizinische Entscheidungsfindung. In: In: Trampisch HJ, Windeler J(Hrsg), Ehle B, Lange S. Springer Verlag Berlin-Heidelberg, 2000, S. 138-143.
- [72] Fletcher RH: Diagnose. In: Fletcher RH (Hrsg), Fletcher SW, Wagner EH. Klinische Epidemiologie und Statistik – Grundlagen und Anwendungen. Deutsche Ausgabe adaptiert und herausgegeben von Haerting J, Rink C. Ulstein Medical, Wiesbaden, 1999, S. 57-100.
- [73] Richter K, Lange S (1997): Methoden der Diagnoseevaluierung. Internist 4: 325-336.
- [74] Oestmann JW, Galanski M: Diagnostische Radiologie, ROC: Methodik zum Vergleich der diagnostischen Leistung bildgebender Verfahren. Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York, 1989, 89-92.
- [75] Bojd JC (1997): Mathematical tolls for demonstrating the clinical usefulness of biochemical markers. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 227: 46-63.
- [76] Weiß C: Diagnosestudien. In: Weiß C (Hrsg), Basiswissen medizinische Diagnostik. Springer Medizin-Verlag, Heidelberg, 2005, S. 281-288.
- [77] Hanley JA, Mc Neil BJ (1982): The meaninig and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology 143: 29-36.
- [78] Hanley JA, Mc Neil BJ (1983): A method of comparing the areas under the receiver operating characteristic curves derived from the same cases. Radiology 148: 839-843.

- [79] http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html (Stand: Dezember 2010).
- [80] Kuhn C, Amoury NV, Kuhn A, Saile P, Osten B (2006): A new simple formula using cystatin C to estimate the glomerular filtration rate is more accurate than the modification of diet in renal disease (MDRD) formula. *Nephrol. Dial. Transpl.* 21 Suppl. 4: 391.
- [81] Kuan Y, Hossain M, Surman J, El Nahas M, Haylor J (2005): GFR prediction using the MDRD and Cockcroft and Gault equations in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transpl* 20: 2394-2401.
- [82] Pöge U, Gerhardt T, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP (2005): MDRD equations for estimation of GFR in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 5: 1306-1311.
- [83] Tidman M, Sjöström P, Jones I (2008): A comparison of GFR estimating formula based upon s-Cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant* 23 (1): 154-160.
- [84] Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P (2005): Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft and Gault – equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 16: 763-773.

10 Anlagen

Tabelle 17: Vierfeldertafel von der MDRD-Formel in Bezug auf die Inulin-Clearance mit Grenzwert 60ml/min/1,73m² (*fehlende Angabe der Daten eines Patienten)

	Inulin-Cl. unauffällig (>60ml/min/1,73m²)	Inulin-Cl. auffällig (<60ml/min/1,73m²)	Summe
MDRD unauffällig (>60ml/min/1,73m²)	123	2	125
MDRD auffällig (<60ml/min/1,73m²)	8	41	49
Summe	131	43	174*

Tabelle 18: Vierfeldertafel von der Cockcroft und Gault-Formel (C&G) in Bezug auf die Inulin-Clearance mit Grenzwert 60ml/min/1,73m² (*fehlende Angabe der Daten eines Patienten)

	Inulin-Cl. unauffällig (>60ml/min/1,73m²)	Inulin-Cl. auffällig (<60ml/min/1,73m²)	Summe
C&G unauffällig (>60ml/min/1,73m²)	115	1	116
C&G auffällig (<60ml/min/1,73m²)	17	41	58
Summe	132	42	174*

Tabelle 19: Vierfeldertafel von der neuen Formel in Bezug auf die Inulin-Clearance mit Grenzwert von 60ml/min/1,73m²

	Inulin-Cl. unauffällig (>60ml/min/1,73m²)	Inulin-Cl. auffällig (<60ml/min/1,73m²)	Summe
Neue Formel unauffällig (>60ml/min/1,73m²)	123	2	125
Neue Formel auffällig (<60ml/min/1,73m²)	9	41	50
Summe	132	43	175

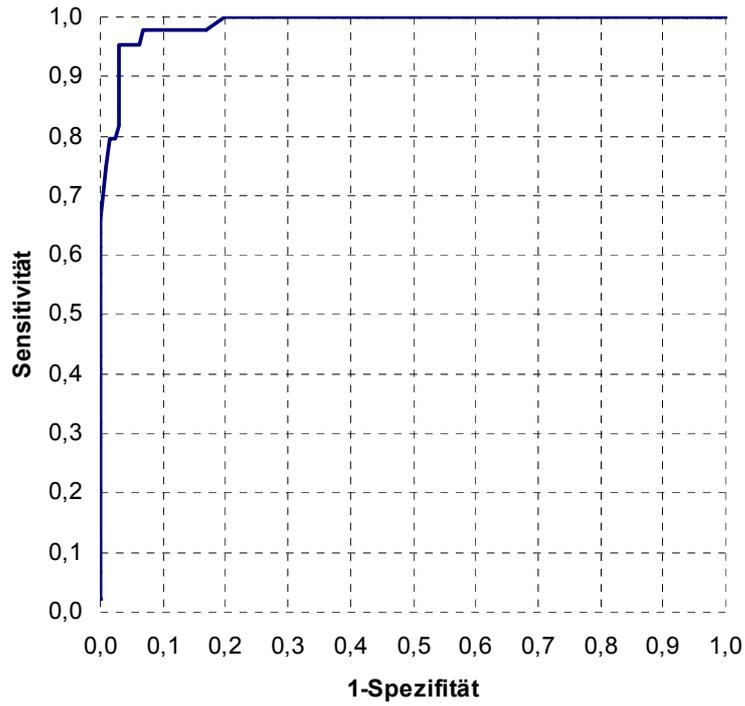


Abbildung 20: ROC-Plot der MDRD-Formel in Bezug auf die Inulin-Clearance mit Schwellenwert von $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ (Daten eines Patienten ausgeschlossen)

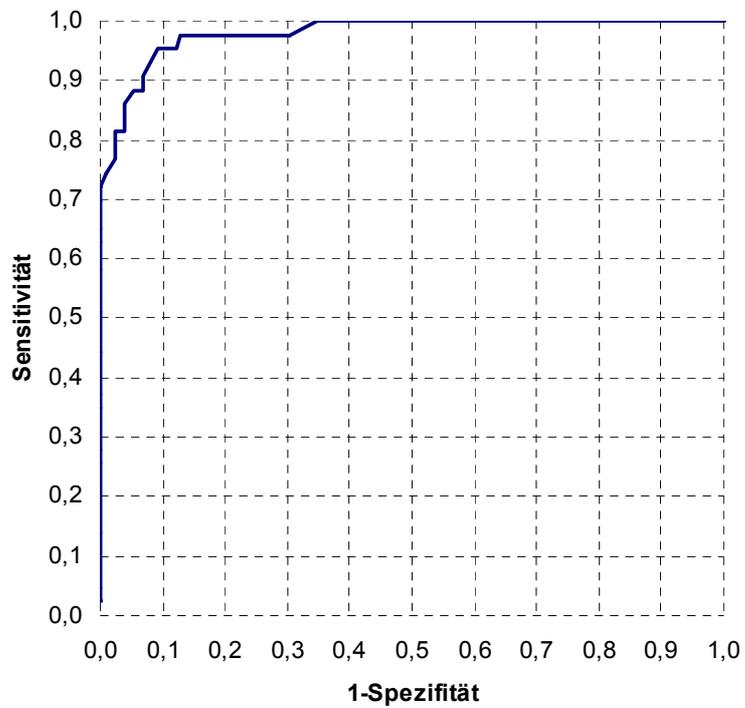


Abbildung 21: ROC-Plot der C&G-Formel in Bezug auf die Inulin-Clearance mit Schwellenwert von $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ (Daten eines Patienten ausgeschlossen)

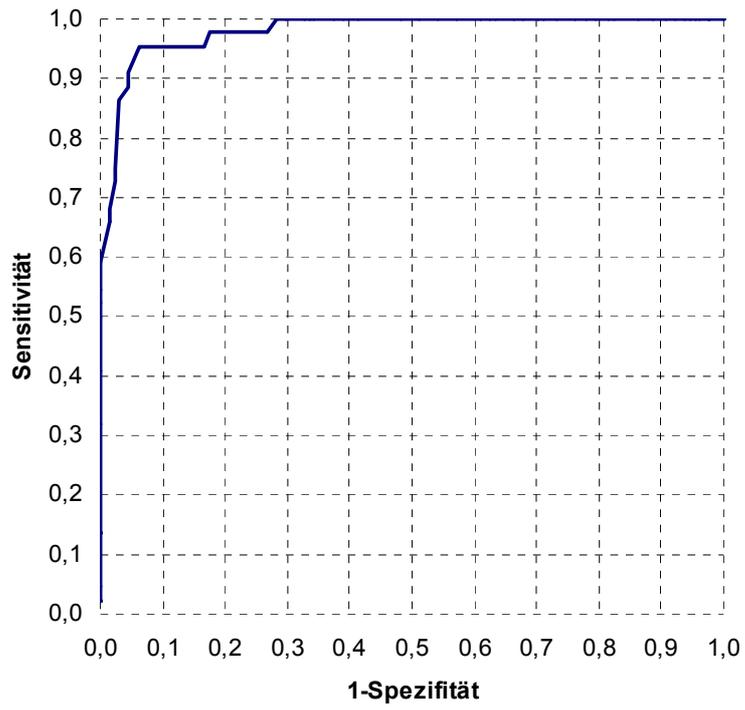


Abbildung 22: ROC-Plot der neuen Formel in Bezug auf die Inulin-Clearance bei einem Schwellenwert von $60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$

11 Thesen

Aufgrund der hohen Prävalenz chronischer Nierenkrankheiten von etwa 11% ergibt sich ein enormer Bedarf der frühzeitigen Erkennung. Andernfalls wird nicht frühzeitig mit einer Therapie begonnen, was in schweren Fällen bis zur Häm- oder Peritonealdialyse oder Nierentransplantation führen kann. Oder es erfolgt eine nicht nötige Therapie aufgrund eines falsch positiven Testresultates.

Cystatin C ist ein Frühindikator für Nierenfunktionsstörungen. In dieser Arbeit wurde die Zuverlässigkeit von Cystatin C als Parameter für chronische Nierenfunktionsstörungen eingeschätzt. Hierzu wurde die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) mit Hilfe einer neuen Formel auf Basis des Cystatin C errechnet und mit den Werten anhand Cockcroft & Gault (C&G), Modification of Diet in renal disease (MDRD) und der normierten Inulin-Clearance als Goldstandard verglichen.

Alle Formeln unterschätzten die GFR im Vergleich zur normierten Inulin-Clearance, wobei die neue Formel die beste Übereinstimmung aufwies.

Die Streuung, das heißt die Abweichungen von der normierten Inulin-Clearance, nahm bei allen Formeln oberhalb etwa 60 bis 90ml/min/1,73m² zu. Infolge dessen waren bei allen Vergleichen anhand eines GFR-Grenzwertes von 60ml/min/1,73m² genauere Aussagen möglich als bei dem verwendeten Limit von 90ml/min/1,73m².

Die Sensitivitäten aller Formeln lagen zwischen 92% und 100%, womit wirklich erkrankte Patienten korrekt angezeigt wurden. Die Spezifitäten waren mit 56% bis 79% weitaus geringer. Die höchste Spezifität wies die neue Cystatin C-Formel auf und identifizierte damit gesunde Patienten am besten. Analog verhielt es sich beim negativen prädiktiven Wert aller Methoden zwischen 93% und 100% und dem positiven prädiktiven Wert von nur 62% bis 75%, wobei letzterer bei der neuen Cystatin C-Formel am höchsten war.

Die diagnostische Leistungsfähigkeit der einzelnen Methoden wurde mittels ROC-Analyse ausgewertet. Cystatin C und die neue Formel zeigten die höchste AUC und wiesen damit die höchste diagnostische Leistung auf.

Beim detaillierten Vergleich der jeweiligen Niereninsuffizienzstadien nach K/DOQI mit den anderen Formeln ordnete die neue Formel die meisten Stadien sowie insgesamt die meisten Patienten korrekt zu.

Weiterhin zeigten sich geringe Unterschiede der männlichen und weiblichen Studienpopulation bei allen Formeln. Der ebenfalls untersuchte Zusammenhang von Adipositas anhand des Body-Mass-Index (BMI) und veränderten Nierenparametern wurde nicht bestätigt.

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name	Nesrin Victoria Amoury
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Geburtsdatum	12.03.1983 in Halle/Saale
Familienstand	verheiratet, 2 Kinder

Schulbildung:

09/1989 - 06/1993	Besuch der Grundschule
08/1993 - 06/2002	Besuch des Gymnasiums Latina August Hermann Francke, Abschluss allgemeine Hochschulreife

Studium:

10/2002 – 12/2009	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
09/2004	Ärztliche Vorprüfung/Physikum
12/2009	2. Staatsexamen, Erhalt der Approbation

Praktisches Jahr:

09/2008 – 12/2008	Carl von Basedow Klinikum Merseburg: Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie; Klinikum für Orthopädie und Unfallchirurgie
12/2008 – 03/2009	Universitätsklinikum Halle: Universitäts- und Poliklinik für Innere Medizin IV
04/2009 – 07/2009	Allgemeinarztpraxis Dr. Anna-Elisabeth Hintzsche in Halle

Halle, den 21.12.2010

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorgelegte Arbeit selbständig verfasst habe. Weiterhin habe ich keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht. Die vorliegende Arbeit wurde noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle, den 21.12.2010

Danksagung

Ich möchte Prof. Dr. med. Osten und meinem Betreuer Dr. med. Kuhn für die Vergabe dieses interessanten Themas wie auch für die nette Betreuung danken. Weiterhin möchte ich Prof. Dr. med. Girndt danken für die Bereitschaft zur Übernahme der Betreuung.

Außerdem danke ich meinem Mann für die Hilfe bei statistischen Fragen und Korrektur von Rechtschreibung und Grammatik, meinem Sohn und meiner Tochter für ihre Eigenbeschäftigung, während ich an dieser Arbeit schrieb.