Aus der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie
der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. B. Grabensee

Untersuchung zum Einfluß des ACE Gen Polymorphismus auf die Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich - Heine - Universität Düsseldorf
vorgelegt von
Sonja Hilkes
2004.

„Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich- Heine Universität Düsseldorf“

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab
Dekan
Referentin: Priv. –Doz. Dr. Ivens
Korreferent: Prof. Dr. Klein

Für die langjährige Unterstützung und Hilfe bedanke ich mich bei Boris.

Meinen Eltern, Regina, Mark und Tanja möchte ich für Rücksicht und Rückhalt „DANKE“ sagen. Für die ausdauernde, gute Betreuung und formende Anleitung gilt mein ganzer Dank Frau Priv. Doz. Dr. med. K. Ivens und Prof. Dr. med. P. Heering.

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG ---------- 6

1.1 DIE LINKSVENTRIKULÄRE HYPERTROPHIE, EIN RISIKOFAKTOR TERMINAL NIERENINSUFFIZIENTER PATIENTEN ---------- 6

1.2 DAS RENIN ANGIOTENSIN SYSTEM UND DIE ENTWICKLUNG EINER LINKSVENTRIKULÄREN HYPERTROPHIE ---------- 7

1.3 ANGIOTENSIN I CONVERTING ENZYM GEN POLYMORPHISMUS ---------- 8

1.4 ZIELSETZUNG UND HYPOTHESEN DIESER STUDIE ---------- 10

2 PATIENTEN UND METHODEN ---------- 11

2.1 PATIENTEN ---------- 11

2.1.1 BESCHREIBUNG DER EIN- UND AUSSCHLUßKRITERIEN ---------- 11

2.1.2 ERHOBENE PATIENTENDATEN ---------- 12

2.1.3 DEFINITION DER LINKSVENTRIKULÄREN HYPERTROPHIE ---------- 12

2.1.4 GRUPPENEINTEILUNG UND - GRÖßEN ---------- 13

2.2 METHODEN ---------- 14

2.2.1 ERFASSUNG DER PATIENTENDATEN ---------- 14

2.2.2 ALLGEMEINE LABORPARAMETER ---------- 15

2.2.3 BESTIMMUNG DES ANGIOTENSIN I CONVERTING ENZYM GEN POLYMORPHISMUS ---------- 17

2.3 STATISTIK ---------- 24

2.3.1 FALLZAHLABSCHÄTZUNG ---------- 24

2.3.2 AUSWERTUNG ---------- 24

3 ERGEBNISSE ---------- 26

3.1 PATIENTENDATEN ---------- 26

3.1.1 ALTER, GESCHLECHT, BODY MASS INDEX ---------- 26

3.1.2 NIERENGRUNDERKRANKUNGEN, DIALYSEVERFAHREN, DIALYSEDAUER UND RESTDIURESE ---------- 28

3.1.3 INTERVENTRIKULÄRES MYOKARDSEPTUM ---------- 31

3.1.4 KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN ---------- 32

3.1.5 LABORPARAMETER ---------- 35

3.2 ANGIOTENSIN I CONVERTING ENZYM GENOTYPVERTEILUNG ---------- 38

3.2.1 VERTEILUNGSMUSTER DER ALLELKOMBINATIONEN UND- FREQUENZEN DER GESAMTEN POPULATION.---------- 38

3.2.2 **HYPOTHESE I :** ZWISCHEN DER GENOTYPVERTEILUNG VON TERMINAL NIERENINSUFFIZIENTEN PATIENTEN UND NIERENGESUNDEN PROBANDEN BESTEHT KEIN UNTERSCHIED. ----------38

3.2.3 **HYPOTHESE II :** TERMINAL NIERENINSUFFIZIENTE PATIENTEN MIT EINEM DD- GENOTYP ENTWICKELN VERMEHRT EINE LVH. ----------40

3.2.4 DER DD- GENOTYP UND DIE AUSPRÄGUNG DES INTERVENTRIKULÄRE SEPTUMS---------- 42

3.2.5 ZUSAMMENFASSENDE BETRACHTUNG DER GENOTYPVERTEILUNGEN UND ALLELFREQUENZEN DER GRUPPEN 2, 3 UND 4----------43

3.2.6 ÜBERPRÜFUNG DER STETIGKEIT DES HARDY - WEINBERG GESETZES ------45

3.3 WEITERE EINFLUßFAKTOREN DER LVH ---------- 46

3.4 HYPOTHESE III: PERSONEN MIT EINEM DD- GENOTYP ZEIGEN DIE HÖCHSTEN ANGIOTENSIN I CONVERTING ENZYM SPIEGEL IM SERUM. **---------- 47**

4 DISKUSSION---------- 48

5 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS ---------- 65

6 LITERATURVERZEICHNIS---------- 67

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: LOKALISATION DES ACE GEN POLYMORPHISMUS (17 Q 23) ---------- **9**

ABBILDUNG 2: GRUPPENEINTEILUNG UND -GRÖßE ---------- **13**

ABBILDUNG 3: GELELEKTROPHORESE ---------- **22**

ABBILDUNG 4: GESCHLECHTSVERTEILUNG DER GRUPPEN 2, 3 UND 4 ---------- **27**

ABBILDUNG 5: ÄTIOLOGIE DER NEPHROPATHIEN IN GRUPPE 1---------- **28**

ABBILDUNG 6: RESTDIURESE DER GRUPPEN 3 UND 4---------- **30**

ABBILDUNG 7: ANTIHYPERTONIKAVERORDNUNGEN DER GRUPPE 3 ---------- **33**

ABBILDUNG 8: ANTIHYPERTONIKAVERORDNUNGEN DER GRUPPE 4 ---------- **34**

ABBILDUNG 9: ACE GENOTYPVERTEILUNG DER GRUPPEN 1 UND 2 ---------- **40**

ABBILDUNG 10: ACE GENOTYPVERTEILUNGEN DER GRUPPEN 2, 3 UND 4---------- **43**

ABBILDUNG 11: ACE ALLELFREQUENZVERTEILUNGEN DER GRUPPEN 2, 3 UND 4-----**44**

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: BODY MASS INDEX, GESCHLECHTS- UND ALTERSVERTEILUNGEN DER GRUPPEN 2, 3 UND 4 ---------- **26**

TABELLE 2: DIALYSEVERFAHREN, DIALYSEDAUER UND RESTDIURESE DER GRUPPEN 3 UND 4 ---------- **29**

TABELLE 3: INTERVENTRIKULÄRES MYOKARDSEPTUM DER GRUPPEN 3 UND 4 ---------- **31**

TABELLE 4: DIABETIKERANTEIL, HBA 1C, NIKOTINABUSUS, HYPERTONIEINZIDENZ UND ANZAHL DER VERORDNETEN ANTIHYPERTONIKA DER GRUPPEN 3 UND 4 ----- **32**

TABELLE 5: CHOLESTERIN, HDL, LDL UND TRIGYLCERIDE DER GRUPPEN 3 UND 4----------**35**

TABELLE 6: PARATHORMON, HÄMATOKRIT UND FIBRINOGEN DER GRUPPEN 3 UND 4----- **36**

TABELLE 7: ANGIOTENSIN I CONVERTING ENZYMS IM SERUM DER GRUPPEN 2, 3 UND 4----**37**

TABELLE 8: ACE GENOTYPVERTEILUNGEN UND ALLELFREQUENZEN DER GRUPPEN 1 UND 2**39**

TABELLE 9: ACE GENOTYPVERTEILUNGEN UND ALLELFREQUENZEN DER GRUPPE 3 ----------**40**

TABELLE 10: ACE GENOTYPVERTEILUNGEN UND ALLELFREQUENZEN DER GRUPPE 4 ------ **41**

TABELLE 11: DD- GENOTYPHÄUFIGKEITEN UND D- ALLELFREQUENZEN DER GRUPPEN 3 UND 4 ---------- **41**

TABELLE 12: BREITE DES INTERVENTRIKULÄREN SEPTUMS BEI VERSCHIEDENEN GENOTYPKONSTELLATIONEN ---------- **42**

TABELLE 13: ACE GENOTYPVERTEILUNG DER GRUPPEN 2, 3, 4 UND DES GESAMTEN KOLLEKTIVS ---------- **43**

TABELLE 14: ACE ALLELFREQUENZEN DER GRUPPEN 2, 3, 4 UND DES GESAMTEN KOLLEKTIVS ---------- **44**

TABELLE 15: RANGFOLGE VON EINFLUßFAKTOREN DER LVH ----------**46**

TABELLE 16: ACE SERUMSPIEGEL DER VERSCHIEDENEN GENOTYPKONSTELLATIONEN----- **47**

TABELLE 17: ZUSAMMENFASSUNG VON UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUß DES DD-GENOTYPS AUF DIE ENTWICKLUNG VERSCHIEDENER NEPHROPATHIEN ------- **50**

TABELLE 18: ACE GENOTYPVERTEILUNGSMUSTER DER GESUNDEN BEVÖLKERUNG AUS DER LITERATUR UND EIGENE ERGEBNISSE---------- **51**

TABELLE 19: ACE GENOTYPVERTEILUNGSMUSTER VON PATIENTEN MIT ESRD AUS DER LITERATUR UND EIGENE ERGEBNISSE ---------- **52**

TABELLE 20: ZUSAMMENFASSUNG VON UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUß DES DD-GENOTYPS AUF DIE ENTWICKLUNG EINER LVH---------- **58**

TABELLE 21: ACE GENOTYPVERTEILUNGSMUSTER VON PATIENTEN MIT ESRD UND LVH AUS DER LITERATUR UND EIGENE ERGEBNISSE---------- **59**

1 EINLEITUNG

1.1 DIE LINKSVENTRIKULÄRE HYPERTROPHIE, EIN RISIKOFAKTOR TERMINAL NIERENINSUFFIZIENTER PATIENTEN

Es wurde beobachtet, daß den häufigsten Todesursachen von Dialysepatienten eine kardiovaskuläre Genese zugrunde liegt [87]. Oft besteht eine myokardiale Ischämie, die zu einem großem Anteil durch nicht koronararterielle Ursachen hervorgerufen wird. So konnten in koronarangiographischen Untersuchungen von Dialysepatienten mit pectanginösen Beschwerden in 27 % der Fälle keine stenosierenden Koronararterien aufgewiesen werden [69]. Im Myokard chronisch niereninsuffizienter Patienten kommt es zu strukturellen Veränderungen. Eine häufige Veränderung stellt die Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH) dar. In verschiedenen Studien wurde bei 60 - 80 % der untersuchten Dialysepatienten eine linksventrikuläre Hypertrophie nachgewiesen [19, 29]. Dialysepatienten mit linksventrikulärer Hypertrophie wiesen im Vergleich zu Patienten ohne linksventrikuläre Hypertrophie eine deutlich niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit auf. Das relative Risiko einen kardialen Tod zu erleiden, war vierfach erhöht [81]. Eine Herzhypertrophie wird durch die Größenzunahme der einzelnen Zellen definiert. Es kommt hierbei zu einem Wachstum von Myozyten und nicht myozytären Zellen. Durch mangelnde Sauerstoffversorgung kann die Hypertrophie über Herzmuskelfasernekrosen zur Gefügedilatation, Herzinsuffizienz und schließlich zum Herzversagen führen. Als funktionelle Konsequenzen einer linksventrikulären Hypertrophie entstehen diastolische Dysfunktionen, nicht koronararterielle Ischämien und die Gefahr von Arrhythmien. Durch welche Mechanismen die unterschiedlichen Ausprägungen der linksventrikulären Hypertrophie bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) beeinflußt werden, konnte noch nicht vollständig aufgeklärt werden. Als Einflußfaktoren werden in der Literatur Hypertonie [18, 30], chronische Volumenüberbelastung [47], Abnahme der aortalen Compliance [44], genetische Prädisposition [1, 88], zunehmendes Alter [30], Adipositas [50], erhöhter

Parathormonspiegel [36] und Anämie [11, 45, 82] diskutiert. Außerdem scheint das Renin Angiotensin System (RAS) an der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie beteiligt zu sein. Da bei Dialysepatienten unter Behandlung mit ACE Hemmern die linksventrikuläre Hypertrophie zurückgebildet werden konnte, während Antihypertonika mit anderen Wirkmechanismen keine vergleichbaren Erfolge erzielten, scheint das Renin Angiotensin System sogar eine entscheidende Rolle einzunehmen [13, 46]. ACE- Hemmer mindern die Wirkung des Angiotensin I Converting Enzyms (ACE), dem Schlüsselenzym des RAS Systems und senken somit die Umsatzrate zu Angiotensin II.

1.2 Das Renin Angiotensin System und die Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie

Renin wird im juxtaglomerulären Apparat der Niere gebildet und gespeichert. Zur Ausschüttung kommt es u.a. bei Minderdurchblutung der Niere, Hypovolämie, Hyponatriämie und sympathischer Innervation. Durch das proteolytisch wirkende Renin wird aus Angiotensinogen, welches in der Leber aus Plasmaprotein synthetisiert wird, Angiotensin I freigesetzt. Das Schlüsselenzym der Enzymkaskade stellt das Angiotensin I Converting Enzym (ACE; Kininase II; Dipeptidyl - Carboxypeptidase eine Zink - Metallproteasen; EC 3.4.15.1) dar. Es hydrolysiert aus Angiotensin I das vasoaktive Angiotensin II. Angiotensin II, das Endprodukt der Enzymkaskade entfaltet seine Wirkung über Rezeptoren, von denen zwei verschiedene Subtypen AT 1 und AT 2 existieren [12]. Die ACE Konzentration bestimmt die Geschwindigkeit, in der Angiotensin II zur Verfügung gestellt werden kann. ACE hemmt außerdem die Aktivität des vasodilatorischen, natriuretischen Bradykinins. ACE ist weit im Körper verbreitet und kommt sowohl in gebundener als auch in ungebundener Form vor. Gebunden befindet es sich an Plasmamembranen verschiedener Zellen. Hierzu gehören Endothelzellen des vaskulären Systems, absorptive (intestinale, renale) Epithelzellen und Zellen des Plexus choroideus. In ungebundener Form zirkuliert ACE im Plasma und im Liquor. Vollständigkeitshalber soll auch die testikuläre Variante des ACE erwähnt werden.

Es handelt sich hierbei um eine kürzere Sequenz, die von dem gleichen Gen kodiert, jedoch von einer kürzeren m- RNA translatiert wird [38]. Neben dem zirkulierenden System gibt es unabhängige, lokale RAS. Durch lokale Regulationsmechanismen wird eine unabhängige Organisation dieser Systeme erreicht. Es wurde auch von einem kardialen Renin Angiotensin System berichtet [41, 63]. Die lokale Anwesenheit und Synthese der Komponenten Angiotensinogen, Renin und Angiotensin Converting Enzym wurden nachgewiesen [41].
Das ACE Gen konnte geklont und die Existenz eines Insertions- (I) bzw. Deletions- (D) Gen Polymorphismus beschrieben werden [67]. Die homozygote Deletions- (DD) Allelkonstellation wurde mit erhöhten ACE Plasma- [66] bzw. Myokardspiegeln [14] und somit den schnellsten Umsatzraten zu Angiotensin II in Verbindung gebracht. Der hieraus resultiernde Anstieg des Angiotensin II wirkt im Herzen über AT 1 Rezeptoren [54, 72, 89]. Angiotensin II, das Endprodukt des RAS führt über wachstumsregulierende Onkogene und spezifische Wachstumsfaktoren [57, 71] zur Ausbildung einer Myozytenhypertrophie [55, 72] und Fibroblastenhyperplasie [21, 72]. Durch die Fibroblastenhyperplasie kommt es zu einem Produktionsanstieg der extrazellulären Matrix und einer daraus resultierenden intramyokardialen Fibrose [7]. Erhöhte Angiotensin I Converting Enzym Spiegel beschleunigen die beschriebenen, myokardialen Strukturveränderungen durch Anstieg der Angiotensin II Konzentration. In der Literatur wurde bereits von einem Zusammenhang zwischen dem homozygoten Deletions- Allel des Angiotensin I Converting Enzyms und der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie bei Nierengesunden berichtet [26, 32, 39, 51, 66, 78, 92, 93].

1.3 ANGIOTENSIN I CONVERTING ENZYM GEN POLYMORPHISMUS

Die individuellen ACE Plasmaspiegel sind relativ konstant. Zwischen verschiedenen Individuen schwanken die Werte jedoch stark. Der ACE Plasmaspiegel wird auf der einen Seite durch den Insertions-, Deletions- Polymorphismus des ACE Gens determiniert [66]. Auf der anderen Seite beeinflussen weitere, noch unbekannte genetische oder umweltbedingte Faktoren den ACE Plasmaspiegel. Das Gen des Angiotensin I Converting Enzyms ist auf dem menschlichen Chromosom 17 lokalisiert. Es nimmt dort den Genlocus 23 des langen Armes ein.

Die Lokalisation 17 q 23 des Genabschnitts ist in Abbildung 1 mit einem Pfeil markiert worden. Zusätzlich wurden Genloci bekannter, benachbarter Erbkrankheiten in die Abbildung eingetragen.

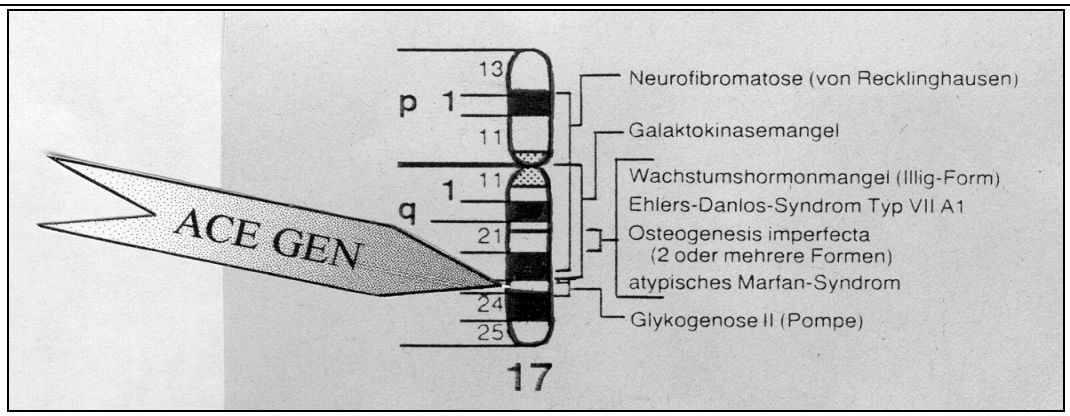

Abbildung 1: Lokalisation 17 q 23 des ACE Gen Polymorphismus neben den Eintragungen bekannter, benachbarter Erbkrankheiten.
(Diese Graphik wurde dem Lehrbuch „Humangenetik“ (4. Auflage) der Autoren J. Murken und H. Cleve entnommen. Die Darstellung wurde um die Lokalisation des ACE Gens erweitert.)

Der markierte, ACE kodierende DNA Abschnitt besteht aus 21 Kilobasen, die 26 Exons beinhalten. Es existieren zwei kodominante Allele des ACE Gens. Der Polymorphismus basiert auf der Anwesenheit (**I**nsertion) bzw. Abwesenheit (**D**eletion) einer 287 Basenpaar langen, repetitiven Alu Sequenz. Repetitive Alu-Sequenzen sind humanspezifische, sich wiederholende DNA Abschnitte, die während der Evolution über 500 000 Mal im menschlichen Genom eingefügt wurden. Viele dieser Sequenzen enthalten einen Zielort für die Alu I - Restriktionsendonuclease, welche aus **A**rthrobacter **lu**teus extrahiert wurde. Da eine repetitive Alu - Sequenz bei manchen Individuen auch innerhalb des ACE kodierenden Genabschnittes in der Nähe des ‘3 Endes im Intron 16 plaziert wurde, resultieren drei mögliche Genotypkonstellationen des ACE Gens: II, ID und DD.

1.4 ZIELSETZUNG UND HYPOTHESEN DIESER STUDIE

ZIELSETZUNG:

Diese Studie wurde prospektiv angelegt. Die Genotypverteilung des Angiotensin I Converting Enzyms sollte zuerst zwischen einer klinisch nierengesunden Kontrollgruppe und einem Patientenkollektiv im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz verglichen werden. Daraufhin wurde der Fragestellung nachgegangen, ob Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und der homozygoten Deletions- (DD) Allelkonstellation des ACE Gens vermehrt eine linksventrikuläre Hypertrophie entwickeln. Für diese Fragestellung wurde mit besonderer Genauigkeit das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit ausgeschlossen, da hierzu ebenfalls Zusammenhänge mit dem DD- Genotyp beschrieben worden waren [25, 58, 70]. Desweiteren sollte die Korrelation des DD- Genotyps mit der Höhe des ACE Serumspiegels betrachtet werden.

HYPOTHESEN:

Vor dem Beginn der Untersuchung wurden die folgenden drei Hypothesen formuliert:

I. ZWISCHEN DER GENOTYPVERTEILUNG VON TERMINAL NIERENINSUFFIZIENTEN PATIENTEN UND NIERENGESUNDEN PROBANDEN BESTEHT KEIN UNTERSCHIED.

II. TERMINAL NIERENINSUFFIZIENTE PATIENTEN MIT EINEM DD- GENOTYP ENTWICKELN VERMEHRT EINE LINKSVENTRIKULÄRE HYPERTROPHIE.

III. PERSONEN MIT EINEM DD- GENOTYP ZEIGEN DIE HÖCHSTEN ANGIOTENSIN I CONVERTING ENZYM SPIEGEL IM SERUM.

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 PATIENTEN

2.1.1 BESCHREIBUNG DER EIN- UND AUSSCHLUßKRITERIEN

Die Studie wurde im Raum Düsseldorf durchgeführt. Nicht nur die Patienten, sondern auch die Personen der Kontrollgruppe lebten zum Zeitpunkt der Untersuchung in dieser Region und waren kaukasischer Herkunft. Alle Patienten litten an einer terminalen Niereninsuffizienz und waren dialysepflichtig. Sie wurden ambulant oder stätionär in der Düsseldorfer Heinrich- Heine Universität bzw. in umliegenden Dialysezentren betreut. Es wurden sowohl Patienten die Hämodialyse, als auch solche die Peritonealdialyse durchführten aufgenommen. Gesonderte Einschlußkriterien für Alter, Geschlecht oder Art der Nierengrunderkrankung wurden nicht definiert. Da bereits Zusammenhänge zwischen der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und dem homozygoten Deletions- Allel des ACE Gen Polymorphismus in der Literatur beschrieben worden waren [25, 58, 70], wurden ausschließlich Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen eine stenosierende koronare Herzkrankheit ausgeschlossen werden konnte. Zum Ausschluß einer KHK mußten Männer unter 40 Jahren und Frauen unter 50 Jahren klinische Beschwerdefreiheit und unauffällige Elektrokardiogrammbefunde aufweisen. Bei älteren Personen und allen Diabetikern wurde eine stenosierende, koronare Herzkrankheit koronarangiographisch ausgeschlossen.

Die Kontrollgruppe umfaßte Personen, die anamnestisch und klinisch keine Hinweise für eine Nierenerkrankung aufwiesen. Es wurden Männer und Frauen einer möglichst breiten Altersspanne untersucht.

2.1.2 ERHOBENE PATIENTENDATEN

Von den einzelnen Patienten wurden Daten wie Geschlecht, Alter, Body mass index, Grunderkrankung der Nieren, Dialyseart, Dialysedauer und Restdiurese, sowie Dicke des interventrikulären Myokardseptums bzw. Vorliegen einer konzentrischen, linksventrikulären Hypertrophie erhoben. Auch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Laborwerte des Fettstoffwechsels (Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Trigylceride) und arterielle Hypertonie wurden erfaßt. Ergänzend zur arteriellen Hypertonie wurde die Anzahl der verordneten Antihypertonika erhoben. Desweiteren wurden folgenden Laborparameter erfaßt und ausgewertet: Hämatokrit, Parathormon, Fibrinogen, HbA 1c und Angiotensin I Converting Enzym im Serum. Die Genotypkonstellation des ACE Gen Polymorphismus wurde untersucht.
Von den nierengesunden Probanden wurde die Geschlechtszugehörigkeit und das Alter erfaßt. Desweiteren wurde der ACE Spiegel im Serum und die Genotypkonstellation des ACE Gen Polymorphismus bestimmt.

2.1.3 DEFINITION DER LINKSVENTRIKULÄREN HYPERTROPHIE

Die Diagnose der linksventrikulären Hypertrophie wurde mittels echo- bzw. lävokardiographischer Untersuchung gestellt. Nach Devereux und Reichek läßt sich echokardiographisch die linksventrikuläre Masse durch die Gleichung:
LVM =1,04 ([IVS + LVIDd + PWT]^3 - [LVIDd]^3 – 13,6 g berechnen [15].
(**Abkürzungen**: **LVM**: linksventrikuläre Masse; **IVS**: interventrikuläre Septumdicke; **LVIDd**: end-diastolische Dimension des linken Ventrikels; **PWT**: Hinterwanddicke)
Da die dritte Potenz des interventrikulären Septum in die Berechnung der linksventrikulären Masse eingeht, wurde die linksventrikuläre Hypertrophie in dieser Studie echokardiographisch durch eine Septumdicke von mehr als zwölf Millimetern im M- mode Verfahren definiert. Außerdem führte die Darstellung einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie im Rahmen eines koronarangiographischen Lävokardiogramms zur Diagnosestellung.

2.1.4 GRUPPENEINTEILUNG UND - GRÖßEN

Der Genotyp des ACE Gen Polymorphismus wurde von insgesamt 150 Personen kaukasischer Herkunft aus dem Einzugsbereich der Düsseldorfer Heinrich- Heine Universitätsklinik bestimmt. Das Organisationsdiagramm der Abbildung 2 stellt die Aufzweigungen in die einzelnen Untergruppen dar. Gruppe 1 setzte sich aus 90 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zusammen. Gruppe 2 bestand aus 60 nierengesunden Personen. Die Untergliederung der Gruppe 1 erfolgte in die Untergruppen 3 und 4. Der Gruppe 3 wurden 48 Personen mit terminaler Niereninsuffizienz und linksventrikulärer Hypertrophie zugeordnet. Der Gruppe 4 wurden 42 Personen mit terminaler Niereninsuffizienz ohne linksventrikuläre Hypertrophie zugeteilt (Abbildung 2).

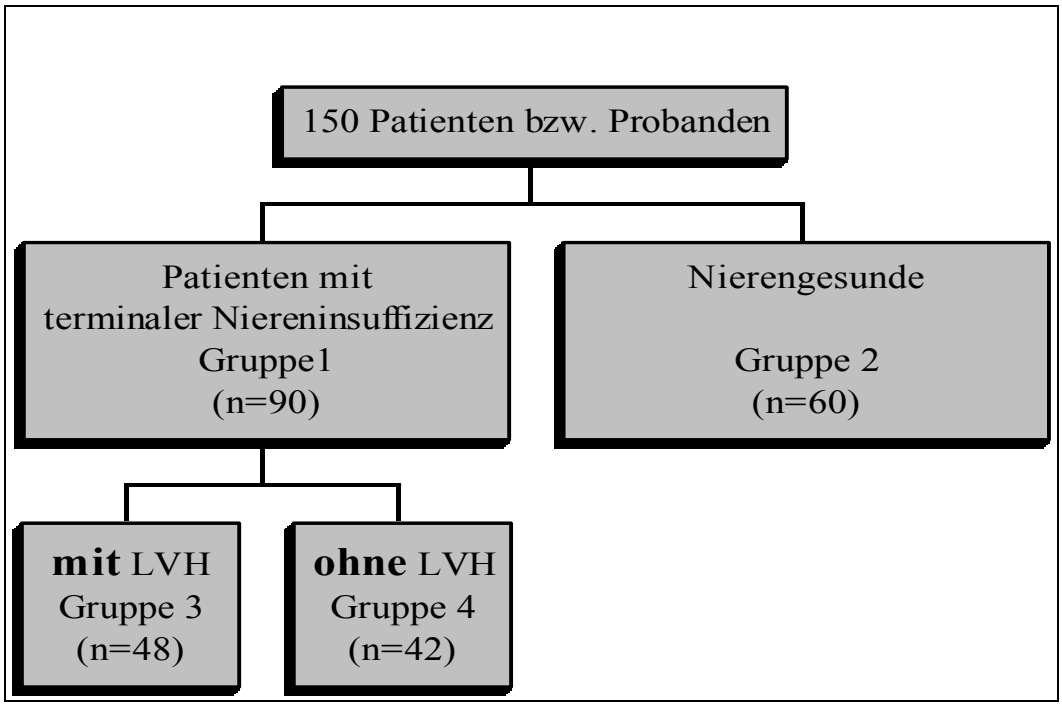

Abbildung 2: Aufteilung der insgesamt 150 Personen in Gruppe 1 bis 4 zum Vergleich des ACE Gen Polymorpismus.

2.2 METHODEN

2.2.1 ERFASSUNG DER PATIENTENDATEN

Die erhobene Daten wurde mittels SPSS für Windows in der Version 6.0.1. dokumentiert. Die Geschlechtszugehörigkeit der Patienten wurde als männlich oder weiblich festgehalten. Das jeweilige Lebensalter wurde in Jahren angegeben. Körpergewicht in Kilogramm, geteilt durch das Quadrat der Körpergröße in Metern (kg/ m ²), ergab den Body mass index. Der Normbereich lag zwischen 20 - 25. Es wurde erfaßt, ob der Patient Nikotin konsumierte bzw. konsumiert hatte. Die Anzahl der konsumierten Zigaretten und die Dauer des Konsums wurden nicht festgehalten. Die Definition der arteriellen Hypertonie erfolgte nach den Richtlinien der WHO. Zur Diagnosestellung führten ein systolischer Druck > 140 mmHg und ein diastolischer Wert ≥ 90 mmHg. Für diese Studie wurden keine zusätzlichen Blutdruckmessungen durchgeführt, um die Ausprägung der arteriellen Hypertonie zu erfassen. Es wurde die Anzahl der verordneten Antihypertonika festgehalten. Die Summe der Antihypertonika, die benötigt wurden, um den Hypertonus einzustellen, erlaubte einen Rückschluß auf den Schweregrad der vorliegenden Hypertonie. Die Einnahme von ACE Hemmern wurde gesondert vermerkt.

Die Nierengrunderkrankungen wurden nach nephrologischen Aspekten unterteilt in Glomerulonephritiden, interstitielle Nephritiden, diabetische Nephropathien, polycystische Nierendegenerationen, renovaskuläre Erkrankungen (benigne, maligne Nephrosklerosen und Nierenarterienstenosen), Nierenrindennekrose und Nephropathien unklarer Genesen. Unter den sonstigen Erkrankungen wurden Lupus erythematodes Nephritiden, Markschwammnieren, Fabry- bzw. Alport - Syndrome und Zustand nach Chemotherapie zusammengefaßt. Die Dauer der angewandten Dialysetherapie wurde in Monaten angegeben und ging bis zum Tag der Blutabnahme zur Genotypbestimmung in die Studie ein. Ergänzend wurde die Art der Dialysetherapie beschrieben. Es wurden sowohl Hämo-, als auch Peritonealdialysen durchgeführt. Vorliegen einer Restdiurese wurde durch die Ausscheidung von mehr als 500 ml Urin in 24 Stunden definiert.

2.2.2 ALLGEMEINE LABORPARAMETER

Es wurden verschieden Parametern wie das Gesamtcholesterin, High Density Lipoprotein Cholesterin (HDL), Low Density Lipoprotein Cholesterin (LDL), Trigylceride, Hämatokrit, Fibrinogen, Parathormon, HbA 1c und Angiotensin I Converting Enzym im Serum mit unterschiedlichen Labormethoden bestimmt. Soweit die genannten Laborparameter bereits aus dem letzten halben Jahr vorlagen, wurden keine zusätzlichen Untersuchungen durchgeführt.

Zur Bestimmung des **GESAMTCHOLESTERINS** wurde die CHOD- PAP Methode angewandt (65.1). Nach Zugabe von **Ch**olesterin- **O**xy**d**ase zu Cholesterin entsteht Wasserstoffperoxid, welches mit **P**henol und 4- **A**minophenazon unter der katalytischen Wirkung von **P**eroxidase einen roten Farbstoff ergibt, dessen Intensität der vorhandenen Cholesterinmenge direkt proportonal ist. Die obere Grenze des Normbereichs von Gesamtcholesterin wurde bei 200 mg/dl festgelegt.

LOW DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTERIN (LDL) fällt nach Zusatz von Citrat-gepufferter Heparinlösung aus (65.3). Die Norm der LDL Werte endete bei 150 mg/dl.

Durch Zugabe von Polyanionen (Phosphorwolframat) und zweiwertigen Kationen (Magnesiumchlorid) ließ sich das **HIGH DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTERIN** (HDL) aus dem Gesamtcholesterin isolieren (65.2). Grenzwerte des HDL wurden geschlechtsspezifisch festgelegt. So galt für Frauen ein Grenzwert von 65 mg/dl, während Männer nur 55 mg/dl erreichen durften, um noch dem Normbereich anzugehören.

Die **TRIGLYCERIDE** wurden mittels enzymatischen Farbtest bestimmt (65.4) und die obere Grenze des Normbereichs der Triglyceride bei 200 mg/dl festgelegt.

Der **HÄMATOKRIT** wurde mit Hilfe des mittleren korpuskulären Erythrocyten-volumens und der Erythrozytenzahl errechnet (65.5). Der Normbereich des Hämatokrit wurde geschlechtsspezifisch definiert. Für Frauen wurden Werte von 37 - 45 %, für Männer Werte von 42 - 50 % als normwertig betrachtet.

Zur Bestimmung des **FIBRINOGENS** wurde die Methode nach Clauss angewandt, bei der es sich um eine modifizierte Thrombinzeitbestimmung handelt (65.6). Die Fibrino-gentoleranzbreite wurde zwischen 180 - 350 mg/dl angelegt.

INTAKTES PARATHORMON (1 - 84) wurde mittels Immunradiometrischer Assay (IRMA) bestimmt. Hierbei richteten sich verwendete Antikörper gegen das N-terminale und das C- terminale Fragment des Hormons, welche aus 84 Aminosäuren besteht (65.7). Der Normbereich des intakten Parathormons liegt bei 1,1 - 5,8 pmol/l. Bedingt durch einen sekundären Hyperparathyreodismus weisen zahlreiche, terminal niereninsuffiziente Patienten erhöhte Parathormonspiegel auf. Für die dialyse-pflichtigen Patienten wurden daher vierfach erhöhte Werte des Parathormon als normalwertig angenommen (4,4 - 23,2 pmol/l). Zielsetzung dieser Studie war die Erfassung extrem erhöhter und somit entgleister Werte des Parathormonspiegels (> 23,2 pmol/l).

Einen Überblick über die Stoffwechsellage der untersuchten Patienten, insbesondere derjenigen, die unter einer Diabetes mellitus Erkrankung litten, verschaffte uns die Erfassung des **GLYKOLYSIERTEN HÄMOGLOBINS** (HbA1c). Dieses entsteht in Abhängigkeit von der Glucosekonzentration im Plasma und läßt auf die Glukosekonzentration der letzten 8 - 12 Wochen rückschließen. Das HbA 1c wurde durch High Performance Liquid Chromatography (HPLC) bestimmt. Der Normbereich des HbA1c wurde zwischen 4,3 - 6,1 % angesetzt.

Die Messung des **ANGIOTENSIN I CONVERTING ENZYMS** (ACE) erfolgte mittels Radioassay. Als Meßindikator wurde das ACE- Substrat H^3- Hippuryl- Glycyl- Glycin aus Hippuryl- Glycyl- Glycin der Firma Sigma und radioaktiv markiertem Tritium (H^3) der Firma Amersham verwand. ACE spaltet das oben benannte Tripeptid und die Umsatzrate kann mit Hilfe einer Endpunktkinetik bestimmt werden. Die Grenzwerte des ACE Serumspiegels lagen bei 50 und 120 U/ l.

2.2.3 BESTIMMUNG DES ANGIOTENSIN I CONVERTING ENZYM GEN POLYMORPHISMUS

2.2.3.1 BLUTABNAHME UND LAGERUNG

Mit dem sterilen Vacutainer ® System wurde Blut entnommen. Die Hemmung der Blutgerinnung erfolgte durch ACD - Zusatz (Acidum citricum purum 2,5 %, Dextrose 2,34 % und Natrium citricum 2,16 %). Aus dem Vollblut wurden unter sterilen Bedingungen sechs ca. 400 µl große Proben in Eppendorf Gefäßen aufgeteilt und bis zum Beginn der Untersuchung bei einer Temperatur von - 20 °C gelagert.

2.2.3.2 EXTRAKTION DER DNA AUS DEM VOLLBLUT

Extraktion ist die Gewinnung reiner DNA aus dem Vollblut. Diese kann in die drei Abschnitte Lyse, Bindung an eine Silikatmatrix und Elution unterteilt werden. Für die folgenden Arbeitsschritte wurde der QIAamp® Blood Kit der Firma Qiagen verwendet.

- Lyse: Zu 200 µl ACD - Blut wurden 25 µl Protease und 200 µl Puffer (AL) gegeben, um vorhandene Leukozyten zu lysieren und ihre DNA freizusetzen. Das Gemisch wurde sofort für 30 Sekunden gevortext, so daß eine homogene Flüssigkeit entstand. Es folgten eine 10 minütige Inkubation in einem Wasserbad bei 70 °C. Um den Ertrag isolierter DNA zu erhöhen, wurde 210 µl Isopropanol hinzugegeben und das Gemisch erneut homogenisiert.

- Waschung: Das Gemisch wurde auf eine spezielle Säule pipettiert und eine Minute bei 8000 rpm zentrifugiert. Nach der Zentrifugation wurde die Säule in einen neuen Einsatz gegeben und das Filtrat verworfen. Die vorhandene DNA hatte sich zu diesem Zeitpunkt an eine Silikatmembran der Säule angelagert, während ein spezielles Salz- und pH- Verhältnis die Anlagerung von Proteinen oder anderen Kontaminationen erschwerte. Zur sicheren und vollständigen Entfernung von Kontaminationen der DNA- bindenen Membran folgten

sorgfältige Waschwiederholungen. 500 µl AW- Puffer wurden auf die Säule gegeben und eine einminütige Zentrifugation bei 8000 rpm durchgeführt. Die Säule wurde hiernach wieder in einen neuen Einsatz gegeben und das entstandene Filtrat wiederum verworfen. Daraufhin wurde zum zweiten Mal 500µl AW- Puffer auf die Säule pipettiert, für eine Minute bei 8000 rpm und für weitere zwei Minuten bei 15000 rpm zentrifugiert.

- Elution: Die Säule wurde in ein steriles Eppendorf - Gefäß gestellt und mit 50 µl 70 °C heißem Tris- Puffer fünf Minuten bei 70 °C inkubiert. Dadurch wurde die gebundene DNA aus der Membran gelöst. Zum Schluß wurde eine letzte Zentrifugation von einer Minute bei 8000 rpm durchgeführt. Im Eluat befand sich reine, in Tris -Puffer gelöste DNA.

2.2.3.3 BESTIMMUNG DER GEWONNENEN DNA KONZENTRATION

Ob eine Kontamination mit Proteinen vorliegt, läßt sich photometrisch messen, da Proteine und DNA bei unterschiedlichen Wellenlängen maximal absorbieren. DNA zeigt ihr Absorptionsmaximum bei 260 nm und Proteine bei 280 nm. Der Quotient der Extinktion von 260 nm (DNA) und 280 nm (Proteine) liegt bei gut gereinigten Proben zwischen 1,7 und 1,9. Eine Extinktion von 1 bei 260 nm entspricht ca. 50 µg/ ml doppelsträngiger DNA. Von der optischen Dichte läßt sich also auf die vorliegende DNA- Konzentration schließen. Aus einem Testansatz von 200 µl ACD-Vollblut können 4 - 12 µg reine DNA isoliert werden. Durch Verdünnung wurde die DNA-Konzentration des PCR- Ansatz von 0,015 µg/ µl hergestellt.

2.2.3.4 POLYMERASE KETTENREAKTION

Die Grundlagen der Polymerase Kettenreaktion zur Bestimmung des Angiotensin I Converting Enzym Gens wurden der Beschreibung von Rigat et al. [67] entnommen und an hiesige Laborverhältnisse angepaßt.

2.2.3.4.1 VERSUCHSANSATZ

Die Versuchansätze wurden auf Eis angefertigt. Mit sterilen Pipettenspitzen wurden für jeden Ansatz je 5 µl einer 0,015µg/ µl konzentrierten DNA- Probe in sterile Eppendorf- Gefäße pipettiert. Zu der jeweiligen DNA Probe wurde ein Gemisch gegeben, das sich aus den folgenden Bestandteilen zusammensetzte:

5 µl 10x Puffer (Endkonzentration: 1x),
2µl dNTP's (Desoxy-nukleotid-triphosphate)(Endkonzentration: 0,2 mM),
1,5 µl Magnesiumchlorid (Endkonzentration: 1,5 mM),
0,4 µl der zwei Primer (Endkonzentration: 20 pmol)
und 0,24 µl Taq- Polymerase (Endkonzentration: 0,6 U).

Um einen Ansatz von 50 µl zu erhalten, wurde mit Aqua dest. aufgefüllt. Auf jeden Ansatz wurden zwei Öltropfen gegeben, durch welche der Ansatz vor Verdunstung geschützt und die Wärmeleitung optimal gewährleistet wurde.
Die Taq DNA Polymerase, das Magnesiumchlorid (50mM) und 10- fach PCR- Puffer wurden dem GIBCOBRL® Taq- DNA Polymerase Set entnommen. Die hitzestabile Taq- Polymerase wurde dem Reaktionsansatz zuletzt beigemengt. Die Magnesiumionen wurden als Kofaktoren der DNA- Polymerase benötigt. Der 10- fach Puffer enthielt Tris- HCl (200mM) und Kaliumchlorid (500 mM). Er regulierte den pH- Wert des Reaktionsansatzes. Bei Raumtemperatur war er auf einen pH Wert von 8,4 eingestellt. Der Zusatz von einwertigen Kaliumionen stimulierte die Aktivität der DNA- Polymerase. Der Mix aus verschiedenen DNA Bausteinen bestand aus Desoxynukleotiden der unterschiedlichen Basen: Adenosin (dATP),

Guanin (dGTP), Thymin (dTTP) und Cytosin (dCTP). Die zwei Primer waren den Enden des einzugrenzenden DNA- Abschnitts komplementär angeordnet. Ihr Zusatz ermöglichte die Anlagerung der DNA- Polymerase. Die Basenfolge des Sense Primers lautete 5' - GCC CTG CAG GTG TCT GCA GCA TGT - 3' und die des Antisense Primers 5' - GGA TGG CTC TCC CCG CCT TGT CTC 3'. Basensequenzen mit beliebiger Anordnung können in einem Syntheselabor bestellt werden.

2.2.3.4.2 AMPLIFIKATION

In einem Biometra ® Personal- Cycler wurden schließlich bei unterschiedlichen Temperaturen die Vorgänge der Denaturierung, Hybridisierung und DNA-Synthese durchlaufen.

- Denaturierung: Die Trennung der doppelsträngigen DNA in Einzelstränge erfolgte durch Hitzebehandlung bei 94 °C. Im ersten Zyklus wurde das Gemisch 5 Minuten bei 94 °C inkubiert, damit alle Doppelstränge getrennt wurden. Bei den folgenden Zyklen hielt die Denaturierung jeweils 30 Sekunden an.

- Hybridisierung: Die Primer lagerten sich bei 64 °C innerhalb 25 Sekunden an den jeweils komplementären DNA- Abschnitt der Einzelstränge an.

- DNA- Synthese: Bei 70 °C wurde jeder Primer von der Taq- Polymerase verlängert und somit neue DNA synthetisiert. Die Temperatur wurde 2 Minuten konstant gehalten. Im letzten Zyklus dauerte diese Phase zusätzliche 7 Minuten an und die Temperatur wurde auf 72 °C erhöht, um die Transkription zu vervollständigen und mögliche Lücken zu schließen.

Die drei Schritte wurden in 31 Zyklen wiederholt. Das Ergebnis war die exponentielle Amplifikation, der in den Cycler gegebenen DNA. Diese lag zum Schluß millionenfach vervielfältigt vor.

2.2.3.5 GELELEKTROPHORESE

2.2.3.5.1 Gießen des Agarosegels

1,5 g Agarose wurden mit 100 ml einfach TAE Puffer (0,04 mM Tris- Azetat, 2 mM EDTA) erhitzt und nach Zugabe von 5 µl Ethidium- Bromid in das gewünschte Gelformat gegossen. Nachdem durch eingesetze Kämme, Taschen in dem abgekühlten Gel entstanden waren, wurden die Kämme entfernt und das Gel in einfach TAE- Puffer einer Elektrophorese- Kammer versenkt.

2.2.3.5.2 Elektrophorese- Kammer

10 µl der amplifizierten DNA wurden vorsichtig unter der Ölschicht abpipettiert und in einem Eppendorf- Gefäß mit 2 µl eines Blaumarkers (Bromphenolblau, Ficoll, Glycerin, TAE- Puffer) vermischt. Das Gemisch wurde dann langsam durch den einfach TAE- Puffer der Elektrophorese- Kammer in die Geltaschen pipettiert. Durch den Blaumarker wurde dieser Arbeitsschritt sichtbar und die Proben versanken mit Hilfe des schweren Ficolls zum Boden der Taschen. An das Agarosegel wurde eine elektrische Spannung von 110 - 120 Volt angelegt. Negativ geladenen Moleküle wandern in einem neutralen bis alkalischen Milieu zur Anode. Die PCR- Produkte der beiden ACE Allele unterscheiden sich in ihrer Länge im elektrischen Feld und haben somit unterschiedliche Laufgeschwindigkeiten. Das D- Allel bestand aus 319 Basenpaaren und lief im elektrischen Feld schneller als das 597 Basenpaar lange I-Allel. Lag eine heterozygote Probe vor, zeigte sich sowohl eine 319 als auch ein 597 Basenpaar lange Bande. Nach ca. 20 Minuten konnte das Gel aus der Elektrophorese- Kammer entnommen werden. Durch die Beimischung von Ethidiumbromid konnten die Banden unter UV- Anregung sichtbar gemacht werden (Abbildung 3). Zur Identifizierung der entstandenen Banden lief ein Marker mit. Dieser Längenmarker IX von Boehringer Mannheim enthielt unter anderem Banden von 310 und 603 Basenpaaren, welche in der unmittelbaren Nähe, der erwarteten Deletions- bzw. Insertions- Banden lagen.

Um sicher zu gehen, daß die Amplifizierung korrekt stattfand, wurden in jedem Versuchsansatz bekannte Kontrollgruppen der drei Genotypkonstellationen mitgeführt. Zum Ausschluß von Kontaminationen wurde eine Negativkontrolle angesetzt, die nur Reaktionskomponenten enthielt.

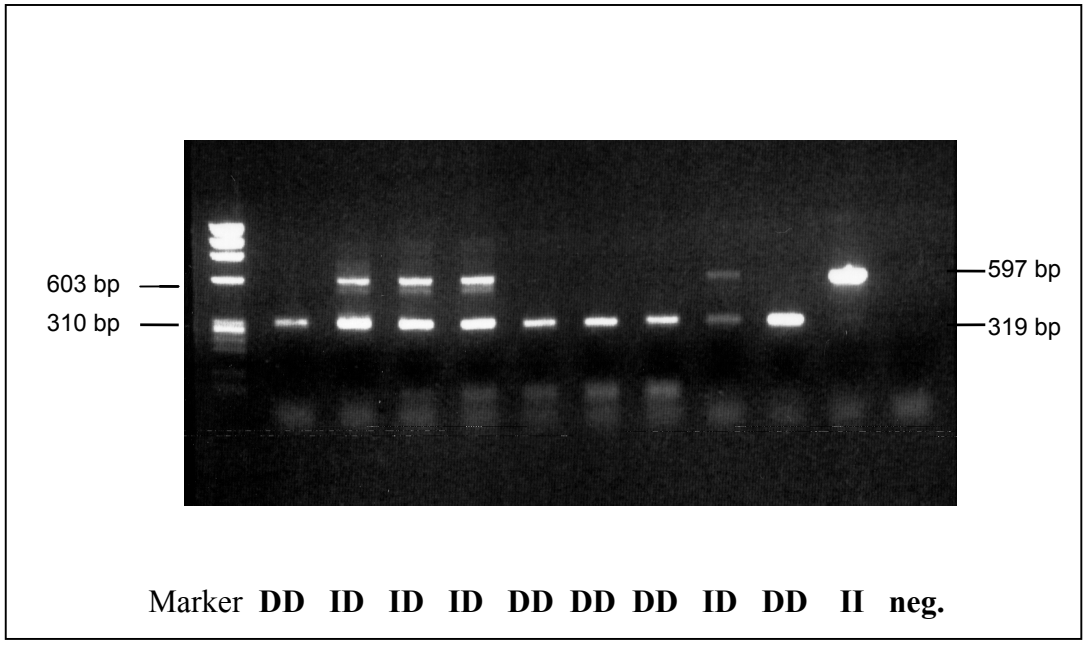

Abbildung 3: Darstellung der Allele des ACE Gen Polymorphismus mittels Gelelektrophorese. Der Marker zeigt u.a. Banden von 603 und 310 Basenpaaren (bp). Mit Hilfe des Markers kann das Insertions- Allel mit 597 bp und das Deletions-Allel mit 319 bp identifiziert werden. Zusätzlich ist eine Negativkontrolle (neg.) mitgeführt worden.

2.2.3.6 INSERTIONS- SPEZIFISCHER PRIMER

Es wurde beschrieben, daß bei heterozygoten Trägern des ACE Gens (ID) teilweise nur das D- Allel amplifiziert worden war [20, 80]. Dies führte zu einem vermehrten Anteil an DD- Genotypen. Damit in dieser Studie bei homozygoten Deletions-Genotypkonstellationen keine Insertions- Allele übersehen wurden, folgte in diesen Fällen eine zweite PCR mit einem Insertions- spezifischen Primerpaar. In der Literatur wurde dieses Vorgehen als das Verfahren der Wahl beschrieben, um eine korrekte ACE Genotypbestimmung durchzuführen [86].

Der Sense Primer bestand aus der Basenabfolge 5' - TGG GAC CAC AGC GCC CGC CAC TAC - 3' und der Antisense Primer aus 5' - TCG CCA GCC CTC CCA TGC CCA TAA - 3'. Der PCR- Versuchsansatz glich dem oben beschriebenen Ansatz. Die Primerkonzentrationen wurden auf 7 pmol reduziert und die Zykluszeiten geändert. 30 Sekunden hielt die Denaturierung bei 94 °C an und wurde im ersten Zyklus um fünf Minuten verlängert. Bei der Hybridisierung wurden 67 °C für 25 Sekunden eingestellt. Für die DNA- Synthese wurde zwei Minuten eine Temperatur von 70°C konstant gehalten, im letzten Zyklus sieben Minuten addiert und die Temperatur auf 72 °C erhöht. Die einzelnen Zyklen wurden 33 mal durchlaufen.

Durch diese PCR wurde eine DNA- Sequenz vervielfacht, die nur bei Anwesenheit eines Insertions- Allels in Erscheinung trat. Diese Sequenz bestand aus 335 Basenpaaren. Wurde in der anschließenden Gelelektrophorese keine Bande mit dieser Basenpaarlänge sichtbar, handelte es sich bei der untersuchten Probe mit Sicherheit um einen homozygoten Deletions- (DD) Genotyp. Die Gelelektrophorese wurde wie bereits oben beschrieben durchgeführt. Um Fehlerquellen auszuschließen, wurden in der PCR jedes Mal drei bekannte DNA Proben der verschiedenen Genotypkonstellationen, sowie eine Negativkontrolle mitgeführt.

2.3 STATISTIK

2.3.1 FALLZAHLABSCHÄTZUNG

Unterstützt durch die biomathematische Ambulanz des Instituts für Statistik unter der Leitung von Prof. Dr. J. Mau wurde vor Beginn der Studie eine Fallzahlabschätzung durchgeführt. Diese erfolgte durch die Berechnung des Chancenverhältnis (Odds ratio). Das Odds ratio ist die Chance bei einem DD-Genotyp, im Verhältnis zu einem ID- oder II- Genotyp eine linksventrikuläre Hypertrophie zu entwickeln. Als Grundlage der Berechnung diente die ACE Genotypverteilung der gesunden, deutschen Bevölkerung aus dem Augsburger Raum: DD = 24,8 %; ID = 58,6 %; II =16,6 %. Es wurde vorrausgesetzt, daß der Genotyp DD- unter den Gesunden mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,25 auftritt. Um mit einer Wahrscheinlichkeit von $1 - ß = 0,9$ ein Chancenverhältnis von mindestens 1,2 zu erhalten, benötigten wir mindestens 41 Patienten mit bzw. ohne linksventrikuläre Hypertrophie.

2.3.2 AUSWERTUNG

Die Daten wurden mittels SPSS für Windows in der Version 6.0.1. erfaßt. Es wurden Mittelwerte und deren Standardabweichungen errechnet. Für die Auswertung der folgenden Tests wurden Wahrscheinlichkeitswerte $(p) < 0,05$ als signifikant erachtet. Mit dem W- Test von Shapiro und Wilk [91] wurde überprüft, welche quantitativen Parameter normalverteilt vorlagen. Normalverteilte Daten (Fibrinogen, Hämatokrit, LDL, HDL, Cholesterin, Body mass index) zweier Gruppen wurden mittels T- Test verglichen. Für nicht normalverteilte Daten (HbA 1c, Parathormon, Triglyceride, Antihypertonika, Dialysedauer) wurde zum nachfolgenden Gruppenvergleich der Mann- Withney- U Test angewand. Der Vergleich von Parametern aus drei verschiedenen Gruppen (Geschlecht, Alter, ACE Serumspiegel) erfolgte unabhängig vom W- Testergebnis mit dem Kruskall Wallis Test. Kategorielle Parameter

(Hypertonieinzidenz, Restdiurese, Dialyseform, Nikontinkonsum, Diabetes mellitus) wurden mit dem Chi- Quadrat- Test verglichen.

Die Allelverteilungen des ACE Gen Polymorphismus der einzelnen Gruppen wurden mit dem exakten Fisher Test verglichen (Prüfung der Hypothesen I und II). Die Genotypverteilungen in den Gruppen wurden sowohl aggregiert, als auch einzeln mit dem Hardy- Weinberg Gesetz [28, 90] überprüft. Dieses besagt, daß die Genhäufigkeiten und damit die Häufigkeiten der beiden homozygoten Genotypen und des heterozygoten Genotyps von Generation zu Generation konstant bleiben und somit stabil sind. Der Einfluß des DD- Genotyps auf die Höhe des ACE Serumspiegels (Prüfung der Hypothese III) und auf die Ausprägung des interventrikulären Myokardseptums wurde mit dem Kruskall Wallis Test überprüft.

Die logistische Regression des SPSS Programms wurde verwendet, um mögliche Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Parametern und der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie zu erfassen.

Sowohl die Berechnungen der ersten zwei Hypothesen, des Hardy- Weinberg Gesetzes als auch der logistischen Regression wurde mit Hilfe der statistischen Ambulanz durchgeführt.

3 ERGEBNISSE

3.1 PATIENTENDATEN

3.1.1 ALTER, GESCHLECHT, BODY MASS INDEX

	Gr. 3: LVH + (n= 48)	Gr.4: LVH - (n = 42)	Gr.2: Kontrolle (n = 60)	p
Frauen (n)	22	23	30	n.s.
Männer (n)	26	19	30	n.s.
Alter in Jahren (x ± sd)	43 ± 11	40 ± 13	44 ± 20	n.s.
Body mass index (x ± sd)	23 ± 3	24 ± 5	-	n.s.

Tabelle 1: Darstellung der Geschlechtsverteilung, sowie Beschreibung von Mittelwerten und Standardabweichungen der Altersverteilungen, des Body mass index und Vergleich der Ergebnisse zwischen terminal niereninsuffizienten Patienten mit (Gr.3) bzw. ohne LVH (Gr.4) und der gesunden Kontrollgruppe (Gr.2). Der Vergleich von Parametern aus drei Gruppen erfolgte mit dem Kruskall Wallis Test, während die Werte des Body mass index mit dem T- Test verglichen wurden.

ALTERSVERTEILUNG:

Die Spannbreite der Altersangaben aller Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und linksventrikulärer Hypertrophie (Gr.3) reichte von 24 bis 66 Jahren, der Mittelwert lag bei 43 Jahren. Die Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ohne LVH (Gr.4) waren 20 bis 68 Jahren alt und zeigten einen Mittelwert von 40 Jahren. In der gesunden Kontrollgruppe (Gr.2) betrugen die Altersgrenzen 21 bzw. 82 Jahre, es ließ sich ein Mittelwert von 44 Jahren errechnen. Die drei beschriebenen Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Altersverteilung nicht signifikant voneinander (Tabelle 1).

GESCHLECHTSVERTEILUNG:

In der gesunden Kontrollgruppe (Gr.2) befanden sich 30 Frauen und 30 Männer. Die terminal niereninsuffizienten Patienten mit LVH (Gr.3) ließen sich in 22 Frauen und 26 Männer aufteilen. In der Patientengruppe ohne LVH (Gr.4) befanden sich 23 Frauen und 19 Männer. Die Geschlechtsverteilung unterschied sich nicht signifikant zwischen den terminal niereninsuffizienten Patienten mit (Gr.3) bzw. ohne LVH (Gr.4) und der gesunden Kontrollgruppe (Gr.2) (Tabelle 1, Abbildung 4).

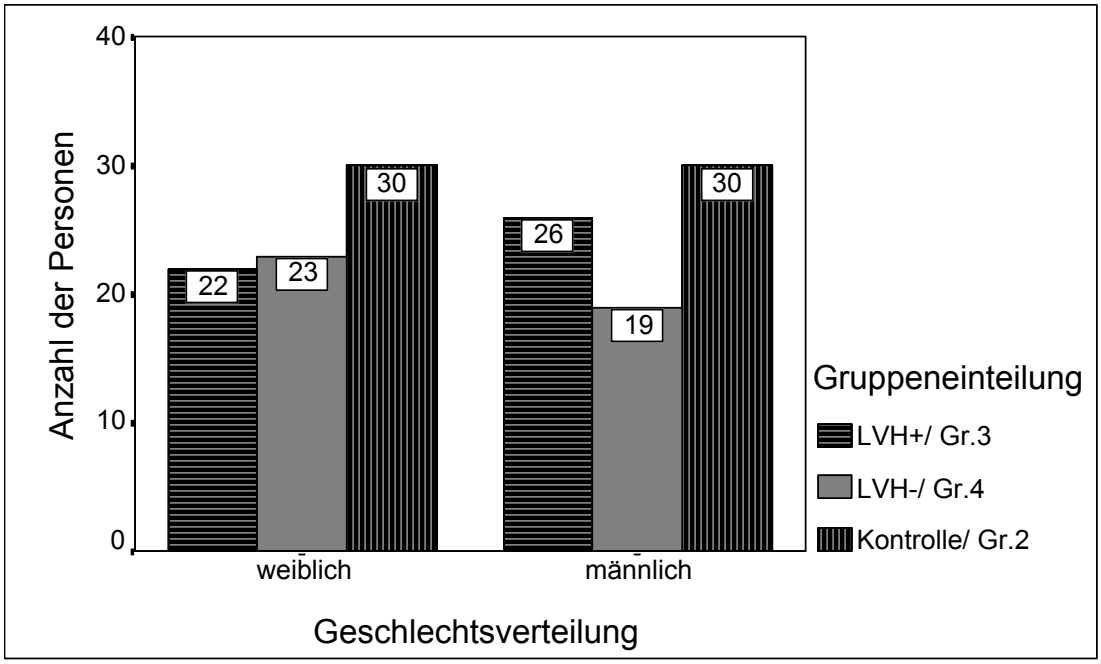

Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung von Frauen und Männern der terminal niereninsuffizienten Patienten mit (Gr.3) bzw. ohne LVH (Gr.4) und der gesunden Kontrollgruppe (Gr.2).

BODY MASS INDEX:

Die Mittelwerte des Body mass index zwischen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und LVH (Gr.3) bzw. ohne LVH (Gr.4) lagen mit 23 ± 3 und 24 ± 5 nah aneinander (Tabelle 1). Erhöhte Werte zeigten 15 % der LVH positiven (Gr.3) und 17 % der LVH negativen Patienten (Gr.4). Die Verteilung des Body mass index unterschied sich nicht signifikant in den beiden Gruppen (Tabelle 1).

3.1.2 NIERENGRUNDERKRANKUNG, DIALYSEVERFAHREN, DIALYSEDAUER UND RESTDIURESE

NIERENGRUNDKRANKHEITEN:

Die Nierenerkrankungen aller Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ließen sich in 31 % mit Glomerulonephritis, 14 % mit diabetischer Nephropathie, 13 % mit unklarer Genese, 12 % mit interstitieller Nephritis, 9 % mit polycystischer Nierendegeneration, 8 % mit renovaskulärer Ursache und 12 % mit sonstigen Erkrankungen, unter denen Lupus erythematodes Nephritis, Zustand nach Chemotherapie, Markschwammniere, Nierenrindennekrose, Alport- und Fabry-Syndrom zusammenfassen (Abbildung 5). Die dargestellte Verteilung stellt ein typisches Muster der primären Nierengrunderkrankungen dar [87].

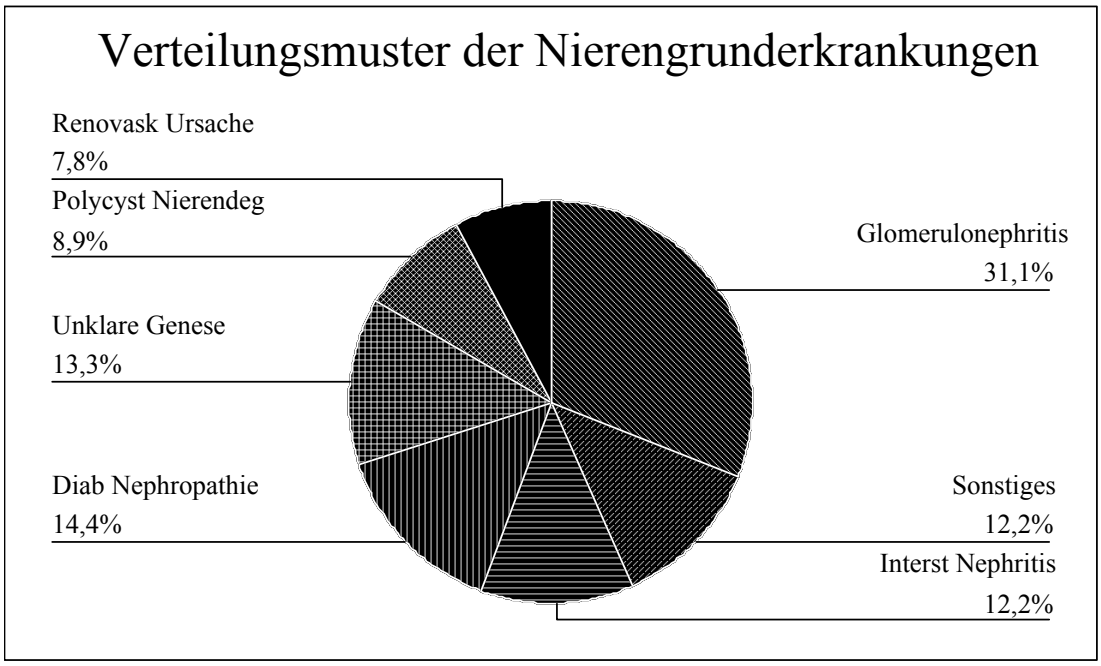

Abbildung 5: Prozentuale Aufteilung der Nierengrunderkrankungen aller terminal niereninsuffizienten Patienten (Gr.1).

Dialysepflichtige Patienten mit (Gr.3) bzw. ohne linksventrikuläre Hypertrophie (Gr.4) wurden hinsichtlich Dialyseverfahren, Dialysedauer und Restdiurese verglichen.

	Gr.3: LVH + (n = 48)	**Gr.4: LVH -** (n = 42)	**p**
Hämodialyse n (%)	25 (52 %)	23 (55 %)	n.s.
Peritonealdialyse n (%)	23 (48 %)	19 (45 %)	n.s.
Dialysedauer in Monaten (x ± sd)	65 ± 37	45 ± 51	< 0,05
Patientenanteil mit Restdiurese (> 500 ml/ d) in %	42	62	n.s.

Tabelle 2: Verteilungen und Vergleich der Dialyseverfahren, Dialysedauer und Restdiurese von terminal niereninsuffizienten Patienten mit (Gr.3) bzw. ohne linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) (Gr.4).

DIALYSEVERFAHREN: In der 48 Personen großen Patientengruppe mit linksventrikulärer Hypertrophie (Gr.3) wurden beide Verfahren vergleichbar häufig durchgeführt. 25 Patienten (52 %) führten Hämodialyse und 23 (48 %) Peritonealdialyse durch (Tabelle 2). Von den 42 Patienten ohne linksventrikuläre Hypertrophie (Gr.4) führten 23 Patienten (55 %) Hämo- und 19 Patienten (45 %) Peritonealdialyse durch (Tabelle 2). Die Aufteilung der durchgeführten Dialyseverfahren unterschied sich nicht signifikant in den beiden Gruppen.

DIALYSEDAUER: Die mittlere Dialysedauer der Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie (Gr.3) lag mit 65 ± 37 Monaten (Grenzwerte: 9 - 169 Monate) signifikant höher ($p<0,05$) als in der Vergleichsgruppe ohne linksventrikuläre Hypertrophie (Gr.4), in der im Durchschnitt nur 45 ± 51 Monate (Grenzwerte: 2 - 276 Monate) dialysiert worden war (Tabelle 2).

RESTDIURESE: 42% der Patienten mit LVH (Gr.3) und 62% der Patienten ohne LVH (Gr.4) zeigten eine Restdiurese von 500 ml/ d. Der Patientenanteil mit Restdiurese unterschied sich nicht signifikant in den beiden Gruppen (Tabelle 2, Abbildung 6).

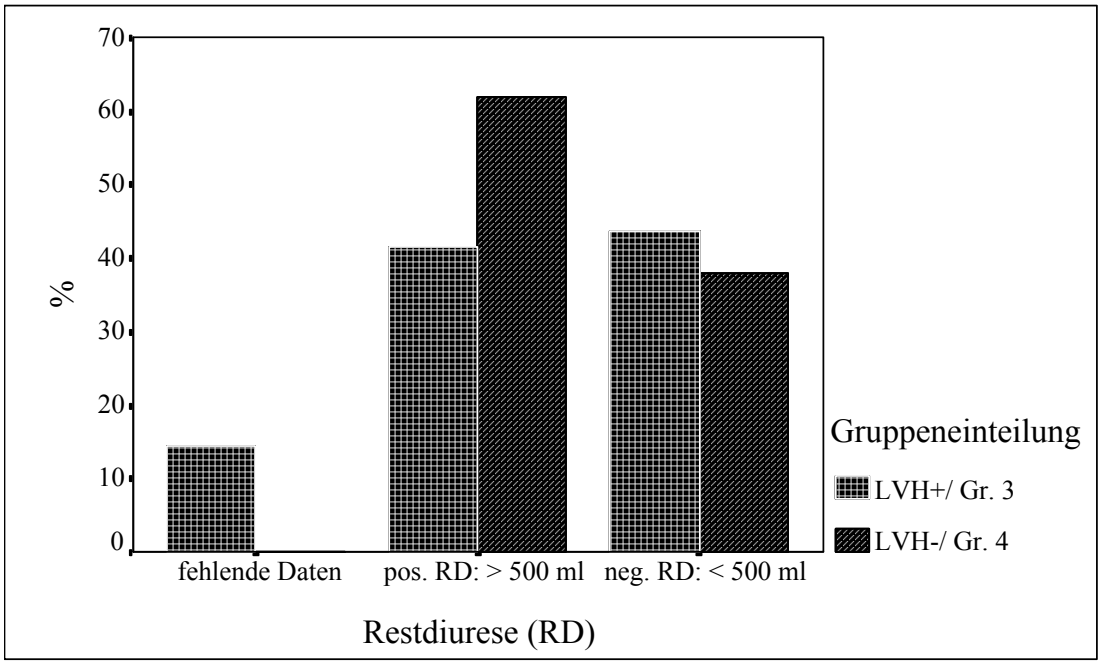

Abbildung 6: Prozentuale Einteilung der terminal niereninsuffizienten Patienten mit (Gr.3) bzw. ohne linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) (Gr.4) hinsichtlich einer vorhandenen bzw. nicht mehr vorhandenen Restdiurese (500 ml/ d).

3.1.3 INTERVENTRIKULÄRES MYOKARDSEPTUM

Die Einteilung der terminal niereninsuffizienten Patienten (Gruppe 1) in die Untergruppen 3 und 4 erfolgte auf Grund der Dicke ihres echokardiographisch dargestellten, interventrikulären Myokardseptums. Gruppe 3 wurden auch Patienten mit einer konzentrischen Linksherzhypertrophie zugeteilt, die koronarangiographisch mittels Lävokardiogramm nachgewiesen wurde.

	Gr.3: LVH+	Gr.4: LVH-
IVS in mm: x ± sd	15 ± 2	11 ± 1

Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichungen des interventrikulären Myokardseptums von terminal niereninsuffizienten Patienten mit (Gr.3) bzw. ohne LVH (Gr.4).

In der 42 Personen großen Gruppe ohne linksventrikuläre Hypertrophie (Gr.4) lagen von 26 Patienten echokardiographische Werte der interventrikulären Septumdicke vor. Die Streubreite des interventrikulären Septums reichte von 8 bis 12 Millimetern. Die Mittelwertberechnung ergab 11 ± 1 mm (Tabelle 3). In der 48 Personen großen Patientengruppe mit linksventrikulärer Hypertrophie (Gr.3) konnte ein Mittelwert von 15 ± 2 mm aus 34 vorhandenen Befunden errechnet werden. Die Streubreite reichte hier von 12,5 bis 21 Millimetern (Tabelle 3).

3.1.4 KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN

Diabetes mellitus, Nikotinkonsum und arterielle Hypertonie wurden als kardiovaskuläre Risikofaktoren definiert.

	Gr.3: LVH + (n = 48)	Gr.4: LVH - (n = 42)	p
Diabetiker (n)	13	2	< 0,01
HbA 1c in % (x ± sd)	6 ± 1,5	5,7 ± 0,9	n.s.
Nikotinabusus in %	39	41	n.s.
Hypertonie in %	92	83	n.s.
Antihypertonika (x ± sd)	2,3 ± 1,2	1,4 ± 0,9	< 0,01

Tabelle 4: Anzahl der Diabetiker, Verteilung des HbA 1c, prozentualer Anteil der Raucher, Hypertonieinzidenz und Anzahl der verordneten Antihypertonika von terminal niereninsuffizienten Patienten mit (Gr.3) bzw. ohne LVH (Gr.4) im Vergleich.

DIABETES MELLITUS:

Von den 48 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und LVH (Gr.3) wiesen 13 Personen eine Diabetes mellitus Erkrankung auf. Der Mittelwerte des HbA 1c lag in Gruppe 3 bei 6 % ± 1,5 %. In der Patientengruppe mit terminaler Niereninsuffizienz ohne LVH (n=42; Gr.4) befanden sich nur 2 Diabetiker. In dieser Gruppe wurde ein HbA 1c Mittelwert von 5,7 % ± 0,9 % errechnet.

Die Anzahl der Diabetiker war in Gruppe 3 gegenüber Gruppe 4 signifikant erhöht ($p < 0,01$). Als Ausdruck der Diabetes mellitus Einstellung wurden die Mittelwerte des HbA 1c in den beiden Gruppen bestimmt, welche sich nicht signifikant voneinander unterschieden (Tabelle 4).

NIKOTINKONSUM:

19 (39 %) Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und linksventrikulärer Hypertrophie (Gr.3), sowie 17 (41 %) Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ohne linksventrikuläre Hypertrophie(Gr.4) rauchten oder hatten geraucht. Der Nikotinabusus der beiden Gruppen war vergleichbar hoch (Tabelle 4).

ARTERIELLE HYPERTONIE:

Mit Hypertonieinzidenzen von 92 % und 83 % unterschieden sich die terminal niereninsuffizienten Patienten mit (Gr.3) bzw. ohne LVH (Gr.4) nicht signifikant voneinander (Tabelle 4). Die Anzahl der verordneten Antihypertonika zeigte in den beiden Gruppen jedoch signifikante Verteilungsunterschiede ($p < 0,01$) (Tabelle 4, Abbildungen 7 und 8).

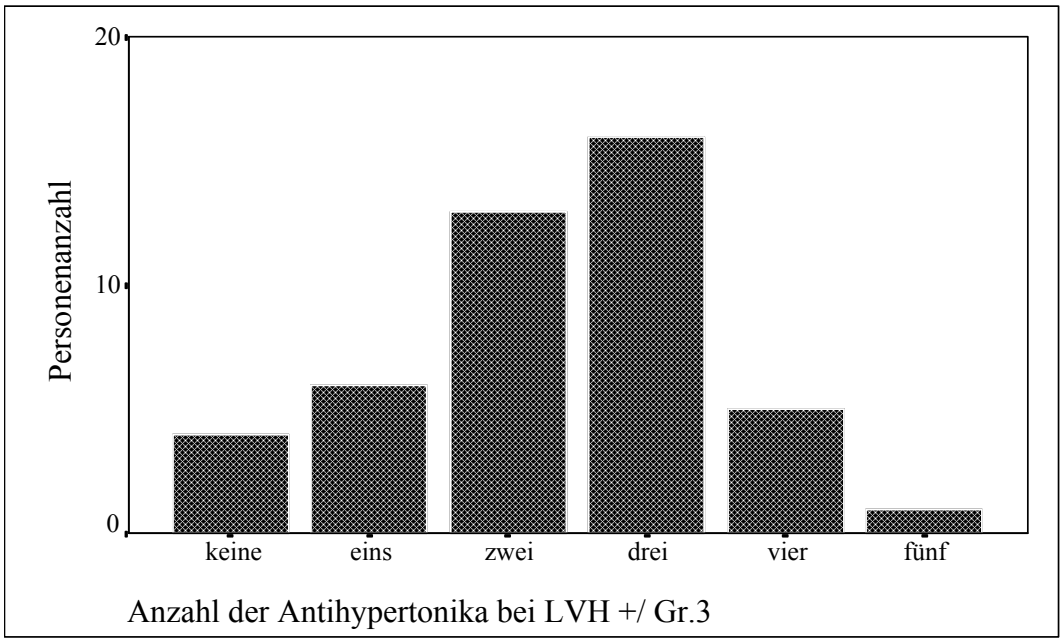

Abbildung 7: Anzahl der Antihypertonika aller terminal niereninsuffizienten Patienten mit LVH (Gr.3). Der Verteilungsgipfel lag bei drei Medikamenten.

Patienten mit LVH (Gr.3) nahmen im Durchschnitt $2,3 \pm 1,2$ Antihypertonika ein (Tabelle 4, Abbildung 7). Die Anzahl der Antihypertensiva reichte von keinem bis zu fünf verschiedenen Antihypertonika. Der Verteilungsgipfel lag bei drei Medikamenten. Insgesamt benötigten mehr als die Hälfte (54,5 %) zwei oder drei Medikamente zur Einstellung ihres Hypertonus.

Der mittlere Antihypertonikabedarf terminal niereninsuffizienter Patienten ohne LVH (Gr.4) lag bei 1,4 ± 0,9 Medikamenten (Tabelle 4, Abbildung 8). Diese Patienten nahmen höchstens drei verschiedene Medikamente ein und der Verteilungsgipfel (40,5 %) befand sich bei einem Medikament.

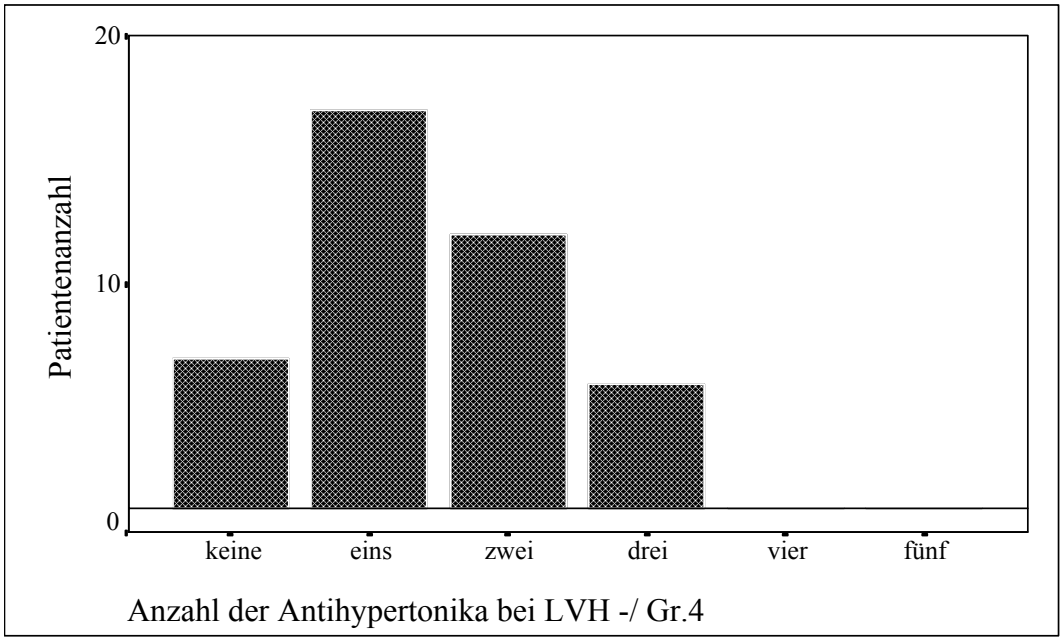

Abbildung 8: Anzahl der Antihypertonika aller terminal niereninsuffizienten Patienten ohne LVH (Gr.4). Der Verteilungsgipfel lag bei einem Medikament.

Die Anzahl der verordneten Antihypertonika lag bei terminal niereninsuffizienten Patienten mit LVH (Gr.3) signifikant über der verordneten Medikation von dialysepflichtigen Patienten ohne linksventrikuläre Hypertrohie (Gr.4)($p<0,01$). Während der Verteilungsgipfel in Gruppe 3 bei drei verschiedenen Medikamenten lag, erreichte dieser in Gruppe 4 nur ein Antihypertonikum.

3.1.5 LABORPARAMETER

FETTSTOFFWECHSEL, PARATHORMON, HÄMATOKRIT, FIBRINOGEN UND ANGIOTENSIN I CONVERTING ENZYM IM SERUM

FETTSTOFFWECHSEL:

Es wurden Gesamtcholesterin, High Density Lipoprotein (HDL) Cholesterin, Low Density Lipoprotein (LDL) Cholesterin und Triglyceride betrachtet (Tabelle 5).

	Gr.3: LVH + (n = 48)	Gr.4: LVH - (n = 42)	p
	x ± sd		
Cholesterin in mg/ dl	232 ± 74	225 ± 61	n.s.
HDL in mg/ dl	44 ± 21	46 ± 13	n.s.
LDL in mg/ dl	154 ± 66	161 ± 57	n.s.
Triglglyceride in mg/ dl	224 ± 128	185 ± 103	n.s

Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Laborparameter Cholesterin, HDL, LDL und Trigylceride von terminal niereninsuffizienten Patienten mit (Gr.3) bzw. ohne LVH (Gr.4) im Vergleich.

Der Mittelwert des **GESAMTCHOLESTERINS** von Patienten mit LVH (Gr.3) erreichte 232 mg/dl, 64 % der Patienten wiesen erhöhte Serumspiegel auf. Bei Patienten ohne LVH (Gr.4) lag der Mittelwert bei 225 mg/dl, erhöhte Serumspiegel wurden bei 62 % dieser Patienten ermittelt (Tabelle 5). Patienten mit (Gr.3) bzw. ohne LVH (Gr.4) zeigten **HDL** Mittelwerte von 44 mg/dl bzw. 46 mg/dl (Tabelle 5). 82 % der Patienten aus Gr.3 und 77 % der Patienten aus Gr.4 wiesen HDL Werte im Normbereich auf. Die **LDL** Mittelwerte lagen mit 154 mg/dl in Gr.3 bzw.161 mg/dl in Gr.4 nah aneinander (Tabelle 5). Im Normbereich lagen 44 % der LDL Werte von Patienten der Gr.3 und 53 % von Patienten der Gr.4. Die Mittelwerte der **TRIGLYCERIDE** erreichten 224 mg/dl in Gruppe 3 und 185 mg/dl in Gruppe 4 (Tabelle 5). Die Trigylceride waren bei 57 % der Patienten mit (Gr.3) und 64 % der Patienten ohne LVH (Gr.4) erhöht.

Zusammenfassend zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Gesamtcholesterins, HDL, LDL und der Triglyceride der urämischen Patienten mit bzw. ohne LVH.

PARATHORMON, HÄMATOKRIT UND FIBRINOGEN

	Gr.3: LVH + (n = 48)	Gr.4: LVH - (n = 42)	p
	x ± sd		
Parathormon in pmol/ l	20 ± 15	22 ± 21	n.s.
Hämatokrit in %	31 ± 6	30 ± 6	n.s.
Fibrinogen in mg/ dl	423 ± 157	461 ± 160	n.s.

Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Laborparameter Parathormon, Hämatokrit und Fibrinogen der terminal niereninsuffizienten Patienten mit (Gr.3) bzw. ohne LVH (Gr.4) im Vergleich.

PARATHORMON: In der Patientengruppe mit LVH (Gr.3) wurde ein Mittelwert von 20 pmol/l erreicht. 57 % der erhobenen Werte des Parathormons befanden sich im erhöhten Bereich, 28 % waren entgleist. Vergleichbar wiesen 53 % der Patienten ohne LVH (Gr.4) erhöhte und 34 % entgleiste Parathormonspiegel auf. Der Mittelwert stellte sich in Gruppe 4 bei 22 pmol/l ein. Es konnte kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen festgestellt werden (Tabelle 6).

HÄMATOKRIT: Die Hämatokritwerte von 92 % der Patienten mit LVH (Gr.3) und von 93 % der Patienten ohne LVH (Gr.4) waren erniedrigt. Der Mittelwert des Hämatokrits von Patienten mit LVH (Gr.3) lag bei 31 %, Patienten ohne LVH (Gr.4) erreichten 30 %, wobei die Gabe von Erythropoetin nicht erfaßt wurde (Tabelle 6). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

FIBRINOGEN: 67 % der Patienten mit (Gr.3) und 75 % ohne LVH (Gr.4) wiesen erhöhte Fibrinogenwerte auf. Die Mittelwerte des Fibrinogen in Gr.3 und 4 lagen bei 423 mg/dl bzw. 461 mg/dl und wiesen keinen signifikanten Unterschied auf (Tabelle 6).

Zusammenfassend unterschieden sich terminal niereninsuffiziente Patienten mit (Gr.3) bzw. ohne LVH (Gr.4) nicht signifikant in der Verteilung der Laborparameter Parathormon, Hämatokrit und Fibrinogen.

ANGIOTENSIN I CONVERTING ENZYM IM SERUM:

	Gr.3: LVH + (n = 48)	Gr.4: LVH - (n = 42)	Gr.2: Kontrolle (n = 60)	p
ACE im Serum in U/ l ± sd	75 ± 33	68 ± 20	85 ± 30	< 0,05

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen des Angiotensin I Converting Enzyms im Serum von terminal niereninsuffizienten Patienten mit (Gr.3) bzw. ohne LVH (Gr.4) und der gesunden Kontrollgruppe (Gr.2) wurden mittels Kruskall Wallis Test verglichen.

Es wurden ausschließlich ACE Serumspiegel von Personen, die keine ACE Hemmer bzw. AT 1- Rezeptor Antagonisten einnahmen verglichen. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und LVH (aus Gr.3; n=25) wiesen einen Mittelwert des ACE Serumspiegels von 75 U/l auf (Tabelle 7). Die Spannbreite aus der die Werte zusammengefaßt wurden, reichte von 1 - 144 U/ l. Im Vergleich dazu ergab sich in der Gruppe terminal Nierenerkrankten ohne LVH (aus Gr.4; n=21) mit 68 U/ l ein nicht signifikant niedrigerer Mittelwert, die Grenzwerte reichten von 8 - 105 U/ l.
Für die Kontrollgruppe (aus Gr.2; n=50) wurde ein Mittelwert des ACE Serumspiegels von 85 U/ l errechnet. Beim Vergleich von terminal nieren-insuffizienten Patienten mit bzw. ohne LVH und der gesunden Kontrolle unterschieden sich die Mittelwerte des ACE im Serum signifikant voneinander (Tabelle 7).

3.2 ANGIOTENSIN I CONVERTING ENZYM GENOTYPVERTEILUNG

3.2.1 VERTEILUNGSMUSTER DER ALLELKOMBINATIONEN UND - FREQUENZEN DER GESAMTEN POPULATION

Von insgesamt 150 untersuchten Personen zeigten 30 Personen die II-, 80 die ID- und 40 die DD- Genotypkonstellation. Dies entspricht der prozentualen Einteilung in 20 % für die II-, 53 % für die ID- und 27 % für die DD- Genotypkombination des ACE Gen Polymorphismus (Tabelle 13) Die Aufteilung der Allelfrequenzen in der gesamten Population betrug 47 % für das Insertions- und 53 % für das Deletions-Allel des ACE Gen Polymorphismus (Tabelle 14, Abbildung 11).

3.2.2 HYPOTHESE I :

ZWISCHEN DER GENOTYPVERTEILUNG VON TERMINAL NIERENINSUFFIZIENTEN PATIENTEN (GR. 1) UND NIERENGESUNDEN PROBANDEN (GR. 2) BESTEHT KEIN UNTERSCHIED.

Es sollte ausgeschlossen werden, daß in der Patientengruppe mit terminaler Niereninsuffizienz gehäuft DD- Genotypkonstellationen vorkamen. Hierzu wurden die Genotypverteilungen zwischen den Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und der gesunden Kontrollgruppe verglichen. Von den 90 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Gr.1) zeigten 20 Personen den II- (22 %), 48 den ID- (53 %) und 22 den DD- (24%) Genotyp des ACE Gen Polymorphismus (Tabelle 8, Abbildung 9). Die Allelfrequenzen spalteten sich in 49 % für das I- und 51 % für das D- Allel (Tabelle 8). In der nierengesunden Kontrollgruppe (Gr.2) lag die Genotypverteilung der insgesamt 60 Probanden bei 10 Personen mit der II- (17%), 32 mit der ID- (53%) und 18 mit der DD- Genotypkombination (30%)(Tabelle 8, Abbildung 9). Die Allelfrequenz des Insertions- Allels betrug 43 % und das Deletions- Allel nahm die restlichen 57 % ein (Tabelle 8, Abbildung 11).

Gen	ESRD		Kontrolle		Allel	ESRD		Kontrolle	
	n=90	%	n=60	%		n=180	%	n=120	%
II	20	22	10	17	I	88	49	52	43
ID	48	53	32	53	D	92	51	68	57
DD	22	24	18	30					

Tabelle 8: Gegenüberstellung der ACE Genotypverteilungen und Allelfrequenzen von allen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD)(Gr. 1) und der gesunden Kontrollgruppe (Gr.2).

Zur Überprüfung der Hypothese wurden die Häufigkeiten des DD- Genotyps in den beschriebenen Gruppen betrachtet. Prozentual betrugen die homozygoten Träger des D- Allels unter den Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Gr.1) 24 % und unter den Nierengesunden (Gr.2) 30 % (Tabelle 8). Die Frequenz des D- Allels erreichte bei den Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Gr.1) 51 % und 57 % in der gesunden Kontrollgruppe (Gr.2) (Tabelle 8).
Mit dem exakten Fisher Test wurde die Häufigkeitsverteilung der Genotyp-konstellationen beurteilt. Sowohl bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Gr.1), als auch in der gesunden Kontrollgruppe (Gr.2) wurden die Häufigkeit des DD- Genotyps mit der Anzahl von ID- bzw. II- Genotypkonstellationen verglichen. Im anschließenden Gruppenvergleich konnte keine Signifikanz für eine erhöhte DD-Häufigkeit bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz gefunden werden (p = n. s.).

Zusammenfassend konnte kein Einfluß der DD- Allelkonstellation des ACE Gen Polymorphismus auf die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz gefunden werden.

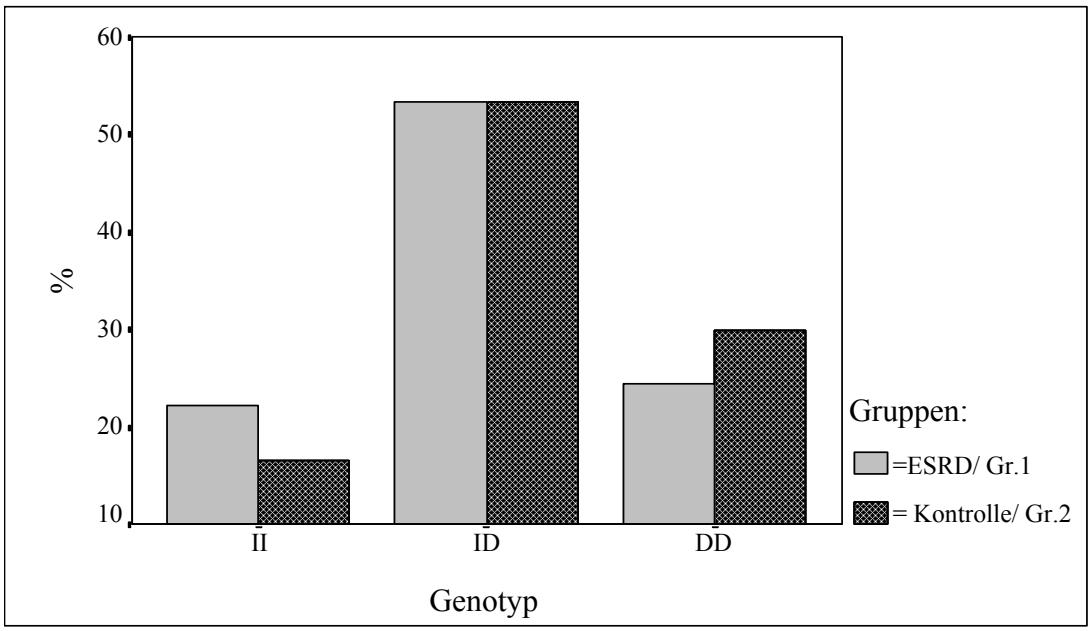

Abbildung 9: Gegenüberstellung der ACE Genotypverteilungen aller Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Gr.1) und der gesunden Kontrollgruppe (Gr.2).

3.2.3 HYPOTHESE II :

TERMINAL NIERENINSUFFIZIENTE PATIENTEN MIT EINEM DD- GENOTYP ENTWICKELN VERMEHRT EINE LVH.

Von den 48 Personen mit terminaler Niereninsuffizienz und linksventrikulärer Hypertrophie (Gr.3) wiesen 13 Patienten den II- (27 %), 23 den ID- (48 %) und 12 den DD- Genotyp (25 %) des ACE Gen Polymorphismus auf (Tabelle 9, Abbildung 10). Hieraus ergab sich in Gruppe 3 für das Insertions- Allel eine Frequenz von 51 % und eine Frequenz von 49 % für das Deletions- Allel (Tabelle 9, Abbildung 11).

Gen	Gr.3: LVH +			Allel	Gr.3: LVH +	
	n = 48	%			n = 96	%
II	13	27		I	49	51
ID	23	48		D	47	49
DD	12	25				

Tabelle 9: Die ACE Genotypverteilungen und Allelfrequenzen der terminal niereninsuffizienten Patienten mit LVH (Gr.3).

Die Genotypkonstellationen der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ohne linksventrikuläre Hypertrophie (Gr.4) zeigte 7 Personen mit dem II- (17%), 25 mit dem ID- (59%) und 10 mit dem DD- Genotyp (24%) (Tabelle10, Abbildung 10). Die Frequenz des Insertions- Allels betrug 46 % und die Frequenz des Deletions- Allels 54 % (Tabelle 10, Abbildung 11).

Gen	Gr.4: LVH -			Allel	Gr.4: LVH -	
	n = 42	%			n = 84	%
II	7	17		I	39	46
ID	25	59		D	45	54
DD	10	24				

Tabelle 10: Die ACE Genotypverteilungen und Allelfrequenzen der terminal niereninsuffizienten Patienten ohne LVH (Gr.4).

Die prozentualen Häufigkeiten des homozygoten Deletions- Allels der terminal niereninsuffizienten Patientengruppe mit LVH (Gr.3) betrug 25 %, in der Gruppe ohne LVH (Gr.4) zeigten 24 % der Patienten einen DD- Genotyp (Tabelle 11, Abbildung 10)). Die Deletions- Allelfrequenzen der Patienten mit bzw. ohne LVH lagen mit 49 % und 54 % nicht weit auseinander (Tabelle 11, Abbildung 11).

	Gr.3: LVH +	Gr.4: LVH -	p
DD Genotyp in %	25	24	n.s.
D - Allelfrequenz in %	49	54	n.s.

Tabelle 11: Vergleich der prozentualen DD- Genotyphäufigkeiten und D-Allelfrequenzen des ACE Gen Polymorphismus zwischen terminal niereninsuffizienten Patienten mit (Gr.3) bzw. ohne LVH (Gr.4).

Mit dem exakten Fisher Test wurde überprüft, ob sich die Verteilung des DD-Genotyps unter diesen Patienten mit (Gr.3) bzw. ohne linksventrikuläre Hypertrophie (Gr.4) unterschied. Der Test ergab, daß der DD- Genotyp im Vergleich zur ID- und II- Konstellation nicht signifikant erhöht war, wenn eine linksventrikuläre Hypertrophie vorlag.

Zusammenfassend konnte der genetische Einfluß der DD- Genotypkonstellation des ACE Gen Polymorphismus auf die Entwicklung einer LVH bei terminal niereninsuffizienten Patienten in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

3.2.4 DER DD- GENOTYP UND DIE AUSPRÄGUNG DES INTERVENTRIKULÄREN SEPTUMS

Es wurde überprüft, ob terminal niereninsuffiziente Patienten (Gr. 1) mit einem DD-Genotyp (n = 13) im Vergleich zu Patienten mit einem ID- bzw. II- Genotyp (n = 50) ein breiteres, interventrikuläres Septum aufwiesen (Tabelle 12).

Genotypen Patienten mit ESRD (Gr.1)	n	IVS in mm (x ± sd)	Minimum in mm	Maximum in mm
ID + II	50	12,8 ± 2,5	8	21
DD	13	13,3 ± 3,0	10	20
p	-	n.s.	-	-

Tabelle 12: Die Ausprägung des interventrikulären Septums bei terminal niereninsuffizienten Patienten (ESRD; Gr.1) mit dem DD- Genotyp des ACE Genpolymorphismus im Vergleich zu Patienten (Gr.1) mit den ID- bzw. II-Genotypkonstellationen.

Während urämische Patienten mit einem DD- Genotyp einen mittleren Wert des interventrikulären Septums von 13,3 ± 3,0 mm aufwiesen, zeigten terminal niereninsuffiziente Patienten mit einem ID- bzw. II- Genotyp einen Mittelwert von 12,8 ± 2,5 mm (Tabelle 12).

Die interventrikuläre Septumdicke war nicht signifikant bei terminal niereninsufffizienten Patienten mit einem DD- Genotyp erhöht.

3.2.5 ZUSAMMNFASSENDE BETRACHTUNG DER GENOTYPVERTEILUNGEN UND ALLELFREQUENZEN DER GRUPPEN 2, 3 UND 4

Zusammenfassend werden die Genotypverteilungen des ACE Gen Polymorphismus in der gesamten Population und nach Aufteilung in die Untergruppen 2, 3 und 4 aufgeführt. Es erfolgt eine numerische (Tabelle 13) und graphische (Abbildung 10) Darstellung der einzelnen Genotypverteilungsmuster.

Genotyp	LVH + / Gr. 3		LVH - / Gr. 4		Kontrolle/ Gr. 2		ingesamt	
	n = 48	%	n = 42	%	n = 60	%	n =150	%
II	13	27	7	17	10	17	30	20
ID	23	48	25	59	32	53	80	53
DD	12	25	10	24	18	30	40	27

Tabelle 13: Darstellung der ACE Genotypverteilung terminal niereninsuffizienter Patienten mit (Gr.3) bzw. ohne LVH (Gr.4), der gesunden Kontrollgruppe(Gr.2) und des gesamten Kollektivs.

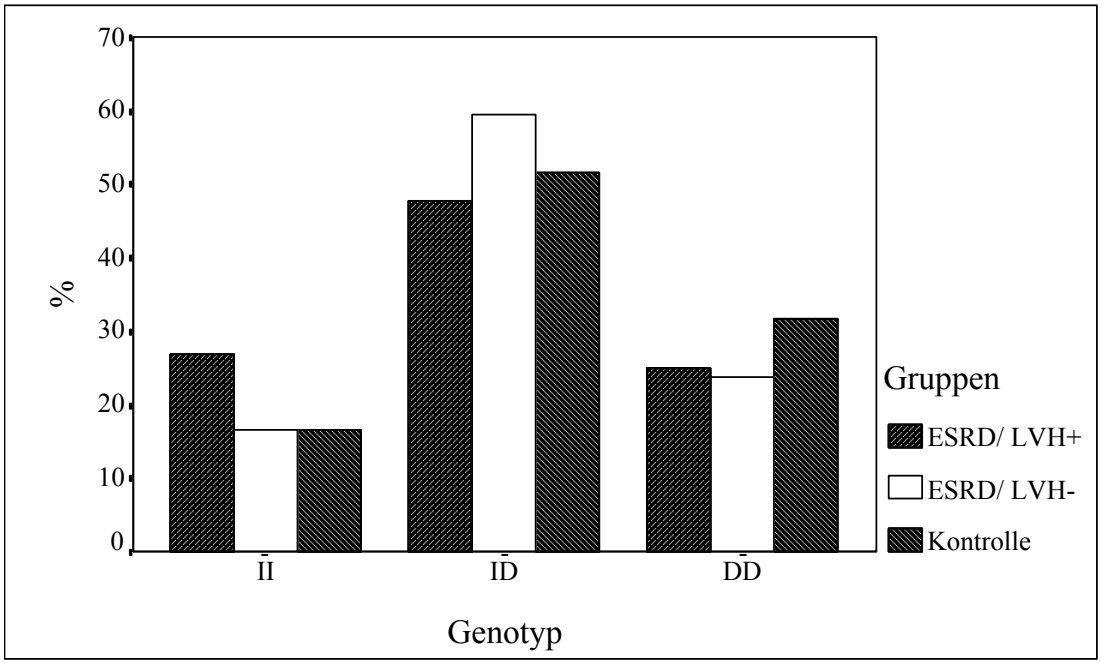

Abbildung 10: Die prozentuale ACE Genotypverteilungen der terminal niereninsuffizienten Patienten mit (Gr.3) bzw. ohne LVH (Gr.4) und der gesunden Kontrollgruppe (Gr.2).

Die Allelfrequenzen wurden bereits beschrieben und werden numerisch (Tabelle14) und graphisch (Abbildung 11) noch einmal zusammengefaßt betrachtet.

Allel	LVH + / Gr. 3		LVH - / Gr. 4		Kontrolle / Gr. 2		insgesamt	
	n = 96	%	n = 84	%	n = 120	%	n = 300	%
I	49	51	39	46	52	43	140	47
D	47	49	45	54	68	57	160	53

Tabelle 14: Darstellung der ACE Allelfrequenzen terminal niereninsuffizienter Patienten mit (Gr.3) bzw. ohne LVH (Gr.4), der gesunden Kontrollgruppe (Gr.2) und des gesamten Kollektivs.

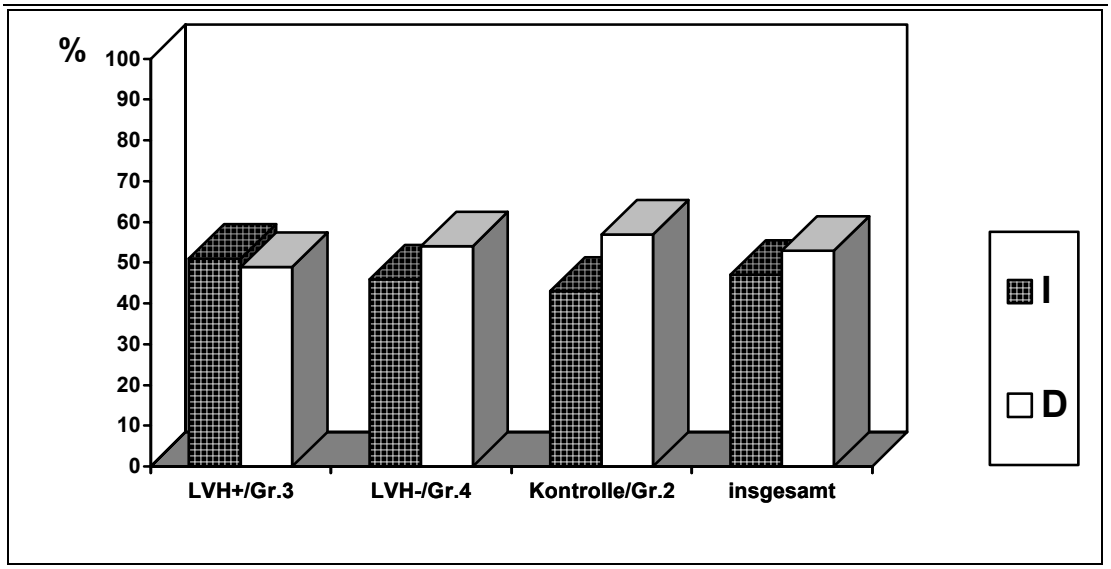

Abbildung 11: Die prozentuale ACE Allelfrequenzverteilungen der terminal niereninsuffizienten Patienten mit (Gr.3) bzw. ohne LVH (Gr.4) und der gesunden Kontrollgruppe (Gr.2).

3.2.6 ÜBERPRÜFUNG DER STETIGKEIT DES HARDY - WEINBERG GESETZES

Die Genhäufigkeiten der untersuchten Population stehen in einem stabilen Gleichgewicht zueinander, welches durch das Hardy- Weinberg Gesetz [28, 90] überprüft wurde. Ein stabiles Gleichgewicht besagt, daß die Aufteilung der Genotypen und der Genhäufigkeiten auch in der nächsten Generation unverändert existieren werden. Desweiteren wurde die Gesamtpopulation in die drei großen Untergruppen (Abbildung 1) d.h. Probanden der gesunden Kontrollgruppe (Gr. 2), terminal niereninsuffiziente Patienten mit (Gr. 3) und ohne linksventrikuläre Hypertrophie (Gr. 4) gespalten. Für alle drei Untergruppen erfolgte die Prüfung des Hardy- Weinberg Gesetzes. Dieses wurde weiterhin für Gruppe 2 und 4 erfüllt. Gruppe 3, die terminal niereninsuffizienten Patienten mit LVH zeigten jedoch kein stabiles Gleichgewicht. Eine Untersuchung an größeren Populationen kann auch in dieser Gruppe zu einer Stabilisierung des Hardy Weinberg Gesetzes führen.

3.3 Weitere Einflußfaktoren der linksventrikulären Hypertrophie

Mittels multipler logistischer Regression wurde der Zusammenhang zwischen verschiedenen Risikofaktoren und der linksventrikulären Hypertrophie überprüft (Tabelle 15). In die Berechnung gingen die fünf Parameter Anzahl verordneter Antihypertonika, Diabetes mellitus, Dialysedauer, Alter und Genotypkonstellation (DD ⇔ II/ID) ein.

Risikofaktoren	*Signifikanzniveau*
Anzahl der Antihypertonika	0,0001
Diabetes mellitus	0,001
Dialysedauer	0,003
Alter	0,05
Genotypkonstellation	n.s.

Tabelle 15: Reihenfolge der Einflußfaktoren einer linksventrikulären Hypertrophie bei terminal niereninsuffizienten Patienten (Gr.1).

In der Tabelle 15 läßt sich eine Rangfolge der einzelnen Risikofaktoren ablesen. Der größte Zusammenhang konnte zwischen der linksventrikulären Hypertrophie und der Anzahl der verordneter Antihypertonika aufgewiesen werden. Es folgten ein signifikanter Einfluß bei Vorliegen einer Diabetes mellitus Erkrankung und zunehmender Dauer der Dialysepflichtigkeit. Auch der Anstieg des Alter stellte sich als signifikanter Risikofakter der linksventrikulären Hypertrophie bei urämischen Patienten dar. Zwischen dem DD- Genotyp des ACE Gen Polymorphismus und der linksventrikulären Hypertrophie konnte auch mittels multipler logistischer Regression kein Zusammenhang aufgewiesen werden.

3.4 HYPOTHESE III: PERSONEN MIT EINEM DD- GENOTYP ZEIGEN DIE HÖCHSTEN ANGIOTENSIN I CONVERTING ENZYM SPIEGEL IM SERUM.

Alle untersuchten Personen wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Der einen Gruppe wurden alle Personen mit einem II- bzw. ID- Genotyp zugeordnet und der anderen Gruppe alle Personen mit einem DD- Genotyp. Der Mittelwerte des ACE Serumspiegels von Personen mit dem II- bzw. ID- Genotyp betrug 76 U/ l und lag nicht signifikant (p= 0,08) unter dem Mittelwert von 85 U/ l der Patienten mit dem DD- Genotyp (Tabelle 16). Personen mit ACE Hemmer bzw. AT 1- Rezeptor Antagonisten Therapie wurden von den Berechnungen ausgeschlossen.

Personen der Gr. 1 und 2 ohne ACE Hemmer bzw. AT 1- Rezeptor Antagonisten Therapie	**n**	**ACE im Serum in U/l (x ± sd)**
II- oder ID- Genotyp	71	76 ± 27
DD Genotyp	25	85 ± 35
p	/	n.s.

Tabelle 16: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen des ACE Serumspiegels von Personen mit terminaler Niereninsuffizienz (Gr.1) und gesunden Kontrollpersonen (Gr.2) ohne ACE Hemmer Therapie mit dem DD- bzw. II-/ ID- Genotyp.

Personen mit DD- Genotyp tendierten zu erhöhten ACE Serumspiegeln. Die Werte zeigten jedoch im Vergleich zu Personen mit ID- und II- Genotyp keinen signifikanten Unterschied.

4 DISKUSSION

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz weisen eine hohe kardiovaskuläre Mortalitätsrate auf. Die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) stellt eine häufige, myokardiale Veränderung urämischer Patienten dar. Bei betroffenen Patienten steigt das Mortalitätsrisiko an. Die Überlebensrate ist signifikant von dem Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie abhängig [81]. Bei nierengesunden Personen wird ein Zusammenhang zwischen dem DD- Genotyp des ACE Gen Polymorphismus und der Entwicklung einer LVH beschrieben. Es wurde nachgewiesen, daß die höchsten ACE Serumspiegel beim DD- Genotyp vorliegen [66]. Aus den höchsten ACE Serumspiegeln resultieren die höchsten Angiotensin II Konzentrationen, welche am Myokard zu einer Gefäßveränderung, Myozytenhypertrophie und einer intramyokardialen Fibrose führen. Da in dieser Studie der Einfluß des ACE Gen Polymorphismus auf die Entwicklung einer LVH bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht werden sollte, mußte zuerst ausgeschlossen werden, daß nicht schon die terminale Niereninsuffizienz mit einem bestimmten Genotyp korrelierte. Als Äquivalent der myokardialen Veränderungen könnten die erhöhten Angiotensin II Serumspiegel des DD- Genotyps auch in der Niere die Ausbildung von Gefäßveränderungen, Mesangiumproliferationen und Fibrosierungsprozessen beschleunigen. In den meisten Untersuchungen konnte kein Zusammenhang zwischen dem DD- Genotyp des ACE Gen Polymorphismus und der Entwicklung verschiedener Nephropathien aufgewiesen werden [4.1,17, 22, 23, 27, 59, 68, 76, 77, 84, 94]. Diese Grundlagen führten zur Formulierung der ersten Hypothese.

HYPOTHESE I:
ZWISCHEN DER GENOTYPVERTEILUNG VON TERMINAL NIERENINSUFFIZIENTEN PATIENTEN UND NIERENGESUNDEN PROBANDEN BESTEHT KEIN UNTERSCHIED.

Wenige Studien wiesen gegenteilige Resultate auf [24, 34, 52](Tabelle 17). Es wurden Patienten mit unterschiedlichen Nierengrunderkrankungen untersucht. Darunter befanden sich die diabetische Nephropathie bei insulinabhängigem Diabetes mellitus (IDDM) [17, 52, 76, 84] bzw. insulinunabhängigem Diabetes

mellitus (NIDDM) [22, 76], die IgA Glomerulonephritis [23, 27, 68, 77, 94] und verschiedene andere Nephropathien [24, 34, 59].

Einige Untersuchungen zeigten weitere Nachteile beim Zusammentreffen der homozygoten Deletions- Allelkonstellation und einer Nephropathie auf. So schien die klinische Symptomatik einer IgA Glomerulonephritis bei Vorliegen einer DD-Genotypkonstellation in einem jüngeren Lebensalter aufzutreten [27]. Mehrere Arbeitsgruppen berichteten auch von einer raschen Progredienz der Nierenerkrankungen, bei gleichzeitigem Vorliegen eines homozygoten D- Allels [27, 31, 77, 94, 95]. Andere Arbeitsgruppen formulierten, daß der II- Genotyp des ACE Gens einen Schutzfaktor der Nierenerkrankung darstelle [52, 59, 84].

Studien zum Zusammenhang zwischen dem DD- Genotyp und verschiedenen Nephropathien

Autor	Zeitschrift	n	Prüfgruppe	Kontrollgruppe	Bevölkerung	Grund - erkrankung	D Frequenz	Zusammen - hang
Aucella F, et al.	Nephron 2000 [4.1]	1648	341 NP-ESRD	1307 NG	Italien	NP- ESRD	0,66	NEIN
Doria A, et al.	Diabetes 1994[17]	151	74 dNP	77 o.dNP	Amerika	IDDM	0.56	NEIN
Fujisawa T, et al.	Diabetes Care 1995 [22]	89	54 dNP	35 o.dNP	Japan	NIDDM	0.34	NEIN
Fukushima T, et al.	Lancet 1995 [23]	149	49	100 NG	Japan	IgA N	0.31	NEIN
Gaciong ZA, et al.	Lancet 1995 [24]	350	241 M: 144/ F: 97	149 NG	Polen	NP	0.64	JA
Harden PN, et al.	Lancet 1995 [27]	200	100	100 NG	England	IgA N	0.61	NEIN
Khan IH, et al.	Lancet 1995 [34]	25	13 DD M:6/ F:7	12 ID/ II M:7/ F: 5	England	NP- ESRD	0.72	JA
Marre M, et al.	Diabetes 1994 [52]	124	62 dNP M: 37/ F: 25	62 o.dNP	Frankreich	IDDM	0.65	JA
Nomura et al.	Lancet 1994 [59]	311	175	136 NG	Japan	HD Therapie	0.35	NEIN
Ringrose TR, et al.	Lancet 1995 [68]	107	39	68 NG	England	IgA N	0.51	NEIN
Schmidt S, et al.	Kidney Int 1995 [76]	836	114 Typ I dNP 247 Typ II dNP	133 Typ I o.dNP 208 Typ II o.dNP + 134 NG	Deutschland	Diabetes mellitus Typ I & II	I: 0.62 II: 0.62	NEIN
Schmidt S, et al.	Am J Kidney Dis 1995 [77]	338	204 M: 153/ F: 51	243 NG	Deutschland	IgA N	0.60	NEIN
Tarnow L, et al.	Diabetologia. 1995 [84]	388	198 dNP M: 121/ F: 77	190 o.dNP M:118/ F: 72	Dänemark	IDDM	0.56	NEIN

Tabelle 17: Zusammenfassung der Ergebnisse von Studien, die den ACE Gen Polymorphismus bei verschiedenen Nephropathien untersuchten. Abkürzungen: **(o)dNP**: (ohne) diabetische Nephropathie; **n**: Anzahl; **HD**: Hämodialyse; **(N)IDDM**: insulin(un)abhängiger Diabetes mellitus; **NG**: Nierengesunde; **IgA N**: IgA Nephropathie; **M/ F**: Anteil des männlichen bzw. weiblichen Geschlechts; **NP- ESRD**: Nephropathien im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz;

In der Literatur wurden Genotypverteilungen der gesunden Bevölkerung beschrieben, die uns als Richtlinien dienten. Die ACE Genotypverteilung von 290 gesunden Personen nach Schunkert et al. [78] gliederte sich in 72 mal den DD- (25 %), 170 mal den ID- (59 %) und 48 mal den II- (17 %) Genotyp (Tabelle 18). Schmidt et al. [77] untersuchten eine 234 Personen große, gesunde Kontrollgruppe auf ihre ACE Genotypverteilung und fanden eine Einteilung in 77 Personen mit der DD- (33 %), 117 mit der ID- (50 %) und 40 mit der II- (17 %) Allelkombination (Tabelle 18).

In dieser Studie wurden insgesamt 60 klinisch nierengesunde Personen kaukasischer Herkunft aus dem Raum Düsseldorf untersucht. Es zeigte sich ein Verteilungsmuster von 13 Personen mit dem DD- (30 %), 32 mit dem ID- (53 %) und 10 mit dem II- Genotyp (17 %) des ACE Gens (Tabelle 18). Die ACE Genotypverteilung der nierengesunden Bevölkerung im Raum Düsseldorf ließ sich mit den Verteilungsmustern der oben aufgeführten Untersuchungen vergleichen (Tabelle 18).

Untersuchergruppe	insgesamt	DD		ID		II	
		n	%	n	%	n	%
Schunkert H, et al. [78]	290	72	25	170	59	48	17
Schmidt S, et al. [77]	234	77	33	117	50	40	17
eigene Ergebnisse	60	13	30	32	53	10	17

Tabelle 18: Darstellung der ACE Genotypverteilung in der gesunden Bevölkerung nach Schunkert [78], Schmidt [77] und im Raum Düsseldorf (eigene Ergebnisse).

Es folgte die Betrachtung der terminal niereninsuffizienten Prüfgruppe. Zur Orientierung wurde eine Studie von Schmidt et al. [75] hinzugezogen. Sie untersuchten 109 Patienten mit unterschiedlichen Nephropathien. Die ACE Genotypverteilung ergab 28 mal den DD- (26 %), 51 mal den ID- (48 %) und 27 mal den II- Genotyp (26 %)(Tabelle 19). In dieser Studie zeigten von den 90 Patienten mit terminaler Nierninsuffizienz 22 den DD- (24 %), 48 den ID- (53 %) und 20 den II- Genotyp (22 %) des ACE Gen Polymorphismus. Die aufgeführten Ergebnisse ließen sich mit den Resultaten von Schmidt et al. [75] vergleichen (Tabelle 19).

Untersuchergruppe	insgesamt	DD		ID		II	
		n	%	n	%	n	%
Schmidt A, et al. [75]	109	28	26	51	48	27	26
eigene Ergebnisse	90	22	24	48	53	20	22

Tabelle 19: Darstellung der ACE Genotypverteilung von kaukasischer Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nach Schmidt A, et al. [75] und im Raum Düsseldorf (eigene Ergebnisse).

Insgesamt ergab sich unter den 90 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz eine D- Allelfrequenz von 0.51. Diese D- Allelfrequenz ließ sich in die Resultate anderen Studien der kaukasischen Bevölkerungen mit unterschiedlichen Grunderkrankungen einreihen (Tabellen 17 und 20). Es ist bekannt [5], daß man bei Probanden des asiatischen Raumes (Spalten: „Bevölkerung“ der Tabellen 17 und 20) im allgemeinen niedrigere D- Allelfrequenzen vorfindet [22, 23, 32, 59, 93, 94].

Zur Prüfung der ersten Hypothese dieser Studie wurde schließlich die ACE Genotypverteilungen der gesunden Kontrollgruppe und der terminal niereninsuffizienten Prüfgruppe verglichen. Es stellte sich kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen dar. Die homozygote Deletions-Allelkombination des ACE Gen Polymorphismus nahm in diesem Personenkollektiv somit keinen Einfluß auf die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz.

In der Literatur wurde von einem Zusammenhang zwischen dem DD- Genotyp des ACE Gen Polymorphismus und der Entwicklung einer LVH bei Nierengesunden berichtet. In dieser Studie sollte untersucht werden, ob der DD-Genotyp auch bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz einen Einfluß auf die Entwicklung des kardiovaskulären Risikofaktors LVH nimmt.

HYPOTHESE II:
TERMINAL NIERENINSUFFIZIENTE PATIENTEN MIT EINEM DD- GENOTYP ENTWICKELN VERMEHRT EINE LINKSVENTRIKULÄRE HYPERTROPHIE.

Hierzu wurden die ACE Genotypverteilungen zwischen terminal niereninsuffizienten Patienten mit bzw. ohne linksventrikuläre Hypertrophie verglichen. Mit besonderer Genauigkeit wurde darauf geachtet, daß eine koronare Herzkrankheit der untersuchten Patienten ausgeschlossen werden konnte, da diese Erkrankung ebenfalls mit einer erhöhten DD- Genotypkonstellation einhergehen könnte [25, 58, 70]. Der größte Anteil aller Todesursachen von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wird durch kardiovaskuläre Erkrankungen hervorgerufen [87]. Die Zunahme der linksventrikulären Masse wurde bereits unter Herzgesunden als ein prognostisch ungünstiger Einflußfaktor der kardialen Morbidität und Mortalität beschrieben [40]. Bei Dialysepatienten reduziert sich die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich, wenn eine linksventrikuläre Hypertrophie vorliegt [61, 81]. Das Risiko einen kardialen Tod zu erleiden, steigt bei terminal niereninsuffizienten Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie um das vierfache an [81]. Die linksventrikuläre Hypertrophie kommt sehr häufig vor, sie kann bei 60 - 80 % aller Dialysepatienten nachgewiesen werden [19, 29]. Eine eindeutige Ursache der Entstehung einer linksventrikulären Hypertrophie wurde bisher nicht gefunden. Als Einflußfaktoren, die eine linksventrikuläre Hypertrophie bei Patienten mit Niereninsuffizienz fördern, werden in der Literatur Hypertonie [18, 30], chronische Volumenüberbelastung [47], Abnahme der aortalen Compliance [44], genetische Prädisposition [1, 88], zunehmendes Alter [30], Adipositas [50], erhöhter Parathormonspiegel [36] und Anämie [11, 45, 82] diskutiert. Das Renin Angiotensin System scheint eine

bedeutende Rolle in der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie einzunehmen. Es wurde beschrieben, daß die höchsten Serum- [66] und Myokardspiegel [14] des Angiotensin I Converting Enzyms vorliegen, wenn das ACE Gen die homozygote Deletions- Allelkonstellation aufweist. Für Untersuchungen zum Einfluß des RAS auf die Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie ist es von Interesse, daß ein kardiales, unabhängiges Renin Angiotensin System des Herzen nachgewiesen wurde [41, 63]. Im Tierversuch konnte ein Anstieg der RAS Komponenten im kardialen System bei experimentell herbeigeführtem Herzversagen beobachtet werden [63]. Bei experimentell erzeugter, linksventrikulärer Hypertrophie von Ratten fand man einen vierfachen Anstieg der ACE Aktivität im Vergleich zur Kontrollgruppe [79]. Auch im menschlichen Myokard von Patienten, die unterschiedliche Herzerkrankungen aufwiesen, wurde im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ein erhöhter ACE Spiegel mittels m- RNA PCR nachgewiesen [83]. Diese Ergebnisse wurden dahingehend interpretiert, daß die steigende Angiotensin II Konzentration ein erhöhtes Risiko kardialer Erkrankungen bergen könnte. Der Anstieg der Angiotensin II Konzentration könnte bei Patienten mit dem DD-Genotyp verstärkt sein. Es wurde bereits berichtet, daß die homozygote Deletions-Allelkonstellation des Angiotensin I Converting Enzyms einen potentiellen Risikofaktor verschiedener, kardialer Erkrankungen darstellt. Untersuchungen zum DD- Genotyp und erhöhtem Risiko des Herzinfarktes [8, 9, 49, 73, 85], der Entwicklung einer ischämisch oder idiopathisch, dilatativen Kardiomyopathie [64], des plötzlichen Todes bei Patienten mit hypertrophischer Kardiomyopathie [51] und der schnellen Restenosierung nach perkutaner, transluminaler Koronarangiographie [60] liegen vor. Zusätzlich wurde von einer erhöhten Mortalität bei idiopathischem Herzversagen [4] und der vermehrten Entstehung einer koronaren Herzkrankheit [58, 70] bei niedrigem kardiovaskulärem Risikoprofil [25] berichtet. Unter Nierengesunden konnte bereits ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie und dem DD- Genotyp beobachtet werden [26, 32, 39, 51, 62, 78, 93]. Die Einflußnahme des RAS auf die linksventrikuläre Hypertrophie wurde durch die myokardialen Veränderungen nach ACE Hemmer Therapie bestätigt. Diese

Antihypertonika inhibieren das Angiotensin I Converting Enzym und senken somit die Umsatzrate zum Angiotensin II. ACE Hemmer nahmen aus der Gruppe aller Antihypertonika eine ganz besondere Rolle in der Prävention und auch Regression der linksventrikulären Hypertrophie ein [13, 43, 46]. Der entscheidene Wirkmechanismus ließ sich somit nicht alleine durch die Blutdrucksenkung der ACE Hemmer erklären. Im Tierversuch wurde Ratten eine niedrige Dosis des ACE Hemmers Ramipril verabreicht, durch die weder der Blutdruck, noch die ACE Plasmaaktivität reduziert wurde. Selbst ein Jahr nach experimenteller Aorteneinengung hatten diese Tiere keine linksventrikuläre Hypertrophie und auch keine intramyokardiale Fibrose entwickelt [43]. Dies deutete auf eine präventive Wirkung der ACE Hemmer hin, die nicht alleine durch die Senkung des Blutdrucks erklärt werden konnte. Außerdem fand man heraus, daß nach Behandlung terminal niereninsuffizienter Patienten mit dem ACE Hemmer Perindopril eine signifikante Abnahme der linksventrikulären Masse zu verzeichnen war. Derartige Ergebnisse konnten nicht bei Nitrendipin, einem Vertreter der Kalcium- Kanal Blocker erlangt werden, obwohl Blutdruckeinstellungen und hämodynamische Verhältnisse nicht variierten [46]. Auch eine rückblickende Analyse von 109 durchgeführten Studien ergab, daß ACE Inhibitoren im Vergleich zu anderen Antihypertonika eine deutliche Reduktion der linksventrikulären Masse bewirkten [13]. In weiterführenden Studien wurde untersucht, ob die Effektivität der ACE Hemmer von den verschiedenen Genotypkonstellationen des ACE Gen Polymorphismus abhing. Da die DD- Genotypkonstellation mit den höchsten ACE Serumwerten und folglich erhöhten Angiotensin II Konzentrationen in Zusammenhang gebracht worden war, wurde besonders die Veränderungen der linksventrikulären Masse bei Patienten mit DD- Genotyp nach ACE Hemmer Therapie betrachtet. Tatsächlich zeigten nierengesunden, hypertone Personen (n= 60) mit dem DD- Genotyp (n=24) nach Behandlung mit dem ACE Hemmer Enalapril im Gruppenvergleich die größte Reduktion der LVH und größte Verbesserung der linksventrikulären, diastolischen Füllung [74]. Ob der DD- Genotyp tatsächlich mit erhöhten ACE Serumkonzentrationen korreliert und ob die erhöhten Angiotensin II Konzentrationen tatsächlich die Entwicklung einer linksventrikulären

Hypertrophie fördert, ist nicht vollständig geklärt. Es wird die Möglichkeit diskutiert, daß das RAS die Entwicklung einer LVH insofern verstärkt, als das es die Ausbildung einer Myozytenhypertrophie [55, 72] und Fibroblastenhyperplasie [21, 72] induziert. Letzteres führt zu einem Produktionsanstieg der extrazellulären Matrix mit resultierender intramyokardialer Fibrose [7]. Desweiteren wird die Abnahme der Kapillarlänge pro Myokardvolumen bei urämischen Patienten [2] und die Zunahme der Wandverdickung der intramyokardialen Arterien [3] in einen Zusammenhang mit dem RAS gebracht [33]. So konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhter ACE Plasmaaktivität und der Zunahme der arteriellen Intima- und Mediawand festgestellt werden, der besonders offensichtlich wurde, wenn andere Einflußfaktoren wie Hyperlipidämien ausgeschlossen wurden [6]. Insgesamt führen sowohl die Myozytenhypertrophie, als auch die Gefäßveränderungen wie Längenabnahme und Wandverdickung zu einer verschlechterten Sauerstoff-versorgung und bergen die Gefahr einer Myokardischämie. Die Gefahr der intramyokardialen Fibrose besteht in der Entwicklung von Erregungs-leitungstörungen. Die aufgezählten, kardialen Veränderungen werden Angiotensin II, dem Endprodukt der RAS Enzymkaskade zugeschrieben. Das Oktapeptid Angiotensin II kann über zwei verschiedene Rezeptoren AT 1 bzw. AT 2 wirken [12]. Im Myokard vermittelt es die beschriebenen Strukturveränderungen über AT 1 Rezeptoren [54, 72, 89]. Desweiteren fanden verschiedene Forschergruppen heraus, daß Angiotensin II eine Transkription wachstumsregulierender Onkogene wie zum Beispiel c- fos, c- jun und c- myc bewirkt [57, 71]. Im Gespräch ist auch der Einfluß des Angiotensin II auf spezifische Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel dem TGF - ß (transforming growth factor - ß)[71] oder dem platelet derived growth factor (PDGF)[57]. Nach Ausschluß eines Zusammenhangs zwischen der terminalen Niereninsuffizienz und dem homozygoten Deletions- Genotyp wurde nun die ACE Genotypverteilung in Verbindung mit der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz betrachtet. Bei der Literaturrecherche fanden sich Ergebnisse verschiedener Forschergruppen, die den Zusammenhang zwischen dem homozygoten Deletions-Allel des ACE Gen Polymorphismus und der Entwicklung einer

linksventrikulären Hypertrophie bei Nierengesunden untersucht hatten (Tabelle 20). Die Mehrzahl der Forschergruppen fanden einen positiven [26, 30.1, 32, 39, 51, 62, 92, 93], wenige einen negativen Zusammenhang zwischen dem DD-Genotyp des ACE Gen Polymorphismus und der Entwicklung einer LVH [37, 43, 92]. Das Resultat einer Studie von Schunkert et al. [78] ergab, daß bei Frauen keine, bei normotonen Männer im mittleren Lebensalter dagegen eine ausgesprochen starke Korrelation zwischen dem DD- Genotyp und der Entwicklung einer LVH bestand. In den einzelnen Studien wurden Personen mit unterschiedlichen Grunderkrankungen untersucht. Bei einigen befanden sich Hypertoniker in dem Studienkollektiv oder stellten die komplette Patientenbasis dar [26, 32, 62, 78, 93]. Unter diesen Patienten wurde verstärkt über einen positiven Zusammenhang zwischen dem DD- Genotyp und dem Ausmaß der linksventrikulären Masse berichtet [32, 62]. Auch in unterschiedlichen Studien, die Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie untersuchten, konnte durchweg ein positiver Zusammenhang zwischen der Ausprägung einer linksventrikulären Hypertrophie und dem DD- Genotyp des ACE Gens gefunden werden [39, 51, 93]. Untersuchungen herzgesunder Personen ergaben, daß in dieser Gruppe kein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der linksventrikulären Masse und dem DD- Genotyp des ACE Gens vorlag [37, 43]. In aktuelleren Studien [15.1,30.1, 55.1] untersuchte man den Einfluß des ACE Genpolymorphismus auf die Zunahme der linksventrikulärer Masse nach einem Zeitraum mit körperlichem Ausdauertraining bei gesunden Männern. Männer mit dem DD- Genotyp zeigten in diesen Studien gegenüber den ID- bzw. II-Genotypträgern eine signifikant erhöhte Zunahme der linksventrikulären Masse. Zum Zeitpunkt dieser Studie lag eine Untersuchung vor, in der kein Zusammenhang zwischen dem DD- Genotyp und der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie bei terminal niereninsuffizienten Patienten nachgewiesen werden konnte [75]. Während ähnliche Ergebnisse nun auch in zwei weitere Studien gefunden wurden [17.1, 92.1], konnte in einer Studie ein Zusammenhang zwischen dem DD Genotyp und der Entwicklung einer LVH bei Hämodialysepatienten bestätigt werden [60.1].

Studien zum Zusammenhang zwischen dem DD- Genotyp und der Entwicklung bzw. Ausprägung einer LVH unter Nierengesunden

Autor	Zeitschrift	n	Prüfgruppe	Kontrollgruppe	Bevölkerung	Grund - erkrankung	D Frequenz	Zusammen - hang
Gharavi AG, et al.	Am J Cardiol 1996 [26]	64 M:41/ F: 23	30 LVMI - DD	34 LVMI - DI/ II	USA	Hypertonie	n: 0.62	JA
Iwai N, et al.	Circulation 1994 [32]	142 M: 80/ F: 62 incl. 128 HT	30 LVM - DD HT: 56 LVH +	112 LVM - DI/ II HT: 72 LVH -	Japan	Normotonie Hypertonie	n : 0.39 HT: 0.44	JA
Hernandez D, et al.	J Am Coll Cardiol 2003 [30.1]	61 M	27 LVMI - DD	31 LVMI -ID	Spanien	gesunde Ausdauer-sportler	n: 0,7	JA
Kupari M, et al.	Am J Physiol 1994 [37]	86 M: 42/ F: 51	26 LVM - DD M: 12/ F: 14 (3: LVH +)	60 LVM - ID/ II M: 28/ F: 32 (8: LVH +)	Finnland	36 - 37 J. o. Herzerkrankung	n: 0.51	NEIN
Lechin M, et al.	Circulation 1995 [39]	108	35 LVMI - DD	73 LVMI - ID/II	USA	HCM	n: 0.57	JA
Lindenpainter K, et al.	N Engl J Med 1996 [42]	2439 M:1116/ F: 1323	723 LVM - DD (15,6 %: LVH+)	1716 LVM - ID/II (14,6%: LVH +)	England	keine: Kollektiv d. Framingham Heart Studie	n: 0.55	NEIN
Marian AJ, et al.	Lancet 1993 [51]	206	100	106 Verwandte	USA	HCM	0.69	JA
Perticone F, et al.	Hypertension 1997 [62]	140 M: 69/ F:71	64 LVMI - DD M: 30/ F: 34	76 LVMI - DI/ II M: 105/ F: 38	Italien	Hypertonie	n: 0.69	JA
Schunkert H, et al.	N Engl J Med 1994 [78]	580	290 LVH+ M: 149/ F: 141	290 LVH-	Deutschland	z.T. Hypertonie	0.60	JA: M NEIN: F
Wong KK, et al.	Clin Exp Pharmacol Physiol 1995 [92]	151	79 Hypertonie +	72 Hypertonie -	Australien	z. T. Hypertonie	0.49	NEIN

Tabelle 20: Zusammenfassung verschiedener Studien, in denen die Verteilung des ACE Gen Polymorphismus hinsichtlich der Entwicklung bzw. Ausprägung einer LVH von Nierengesunden untersucht wurde.
Wurde die Gruppeneinteilung durch die Genotypverteilung definiert, so wurde die „D-Frequenz" aller Personen angegeben und mit einem **n** gekennzeichnet.
Abkürzungen: **LVMI**: linksventrikulärer Massen Index; **LVM**: linksventrikuläre Masse; **LVH**: linksventrikuläre Hypertrophie; **M/ F**: Anteil des männlichen bzw. weiblichen Geschlechts; **HT**: Hypertonie; **HCM**: hypertrophe Kardiomyopathie; **o**: ohne; **J**: Jahre; **z.T.**: zum Teil

In einer Studie von Schmidt et al. [75] wurde das Verteilungsmuster des ACE Gen Polymorphismus bei terminal niereninsuffizienten Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie untersucht. Von 30 terminal niereninsuffizienten Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie zeigten 7 Personen einen DD- (23 %), 14 einen ID- (47 %) und 9 einen II- Genotyp (30 %) des ACE Gen Polymorphismus (Tabelle 21). Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem DD- Genotyp und der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie gefunden werden.
Die vorliegende Studie umfaßte eine Gruppe von 90 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Von 48 untersuchten Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie zeigten 12 Personen den DD- (25 %), 23 den ID- (48 %) und 13 den II- (27 %) Genotyp des ACE Gen Polymorphismus (Tabelle 21). Die Genotypverteilung in der untersuchten Patientengruppe mit linksventrikulärer Hypertrophie konnte mit dem Ergebnis von Schmidt [75] verglichen werden.

Untersuchergruppe	insgesamt	DD		ID		II	
		n	%	n	%	n	%
Schmidt A, et al. [75]	30	7	23	14	47	9	30
eigene Ergebnisse	48	12	25	23	48	13	27

Tabelle 21: Darstellung der ACE Genotypverteilung von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und LVH nach Schmidt A, et al. [75] und im Düsseldorfer Raum (eigene Ergebnisse).

Die Kontrollgruppe ohne linksventrikuläre Hypertrophie umfaßte 42 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Die Genotypverteilungen gliederten sich in 10 mal DD (24 %), 25 mal ID (59 %) und 7 mal II (17 %). Diese Verteilung wich nicht von der Prüfgruppe mit linksventrikulärer Hypertrophie ab.

Auch in der vorliegenden Studie konnte somit kein Zusammenhang zwischen der ACE Genotypkonstellation DD und dem Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie bei terminal niereninsuffizienten Patienten aufgezeigt werden.

Es wurde bereits beschrieben, daß die höchsten Serumspiegel des Angiotensin I Converting Enzyms bei gesunden Probanden mit dem homozygoten Deletions- Allel des ACE Gen Polymorphismus einhergingen [66]. Diese Grundlage bildete die Basis der dritten Hypothese.

HYPOTHESE III:
PERSONEN MIT EINEM DD- GENOTYP ZEIGEN DIE HÖCHSTEN ANGIOTENSIN I CONVERTING ENZYM SPIEGEL IM SERUM.

Angiotensin II, das Endprodukt der RAS Enzymkaskade führt zu bereits beschriebenen, myokardialen Veränderungen. Angiotensin I Converting Enzym, das Schlüsselenzym dieser Kaskade beschleunigt die Umsatzrate zu Angiotensin II. Ein erhöhter Angiotensin I Converting Enzym Serumspiegel könnte demnach die myokardialen Veränderungen beschleunigen.

Wir untersuchten die ACE Serumspiegel von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und gesunden Probanden. Die Gruppeneinteilung erfolgte je nach Genotypkonstellation in Personen mit DD- und Personen mit ID- oder II- Genotyp. Alle Personen, die antihypertensiv mit ACE Hemmern bzw. AT 1- Rezeptor Antagonisten therapiert wurden, wurden von den Berechnungen ausgeschlossen. Personen mit einem ID- bzw. II- Genotyp zeigten ACE Serumspiegel von 76 ± 27 U/ l, während Personen mit dem DD- Genotyp Werte von 85 ± 35 U/ l aufwiesen. Patienten mit DD- Genotyp zeigten in dieser Studie höhere ACE Serumspiegel als Personen mit II- bzw. ID- Genotyp. Die Mittelwerte zeigten jedoch keinen signifikanten ($p= 0,08$) Unterschied.

ZUSAMMENFASSENDE SCHLUßBETRACHTUNG:

Dialysepatienten weisen im Vergleich zur gesunden Bevölkerung eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalitätsrate auf. Die Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie stellt einen zusätzlichen Risikofaktor urämischer Patienten dar. Die LVH ist eine häufige, myokardiale Veränderungen von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Die Ursache der Entwicklung einer LVH läßt sich multifaktoriell begründen und ist nicht endgültig aufgeklärt. Aktuell wird besonders der Einfluß des Renin- Angiotensin Systems diskutiert. Die wachstumsfördernde Wirkung des Myokards scheint durch das Endprodukt Angiotensin II hervorgerufen zu werden. Angiotensin I Converting Enzym ist das geschwindigkeitsbestimmende Schlüsselenzym der Enzymkaskade. Die höchsten ACE Serumwerte wurden bei Patienten mit dem DD- Genotyp des ACE Gen Polymorphismus gemessen. Daraufhin knüpfte man eine Verbindung zwischen dem DD- Genotyp, erhöhten Angiotensin II Serumspiegeln und der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie, die sich unter Nierengesunden in verschiedenen Studien bestätigte. Da die linksventrikuläre Hypertrophie besonders für Dialysepatienten einen gefährlichen Risikofaktor der kardiovaskulären Mortalität darstellt, sollte in unserer Studie dem möglichen Zusammenhang zwischen dem homozygoten Deletions- Genotyp des ACE Gens und einer LVH nachgegangen werden. Mit besonderer Genauigkeit wurde das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ausgeschlossen. Da der DD- Genotyp möglicherweise auch die vorliegende Niereninsuffizienz induziert haben könnte, wurde zuerst das Verteilungsmuster des ACE Genotyp von klinisch nierengesunden Probanden und von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz verglichen. Die Arten der verschiedenen Nierengrunderkrankungen, welche bei den einzelnen Patienten zur terminalen Niereninsuffizienz geführt hatten, wurden nicht in die Betrachtung der ACE Genotypverteilung einbezogen. Die Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden in eine Gruppe mit und eine ohne LVH unterteilt, um den Einfluß des DD-Genotyps und anderer Faktoren wie Hypertonie, Anämie, Hyperparathyreodismus, Dialysedauer, Body mass index und Diabetes mellitus Erkrankung auf die Entwicklung einer LVH bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zu prüfen.

Alle untersuchten Probanden, die nicht antihypertensiv mit ACE Hemmern bzw. AT 1- Rezeptor Antagonisten therapiert wurden, wurden in Gruppen mit DD- bzw. II-/ ID- Genotypkonstellationen eingeteilt und hinsichtlich des ACE Serumspiegels verglichen.

In der vorliegenden Studie konnte weder ein positiver Zusammenhang zwischen dem DD- Genotyp und der terminalen Niereninsuffizienz, noch der linksventrikulären Hypertrophie gefunden werden. Personen mit DD- Genotyp tendierten zu höheren ACE Serumspiegeln, die Unterschiede erwiesen sich jedoch nicht als signifikant. Für terminal niereninsuffizienten Patienten mit bzw. ohne LVH, sowie für die gesunde Kontrollgruppe wurde das Hardy- Weinberg Gesetz überprüft. Dieses besagt, daß die Genhäufigkeiten und damit die Häufigkeiten der beiden homozygoten Genotypen und des heterozygoten Genotyps von Generation zu Generation konstant bleiben und somit stabil sind. In dieser Studie konnte das Hardy- Weinberg Gesetz nicht für die Patientengruppe mit terminaler Niereninsuffizienz und Nachweis einer LVH erfüllt werden. Dies liefert einen Hinweis dafür, daß die einzelnen Gruppen noch nicht ausgereift waren und die Personenanzahl möglicherweise zu klein gewählt wurde. Es besteht die Möglichkeit, daß aus einer Untersuchung mit größeren Fallzahlen andere Ergebnisse hervorgegangen wären. Desweiteren könnten urämische Faktoren den genetischen Einfluß des ACE Gen Polymorphismus bei terminal niereninsuffizienten Patienten überschatten. Zu möglichen Einflußfaktoren zählt man unter anderem die Hypertonie [18, 30]. In einer Untersuchung wurde zu Beginn der Nierenersatztherapie die linksventrikuläre Masse von Dialysepatienten gemessen. Bereits nach sechs Monaten konnte bei Hypertonikern ein signifikanter Anstieg der linksventrikulären Masse verzeichnet werden [30]. Eine andere Untersuchung zeigte, daß nach medikamentösen Blutdruckeinstellung eine Reduktion der LVH bei hypertensiven, hämodialysierten Patienten erreicht werden konnte [10]. Verschiedene Studien konnten jedoch nur geringe oder gar keine Zusammenhänge zwischen der Hypertonie und der Ausprägung der LVH bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz finden [29, 48]. In der vorliegenden Studie wiesen mehr als 80 % der Patienten in beiden Gruppen eine Hypertonie auf. Patienten mit LVH bekamen jedoch signifikant höhere Mengen Antihypertonika verordnet, was dafür spricht, daß ein schlecht einstellbarer Hypertonus vorlag. In dieser Studie konnte somit ein Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad der Hypertonie und der LVH

nachgewiesen werden. Auch der unter Dialysepatienten weit verbreiteten Anämie wird eine Rolle in der Entwicklung der linksventrikulären Hypertrophie zugesprochen. So wurde berichtet, daß terminal niereninsuffiziente Patienten mit den niedrigsten Hämoglobinwerten den größten linksventrikulären Massenindex aufwiesen [82]. Nach einer Behandlung der Anämie durch Erythropoetin wurde eine Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie beschrieben [11]. In unserer Studie zeigten über 90 % der Patienten mit und ohne linksventrikuläre Hypertrophie eine Anämie, somit wurde kein Zusammenhang mit einer LVH verzeichnet. Der Patientenanteil mit Erythropoetintherapie wurde in unserer Studie nicht erfaßt. Desweiteren scheint der erhöhte Parathormonspiegel von Dialysepatienten mit sekundärem Hyperparathyreodismus auf den linken Ventrikel wachstumsfördernd zu wirken [36]. Bei nierengesunden Personen mit einem primären Hyperparathyreodismus wurde eine Senkung des linksventrikulären Massenindexes nach Parathyeoidektomie beobachtet [16]. In unserer Studie wiesen 28% der Patienten mit und 34% der Patienten ohne LVH entgleiste Parathormonwerte auf. Die Gruppen ähnelten sich demnach in der Verteilung des Parathormonspiegels und ein signifikanter Zusammenhang mit der LVH bestand nicht. Auch chronische Volumen- und Strömungsüberbelastung, die durch den arteriovenöse Shunt bei Hämodialyse, durch Wasser- und Salzretention und durch chronische Anämie begründet werden können, spielen eine wichtige Rolle in der Entstehung der linksventrikulären Hypertrophie [47]. Diese Faktoren könnten auch in dieser Studie in einem Zusammenhang mit der Entwicklung einer LVH stehen, da Patienten mit LVH eine signifikant längere Dauer der Dialysetherapie aufwiesen. Bei Nierengesunden wurde ein Zusammenhang zwischen Adipositas und dem Ausmaß der LVH berichtet [50]. In dieser Studie nahm die Höhe des Body mass index keinen signifikanten Zusammenhang mit der LVH. Die zusätzliche Diabetes mellitus Erkrankung und zunehmendes Alter stellten sich in der vorliegenden Studie als signifikante Einflußfaktoren der LVH heraus.

Zusammenfassend konnten in dieser Studie erhöhte ACE Serumspiegel der Personen mit DD- Genotyp aufgewiesen werden, der Unterschied zu Personen mit II- bzw. ID-Genotypkonstellationen stellte sich jedoch als nicht signifikant dar. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wiesen keinen erhöhten Anteil der DD- Genotyp-konstellationen auf. Desweiteren konnte kein Zusammenhang zwischen dem DD-

Genotyp und der LVH bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz aufgedeckt werden. Als signifikante Einflußfaktoren der LVH bei dialysepflichtigen Patienten stellten sich die Ausprägung der Hypertonie, eine zusätzliche Diabetes mellitus Erkrankung, die Dauer der Dialysetherapie und zunehmendes Alter dar. Daraus erwuchs der Verdacht, daß die genetischen Einflüsse des ACE Gen Polymorphismus durch die Akkumulation kardiovaskulärer Risikofaktoren bei urämischen Patienten überlagert werden. Das Hardy- Weinberg Gesetz wurde in dieser Studie nicht für alle Untergruppen erfüllt, so daß möglicherweise zu kleine Fallzahlen untersucht wurden. Bei der vorliegenden Anhäufung kardiovaskulärer Risikofaktoren dialysepflichtiger Patienten, konnte in diesem Untersuchungsumfang kein positiver Zusammenhang zwischen dem genetischen Einfluß des ACE- Gen Polymorphismus und der LVH aufgewiesen werden. Eine Untersuchung mit größeren Fallzahlen hätten unter Umständen zu anderen Ergebnissen geführt und würden die Betrachtung kleiner Subkollektive erlauben. Zur Planung größerer Studien erscheint es sinnvoll diejenigen Parameter, welche in dieser Studie in einen signifikanten Zusammenhang mit der linksventrikulären Hypertrophie gebracht werden konnten, zur Bildung unterschiedlicher Subgruppen aufzugreifen. Möglicherweise stellt sich nach Elimination von Einflußfaktoren einer LVH wie z.B. bei Personen ohne Diabetes mellitus, jungem Lebensalter, guter Hypertonieeinstellung oder kurzem Zeitraum seit Beginn der Nierenersatztherapie ein Einfluß des ACE Gens bei urämischen Patienten dar. Möglicherweise weisen die verschiedenen ACE- Genotypkonstellationen auch eine unterschiedlich schnelle Progression der LVH nach Beginn der Nierenersatztherapie auf. Anhaltspunkte hierfür liefern aktuelle, sogenannte „stressing- the genotyp“ Untersuchungen [15.1, 30.1, 55.1]. So zeigten nierengesunden Probanden mit dem DD Genotyp nach einem Zeitraum mit körperlichen Trainingseinheiten eine signifikant erhöhte LVMI Zunahme verglichen mit dem ID und II Genotyp. Außerdem schließt sich die Frage an, ob urämische Patienten mit dem DD- Genotyp einen größeren Nutzen aus der Therapie mit ACE- Hemmern bzw. AT 1-Rezeptor Antagonisten hinsichtlich einer verlangsamten Progression der Nephropathie bzw. Protektion oder Regression der linksventrikulären Hypertrophie ziehen. Hierzu müsste der ACE- Gen Polymorphismus im Rahmen von Therapiestudien bei größeren Patientenzahlen untersucht werden. Dies fordert eine Aufnahme der Bestimmung des ACE- Gen Polymorphismus in die Routine-Labordiagnostik.

5 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE:	Angiotensin I Converting Enzym
bp:	Basenpaar
CAPD:	engl.: continuous ambulatory peritoneal dialysis deutsch: kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse
d:	Tag
DD:	homozygotes Deletions- Allel des ACE Gens
DI:	heterozygotes Deletions- ,Insertions- Allel des ACE Gens
DNA:	Desoxyribonukleinsäure
dNP:	diabetische Nephropathie
dNTP:	Desoxyribose Nukleosid Triphosphat
ESRD:	engl.: end - stage - renal - disease; deutsch: Stadium der terminalen Niereninsuffizienz
F:	Anteil des weiblichen Geschlechts
Hb A 1c:	Hämoglobin A 1c
HCM:	hypertrophische Kardiomyopathie
HDL:	High Density Lipoprotein Cholesterin
HT:	Hypertonie
IDDM:	engl.: insulin- dependent diabetes mellitus; deutsch: insulinabhängiger Diabetes mellitus
Iga N:	IgA Nephropathie
II:	homozygotes Insertions- Allel des ACE Gens
IVS:	interventrikuläre Septumdicke
J. :	Jahre
KHK:	koronare Herzerkrankung
LDL:	Low Density Lipoprotein Cholesterin
LVH:	linksventrikuläre Hypertrophie
LVID:	linksventrikuläre Innenraumgröße
LVM:	linksventrikuläre Masse

LVMI:	linksventrikulärer Massen Index
m - mode:	Motion - Modulation Verfahren der Ultraschalldiagnostik
M:	Anteil des männlichen Geschlechts
n:	Anzahl
NG:	Nierengesunde
NIDDM:	engl.: non - insulin - dependent - diabetes mellitus; deutsch: insulinunabhängiger Diabetes mellius
NP:	Nephropathien
o. :	ohne
o. dNTP:	ohne diabetische Nephropathie
p:	Wahrscheinlichkeit
PCR:	Polymerase Kettenreaktion
PWT:	Hinterwanddicke
RAS:	Renin Angiotensin System
rpm:	engl.: roule per minute; deutsch: Umdrehung pro Minute
sd:	Standardabweichung
u.a.:	unter anderem
WHO:	World Health Organization
x:	Mittelwert
z.T.:	zum Teil

6 LITERATURVERZEICHNIS

1 Adams TD, Yanowitz FG, Fisher AG, et al. Heritability of cardiac size: An echocardiographic and electrocardiographic study of monozygotic and dizygotic twins. Circulation 1985; 71: 39 - 44.

2 Amann K, Wiest G, Zimmer G, et al. Reduced capillary density in the myocardium of uremic rats. A sterological study. Kidney Int 1992; 42: 1111 - 1117.

3 Amann K, Wiest G, Neusüß R, et al. Vascular hypertrophy in uremia is independent of hypertension. Am J Hypert 1995; 8: 409 - 417.

4 Andersson B, Sylven C. The DD genotype of the angiotensin - converting enzyme gene is associated with increased mortality in idiopathic heart failure. J Am Coll cardiol 1996; 28: 162 - 7.

4.1 Aucella F, Vigilante M, Margaglione M, et al. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene in end- stage renal failure patients. Nephron 2000; 85(1): 54-9.

5 Barley J, Blackwood A, Carter ND, et al. Angiotensin converting enzyme insertion deletion polymorphism: association with ethnic origin. J Hypertens 1994; 12: 955 - 57.

6 Bonithon- Kopp C, Ducimetiere P, Touboul PJ, et al. Plasma angiotensin- converting enzyme activity and carotid wall thickening. Circulation 1994; 89: 952 - 954.

7 Brilla CG, Zhou G, Matsubara L, Weber KT. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: Response to angiotensin II and aldosterone. J Mol Cell Cardiol 1994; 26: 809 - 820.

8 Cambien F, Poirier O, Lecerf L, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin - converting enzyme is a potent risk for myocardial infarction. Nature 1992; 359: 641 -4.

9 Cambien F, Costerousse O, Tiret L, et al. Plasma level and gene polymorphism of angiotensin - converting enzyme in relation to myocardial infarction. Circulation 1994; 90: 669 - 676.

10 Cannella G, Paoletti E, Delfino R, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive dialysed uremic patients on long term antihypertensive therapy. Kidney Int 1993; 44: 881 - 886.

11 Cannella G, La Canna G, Sandrini M, et al. Reversal of left ventricular hypertrophy following recombinant human erythropoetin treatment of anaemic dialysed uraemic patients. Nephrol Dial Transpl 1991; 6: 31 - 37.

12 Chiu AT, Herblin WF, McCall DE, et al. Identification of angiotensin II rezeptor subtypes. Biochem Biophys Res Commun 1989; 165: 196 - 203.

13 Dahlöf B. Regression of left ventricular hypertrophy - are there differences between antihypertensive agents? Cardiology 1992; 81: 307 - 315.

14 Danser AHJ, Schalekamp MADH, Bax WA, et al. Angiotensin - converting enzyme in the human heart. Circulation 1995; 92: 1387 - 1388.

15 Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man, anatomic validation of the method. Circulation 1977; 55: 613 - 618.

15.1 Diet F, Graf C, Mahnke N, et al. ACE and angiotensinogen gene genotypes and left ventricular mass in athletes. Eur J Clin Invest. 2001; 31(10) : 836-42.

16 Dominiczak AF, Lyall F, Morton JJ, et al. Blood pressure, left ventricular mass and intracellular calcium in primar hyperparathyroidism. Clin Sci 1990; 78: 127 - 132.

17 Doria A, Warram JH, Krolewski AS. Genetic predisposition to diabetic nephropathy: Evidence for a role of the angiotensin I-converting-enzyme gene. Diabetes 1994; 43: 690 – 695.

17.1 EcderT, Mc Fann KK, Tynolds MV, Schrier RW. No effect on Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on disease progression and left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Nephrol 2003; 23(6): 466-70.

18 Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end- stage renal disease. Kidney Int 1996; 49: 1379-1385.

19 Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end stage renal disease therapy. Kidney Int 1995; 47: 186 - 192.

20 Forgarty DG, Maxwell AP, Doherty CC, Hughes AE, Nevin NC. ACE gene typing. Lancet 1994; 343: 851.

21 Fujiisaki H, Ito H, Hirata Y, et al. Natriuretic peptides inhibit angiotensin II - induced proliferation of rat cardiac fibroblasts by blocking endothelin - 1 gene eypression. J Clin Invest 1995; 96: 1059 - 65.

22 Fujisawa T, Ikegami H, Shen Q, et al. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism is associated with myocardial infarction, but not with retinopathy or nephropathy, in NIDDM. Diabetes Care 1995; 18: 983 - 985.

23 Fukushima T, Nomura S, Kawai S, Osawa G. ACE genotyp and progression of Iga nephropathy. Lancet 1995; 346: 570 - 571.

24 Gacion ZA, Religa P, Placha G, Rell K, Paczek. ACE genotyp and progression of Iga nephropathy. Lancet 1995; 346: 570 - 571.

25 Gardemann A, Weiß T, Schwartz O, et al. Gene polymorphism but not catalytic activity of angiotensin I-converting enzyme is asssociated with coronary artery disease and myocardial infarction in low-risk patients. Circulation 1995; 92: 2796 - 2799.

26 Gharavi AG, Lipkowitz MS, Diamond JA, Jhang JS, Phillips RA. Deletion polymorphism of the angiotension- converting enzyme gene is independently associated with left ventricular mass and geometric remodeling in systemic hypertension. Am J Cardiol 1996; 77: 1315 -1319.

27 Harden PN, Geddes C, Rowe PA, et al. Polymorphisms in angiotensin-converting-enzyme gene and progression of IgA nephropathy. Lancet 1995; 345: 1540 - 42.

28 Hardy GH. Mendelian proportions in a mixed population. Science 1908; 28: 49 - 50.

29 Harnett JD, Parfrey PS, Griffiths SM, et al. Left ventricular hypertrophy in end stage renal disease. Nephron 1988; 48: 105 -115.

30 Harnett JD, Kent GM, Barre PE, Taylor R Parfrey PS. Risk factors for the development of left ventricular hypertrophy in a prospectively followed cohort of dialysis patients. J Am Soc Nephrol 1994; 4: 1486 - 1490.

30.1 Hernandez D, de la Rosa A, Barragan A ,et al. The ACE/ DD genotype is associated with the extent of exercise- induced left ventricular growth in endurance athletes. J Am Coll Cardiol 2003; 42 (3): 527-32.

31 Hunley TE, Julian BA, Phillips JA, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism: potential silencer motif and impact on progression in IgA nephropathy. Kidney Int 1996; 49: 571-7.

32 Iwai N, Ohmichi N, Nakamura Y, Kinoshita M. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. Circulation 1994; 90: 2622 - 2628.

33 Kakinuma Y, Kawamura T, Bills T, et al. Blood pressure independent effect of angiotensin inhibition on vascular lesions of chronic renal failure. Kidney Int 1992; 42: 46 - 55.

34 Khan IH, Mac Leod AM. ACE genotyp and progression of IgA nephropathy. Lancet 1995; 346: 570 - 571.

35 Kitamura H, Moriyama T, Izumi M, et al. Angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion polymorphism: potential significance in nephrology. Kidney Int Suppl 1996; 55: 101-3.

36 Kooman JP, Leunissen KM. Cardiovascular aspects in renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 1993; 2: 791 - 797.

37 Kupari M, Perola M, Koskinen P, Virolainen J, Karhunen PJ. Left venticular size, mass, and function in relation to angiotensin - converting enzyme gene polymorphism in humans. Am J Physiol 1994; 267: 1107 - 1111.

38 Lattion AL, Soubrier F, Allegrini J, et al. The testicular transcript of the angiotensin I - converting enzyme encodes for the ancestral, non - duplicated form of the enzyme.Febs Letters 1989; 252: 99 - 104.

39 Lechin M, Quinones MA, Omran A, et al. Angiotensin - I converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1995; 92: 1808 - 1812.

40 Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardioagraphically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. N Engl J Med 1990; 322: 1561 - 6.

41 Lindpainter K, Wilhelm M, Jin M, et al. Tissue renin - angiotensin systems: focus on the heart. J Hypertens 1987; 5: 33 - 38.

42 Lindenpaintner K, Lee M, Larson MG, et al. Absence of association or genetic linkage between the angiotensin - converting - enzyme gene and left ventricular mass. N Engl J Med 1996; 443: 1023 - 8.

43 Linz W, Wiemer G, Schaper J, Zimmermann R, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors, left ventricular hypertrophy and fibrosis. Mol Cell Biochem 1995; 147: 89 - 97.

44 London GM, Marchais SJ, Safar ME, et al. Aortic and large artery complience in endstage renal failure. Kidney Int 1990; 37: 137 - 142.

45 London GM, Zins B, Pannier B, et al. Vascular changes in hemodialysis patients in response to recombinant human erythropoetin. Kidney Int 1989; 36: 878 - 882.

46 London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end- stage renal disease. Circulation 1994; 90: 2786- 2796.

47 London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Pannier B. Cardiac hypertrophy and arterial alterations in end - stage renal disease: Hemodynamic factors. Kidney Int 1993;43: 42 - 49.

48 London GM, Fabiani F, Mardrais SJ, et al. Uremic cardiomyopathy: An inadequate left ventricular hypertrophy. Kidney Int 1987; 31: 973 - 980.

49 Ludwig E, Corneli PS, Anderson JL et al. The ACE Insertion/ Deletion polymorphism is independently associated with myocardial infarction and body mass index but not with stenosis. Circulation 1995; 91: 2120 - 4.

50 Mac Mahon SW, Wilcken PD, Mac Donald GJ. The efect of weight reduction on left ventricular mass. N Engl J Med.1986; 314: 334 - 9.

51 Marian AJ, Yu QT, Workman R, Greve G, Roberts R. Angiotensin - converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. Lancet 1993; 342: 1085 - 86.

52 Marre M, Bernadet P, Gallois Y, et al. Relationship between angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma level, and diabetic retinal and renal complications.Diabetes 1994; 43: 384 - 88.

53 Maschio G, Alverti D, Jamin G, et al. Effect of the angiotensin - converting - enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. N Engl J Med 1996; 334: 939 - 45.

54 Matsubara H, Kanasaki M, Murasawa S, et al. Differential gene expression and regulation on angiotensin II receptor subtypes in rat cardiac fibroblasts and cardiomyocytes in culture. J Clin Invest 1994; 93: 1592 - 1601.

55 Mijata S, Haneda T. Hypertrophic growth of cultured neonatal rat heart cells mediated by type 1 angiotensin II rezeptor. Am J Physiol 1994; 266: 2443 - 51.

55.1 Montgomery H, Brull D, Humphries SE. Analysis of gene- environment interactions by “stressing- the- genotype” studies: the angiotensin converting enzyme and exercice- induced left ventricular hypertrophy as an example. Ital Heart J 2002; 3(1): 10-4.

56 Moriyama T, Kitamura H, Ochi S, et al. Association of angiotensin I converting enzyme gene polymorphism with susceptibility to antiproteinuric effect of angiotensin I converting enzyme inhibitors in patients with proteinuria. J Am Soc Nephrol 1995; 6: 1674 - 1678.

57 Naftilan Aj, Pratt RE, Dzau VJ. Induction of platelet - derived growth factor a - chain and c - myc gene expressions by angiotensin II incultured rat vascular smooth muscle cells. J Clin Invest 1989; 83: 1419 - 1424.

58 Nakai K, Itoh C, Miura Y. Deletion polymorphism of the angiotensin I - converting enzyme gene is associated with serum ACE concentration and increased risk for coronary artery disease in the Japanese. Circulation 1994; 90: 2199 - 2202.

59 Nomura H, Koni I, Michishita Y, Morise T, Takeda R. Angiotensin - converting enzyme gene polymorphism in haemodialysis patients. Lancet 1994; 343: 482 - 483.

60 Ohishi M, Fujii K, Minamino T, et al. A potent risk for restenosis. Nat Genet 1994; 5: 324 - 325.

60.1 Osono E, Kurihara S, Sakurai Y et al. Insertion/ deletion polymorphism in intron 16 of the ACE gene and left ventricular hypertrophy in patients with end- stage renal disease. Am J Kidney Dis 1998; 32 (5): 725-30.

61 Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, et al. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 1277 - 1285.

62 Perticone F, Ceravolo R, Cosco C, et al. Deletion Polymorphism of the angiotensin - converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy in southern italien patients. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 365 - 9.

63 Pieruzzi F, Abassi ZA, Keiser HR. Expression of renin - angiotensin system components in the heart, kidneys, and lungs of rats experimental heart failure. Circulation 1995; 92: 3105 - 3112.

64 Raynolds MV, Bristow MR, Bush EW , et al. Angiotensin - converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Lancet 1993; 342: 1073 - 5.

65 Rick W. Klinische Chemie und Mikroskopie. Springer- Verlag 1990; 6. Auflage
65.1 Bestimmung der Cholesterinkonzentration im Serum; S 238
65.2 HDL- Cholesterin; S 241
65.3 LDL- Cholesterin; S 240
65.4 Enzymatisches Bestimmungsverfahren über Glycerin; S 243
65.5.Hämatokritwert; S 72
65.6. Methode nach Clauss; S 168
65.7. Bestimmung des Parathormon; S 393

66 Rigat B, Hubert C, Alhenc Gelas F, et al. An insertion deletion polymorphism in the angiotensin I - converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels.Clin Invest 1990; 86: 1343 - 1246.

67 Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F. PCR detection of the insertion deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP 1) (dipeptidylcarboxypeptidase 1). Nucleic Acids Research 1992; 20: 1433.

68 Ringrose RT, Thomas T, Wilkinson R. ACE genotyp and progression of IgA nephropathy. Lancet 1995; 346: 570 - 571.

69 Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA. Dialysis - associated ischemic heart disease: insights from coronary angiography. Kidney Int 1984; 25: 653 - 659.

70 Ruiz J, Blanche H, Cohen N, Velho G, et al. Insertion deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene is strongly associated with coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Proc Natl Acad Sci 1994; 91: 3662 - 3665.

71 Sadoshima JI, Izumo S. Signal transduction of angiotensin II induced c - fos gene expression in cardiac myocytes in vitro. Circ Res 1993; 73: 424 - 438.

72 Sadoshima JI, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II - induced hypertrophy of cardiac myocites and hyperplasia of cardiac fibroblasts: Critical role of the AT 1 receptor subtype. Circ Res 1993; 73: 413 - 423.

73 Samani NJ, O'Tolle, Martin D, et al. Insertion deletion polymorphism in the angiotensin - converting enzyme gene and risk of and prognosis after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 338 - 44.

74 Saski M, Oki T, Iuchi A, Tabata T, et al. Relationship between the angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the effects of enalapril on left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension: m - mode and pulsed doppler echocardiographic studies. Journal of Hypertension 1996; 14: 1403 -1408.

75 Schmidt A, Kiener HP, Barnas U, et al. Angiotensin- converting enzyme polymorphism in patients with renal failure. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 314 - 317.

76 Schmidt S, Schöne N, Ritz E and the diabetic nephropathy study group. Assocation of ACE gene polymorphism and diabetic nephropathy? Kidney International 1995; 47: 1176 - 1181.

77 Schmidt S, Stier E, Hartung R, et al. No association of converting enzyme insertion/deletion polymorphism with immunoglobulin A glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 1995; 26: 727-31.

78 Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. N Engl J Med 1994; 330: 1634 - 8.

79 Schunkert H, Dzau JD, Tang SS, et al. Increased rat cardiac angiotensin converting enzyme activity and m rna expression in pressure overload left ventricular hypertrophy. J Clin Invest 1990; 86: 1913 - 20.

80 Shanmugam V, Sell KW, Saha BK. Mistyping ACE heterozygotes. PCR Methodes and Applications 1993; 3: 120 - 121.

81 Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Snidermann AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end- stage renal disease. Kidney Int 1989; 36: 286 - 290

82 Silberberg JS, Rahal DP, Patton R, Sniderman AD. Role of anaemia in the pathogenesis of left ventriculare hypertrophy in endstage renal disease. Am J Cardiol 1989; 64: 222 - 224.

83 Studer R, Reinecke H, Müller B, et al. Increased angiotensin I converting enzyme gene expression in the failing human heart. J Clin Invest 1994; 94: 301 - 310.

84 Tarnow L, Cambien F, Rossing P, et al.. Lack of relationship between an insertion deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme and diabetic nephropathy and proliferative retinopathy in IDDM patients. Diabetes. 1995; 44: 489 - 494.

85 Tiret L, Kee F, Poirier O, Nicaud V, et al. Deletion Polymorphism in angiotensin - converting enzyme gene is associated with parenteral history of myocardial infarction. Lancet 1993; 341: 991-992.

86 Ueda S, Heeley RP, Lees KR, Elliott HL, Connell JMC. Mistyping of the human angiotensin converting enzyme gene polymorphism: frequency, causes and possible methods to avoid errors in typing. Journal of molecular endocrinology 1996; 17: 27 - 30.

87 Valderrabano F, Jones EH, Mallik NP. Report on management for renal failure in europe. XXIV, 1993. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 1-25.

88 Verharren HA, Schieken RM, Mosteller M, et al. Bivariate genetic analysis of left ventricular mass and weight in pubertal twins. Am J of Cardiol 1991;68: 661 - 668.

89 Villareal FJ, Kim NN, Ungab GD, Printz MP, Dillmann WH. Identification of functional angiotensin II receptors on rat cardiac fibroblasts. Circulation 1993; 88: 2849 - 2861.

90 Weinberg W. Über Vererbung beim Menschen. Z Abst u Vererbl 1909; 1: 377 - 393, 440 - 460.

91 Wilk MB, Shapiro, SS. The joint assessment of several independent samples. Technometrics 1968; 10:825 - 839

92 Wong KK, Summers KM, Burstow DJ, West MJ. Angiotensin - converting enzyme and angiotensinogen gene in patterns of left ventricular hypertrophy and in diastolic dysfunction. Clin Exp Pharmacol Physiol 1995; 22: 438 - 40.

92.1 Yildiz A, Akkaya V, Hatemi AC et al. No association between deletion- type angiotensin- converting enzyme gene polymorphism and left- ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. Nephron 2000; 84(2): 130-5.

93 Yoneya K, Okamoto H, Machida M, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in Japanese patients with hyperthrophic cardiomyopathy. Am Heart J 1995; 130: 1089 - 93.

94 Yorika T, Shuehiro T, Yasuoka N, Hashimoto K, Kawada M. Polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and clinical aspects of IgA nephropathy. Clin Nephrol 1995 Aug; 44: 80-5.

95 Yoshida H, Ichikawa I, Sakai O. Role of angiotensin converting enzyme gene polymorphism in progressiv loss of renal function in chronic renal diseases. Contrib Nephrol 1996; 118: 249 - 253.

96 Yoshida H, Mitatarai T, Kawamura T, et al. Role of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in progression and therapeutic responsivesness of IgA nephropathy.Clin. Invest. 1995; 96: 2162 - 2169.

Lebenslauf:

Persönliche Daten:

Name:	Sonja Hilkes, geb. Fellmann
Geboren am:	27.11.1973 in Mönchengladbach
Familienstand:	verheiratet, 2 Kinder

Schulausbildung:

1980 – 1984	Gemeinschaftsgrundschule in Schwalmtal- Waldniel,
1984 - 1993	St. Wolfhelm Gymnasium in Schwalmtal- Waldniel,
	Abschluß: allgemeine Hochschulreife

Studium:

10/ 1993 – 10/ 2000	Studium der Humanmedizin an der
	Heinrich - Heine Universität Düsseldorf,
	Praktisches Jahr im Lukas Krankenhaus Neuss
	(Wahlfach: Anästhesie)

ÄIP:

01/ 2001 – 04/ 2002	Facharztpraxis für Innere Medizin, Rheumatologie und Endokrinologie, Dres. Vollmer und Kollegen in Mönchengladbach in Teilzeitanstellung
seit 05/ 2002	Elternzeit voraussichtlich bis 06/ 05

Schwalmtal, den 13.01.04

ZUSAMMENFASSUNG

Untersuchung zum Einfluß des Angiotensin I Converting Enzym (ACE) Gen Polymorphismus auf die Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Sonja Hilkes

Einleitung: Die linksventrikuläre Hypertrophie stellt eine häufige myokardiale Veränderung dialysepflichtiger Patienten dar. Das Risiko einen kardialen Tod zu erleiden, steigt bei diesen Patienten um das vierfache an. Bei gesunden Probanden wurde ein Zusammenhang zwischen dem homozygoten Deletions- (DD) Allel des ACE Gen Polymorphismus und der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie beschrieben. **Hypothesen:** 1. Zwischen der Genotypverteilung von terminal niereninsuffizienten Patienten und nierengesunden Probanden besteht kein Unterschied. 2. Terminal niereninsuffiziente Patienten mit einem DD- Genotyp entwickeln vermehrt eine linksventrikuläre Hypertrophie. 3. Personen mit einem DD- Genotyp zeigen die höchsten Angiotensin I Converting Enzym Spiegel im Serum. **Methoden:** Zu Beginn wurde das ACE- Genotypverteilungsmuster von dialysepflichtigen Patienten (n=90) und klinisch nierengesunden Probanden (n=60) verglichen. Die Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden in eine Gruppe mit (n=48) und eine Gruppe ohne linksventrikuläre Hypertrophie (n=42) unterteilt, um den Einfluß des DD- Genotyps auf die linksventrikuläre Hypertrophie zu prüfen. Eine linksventrikuläre Hypertrophie wurde angenommen, wenn echokardiographisch ein interventrikuläres Septum >12 mm gemessen oder lävokardiographisch eine konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie diagnostiziert wurde. Patienten mit koronarangiographisch nachgewiesener koronarer Herzerkrankung oder Zustand nach Myokardinfarkt wurden ausgeschlossen! Die Bestimmung des ACE Genotyps erfolgte mittels Polymerase Kettenreaktion. Von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden Parameter wie Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Dialysedauer, Hypertonieinzidenz, Anzahl der verordneten Antihypertonika, Hämatokrit und Parathormon erfaßt. Der Vergleich von ACE Serumspiegeln erfolgte bei Personen mit verschiedenen Genotypkonstellationen (DD- bzw. ID-/ II-Genotyp), die nicht mit ACE Hemmern bzw. AT 1- Rezeptor Antagonisten therapiert wurden. **Ergebnisse:** Nierengesunde Probanden (II:17%; ID:53%; DD:30%) und dialysepflichtige Patienten (II:22%; ID:53%;DD:24%) unterschieden sich nicht signifikant in der ACE- Genotypverteilung. Urämische Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie (II:27%; ID:48%; DD:25%) zeigten gegenüber Patienten ohne linksventrikuläre Hypertrophie (II:17%; ID:59%; DD:24%) keine signifikant erhöhten DD- Genotypkonstellationen. Als Einflußfaktoren der linksventrikulären Hypertrophie bei dialysepflichtigen Patienten stellten sich Anzahl der verordneten Antihypertensiva, Diabetes mellitus, Dialysedauer und zunehmendes Alter dar. Personen mit der DD- Genotypkonstellation tendierten zu erhöhten ACE Serumspiegeln (DD versus II und ID, p=0,08). **Schlußfolgerung:** In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen dem DD- Genotyp des ACE Gen Polymorphismus und der linksventrikulären Hypertrophie bei dialysepflichtigen Patienten gefunden werden. Möglicherweise werden die genetischen Einflüsse des ACE Gen Polymorphismus durch die Akkumulation kardiovaskulärer Risikofaktoren bei urämischen Patienten überlagert.