

Aus dem Institut für Transplantationsdiagnostik
und Zelltherapeutika
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor/Leiter: Dr. Johannes Fischer

**Untersuchung der abweichenden Laborparameter
bei gesunden Blutstammzellspendern unter
besonderer Berücksichtigung des metabolischen
Syndroms**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Ruth Marie Becker
2021

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Folker Wenzel

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Fritz Boege

„Egal wie weit der Weg ist, man muss den ersten Schritt tun.“
Mao Tse-tung

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Es liegen keine Publikationen dieser Arbeit vor.

Zusammenfassung

Bei der Voruntersuchung von Stammzellspendern fallen immer wieder Abweichungen von den Normwerten auf, welche bzgl. möglicher Pathologien analysiert und bewertet werden müssen.

Bisher sind wenige wissenschaftliche Untersuchungen an gesunden Kollektiven durchgeführt worden, um Abweichungen von Referenzwerten zu analysieren.

Mit Hilfe der Auswertung sollen mögliche Zusammenhänge unter hämatologischen Parametern, sowie Parametern des metabolischen Syndroms aufgezeigt werden. Ziel ist es, Abweichungen außerhalb der Referenzwerte besser einordnen zu können und Möglichkeiten zur Optimierung der Voruntersuchung aufzuzeigen.

Dieser Arbeit liegen die Daten der Voruntersuchungen der Stammzellspender der Knochenmarkspenderzentrale des Uniklinikum Düsseldorf von 2009 - 2012 ($n = 205$) zugrunde.

Für die erhobenen Parameter wurden Werteintervalle nach der Gaußschen Verteilung festgelegt, auf Abweichler überprüft und diese mit den bestehenden Normwertintervallen verglichen. In einem weiteren Schritt wurden hämatologische Parameter und Parameter des metabolischen Syndroms mit Hilfe des Student t-Test (two tailed, $p < 0,05$) auf Zusammenhänge untersucht.

Im hämatologischen Bereich und bei mehreren Parametern des metabolischen Syndroms lag keine Normalverteilung vor. Nach oben wichen folgende Parameter ab: BMI, systolischer Blutdruck, Cholesterin, Triglyzeride, Glukose und Transaminasen. Hkt, MCV, diastolischer Blutdruck fielen durch eine Abweichung nach unten auf. Es konnten proportionale Zusammenhänge zwischen Hb und Hkt sowie zwischen MCH und MCV festgestellt werden. Weiterhin zeigte sich eine signifikante Relation zwischen Hämoglobin und MCV mit Ferritin ($p = 0,0065$). Bezüglich des metabolischen Syndroms konnten signifikante Zusammenhänge zwischen Cholesterin- und Triglyzeridwerten ($p = 0,0005$) sowie einer daraus resultierenden Steatosis hepatis und Pankreaslipomatose nachgewiesen werden. Außerdem liegt ein signifikanter Zusammenhang zwischen hohem MAD und BMI ($p = 0,0003$), Blutdruck und Glukosewerten vor - ebenso wie zwischen Glukose und BMI ($p = 0,0018$).

Bei der Betrachtung der Werte außerhalb des 95 % - Intervalls der Gaußschen Normalverteilung zeigte sich, dass nur geringe relative Abweichungen in Bezug auf den mittleren Normwert vorliegen, sodass diese nicht als klinisch relevant einzustufen sind.

Allerdings zeigte sich in einem gewissen Grade mit je ca. 50 % des Gesamtkollektivs ein vermehrtes Abweichen der Blutdruckwerte, des BMI und der Cholesterinwerte, was trotz des gesunden Kollektivs klinisch relevant auf ein vermehrtes Auftreten des metabolischen Syndroms hindeutet.

Ziel zukünftiger Arbeiten könnte es sein, neben den offiziellen Referenzwerten Grenzen festzulegen, ab wann man bei Symptombefreiheit von einer Erhöhung sprechen sollte. Darüber hinaus kann ein Ansatz zur Optimierung der Voruntersuchung sein, den Fragebogen bzgl. Ernährungsgewohnheiten und Vormedikation zu ergänzen. Weiterhin wäre eine Überprüfung des Gewichts sowie Hinzunahme des Taillen-Hüftindex sinnvoll. Auch eine Anpassung der Blutdruckmessung kann die Aussagekraft der Ergebnisse verbessern.

Abstract

During the preliminary examination of stem cell donors, deviations from the standard values are repeatedly noticed, which must be analyzed and evaluated for possible pathologies.

So far, few scientific studies have been carried out on healthy collectives to analyze deviations from reference values. With the help of the evaluation, possible correlations among hematological parameters as well as parameters of the metabolic syndrome shall be shown. The aim is a better classification of deviations outside the reference values and to show opportunities for optimizing the preliminary examination.

This work is based on the data of the preliminary examinations of stem cell donors of the stem cell donor center at the University Clinic of Duesseldorf from 2009 -2012 (n = 205).

For the collected parameters, value intervals were determined according to the Gaussian distribution, checked for deviations and were compared with the existing standard value intervals. In a further step, hematological parameters and parameters of the metabolic syndrome were examined for significant correlations using the student T-test (two tailed, $p < 0,005$).

In hematological range and for several parameters of the metabolic syndrome, Gaussian distribution did not exist. The following parameters deviated upwards: BMI, systolic blood pressure, cholesterol, triglycerides, glucose and transaminases. Hkt, MCV, diastolic blood pressure were conspicuous by a downward deviation. A proportional correlation between Hb and Hkt, as well as between MCH and MCV was found. Furthermore, a significant relation of hemoglobin and MCV with ferritin ($p = 0,0065$) was shown. With respect to the metabolic syndrome, significant correlations between cholesterol and triglyceride levels ($p = 0,0005$) and a resulting steatosis hepatis and pancreatic lipomatosis were found. In addition, there is a significant connection between high MAD and BMI ($p = 0,0003$), blood pressure and glucose values - as well as glucose and BMI ($p = 0,0018$).

When looking at the values outside the 95 % interval of the Gaussian distribution, it was found that there are only small relative deviations in relation to the mean normal value, so that they cannot be classified as clinically relevant.

Irrespective of this, to a certain extent, a deviation of about 50% in blood pressure, BMI and cholesterol values was observed in the collective. This is clinically relevant and indicates an increased occurrence of the metabolic syndrome despite the healthy collective.

Future scope of work could involve creating new additional limits to official reference values, which define an increase even without any specific symptoms.

Furthermore, one approach to optimize the preliminary examination could be to supplement the questionnaire with information on dietary habits and pre-medication. Furthermore, a review of the weight and the waist-hip index would be useful. In addition, an adjustment of the blood pressure measurement can improve the significance of the results.

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin - Aminotransferase
Anti -TG	Anti – Thyreoglobulin - Antikörper
Anti -TPO	Anti – Thyreoperoxidase - Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AST	Aspartat - Aminotransferase
AT III	Antithrombin 3
BMI	<i>body – mass - index</i>
BMDW	<i>Bone Marrow Donors Wolrdwide</i>
BZ	Blutzucker
Ca	Calcium
CHE	Cholinesterase
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalie - Virus
CRP	C - reaktives Protein
CT	Computertomografie
Dia	Diastole
EBMT	<i>Eurpean Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
EBV	Ebstein – Barr - Virus
EKG	Elektrokardiogramm
EPTRV	<i>Expert Panel of Theory of Reference Values</i>
Fe	Eisen
fT3	freies Trijodthyronin
fT4	freies Thyroxin
G - CSF	<i>granulozyte - colony stimulating factor</i>
GFRmrd	glomeruläre Filtrationsrate (<i>Modification Diet of renal Disease</i>)
gammaGT	Gamma – Glutamy l- Transferase
GOT	Glutamat – Oxalacetat - Transaminase
GPT	Glutamat – Pyruvat - Transaminase
Hb	Hämoglobin
HbA1c	glykiliertes Hämoglobin
HDL	high - density lipoprotein
Hkt	Hämatokrit
HIV	<i>human immunodeficiency virus</i>
HLA	humane leucozyte antigen
HSCT	Hematopoetic stemm cell transplantation
HTLV	humanes T - lymphotrophes Virus
IFCC	<i>International Federation of Clinical Chemistry</i>
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M

IV

INR	<i>Internatiol normalized Ratio</i>
K	Kalium
KHK	Koronare Herzkrankheit
KMSZ	Knochenmarkspenderzentrale
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	low - density lipoprotein
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MCH	<i>mean corpuscular hemoglobin</i>
MCHC	<i>mean corpuscular hemoglobin concentration</i>
MCV	<i>mean corpuscular volume</i>
MPV	<i>mean platelet volume</i>
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
Na	Natrium
NAFLD	<i>non - alcoholic fatty liver - disease</i>
NASH	<i>non - alcoholic steatosis hepatitis</i>
NCEP ATP III	<i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i>
NMDP	<i>National Marrow Donor Programm</i>
NW	Normwert
PBSCT	peripheral blood stemm cell transplantation
PROCAM	<i>Prospective Cardiovascular Münster Study</i>
RBC	red blood cells
RDW	red cell distribution width
RKI	Robert – Koch – Institut
RR	Blutdruck nach Riva - Rocci
RRdia	Diastolischer Blutdruck nach Riva - Rocci
RRsys	Systolischer Blutdruck nach Riva - Rocci
STABW	Standardabweichung
Sys	Systole
TAG	Triglyzeride
TSH	Thyreozyten – stimulierendes Hormon
WBMT	<i>Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation</i>
WMDA	<i>World Marrow Donor Association</i>
WHO	World – Health - Organisation
Z. n.	Zustand nach
ZKRD	Zentrales Knochenmarkspenderregister Deutschland

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Zunehmende Bedeutung der Stammzellspende in der Medizin.....	1
1.2 Die Historie der Stammzellspende - ein Exkurs	1
1.3 Allgemeines über die Stammzelltransplantation.....	3
1.4 Die Spendersuche aus Spenderperspektive.....	4
1.5 Die Voruntersuchung - was wird untersucht?.....	6
1.6 Die Entstehung von Referenzwerten	7
1.7 Ziele der Arbeit	8
2. Material und Methoden	10
2.1 Epidemiologie des Kollektivs.....	11
2.2 Erhobene Daten in der Voruntersuchung	11
2.3 Erhebung der einzelnen Daten und Ethikvotum.....	13
2.4 Statistische Auswertung	14
3. Ergebnisse	15
3.1 Die Gaußschen Normalverteilung bezogen auf das Kollektiv.....	15
3.2 Das metabolische Syndrom im Spenderkollektiv.....	18
3.3 Ergebnisteil Hämatologie	19
3.4 Ergebnisteil Cholesterin	24
3.5 Ergebnisteil Blutdruck	41
3.6 Ergebnisteil BMI	44
4. Diskussion	49
4.1 Zusammenhänge der hämatologischen Parameter	50
4.1.1 Hämoglobin und die geschlechtsspezifischen Unterschiede	51
4.1.2 Ferritin – seine Zusammenhänge mit Hämoglobin und MCV und sein Referenzbereich	54

4.1.3	Zeitpunkt einer rechtzeigen Anämiebehandlung.....	55
4.2	<i>Zusammenhänge innerhalb der Parameter des metabolischen Syndroms</i>	56
4.2.1	Statistische Zusammenhänge der Parameter des Fettstoffwechsels	56
4.2.2	Keine Normalverteilung im Fettstoffwechsel des Kollektivs	57
4.2.3	Die Zusammenhänge zwischen Cholesterin und Triglyzeriden und daraus resultierende Konsequenzen.....	59
4.3	<i>Cholesterin, Transaminasen und Steatosis hepatis – Zusammenhängende Größen?</i>	61
4.4	<i>Zusammenhänge zwischen Harnsäure und Cholesterin</i>	68
4.5	<i>Der BMI als Einflussgröße auf das metabolische Syndrom</i>	69
4.5.1	Der Zusammenhang zwischen BMI und Fettstoffwechsel	70
4.5.2	Der Einfluss vom BMI auf den Blutdruck	71
4.5.3	Zusammenhänge zwischen BMI und Glukose.....	73
4.5.4	Blutdruck und Blutzucker- Gegenseitige Beeinflussung?	75
4.6	<i>Limitationen der Arbeit</i>	78
4.7	<i>Schlussfolgerung</i>	79
5.	Literaturverzeichnis	83
6.	Anhang	94
6.1	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	94
6.2	<i>Tabellenverzeichnis</i>	96
6.3	<i>Informationen zu den zitierten Internetquellen.....</i>	97
7.	Danksagung	98

1. Einleitung

In der Einleitung werden zunächst allgemeine Aspekte der Stammzellspende und der Ablauf einer Spendersuche erläutert. Am Ende wird dann auf die Ziele der Arbeit eingegangen.

1.1 Zunehmende Bedeutung der Stammzellspende in der Medizin

Viele Erkrankungen des blutbildenden Systems, aber auch einige nicht hämatologische Erkrankungen können nur mit Hilfe einer Stammzellspende geheilt oder in Remission gebracht werden (Passweg et al., 2013).

Von einer Stammzelltransplantation spricht man, wenn die hämatopoetischen Stammzellen eines Spenders auf einen Empfänger übertragen werden (Genderhinweis: Allein aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher, weiblicher und diverser Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter). Ziel hierbei ist es, das kranke hämatopoetische System zu ersetzen (Holtick et al., 2014). Die Hauptindikationen für eine solche Therapie sind Leukämien und Lymphomerkrankungen (Gratwohl, 2010; Passweg et al., 2013). Die Indikationen für Stammzelltransplantationen verändern sich laufend. Seit den ersten Transplantationen sind viele weitere Indikationen hinzugekommen (Thomas, 1987). Angeborene Immundefekte, aber auch einige solide Tumore werden mittlerweile ebenfalls in dieser Weise behandelt (Copelan, 2006; Ljungman et al., 2009). Bereits 1994 gab es die ersten Hinweise, dass auch Autoimmunerkrankungen mit einer Stammzelltransplantation in Remission gebracht werden können (Daikeler et al., 2009; Gratwohl et al., 2001; Marmont, 1994). Andere Erkrankungen, wie beispielsweise die CML, sind durch die Entdeckung neuer Medikamente rückläufig im Gebrauch der Stammzelltransplantation (Lennard and Jackson, 2000; Ljungman et al., 2009; Passweg et al., 2013).

1.2 Die Historie der Stammzellspende - ein Exkurs

Die Stammzelltransplantation ist noch ein sehr junges Verfahren der Medizin, welches im Jahr 2007 erst den 50.Geburtstag feierte (Appelbaum, 2007). E. Donnall Thomas führte 1957 die ersten Studien von Knochenmarktransfusionen an Patienten durch, nachdem diese eine Chemotherapie und Bestrahlung durchlaufen hatten (Appelbaum, 2007; Henig and Zuckerman, 2014; Thomas and Blume, 1999). Es dauerte allerdings

weitere zwölf Jahre, bis im Jahr 1969 erste Erfolge bei einer Geschwisterspende verzeichnet werden konnten. Zu diesem Zeitpunkt waren die Nebenwirkungen jedoch so gravierend, dass nur wenige Patienten eine vollständige Remission erreichten (Appelbaum, 2007; Thomas and Blume, 1999).

Anfang der siebziger Jahre wurden dann erste Resultate für die Knochenmarktransplantation bei akuter myeloischer Leukämie und bei aplastischer Anämie veröffentlicht (Appelbaum, 2007). 1974 erfolgte die Gründung der *European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT*. Ziel der Organisation ist es, Wissenschaftler zu vernetzen und den Austausch über Fortschritte in der Forschung zu erleichtern (Pagano and Lyon, 2014). Ende der siebziger Jahre ereignete sich ein weiterer Meilenstein in der Entwicklung der Stammzelltransplantation: Intensive Forschung führte dazu, dass erstmals eine Transplantation von einem nicht-verwandten Spender durchgeführt werden konnte (Appelbaum, 2007). Dieses Ereignis erweiterte die Möglichkeiten der Behandlung mit Blutstammzellen erheblich.

Es wurden Register für unverwandte Stammzellspender gegründet. 1986 entstand das *National Marrow Donor Programm, NMDP*, und 1988 erfolgte der Aufbau der *Bone Marrow Donors Worldwide, BMDW*, jetzt *World Marrow Donor Association, WMDA* (Henig and Zuckerman, 2014). Das *NMDP* ist das weltweit größte Register für Fremdspender (Dehn et al., 2008). E. Donnall Thomas wurde für seine intensive Forschung 1990 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet (Appelbaum, 2007; Niederwieser, 2013).

In den letzten 26 Jahren ist die Zahl der Stammzelltransplantationen weiter gestiegen, bis im Dezember 2012 die 1 Millionste Transplantation weltweit durchgeführt worden ist, wie das *Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation, WBMT*, berichtete (Niederwieser, 2013). Mit der Anzahl der Spenden wächst auch parallel die Anzahl der registrierten Fremdspender von 4,7 Millionen im Jahr 1997 auf knapp 38 Millionen im Jahr 2020, wie die aktuellen Zahlen des *WMDA* zeigen (World Marrow Donor Association, official Website, 2019, 2020). In Deutschland wurden die ersten Knochenmarkspender erst Mitte der achtziger Jahre registriert und in den darauffolgenden Jahren nur vereinzelte Fremdspender durchgeführt (ZKRD, 2012). Im Jahr 1992 wurde dann das *Zentrale Knochenmarkspenderregister Deutschland, ZKRD*, gegründet. Im *ZKRD* laufen alle Daten der 28 Einzelregister in Deutschland zusammen (Bräuninger et al., 2014). Aufgabe des *ZKRD* ist die Koordination dieser Daten auf der Suche nach Fremd Spendern. Inzwischen ist das *ZKRD* auch mit dem

BMDW verknüpft, sodass auch ein internationaler Austausch der Daten erfolgt (ZKRD, 2012). Durch die weltweite Spendersuche kann für 90 % der Patienten ein geeigneter Spender gefunden werden. Jährlich werden über 6000 Transplantationen mit deutschen Spendern durchgeführt (ZKRD, 2017).

1.3 Allgemeines über die Stammzelltransplantation

Soll eine HSCT erfolgen, muss zwischen zwei Arten der Spende unterschieden werden:

Zum einen gibt es die autologe Spende, bei welcher von dem Patienten selbst Stammzellen gewonnen und asserviert werden, bis diese benötigt werden. Auf der anderen Seite steht die allogene Spende, bei der ein fremder Spender seine Stammzellen für einen Empfänger zur Verfügung stellt (Henig and Zuckerman, 2014). Wird eine allogene Spende durchgeführt, muss zunächst ein passender Spender gefunden werden.

Nach Möglichkeit bevorzugt man einen passenden Geschwisterspender, allerdings liegt die Erfolgsrate, einen Geschwisterspender zu finden, nur bei 30 Prozent (Kernan et al., 1993; Lennard and Jackson, 2000; Sullivan et al., 1998).

Die Suche nach einem passenden Fremdspender und der Erfolg einer Transplantation ist ein komplexer Prozess, welcher eine enge Zusammenarbeit eines spezialisierten, interdisziplinären Teams erfordert (Bräuninger et al., 2014; Gratwohl, 2010).

Ob ein geeigneter Spender gefunden wird, ist abhängig von bestimmten Zelloberflächenmerkmalen, den sogenannten *humanen Leukozyten Antigenen*, *HLA* (Flomenberg, 2004). Es handelt sich um Antigene auf den weißen Blutkörperchen und vielen anderen Zellen des menschlichen Körpers. Durch diese kann das Abwehrsystem eines Menschen zwischen Selbst- und Fremdstoffen unterscheiden (Herold, 2011). Die Informationen der HLA - Merkmale befinden sich auf Chromosom 6 (Copelan, 2006). Die vier wichtigsten hiervon sind HLA - A, - B, - C, - DRB1. Zwar gibt es noch weitere HLA - Antigene, aber diese vier Loci beeinflussen entscheidend das Outcome der Patienten (Dehn et al., 2008; Weisdorf et al., 2008). Daher wird heute ein Matching mit mindestens 8/8 (HLA – A, - B, - C, - DRB1) angestrebt, wobei ein Matching mit 9/10 oder 10/10 wünschenswert wäre (Flomenberg, 2004; Lee et al., 2007; Ljungman et al., 2009). Auch die ethnische Zugehörigkeit spielt eine Rolle bei der Suche nach einem geeigneten Spender. Dehn et al. zeigen, dass nicht für alle ethnischen Gruppen qualitativ gleichwertige Matches erzielt werden können (Dehn et al., 2015; Lennard and Jackson, 2000).

Bei der Gewinnung der Stammzellen kann man zwischen drei Formen unterscheiden. Bei Einführung dieser Therapiemöglichkeit wurden die Stammzellen ausschließlich aus dem Knochenmark gewonnen, indem mittels einer Stanze Material aus dem Beckenkamm entnommen wurde (Copelan, 2006). Hierfür ist bei dem Spender eine Allgemeinnarkose oder eine lokale Anästhesie notwendig (Bräuninger et al., 2014). Diese Umstände führen zu einer etwas längeren Erholungszeit des Spenders als bei einer peripheren Stammzellspende, PBSCT (Körbling and Anderlini, 2001). Diese Methode konnte durch die Weiterentwicklung der HSCT 1981 eingeführt werden. Die Stammzellen werden hier mittels Apherese gewonnen (Anderlini et al., 1997; Körbling and Anderlini, 2001). Hierfür muss der Spender einige Tage zuvor beginnen, G-CSF zu spritzen. Dieses Medikament sorgt für die Mobilisation der Stammzellen aus dem Knochenmark in die Peripherie (Copelan, 2006; Körbling and Anderlini, 2001). Zwar sind auch hier Nebenwirkungen wie Knochenschmerzen vorhanden, aber die Belastung wird von dem Spender meist geringer eingestuft als bei einer Knochenmarkentnahme (Majolino et al., 1997). Die PBSCT wird heutzutage am häufigsten durchgeführt (Passweg et al., 2013). Die dritte Möglichkeit, welche 1988 zum ersten Mal erprobt wurde, ist die Transplantation von Nabelschnurblut, da es einen hohen Anteil an Stammzellen aufweist (Adamson, 1997). Hier sind die Möglichkeiten aber aufgrund des mangelnden Blutvolumens in der Nabelschnur bisher noch begrenzt (Copelan, 2006).

Welche der drei Arten bevorzugt wird, hängt zum einem vom Wunsch des Transplantationszentrums, aber auch vom Wunsch des Spenders ab (Bräuninger et al., 2014). Kann aus bestimmten Gründen keine PBSCT durchgeführt werden, ist meist dennoch eine Knochenmark - Entnahme möglich (Bräuninger et al., 2014).

1.4 Die Spendersuche aus Spenderperspektive

Da der Schutz der Stammzellspender eine große Rolle spielt, gibt es diverse Studien, welche sich mit den Ein- und Ausschlusskriterien der Spender (Horowitz and Confer, 2005; Sacchi et al., 2008) befassen.

Bis tatsächlich eine Spende stattfindet, erfolgen mehrere Selektionsprozesse. Die erste Selektion erfolgt bereits vor der Registrierung selbst, da nur Personen im Alter von 18 bis maximal 55 Jahren für die Registrierung zugelassen werden (ZKRD, Offizielle Website, 2020). Ursache hierfür ist, dass mit zunehmendem Alter das Risiko für die Übertragung von Krankheiten steigt und die Spendertauglichkeit abnimmt (Bräuninger et al., 2014; Niederwieser et al., 2004). Die zweite Selektion greift dann

bei der Registrierung als potentieller Spender, da man annehmen kann, dass sich nur Personen erfassen lassen, welche sich körperlich gesund fühlen. Außerdem wird bereits bei der Registrierung eine Befragung durchgeführt, um grobe Ausschlusskriterien und Risiken zu erfassen (Sacchi et al., 2008). Die dritte Selektion erfolgt schließlich durch standardisierte Gesundheitsfragebögen und die Voruntersuchungen, die einer Spende zwingend vorgeschaltet sind (Bräuninger et al., 2014). Hier wird geprüft, ob der subjektive Eindruck des Patienten, gesund zu sein, zutrifft (Bräuninger et al., 2014). Außerdem soll für den freiwilligen Spender die größtmögliche Sicherheit erzielt werden. Natürlich dient die Voruntersuchung auch der Sicherheit des Empfängers (Bräuninger et al., 2014). Alle Abweichungen bei den Untersuchungen müssen individuell abgeschätzt werden (Bräuninger et al., 2014). Wenn sich bei diesen Untersuchungen keine Bedenken ergeben, ist von Seiten des Spenders eine Transplantation möglich. Ergeben sich allerdings durch die Untersuchungsergebnisse erhebliche Risiken für den Spender, wird eine Spende ausgeschlossen (Bräuninger et al., 2014).

Absolute Ausschlusskriterien für eine Spende sind z.B.

- Akute oder anamnestische maligne Erkrankungen
- Schwere kardiale Erkrankungen (absolute Arrhythmie, KHK, Angina Pectoris)
- Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
- Schweres Asthma bronchiale
- Gerinnungsstörungen und Thrombosen
- Zerebrovaskuläre Erkrankungen
- Schwangerschaft
- Drogenabusus
- Chronisch inflammatorische Erkrankungen
- Z. n. Organ- oder Stammzelltransplantation
- HIV-Infektion

(Niederwieser et al., 2004; Sacchi et al., 2008)

Eine Rolle spielt allerdings nicht nur die ausgiebige Voruntersuchung. Es wird auch ein langjähriges Follow-Up angestrebt, um mögliche Spätkomplikationen, z.B. durch die Applikation von G-CSF, frühzeitig zu erkennen (Anderlini et al., 1997).

In Rahmen der Voruntersuchung werden eine Fülle von Parametern erhoben, über die im Folgenden ein kurzer Überblick geschaffen werden soll.

1.5 Die Voruntersuchung - was wird untersucht?

Zunächst werden allgemeine personenbezogene Daten erfasst. Neben Größe und Gewicht gehören auch Vorerkrankungen, Vormedikation, Nikotinabhängigkeit und der Blutdruck dazu (Bräuninger et al., 2014; Sacchi et al., 2008). Wichtige Aspekte werden mit einer ausführlichen Anamnese abgedeckt. Bei der Überprüfung der Vorerkrankungen kann schon eine erste Abschätzung erfolgen, auf welche Parameter besonders geachtet werden sollte. Aber auch Autoimmunerkrankungen und maligne hämatopoetische Erkrankungen in der Familie werden abgefragt, da bei Bejahung dieser Fragen die Evaluation des Spender noch aufmerksamer erfolgen sollte (Niederwieser et al., 2004).

Mit der darauffolgenden körperlichen Untersuchung wird die Tauglichkeit des Spenders festgestellt. Bestandteil sind daneben ein EKG, ein Röntgenbild des Thorax, eine Sonographie des Abdomens sowie eine umfassende Laboruntersuchung (Bräuninger et al., 2014; Niederwieser et al., 2004).

Es erfolgt die Erfassung einer Reihe hämatologischer Parameter. Diese dienen zum Ausschluss von blutbildenden Erkrankungen, Anämien und Blutungsneigungen. Liegt eine Eisenmangelanämie vor, wird zunächst mit einem Eisenpräparat vorbehandelt, um sicherzustellen, dass dieses auch die tatsächliche Ursache für die Veränderungen im Blutbild ist. Reagiert der Patient nicht auf die Therapie, müssen weiterführende Untersuchungen erfolgen.

Ebenfalls durch das hämatologische Blutbild, aber auch mittels der Elektrophorese werden akute Entzündungsreaktionen im Körper ausgeschlossen.

Elektrolyte und Nierenwerte sollen auf mögliche Nierenfunktionseinschränkungen Hinweise geben. Die Bestimmung von Blutfetten und Leberenzymen soll Aufschluss über mögliche Pathologien in der Leber und Gallenregion geben.

Eine ausführliche Darstellung aller erhobenen Parameter erfolgt auch noch einmal in Kapitel 2.2 in den Tabelle 1 bis Tabelle 6.

Die Harnsäure ist von besonderer Relevanz, da bei der peripheren Stammzelltransplantation im Voraus G - CSF verabreicht wird. Dieses Medikament erhöht den Zellumsatz, sodass die Harnsäure ansteigen kann (Herold, 2011). Liegt eine erhöhte Harnsäure vor, werden die Patienten prophylaktisch mit einem Urikostatikum, z.B. Allopurinol, vorbehandelt (Castro et al., 2017; Tausche et al., 2014; Williams, 1972).

Eine weitere Gruppe bilden die Gerinnungsparameter. Diese sind sowohl bei der peripheren Stammzellspende, als auch bei der Knochenmarkstanz von Relevanz, um übermäßige Blutungen vermeiden zu können.

Auch der TSH - Wert wird mit abgenommen. Gezielte Untersuchungen folgen jedoch nur bei Normabweichungen.

Des Weiteren wird auch Blut für die Mikrobiologie entnommen. Hier wird auf wichtige durch Blut übertragbare Erkrankungen untersucht. So ist z.B. der CMV - Status des Spenders auch für den Empfänger von Bedeutung, da diese Erkrankung eine Komplikation nach der Transplantation des immunsupprimierten Patienten darstellen kann (Wingard et al., 1988). Wie die Studie von Pergam et al. zeigen, liegt das Risiko für eine Transmission von CMV bei seropositivem Spender und seronegativem Empfänger bei etwa 19 % (Pergam et al., 2012).

Jedoch führen nicht alle Infektionserkrankungen wie z.B. auch Hepatitisinfektionen zu einem Spendenausschluss. Da meist nur wenige geeignete Spender zur Verfügung stehen, muss in diesen Fällen das Nutzen-Risiko-Verhältnis individuell für den Empfänger abgewogen werden (Bräuninger et al., 2014; Niederwieser et al., 2004; Sacchi et al., 2008).

Bisher sind kaum Studien zu finden, die sich intensiver mit diesen erfassten Daten beschäftigen. Dabei kann hierdurch eine genauere Beschreibung des Spenderkollektivs erzielt werden. Durch die genannten Selektionsprozesse werden die Spender als gesund eingestuft. Dennoch fallen im Rahmen der Voruntersuchung immer wieder Laborabweichungen sowie Auffälligkeiten im Rahmen der Sonographie auf.

Welche Abweichungen sind noch als „normal“ einzustufen, welche hiervon sind klinisch relevant? Auch Whyte und Kelly hinterfragen dies in ihrer Arbeit, „Was ist normal?“ (Whyte and Kelly, 2018)

Laborwerte sind nur verwendbar, wenn der einzelne Wert mit weiteren Referenzen verglichen werden kann (Solberg and PetitClerc, 1988). Somit muss für die Arbeit zunächst erläutert werden, wie die offiziellen Referenzwerte zustande kommen.

1.6 Die Entstehung von Referenzwerten

Im Jahr 1970 wurde von der *IFCC, International Federation of Clinical Chemistry*, ein Expertenteam mit dem Ziel zusammengestellt, sich mit der Definition und dem Vorgehen zum Erfassen von Referenzwerten zu befassen. Das Team bekam einen der Aufgabe entsprechenden Namen: *Expert Panel of Theory of Reference Values*,

EPTRV (Solberg and Stamm, 1991). Das *EPRTV* verfasste mehrere Definitionen, die die Auseinandersetzung mit Referenzwerten vereinfachen sollte.

Mehrere Referenzindividuen werden zu einer Referenzpopulation zusammengefasst. Aus dieser wiederum wird eine Probengruppe gebildet, von der Referenzwerte ermittelt werden. Aus diesen Werten werden dann mit Hilfe statistischer Methoden obere und untere Limits errechnet. Somit entsteht am Ende das Referenzintervall (Gräsbeck, 1988). Dabei ist es Standard, die Limits so zu setzen, dass jeweils 2,5 % der Referenzwerte nach oben und unten abweichen. Gräsbeck stellt außerdem klar, dass ein Referenzindividuum dem Patienten möglichst ähnlich sein sollte, vor allem in den Kategorien wie Alter, Geschlecht und Herkunft. Daneben wird in seiner Arbeit herausgestellt, dass ein Referenzindividuum nicht zwingend gesund sein muss. Er fordert stattdessen einen Vermerk, ob es sich um ein gesundes Referenzindividuum handelt oder welche Erkrankung zugrunde liegt. Das *IFCC* weist außerdem darauf hin, dass die Probenentnahme zwischen den Referenzindividuen unter möglichst standardisierten Umständen erfolgen sollte (Solberg and PetitClerc, 1988).

1.7 Ziele der Arbeit

Bei jeder Abweichung von den Referenzwerten muss vor einer Zulassung als Stammzellspender überprüft werden, ob diese eine Kontraindikation für eine Spende darstellen (Bräuninger et al., 2014). Dies ist natürlich zum einen mit zusätzlichen Kosten verbunden, zum anderen aber auch mit zeitlichem Aufwand. Vor allem die Zeit spielt für den Empfänger der Stammzellen und den Erfolg der Transplantation eine große Rolle. Zwar sind neben der Zeit viele Faktoren für den Erfolg der Transplantation verantwortlich, doch es kann angenommen werden, dass der Empfänger, je früher er die Spende erhält, in einem besseren Gesundheitszustand in die Spende startet und sich so die Chancen auf ein besseres Outcome erhöhen (Ljungman et al., 2009).

Im Rahmen dieser Arbeit sind die Daten der Voruntersuchungen von 205 Stammzellspendern aus der Knochenmarkspenderzentrale Düsseldorf erfasst worden. Diese Spenderdatei gehört mit rund 200.000 registrierten Spendern zu einer der zehn größten Einzeldateien weltweit. Es sollen retrospektiv die Laborwerte und Sonographiebefunde der Stichprobe mit Hilfe der dafür erstellten Datenbank beschrieben werden.

Da alle erfassten Personen Stammzellen gespendet haben, handelt es sich um ein hoch selektiertes gesundes Kollektiv im Rahmen der in Kapitel 1.4 genannten drei Selektionsprozesse.

Daraus folgt die Annahme, dass die vorliegenden Daten keine größeren Abweichungen der Laborparameter aufweisen als es die technische Unsicherheit erlaubt. Eine Abweichung bis 2,5 % nach oben oder unten wird unter Berücksichtigung der Gaußschen Normalverteilung toleriert und noch als normal eingestuft.

Die Gaußsche-Verteilung geht davon aus, dass 95,45 % des Kollektivs innerhalb der Grenzen vom Mittelwert $\pm$ zwei Standardabweichungen liegen (Genzwürker et al., 2014). Für die geplante Auswertung bedeutet dieser Umstand, dass die Hypothese der Gaußschen Normalverteilung nur erfüllt wird, wenn $\leq 2,5$ % vom Mittelwert außerhalb der zweifachen Standardabweichungen abweichen.

Falls entgegen der Hypothese dennoch Abweichungen der Laborwerte $\geq 2,5$ % vorliegen, soll kritisch beurteilt werden, ob tatsächlich eine Pathologie bzw. eine klinische relevante Abweichung vorliegt oder ob die Abweichungen noch als Normalzustand gewertet werden können. Da es sich um ein gesundes Kollektiv handelt, werden hierdurch auch die offiziellen Referenzintervalle noch einmal kritisch beleuchtet. Außerdem wird durch diese Auswertung die statistische Wertigkeit des Kollektivs überprüft.

Diese Arbeit wird sich auf die hämatologischen Parameter sowie auf die Parameter des metabolischen Syndroms konzentrieren, da dieser Symptomkomplex zunehmend an Bedeutung in unserer Gesellschaft gewinnt (Cornier et al., 2008; Kassi et al., 2011). Beim metabolischen Syndrom handelt es sich um ein Zusammenspiel einzelner Faktoren, welche das Auftreten eines Typ2-Diabetes und weiterer kardiovaskulärer Erkrankungen begünstigen (Eckel et al., 2005; Lam and LeRoith, 2000). Da es sich um mehrere Einflussgrößen handelt, bestehen viele unterschiedliche Definitionen. (Alberti et al., 2009; Cornier et al., 2008; Kassi et al., 2011; Parikh and Mohan, 2012). Für diese Arbeit erfolgt die Orientierung an der Definition nach dem National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III:

- Abdominelles Übergewicht: Taillenumfang ≥ 102 cm bei Männern und ≥ 88 cm bei Frauen
- Hypertriglyzeridämie: ≥ 150 mg/dl (1.695 mmol/l)
- Vermindertes HDL: < 40 mg/dl bei Männern und < 50 mg/dl bei Frauen
- Arterielle Hypertonie: $> 130/85$ mmHg

- Hoher Nüchternblutzucker: > 110 mg/dl

(Kassi et al., 2011)

Um von dem Vorhandensein eines metabolischen Syndroms zu sprechen, müssen mindestens drei der o.g. Kriterien erfüllt sein.

Im Rahmen der Primär- oder Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse werden die Patienten immer wieder auf das Vorhandensein des metabolischen Syndroms überprüft. Wie verhält es sich aber mit dem Vorkommen des metabolischen Syndroms bei als gesund eingestuften Patienten? Dies soll in der Arbeit anhand der Stammzellspender beleuchtet werden.

Unter Zuhilfenahme eines zweiseiten Student t - Test sollen die Parameter auf signifikante Zusammenhänge geprüft werden. Ziel ist es, in diesem hoch selektierten gesunden Kollektiv das Verhalten der verschiedenen Laborparameter untereinander zu erfassen. Treten Fettstoffwechselstörungen auf? Weisen die Laborparameter, die das metabolische Syndrom beschreiben, einen signifikanten Zusammenhang auf? Können daraus Konsequenzen für die Voruntersuchung gezogen werden?

Da die Anzahl der Fremdspender immer weiter steigt, ist es wichtig, die Voruntersuchungen für Spender weiter zu optimieren. Nicht nur um weiter für die Sicherheit der Spender zu sorgen und somit nach Möglichkeit mehr Menschen zu motivieren, sich registrieren zu lassen, sondern auch um die Effektivität der Untersuchung zu verbessern und damit entstehende Kosten zu minimieren (Passweg et al., 2013).

2. Material und Methoden

Für diese Arbeit wurden alle Stammzellspender der Knochenmarkspenderzentrale (KMSZ) des Universitätsklinikum Düsseldorf aus dem Zeitraum 01.01.2009 bis 31.01.2012 erfasst.

Grundlage für die Auswertung waren die Voruntersuchungen der Spender. Einfluss auf die Erfassung der einzelnen Werte lag nicht mehr vor, da die Auswertung anhand der schon vorliegenden Daten erfolgte. Sie ist somit als retrospektiv zu werten.

2.1 Epidemiologie des Kollektivs

Das erhobene Kollektiv setzt sich aus insgesamt 205 Spendern zusammen. Hiervon sind 72,20 % (n = 148) Männer und 27,80 % (n = 57) Frauen. Das Alter liegt hierbei zwischen 18 und 59 Jahren. Der Mittelwert des Alters ist 39,67 Jahre. Der Median beträgt 41 Jahre. Weibliche Spender haben im Mittelwert ein etwas höheres Spendenalter von 40,56 Jahren, während der Mittelwert bei den Männern bei 39,32 Jahren liegt.

Mit 73,66 % (n = 151) stellt die periphere Stammzelltransplantation den größten Anteil der Spenden dar. Bei 19,02 % (n = 39) wurde eine Knochenmarkspende durchgeführt. 4,89 % (n = 10) der Spender wurden erfasst im Rahmen einer durchgeführten Donorlymphozyteninfusion, welche allerdings ebenfalls eine vorherige Spende voraussetzt. Bei 2,44 % (n = 5) ist nicht nachvollziehbar, welches Verfahren angewandt wurde.

2.2 Erhobene Daten in der Voruntersuchung

Alle Parameter, die in der Voruntersuchung erfasst wurden sind in den Tabelle 1 bis Tabelle 6 aufgeführt. Auf die gelb hinterlegten Parameter wurde bei der Auswertung der Fokus gelegt. Außerdem wurden im Rahmen der Voruntersuchung durchgeführte Sonographieuntersuchungen mit in die Auswertung einbezogen. Die in der Voruntersuchung standardmäßig durchgeführten EKG-Untersuchungen und Röntgenaufnahmen des Thorax sind in den Daten erfasst worden, aber in der Arbeit wird nicht weiter darauf eingegangen. Der Vollständigkeit halber sind sie an dieser Stelle erwähnt.

Tabelle 1: Auflistung aller erhobenen allgemeinen Spenderinformationen im Rahmen der Voruntersuchung

Geschlecht	Alter
Größe	Aus Größe und Gewicht kann dann der BMI bestimmt werden
Gewicht	
Puls	Blutdruck
Körpertemperatur	Blutgruppe
Vorerkrankungen	Dauermedikation und Bedarfsmedikation
Nikotinkonsum	Allergien

BMI (*body – mass - index*)

Gelb hinterlegte Flächen sind in der Arbeit näher betrachtet worden

Tabelle 2: Auflistung aller erfassten hämatologischen Parameter in der Voruntersuchung

RBC	Hb
Hkt	MCV
MCH	MCHC
Leukozyten	Thrombozyten
MPV	RDW
Neutrophile absolut	Neutrophile prozentual
Lymphozyten absolut	Lymphozyten prozentual
Monozyten absolut	Monozyten prozentual
Eosinophile absolut	Eosionophile prozentual
Basophile absolut	Basophile prozentual

RBC (red blood cells), Hb (Hämoglobin), Hkt (Hämatokrit), MCV (*mean corpuscular volume*), MCH (*mean corpuscular hemoglobin*), MCHC (*mean corpuscular hemoglobin concentration*), MPV (*mean platelet volume*), RDW (red cell distribution width)

Gelb hinterlegte Flächen sind in der Arbeit näher betrachtet worden

Tabelle 3: Auflistung aller erfassten Parameter der Elektrophorese in der Voruntersuchung

Gesamteiweiß	
Albumin absolut	Albumin prozentual
Alpha – 1 - Globuline absolut	Alpha – 1 - Globuline prozentual
Alpha – 2 - Globuline absolut	Alpha – 2 - Globuline prozentual
Beta-Globuline absolut	Beta-Globuline prozentual
Gamma-Globuline absolut	Gamma-Globuline Prozentual

Tabelle 4: Auflistung aller erfassten Parameter der klinischen Chemie in der Voruntersuchung

Na	K
Ca	Fe
Creatinin	GFRmdrd
Harnstoff	Harnsäure
Cholesterin	Triglyzerid
HDL-Cholesterin	LDL- Cholesterin
CRP	LDH
GOT	GPT
Bilirubin gesamt	CHE
Gamma - GT	AP
Amylase	Lipase
Ferritin	Transferrin
Transferrin - Sättigung	Glukose

TSH	Bei Auffälligen TSH - Befunden wurde zusätzlich bestimmt: fT3, fT4, Anti - TPO, Anti - TG, Gesamt T3, Gesamt T4
-----	---

Na (Natrium), K (Kalium), Ca (Calcium), Fe (Eisen), GFRmrd (glomeruläre Filtrationsrate(Modification Diet of renal Disease), HDL (high - density lipoprotein), LDL (low - density lipoprotein), CRP (C - reaktives Protein), LDH (Laktatdehydrogenase), GOT (Glutamat – Oxalacetat - Transaminase), GPT (Glutamat – Pyruvat - Transaminase), GammaGT (Gamma – Glutamyl - Transferase), AP (Alkalische Phosphatase), CHE (Cholinesterase), TSH (Thyreozyten - stimulierendes Hormon), fT3 (freies Trijodthyronin), fT4 (freies Thyroxin), Anti - TPO (Anti -Thyreoperoxidase - AK), Anti - TG (Anti - Thyreoglobulin-AK)
Gelb hinterlegte Flächen sind in der Arbeit näher betrachtet worden

Tabelle 5: Auflistung aller erfassten Gerinnungsparameter bei der Voruntersuchung

Quick	INR
aPTT	Fibrinogen
AT III	

INR (*International normalized Ratio*), aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit), AT III (Antithrombin III)

Tabelle 6: Auflistung aller erhobenen Infektionskrankheiten in der Voruntersuchung

CMV IgG	CMV IgM
EBV IgG	EBV IgM
Toxoplasmose IgG	Toxoplasmose IgM
HIV	Hepatitis
Treponema pallidum	HTLV

IgG (Immunglobulin G), IgM (Immunglobulin M), CMV (Cytomegalie - Virus), EBV (Ebstein – Barr - Virus), HIV (Humane Immundeficiency Virus), HTLV (humanes T - lymphotrophes Virus)

2.3 Erhebung der einzelnen Daten und Ethikvotum

Größe und Gewicht wurden anhand des Patientenfragebogens erfasst. Der Blutdruck wurde durch die Riva-Rocci-Methode von einer geschulten Pflegekraft ermittelt.

Die hämatologischen Blutproben wurden durch Analysemaschinen des Transplantationszentrums ausgewertet. Die klinische Chemie wurde im Zentrallabor der Universität Düsseldorf erfasst. Die mikrobiologischen Untersuchungen erfolgten in der Mikrobiologie. Die einzelnen Bestimmungsmethoden waren aufgrund des retrospektiven Charakters der Arbeit bedauerlicherweise nicht weiter zu eruieren.

Die Erlaubnis zur weiteren Auswertung der Voruntersuchungen von Stammzellspendern wurde mit einem Ethikantrag unter der Nummer 3623 eingeholt.

2.4 Statistische Auswertung

Personenbezogene Daten sowie Größe, Gewicht, Vorerkrankungen und Medikation wurden bei der Spenderauswahl mit einem standardisierten Fragebogen erfasst. Diese und die erfassten Laborparameter wurden zunächst tabellarisch in Excel zusammengefasst.

Zum einen erfolgte dann für das Kollektiv die Errechnung statistischer Größen, wie Mittelwert, Standardabweichung, Median und Quartil. Diese Daten dienten dazu, nach der Gaußschen Normalverteilung innerhalb des Kollektivs Referenzwerte zu erstellen, um anschließend auf mögliche Abweichler zu achten. Wie oben ausführlich beschrieben, dürfen nicht mehr Spender als 2,5 % nach oben oder unten abweichen. Die Grenzwerte werden durch den Mittelwert $\pm$ zweifacher Standardabweichung berechnet. Die Grenzen sind in den Tabellen 7 bis 9 mit unterer bzw. oberer Gaußschen Grenze angegeben.

Für die Größe des Kollektivs ($n = 205$) bedeutet dies, dass nicht mehr als fünf Spender abweichen dürfen. Gibt es für Männer und Frauen unterschiedliche Referenzwerte, bedeutet es, dass bei den Frauen ($n = 57$) nicht mehr als zwei Spenderinnen abweichen dürfen. Bei den Männern ($n = 148$) dürfen nicht mehr als vier Spender nach oben oder unten abweichen.

Anschließend wurde der Fokus vor allem auf die hämatologischen Parameter und Parameter des metabolischen Syndroms gelegt. Diese Werte wurden miteinander verglichen und statistisch mit dem Programm Graph Pad Prism 5 analysiert. Dabei wurden bei den relevanten Werten die bereits errechneten Mittelwerte und die Standardabweichungen herangezogen und mittels Graph Pad Prism 5 und des Student t - Tests der p - Wert errechnet.

3. Ergebnisse

Zunächst erfolgte die Auswertung der Parameter bezüglich der Hypothese der Gaußschen Normalverteilung. Anschließend sind die Ergebnisse der durchgeführten statistischen Tests aufgeführt.

3.1 Die Gaußschen Normalverteilung bezogen auf das Kollektiv

Die folgenden Tabellen stellen die untersuchten Parameter bezüglich der Gaußschen Normalverteilung mit den entsprechenden statistischen Größen dar.

Tabelle 7: Anthropometrische Werte der Spender des Kollektivs mit Aufführung statistischer Größen

	Alter [Jahren]	BMI [kg/m ²]	RRsys [mmHg]	RRdia [mmHg]	MAD ((Dia+Dia+Sys)/3 [mmHg])
Referenzbereich		20-25	<140mmHg	<90	70-105
MW +/- STABW	40+/- 8	26 +/- 4	130 +/- 15	85 +/- 9	100 +/- 10
Median	41	25	134	85	101
25% - Quartil	35	24	123	80	93
75% - Quartil	45	28	144	90	108
Minimum	18	17	80	46	66
Maximum	59	42	170	105	123
Modalwert	43	25	130	80	106
Untere Grenze Gauß	23	18	100	66	79
Abweichler nach Unten	n = 4	n = 1	n = 2	n = 8	n = 3
Obere Grenze Gauß	56	34	159	103	120
Abweichler nach Oben	n = 3	n = 8	n = 15	n = 1	n = 1

BMI (body – mass – index), RRsys (systolischer Blutdruck), RRdia (diastolischer Blutdruck), MAD (mittlerer arterieller Druck), Dia (Diastole), Sys (Systole), MW (Mittelwert), STABW (Standardabweichung), kg (Kilogramm), m² (Quadratmeter), mmHg (Millimeter Quecksilber) untere Grenze Gauß (Mittelwert minus zweifache Standardabweichung), Abweichler nach Unten (Spender, die unterhalb der unteren Grenze Gauß liegen), obere Grenze Gauß (Mittelwert plus zweifache Standardabweichung), Abweichler nach Oben (Spender die oberhalb der oberen Grenze Gauß liegen)

Größe des Gesamtkollektivs n = 205, nach der Gaußschen Verteilung dürfen maximal n = 5 Spender abweichen, um eine Normalverteilung zu erhalten. Die gelb hinterlegten Flächen markieren die Kategorien, in denen keine Normalverteilung mehr vorliegt.

In enden statistischen Größen dar.

Tabelle 7 sind das Alter, sowie der BMI und der Blutdruck aufgeführt. Die Werte für das Alter wurden mitbetrachtet, um eine genauere Übersicht über die Altersverteilung des Kollektivs zu vermitteln. Das durchschnittliche Alter des Kollektivs liegt bei 40 Jahren. Anhand des Modalwertes lässt sich jedoch erkennen, dass das am häufigsten auftretende Alter mit 43 Jahren sogar etwas oberhalb des Durchschnittes liegt.

Innerhalb des Kollektivs ist hier von einer Normalverteilung auszugehen, da Ausreißer in den vorgegebenen Grenzen liegen.

Der Durchschnitts - BMI des Kollektivs liegt mit 26,36 kg/m² leicht oberhalb des normgewichtigen Bereichs. Aufgrund von acht Abweichlern über die obere Grenze hinaus liegt hier eine schiefe Verteilung nach oben vor.

Betrachtet man zum Abschluss noch die Blutdruckwerte, liegen mit einem systolischen mittleren Blutdruck von 130 mmHg und einem diastolischen Mittelwert von 85 mmHg hochnormale Werte vor. Im Bereich des systolischen Blutdrucks weichen dreimal so viele Spender nach oben ab wie statistisch erlaubt. Beim diastolischen Blutdruck fallen Abweichungen nach unten auf, sodass auch bei diesen beiden Werten keine Normalverteilungen nach der oben genannten Definition vorliegen. Berechnet man aus den beiden Größen den arteriellen Mitteldruck, fällt auf, dass hier wiederum eine Normalverteilung ohne Ausreißer vorliegt.

Tabelle 8: Ausgewählte hämatologische Parameter der Spender des Kollektivs mit Aufführung statistischer Größen

	Hb [g/dl]	Hkt [%]	MCV [fl]	MCH [pg]
Normwert	12,20 - 18,10	37,70 - 53,70	80 - 97	27,00 - 31,20
MW des Referenzbereiches	15,15	45,70	88,50	29,10
MW +/- STABW	15,00 +/- 1,23	45,42 +/- 3,81	89,18 +/- 3,61	29,46 +/- 1,55
Median	15,10	45,80	89,50	29,40
25%-Quartil	14,20	43,0	86,90	28,50
75%-Quartil	15,90	48,30	96,41	30,50
Minimum	11,40	35,50	71,80	22,50
Maximum	18,20	56,60	99,20	34,20
Modalwert	14,40	44,40	86,90	28,80
Untere Grenze Gauß	12,53	37,81	81,95	26,37
Abweichler nach unten	n = 4	n = 6	n = 6	n = 5
Obere Grenze Gauß	17,46	53,04	96,41	32,56
Abweichler nach oben	n = 3	n = 1	n = 3	n = 3

Hb (Hämoglobin), Hkt (Hämatokrit), MCV (*mean corpuscular volume*), MCH (*mean corpuscular hemoglobin*), MW (Mittelwert), STABW (Standardabweichung), g (Gramm), dl (Deziliter), fl (Femtoliter), pg (Pikogramm), % (Prozent), untere Grenze Gauß (Mittelwertminus zweifache Standardabweichung), Abweichler nach unten (Spender, die unterhalb der unteren Grenze Gauß liegen), obere Grenze Gauß (Mittelwert plus zweifache Standardabweichung), Abweichler nach oben (Spender die oberhalb der oberen Grenze Gauß liegen)

Größe des Gesamtkollektivs n = 205, nach der Gaußschen Verteilung dürfen maximal n = 5 Spender abweichen, um eine Normalverteilung zu erhalten. Die gelb hinterlegten Flächen markieren die Kategorien, in denen keine Normalverteilung mehr vorliegt.

Betrachtet man zunächst den Hämoglobinwert des Gesamtkollektivs, beträgt der Mittelwert 15,00 g/dl. Nach unten weichen n = 4 Spender ab, nach oben n = 3 Spender. Die Abweichungen liegen noch im Bereich der vorgegebenen Grenzen. Somit ist anzunehmen, dass es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um eine Normalverteilung handelt.

Betrachtet man nun Hkt und MCV, so fällt auf, dass hier jeweils eine Abweichung über die Grenze nach unten besteht. Hier ist also aller Wahrscheinlichkeit nach von einer leichten Linksverschiebung der Normalverteilung auszugehen.

Das MCH ist mit n = 5 Abweichlern nach unten noch als Normalverteilung anzusehen.

Tabelle 9: Ausgewählte Werte der klinischen Chemie der Spender des Kollektivs mit Aufführung statistischer Größen

	Cholesterin [mg/dl]	Triglyzeride [mg/dl]	Harnsäure [mg/dl]	Harnsäure [mg/dl]	GOT [U/l]	GPT [U/l]	Glukose [mg/dl]
			Männer	Frauen			
Referenzbereich	< 200,00	< 150,00	< 7,00	< 5,70	< 35,00	<45,00	70,00 - 115,00
MW +/- STABW	209,03 +/- 36,94	118,89 +/- 72,58	5,86 +/- 1	4,35 +/- 0,99	26,62 +/- 6,98	30,59 +/- 16,62	93,74 +/- 9,98
Median	203,00	100,00	5,90	4,30	26,00	26,00	92,00
25%-Quartil	185,00	72,00	5,20	3,70	22,00	19,00	87,00
75%-Quartil	234,00	140,00	6,50	4,80	31,00	38,00	99,00
Minimum	118,00	33,00	3,60	2,00	14,00	8,00	71,00
Maximum	359,00	459,00	8,20	8,90	53,00	90,00	139,00
Modalwert	198,00	111,00	6,20	4,40	22,00	15,00	84,00
Untere Grenze Gauß	135,15		3,84	2,38	12,66		73,79
Abweichler nach Unten	n = 3		n = 3	n = 1	n = 0		n = 2
Obere Grenze Gauß	282,92	264,05	7,87	6,33	40,57	63,84	113,69
Abweichler nach Oben	n = 7	n = 9	n = 4	n = 1	n = 7	n = 13	n = 10

GOT (Glutamat – Oxalacetat - Transaminase), GPT (Glutamat – Pyruvat - Transaminase), U/l (Unit pro Liter), MW (Mittelwert), STABW (Standardabweichung), mg (Milligramm), dl (Deziliter), U (Unit), l (Liter), untere Grenze Gauß (Mittelwert minus zweifache Standardabweichung), Abweichler nach unten (Spender, die unterhalb der unteren Grenze Gauß liegen), obere Grenze Gauß (Mittelwert plus zweifache Standardabweichung), Abweichler nach oben (Spender, die oberhalb der oberen Grenze Gauß liegen)

Größe des Gesamtkollektivs n = 205, nach der Gaußschen Verteilung dürfen maximal n = 5 Spender abweichen, um eine Normalverteilung zu erhalten. Bei geschlechtsspezifischen Werten dürfen bei den Männern (n = 148) maximal n = 4 Spender abweichen. Bei Frauen (n = 57) dürfen maximal n = 2 Spender abweichen. Die gelb hinterlegten Flächen markieren die Kategorien, in denen keine Normalverteilung mehr vorliegt. Die grau hinterlegten Flächen bedeuten, dass hier klinisch irrelevante (negative) Werte berechnet wurden.

Bei der Auswertung der klinischen Chemie fällt auf, dass der Mittelwert für Cholesterin beim Kollektiv bei 209 mg/dl und somit über der offiziellen Norm liegt. Der Maximalwert ist sogar mehr als doppelt so hoch. Da nach der Gaußschen Berechnung sieben Spender nach oben abweichen, ist hier nicht von einer Normalverteilung auszugehen. Dieselben Verhältnisse liegen bei den Triglyzeriden vor. Bei den Harnsäurewerten fällt auf, dass der Mittelwert deutlich unterhalb der offiziellen Normgrenze liegt. Da nach oben und unten nur die Anzahl der Spender abweicht, die statistisch erlaubt ist, kann hier mit großer Wahrscheinlichkeit von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Auch die Mittelwerte des Kollektivs für die Transaminasen liegen deutlich unterhalb der offiziellen Normwertgrenze. Hier fällt jedoch auf, dass bei der GOT $n = 7$ Spender nach oben abweichen, während bei der GPT sogar $n = 13$ Spender nach oben abweichen. Somit liegt hier aller Wahrscheinlichkeit nach keine Gaußsche Normalverteilung vor.

Da es sich bei all diesen Werten um Normwerte handelt, die lediglich eine obere Normgrenze haben, sind die unteren Gaußschen Grenzen nur beachtet worden, wenn der Mittelwert $\pm$ zweifacher Standardabweichung noch im positiven Bereich lag.

Auch bei den Blutzuckerwerten zeigt sich ein Mittelwert innerhalb der Normgrenzen. Auffallend ist hier, dass sogar der Spender mit dem niedrigsten Blutzucker noch innerhalb der offiziellen Grenzen liegt. Nach oben weichen $n = 8$ Spender ab. Somit ist auch hier eine schiefe Gaußsche Normalverteilung vorhanden.

3.2 Das metabolische Syndrom im Spenderkollektiv

Das Kollektiv wurde weiter bezüglich der Parameter des metabolischen Syndroms nach der Definition des National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III ausgewertet. Ergänzend wurde die WHO-Klassifikation herangezogen (Parikh and Mohan, 2012), da bei den Voruntersuchungen nur der BMI und nicht der Taillenumfang erfasst wird.

Aus dem Gesamtkollektiv ($n = 205$) erfüllen 15 Spender mindestens drei Kriterien der *NCEP ATP III* - Definition. Das entspricht 7,30 % des Kollektivs. Unter diesen Spendern ($n = 15$) befindet sich nur eine Frau.

Auffällig ist allerdings, dass immerhin 17,56 % der Spender ($n = 36$) zwei Kriterien der Definition erfüllen. Hierunter waren sieben Frauen vertreten. Eine nähere Auswertung dieses Grenzkollektivs zeigt, dass 41,67 % ($n = 15$) erhöhte Werte im Bereich des Blutdrucks und der Triglyzeride aufweisen. Es folgen 33,33 % ($n = 12$), bei denen

erhöhte Werte beim BMI und dem Blutdruck vorliegen. Eine erhöhte Blutglukose als Zweitkriterium lag nur bei 13,89 % (n = 5) vor.

In Tabelle 10 sind die Parameter des metabolischen Syndroms aufgeführt und deren prozentuale Anteile im Gesamtkollektiv dargestellt.

Tabelle 10: Einzelne Parameter des metabolischen Syndroms mit absoluten und prozentualen Anteilen am Gesamtkollektiv

	n absolut	Prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv
BMI > 25 bis < 30 kg/m²	86	41,95
BMI > 30 kg/m²	35	17,07
RR systolisch 130 – 139 mmHg	56	27,31
RR systolisch > 140 mmHg	85	41,46
RR diastolisch 85 – 89 mmHg	32	15,61
RR diastolisch > 90 mmHg	74	36,1
MAD > 105 mmHg	110	53,66
Cholesterin ≥ 200 mg/dl	114	55,61
Triglyzeride >150 mg/dl	41	20,00
Steatosis hepatis	97	47,32
Pankreaslipomatose	85	41,46
Glukose > 115 mg/dl	6	2,92

BMI (body mass index), MAD (mittlerer arterieller Druck), RR (Blutdruck), n (Anzahl) > (Größer als), < (kleiner als), ≥(Größer gleich), kg (Kilogramm), m² (Quadratmeter), mmHg (Millimeter Quecksilber), mg (Milligramm), dl (Deziliter), Gesamtkollektiv (n=205)

In Tabelle 10 kann noch einmal verdeutlicht werden, dass 59 % des Gesamtkollektivs kein Normalgewicht aufweisen. Darüber hinaus liegen beim systolischen Blutdruck etwa 40 %, beim arteriellen Mitteldruck und bei den Cholesterinwerten mehr als 50 % der Spender oberhalb der offiziellen Referenzgrenzen. Auch in den Sonographiebefunden spiegeln sich die Ergebnisse mit Hinweisen auf eine Steatosis hepatis bei etwa der Hälfte der Spender wider.

3.3 Ergebnisteil Hämatologie

Durch die Erfassung der hämatologischen Parameter können Rückschlüsse auf pathophysiologische Geschehen wie Störungen des Eisenstoffwechsels und hämatologische Erkrankungen gezogen werden.

Im Rahmen der Arbeit sind die Zusammenhänge zwischen Hämatokrit und Hämoglobin, MCV und MCH sowie jeweils MCH und Hb mit Ferritin betrachtet worden.

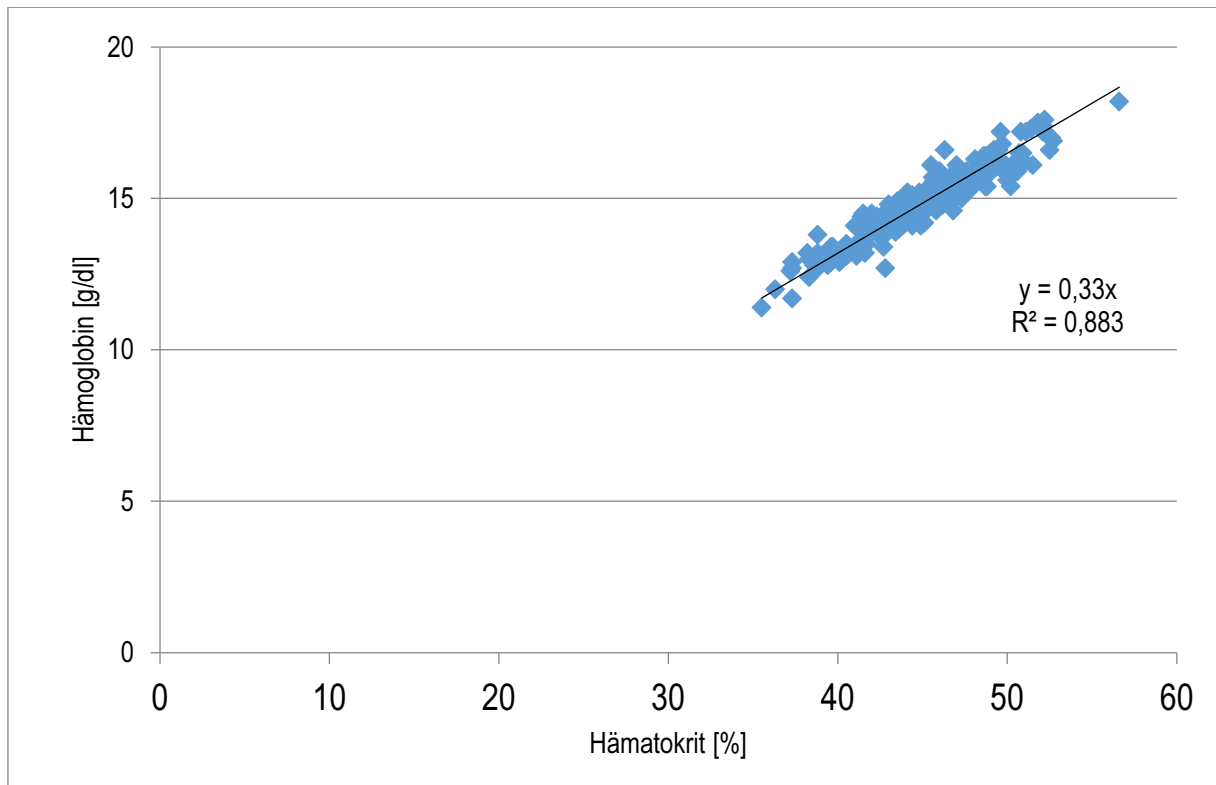


Abb. 1: Korrelation zwischen Hämatokrit und Hämoglobinanteil im Blut

y (Funktion der Regressionsgeraden), R^2 (Bestimmtheitsmaß) % (Prozent), g (Gramm), dl (Deziliter)
 (Spender gesamt n = 205; davon Männer n = 148, davon Frauen n = 57)

In Abb. 1 stellt sich ein linearer Zusammenhang zwischen Hämatokrit und Hämoglobin dar. Die beiden Parameter sind somit direkt proportional zueinander.

Zwei weitere wichtige Parameter sind das MCV, *mean corpuscular volume*, welches das mittlere Volumen der roten Blutkörperchen angibt, und das MCH, *mean corpuscular hemoglobin*, welches den Hämoglobinanteil eines einzelnen Erythrozyten beschreibt. Diese beiden Parameter sind vor allem für die Differenzierung von verschiedenen Anämieformen von Bedeutung.

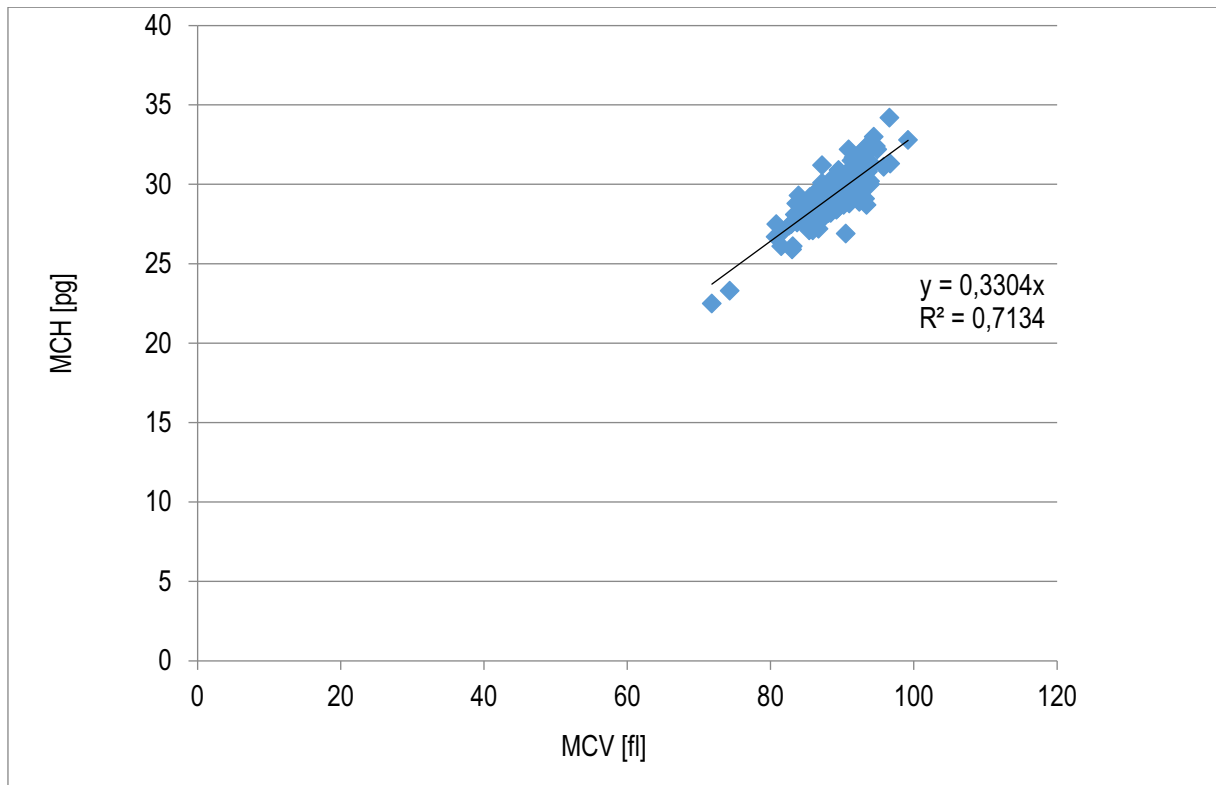


Abb. 2: Korrelation zwischen MCV und MCH

y (Funktion der Regressionsgeraden), R^2 (Bestimmtheitsmaß), MCH (*mean corpuscular hemoglobin*), MCV (*mean corpuscular volume*), pg (Pikogramm), fl (Femtoliter)

(Spender gesamt n = 205; davon Männer n = 148, davon Frauen n = 57)

In Abb. 2 ist das MCV mit dem MCH in Zusammenhang gesetzt worden. Selbst in den physiologischen Bereichen, welche in dem Kollektiv vorliegen, kann ein linearer Zusammenhang zwischen MCV und MCH nachgewiesen werden. Die beiden Parameter sind somit direkt proportional zueinander.

Im folgenden Abschnitt wird das Ferritin in Abhängigkeit des Hb - Wertes und des MCV beurteilt.

Da das Ferritin den Eisenspeicher beim Menschen darstellt, ist anzunehmen, dass mit ansteigendem Hb - Wert auch der Ferritinwert in einem höheren Bereich liegt.

Zunächst werden aber noch die Unterschiede der Hb - Werte zwischen Männern und Frauen ausgewertet.

Während der Mittelwert des Hb der männlichen Spender bei 15,5 g/dl liegt, ist dieser bei Frauen mit einem absoluten Wert von 13,7 g/dl fast zwei Punkte unter dem der Männer.

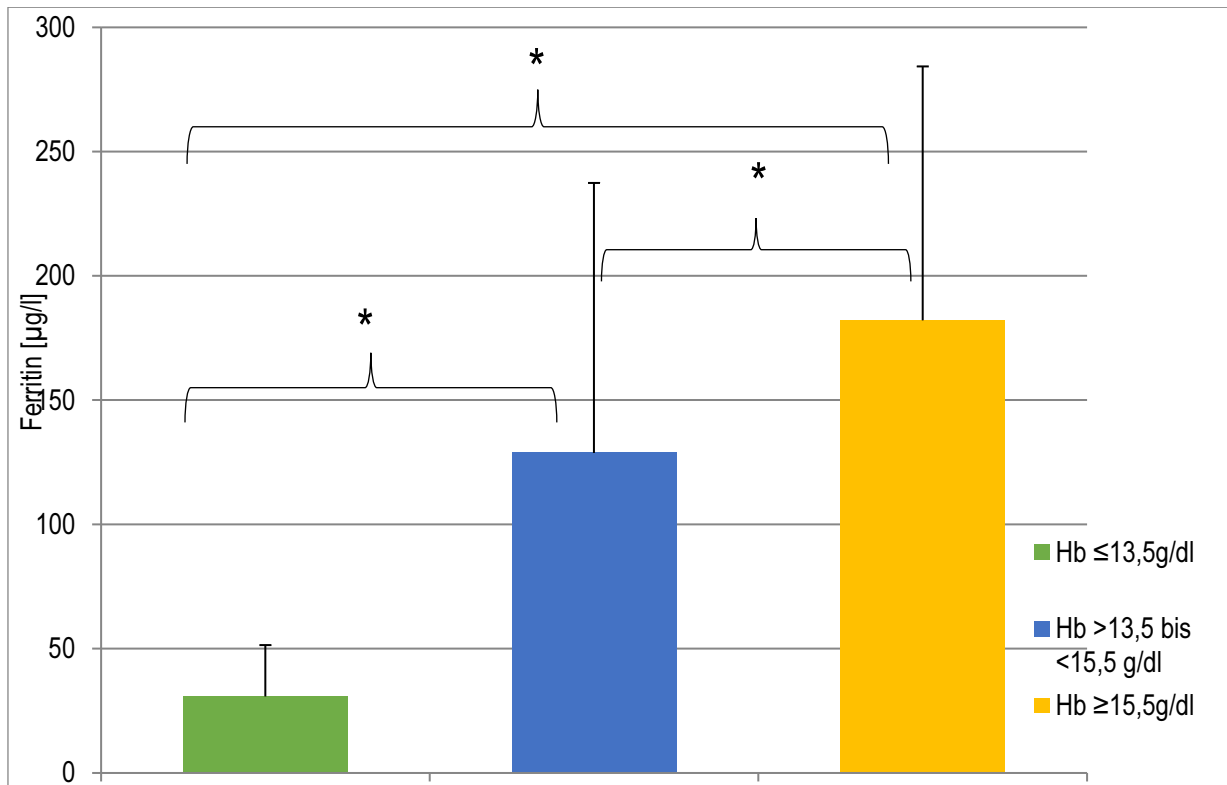


Abb. 3: Vergleich der Ferritinwerte von Stammzellspendern in drei Gruppen mit verschiedenen Hb-Werten

(Hb ≤ 13,5 g/dl n = 31; Hb > 13,5 bis < 15,5 g/dl n = 93; Hb ≥ 15,5 g/dl n = 81)

Gegeben sind Mittelwert und Standardabweichung (*p < 0,05 Student t -Test im Vergleich zu Hb ≤ 13,5 g/dl und Hb < 15,5 g/dl)

Hb (Hämoglobin), µg (Mikrogramm), l (Liter), ≤ (Kleiner gleich), ≥ (Größer gleich), > (Größer als), < (Kleiner als)

Die Hämoglobinwerte der Stichprobe sind nach eigenem Ermessen in drei Gruppen kategorisiert worden. Die grüne Gruppe besteht aus Hb-Werten ≤ 13,5 g/dl und wird als Gruppe mit niedrig normalem Hb benannt. Diese Gruppe besteht absolut aus 31 Spendern, wovon allerdings nur ein Spender männlich ist.

Die blaue Gruppe beinhaltet die Hb-Werte von > 13,5 g/dl bis < 15,5 g/dl und wird als durchschnittliches Hb eingestuft.

Gruppe gelb mit hohem Hämoglobin umfasst alle übrigen Werte ≥ 15,5 g/dl. Diese Gruppe besteht aus 81 Spendern, wobei hier zu erwähnen ist, dass sich darunter lediglich eine Frau befindet.

In Abb. 3 sind diese drei Gruppen nun mit den Ferritinwerten in Zusammenhang gesetzt worden.

Hierfür wurde zunächst für das Ferritin der Mittelwert der jeweiligen Gruppe ermittelt und danach die dazugehörige Standardabweichung.

Der p - Wert ist bei allen Gruppen hoch signifikant:

p - Wert (Hb ≤ 13,5 g/dl gg. Hb - Werte > 13,5 g/dl bis < 15,5 g/dl) = <0,0001,

p - Wert (Hb ≤ 13,5 g/dl gg. Hb - Werte ≥ 15,5 g/dl) = <0,0001,

p - Wert (Hb - Werte > 13,5 g/dl bis < 15,5 g/dl gg. Hb - Werte ≥ 15,5 g/dl) = 0,0014.

In Abb. 4 ist die Korrelation zwischen MCV und Ferritin dargestellt. Wie auch beim Hämoglobin wurde das Kollektiv bezüglich der MCV-Werte in Gruppen eingeteilt. Ein knappes Drittel der erfassten Spender wurden zur grünen Gruppe mit MCV-Werten $\leq 86,5$ fl zusammengefasst. Die anderen beiden Drittel wurden zur blauen Gruppe mit MCV-Werten $> 86,5$ fl zugeordnet.

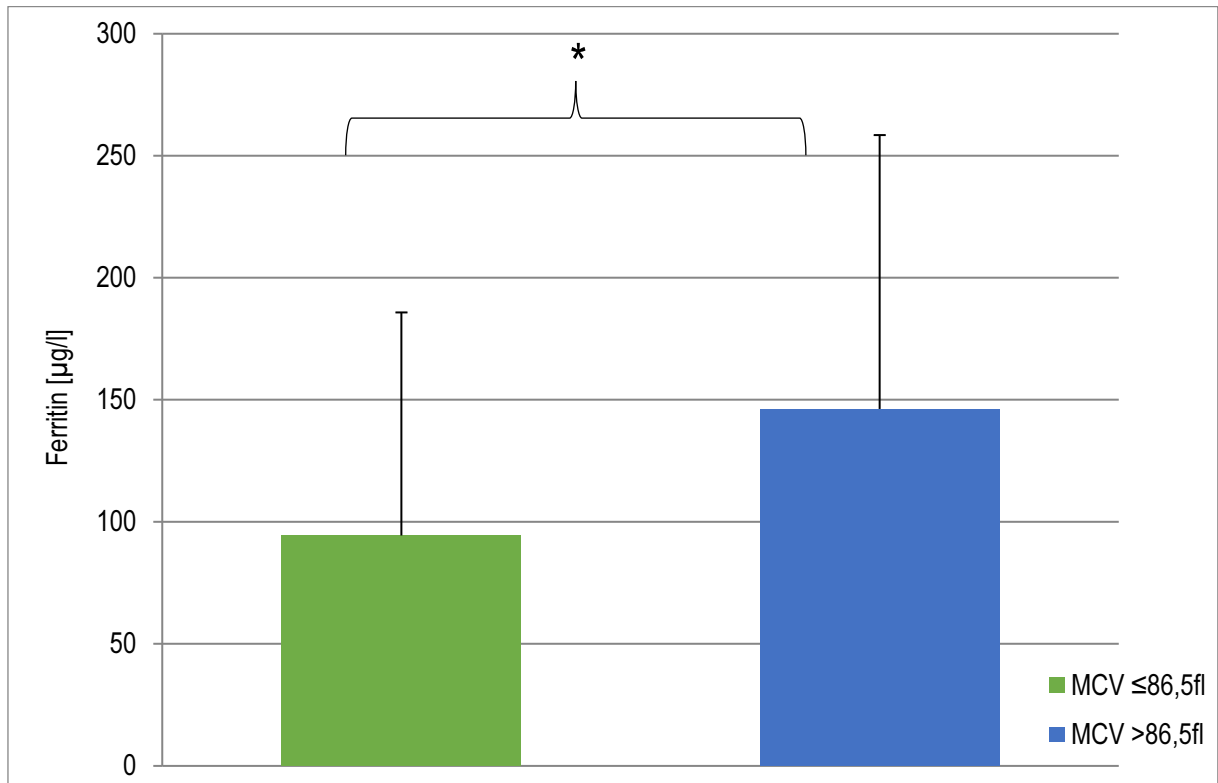


Abb. 4: Vergleich der Ferritinwerte in zwei Gruppen mit unterschiedlich hohen MCV-Werten

(MCV $\leq 86,5$ fl n = 42; MCV $> 86,5$ fl n = 163)

Gegeben sind Mittelwert und Standardabweichung (*p < 0,05 Student t -Test im Vergleich zu MCV $\leq 86,5$ fl), MCV (*mean corpuscular volume*), fl (Femtoliter), µg (Mikrogramm), l (Liter), $\leq$ (Kleiner gleich), $>$ (Größer als)

Der p-Wert ergibt in der Testung mit Hilfe des t - Tests einen Wert von 0,0065. Somit ist auch dieses Ergebnis hoch signifikant.

3.4 Ergebnisteil Cholesterin

Bei der Betrachtung der Cholesterinwerte im Spenderkollektiv in Abb. 5 ist auffällig, dass über 52,94 % der Spender ein erhöhtes Cholesterin im Blut aufweisen. 46,83 % liegen im Normbereich; davon nur 2,45 % an der oberen Grenze des Normbereichs. Während der Mittelwert der erfassten Spender mit 209 mg/dl im nur leicht erhöhten Bereich liegt, haben immerhin 12,20 % der Spender ein Cholesterin ≥ 250 mg/dl mit einem Maximalwert bis 359 mg/dl.

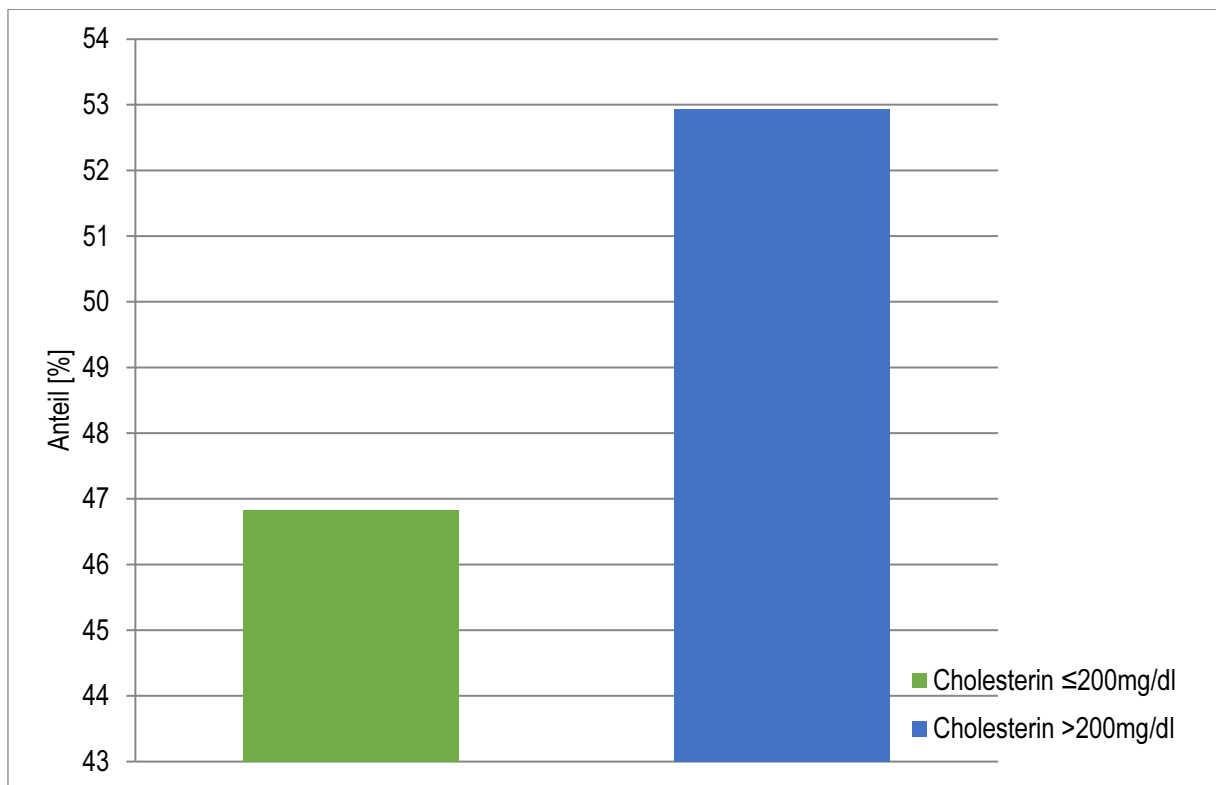


Abb. 5: Prozentuale Verteilung des Cholesterinwertes innerhalb des Kollektivs

(Cholesterin ≤ 200 mg/dl n = 96; Cholesterin > 200 mg/dl n = 109)

mg (Milligramm), dl (Deziliter), % (Prozent), $\leq$ (Kleiner gleich), $>$ (Größer als), n (Anzahl)

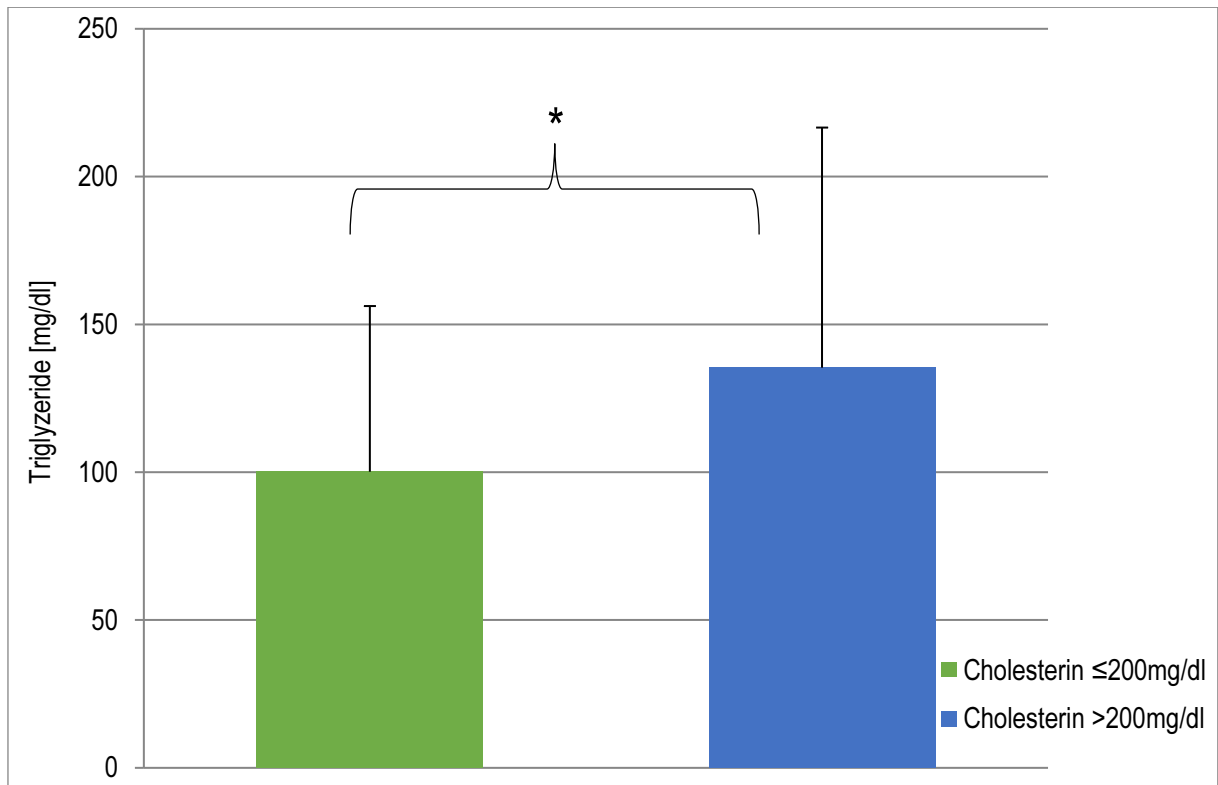


Abb. 6: Vergleich der Triglyzeridwerten in zwei verschiedenen Gruppen mit unterschiedlich hohen Cholesterinwerten

(Cholesterin ≤ 200 mg/dl n = 96; Cholesterin > 200 mg/dl n = 109)

Gegeben sind Mittelwert und Standardabweichung (*p < 0,05 Student t -Test im Vergleich zu Cholesterin ≤ 200 mg/dl)
mg (Milligramm), dl (Deziliter), ≤ (Kleiner gleich), > (Größer als), n (Anzahl)

In Abb. 6 ist analysiert worden, inwieweit ein erhöhter Cholesterinwert mit erhöhten Triglyzeridwerten einhergeht. Hierfür ist das Spenderkollektiv in zwei Gruppen eingeteilt worden. Die erste Gruppe setzt sich aus den Spendern mit Cholesterinwerten ≤ 200 mg/dl zusammen. Die zweite Gruppe weist dagegen Werte oberhalb des Normbereichs, also > 200 mg/dl auf.

Im t - Test ergab sich ein p - Wert von 0,0005.

Statistisch gesehen weisen Spender mit hohen Cholesterinwerten auch erhöhte Triglyzeridwerte auf. Hier besteht ein hoch signifikanter Zusammenhang.

In Abbildung 7, 8 und 9 sind zur Veranschaulichung die prozentualen Anteile der Triglyzeride im Verhältnis zum Cholesterinwert aufgeführt.

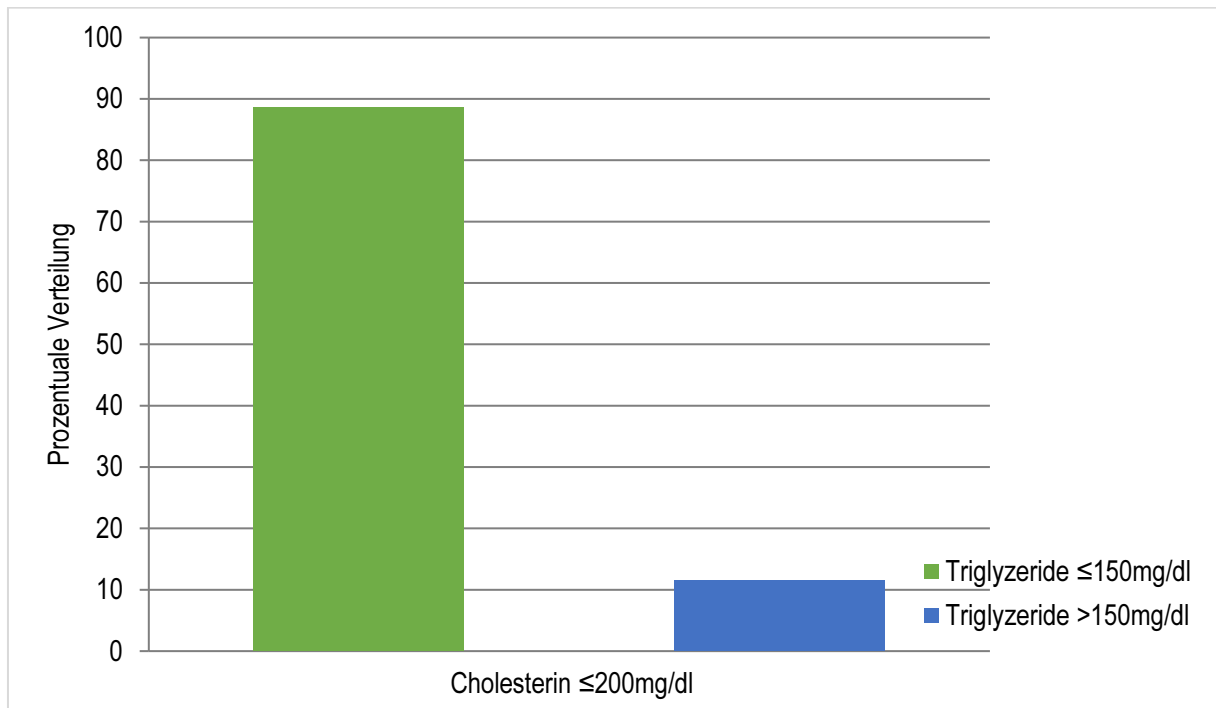


Abb. 7: Prozentuale Anteile normaler und erhöhter Triglyzerid unter den Spendern mit Cholesterinwerten ≤ 200 mg/dl

(Cholesterinwerte ≤ 200 mg/dl n = 96; Triglyzeride ≤ 150 mg/dl n = 85; Triglyzeride > 150 mg/dl n = 11)
 mg (Milligramm), dl (Deziliter), $\leq$ (Kleiner gleich), $>$ (Größer als), n (Anzahl)

In Abb. 7 zeigt sich, dass in der Gruppe mit normalen Cholesterinwerten 88,54 % der Spender auch normale Triglyzeride aufweisen.

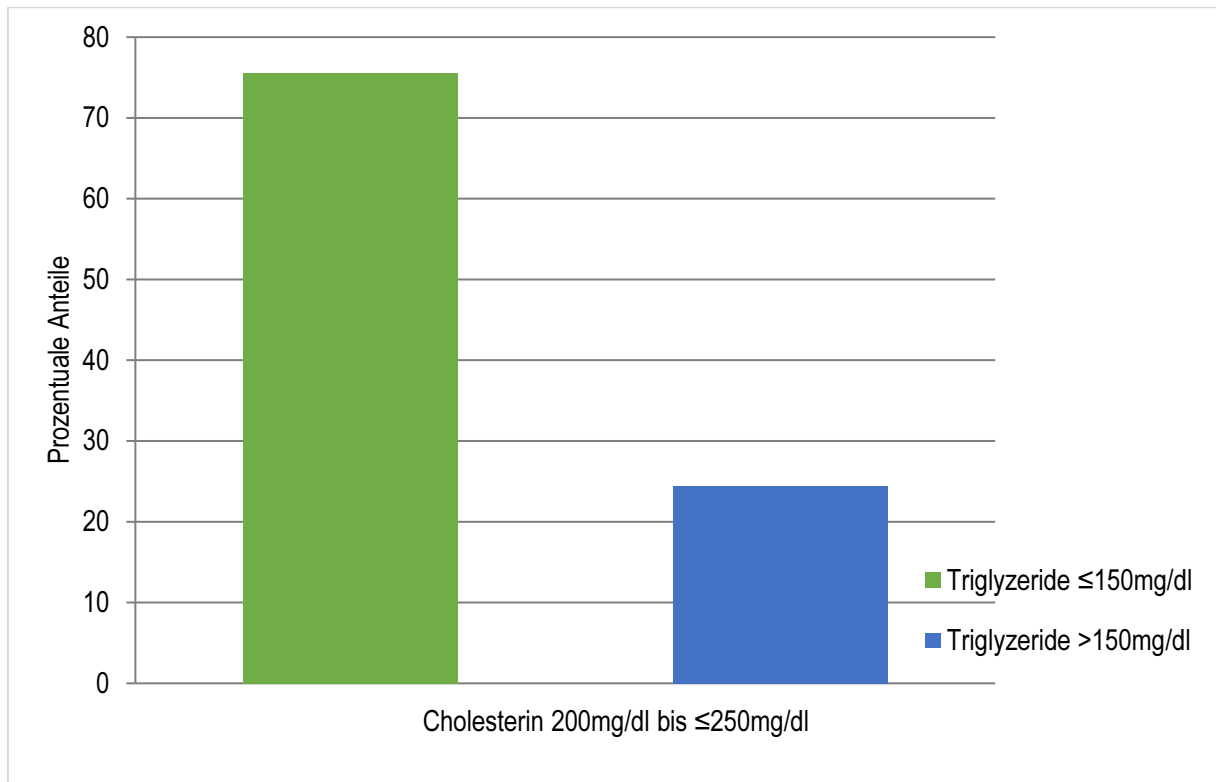


Abb. 8: Prozentuale Anteile normaler und erhöhter Triglyzeride unter den Spendern mit Cholesterinwerten > 200 mg/dl bis ≤ 250 mg/dl

(Cholesterinwerten > 200 mg/dl bis ≤ 250 mg/dl $n = 86$; Triglyzeride ≤ 150 mg/dl $n = 65$; Triglyzeride > 150 mg/dl $n = 21$)
 mg (Milligramm), dl (Deziliter), $\leq$ (Kleiner gleich), $>$ (Größer als), n (Anzahl)

In Abb. 8 sind die Spender mit mittleren Cholesterinwerten verglichen worden. Bei Cholesterinwerten bis 250 mg/dl weisen immerhin schon 24,42 % erhöhte Triglyzeride auf.

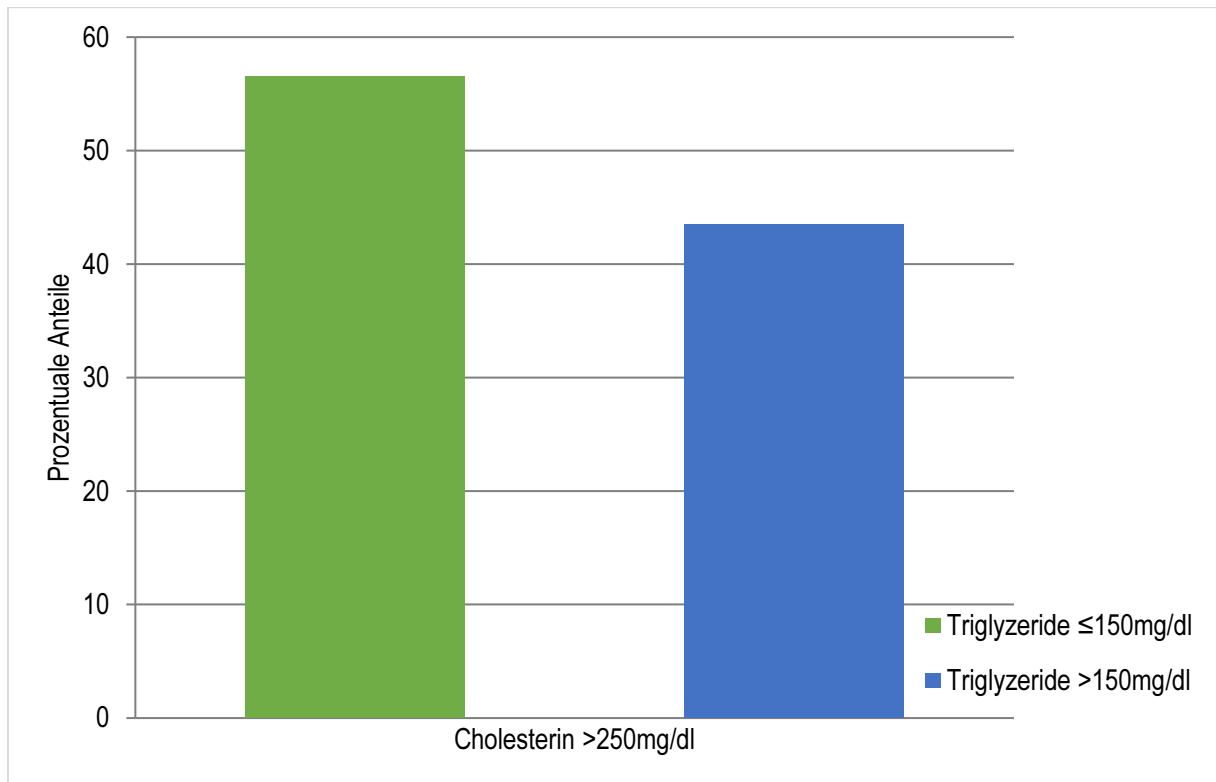


Abb. 9: Prozentuale Anteile normaler und erhöhter Triglyzeride unter den Spendern mit Cholesterinwerten > 250 mg/dl

(Cholesterinwerten > 250 mg/dl n = 23; Triglyzeride ≤ 150 mg/dl n = 13; Triglyzeride > 150 mg/dl n = 10)
 mg (Milligramm), dl (Deziliter), ≤ (Kleiner gleich), > (Größer als), n (Anzahl)

Noch deutlicher stellt sich der in Abb. 6 beschriebene signifikante Zusammenhang in Abb. 9 dar. Bei Cholesterinwerten über 250 mg/dl weisen nahezu 45 % der Spender auch erhöhte Triglyzeridwerte auf.

Natürlich spielt auch das Alter eine Rolle bei der Voruntersuchung. Grundsätzlich gilt schon bei der Registrierung in eines der Knochenmarkspenderregister, dass nur Menschen zwischen 18 und 55 Jahren zugelassen sind. Eine Spende kann bis zum 60. Lebensjahr erfolgen.

Interessant ist die Frage, ob ein zunehmendes Alter auch gleichzeitig mit erhöhten Blutfetten einhergeht. Auch diese Vermutung ist in der Arbeit geklärt worden.

Der Alters - Mittelwert der erfassten Spender liegt bei 39,66 Jahren, die Standardabweichung beträgt 8,32 Jahre.

Der Modalwert liegt bei 43 Jahren. Der jüngste Spender ist 18 Jahre alt, die Ältesten 59 Jahre.

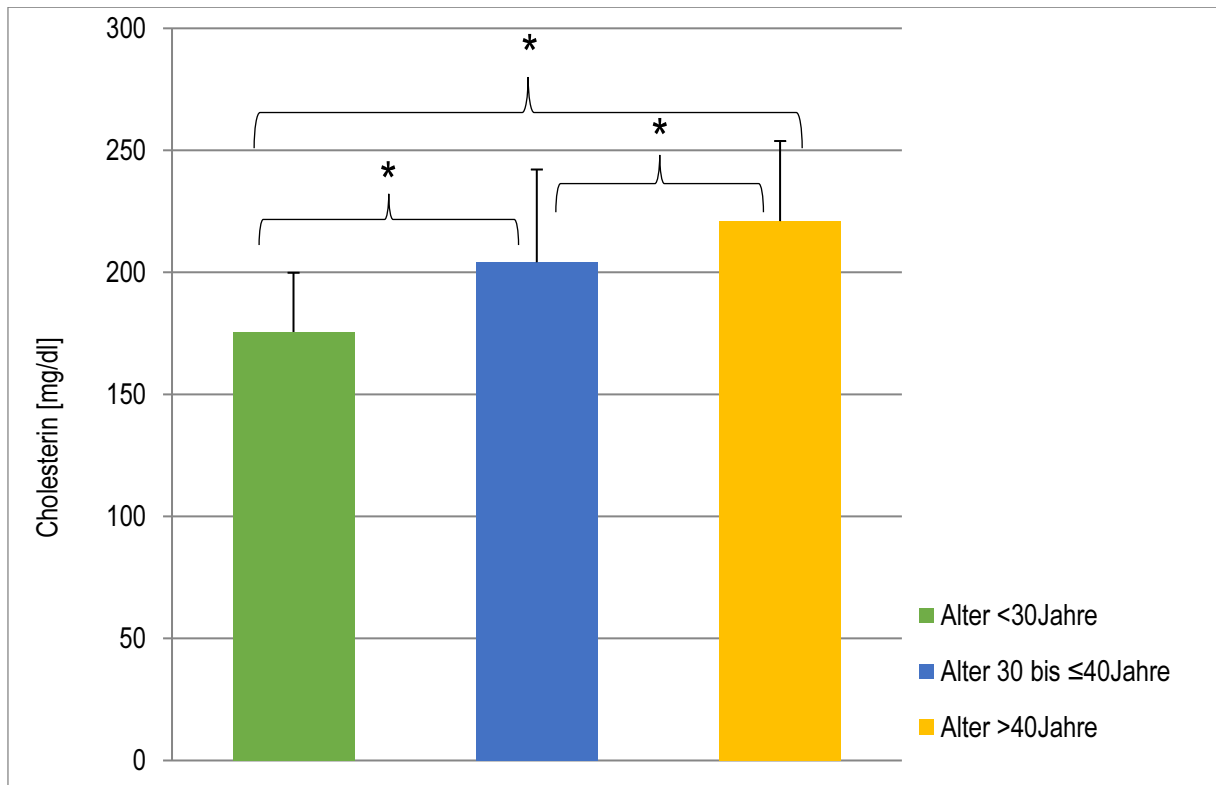


Abb. 10: Vergleich der Cholesterinwerte in drei unterschiedlichen Altersgruppen

(Alter < 30 Jahre n = 26; Alter 30 bis ≤ 40 Jahre n = 76; Alter > 40 Jahre n = 103)

Gegeben sind Mittelwert und Standardabweichung (*p < 0,05 Student t -Test im Vergleich zu Cholesterin > 40 Jahre und 30 bis ≤ 40 Jahre)

mg (Milligramm), dl (Deziliter), ≤ (Kleiner gleich), < (Kleiner als) > (Größer als), n (Anzahl)

In Abb. 10 ist der Zusammenhang zwischen Alter und den Cholesterinwerten dargestellt. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung.

Im Folgenden wurden die Gruppen untereinander bezüglich der Signifikanz geprüft. Dabei zeigten alle t - Tests signifikante Ergebnisse.

p - Wert (Alter < 30 Jahre gg. 30 bis ≤ 40 Jahre) = 0,0005,

p - Wert (Alter < 30 Jahre gg. > 40 Jahre) = <0,0001,

p - Wert (Alter 30 bis ≤ 40 Jahre gg. >40 Jahre) = 0,0017

Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass bei jüngeren Spendern eher mit niedrigeren Cholesterinwerten zu rechnen ist, während diese mit zunehmendem Alter ansteigen

Da sich der Cholesterinwert auch auf die Beschaffenheit der Leber auswirkt, wurde ebenfalls überprüft, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Cholesterinwerten und erhöhten Leberwerten besteht. Hierfür wurden GPT (Glutamat – Pyruvat - Transaminase = ALT) und GOT (Glutamat-Oxalacetat - Transaminase = AST) mit den Cholesterinwerten verglichen.

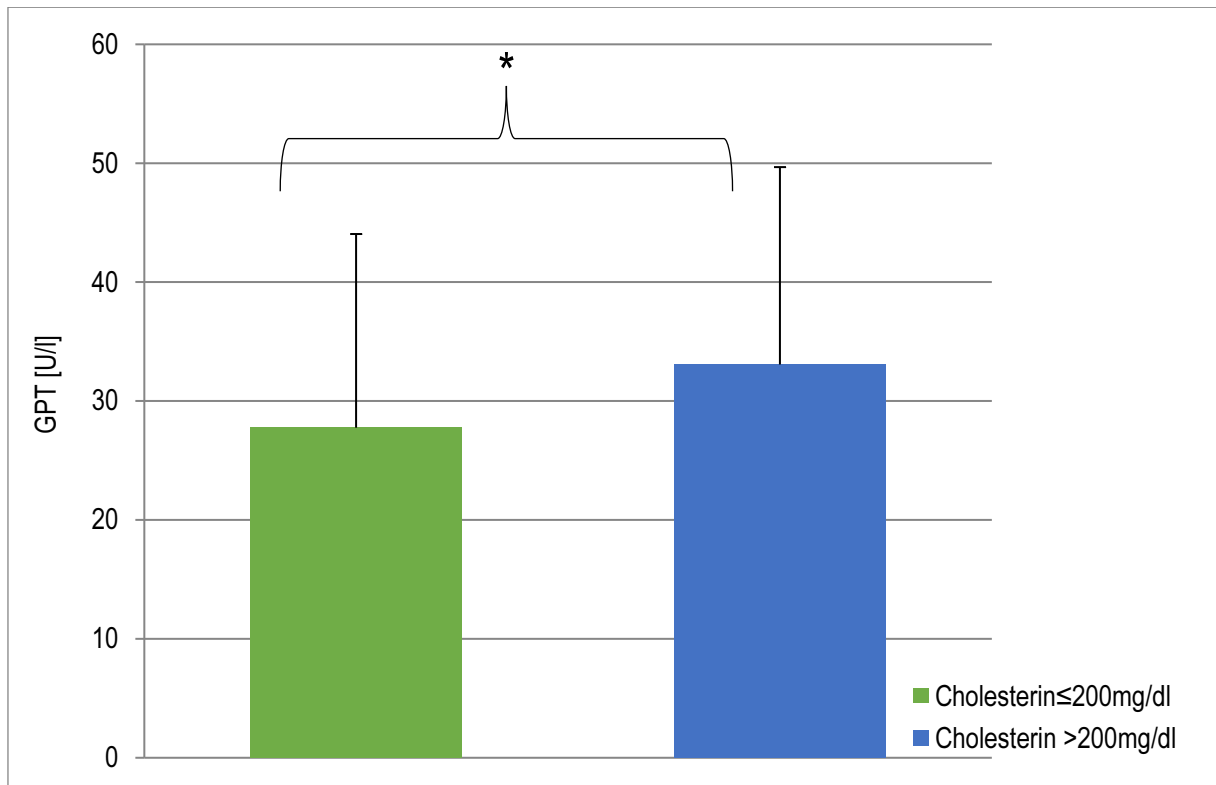


Abb. 11: Vergleich der GPT-Werte in zwei Gruppen mit unterschiedlich hohen Cholesterinwerten

(Cholesterin ≤ 200 mg/dl n = 96; Cholesterin > 200 mg/dl n = 109)

Gegeben sind Mittelwert und Standardabweichung (*p < 0,05 Student t -Test im Vergleich zu Cholesterin ≤ 200 mg/dl), GPT (Glutamat – Pyruvat - Transaminase), mg (Milligramm), dl (Deziliter), U (Unit), l (Liter), ≤ (Kleiner gleich), > (Größer als), n (Anzahl)

In Abb. 11 ist der Zusammenhang zwischen Cholesterin und dem GPT - Wert zu erkennen. Es wurden zwei Gruppen erstellt. Die grüne Gruppe weist ein normwertiges Cholesterin auf, während die blaue Gruppe ein erhöhtes Cholesterin aufweist.

Im t - Test ergibt sich ein p - Wert von 0,0218, sodass ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhtem Cholesterin und erhöhter GPT besteht.

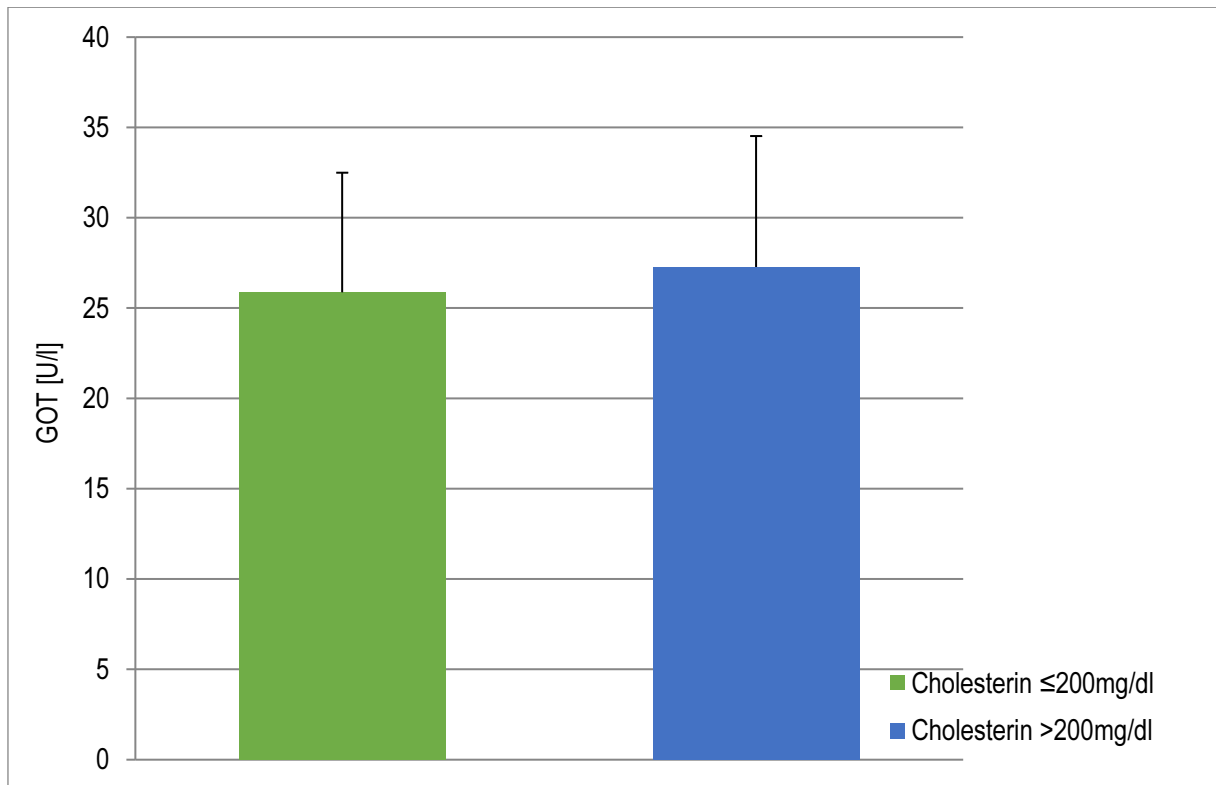


Abb. 12: Vergleich der GOT - Werte in zwei verschiedenen Gruppen mit unterschiedlich hohen Cholesterinwerten

(Cholesterin ≤ 200 mg/dl n = 96; Cholesterin > 200 mg/dl n = 109)

Gegeben sind Mittelwert und Standardabweichung, GOT (Glutamat – Oxalacetat - Transaminase), mg (Milligramm), dl (Deziliter), U (Unit), l (Liter), ≤ (Kleiner gleich), > (Größer als), n (Anzahl)

In Abb. 12 ist die Beziehung zwischen den Cholesterinwerten der Spender und den GOT-Werten zu erkennen. Wie bereits in Abbildung 5 wurde das Kollektiv in zwei Gruppen eingeteilt. Die grüne Gruppe zeigt normwertige Cholesterinwerte. Demgegenüber steht die blaue Gruppe mit erhöhten Blutfettwerten.

Der p - Wert zeigt mit 0,1523, dass in diesem Fall keine Signifikanz vorliegt.

In den letzten beiden Abbildungen ist der Zusammenhang zwischen Cholesterin und den Leberwerten dargestellt worden. Als weiterer Punkt steht nun noch offen, wie es sich umgekehrt verhält. In dem nun folgenden zweiten Schritt wurde zusätzlich geprüft, ob erhöhte Leberwerte mit einem erhöhten Cholesterinspiegel einhergehen.

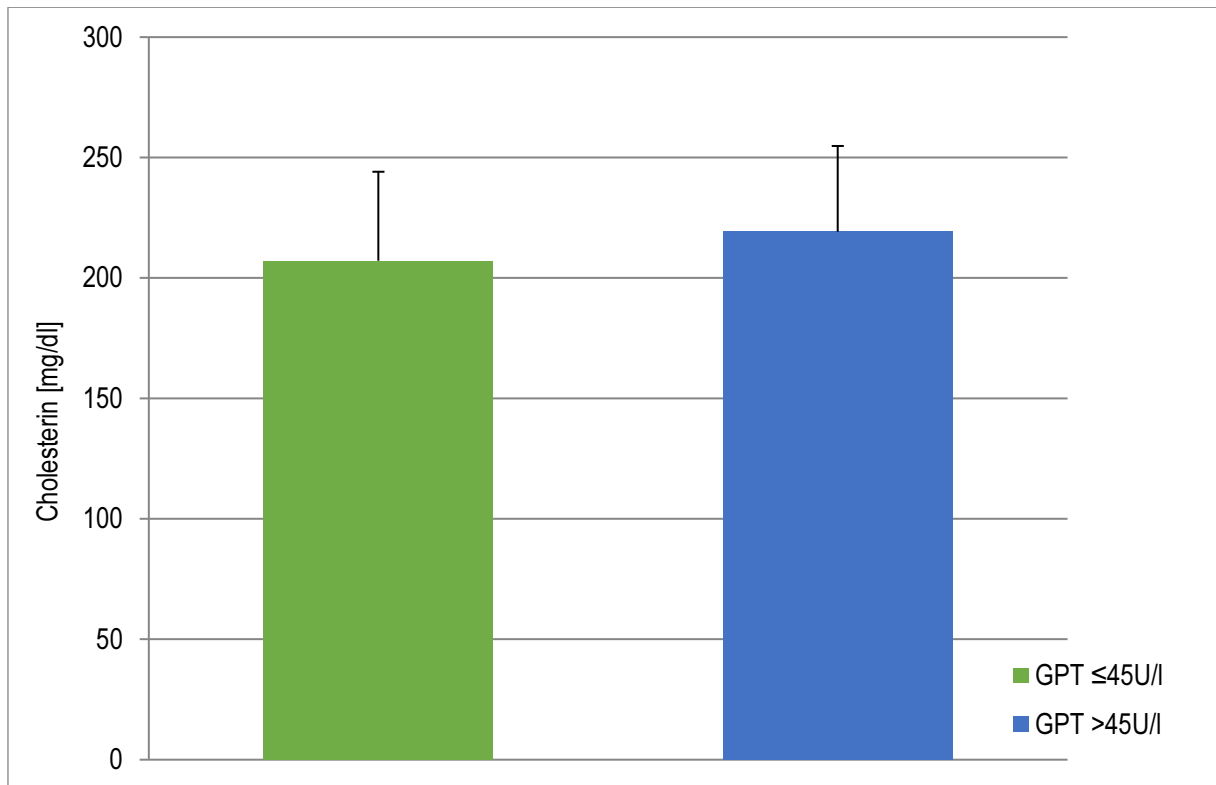


Abb. 13: Vergleich der Cholesterin - Werte in zwei Gruppen mit unterschiedlich hohen GPT - Werten

(GPT ≤ 45U/l n = 173; GPT > 45U/l n = 32) Gegeben sind Mittelwert und Standardabweichung, GPT (Glutamat -Pyruvat - Transaminase), mg (Milligramm), dl (Deziliter), U (Unit), l (Liter), ≤ (Kleiner gleich), > (Größer als), n (Anzahl)

In Abb. 13 sind die Cholesterinwerte gegen die GPT aufgetragen. Auch hier wurden die beiden Gruppen nach den Normwerten eingeteilt:

Die grüne Gruppe setzt sich aus allen Spendern zusammen, deren GPT als normal gemessen wurde.

In die blaue Gruppe sind alle Spender in die Auswertung einbezogen, welche eine erhöhte GPT aufwiesen.

Im t - Test wurde ein p - Wert von 0,0896 ermittelt, was bedeutet, dass hier kein signifikantes Ergebnis vorliegt.

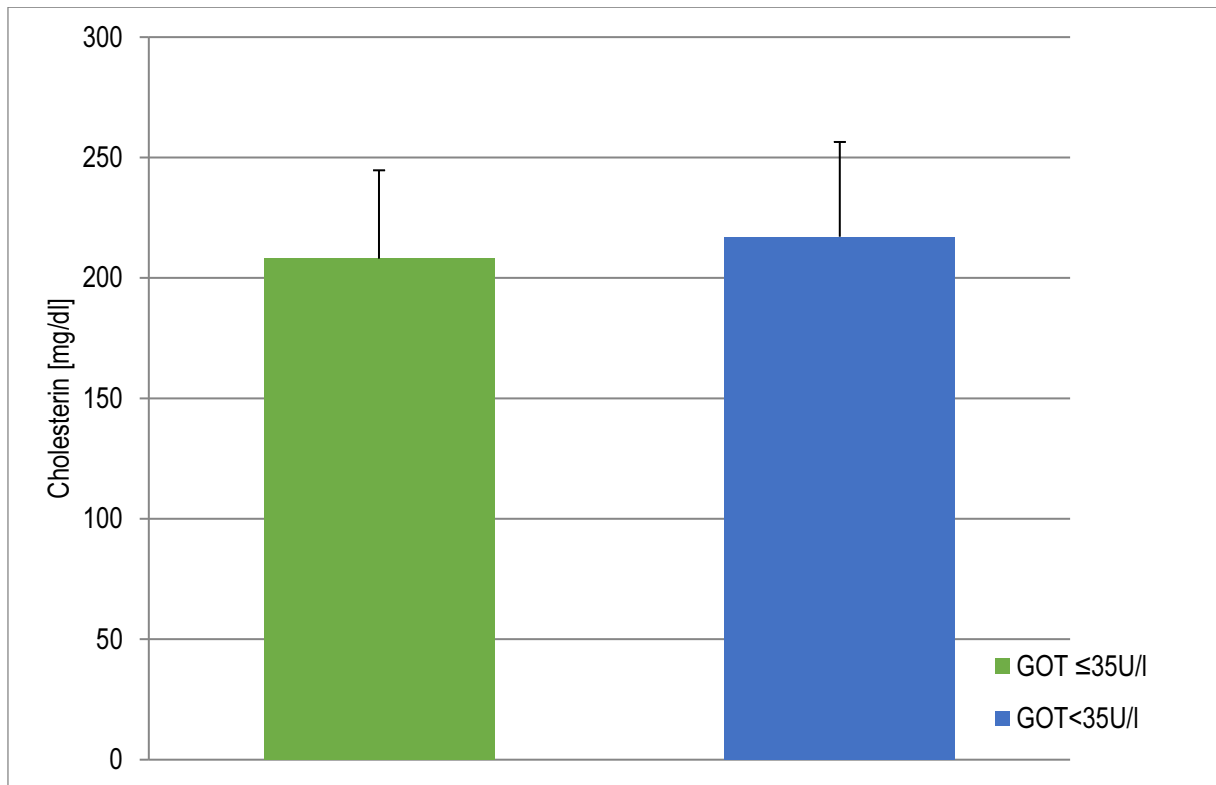


Abb. 14: Vergleich der Cholesterinwerte in zwei verschiedenen Gruppen mit unterschiedlich hohen GOT-Werten

(GOT ≤ 35 U/l n = 183; GOT > 35 U/l n = 22) Gegeben sind Mittelwert und Standardabweichung, GOT (Glutamat-Oxalacetat - Transaminase), mg (Milligramm), dl (Deziliter), U (Unit), l (Liter), ≤ (Kleiner gleich), < (Kleiner als), n (Anzahl)

Das Verhältnis von Cholesterin zu GOT wird in Abb. 14 dargestellt.

Mit einem im t – Test errechneten p - Wert von 0,277 liegt auch hier keine Signifikanz vor.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass lediglich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Cholesterin zu GPT besteht.

Von erhöhten Cholesterinwerten lässt sich also weder die GOT abschätzen noch lassen erhöhte Leberwerte einen Rückschluss auf das Cholesterin zu.

Neben den Leberwerten wurde der Zusammenhang zwischen Cholesterin- und Harnsäurewerten analysiert. Da die Harnsäure für Männer und Frauen unterschiedliche Normwertgrenzen hat, wurden hier Spender und Spenderinnen separat betrachtet.

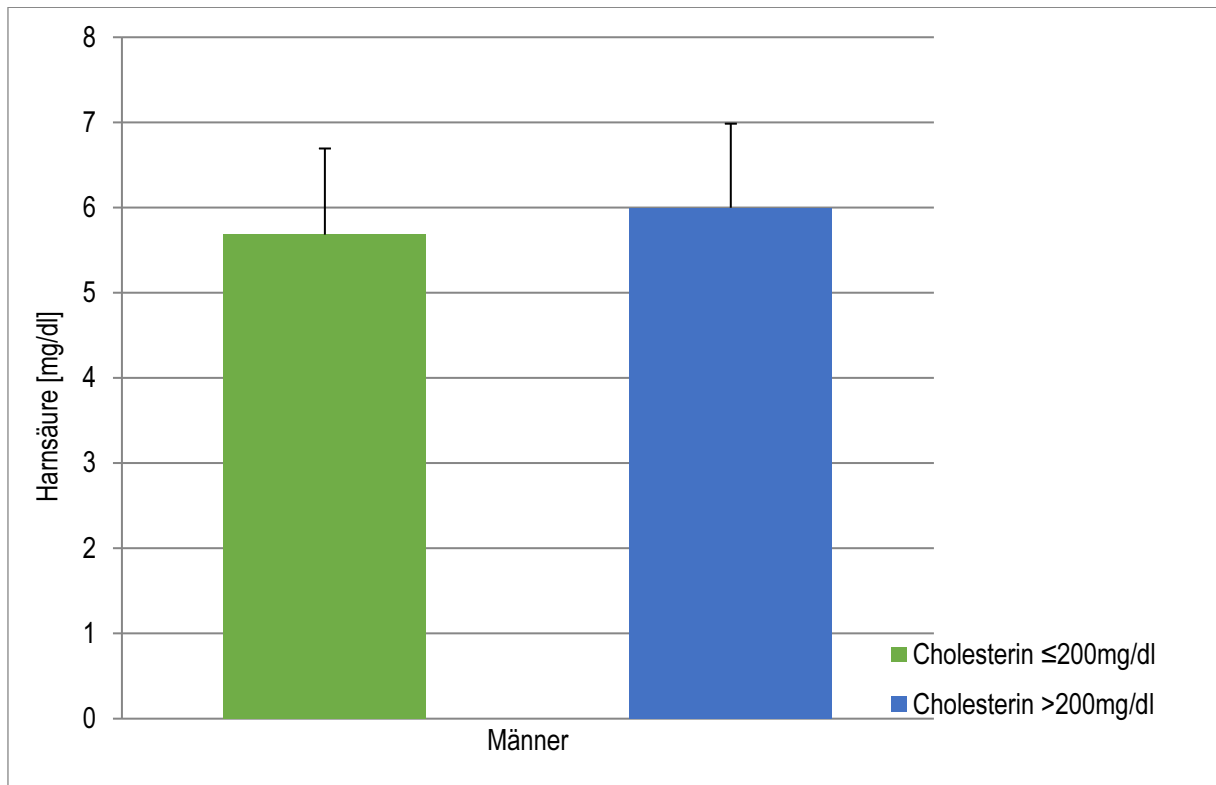


Abb. 15: Vergleich der Harnsäurewerte der Männer in zwei verschiedenen Gruppen mit unterschiedlich hohen Cholesterinwerten

(Cholesterin ≤ 200 mg/dl n = 96; Cholesterin > 200 mg/dl n = 109)

Gegeben sind Mittelwert und Standardabweichung

mg (Milligramm), dl (Deziliter), ≤ (Kleiner gleich), > (Größer als), n (Anzahl)

Zunächst werden die Harnsäurewerte der Männer in Abhängigkeit des Cholesterinspiegels beurteilt. In Abb. 15 ist dieses Verhältnis graphisch dargestellt.

Wie in allen vorherigen Analysen, welche das Cholesterin mit einbezogen, erfolgte auch hier die Gruppeneinteilung nach den Normwertgrenzen.

Bei dieser Konstellation liegt anhand des t- Tests keine Signifikanz vor, da der p - Wert bei 0,057 liegt.

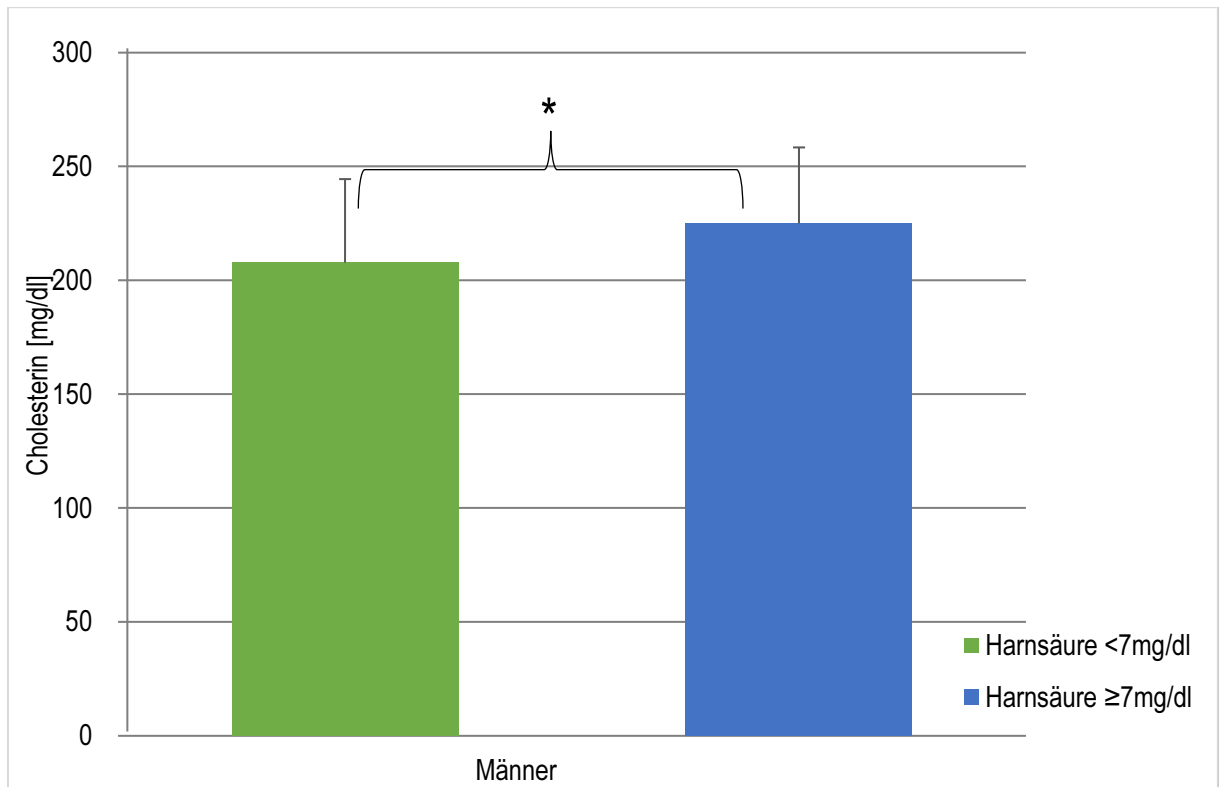


Abb. 16: Vergleich der Cholesterin-Werte der Männer in zwei Gruppen mit unterschiedlich hohen Harnsäurewerten

(Harnsäure < 7 mg/dl n = 125; Harnsäure ≥ 7 mg/dl n = 23)

Gegeben sind Mittelwert und Standardabweichung (*p < 0,05 Student t -Test im Vergleich zu Harnsäure < 7 mg/dl)
mg (Milligramm), dl (Deziliter), ≥ (Größer gleich), < (Kleiner als), n (Anzahl)

Weiterhin wurde auch der Zusammenhang zwischen Harnsäure- und Cholesterinwerten überprüft. Das Ergebnis ist graphisch in Abb. 16 dargestellt. Die Gruppeneinteilung erfolgte anhand der Normwerte für die Harnsäurekonzentration.

Der Student t -Test zeigt hier mit einem p - Wert von 0,0389 einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Harnsäurekonzentration und dem Cholesterinspiegel auf.

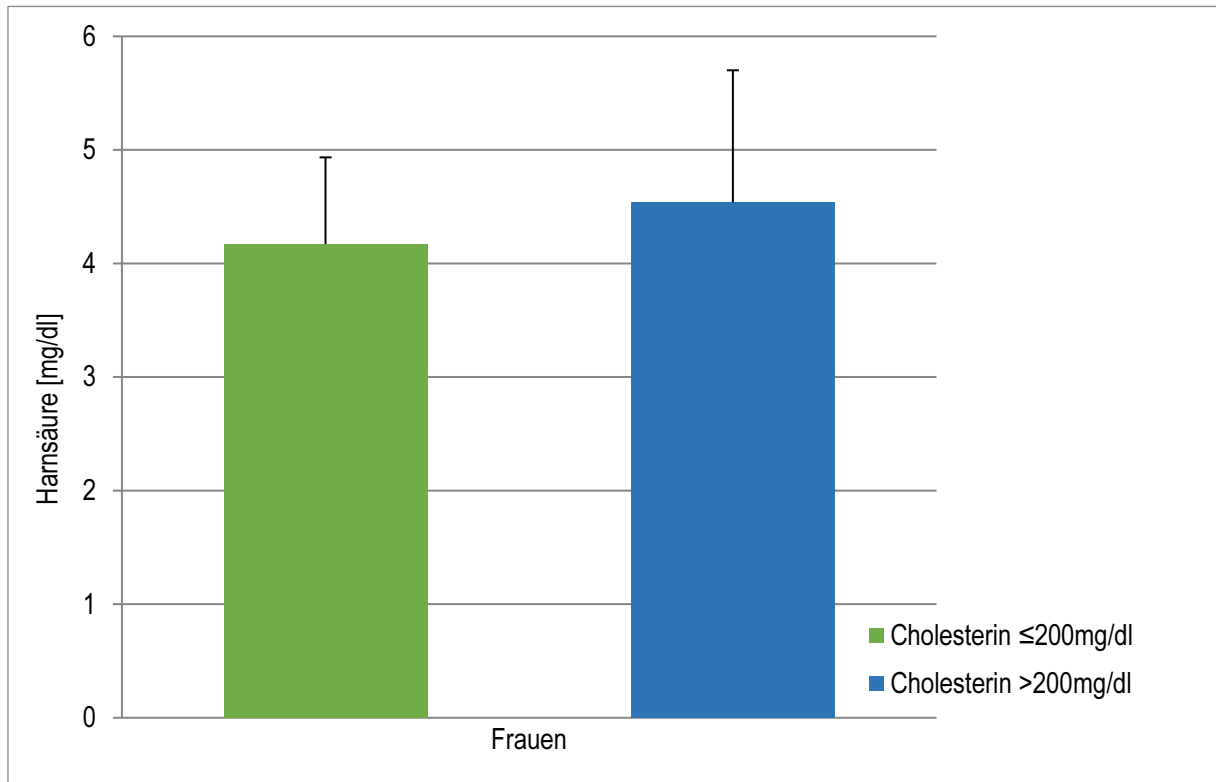


Abb. 17: Vergleich der Harnsäurewerte der Frauen in zwei Gruppen mit unterschiedlich hohen Cholesterinwerten

(Cholesterin ≤ 200 mg/dl n = 29; Cholesterin > 200 mg/dl n = 28)

Gegeben sind Mittelwert und Standardabweichung

mg (Milligramm), dl (Deziliter), ≤ (Kleiner gleich), > (Größer als), n (Anzahl)

Abb. 17 stellt die gleichen Parameter wie Abbildung 16 gegenüber, allerdings werden nun die Werte der Spenderinnen dargestellt.

Wie auch in der männlichen Testgruppe liegt auch hier keine Signifikanz vor, da der p - Wert bei 0,163 liegt.

Somit lässt sich sagen, dass statistisch kein Zusammenhang zwischen Cholesterinwerten und dem Harnsäurespiegel besteht.

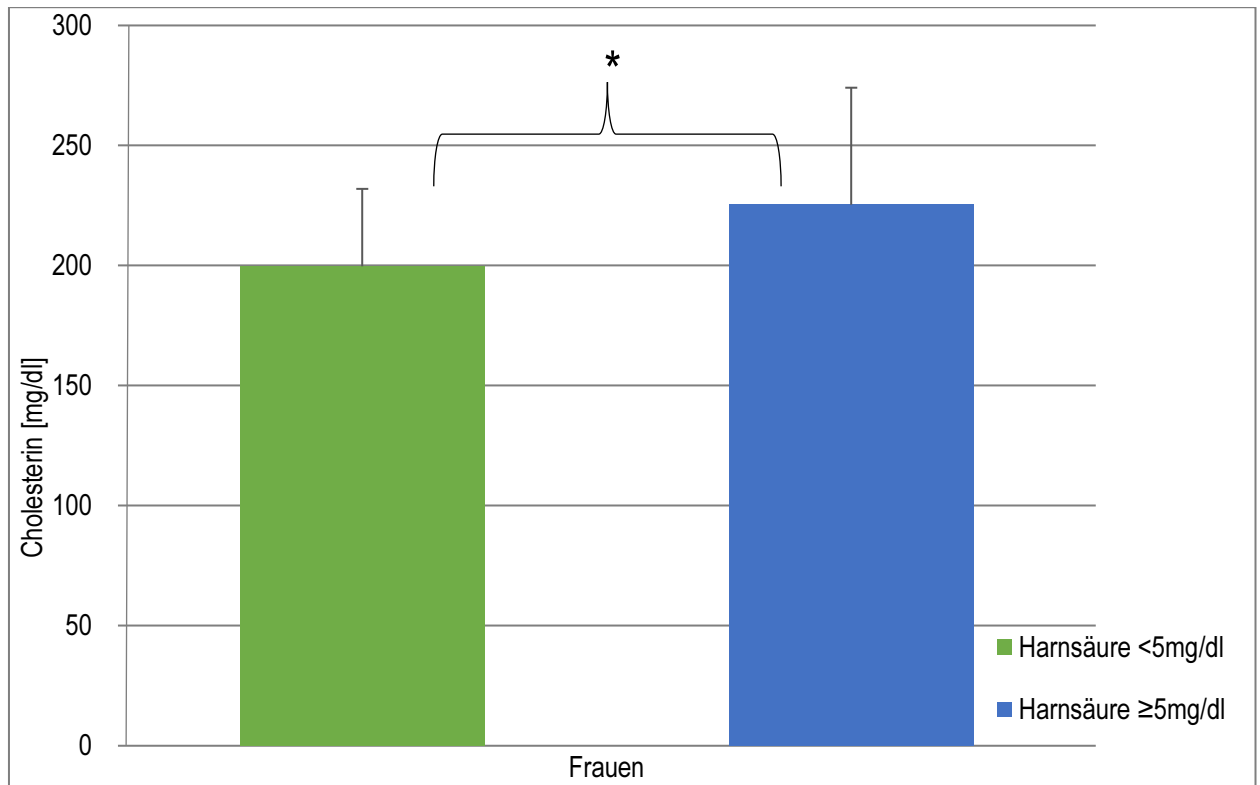


Abb. 18: Vergleich der Cholesterin - Werte der Frauen in zwei verschiedenen Gruppen mit unterschiedlich hohen Harnsäurewerten

(Harnsäure < 5 mg/dl n = 44; Harnsäure ≥ 5 mg/dl n = 13)

Gegeben sind Mittelwert und Standardabweichung (*p < 0,05 Student t -Test im Vergleich zu Harnsäure < 5 mg/dl)
mg (Milligramm), dl (Deziliter), ≥ (Größer gleich), < (Kleiner als), n (Anzahl)

Auch für die Harnsäurespiegel der Frauen wurde der Zusammenhang mit dem Cholesterin untersucht.

Das Ergebnis ist graphisch in Abb. 18 dargestellt. Da nur wenige Frauen oberhalb der Normgrenze der Harnsäurespiegel lagen, erfolgte hier eine willkürliche Einteilung in zwei Gruppen.

Der t - Test zeigt hier mit einem p - Wert von 0,0301 einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Harnsäurekonzentration und dem Cholesterinspiegel auf.

In der Vorsorgeuntersuchung zur Spendertauglichkeit wird neben der Bestimmung der Laborparameter auch eine Sonographie des Abdomens durchgeführt.

Im Rahmen dieser Arbeit ist von Interesse, wie viele der Spender eine Steatosis hepatis oder eine Pankreaslipomatose aufweisen oder sogar die Kombination von beidem.

Die Anteile der Leber- und Pankreasverfettung des Kollektivs ist im Zusammenhang mit den Cholesterinwerten ermittelt worden. Hierzu wurden jeweils zwei Gruppen

gebildet. Die grüne Gruppe hat ein normwertiges Cholesterin $\leq 200\text{mg/dl}$, die blaue Gruppe hat erhöhtes Cholesterin $> 200\text{mg/dl}$.

Diese Einteilung gilt für die Abbildungen 19 bis 21.

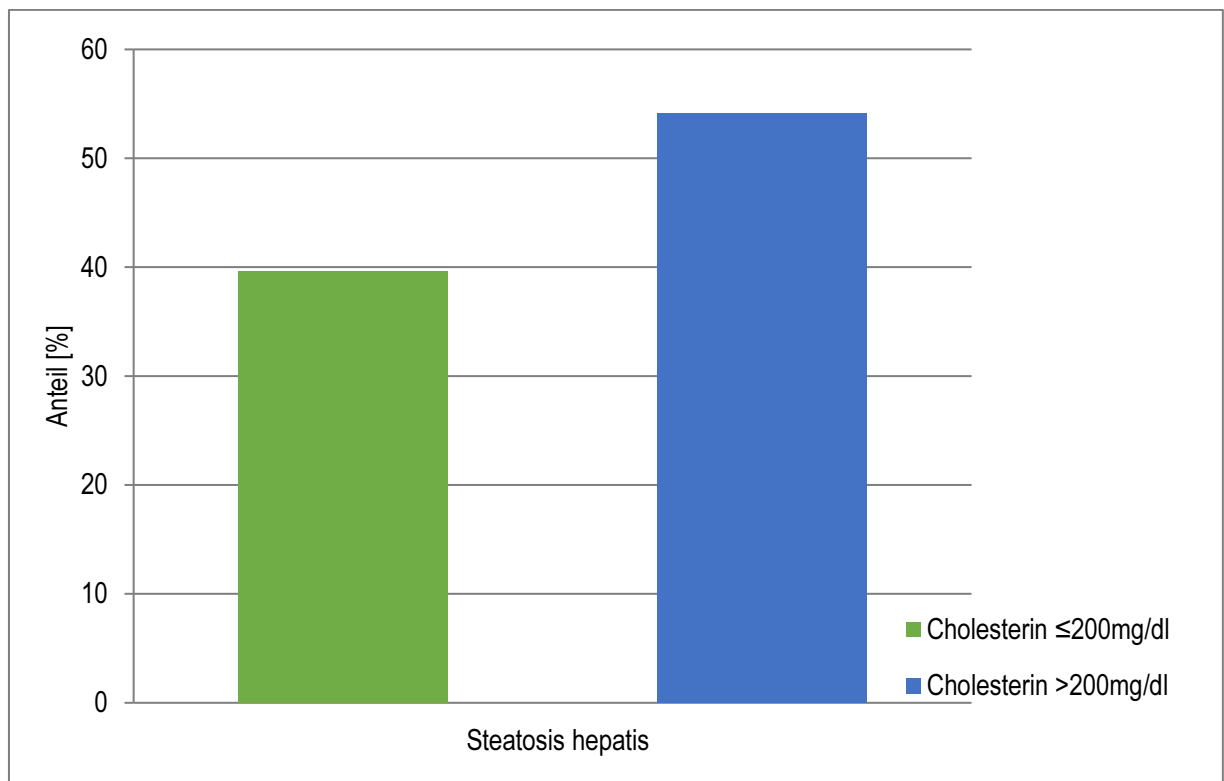


Abb. 19: Prozentuale Anteile der Spender mit einer Steatosis hepatis in zwei Gruppen mit unterschiedlichem Cholesterinwert

(Cholesterinwerten $\leq 200\text{ mg/dl}$ $n = 96$; Cholesterinwerten $> 200\text{ mg/dl}$ $n = 109$)

mg (Milligramm), dl (Deziliter), $\leq$ (Kleiner gleich), $>$ (Größer als), n (Anzahl), % (Prozent)

In Abb. 19 ist der prozentuale Anteil der Spender mit einer Steatosis hepatis aufgetragen. 39,58 % der Spender mit normalem Cholesterin weisen eine Verfettung der Leber auf, während bei erhöhten Fettwerten immerhin in 54,13 % der Fälle eine Steatosis nachgewiesen werden konnte. Wie ausgeprägt die Steatosis hepatis jeweils ist, ist hier nicht berücksichtigt worden.

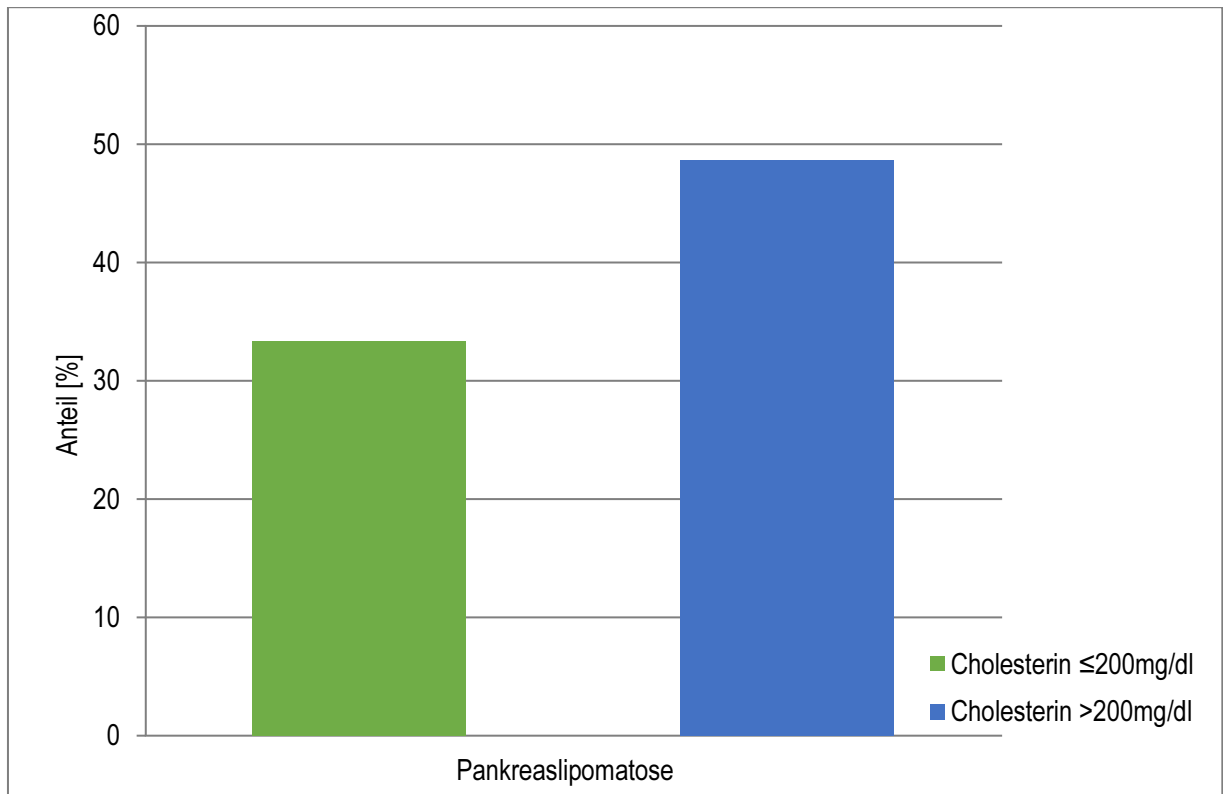


Abb. 20: Prozentuale Anteile der Spender mit einer Pankreaslipomatose in zwei Gruppen mit unterschiedlichem Cholesterinwert

(Cholesterinwerten ≤ 200 mg/dl n = 96; Cholesterinwerten > 200 mg/dl n = 109)

mg (Milligramm), dl (Deziliter), $\leq$ (Kleiner gleich), $>$ (Größer als), n (Anzahl), % (Prozent)

In Abb. 20 ist der prozentuale Anteil der Spender mit einer Pankreaslipomatose aufgetragen.

33,33 % der Spender mit normalen Cholesterinwerten weisen eine Verfettung des Pankreases auf, während bei erhöhten Fettwerten bei 48,62 % eine Pankreaslipomatose nachgewiesen werden konnte.

Auch hier ist der Grad der Ausprägung nicht berücksichtigt worden.

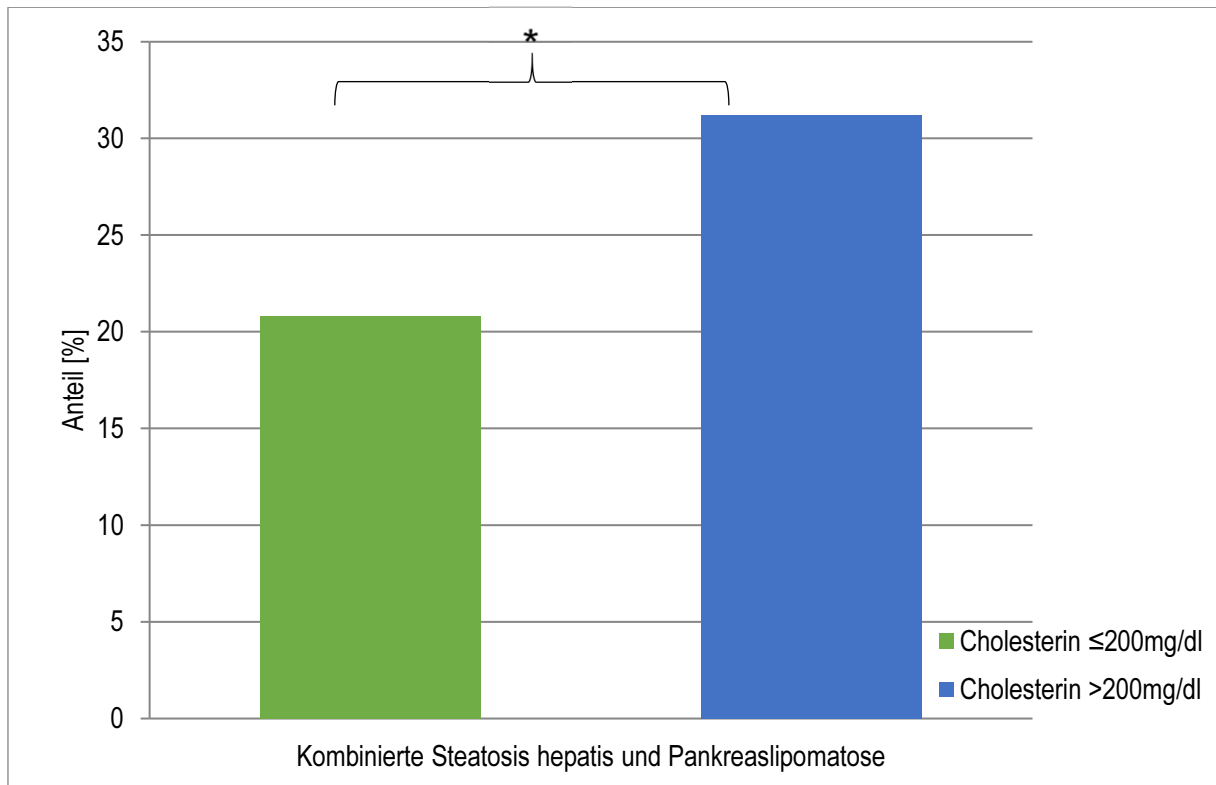


Abb. 21: Prozentuale Anteile der Spender mit kombinierter Steatosis hepatis und Pankreaslipomatose in zwei Gruppen mit unterschiedlichem Cholesterinwert

(Cholesterinwerten ≤ 200 mg/dl n = 96, Cholesterinwerten > 200 mg/dl n = 109)

Gegeben sind Mittelwert und Standardabweichung, (*p < 0,05 Student t -Test im Vergleich zu Cholesterin ≤ 200 mg/dl)
mg (Milligramm), dl (Deziliter), $\leq$ (Kleiner gleich), $>$ (Größer als), n (Anzahl), % (Prozent)

In Abb. 21 sind die prozentualen Anteile der Spender dargestellt, die sowohl eine Steatosis hepatis als auch eine Pankreaslipomatose aufweisen.

Da hier die Kombination beider Befunde Voraussetzung ist, fallen die Anteile deutlich geringer aus. 20,83 % der Spender weisen diese Konstellation bei normalen Cholesterinwerten auf. Bei den Patienten, die einen Cholesterinwert > 200 mg/dl haben, sind 31,19 % betroffen.

Um auch in diesem Fall die Signifikanz zu prüfen, sind die Sonographieergebnisse mit Punkten verschlüsselt worden. Einen Punkt gibt es für die Patienten, die entweder eine Steatosis hepatis oder eine Pankreaslipomatose aufweisen. Zwei Punkte werden vergeben, wenn die Konstellation zutrifft. Null Punkte erhalten alle, bei denen die Sonographie hinsichtlich der Leber- und Pankreasverfettung unauffällig gewesen ist. Getestet wurde die Gruppe mit Cholesterin ≤ 200 mg/dl gegen > 200 mg/dl.

Der t - Test der Sonographiebefunde ergibt einen p - Wert von 0,0067. Somit liegt statistisch gesehen ein signifikanter Zusammenhang zwischen Cholesterinwert und Sonographiebefunden vor.

3.5 Ergebnisteil Blutdruck

Da sich diese Arbeit insbesondere dem metabolischen Syndrom widmet, sollen nachfolgend der arterielle Blutdruck und der Blutzuckerspiegel analysiert werden, da diese beiden Parameter eine entscheidende Rolle beim metabolischen Syndrom spielen.

Um eine möglichst genaue Auswertung zu gewährleisten wird die Blutglukose jeweils mit dem systolischen und dem diastolischen Blutdruck sowie dem arteriellen Mitteldruck, im folgenden MAD genannt, korreliert.

Die drei Gruppen beim systolischen und diastolischen Blutdruck wurden so ausgewählt, dass eine Gruppe die Normotoniker repräsentiert, die zweite die Patienten mit hochnormalem Blutdruck und in der letzten die Hypertoniker abgedeckt werden.

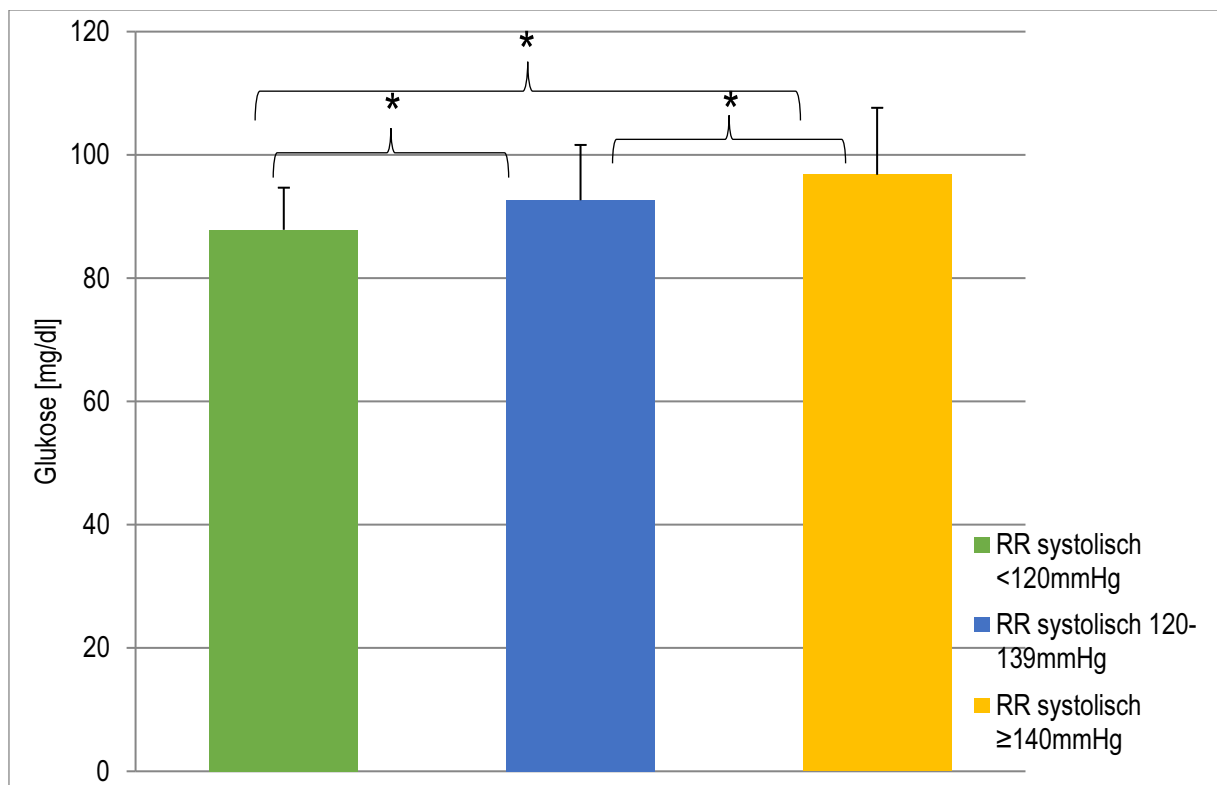


Abb. 22: Vergleich des Blutzuckerspiegels in drei Gruppen mit unterschiedlich hohem systolischen Blutdruck

(RR systolisch < 120 mmHg n = 27; RR systolisch 120 – 139 mmHg n = 93; RR systolisch ≥ 140 mmHg n = 85) Gegeben sind Mittelwert und Standardabweichung (*p < 0,05 Student t -Test im Vergleich zu RR systolisch ≥ 140 mmHg und RR systolisch 120 - 139 mmHg), RR systolisch (systolischer Blutdruck), mg (Milligramm), dl (Deziliter), mmHg (Millimeter Quecksilber), < (Kleiner als), ≥ (Größer gleich), n (Anzahl),

In Abb. 22 ist der Zusammenhang zwischen dem systolischen Blutdruck und dem Blutzuckerspiegel dargestellt.

Hierfür sind die Mittelwerte der Glukose der einzelnen Gruppen mit der dazugehörigen Standardabweichung berechnet worden.

Im Folgenden wurden die Gruppen untereinander bezüglich der Signifikanz geprüft.

Dabei zeigten alle t - Tests signifikante Ergebnisse.

p - Wert (RR systolisch <120 mmHg gg. 120 – 130 mmHg) = 0,011,

p - Wert (RR systolisch <120 mmHg gg. $\geq$ 140 mmHg) = 0,0001,

p - Wert (RR systolisch 120 – 130 mmHg gg. $\geq$ 140 mmHg) = 0,006.

Statistisch gesehen besteht demnach ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des systolischen Blutdrucks und der Höhe des Glukosespiegels im Blut.

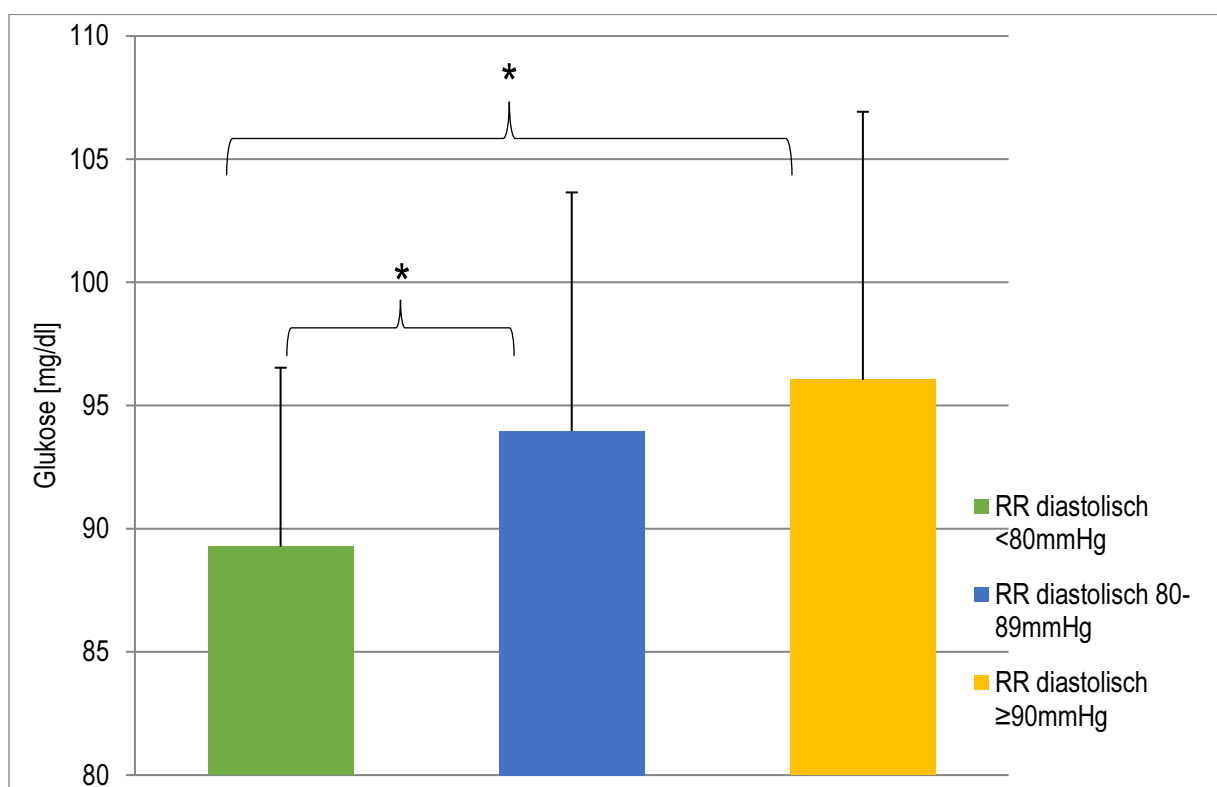


Abb. 23: Vergleich des Blutzuckerspiegels in drei verschiedenen Gruppen mit unterschiedlich hohem diastolischen Blutdruck

(RR diastolisch < 80mmHg n = 43; RR diastolisch 80 – 89 mmHg n = 87; RR diastolisch $\geq$ 90 mmHg n = 75)

Gegeben sind Mittelwert und Standardabweichung (*p < 0,05 Student t-Test im Vergleich zu RR diastolisch 80-89mmHg, und RR diastolisch $\geq$ 90mmHg)

RR diastolisch (diastolischer Blutdruck), mg (Milligramm), dl (Deziliter), mmHg (Millimeter Quecksilber), < (Kleiner als), $\geq$ (Größer gleich), n (Anzahl),

In Abb. 23 ist die Glukose nun mit dem diastolischen Blutdruck verglichen worden.

Bei der Signifikanzprüfung weisen nur zwei t - Tests signifikante Ergebnisse auf.

p - Wert (RR diastolisch < 80mmHg gg. 80 – 89 mmHg) = 0,0058,

p - Wert (RR diastolisch < 80mmHg gg. $\geq$ 90 mmHg) = 0,0004,

p - Wert (RR diastolisch 80 – 89 mmHg gg. $\geq$ 90 mmHg) = 0,2012.

Lediglich zwischen normotensiven Spendern und Spendern mit hochnormalen oder erhöhtem Blutdruck besteht eine Signifikanz. Eine Signifikanz zwischen Spendern mit hochnormalem und hypertensivem diastolischen Druck liegt nicht vor.

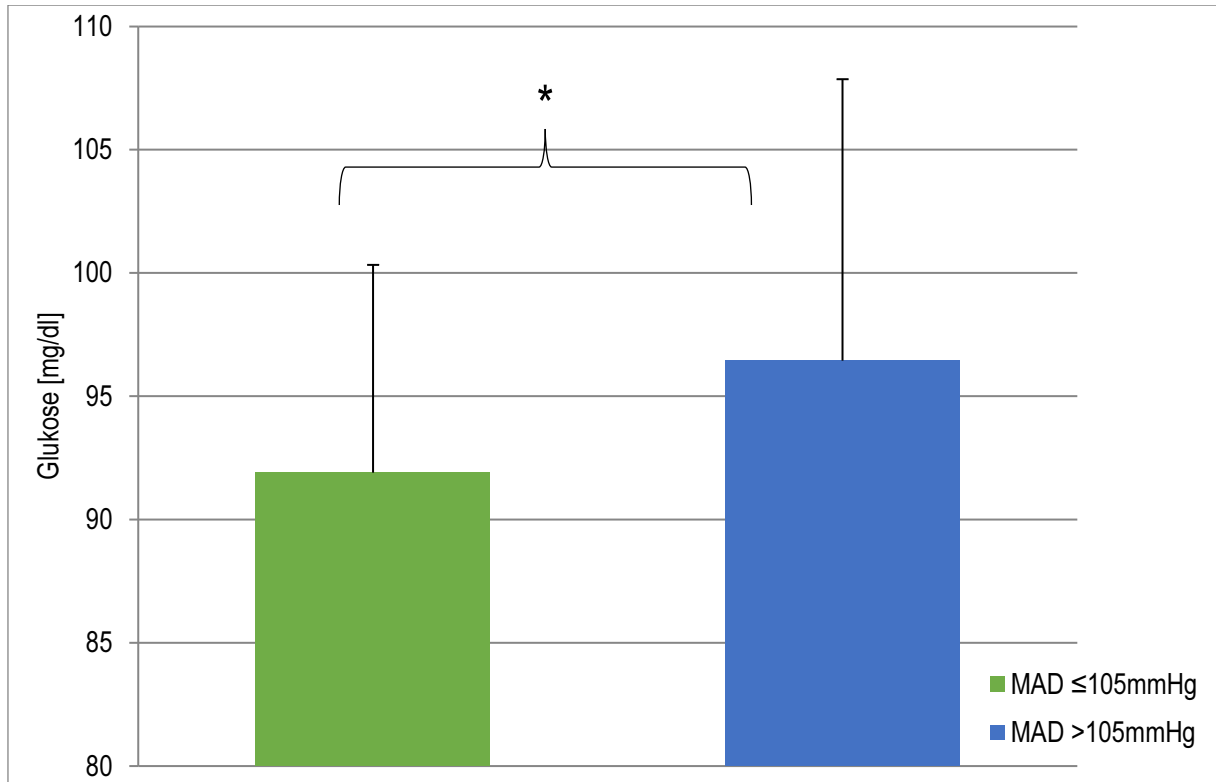


Abb. 24: Vergleich des Blutzuckerspiegels in zwei Gruppen mit unterschiedlich hohem arteriellem Mitteldruck

(MAD ≤ 105 mmHg n = 122; MAD > 105 mmHg n = 83)

Gegeben sind Mittelwert und Standardabweichung (*p < 0,05 Student t -Test im Vergleich zu MAD > 105 mmHg), MAD (mittlerer arterieller Druck), mg (Milligramm), dl (Deziliter), mmHg (Millimeter Quecksilber), ≤ (Kleiner gleich), > (Größer als), n (Anzahl)

In einem letzten Schritt ist der arterielle Mitteldruck analysiert worden (Abb. 24). Hier wurden nur zwei Gruppen gebildet, die sich anhand des Normwertes des MAD orientieren. Der im t- Test errechnete p - Wert liegt bei 0,0012 und spiegelt somit ebenso eine statistische Signifikanz wider.

Abschließend kann man zu diesem Abschnitt der Auswertung zusammenfassen, dass die Höhe des Blutzuckerspiegels mit der Höhe des Blutdrucks korreliert.

3.6 Ergebnisteil BMI

In einem weiteren Schritt wurde der Body – Mass - Index mit verschiedenen Parametern korreliert. Der BMI wurde hierfür in drei Gruppen unterteilt.

Gruppe 1 hat einen BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$, Gruppe 2 setzt sich aus den Spendern zusammen, die einen BMI zwischen 25 bis $< 30 \text{ kg/m}^2$ haben. Die letzte Gruppe ist mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ übergewichtig.

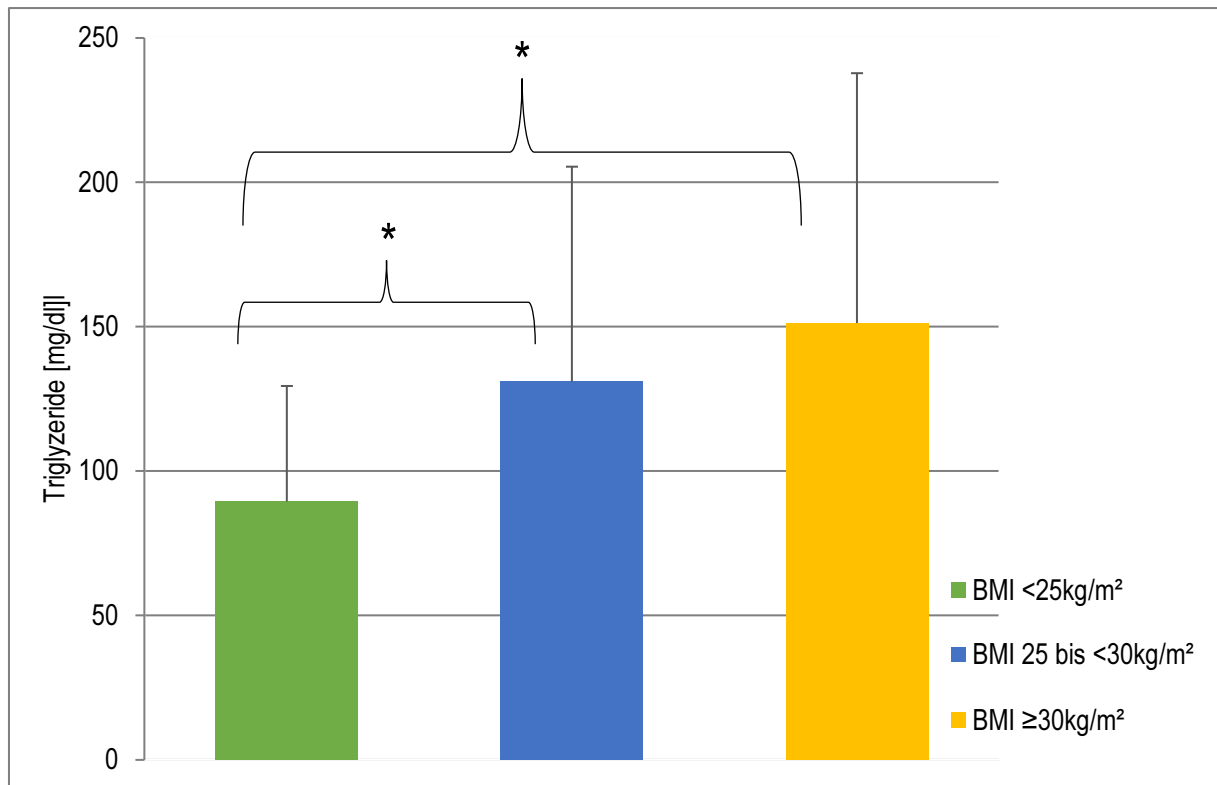


Abb. 25: Vergleich der Triglyzeridwerte in drei verschiedenen Gruppen mit unterschiedlichem BMI

(BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ n = 84; BMI 25 bis $< 30 \text{ kg/m}^2$ n = 86; BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ n = 35)

Gegeben sind Mittelwert und Standardabweichung (*p < 0,05 Student t -Test im Vergleich zu BMI 25 bis 30 kg/m^2 und BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)

BMI (*body – mass - index*), kg (Kilogramm), m² (Quadratmeter), mg (Milligramm), dl (Deziliter), $\geq$ (Größer gleich), $<$ (Kleiner als), n (Anzahl)

In Abb. 25 ist der Zusammenhang zwischen dem BMI und den Triglyzeridwerten dargestellt.

Bei der Signifikanzprüfung weisen nur die Tests des untergewichtigen BMI gegenüber den anderen beiden Gruppen ein signifikantes Ergebnis auf. Hier liegt der p-Wert beide Male bei 0,0001.

Statistisch gesehen besteht somit ein signifikanter Zusammenhang zwischen Adipositas und erhöhten Triglyzeridwerten.

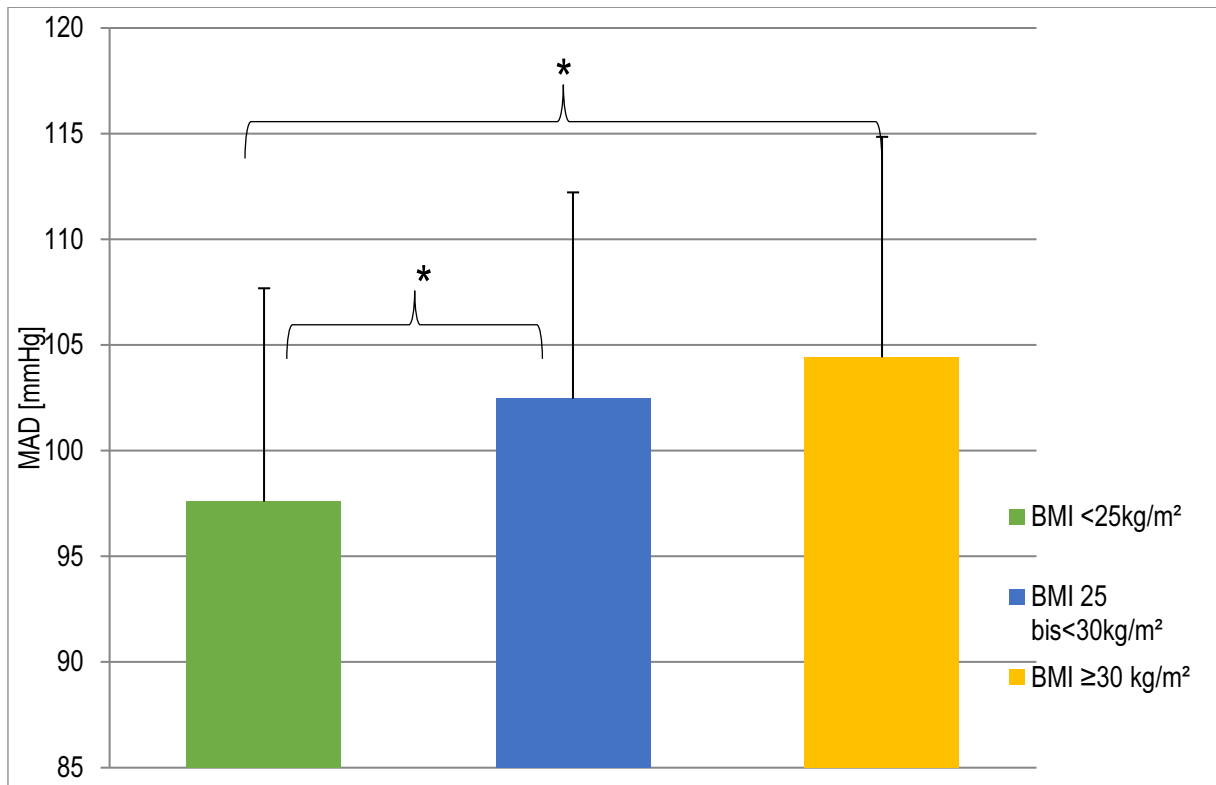


Abb. 26: Vergleich des arteriellen Mitteldrucks in drei Gruppen mit unterschiedlichem BMI

(BMI < 25 kg/m² n = 84; BMI 25 bis < 30 kg/m² n = 86; BMI ≥ 30 kg/m² n = 35)

Gegeben sind Mittelwert und Standardabweichung (*p < 0,05 Student t -Test im Vergleich zu BMI ≥ 30 kg/m² und BMI 25 bis < 30 kg/m²)

MAD (mittlerer arterieller Druck), BMI (*body – mass – index*), kg (Kilogramm), m² (Quadratmeter), mmHg (Millimeter Quecksilber), < (Kleiner als), ≥ (Größer gleich), n (Anzahl)

In Abb. 26 ist dargestellt, inwieweit der arterielle Mitteldruck von der Höhe des BMI beeinflusst wird.

Auch hier wurden zunächst die Mittelwerte des MAD der einzelnen Gruppen mit der dazugehörigen Standardabweichung berechnet.

Bei der Signifikanzprüfung wies nur der Test des leicht übergewichtigen BMI gegenüber den adipösen Spendern kein signifikantes Ergebnis auf (p = 0,3293). Zur Vollständigkeit sind auch die signifikanten Ergebnisse der t – Tests aufgeführt:

p - Wert (BMI < 25 kg/m² gg. 25 bis < 30 kg/m²) = 0,0016,

p - Wert (BMI < 25 kg/m² gg. BMI ≥ 30 kg/m²) = 0,0012.

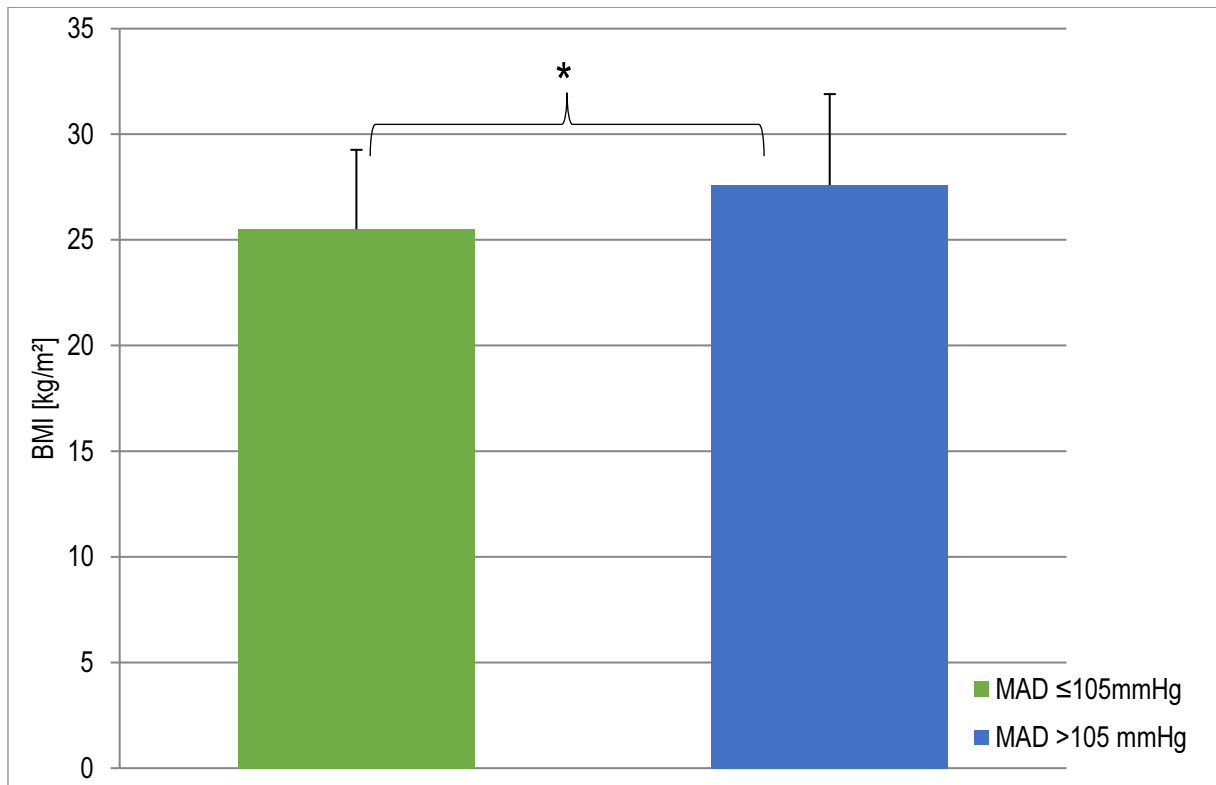


Abb. 27: Vergleich des BMI in zwei Gruppen mit unterschiedlich hohem arteriellem Mitteldruck

(MAD ≤ 105 mmHg n = 122; MAD > 105 mmHg n = 83)

Gegeben sind Mittelwert und Standardabweichung (*p < 0,05 Student t -Test im Vergleich zu MAD > 105 mmHg)

MAD (mittlerer arterieller Druck), BMI (*body – mass – index*), kg (Kilogramm), m² (Quadratmeter), mmHg (Millimeter Quecksilber), ≤ (Kleiner gleich), > (Größer als), n (Anzahl)

In Abb. 27 wurde geprüft, inwieweit ein hoher MAD mit dem BMI zusammenhängt.

Das Kollektiv wurde nach dem MAD in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 hat einen MAD ≤ 105 mmHg. Die zweite Gruppe hat nach den Normwerten einen erhöhten MAD mit > 105 mmHg.

Bei Durchführung des t - Test zeigte sich statistisch ein hoch signifikantes Ergebnis mit einem p - Wert von 0,0003.

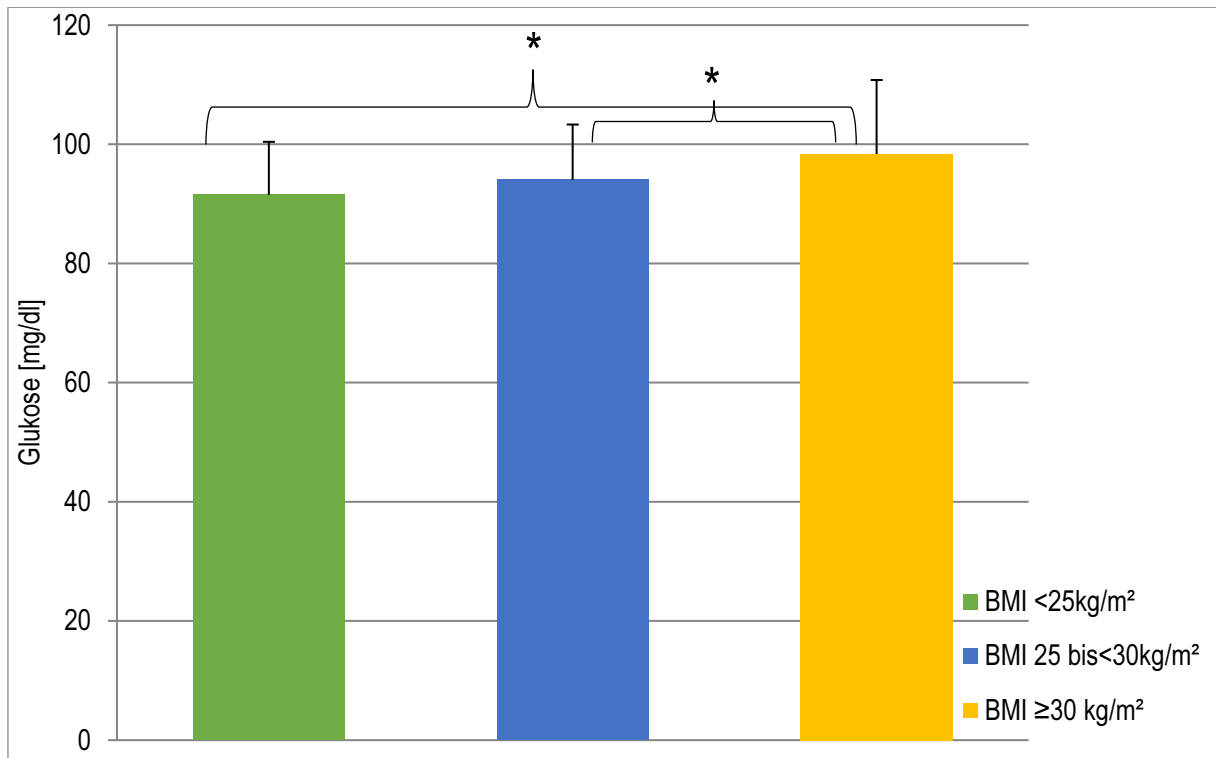


Abb. 28: Vergleich des Blutzuckerspiegels in drei verschiedenen Gruppen mit unterschiedlichem BMI

(BMI < 25 kg/m² n = 84; BMI 25 bis < 30 kg/m² n = 86; BMI ≥ 30 kg/m² n = 35)

Gegeben sind Mittelwert und Standardabweichung (*p < 0,05 Student t - Test im Vergleich zu BMI ≥ 30 kg/m²)

BMI (*body - mass - index*), kg (Kilogramm), m² (Quadratmeter), mg (Milligramm), dl (Deziliter), ≥ (Größer gleich), < (Kleiner als), n (Anzahl)

In Abb. 28 ist der Zusammenhang zwischen dem BMI und der Blutglukose dargestellt. Bei der Signifikanzprüfung wies nur der Test des untergewichtigen BMI gegen den normwertigen BMI kein signifikantes Ergebnis auf:

p - Wert (BMI < 25 kg/m² gg. 25 bis <30 kg/m²) = 0,0722,

p- Wert (BMI < 25 kg/m² gg. BMI ≥ 30 kg/m²) = 0,0009,

p - Wert (BMI 25 bis <30 kg/m² gg. BMI ≥ 30 kg/m²) = 0,0374.

Statistisch gesehen besteht somit ein signifikanter Zusammenhang zwischen Adipositas und erhöhten Blutglukosespiegeln.

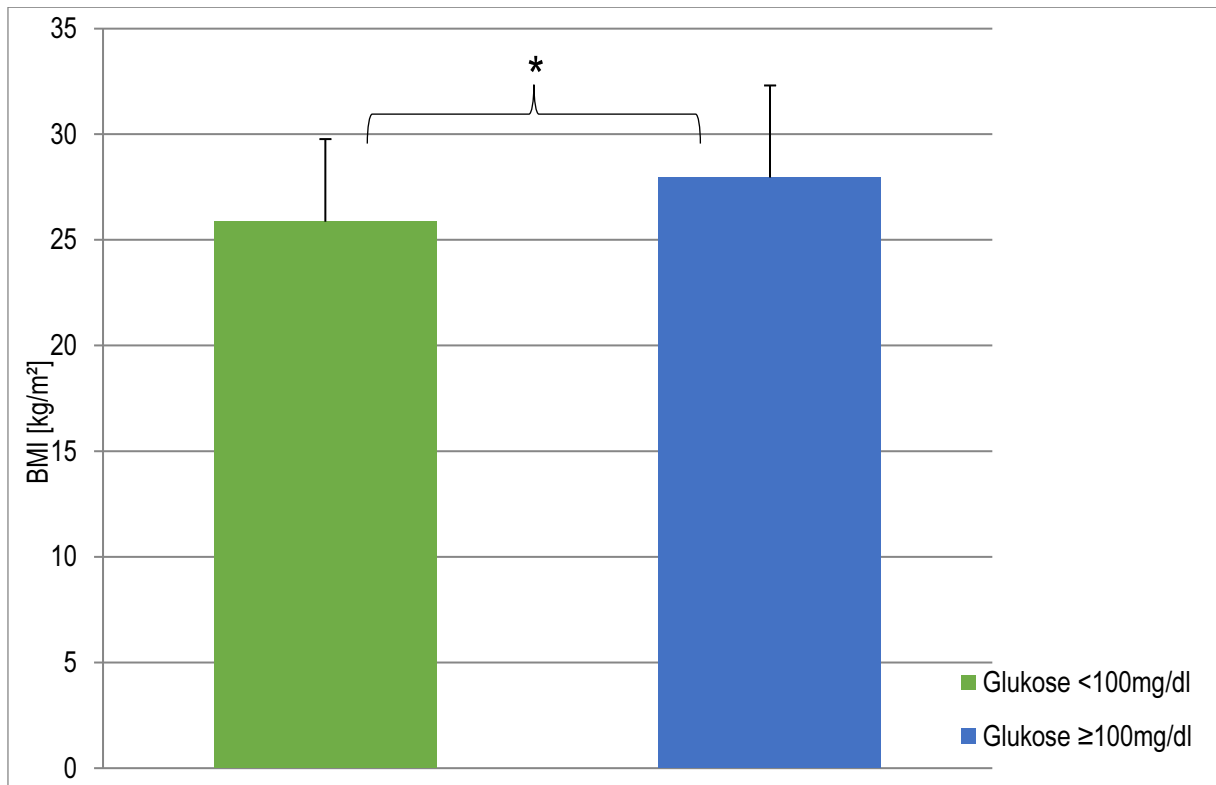


Abb. 29: Vergleich des BMI in zwei verschiedenen Gruppen mit unterschiedlich hohem Blutzuckerspiegel

(Glukose < 100 mg/dl n = 157; Blutglukose ≥ 100 mg/dl n = 48)

Gegeben sind Mittelwert und Standardabweichung (*p < 0,05 Student t - Test im Vergleich zu Glukose ≥100mg/dl), BMI (*body – mass – index*), kg (Kilogramm), m² (Quadratmeter), mg (Milligramm), dl (Deziliter), ≥ (Größer gleich), < (Kleiner als), n (Anzahl)

In Abb. 29 ist nun umgekehrt das Kollektiv nach dem Blutglukosespiegel in zwei Gruppen eingeteilt worden. Die Einteilung erfolgte hierbei nach den Normwertgrenzen. Diese beiden Gruppen wurden dann hinsichtlich ihres BMIs verglichen.

Der anschließend durchgeführte t - Test wies einen p - Wert von 0,0018 auf. Statistisch gesehen besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der Blutglukose und Höhe des BMIs.

4. Diskussion

Bei vielen Erkrankungen in der Medizin nimmt die Stammzellenspende als Behandlungsform eine zunehmende Rolle ein (Copelan, 2006; Daikeler et al., 2009; Gratwohl, 2010; Passweg et al., 2013). Bevor ein potentieller Spender als geeignet eingestuft wird, erfolgen eine umfassende Untersuchung sowie mehrere Selektionsprozesse. Da für diese Arbeit Daten von Stammzellspendern erfasst wurden, sind die hier vorliegenden Analysen an einem gesunden Kollektiv erfolgt. Bisher sind wenige wissenschaftliche Untersuchungen an gesunden Kollektiven durchgeführt worden, um Abweichungen von Referenzwerten zu analysieren und zu bewerten. Da dem metabolischen Syndrom eine zunehmende Relevanz in der Gesellschaft zugeschrieben wird (Cornier et al., 2008; Kassi et al., 2011), konzentriert sich diese Arbeit vor allem auf die Auswertung entsprechender Parameter.

Im ersten Schritt wurde der statistische Wert des Kollektivs unter Zuhilfenahme der Gaußschen Normalverteilung beleuchtet. Bei Abweichungen über 2,5 % wurde nach Zusammenhängen und möglichen Ursachen gesucht. In einem zweiten Schritt wurden hämatologische Parameter sowie Laborparameter, die das metabolische Syndrom beschreiben, verglichen und auf statistisch signifikante Zusammenhänge überprüft. Anschließend wurde dann kritisch beleuchtet, inwieweit diese Abweichungen als pathologisch bzw. klinisch relevant zu bewerten sind oder aber noch als physiologisch einzuordnen sind. Weiterhin wurde untersucht, welche Rolle das metabolische Syndrom in einem als gesund eingestuften Kollektiv spielt.

Diese Arbeit soll verdeutlichen, dass nicht jede Abweichung von den Referenzwerten umgehend als pathologisch bzw. klinisch relevant beurteilt werden sollte, sondern dass dieser Umstand einer kritischen Prüfung bedarf. Darüber hinaus wird auch die Prozedur der Voruntersuchung beleuchtet. Das Ziel ist, durch das Aufzeigen statistischer Zusammenhänge zwischen einzelnen Werten Ansatzpunkte für eine weitere Optimierung der Voruntersuchung zu erreichen.

Methodisch handelt es sich bei dieser Arbeit um eine statistisch retrospektive Auswertung mit Hilfe des Student t - Test. Positiv ist zu bewerten, dass es sich hierbei um übliche statistische Tests handelt und somit eine Ausweitung der Analysen keines großen Aufwandes bedarf.

4.1 Zusammenhänge der hämatologischen Parameter

Da die Stammzellspende entweder einen operativen Eingriff oder aber eine Plasmapherese bedeutet, spielt die Abklärung einer relevanten Anämie zum Schutz des Spenders eine wichtige Rolle.

Die WHO definiert eine Anämie als einen Hb < 13,0 g/dl bei Männern bzw. < 12,0 g/dl bei Frauen (Nielsen et al., 2016). Zur Diagnostik werden der Hb - Wert und zur Spezifizierung - als Hinweis auf die Ursache der Anämie - das MCH und MCV herangezogen. Die Eisenmangelanämie stellt die häufigste Anämieform dar (Kassebaum et al., 2014). Hierbei handelt es sich um eine hypochrome, mikrozytäre Anämie, was bedeutet, dass MCH und MCV vermindert sind (Herold, 2011). Für die Bildung von Hämoglobin wird Eisen benötigt. Ferritin ist der Parameter, welcher einen Überblick über den Eisenhaushalt eines Menschen gibt. Dieser Zusammenhang wurde bereits in den siebziger Jahren und auch in nachfolgenden Forschungen beschrieben (Ali et al., 1978; Jacobs et al., 1972).

Aus diesem Grund wurden Hämoglobin, MCV, MCH und Ferritin in die Auswertung einbezogen (Abb. 1 bis Abb. 4).

Bei der Auswertung mit Hilfe der Gaußschen Normalverteilung (Tabelle 8) zeigt sich, dass bei den hämatologischen Parametern vor allem nach unten Abweichungen vorliegen. Allerdings liegen nur beim Hkt und MCV mit sechs nach unten abweichenden Spendern gerade eben keine Normalverteilungen vor. Auf diesen Sachverhalt wird in den folgenden Abschnitten noch näher eingegangen.

Um die Ergebnisse besser in den Kontext einordnen zu können, sind auch die Abweichler des MCH und Hb analysiert worden, obwohl mit ≤ 5 Abweichlern von einer Normalverteilung gesprochen werden kann.

Bei erniedrigten MCV-Werten sind lediglich Frauen betroffen. Eine Spenderin weist ebenfalls ein vermindertes MCH auf. Der Hb - Wert der Spenderin ist mit 13,4 g/dl normwertig, liegt jedoch gerade eben unterhalb des weiblichen Durchschnittswertes von 13,6 g/dl.

Eine Gemeinsamkeit der Spenderinnen, welche entweder einen niedrigen Hb und / oder MCV aufweisen, ist, dass ihre Ferritinwerte unterhalb der Referenzgrenze liegen. In der Literatur ist mehrfach beschrieben, dass verminderte Ferritinwerte mit einer Verminderung des MCH und MCV einhergehen. Nielsen et al. weisen aber darauf hin, dass diese Veränderung erst bei einem länger bestehendem Eisenmangel in Erscheinung tritt (Nielsen et al., 2016; Urrechaga et al., 2013).

Betrachtet man das MCH, fällt auf, dass hier auch zwei männliche Spender nach unten abweichen. Beide Spender liegen mit dem Hb und dem MCV im Normbereich jedoch unterhalb des 25 % - Quartils. Das Ferritin liegt bei beiden Spendern im Normbereich. Bei der Auswertung des MCV und MCH in Bezug auf die obere Grenze fallen jeweils drei Spender heraus. Hierunter ist eine Frau. Diese weicht in beiden Kategorien nach oben ab und liegt oberhalb des mittleren Hb - Wertes der Frauen.

Die beiden Männer mit erhöhtem MCV weisen ebenfalls hohe Hb - Werte auf. Diese liegen noch im Normbereich, aber oberhalb des 75 % - Quartils. Hier zeigt sich also genau der umgekehrte Sachverhalt wie von Nielsen et al. beschrieben, was eine logische Schlussfolgerung ist (Nielsen et al., 2016).

In Abb. 1 wurde aus den gesammelten Daten der Zusammenhang zwischen Hkt und Hb analysiert. Die Auswertung zeigte dabei einen linearen Zusammenhang der beiden Parameter.

Zwar konnte in der Literatur keine direkte Aussage darüber gefunden werden, ob Hkt und Hb direkt proportional zueinander sind, dennoch ist es aus pathophysiologischer Betrachtung als sehr wahrscheinlich anzunehmen. Der Hämatokrit ist definiert als Volumenanteil aller Blutzellen am gesamten Blutvolumen (Huppelsberg and Walter, 2005). Davon sind annähernd 100 % Erythrozyten. Da diese den Blutfarbstoff Hämoglobin beinhalten, ist es pathophysiologisch gut erklärbar, dass sobald der Hkt ansteigt proportional auch der Hb zunimmt.

Im nächsten Schritt wurden das MCV und das MCH analysiert (Abb. 2). Auch für diese beiden Kenngrößen wurde ein linearer Zusammenhang festgestellt. Bereits Abhandlungen aus den siebziger Jahren sprechen von einer direkten Proportionalität dieser beiden Werte zueinander (Wentworth et al., 1974).

4.1.1 Hämoglobin und die geschlechtsspezifischen Unterschiede

Konzentriert man sich bei der Auswertung lediglich auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich des Hb-Wertes fällt auf, dass dieser bei Frauen im Mittelwert mit 13,6 g/dl um fast zwei Punkte unterhalb dem der Männer liegt. Bereits mehrere Studien beschreiben dieselben geschlechtsspezifischen Unterschiede (Elwood et al., 1976; Gillum et al., 1955). Die Mittelwerte für Männer und Frauen sind in den Studien von Ellwood und Gillum et al. sehr ähnlich. In der Untersuchung von Gillum et al. liegt der Hb - Mittelwert der 50 bis 54jährigen Männer bei 14,6 [gm/100ml blood] und der weibliche Hb - Wert für dieselbe Altersgruppe bei 13,3 [gm/100ml blood]. Der in dieser

Arbeit höhere Hb - Wert der Männer von 15,5 g/dl kann durch das im Mittel 10 - 15 Jahre jüngere Kollektiv erklärt werden. Gillum et al. beschreiben in ihrer Arbeit außerdem eine Abnahme des Hb - Wertes im Alter (Gillum et al., 1955). Die altersbedingte Abnahme des Hb ist bei Männern stärker ausgeprägt als bei Frauen. Dieser Umstand kann auf die Menopause und den dadurch verminderten Blutverlust zurück geführt werden (Gillum et al., 1955). Dieser Aspekt konnte hier nicht weiter analysiert werden, da eine Stammzellspende nur bis zu einem Alter von 60 Jahren durchgeführt wird.

Betrachtet man das Kollektiv noch einmal genauer im Hinblick auf den Hämoglobinwert (Tabelle 8) fällt auf, dass die vier nach unten abweichende Spender alle weiblich sind. Alle liegen mit dem Hb - Wert unterhalb der offiziellen Referenzwertgrenze von 12,2 g/dl. Drei der vier abweichenden Spenderinnen weisen eine Anämie laut WHO - Klassifikation auf und sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11: Spenderinnen aus dem Kollektiv mit Anämie laut WHO-Klassifikation

	Hb [g/dl]	Ferritin [μ g/l]	MCV [fl]
Referenzintervall	12,2-18,1	20,0-290,0	80,0-97,0
Spenderin 1	11,4	5,9	81,5
Spenderin 2	11,7	7,8	71,8
Spenderin 3	12,0	16,0	84,2

Hb (Hämoglobin), MCV (*mean corpuscular volume*), g (Gramm), dl (Deziliter), μ g (Mikrogramm), l (Liter), fl (Femtoliter)

Anämie laut WHO-Definition: Hb (Frauen) < 12 g/dl, Hb (Männer) < 13 g/dl

Zwei Spenderinnen fallen auch in den Kategorien Hkt, MCV und MCH mit sehr niedrigen Werten auf. Auch ihr Ferritinwert liegt unterhalb der Referenzgrenze. Außerdem hat eine der beiden Spenderinnen im Gesundheitsfragebogen angegeben, Eisentabletten einzunehmen, da sie Vegetarierin sei. Diese Spenderin weist auf den wichtigen Umstand der Ernährung als Risikofaktor für einen Eisenmangel hin.

So beschreiben Heath und Fairweather-Tait, dass vor allem bei prämenopausalen Frauen eine verminderte Fleischzufuhr zu einem erhöhten Risiko einer Anämie führen kann (Heath† and Fairweather-Tait*, 2002). Des Weiteren wird in ihrer Arbeit betont, dass der Eisenhaushalt nicht nur von der Eisenaufnahme, sondern auch von der Eisenabsorption bestimmt wird. Diese kann durch unterschiedliche Lebensmittel positiv, wie z.B. durch Vitamin C, oder auch negativ, z.B. durch Kaffee oder Soja, beeinflusst werden (Heath† and Fairweather-Tait*, 2002).

Alle Frauen wiederum, die einen niedrigen Hkt aufweisen, liegen auch mit dem Hb im unteren Normbereich zwischen 12 - 12,7 g/dl. Dieses Ergebnis unterstützt erneut den in Abb. 1 beschriebenen linearen Zusammenhang.

Die drei Abweichler nach oben sind hingegen ausschließlich männliche Spender. Der Spender mit dem maximalen Hb - Wert von 18,2 g/dl fällt auch beim Hkt mit dem höchsten aller Werte auf. Zwei der Spender, die einen hohen Hb - Wert aufweisen, zeigen auch in den Kategorien MCH und MCV Werte oberhalb des Durchschnitts des Kollektivs. Über die obere Referenzgrenze hinaus weichen sie allerdings nicht ab.

Bisher sind lediglich die statistischen Zusammenhänge sowie die Verteilung der hämatologischen Parameter betrachtet worden. Wie in Kapitel 4.1 bereits erwähnt stellt die Eisenmangelanämie die häufigste Anämieform dar, weshalb auf diese im Folgenden gesondert eingegangen wird.

Von den 205 Spendern weisen lediglich drei weibliche Spender einen Hb < 12,0 g/dl auf. Die genauen Werte inklusive Ferritin und MCV sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11 zeigt, dass der geringste Hb dabei nur 0,6 Punkte unterhalb des unteren Grenzwertes liegt. Vergleicht man bei diesen Spenderinnen den Ferritinwert, ist dieser bei allen drei Spenderinnen erniedrigt. Auch die MCV-Werte liegen bei ihnen im unteren Referenzbereich. Dieser Zusammenhang wird auch durch die signifikante Korrelation zwischen MCV und Ferritin (Abb. 4) untermauert.

Bei den männlichen Spendern zeigte keine Person einen Hb < 13,0 g/dl. Dennoch ist ein männlicher Spender mit einem Ferritinwert von nur 6 µg/l aufgefallen. Das MCV mit 86,5 fl und der Hb von 14,5 g/dl sind normwertig. Dieses Ergebnis unterstützt erneut, dass Männer im mittleren Alter ein geringes Risiko zeigen, an einer Anämie zu leiden (Fonseca et al., 2016). Außerdem wird hier erneut der lineare Zusammenhang zwischen den einzelnen Werten aus Abb. 1 und Abb. 2 demonstriert.

Mast et. al. schreiben, dass ein Ferritinwert < 12 µg/l eine hohe Spezifität für eine Eisenmangelanämie aufweist (Mast et al., 1998). Auch Wish beschreibt in seiner Studie, dass das Serumferritin einen der ersten Parameter zur Erfassung einer Eisenmangelanämie darstellen sollte. Wish stellt aber auch kritisch dar, dass es sich um ein Akut – Phase - Protein handelt, welches unter inflammatorischen Umständen ggf. falsch gewertet werden kann (Wish, 2006). Da dieser Arbeit ein gesundes Kollektiv zugrunde liegt, wurde dieser Aspekt vernachlässigt.

4.1.2 Ferritin – seine Zusammenhänge mit Hämoglobin und MCV und sein Referenzbereich

Nach den gerade aufgeführten Zusammenhängen bleibt die Frage offen, ob die isolierte Betrachtung von Hb und MCV bereits annähernde Aussagen über das Ferritin ermöglichen kann.

Zwischen dem Hb und Ferritin konnte ein signifikantes Ergebnis nachgewiesen werden (Abb. 3). Dies war angesichts der vielfältigen Literatur über den Zusammenhang zwischen Hb und Ferritin ein erhofftes Ergebnis (Ali et al., 1978; Al-Jafar, 2017; Goddard et al., 2000; Jacobs et al., 1972; Mast et al., 1998; Wish, 2006).

Allerdings erläutern Mast et al. in ihrer Arbeit, dass das MCV nur wenig Aussage über das Ferritin liefert (Mast et al., 1998). In dem Kollektiv dieser Arbeit konnte allerdings ein deutlich signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ferritinwert und dem MCV nachgewiesen werden (Abb. 4). Dieses Ergebnis spiegelt exemplarisch auch die drei abweichenden Spenderinnen in Tabelle 11 wider. Ein niedriges MCV ist hier mit einem niedrigen Ferritin verknüpft.

Diese Arbeit zeigt sowohl bezogen auf die Auswertung bezüglich der Gaußschen Normalverteilung, als auch durch die signifikanten Zusammenhänge zwischen den hämatologischen Parametern, dass Hb, MCV, MCH und Ferritin gleichsinnig miteinander im Zusammenhang stehen.

Bei der Datenerfassung war außerdem auffällig, dass es mehrere Referenzbereiche für den Ferritinwert gibt. Auch in der Literatur findet man unterschiedliche Werte, mit denen ein Eisenmangel definiert wird (Al-Jafar, 2017; Nielsen et al., 2016).

Da es sich um eine retrospektive Analyse handelt, sind die einzelnen Labormethoden zur Bestimmung der Werte nicht mehr nachvollziehbar. Dies ist durchaus als Schwäche dieses Vergleichs anzusehen, da alle Ferritinwerte im gesamten Kontext und nicht innerhalb ihrer Referenzwertgruppen betrachtet wurden. Dieser Umstand legt nahe, dass kein einheitliches System zur Ferritinanalyse vorliegt. Nun kann man fordern, ein einheitliches System herzustellen um eine bessere Vergleichbarkeit zu erlangen, so wie es beim Quick und INR durchgeführt wurde. Dadurch würde zwar die Vergleichbarkeit erhöht, die Personalisierung aber vermindert. Gerade in dem Fall der Eisenmangelanämie bleibt zu diskutieren, welche Art der Diagnostik im klinischen Alltag mehr erwünscht ist.

4.1.3 Zeitpunkt einer rechtzeitigen Anämiebehandlung

Wie und wann möchte man nun eine Eisenmangelanämie behandeln? Schon in Veröffentlichungen aus dem Jahr 1969 findet man Aussagen, dass eine Therapie mit Eisentabletten für einen Anstieg der Hb - Werte eingesetzt wurde (Waters et al., 1969). Nielsen et al. stellen jedoch klar, dass noch keine ausreichenden Guidelines bestehen, ab wann und wie man Eisen substituieren sollte (Nielsen et al., 2016). Al-Jafar beschreibt in seiner Arbeit das Phänomen der Hypoferritinämie ohne Anämie, HWA. Hierbei ist das Serumferritin vermindert bei noch normalen Erythrozytenwerten und – indizes, aber die Patienten weisen bereits Symptome wie Müdigkeit oder Haarausfall auf (Al-Jafar, 2017). Er fordert eine frühe Behandlung von zu niedrigen Eisenspiegeln. Goddard et al. fordern eine umfassende Substitution für alle Betroffenen, um die Anämie auszugleichen und die Eisenspeicher wieder aufzufüllen. Dieser Vorgang sollte regelmäßig durch Bestimmung des Hb und der Erythrozytenindizes überprüft werden (Goddard et al., 2000; Nielsen et al., 2016).

Wie aber sollte man sich bei potentiellen Spendern verhalten? In Anbetracht dieser Arbeit und mit Blick auf dieses Kollektiv bleibt festzuhalten, dass ein linearer Zusammenhang zwischen Hkt und Hb sowie zwischen MCH und MCV vorliegt. Außerdem liegt statistisch gesehen ein deutlicher Zusammenhang des Ferritinwertes sowohl mit dem MCV, als auch mit dem Hb - Wert vor. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine standardmäßige Bestimmung des Ferritins nicht zwingend erforderlich ist, da sich die Werte gleichsinnig verhalten. Dies hat auch die Auswertung der einzelnen Abweichler nachgewiesen.

Als Konsequenz für die Voruntersuchung kann man ziehen, dass bei Patienten mit einem grenzwertig normalen Hb vor der Spende bereits prophylaktisch mit einer Eisensubstitution begonnen werden sollte, da ein niedriger Ferritinwert zu erwarten ist. Dadurch wäre ggf. eine Zeitersparnis zu erzielen. Alternativ kann bei grenzwertig niedrigen Ferritinwerten der Versuch gestartet werden, diese durch unterschiedliche Lebensmittel zu beeinflussen. So kann der Spender darüber informiert werden, dass die Eisenaufnahme im Darm z.B. durch Vitamin – C - Konsum während der Mahlzeit erhöht wird, durch Kaffee, Soja oder Ei aber vermindert (Heath† and Fairweather-Tait*, 2002). Bei grenzwertigen Ferritinwerten sollten jedoch Laborkontrollen im Verlauf durchgeführt werden, um eine adäquate Eisenversorgung des Patienten sicherzustellen. Dennoch sollte die Entscheidung einer Therapie weiterhin individuell,

je nach Ausmaß und Vorhandensein oder Abwesenheit von Symptomen, und nicht ausschließlich anhand einer Laborauffälligkeit gefällt werden.

4.2 Zusammenhänge innerhalb der Parameter des metabolischen Syndroms

Der zweite große Teil der Arbeit hat sich mit den Parametern des metabolischen Syndroms beschäftigt. Hierfür wurden Cholesterin, Triglyzeride, BMI, Blutdruck, Blutzucker, aber auch Harnsäure, die Transaminasen und eventuelle Organveränderungen insbesondere die Steatosis hepatis und Pankreaslipomatose analysiert und untereinander ins Verhältnis gesetzt. Im Folgenden wird zunächst auf den Fettstoffwechsel eingegangen.

4.2.1 Statistische Zusammenhänge der Parameter des Fettstoffwechsels

Als ein wichtiger Bestandteil der Definition des metabolischen Syndroms wurde auch der Fettstoffwechsel des vorliegenden Kollektivs ausgewertet.

Innerhalb des Kollektivs zeigte sich, dass rund 52,94 % der Spender einen Cholesterinwert ≥ 200 mg/dl haben (Abb. 5). In der Gesundheitsberichterstattung des Robert - Koch - Instituts und des statistischen Bundesamts sind es im Jahr 2015 58,5 % der Bevölkerung, die einen erhöhten Blutfettwert aufwiesen (Robert - Koch - Institut (Hrsg.), 2015). Das RKI setzt die Grenze allerdings bei 190 mg/dl, womit sich der etwas höhere prozentuale Anteil erklären lässt. Auch wenn man die prozentualen Anteile von massiv erhöhten Cholesterinwerten vergleicht, bildet das Kollektiv, welches dieser Arbeit zugrunde liegt, mit 12,2 % ≥ 250 mg/dl die Gesamtbevölkerung gut ab. Im Bericht des RKI haben rund 19,1 % einen Cholesterinwert > 240 mg/dl und auch in diesem Fall lässt sich der leicht erhöhte prozentuale Anteil durch den geringeren Grenzwert erklären (Robert - Koch - Institut (Hrsg.), 2015).

Weiterhin wurde der Zusammenhang zwischen dem Alter und der Höhe des Cholesterins ausgewertet (Abb. 10). Es zeigte sich unter den Spendern ein signifikanter Zusammenhang zwischen ansteigendem Alter und ansteigenden Cholesterinwerten. Auch Scheidt - Nave et al. und Cohen et al. legen in ihrer Arbeit eine erhöhte Prävalenz von Fettstoffwechselstörungen mit zunehmendem Alter offen (Cohen et al., 2010; Scheidt - Nave et al., 2013).

4.2.2 Keine Normalverteilung im Fettstoffwechsel des Kollektivs

Bei der Auswertung des Kollektivs nach der Gauß-Verteilung ist beim Cholesterin eine schiefe Verteilung nach oben aufgefallen (Tabelle 9). Betrachtet man die sieben Abweichler des Cholesterins detailliert, so zeigen sich folgende Ergebnisse:

Das Durchschnittsalter beträgt 41 Jahre. Dies ist zwar als mittleres Alter anzusehen, allerdings muss man berücksichtigen, dass das hier vorliegende Kollektiv auf ein Maximalalter von 60 Jahren begrenzt ist. Dennoch kann man hier schon einen Trend erkennen, dass höhere Lipidwerte eher weniger mit jungem Alter verknüpft zu sein scheinen. Das Verhältnis von Männern zu Frauen ist 5:2.

Im Folgenden sind bei den Cholesterin - Abweichlern auch die unter Kapitel 4.2 genannten Punkte berücksichtigt worden. Dabei zeigten sich folgende Auffälligkeiten: Alle abweichenden Spender haben einen BMI von $> 25 \text{ kg/m}^2$, sowie mindestens einen RR von 130/85 mmHg. Den Zusammenhang zwischen hohem Cholesterin und hohem Blutdruck stellen auch Ye et al. in ihrer Studie dar. Sie differenzieren jedoch, dass bei Frauen sowohl das Cholesterin, als auch die Triglyzeride signifikant für einen erhöhten Blutdruck sind. Bei Männern hingegen weisen nur die Triglyzeride eine signifikante Korrelation auf (Ye et al., 2017). Da jedoch fünf der sieben Abweichler neben dem Cholesterin zusätzlich erhöhte Triglyzeridwerte zeigen, kann die Studie die hier vorliegenden Ergebnisse stützen.

Außerdem zeigen fünf der sieben Abweichler Leber- oder Pankreasveränderungen in der Sonographie. Drei Spender weisen grenzwertig erhöhte GPT - Werte auf. Die GOT ist stets normwertig. Auf die Steatosis hepatis, die Pankreaslipomatose sowie die Leberenzyme wird in Kapitel 4.3 noch einmal detaillierter eingegangen.

Zwar ist der offizielle Referenzwert für Cholesterin nur nach oben limitiert, für diese Arbeit wurde dennoch eine fiktive untere Grenze mit Hilfe des Mittelwerts und zweifacher Standardabweichung berechnet. Hier lagen keine wesentlichen Abweichungen vor, sodass nach unten von einer Normalverteilung gesprochen werden kann. Stellt man die drei Abweichler nach unten, welche noch im statistisch erlaubten Rahmen liegen, nun den oben aufgezeigten Ergebnissen gegenüber zeigen sich folgende Auffälligkeiten:

Alle drei Spender sind < 30 Jahre alt und normgewichtig. Der Proband mit dem BMI von $24,7 \text{ kg/m}^2$ hat einen Blutdruck von 138/86 mmHg. Die anderen beiden zeigen normotone Werte. Alle anderen Werte sind unauffällig. Es sind also deutlich weniger

Abweichungen vorhanden als bei hohen Cholesterinwerten. Somit können diese Ergebnisse zusätzlich die oben aufgeführten untermauern.

Bei den Blutfetten spielen neben dem Cholesterin auch die Triglyzeride eine Rolle, weshalb auch diese genauer analysiert wurden.

Bei der Bestimmung der Triglyzeride in der Voruntersuchung ist als Referenzwert 150 mg/dl angegeben. Herold beschreibt, dass von einer Hypertriglyzeridämie erst ab 200 mg/dl gesprochen wird. Nur wenn eine strengere Bewertung erforderlich ist, wird 150 mg/dl als Grenzwert aufgeführt (Herold, 2011). Somit kann man festhalten, dass grundsätzlich bei der Voruntersuchung engere Grenzen als normal gesehen werden, und nicht jede Abweichung direkt als krankhaft angesehen werden sollte.

Auffallend ist jedoch, dass das 75% - Quartil bei 140 mg/dl liegt, was in der Summe die Triglyzeridwerte im Kollektiv eher als hoch einstufen lässt. Der Modalwert ist mit 111 mg/dl aber noch deutlich im Referenzbereich anzusiedeln. Betrachtet man nun die Gauß - Verteilung, so ist für dieses Kollektiv die obere Grenze bei 264,05 mg/dl berechnet worden (Tabelle 9), was wiederum schon deutlich über der von Herold genannten Obergrenze für eine Hypertriglyzeridämie liegt (Herold, 2011).

Dennoch fällt auf, dass trotz des relativ hohen beschriebenen Grenzwertes noch zehn Spender nach oben abweichen. Auch hier liegt somit keine Normalverteilung vor. Bei diesen Spendern ergeben sich folgende Besonderheiten:

- 90 % der Spender, die nach oben abweichen haben, Triglyzeridwerte > 300 mg/dl.
- 80 % der Abweichler sind männliche Spender.
- 100 % haben mindestens einen übergewichtigen BMI. Drei der Spender weisen sogar einen adipösen BMI auf.
- 80 % der abweichenden Spender haben neben erhöhten Triglyzeriden auch erhöhte Cholesterinwerte. Die beiden Spender mit normalen Cholesterinwerten sind mit 195 mg/dl und 200 mg/dl als grenzwertig einzustufen.
- Nur 40 % der Spender haben einen normotensiven Blutdruck.
- Zwei Spender, die erhöhte Triglyzeridwerte aufweisen, sind 26 Jahre alt. Die anderen Spender liegen zwischen einem Alter von 45 bis 56 Jahren.
- 100 % der Spender mit erhöhten Triglyzeridwerten weisen Auffälligkeiten in der Sonographie auf. Entweder liegt eine Steatosis hepatis oder eine

Pankreaslipomatose vor. 50 % der Spender weisen sogar beide Veränderungen auf.

- Demgegenüber sind die Transaminasen bei maximal 50 % der Spender erhöht. Die Zusammenhänge zwischen erhöhten Triglyzeriden und BMI weisen auch Ford et al. in ihrer Arbeit nach (Ford et al., 2009). Auf diesen Zusammenhang wird auch in Kapitel 4.5.1 noch einmal eingegangen. Bereits bei der Auswertung des Cholesterins war ein höherer männlicher Anteil aufgefallen. Das RKI beschreibt für 2015, dass 57% der Männer und 60 % der Frauen erhöhte Blutfettwerte aufgewiesen haben (Robert-Koch-Institut (Hrsg.), 2015). Auch Carroll et al. weisen auf einen erhöhten femininen Anteil an Fettstoffwechselstörungen hin (Carroll et al.). In dieser Arbeit stellt sich eine umgekehrte Verteilung dar. Da eine ungleiche Geschlechterverteilung unter den Spendern (Männer n = 148, Frauen n = 57) vorliegt, kann dies nicht zweifelsfrei beurteilt werden.

Das höhere Alter bei Fettstoffwechselstörungen wurde bereits zu Beginn des Kapitels als signifikant beschrieben. Die Zusammenhänge zwischen Sonographiebefunden und Leberenzymen werden in dem Kapitel 4.3 noch einmal näher betrachtet.

Auf den Zusammenhang, dass viele Spender mit erhöhten Triglyzeriden auch einen erhöhten Cholesterinwert aufweisen, wird nun noch einmal näher eingegangen.

4.2.3 Die Zusammenhänge zwischen Cholesterin und Triglyzeriden und daraus resultierende Konsequenzen

In Abb. 7 bis Abb. 9 sind die prozentualen Zusammenhänge zwischen erhöhtem Cholesterin und Triglyzeriden betrachtet worden.

Es fallen 28,70 % des Kollektivs mit einer kombinierten Hyperlipidämie auf. Bei Cholesterinwerten unterhalb der oberen Referenzgrenze zeigen nur 11,28 % erhöhte Triglyzeridwerte.

Ford et al. beschreiben in Ihrer Arbeit, dass mit zunehmenden Triglyzeridwerten auch zeitgleich erhöhte Cholesterinwerte vorliegen (Ford et al., 2009). In Abb. 6 zeigt sich, dass auch der umgekehrte Zusammenhang statistisch hoch signifikant ist.

Obwohl ein Großteil des Kollektivs erhöhte Cholesterinwerte aufweist, hatten nur drei Spender angegeben, mit einem fettsenkenden Medikament behandelt zu werden. Nähere Informationen, z.B. ob regelmäßige Kontrollen bei den Spendern mit erhöhten Cholesterinwerten erfolgen, konnte anhand der hier zugrundeliegenden Daten nicht ausgewertet werden. Da es sich nach den in Kapitel 1.4 genannten Selektionsprozessen um ein gesundes Kollektiv handelt, sollte kritisch geprüft werden,

ob bei jedem erhöhten Cholesterin- oder Triglyzeridwert eine Therapie mit lipidsenkenden Medikamenten erforderlich ist. Hierbei sollte erwähnt werden, dass sich die Therapie mit lipidsenkenden Medikamenten in den letzten Jahrzehnten insgesamt verdoppelt hat (Cohen et al., 2010; Estoppey et al., 2011; Robert-Koch-Institut (Hrsg.), 2015).

Wichtig ist allerdings nicht nur das Vorhandensein erhöhter Cholesterin- oder Triglyzeridwerte. Es sollte das Zusammenspiel der verschiedenen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse bei dem individuellen Patienten zur Indikationsstellung einer medikamentösen Therapie herangezogen werden (Robert - Koch - Institut (Hrsg.), 2015). Zur Entscheidungsfindung, ob eine Therapie mit Lipidsenkern erfolgen sollte, kann zur kritischen Prüfung zum Beispiel der *PROCAM - Score* herangezogen werden (Assmann, 2005; Assmann and Schulte, 1992).

Um zumindest eine Beratungsempfehlung diesbezüglich aussprechen zu können, sollte in den Fragebögen der Voruntersuchungen gezielt auf Ernährungsgewohnheiten - z.B. Häufigkeit des Fleischkonsums, Einnahme lipidsenkender Medikamente und kardiovaskuläre Risikofaktoren - eingegangen werden. Des Weiteren kann nach dem Ergebnis einer ansteigenden Prävalenz von Fettstoffwechselstörungen im Alter (Cohen et al., 2010; Scheidt-Nave et al., 2013) bei der Zulassung zur Stammzellspende eine erhöhte Toleranz gegenüber erhöhten Blutfettwerten mit zunehmendem Alter gefordert werden. Um letztendlich eine Entscheidung bezüglich der Therapie treffen zu können, haben sich Hausarztprogramme wie *ARRIBA* bewährt, da diese eine Aufstellung der gesamten Risikokonstellation ermöglichen (Hirsch et al., 2012).

In diesem Kapitel wurden im Rahmen von erhöhten Blutfetten teilweise erhöhte Transaminasen und häufig Leber- oder Pankreasveränderungen in der Sonographie angesprochen. Haben erhöhte Blutfettwerte Einfluss auf die Leberenzyme und zeigen sich morphologische Veränderungen der Leber? Diese Fragen sollen an dieser Stelle beantwortet werden.

4.3 Cholesterin, Transaminasen und Steatosis hepatis – Zusammenhängende Größen?

Im Jahre 1970 führten Katchman und Zipf Studien bezüglich der Zusammenhänge zwischen Höhe der Triglyzeridwerte und der Leberenzyme durch. Als Ergebnis zeigte sich damals lediglich ein Zusammenhang zwischen Triglyzeriden und GPT, während die GOT unverändert blieb (Katchman and Zipf, 1970).

Bei der Auswertung der Daten dieser Arbeit zeigte sich, dass nicht nur die Triglyzeride eine erhöhte GPT verursachen, sondern auch ein erhöhtes Cholesterin diesen Effekt zeigt (Abb. 11). Eine Signifikanz ist allerdings auch hier lediglich zwischen erhöhtem Cholesterin und GPT gegeben. Ein signifikanter Einfluss auf die GOT liegt nicht vor (Abb. 12). Auch in einer japanischen Studie zeigte sich, dass Cholesterin und GPT eine schwache Korrelation aufweisen. Diese Studie wurde 2010 an übergewichtigen Jugendlichen durchgeführt (Abe et al., 2010). Sie legt demnach nahe, dass diese Zusammenhänge, sobald die Konstellation eines metabolischen Syndroms vorliegt, unabhängig vom Alter auftreten.

Außerdem wurde der umgekehrte Zusammenhang untersucht: bedingen erhöhte Leberenzyme erhöhte Cholesterinwerte (Abb. 13, Abb. 14)? Hier zeigten sich in beiden Tests keine signifikanten Ergebnisse. In der Literatur liegen zu diesem speziellen Zusammenhang noch keine experimentellen Ergebnisse vor, sodass unsere Aussage spekulativ bleibt.

Nachdem auf die Zusammenhänge zwischen Cholesterin und Transaminasen eingegangen wurde, sind die Transaminasen isoliert betrachtet worden.

Nach der Auswertung mit der Gaußschen Verteilung weisen sowohl die GOT- als auch die GPT - Werte eine schiefe Verteilung nach oben auf. Eine Normalverteilung liegt in beiden Fällen nicht vor (Tabelle 9).

Um den direkten Vergleich zwischen GOT- und GPT - Abweichlern zu erleichtern, sind diese in Tabelle 12 einander gegenübergestellt worden.

Tabelle 12: Gegenüberstellung der Transaminasen Abweichler aus dem Kollektiv über die obere Grenze Gauß

	GOT [U/l]	GPT [U/l]
Referenzwert	< 35,00	< 45,00
Obere Grenze Gauß	40,57	63,84
Abweichler gesamt	n = 7	n = 13
Mittelwert der Abweichler	46,57	70,15
gleichzeitig erhöhte GPT	n = 6	
gleichzeitig erhöhte GOT		n = 12
Steatosis hepatis	n = 5	n = 12
Cholesterin > 200 mg/dl	n = 3	n = 8
BMI > 25 kg/m²	n = 6	n = 12
MAD > 105 mmHg	n = 2	n = 7

GOT (Glutamat – Oxalacetat - Transaminase), GPT (Glutamat – Pyruvat - Transaminase), BMI (body – mass – index), n (Anzahl), MAD (mittlerer arterieller Druck), mg (Milligramm), dl (Deziliter), U (Unit), l (Liter), kg (Kilogramm), m² (Quadratmeter), mmHg (Millimeter Quecksilber), < (Kleiner als), > (Größer als), obere Grenze Gauß (Mittelwert des Gesamtkollektivs plus zweifache Standardabweichung).

In Tabelle 12 wird deutlich, dass der Kollektivmittelwert der GPT mit 25 Punkten oberhalb des Referenzwertes stärker nach oben differiert als der Mittelwert der GOT - Werte. Obwohl die Transaminasen im Rahmen dieser Arbeit als erhöht gewertet wurden, da sie oberhalb des Referenzbereichs liegen, wird in der Literatur erst ab einer zweifachen Erhöhung der Transaminasen von einer relevanten Erhöhung gesprochen (Pratt and Kaplan, 2000; Smellie and Ryder, 2006). Da die Maximalwerte in dem Kollektiv für die GOT bei 53 U/l und für die GPT bei 90 U/l liegen, kann bei keinem der Spender von einer relevanten oder gar pathologischen Erhöhung gesprochen werden. Unter den GPT-Abweichlern zeigen zwölf Spender ebenfalls eine GOT - Erhöhung. Sechs der zwölf Spender sind ebenfalls als Abweichler bei den GOT - Werten eingestuft worden. Diese sechs abweichenden Spender zeigen jedoch lediglich eine minimal abweichende GOT mit Werten bis maximal 53 U/l. Nur ein Spender der GPT - Abweichler hat eine GOT innerhalb des angegebenen Referenzbereiches. Erhöhte Cholesterinwerte scheinen vor allem mit erhöhten GPT - Werten verbunden zu sein, wobei das Maximum der Abweichung bei 241 mg/dl liegt. Auf diesen Sachverhalt und ebenso auf die größere Anzahl der Spender, die bei einer GPT - Erhöhung eine Steatosis hepatis aufweisen (gegenübergestellt worden.

Tabelle 12) soll im Folgenden eingegangen werden.

Bevor auf diese Zusammenhänge eingegangen wird, werden zuvor noch zwei Entitäten der Leberveränderungen definiert:

Die NASH, *non - alcoholic steatosis hepatitis*, ist definiert als Leberzellverfettung, Inflammation und Leberzellschädigung. Eine mildere Form der NASH ist die NAFLD, *non - alcoholic fatty liver disease*, welche eine Verfettung und Entzündungsreaktion darstellt, nicht jedoch eine Schädigung der Zellen (Ratziu et al., 2010). Die in den hier durchgeführten Sonographien beschriebenen Steatosen sind vermutlich am ehesten mit der NAFLD gleichzusetzen. Bei den Spendern mit abweichender GPT kann ggf. von einer NASH gesprochen werden. Da der Goldstandard zur Diagnostik einer NAFLD / NASH jedoch eine Leberbiopsie und histologische Untersuchung darstellen (Lazo et al., 2013), bleibt diese Aussage spekulativ.

Die Zusammenhänge zwischen Serumlipiden und Organverfettung sind in den Abb. 19 bis Abb. 21 dargestellt. Hier konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Cholesterinwerten und Leber- und Pankreasverfettung gezeigt werden.

Firneisz führte 2014 eine Studie bezüglich der NAFLD durch. Auch hier konnte gezeigt werden, dass eine NAFLD mit Dyslipidämie und Adipositas verknüpft ist (Firneisz, 2014). Ähnliche Ergebnisse wurden mehrfach in der Literatur beschrieben (de Barros et al., 2016; Caldwell et al., 1999; Koehler et al., 2012; Ratziu et al., 2010; Williams et al., 2011). Marchesini et al. sprechen sogar von einem signifikanten Zusammenhang zwischen einer NAFLD und dem metabolischen Syndrom (Marchesini et al., 2001). Firneisz zeigte in seiner Untersuchung auch, dass es durch erhöhte Serumlipide zur Akkumulation von Triglyzeriden in den Leberzellen kommt (Firneisz, 2014). Durch dieses Ergebnis lässt sich der in Kapitel 4.2.2 gefundene Sachverhalt erklären, dass bei vielen abweichenden Spendern mit hohem Cholesterin eine Steatosis hepatis vorliegt und sogar bei allen Spendern, die abweichende Triglyzeride zeigten.

Ballestri et al. weisen in Ihrer Studie nach, dass erhöhte GPT, Glukose und ein erhöhter BMI signifikant mit einer Steatosis zusammenhängen. Bezüglich der Cholesterinlevel wird hier jedoch eine inverse signifikante Beziehung ermittelt (Ballestri et al., 2016). Dieses abweichende Ergebnis kann möglicherweise darauf zurückgeführt werden, dass Ballestri et al. auch histomorphologische Veränderungen herangezogen haben. In dieser Arbeit stand zur Erfassung einer Steatosis nur die Sonographie zur Verfügung. Daher wurde auf die Prüfung signifikanter Zusammenhänge zwischen GPT, BMI und Glukose verzichtet. Ob sich in diesem

Kollektiv zwischen diesen Größen ähnliche Ergebnisse wie bei Ballestri et al. gezeigt hätten, bleibt somit offen.

In der S2k - Leitlinie wird immerhin aufgezeigt, dass eine NAFLD / NASH vermehrt bei Patienten mit einem Typ – 2 - Diabetes auftritt. Ebenso seien ältere Menschen und Menschen mit einem hohem BMI häufiger betroffen (Roeb et al., 2015). Diese Ergebnisse stimmen auch mit den Ergebnissen von Ballestri et al. überein (Ballestri et al., 2016).

Wenn man den Ergebnissen folgt, dass erhöhte Serumlipide mit einem vermehrten Auftreten einer NAFLD / NASH einhergehen und eine NASH mit erhöhten Leberenzymen, so kann man folgende Hypothese aufstellen: Erhöhte Serumlipide gehen mit erhöhten Transaminasen einher.

Wie zu Beginn dieses Kapitels angesprochen, besteht hier allerdings lediglich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Cholesterin und GPT (Abb. 11). Genau diesen Sachverhalt stärkt die Studie von Browning et al., in der zwar von einer Erhöhung der GPT bei Probanden mit NAFLD / NASH gesprochen wird, doch in 50 % der Fälle normale Transaminasen vorliegen (Browning et al., 2004). Auch Marchesini et al. beschreiben, dass meist eine normwertige GOT vorliegt (Marchesini et al., 2001). Somit unterstützt Marchesinis Arbeit die in Tabelle 12 dargestellten Daten mit deutlich geringerer Erhöhung der GOT. Marchesini et al. zeigen in ihrer Studie außerdem, dass die erhöhten GPT - Werte eher mit dem Ausmaß der Inflammation verknüpft zu sein scheinen als mit dem Grad der Verfettung (Marchesini et al., 2001). Insgesamt könnte die These der inflammatorischen Reaktion die fehlende Signifikanz zwischen GOT / GPT und dem Cholesterinlevel erklären. Außerdem kann die fehlende Signifikanz zwischen Cholesterin und GOT (Abb. 12) ggf. darauf zurückgeführt werden, dass die in den Mitochondrien lokalisierte GOT erst bei ausgeprägten Leberschäden freigesetzt wird. Demgegenüber steht die GPT, welche vorwiegend im Zellplasma der Leberzellen vorkommt. Dadurch kann sie bereits bei geringen Leberzellschäden, z.B. durch eine Steatosis, in die Blutbahn freigesetzt werden (Herold, 2011).

Da dieser Arbeit ein gesundes Kollektiv zugrunde liegt, bleibt hier allerdings offen, ob ein progredienter Leberschaden, angezeigt durch eine GOT - Erhöhung, wirklich unabhängig von den Cholesterinwerten ist. Dieser Sachverhalt könnte in zukünftigen Studien mit entsprechenden Kollektiven weiter überprüft werden.

Auch Williams et al. und Koehler et al. stellten fest, dass die NAFLD heutzutage der vorherrschende Grund für erhöhte Leberenzyme ist (Koehler et al., 2012; Williams et al., 2011). So konnte in den genannten Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen GOT, GPT und dem Auftreten einer NASH nachgewiesen werden. Wie sich in Tab. 11 zeigt, traten bei nahezu 100 % der Spender mit erhöhten GPT - Werten eine Steatosis hepatis auf, obwohl die Werte noch unterhalb einer zweifachen Erhöhung liegen, was mit den eben genannten Ergebnissen als gleichgerichtet gewertet werden kann.

Dass bei einer NAFLD vorwiegend die GPT erhöht ist, kann auch damit in Verbindung stehen, dass es sich bei der GPT um ein leberspezifisches Enzym handelt, das aus dem Zytoplasma früher freigesetzt wird, während die GOT zusätzlich auch in Herz- und Skelettmuskulatur vorkommt und eine Freisetzung aus den Mitochondrien erst bei ausgeprägten Leberschäden erfolgt (Herold, 2011; Pratt and Kaplan, 2000).

Wie oben bereits angemerkt wurde, bleibt kritisch zu diskutieren, dass die Steatosis hepatis und die Pankreaslipomatose in der Voruntersuchung nur durch eine abdominelle Sonographie erfasst werden. Die Sonographie ist ein stark untersucherabhängiges Verfahren, was eine mangelnde exakte Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bedingt (Ratzliff et al., 2010). In der Studie von Williams et al. wurden genaue Kriterien zur Detektion einer Steatosis festgelegt (Williams et al., 2011). Bei den erfassten Daten kann jedoch keine Aussage gemacht werden, welche Kriterien der Untersucher zur Beurteilung der Leberverfettung herangezogen hat. Somit bleibt die Einschätzung einer Steatosis hepatis und der Pankreaslipomatose in diesem Fall subjektiv und von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Des Weiteren ist in der S2k - Leitlinie für nicht alkoholische Fettlebererkrankungen festgehalten, dass die Sonographie durchaus eine Steatosis detektieren kann, die Sensitivität aber bei milder Steatosis deutlich absinkt (Roeb et al., 2015).

Deutlich sensitiver sind CT und MRT - Untersuchungen (Mancini et al., 2009). Goldstandard stellen die Leberbiopsie und histologische Untersuchung dar (Lazo et al., 2013; Otgonsuren et al., 2014). Anzumerken ist auch, dass die oben genannten Quellen sich lediglich mit der Leber beschäftigen und die Morphologie des Pankreas nicht berücksichtigt wird.

Positiv zu bemerken ist jedoch, dass die Studie von Williams et al. sich ebenfalls mit gesunden Probanden auseinandergesetzt hat (Williams et al., 2011).

Somit stellt sich auch hier Frage, inwieweit die Ergebnisse bei symptomfreien Patienten als pathologisch betrachtet werden sollten. Derselbe Punkt wird auch in der Analyse von Ratziu et al. beleuchtet. Hier wird gefordert, kein generelles Screening auf eine NAFLD / NASH in der Population durchzuführen, sondern lediglich bei Menschen mit Risikofaktoren bezüglich des metabolischen Syndroms (Ratziu et al., 2010).

Pratt und Kaplan weisen in ihrem Review hingegen darauf hin, dass bei asymptomatischen Patienten und nur einer milden Erhöhung der Transaminasen unterhalb einer Verdopplung der Werte keine weitere Evaluation erfolgen muss. Hierfür sollten aber zumindest häufige Ursachen wie eine Hepatitis, Medikamente, Steatosis und Alkoholkonsum ausgeschlossen werden (Pratt and Kaplan, 2000).

Außerdem zeigen Baumeister et al. auf, dass die Steatosis hepatis sowie die Transaminasenerhöhung mit erhöhten sozioökonomischen Kosten verbunden sind (Baumeister et al., 2008). Zusätzlich liegt eine steigende Prävalenz der NAFLD vor (Vernon et al., 2011). Diese beiden Arbeiten zeigen die notwendige Relevanz einer Auseinandersetzung mit dieser Problematik.

Die aufgeführten Studien zeigen deutlich, dass es schwierig ist, einen gemeinsamen Konsens zu finden, inwieweit Screenings erfolgen sollten oder auch weitere Diagnostik angeschlossen werden muss. Diese Arbeit legt nahe, dass zumindest bei den Voruntersuchungen zur Stammzellspende bei der Sonographie die Beschreibung einer Steatosis außer Acht gelassen werden kann. Gründe hierfür sind die Untersucherabhängigkeit, unzureichendes Heranziehen von Kriterien zur Beurteilung einer Steatosis und dass die Sonographie zwar meist die erste Screeningmethode diesbezüglich darstellt, aber ein fehlender morphologischer Befund die Steatosis nicht ausschließen darf (Roeb et al., 2015). Außerdem stellt die Sonographie nicht den Goldstandard dar (Lee et al., 2010). Weiterhin liegt wie zu Beginn des Kapitels beschrieben bei den untersuchten Spendern streng genommen keine Erhöhungen der Transaminasen vor. Ein guter Kompromiss kann sein, dass eine weitere Diagnostik bei erhöhten Leberenzymen für mehr als sechs Monate eingeleitet wird, so wie es Firneisz fordert (Firneisz, 2014). Wie oben schon anhand der Arbeit von Roeb et al. aufgeführt, empfiehlt auch die Leitlinie kein grundsätzliches Screening auf eine Steatosis bei Patienten ohne Risikofaktoren (Ratziu et al., 2010; Roeb et al., 2015). Als Patienten mit Risikofaktoren beschreiben Roeb et al. Menschen mit einem Diabetes mellitus Typ 2 oder einer ausgeprägten Adipositas. Da die Stammzellspender diese Kriterien in den meisten Fällen nicht erfüllen, ist es aller Wahrscheinlichkeit nach

sinnvoll, die in den letzten beiden Abschnitten beschriebene Anregungen für die Voruntersuchungen einzuführen.

4.4 Zusammenhänge zwischen Harnsäure und Cholesterin

Zwar gehört die Harnsäurekonzentration nicht zur Definition des metabolischen Syndroms, jedoch kann die Vorbehandlung mit G - CSF im Rahmen einer peripheren Stammzellspende eine Hyperurikämie auslösen. Daher ist die Betrachtung dieses Parameters in der Voruntersuchung ebenfalls wichtig. Betrachtet man die Auswertung des Kollektivs bezüglich der Gaußschen Normalverteilung (Tabelle 9) liegt aller Wahrscheinlichkeit nach eine Normalverteilung vor.

Darüber hinaus wird in der Literatur ein Zusammenhang zwischen Harnsäurespiegel und Cholesterin aufgezeigt (Ishizaka et al., 2005; Kawamoto et al., 2006; Keenan et al., 2012; Milionis et al., 2004). Aus diesem Grund wurde auch hier der Zusammenhang zwischen Harnsäure und Cholesterin analysiert (Abb. 16 bis Abb. 18). Das Ergebnis war für beide Geschlechtergruppen signifikant. Somit ist diese Arbeit eine weitere, welche diesen Zusammenhang unterstützt.

Leichtfertig könnte man nun die Aussage treffen, dass umgekehrt ein erhöhter Lipidspiegel erhöhte Harnsäurewerte bedingt. In dem hier vorliegenden Kollektiv ist dieser Zusammenhang allerdings nicht signifikant nachweisbar (Abb. 15 und Abb. 17). Auch bei der Auswertung des Kollektivs nach der Gaußschen Verteilung war unter den abweichenden Spendern mit erhöhtem Cholesterin nur ein Spender, der mit einem erhöhten Harnsäurelevel aufgefallen ist.

Wie sollte nun mit erhöhten Harnsäurewerten vor einer Spende umgegangen werden und hat eine harnsäuresenkende Therapie ggf. Einfluss auf das Cholesterinlevel?

Auf die Notwendigkeit der kritischen Prüfung einer lipidsenkenden Therapie wurde bereits in Kapitel 4.2.3 eingegangen.

In der Übersichtsarbeit von Castro et al. wurde der Einfluss einer Allopurinoltherapie bezüglich des Serumlipidlevels untersucht. Obwohl die Harnsäurespiegel auch die Cholesterinspiegel beeinflussen, zeigte diese Studie, dass aller Wahrscheinlichkeit nach kein signifikanter Zusammenhang zwischen Normalisierung der Harnsäure und Senkung der Serumlipide besteht (Castro et al., 2017).

Demgegenüber steht die Studie von Milionis et al.. Hier konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit Atorvastatin nicht nur eine Senkung des Cholesterinspiegels bewirkt, sondern dass zusätzlich eine Senkung des Harnsäurespiegels erzielt wird (Milionis et al., 2004).

Demnach scheint es sinnvoll, bei notwendiger lipidsenkender Therapie und einer geplanten Stammzellspende auf Atorvastatin zurückzugreifen. So kann über die

Senkung des Lipidspiegels hinaus auch eine Stabilisierung des Harnsäurespiegels erreicht werden, welche aufgrund einer potentiellen Hyperurikämie während der peripheren Spende eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielt (Herold, 2011).

Darüber hinaus sollte man das Augenmerk bei der Erhebung von Dauermedikationen der Spender nicht nur wie oben beschrieben auf eine grundsätzliche lipidsenkende Therapie legen, sondern auch gezielt Atorvastatin als Medikation abfragen. Hierdurch könnte der Harnsäurespiegel bereits gesenkt worden sein, sodass eine zuvor vorhandene Hyperurikämie unentdeckt bleibt.

Kritisch zu betrachten bei der Auswertung in diesem Bereich ist, dass bei den oben genannten Studien das Augenmerk auf einer Hyperurikämie lag. In diesem Kollektiv sind allerdings nur wenige Spender vorhanden, welche einen erhöhten Harnsäurespiegel aufweisen. Dieses Phänomen ist auch auf die vor der Spende durchgeführten Selektionsprozesse zurückzuführen, wie in der Einleitung ausführlich beschrieben wurde.

4.5 Der BMI als Einflussgröße auf das metabolische Syndrom

In dem folgenden Abschnitt sollen nun der BMI und seine zusammenhängenden Faktoren näher beleuchtet werden. Um den Einstieg zu erleichtern, wird zunächst auf die Abweichler des BMI nach der Gauß - Verteilung in diesem Kollektiv eingegangen. In diesem Bereich liegt mit acht Abweichlern eine schiefe Verteilung nach oben vor, wie es auch schon beim Fettstoffwechsel der Fall gewesen ist (Tabelle 7).

Der Mittelwert des BMI in diesem Kollektiv liegt mit 26,03 kg/m² gerade eben im übergewichtigen Bereich. Der Modalwert liegt bei 25,06 kg/m². Diese Werte zeigen deutlich, dass der BMI in der Gesellschaft eine Tendenz zum Übergewicht zeigt. Auch Gill et al. weisen diesen Umstand in ihrer Analyse nach (Gill et al., 2017).

Bei den acht Spendern mit abweichendem BMI fällt auf, dass darunter sieben Männer und nur eine Frau sind. Das mittlere Alter beträgt 36 Jahre. Auch das RKI beschreibt in dieser Altersriege eine Zunahme der Adipositas in den letzten Jahren (Robert - Koch - Institut (Hrsg.), 2015). Weiterhin haben 50 % erhöhte Cholesterinwerte. In der Literatur ist mehrfach beschrieben, dass ein erhöhter BMI zu erhöhten Cholesterinleveln führen kann, was dieses Ergebnis unterstützt (Must et al., 1999; Sternfeld et al., 1999). Bei sieben der acht Spender wird von einer arteriellen Hypertonie und Steatosis hepatis gesprochen. Außerdem haben sechs Spender erhöhte GPT - Werte. Demgegenüber haben nur drei Spender mild erhöhte GOT-

Werte. Lediglich je ein Spender weist erhöhte Glukose- oder Harnsäurewerte auf. Diese Zusammenhänge wurden bereits in dem Kapitel 4.3 besprochen.

Vergleichend wurde die Spenderin mit auffallend niedrigem BMI betrachtet. Bei ihr wurden keine weiteren Laborveränderungen in den oben genannten Kategorien nachgewiesen. Hierdurch wird die Annahme unterstützt, dass der BMI einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf weitere Faktoren des metabolischen Syndroms zu haben scheint.

Im Folgenden wird auf den Einfluss des BMI auf den Fettstoffwechsel und den Blutdruck eingegangen.

4.5.1 Der Zusammenhang zwischen BMI und Fettstoffwechsel

In Abb. 25 ist der Zusammenhang zwischen BMI und Triglyzeriden dargestellt. Hier zeigte sich ein signifikantes Verhältnis zwischen normgewichtigen und adipösen Spendern, sowie normgewichtigen und übergewichtigen Spendern bezüglich der Triglyzeridlevel. Zwischen übergewichtigen und adipösen Spendern lag keine Signifikanz vor.

Diese Ergebnisse decken sich gut mit denen von Must et al.. Sie beschreiben, dass bei einem BMI von $> 25 \text{ kg/m}^2$ vermehrt Hyperlipidämien auftreten, aber keine signifikante Zunahme mit weiter ansteigendem BMI vorliegt (Must et al., 1999). Auch Nogaroto et al. und Cercato et al. konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen BMI und TAG - Level nachweisen (Nogaroto et al., 2015; Cercato et al., 2004). Gerade die Studie von Cercato et al. unterstützt vor allem aufgrund der ähnlichen Altersstruktur des Kollektivs das hier vorliegende Ergebnis (Cercato et al., 2004). Die Arbeit von Brown et al. zeigt, dass auch das Gesamtcholesterin mit zunehmendem BMI ansteigt (Brown et al., 2000). Sternfeld et al. konnten nachweisen, dass durch eine verminderte Aktivität die Lipidlevel bereits ansteigen. Als Ursache führen sie einen zunehmende BMI durch mangelnde Bewegung an (Sternfeld et al., 1999).

Dem gegenüber hat eine Studie von Gill et al. die Entwicklung des metabolischen Syndroms in den USA untersucht. Hier zeigte sich ein Anstieg des metabolischen Syndroms bei der Kohorte von 1994 zu 2009. Bei näherer Betrachtung beschreiben Gill et al. eine Zunahme des BMI bei nahezu stabilen Triglyzeridwerten in den beiden Kohorten. Ein signifikanter Zusammenhang wurde hier nicht nachgewiesen (Gill et al., 2017). Dieses abweichende Ergebnis, kann darauf zurückgeführt werden, dass nur Probanden mit einem BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ in die Studie aufgenommen wurden. Zwischen

der übergewichtigen und der adipösen Gruppe liegt auch hier kein signifikanter Zusammenhang vor. Es gibt deutlich mehr Arbeiten in der Literatur, die beschreiben, dass eine Adipositas erhöhte Serumlipide bewirkt. Bereits bei Adoleszenten wird dieser Zusammenhang festgestellt (Freedman et al., 2007; Milionis et al., 2004; O'Hara et al., 2017). Auch die hier vorliegende Arbeit stützt diese Untersuchungen.

Eine Limitation in diesem Bereich besteht bei der Arbeit mit Sicherheit darin, dass nicht mehr sicher nachvollziehbar ist, ob alle Spender bei der Voruntersuchung nüchtern gewesen sind. Somit ist es nicht sicher auszuschließen, dass einzelne Werte falsch hoch eingeordnet wurden. Zukünftig sollte hierfür ein Vermerk in der Akte erfolgen, um eine Fehleinschätzung des Lipidlevels zu verhindern.

Im oberen Abschnitt wurde bereits die Studie von Cercato et al. erwähnt. In dieser wurde nicht nur der Zusammenhang zwischen BMI und Triglyzeriden nachgewiesen, sondern auch gezeigt, dass mit zunehmendem BMI das Risiko für eine arterielle Hypertonie steigt (Cercato et al., 2004). Im nächsten Abschnitt soll dieser Umstand näher beleuchtet werden.

4.5.2 Der Einfluss vom BMI auf den Blutdruck

Bei dem Vergleich zwischen BMI und arteriellem Mitteldruck konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden (Abb. 26). Nur die Gruppe der Spender mit einem BMI zwischen 25 - 30 kg/m² gegenüber den adipösen Spendern wiesen keine Signifikanz auf. Dieses Phänomen kann eventuell damit erklärt werden, dass in der übergewichtigen Gruppe bereits 46,51 % (n = 40 von 86) einen erhöhten MAD aufweisen. In der adipösen Gruppe liegt der Prozentsatz mit 54,29 % (n = 19 von 35) nur unwesentlich höher.

Ein ähnliches Kollektiv hatte auch die Arbeit von Ye et al.. Sowohl das mittlere Alter von 47 Jahren, als auch der Mittelwert des Blutdrucks mit 131/79 mmHg stimmen gut mit dieser Arbeit überein. Außerdem wurden hier ebenfalls normgewichtige Probanden untersucht. Auch Ye et al. konnten einen Zusammenhang zwischen BMI und Blutdruck nachweisen. Sie sprechen sogar davon, dass der Taillenumfang ein Prädiktor für eine arterielle Hypertonie darstellt (Ye et al., 2017).

Wie vorhin bereits beschrieben haben sieben der acht BMI - Abweichler einen erhöhten Blutdruck. Dieser Zusammenhang wird mehrfach in der Literatur beschrieben (Brown et al., 2000; Must et al., 1999; Poirier et al., 2006; Sur et al., 2010). Poirier et al. legen in ihrer Arbeit dar, dass erhöhtes Gewicht nicht nur ein großes Risiko für einen

erhöhten Blutdruck darstellt, sondern auch, dass viele Hypertoniker übergewichtig sind (Poirier et al., 2006).

Auch diese Arbeit hat den Zusammenhang zwischen dem arteriellen Mitteldruck und dem BMI untersucht (Abb. 27). Gleichgerichtet zur Studie von Poirier et al. konnte ein hoher signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhtem arteriellen Druck und erhöhtem BMI festgestellt werden. Ähnliche Ergebnisse sind auch in einer serbischen Studie erhoben worden. Hier wird ebenfalls berichtet, dass unter den Probanden mit arterieller Hypertonie vermehrt eine Adipositas auftritt (Dokic et al., 2015).

Außerdem wurde in einer weiteren Arbeit untersucht, ob auch die Dauer des Übergewichts Einfluss auf den Blutdruck hat (Hu et al., 2014). Die Ergebnisse zeigten, dass vor allem bei adipösen Menschen die Dauer des Übergewichts den entscheidenden Einfluss auf den Blutdruck zu haben scheint, während der aktuelle BMI nur eine untergeordnete Rolle spielt. Bei Menschen mit einem BMI zwischen 25 - 30 kg/m² spielt neben der Dauer des Übergewichts auch der aktuelle BMI eine Rolle (Hu et al., 2014).

Krupp et al. haben sich in ihrer Studie mit den Ernährungseinflüssen auf den Blutdruck auseinandergesetzt. Das Ergebnis zeigte, dass vor allem bei Männern eine salzhaltige Ernährung einen erhöhten systolischen Blutdruck bedingt (Krupp et al., 2015).

Mehrere Untersuchungen zeigen, dass durch eine Gewichtsabnahme eine Verminderung des Blutdrucks erzielt werden kann (Neter et al., 2003; Stevens, 2001). Da in diese Richtung ein positiver Effekt erzielt werden kann, ist auch anzunehmen, dass der Umkehrschluss gilt. Eine Gewichtszunahme führt zu einem erhöhten Blutdruck. Somit unterstützen die Aussagen von Neter et al. und Stevens die Ergebnisse dieser Arbeit.

Man muss aber bei Betrachtung des Kollektivs bedenken, dass trotz vermehrt vorliegender Präadipositas und Adipositas alle Spender im Kollektiv als gesund eingestuft wurden. Schlussfolgernd kann man sagen, dass adipöse Menschen durchaus vermehrt auffällige Parameter des metabolischen Syndroms mitzubringen scheinen. Sie sollten aber im klinischen Alltag nicht leichtfertig direkt in die Kategorie pathologisch sortiert, sondern zunächst als Risikogruppe eingestuft werden. In Anbetracht der Studie von Nogaroto et al. ist zu überlegen, ggf. auch die postprandialen Lipidwerte mitzubestimmen, da diese besonders wichtig bei der Entstehung von Pathologien zu sein scheinen. Außerdem werden bisher bei der Voruntersuchung nur Größe und Gewicht erfasst. Die Erfassung des Taillenumfanges

ist bisher nicht Bestandteil. Yusuf et al. haben 2005 in ihrer Studie dargestellt, dass dem Taillenumfang oder hier auch Taillen – Hüft - Index mittlerweile eine zunehmende Bedeutung zukommt (Yusuf et al., 2005). Der Taillen – Hüft - Index macht auch Sinn, da er laut der Studie von Ye et al. als Prädiktor für eine arterielle Hypertonie gesehen werden kann (Ye et al., 2017). Aufgrund des geringen Aufwandes der Erfassung dieses Parameters sollte überlegt werden, diesen mit in die Voruntersuchung aufzunehmen. Des Weiteren hat die Arbeit von Merrill und Richardson nachweisen können, dass die Selbstangaben von Probanden bezüglich des BMI vom wahren BMI abweichen. Somit sollte Größe und Gewicht nicht nur im Fragebogen erfasst werden, sondern zusätzlich in der Voruntersuchung neu ermittelt werden (Merrill and Richardson, 2009).

4.5.3 Zusammenhänge zwischen BMI und Glukose

Bei der genaueren Begutachtung der Gaußschen Verteilung der Spender mit abweichenden Glukosewerten fällt auf, dass das Durchschnittsalter der acht Spender mit 49,25 Jahren deutlich über dem Altersdurchschnitt des Gesamtkollektivs liegt. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass das Risiko für einen Diabetes mit zunehmendem Alter ansteigt (Robert - Koch - Institut (Hrsg.), 2015). Der BMI hingegen ist hier gleichmäßig verteilt. Es weichen sowohl normgewichtige Spender, als auch übergewichtige und adipöse Spender nach oben ab. Der Spender mit dem maximalen Glukosewert von 138 mg/dl weist nebenbefundlich einen HbA1c von 5,8 % auf. Der HbA1c ist der Wert, der den durchschnittlichen Blutzucker in den letzten acht Wochen angibt. Für Nicht - Diabetiker sollte dieser < 5,7 % sein (Herold, 2011). Somit liegt dieser Spender im Graubereich. Auffällig ist aber, dass der Spender einen adipösen BMI von 41,91 kg/m² aufweist. Obwohl bei der Auswertung der Glukosewerte mit acht Abweichlern keine Normalverteilung vorlag, kann man zusammenfassend festhalten, dass das vorliegende Kollektiv wenig Auffälligkeiten bezüglich des Blutzuckers zeigte und nur wenige abweichende Werte von den Referenzen bestehen. Dies wird auch durch den Mittelwert des Kollektivs von 93 mg/dl noch einmal bestätigt (Tabelle 9).

Bei der Betrachtung, ob ein erhöhter BMI mit erhöhten Blutzuckerspiegeln einhergeht, (Abb. 28) zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der normgewichtigen und adipösen, sowie zwischen den übergewichtigen und der adipösen Gruppe. Zwischen den normgewichtigen und übergewichtigen Spendern lag kein signifikanter Zusammenhang vor.

Kucharska et al. zeigen, dass eine Adipositas mit einer Hyperinsulinämie verbunden ist (Kucharska et al., 2014). Da Insulin bei erhöhten Glukosespiegeln ausgeschüttet wird, stützt die Aussage die Ergebnisse dieser Arbeit. Insgesamt gibt es viele Studien, die den Zusammenhang zwischen BMI und Diabetes mellitus untersuchen. In diesen wird stets von einem engem Zusammenhang zwischen BMI und Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 gesprochen (Abdullah et al., 2011; Cercato et al., 2004; Hu et al., 2014; Must et al., 1999).

Bei der Auswertung des Kollektivs - eingeteilt in zwei Gruppen mit unterschiedlichen Blutzuckerwerten - konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen steigendem Blutzuckerspiegel und höherem BMI nachgewiesen werden (Abb. 29). Das Ergebnis stimmt mit denen von Dokic et al. und Fox et al. überein (Dokic et al., 2015; Fox et al., 2007). Bei diesen beiden Studien handelt es sich jedoch um Probanden mit manifestem Diabetes mellitus. Daher ist eine Vergleichbarkeit mit dem hier vorhandenen gesunden Kollektiv nicht ohne weiteres möglich. Da die statistischen Tests hier dennoch signifikant ausfallen, ist es wahrscheinlich, dass nicht nur bei Diabetikern ein erhöhter BMI zu erwarten ist, sondern auch, dass bei bereits hochnormalen Blutzuckerwerten das Auftreten eines leichten Übergewichts oder einer Adipositas wahrscheinlicher ist. Hier kann außerdem ein Bezug zum metabolischen Syndrom hergestellt werden, da hier meist von einem gemeinsamen Auftreten einer Adipositas und einer Insulinresistenz gesprochen wird, welche die Vorstufe eines manifesten Diabetes bedeuten kann (Alberti et al., 2009) .

In Kapitel 4.5.2 konnte außerdem gezeigt werden, dass ein erhöhter BMI mit einem Bluthochdruck verknüpft ist (Abb. 26, Abb. 27). Dieser Kontext, dass der BMI sowohl mit einem erhöhten Blutzucker, als auch mit einem erhöhten Blutdruck einhergeht, macht den oben beschriebenen Zusammenhang zwischen Blutdruck und Blutzuckerwerten wahrscheinlich.

Auch bei der Auswertung der Spender mit Hilfe der Gaußschen Normalverteilung fallen acht Spender mit erhöhtem BMI auf. Allerdings fällt nur ein Spender mit einem erhöhten Glukosewert auf. Die anderen sieben Spender sind von den Werten her im Bereich des Mittelwerts von 93 mg/dl anzusiedeln.

Ergänzend zu der in Kapitel 4.5.2 aufgeführten Schlussfolgerung bezüglich des BMI muss man festhalten, dass alle Spender mit einem adipösen BMI in der Studie noch normwertige Blutzuckerspiegel aufweisen, obwohl laut Literatur ein enger Zusammenhang zwischen BMI und Entstehung eines Diabetes mellitus besteht. Um

die Spender nicht auf die einzelne Momentaufnahme der Voruntersuchung zu reduzieren, kann es auch sinnvoll sein, die Frage nach der Dauer des Übergewichts mit in die Voruntersuchung aufzunehmen. Abdullah et al. bestätigen, dass mit zunehmender Dauer des Übergewichts das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus zunimmt (Abdullah et al., 2011; Hu et al., 2014). Damit kann eine bessere Risikoabschätzung bezüglich chronischer Erkrankungen durch das Übergewicht erfolgen.

In den vorherigen Abschnitten wurden der BMI und seine Zusammenhänge untersucht. Hier konnten letztlich in allen getesteten Bereichen - Lipidlevel, Blutzuckerspiegel und Blutdruck - signifikante Zusammenhänge aufgezeigt werden. Mehrere Studien beschreiben außerdem, dass Diabetespatienten und Hypertoniker vermehrt zur Entwicklung einer Adipositas neigen (Dokic et al., 2015; Fox et al., 2007). In dem folgenden Abschnitt wird dieser Zusammenhang noch näher analysiert. Doch besteht auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen Blutdruck und Blutzucker? Dies soll zuletzt geklärt werden.

4.5.4 Blutdruck und Blutzucker- Gegenseitige Beeinflussung?

Zu Beginn des Kapitels ist erneut eine genauere Auswertung des Blutdrucks erfolgt, welche teilweise in (Tabelle 7) dargestellt ist. Hier konnte gezeigt werden, dass für den systolischen Blutdruck nach oben eine schiefe Normalverteilung vorliegt.

Die errechnete Grenze für den systolischen Blutdruck liegt bei 159,96 mmHg. In der Auswertung wurden alle Spender mit Werten ab 160 mmHg als abweichend angesehen. Insgesamt weichen somit 15 Spender nach oben ab. Vier der Spender haben einen systolischen Wert > 160 mmHg. Die Mehrheit der Spender ($n = 11$) lag mit einem Blutdruck von 160 mmHg nur gerade eben über der oberen Grenze. Alle abweichenden Spender weisen einen diastolischen Wert von mindestens 89 mmHg auf. Sie sind also im hypertonen Bereich anzusiedeln. Dennoch haben lediglich zwei dieser Spender eine arterielle Hypertonie mit medikamentöser Therapie angegeben. Im gesamten Kollektiv sind noch zusätzlich elf weitere Spender, die Antihypertensiva einnehmen. Diese sind aber nicht unter den hier aufgeführten Abweichlern.

Die Geschlechterverteilung zeigt 14 Männer mit erhöhten Werten. Dem gegenüber steht die Arbeit von Sur et al., die einen leicht erhöhten Anteil an Frauen mit arterieller Hypertonie in ihrer Arbeit gefunden haben (Sur et al., 2010). Bei der einzigen Frau unter den Abweichlern ist ein Weißkittelphänomen in der Akte dokumentiert worden.

Die Abweichler lagen altersmäßig zwischen 26 bis 59 Jahren. Trotz des in Abb. 27 beschriebenen signifikanten Zusammenhang ist der BMI der hier aufgefallenen Spender gleichmäßig in allen Gewichtskategorien verteilt. Der Cholesterinwert ist bei 2/3 der Spender erhöht. Dieser Umstand kann aber auch darauf zurückgeführt werden, dass zehn der Spender mit einem hohen Blutdruck einen übergewichtigen BMI aufweisen. Zwar ist in den oben genannten Studien nicht explizit dargestellt worden, dass ein Zusammenhang zwischen hohem Blutdruck und Lipidwerten besteht; aufgrund des engen Zusammenhanges zwischen BMI und RR ist dies aber nicht unwahrscheinlich.

Beim diastolischen Blutdruck in enden statistischen Größen dar.

Tabelle 7 war auffällig, dass hier eine schiefe Verteilung nach unten vorliegt. Immerhin acht Spender wichen hier nach unten ab, obwohl der Mittelwert des diastolischen RR mit 89 mmHg eher im grenzwertigen Bereich zur Hypertonie angesiedelt ist.

Bei der detaillierten Betrachtung des diastolischen Blutdrucks ergaben sich nur wenig Besonderheiten. Lediglich zwei Spender fallen hier mit einem systolischen hypertonen Druck auf. Alle anderen Spender haben normotone Werte. Die Abweichler kommen aus allen Gewichtsklassen. Auch Alter und Geschlecht sind gleichmäßig verteilt. Zieht man zusätzlich den MAD zur Bewertung hinzu, treten hier keine Abweichungen von den offiziellen Referenzwerten auf.

So scheint es zwar, dass sowohl beim systolischen Blutdruck, als auch beim diastolischen Blutdruck eine schiefe Verteilung der Werte vorliegt, wenn man aber zusätzlich den MAD betrachtet, fallen hier keine Abweichler auf. Somit kann man festhalten, dass zwar statistisch gesehen pathologische Werte vorliegen, diese aber im klinischen Zusammenhang anders zu bewerten sind.

Außerdem ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine isolierte Messung in einem ungewohnten Umfeld und einer psychisch aufregenden Situation handelt. Diese drei Faktoren sind nicht zu vernachlässigen und können durchaus einen höheren Blutdruck als unter normalen Umständen ergeben. Campell et al. beschreiben in Ihrer Studie von einer Zunahme von Blutdruckwerten unter emotionalem Stress (Campbell et al., 1990). Auch ist es nicht nachzuhalten, welche Spender vor der Messung eine Ruhepause hatten.

Da man bei den vorliegenden Blutdruckdaten dazu neigt, die Spender als Hypertoniker einzuordnen, obwohl nur 13 Spender des gesamten Kollektivs Blutdruckmedikamente

einnehmen, sollte man ggf. die Durchführung der Messung anpassen. Gerin et al. konnten in ihrer Arbeit nachweisen, dass durch Ärzte und Pflegefachkräfte höhere Werte gemessen werden als mit einem automatischen Blutdruckmessgerät (Gerin et al., 2001).

Ob tatsächlich ein automatisches Messgerät genommen werden sollte, bleibt zur Diskussion. Denkbar wäre allerdings, den Blutdruck nicht nur zu Beginn bei Ankunft zu messen, sondern ein zweites Mal nach einer gewissen Eingewöhnung bzw. Anpassung an die ungewohnte Situation. So würde man zum einen den Effekt der psychischen Komponente vermindern und zusätzlich einen zweiten Wert zum Vergleich haben, um eine bessere Bewertung durchführen zu können.

Sowohl unter den Abweichlern des systolischen Blutdrucks als auch denen des diastolischen Blutdrucks in enden statistischen Größen dar.

Tabelle 7, hatten alle Betroffenen Glukosespiegel im Referenzbereich. Dennoch werden in dem folgenden Abschnitt noch einmal Blutdruck und Glukose in den Kontext gesetzt. Hierfür erfolgte eine Auseinandersetzung mit den systolischen, diastolischen und mittlerem arteriellen Blutdruckwerten (Abb. 22 bis Abb. 24). Zwischen dem systolischen Blutdruck und den Blutzuckerwerten bestand zwischen allen untersuchten Gruppen eine Signifikanz. Bei der Analyse der diastolischen Blutdruckwerte bestand die Signifikanz nur zwischen den normalen und hypertensiven Werten, sowie den normalen und hochnormalen Werten. Diesem Sachverhalt kann die Annahme folgen, dass der systolische Blutdruck eine größere Rolle als Risikofaktor spielt als der diastolische Blutdruck. Diese Annahme bleibt jedoch spekulativ und bedarf zur Klärung weitere Untersuchungen. Darüber hinaus ist dieser Unterschied eventuell dadurch zu erklären, dass der systolische Blutdruck meist deutlicher erhöht ist als der diastolische.

Betrachtet man jedoch den MAD, zeigte sich wiederum ein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Gruppen. Insgesamt lässt sich also festhalten, dass ein deutlicher Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und dem Glukosespiegel zu bestehen scheint.

Dies spiegelt sich auch in der Auswertung der Glukosewerte nach der Gauß - Verteilung wider, in welcher sieben der acht Abweichler hypertone Blutdruckwerte aufweisen. Auch Fox et al. beschreiben, dass Diabetespatienten die Neigung zur Entwicklung einer arteriellen Hypertonie aufweisen (Fox et al., 2007).

Eine Studie von Ishakawa et al. beschäftigte sich mit maskierter arterieller Hypertonie und Glukoseleveln. Als Ergebnis wurde hier ein signifikanter Zusammenhang

zwischen Glukoseleveln und maskierten Hypertonikern gegenüber Normotonikern oder tatsächlichen Hypertonikern gefunden (Ishikawa et al., 2010). Somit unterstützen die Ergebnisse von Ishikawa et al. diese Arbeit. Sur et al. beschreiben in ihrer Studie ein gemeinsames Auftreten von arterieller Hypertonie und Diabetes in 23 % der Fälle (Sur et al., 2010). Da sich das hier vorliegende Kollektiv aus Spender mit normalem Blutzucker zusammensetzt, kann dieser Sachverhalt innerhalb des Kollektivs nicht geprüft werden. Dennoch stützt die Studie von Sur et al. die Hypothese eines engen Zusammenspiels der beiden Faktoren.

Außerdem muss erwähnt werden, dass deutlich mehr Arbeiten den Zusammenhang zwischen manifestem Diabetes und Blutdruck untersuchen (Fox et al., 2007; Ishikawa et al., 2010; Liu et al., 2016; Sur et al., 2010). So beschreiben auch Hlebowicz et al., dass ein Anstieg der postprandialen Glukose zu einem erhöhten systolischen Blutdruck führt (Hlebowicz et al., 2011). Ebenso postulieren Zwan et al. dass eine Hyperglykämie durch eine vermehrte Anregung der Myeloperoxidase zu einem höheren Blutdruck führt (Zwan et al., 2010).

Mit Hilfe dieser Arbeit konnte ein signifikanter Zusammenhang auch bei nicht manifestem Diabetes aufgezeigt werden.

4.6 Limitationen der Arbeit

Als Limitation dieser Arbeit ist mit Sicherheit das mit 205 Spendern eher klein gewählte Kollektiv zu sehen. Kritisch zu bewerten ist weiterhin, dass aufgrund des retrospektiven Vorgehens die genaue Methodik der Bestimmung der Laborparameter nicht mehr zu erfassen war. Die Erfassung des Blutdrucks stellt eine weitere Schwachstelle dar. Anhand der vorliegenden Daten ist nicht mehr festzustellen, ob den Spendern eine fünfminütige Ruhepause vor der Messung eingeräumt wurde (Campbell et al., 1990). Somit kann es sein, dass einige Werte falsch zu hoch oder zu niedrig gemessen worden sind. Da bei den Voruntersuchungen eine Auftrennung des Gesamtcholesterins in HDL und LDL erst ab einem Wert von 180 mg/dl erfolgt, sind bei den Blutfettwerten nur die Triglyzeridwerte in die Auswertung mit aufgenommen worden. Somit konnte die Auswertung nicht ausschließlich an der NCEP ATP III - Definition durchgeführt werden. Es erfolgte zusätzlich die Orientierung an der WHO - Definition. Diese fordert entweder erhöhte Triglyzeridwerte oder verminderte HDL - Werte (Parikh and Mohan, 2012).

4.7 Schlussfolgerung

Die Arbeit hat die Laborwerte von Stammzellspendern, einem als gesund einzustufenden Kollektiv analysiert.

Ziel war es herauszufinden, inwieweit dennoch Laborabweichungen über den statistischen Rahmen hinaus vorhanden sind. Die Hypothese war, dass mit einer Normalverteilung nach Gauß zu rechnen ist.

Diese Hypothese konnte nur für einen Teil der untersuchten Werte erfüllt werden (Hb, MCH, MAD, Harnsäure). Im hämatologischen Bereich und bei mehreren Parametern des metabolischen Syndroms lag keine Normalverteilung vor. Eine abweichende Normalverteilung nach oben lag bei den folgenden Parametern vor: BMI, systolischer Blutdruck, Cholesterin, Triglyzeride und Glukose. Da diese Parameter das metabolische Syndrom beschreiben, unterstützt die Arbeit die Relevanz dieses Syndroms. Nach unten wichen folgende Parameter ab: Hkt, MCV, diastolischer Blutdruck.

In einem zweiten Schritt sollte herausgearbeitet werden, ob diese Abweichungen als pathologisch einzustufen sind oder ob die Patienten durch die Referenzwerte kränker gemacht werden. Außerdem wurden einzelne Werte auf statistische Zusammenhänge überprüft. Hierdurch sollten, neben den vorgegebenen Rahmenbedingungen, ggf. zusätzliche Ansätze zur weiteren Optimierung und Vereinfachung der Voruntersuchung gefunden werden.

Bei der näheren Betrachtung zeigte sich, dass diese Abweichler meist nur in geringem Maße abweichen. Vor allem im Bereich der Transaminasen lagen viele Abweichungen vor. Laut Smellie und Ryder sollte erst ab einer Verdopplung oberhalb der Referenzgrenze von einer pathologischen Erhöhung gesprochen werden (Smellie and Ryder, 2006). Bei keinem der Spender traf dieser Sachverhalt zu. Somit kann man festhalten, dass hier durchaus die Gefahr gegeben ist, die Spender durch dieses diskrete Abweichen kränker zu machen.

Für weitere Arbeiten könnte ein Ansatz sein, neben den offiziellen Referenzwerten Grenzen festzulegen, ab wann man bei Symptommfreiheit von einer Erhöhung sprechen sollte. Dieser Bereich könnte einen sogenannten Graubereich darstellen, bei welchem eine erhöhte Aufmerksamkeit gegeben sein muss, eine weitere Abklärung aber erst über die neu definierte Grenze hinaus oder beim Auftreten von Symptomen erfolgen sollte.

Auch bei den Abweichlern des Fettstoffwechsels besteht die Tendenz, die Spender kränker zu machen. So sind bei den Triglyzeridwerten als obere Referenzgrenze 150 mg/dl angegeben. Herold definiert aber, dass eine Hyperlipidämie erst ab 200 mg/dl zu werten ist und nur bei strengeren Grenzen ab 150 mg/dl (Herold, 2011). Für die Voruntersuchung zur Stammzellspende ist es sicherlich sinnvoll, diese engere Grenze beizubehalten. Dennoch sollte die zweite Grenze für geringe Abweichler im Hinterkopf behalten werden. Außerdem sollte standardmäßig die Nüchternheit des Patienten abgefragt werden, da hierdurch nicht nur die Serumlipide, sondern auch die Blutzuckerwerte beeinflusst werden.

Ähnlich verhält es sich bei den Abweichlern des Blutdrucks. Insgesamt liegt mit einem Mittelwert von 130/85 mmHg ein relativ hoch gemessener Durchschnitt im Kollektiv vor. Aus dem gesamten Kollektiv hatten allerdings nur 13 Spender eine manifeste arterielle Hypertonie angegeben. Somit besteht auch hier die Gefahr der Überbewertung des zu hohen Wertes. Anzumerken ist hierbei außerdem, dass es sich um eine unbekannte und ggf. emotional beeinflussende Situation handelt und auch allein durch diesen Umstand der Wert höher ist als unter anderen Umständen (Campbell et al., 1990).

Somit scheint eine isolierte Messung nicht ausreichend, um eine abschließende Bewertung des Blutdrucks in dieser Situation vornehmen zu können. Ein Ansatzpunkt wäre, eine zweite Messung nach einer gewissen Eingewöhnungszeit durchzuführen. So könnten immerhin zwei Messungen zur Bewertung herangezogen werden. Außerdem sollte gewährleistet werden, dass eine Ruhepause des Spenders von mindestens fünf Minuten vor der Messung eingehalten wird.

Bei der Analyse der vorliegenden Daten unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur ist aufgefallen, dass vor allem der BMI mit vielen anderen Faktoren zusammenhängt. Auch in diesem Kollektiv liegt bereits ein durchschnittlicher BMI von 26 kg/m² vor.

Zwar sollte man nicht ausgehend von einem hohen BMI direkt auf pathologische Veränderungen schließen, dennoch empfiehlt es sich angesichts der mehrfachen Zusammenhänge bei der Voruntersuchung ein genaueres Augenmerk auf die Erfassung von Körpermaßen zu legen. Es sollten nicht nur Gewicht und Körpergröße abgefragt, sondern auch aktiv neu erfasst werden. Merrill und Richardson beschreiben in Ihrer Studie einen signifikanten Unterschied zwischen berichtetem und gemessenem BMI (Merrill and Richardson, 2009). Außerdem ist es ratsam, den Taillenumfang bzw. den Taillen – Hüft - Index mit in die Voruntersuchung

aufzunehmen. Diesen Parametern kommt zunehmend Bedeutung bei der Erfassung von Übergewicht bzw. der abdominellen Adipositas zu. Ye et al. beschreiben diesen Parameter sogar als Prädiktor für eine arterielle Hypertonie (Ye et al., 2017).

Darüber hinaus ist aufgefallen, dass mehrere Parameter abhängig von Ernährungsgewohnheiten sind. Ein Konzept hierfür könnte die Erfassung spezieller Ernährungsgewohnheiten im Fragebogen zur Voruntersuchung sein. So sollte gezielt abgefragt werden, ob und wie hoch der Fleischkonsum ist. Hiermit könnte das Risiko eines Eisenmangels und einer Hyperurikämie abgedeckt werden. Wie salzhaltig das Essen ist, könnte Aufschlüsse über den Blutdruck erlauben. Ob eher eine mediterrane Kost oder auch viel fettiges Essen zu sich genommen wird, könnte eine Abschätzung der Blutfette erlauben. Als Kritikpunkt muss hier gesehen werden, dass die Voraussetzung für adäquate Ergebnisse die Ehrlichkeit des Sponsors ist.

Auch wenn bei der Erfassung von Referenzwerten nicht festgelegt ist, dass das Referenzindividuum gesund ist und somit auch kranke Personen als Referenz dienen können, ist dieser Umstand doch zu wenig vermerkt. Im klinischen Alltag, vor allem in der stationären Versorgung, sind vorwiegend ältere Patienten in Behandlung. Somit bleibt die Frage offen, ob das Patientenkollektiv wirklich mit den gesetzten Referenzwerten übereinstimmt. Eine bessere Kennzeichnung der Referenzpopulation wäre für eine genauere Übereinstimmung zwischen den einzelnen Kollektiven sinnvoll. Natürlich beinhalten detaillierte Referenzwerte auch eine verminderte Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen. Im Kindesalter ist es bereits üblich, die Referenzwerte nach Alter oder Gewicht einzuordnen. Wieso sollte diese Einteilung nicht auch Einzug in die adulte Medizin halten. Sowohl ein höheres Alter, als auch ein höherer BMI sind mit der Neigung zu Pathologien verknüpft. Demnach sollten weitere Studien folgen, welche Art von Untergruppen bei den Referenzwerten sinnvoll sind.

Außerdem sollte erwähnt werden, dass mit Sicherheit nicht für alle Laborparameter personalisierte Referenzen benötigt werden, da pathophysiologische Zusammenhänge zwischen einzelnen Werten bestehen. Die Arbeit konnte dies z.B. zwischen Hb und Hkt, sowie zwischen MCV und MCH zeigen.

Ein Ansatz sollte sein, dass bei wiederholten Laboruntersuchungen eines einzelnen Individuums nicht mehr die offiziellen Referenzwerte die Maßgabe sind, sondern die zuvor bestimmten Werte des Patienten selbst. Denn um eine Bewertung, ob es sich um einen pathologischen Wert handelt, durchführen zu können, sollten immer die

vorangegangenen Werte eines einzelnen Patienten höhere Bedeutung zugesprochen werden als den offiziellen Referenzen.

Insgesamt bleibt anzumerken, dass diese Arbeit lediglich als Denkanstoß dient und das Problem noch nicht vollständig lösen kann. Für eine Lösung der hier angesprochenen Problematik wären Studien mit größeren Kollektiven und gleichmäßigerer Geschlechterverteilung erforderlich.

5. Literaturverzeichnis

Abdullah, A., Stoelwinder, J., Shortreed, S., Wolfe, R., Stevenson, C., Walls, H., Courten, M. de, and Peeters, A. (2011). The Duration of Obesity and the Risk of Type 2 Diabetes. *Public Health Nutr.* 14, 119–126.

Abe, Y., Kikuchi, T., Nagasaki, K., Hiura, M., Tanaka, Y., Ogawa, Y., and Uchiyama, M. (2010). Usefulness of GPT for Diagnosis of Metabolic Syndrome in Obese Japanese Children. *J. Atheroscler. Thromb.* 16, 902–909.

Adamson, J.W. (1997). Cord Blood Stem Cell Banking and Transplantation. *Stem Cells* 15, 57–61.

Alberti, K.G.M.M., Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z., Cleeman, J.I., Donato, K.A., Fruchart, J.-C., James, W.P.T., Loria, C.M., and Smith, S.C. (2009). Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120, 1640–1645.

Ali, M.A., Luxton, A.W., and Walker, W.H. (1978). Serum Ferritin Concentration and Bone Marrow Iron Stores: A Prospective Study. *Can. Med. Assoc. J.* 118, 945–946.

Al-Jafar, H.A. (2017). HWA: Hypoferritinemia without Anemia a Hidden Hematology Disorder. *J. Fam. Med. Prim. Care* 6, 69–72.

Anderlini, P., Körbling, M., Dale, D., Gratwohl, A., Schmitz, N., Stroncek, D., Howe, C., Leitman, S., Horowitz, M., Gluckman, E., et al. (1997). Allogeneic Blood Stem Cell Transplantation: Considerations for Donors. *Blood* 90, 903–908.

Appelbaum, F.R. (2007). Hematopoietic-Cell Transplantation at 50. *N. Engl. J. Med.* 357, 1472–1475.

Assmann, G. (2005). Kardiovaskuläre Risikoabschätzung – PROCAM und neue Algorithmen der Stratifizierung / Assessment of Cardiovascular Risk – PROCAM and New Algorithms. *Biomed. Eng. Biomed. Tech.* 50, 227–232.

Assmann, G., and Schulte, H. (1992). Relation of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglycerides to Incidence of Atherosclerotic Coronary Artery Disease (the PROCAM experience). *Am. J. Cardiol.* 70, 733–737.

Ballestri, S., Nascimbeni, F., Romagnoli, D., and Lonardo, A. (2016). The Independent Predictors of NASH and its Individual Histological Features. Insulin resistance, Serum uric acid, Metabolic Syndrome, ALT and Serum Total Cholesterol are a Clue to Pathogenesis and Candidate Targets for Treatment. *Hepatol. Res. Off. J. Jpn. Soc. Hepatol.* 46, 1074–1087.

de Barros, F., Setúbal, S., Martinho, J.M., Ferraz, L., and Gaudêncio, A. (2016). Correlation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Features of Metabolic Syndrome in Morbidly Obese Patients in the Preoperative Assessment for Bariatric Surgery. *Arq. Bras. Cir. Dig. ABCD* 29, 260–263.

- Baumeister, S.E., Völzke, H., Marschall, P., John, U., Schmidt, C., Flessa, S., and Alte, D. (2008). Impact of Fatty Liver Disease on Health Care Utilization and Costs in a General Population: A 5-Year Observation. *Gastroenterology* 134, 85–94.
- Bräuninger, S., Thoraus, K., Luxembourg, B., Schulz, M., Chow, K.U., Seifried, E., and Bonig, H. (2014). Deferrals of Volunteer Stem Cell Donors Referred for Evaluation for Matched-Unrelated Stem Cell Donation. *Bone Marrow Transplant.* 49, 1419–1425.
- Brown, C.D., Higgins, M., Donato, K.A., Rohde, F.C., Garrison, R., Obarzanek, E., Ernst, N.D., and Horan, M. (2000). Body Mass Index and the Prevalence of Hypertension and Dyslipidemia. *Obes. Res.* 8, 605–619.
- Browning, J.D., Szczepaniak, L.S., Dobbins, R., Nuremberg, P., Horton, J.D., Cohen, J.C., Grundy, S.M., and Hobbs, H.H. (2004). Prevalence of Hepatic Steatosis in an Urban Population in the United States: Impact of Ethnicity. *Hepatology* 40, 1387–1395.
- Caldwell, S.H., Oelsner, D.H., Iezzoni, J.C., Hespenheide, E.E., Battle, E.H., and Driscoll, C.J. (1999). Cryptogenic Cirrhosis: Clinical Characterization and Risk Factors for Underlying Disease. *Hepatology* 29, 664–669.
- Campbell, N.R., Chockalingam, A., Fodor, J.G., and McKay, D.W. (1990). Accurate, Reproducible Measurement of Blood Pressure. *Can. Med. Assoc. J.* 143, 19–24.
- Carroll, M.D., Kit, B.K., and Lacher, D.A. Total and High-density Lipoprotein Cholesterol in Adults: National Health and Nutrition Examination Survey. *Target* 17, 2.
- Castro, V.M.F. de, Melo, A.C. de, Belo, V.S., and Chaves, V.E. (2017). Effect of Allopurinol and Uric Acid Normalization on Serum Lipids Hyperuricemic Subjects: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Clin. Biochem.* 50, 1289–1297.
- Cercato, C., Mancini, M.C., Arguello, A.M.C., Passos, V.Q., Villares, S.M.F., and Halpern, A. (2004). Systemic Hypertension, Diabetes Mellitus, and Dyslipidemia in Relation to Body Mass Index: Evaluation of a Brazilian Population. *Rev. Hosp. Clínicas* 59, 113–118.
- Cohen, J.D., Cziraky, M.J., Cai, Q., Wallace, A., Wasser, T., Crouse, J.R., and Jacobson, T.A. (2010). 30-Year Trends in Serum Lipids Among United States Adults: Results from the National Health and Nutrition Examination Surveys II, III, and 1999–2006. *Am. J. Cardiol.* 106, 969–975.
- Copelan, E.A. (2006). Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N. Engl. J. Med.* 354, 1813–1826.
- Cornier, M.-A., Dabelea, D., Hernandez, T.L., Lindstrom, R.C., Steig, A.J., Stob, N.R., Van Pelt, R.E., Wang, H., and Eckel, R.H. (2008). The Metabolic Syndrome. *Endocr. Rev.* 29, 777–822.
- Daikeler, T., Hügler, T., Farge, D., Andolina, M., Gualandi, F., Baldomero, H., Bocelli-Tyndall, C., Brune, M., Dalle, J.H., Ehninger, G., et al. (2009). Allogeneic

Hematopoietic SCT for Patients with Autoimmune Diseases. *Bone Marrow Transplant.* 44, 27–33.

Dehn, J., Arora, M., Spellman, S., Setterholm, M., Horowitz, M., Confer, D., and Weisdorf, D. (2008). Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation: Factors Associated with a Better HLA Match. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 14, 1334–1340.

Dehn, J., Buck, K., Maiers, M., Confer, D., Hartzman, R., Kollman, C., Schmidt, A.H., Yang, S.Y., and Setterholm, M. (2015). 8/8 and 10/10 High-Resolution Match Rate for the Be The Match Unrelated Donor Registry. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 21, 137–141.

Dokic, B., Donovic, N., Tadic, B., and Nikolic, D. (2015). Factors and Estimation of Risk for Cardiovascular Diseases among Patients in Primary Health Care in Central Serbia. *Cent. Eur. J. Public Health* 23, 195.

Eckel, R.H., Grundy, S.M., and Zimmet, P.Z. (2005). The Metabolic Syndrome. *The Lancet* 365, 1415–1428.

Elwood, P.C., Hughes, J., Abernethy, M., Davies, R., Gough, R., Johnson, A.P., and Dubourg, A.Y. (1976). An International Haematological Survey. *Bull. World Health Organ.* 54, 87–95.

Estoppey, D., Paccaud, F., Vollenweider, P., and Marques-Vidal, P. (2011). Trends in Self-Reported Prevalence and Management of Hypertension, Hypercholesterolemia and Diabetes in Swiss Adults, 1997-2007. *BMC Public Health* 11, 114.

Firneisz, G. (2014). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: The Liver Disease of Our Age? *World J. Gastroenterol.* 20, 9072–9089.

Flomenberg, N. (2004). Impact of HLA Class I and Class II High-Resolution Matching on Outcomes of Unrelated Donor Bone Marrow Transplantation: HLA-C Mismatching is Associated with a Strong Adverse Effect on Transplantation Outcome. *Blood* 104, 1923–1930.

Fonseca, C., Marques, F., Robalo Nunes, A., Belo, A., Brilhante, D., and Cortez, J. (2016). Prevalence of Anaemia and Iron Deficiency in Portugal: The EMPIRE Study. *Intern. Med. J.* 46, 470–478.

Ford, E.S., Li, C., Zhao, G., Pearson, W.S., and Mokdad, A.H. (2009). Hypertriglyceridemia and Its Pharmacologic Treatment Among US Adults. *Arch. Intern. Med.* 169, 572–578.

Fox, C.S., Coady, S., Sorlie, P.D., D'Agostino, R.B., Pencina, M.J., Vasan, R.S., Meigs, J.B., Levy, D., and Savage, P.J. (2007). Increasing Cardiovascular Disease Burden Due to Diabetes Mellitus: The Framingham Heart Study. *Circulation* 115, 1544–1550.

Freedman, D.S., Mei, Z., Srinivasan, S.R., Berenson, G.S., and Dietz, W.H. (2007). Cardiovascular Risk Factors and Excess Adiposity Among Overweight Children and Adolescents: The Bogalusa Heart Study. *J. Pediatr.* 150, 12-17.e2.

Genzwürker, H., Hinkelbein, J., Keil, J., Zimmer, G., and Ackermann, H. (2014). AllEx - Alles fürs Examen: Das Kompendium für die 2. ÄP (Stuttgart: Thieme).

- Gerin, W., Marion, R.M., Friedman, R., James, G.D., Bovbjerg, D.H., and Pickering, T.G. (2001). How Should We Measure Blood Pressure in the Doctor's Office? *Blood Press. Monit.* 6, 257–262.
- Gill, R., Jackson, R.T., Duane, M., Miner, A., and Khan, S.A. (2017). Comparison of Metabolic Syndrome Indicators in Two Samples of Central and South Americans Living in the Washington, D.C. Area in 1993–1994 and 2008–2009: Secular Changes in Metabolic Syndrome in Hispanics. *Int. J. Environ. Res. Public. Health* 14.
- Gillum, H.L., Morgan, A.F., Jerome, D.W., Votaw, M.H., and Snowden, M. (1955). Nutritional Status of the Aging I. Hemoglobin Levels, Packed Cell Volumes and Sedimentation Rates of 577 Normal Men and Women Over 50 Years of Age. *Nine Figures. J. Nutr.* 55, 265–288.
- Goddard, A., McIntyre, A., and Scott, B. (2000). Guidelines for the Management of Iron Deficiency Anaemia. *Gut* 46, iv1–iv5.
- Gräsbeck, R. (1988). Reference values: Relevant Controls for Clinical Decision-Making. *Eur. J. Haematol.* 40, 1–6.
- Gratwohl, A. (2010). Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Global Perspective. *Journal of American Med. Assoc.* 303, 1617.
- Gratwohl, A., Passweg, J., Gerber, I., and Tyndall, A. (2001). Stem Cell Transplantation for Autoimmune Diseases. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 14, 755–776.
- Heath†, A.-L.M., and Fairweather-Tait*, S.J. (2002). Clinical Implications of Changes in the Modern Diet: Iron Intake, Absorption and Status. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 15, 225–241.
- Henig, I., and Zuckerman, T. (2014). Hematopoietic Stem Cell Transplantation - 50 Years of Evolution and Future Perspectives. *Rambam Maimonides Med. J.* 5, e0028.
- Herold, G. (2011). *Innere Medizin 2012* (Herold, Gerd).
- Hirsch, O., Keller, H., Krones, T., and Donner-Banzhoff, N. (2012). Arriba-Lib: Association of an Evidence-Based Electronic Library of Decision Aids with Communication and Decision-Making in Patients and Primary Care Physicians. *Int. J. Evid. Based Healthc.* 10, 68–76.
- Hlebowicz, J., Lindstedt, S., Björgell, O., and Dencker, M. (2011). The effect of endogenously released glucose, insulin, glucagon-like peptide 1, ghrelin on cardiac output, heart rate, stroke volume, and blood pressure. *Cardiovasc. Ultrasound* 9, 43.
- Holtick, U., Albrecht, M., Chemnitz, J.M., Theurich, S., Skoetz, N., Scheid, C., and von Bergwelt-Baildon, M. (2014). Bone Marrow versus Peripheral Blood Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Haematological Malignancies in Adults. *Cochrane Database of Syst. Rev.*, (John Wiley & Sons, Ltd), p.
- Horowitz, M.M., and Confer, D.L. (2005). Evaluation of Hematopoietic Stem Cell Donors. *Hematology* 2005 (1), 469–475.

- Hu, Y., Bhupathiraju, S.N., de Koning, L., and Hu, F.B. (2014). Duration of Obesity and Overweight and Risk of type 2 Diabetes among US Women. *Obes. Silver Spring Md* 22, 2267–2273.
- Huppelsberg, J., and Walter, K. (2005). *Kurzlehrbuch Physiologie* (Thieme).
- Ishikawa, J., Hoshida, S., Eguchi, K., Schwartz, J.E., Pickering, T.G., Shimada, K., and Kario, K. (2010). Masked Hypertension Defined by Ambulatory Blood Pressure Monitoring Is Associated With an Increased Serum Glucose Level and Urinary Albumin-Creatinine Ratio. *J. Clin. Hypertens. Greenwich Conn* 12, 578–587.
- Ishizaka, N., Ishizaka, Y., Toda, E.-I., Nagai, R., and Yamakado, M. (2005). Association Between Serum Uric Acid, Metabolic Syndrome, and Carotid Atherosclerosis in Japanese Individuals. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25, 1038–1044.
- Jacobs, A., Miller, F., Worwood, M., Beamish, M.R., and Wardrop, C.A. (1972). Ferritin in the Serum of Normal Subjects and Patients with Iron Deficiency and Iron Overload. *Br. Med. J.* 4, 206–208.
- Kassebaum, N.J., Jasrasaria, R., Naghavi, M., Wulf, S.K., Johns, N., Lozano, R., Regan, M., Weatherall, D., Chou, D.P., Eisele, T.P., et al. (2014). A Systematic Analysis of Global Anemia Burden from 1990 to 2010. *Blood* 123, 615–624.
- Kassi, E., Pervanidou, P., Kaltsas, G., and Chrousos, G. (2011). Metabolic Syndrome: Definitions and Controversies. *BioMed. Central Med.* 9, 48.
- Katchman, B.J., and Zipf, R.E. (1970). Correlation Between Triglycerides and Glutamic-Pyruvic Transaminase in Men on High-Fat Diets. *Clin. Chem.* 16, 118–123.
- Kawamoto, R., Tomita, H., Oka, Y., and Ohtsuka, N. (2006). Relationship between Serum Uric Acid Concentration, Metabolic Syndrome and Carotid Atherosclerosis. *Intern. Med.* 45, 605–614.
- Keenan, T., Blaha, M.J., Nasir, K., Silverman, M.G., Tota-Maharaj, R., Carvalho, J.A.M., Conceição, R.D., Blumenthal, R.S., and Santos, R.D. (2012). Relation of Uric Acid to Serum Levels of High-Sensitivity C-Reactive Protein, Triglycerides, and High-Density Lipoprotein Cholesterol and to Hepatic Steatosis. *Am. J. Cardiol.* 110, 1787–1792.
- Kernan, N.A., Bartsch, G., Ash, R.C., Beatty, P.G., Champlin, R., Filipovich, A., Gajewski, J., Hansen, J.A., Henslee-Downey, J., McCullough, J., et al. (1993). Analysis of 462 Transplantations from Unrelated Donors Facilitated by the National Marrow Donor Program. *N. Engl. J. Med.* 328, 593–602.
- Koehler, E.M., Schouten, J.N.L., Hansen, B.E., van Rooij, F.J.A., Hofman, A., Stricker, B.H., and Janssen, H.L.A. (2012). Prevalence and Risk Factors of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in the Elderly: Results from the Rotterdam Study. *J. Hepatol.* 57, 1305–1311.
- Körbling, M., and Anderlini, P. (2001). Peripheral Blood Stem Cell versus Bone Marrow Allogeneic Transplantation: Does the Source of Hematopoietic Stem Cells Matter? *Blood* 98, 2900–2908.

- Krupp, D., Shi, L., Egert, S., Wudy, S.A., and Remer, T. (2015). Prospective Relevance of Fruit and Vegetable Consumption and Salt Intake During Adolescence for Blood Pressure in Young Adulthood. *Eur. J. Nutr.* 54, 1269–1279.
- Kucharska, A., Gajewska, D., Kiedrowski, M., Sińska, B., Czerw, A., Juszczak, G., Augustynowicz, A., Bobiński, K., Deptała, A., and Niegowska, J. (2014). The Impact of Individualized Nutritional Therapy According to DASH Diet on Blood Pressure, Body Mass and Selected Biochemical Parameters in Overweight/Obese Patients with Primary Arterial Hypertension: A Prospective Randomized Study. *Kardiologia Pol.* 76, 158-165.
- Lam, D.W., and LeRoith, D. (2000). Metabolic Syndrome. In *Endotext*, L.J. De Groot, P. Beck-Peccoz, G. Chrousos, K. Dungan, A. Grossman, J.M. Hershman, C. Koch, R. McLachlan, M. New, R. Rebar, et al., eds. (South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.)Endotext.org.
- Lazo, M., Hernaez, R., Eberhardt, M.S., Bonekamp, S., Kamel, I., Guallar, E., Koteish, A., Brancati, F.L., and Clark, J.M. (2013). Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am. J. Epidemiol.* 178, 38–45.
- Lee, S.J., Klein, J., Haagenson, M., Baxter-Lowe, L.A., Confer, D.L., Eapen, M., Fernandez-Vina, M., Flomenberg, N., Horowitz, M., Hurley, C.K., et al. (2007). High-Resolution Donor-Recipient HLA Matching Contributes to the Success of Unrelated Donor Marrow Transplantation. *Blood* 110, 4576–4583.
- Lee, S.S., Park, S.H., Kim, H.J., Kim, S.Y., Kim, M.-Y., Kim, D.Y., Suh, D.J., Kim, K.M., Bae, M.H., Lee, J.Y., et al. (2010). Non-Invasive Assessment of Hepatic Steatosis: Prospective Comparison of the Accuracy of Imaging Examinations. *J. Hepatol.* 52, 579–585.
- Lennard, A.L., and Jackson, G.H. (2000). Stem Cell Transplantation. *Brit. Med. J.* 321, 433–437.
- Liu, X., Sun, N., Yu, T., Fan, F., Zheng, M., Qian, G., Wang, B., Wang, Y., Tang, G., Li, J., et al. (2016). The Independent and Joint Association of Blood Pressure, Serum Total Homocysteine, and Fasting Serum Glucose Levels With Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in Chinese Hypertensive Adults. *Int. Heart. J.* 57, 627–633.
- Ljungman, P., Bregni, M., Brune, M., Cornelissen, J., Witte, T. de, Dini, G., Einsele, H., Gaspar, H.B., Gratwohl, A., Passweg, J., et al. (2009). Allogeneic and Autologous Transplantation for Haematological Diseases, Solid Tumours and Immune Disorders: Current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant.* 45, 219–234.
- Majolino, I., Cavallaro, A.M., Bacigalupo, A., Rambaldi, A., Falda, M., Locatelli, F., Raimondi, R., Pucci, G., Mordini, N., Barbui, T., et al. (1997). Mobilization and Collection of PBSC in Healthy donors: A Retrospective Analysis of the Italian Bone Marrow Transplantation Group (GITMO). *Haematologica* 82, 47–52.
- Mancini, M., Prinster, A., Annuzzi, G., Liuzzi, R., Giacco, R., Medagli, C., Cremone, M., Clemente, G., Maurea, S., Riccardi, G., et al. (2009). Sonographic Hepatic-Renal Ratio as Indicator of Hepatic Steatosis: Comparison with 1H Magnetic Resonance Spectroscopy. *Metabolism* 58, 1724–1730.

- Marchesini, G., Brizi, M., Bianchi, G., Tomassetti, S., Bugianesi, E., Lenzi, M., McCullough, A.J., Natale, S., Forlani, G., and Melchionda, N. (2001). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Feature of the Metabolic Syndrome. *Diabetes* 50, 1844–1850.
- Marmont, A.M. (1994). Immune Ablation Followed by Allogeneic or Autologous Bone Marrow Transplantation: A New Treatment for Severe Autoimmune Diseases? *Stem Cells* 12, 125–135.
- Mast, A.E., Blinder, M.A., Gronowski, A.M., Chumley, C., and Scott, M.G. (1998). Clinical Utility of the Soluble Transferrin Receptor and Comparison with Serum Ferritin in Several Populations. *Clin. Chem.* 44, 45–51.
- Merrill, R.M., and Richardson, J.S. (2009). Validity of Self-Reported Height, Weight, and Body Mass Index: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2006. *Prev. Chronic. Dis.* 6, A121.
- Milionis, H.J., Kakafika, A.I., Tsouli, S.G., Athyros, V.G., Bairaktari, E.T., Seferiadis, K.I., and Elisaf, M.S. (2004). Effects of Statin Treatment on Uric Acid Homeostasis in Patients with Primary Hyperlipidemia. *Am. Heart J.* 148, 635–640.
- Must, A., Spadano, J., Coakley, E.H., Field, A.E., Colditz, G., and Dietz, W.H. (1999). The Disease Burden Associated with Overweight and Obesity. *Journal of American Med. Assoc.* 282, 1523–1529.
- Neter, J.E., Stam, B.E., Kok, F.J., Grobbee, D.E., and Geleijnse, J.M. (2003). Influence of Weight Reduction on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension* 42, 878–884.
- Niederwieser, D. (2013). One Millionth Blood Stem Cell Transplant Marks Major Medical Milestone: International Cooperation among Physicians, Scientists Credited for Landmark Achievement. *Rev. Hematol.* Vol. 14, 84.
- Niederwieser, D., Gentilini, C., Hegenbart, U., Lange, T., Moosmann, P., Pönisch, W., Al-Ali, H., Raida, M., Ljungman, P., Tyndall, A., et al. (2004). Transmission of Donor Illness by Stem Cell Transplantation: Should Screening be Different in Older Donors? *Bone Marrow Transplant.* 34, 657–665.
- Nielsen, O.H., Coskun, M., and Weiss, G. (2016). Iron Replacement Therapy: Do We Need New Guidelines? *Curr. Opin. Gastroenterol.* 32, 128–135.
- Nogaroto, V., Rodrigues, M.R.S., Vicari, M.R., Almeida, M.C.D., Milléo, F.Q., Santos, F. a. D., Artoni, R.F., Nogaroto, V., Rodrigues, M.R.S., Vicari, M.R., et al. (2015). High Postprandial Triglycerides Serum Levels: Is Obesity a Good Predictor? *An. Acad. Bras. Ciênc.* 87, 437–445.
- O'Hara, V., Browne, N., Fathima, S., Sorondo, B., Bayleran, J., Johnston, S., and Hastey, K. (2017). Obesity Cardiometabolic Comorbidity Prevalence in Children in a Rural Weight-Management Program. *Glob. Pediatr. Health* 4.
- Otgonsuren, M., Estep, M.J., Hossain, N., Younossi, E., Frost, S., Henry, L., Hunt, S., Fang, Y., Goodman, Z., and Younossi, Z.M. (2014). A Single Non-Invasive Model to Diagnose Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *J. Gastroenterol. Hepatol.* 29, 2006–2013.

- Pagano, L., and Lyon, S. (2014). Celebrating 40 Years of Progress in Bone Marrow Transplantation: A Report from the 40th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Future Microbiol.* 9, 1117–1121.
- Parikh, R.M., and Mohan, V. (2012). Changing Definitions of Metabolic Syndrome. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 16, 7–12.
- Passweg, J.R., Baldomero, H., Bregni, M., Cesaro, S., Dreger, P., Duarte, R.F., Falkenburg, J.H.F., Kröger, N., Farge-Bancel, D., Bobby Gaspar, H., et al. (2013). Hematopoietic SCT in Europe: Data and Trends in 2011. *Bone Marrow Transplant.* 48, 1161–1167.
- Pergam, S.A., Xie, H., Sandhu, R., Pollack, M., Smith, J., Stevens-Ayers, T., Ilieva, V., Kimball, L.E., Huang, M.-L., Hayes, T.S., et al. (2012). Efficiency and Risk Factors for CMV Transmission in Seronegative Hematopoietic Stem Cell Recipients. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 18, 1391–1400.
- Poirier, P., Giles, T.D., Bray, G.A., Hong, Y., Stern, J.S., Pi-Sunyer, F.X., and Eckel, R.H. (2006). Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss: An Update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 113, 898–918.
- Pratt, D.S., and Kaplan, M.M. (2000). Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Asymptomatic Patients. *N. Engl. J. Med.* 342, 1266–1271.
- Ratziu, V., Bellentani, S., Cortez-Pinto, H., Day, C., and Marchesini, G. (2010). A Position Statement on NAFLD/NASH Based on the EASL 2009 Special Conference. *J. Hepatol.* 53, 372–384.
- Robert-Koch-Institut (Hrsg.) (2015). Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. RKI, Berlin.
- Roeb, E., Steffen, H.M., Bantel, H., Baumann, U., Canbay, A., Demir, M., Drebber, U., Geier, A., Hampe, J., Hellerbrand, C., et al. (2015). S2k-Leitlinie nicht alkoholische Fettlebererkrankungen. *Z. für Gastroenterol.* 53, 668–723.
- Sacchi, N., Costeas, P., Hartwell, L., Hurley, C.K., Raffoux, C., Rosenmayr, A., and Greinix, H. (2008). Haematopoietic Stem Cell Donor Registries: World Marrow Donor Association Recommendations for Evaluation of Donor Health. *Bone Marrow Transplant.* 42, 9–14.
- Scheidt-Nave, C., Du, Y., Knopf, H., Schienkiewitz, A., Ziese, T., Nowossadeck, E., Gößwald, A., and Busch, M.A. (2013). Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56, 661–667.
- Smellie, W.S.A., and Ryder, S.D. (2006). Biochemical “Liver Function Tests.” *BMJ* 333, 481–483.

Solberg, H.E., and PetitClerc, C. (1988). Approved Recommendation (1988) on the Theory of Reference Values. Part 3. Preparation of Individuals and Collection of Specimens for the Production of Reference Values. *Clin. Chim. Acta* 177, S3–S11.

Solberg, H.E., and Stamm, D. (1991). IFCC Recommendation: The Theory of Reference Values. Part 4. Control of Analytical Variation in the Production, Transfer and Application of Reference Values. *J. Autom. Chem.* 13, 231–234.

Sternfeld, B., Sidney, S., Jacobs, D.R., Sadler, M.C., Haskell, W.L., and Schreiner, P.J. (1999). Seven-Year Changes in Physical Fitness, Physical Activity, and Lipid Profile in the CARDIA Study. *Ann. Epidemiol.* 9, 25–33.

Stevens, V.J. (2001). Long-Term Weight Loss and Changes in Blood Pressure: Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase II. *Ann. Intern. Med.* 134, 1.

Sullivan, K.M., Anasetti, C., Horowitz, M., Rowlings, P.A., Petersdorf, E.W., Martin, P.J., Clift, R.A., Walters, M.C., Gooley, T., Sierra, J., et al. (1998). Unrelated and HLA-Nonidentical Related Donor Marrow Transplantation for Thalassemia and Leukemia: A Combined Report from the Seattle Marrow Transplant Team and the International Bone Marrow Transplant Registry. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 850, 312–324.

Sur, G., Sur, M., Kudor-Szabadi, L., Sur, L., Sporis, D., and Sur, D. (2010). Arterial Hypertension – Prevalence of Risk Factors and Morbide Associations that Increase Cardiovascular Risk. *Mædica* 5, 34–40.

Tausche, A.-K., Christoph, M., Forkmann, M., Richter, U., Kopprasch, S., Bielitz, C., Aringer, M., and Wunderlich, C. (2014). As Compared to Allopurinol, Urate-Lowering Therapy with Febuxostat has Superior Effects on Oxidative Stress and Pulse Wave Velocity in Patients with Severe Chronic Tophaceous Gout. *Rheumatol. Int.* 34, 101–109.

Thomas, E.D. (1987). Bone Marrow Transplantation. *CA. Cancer J. Clin.* 37, 291–301.

Thomas, E.D., and Blume, K.G. (1999). Historical Markers in the Development of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 5, 341–346.

Urrechaga, E., Borque, L., and Escanero, J.F. (2013). Biomarkers of Hypochromia: The Contemporary Assessment of Iron Status and Erythropoiesis. *BioMed Res. Int.* 2013.

Vernon, G., Baranova, A., and Younossi, Z.M. (2011). Systematic Review: The Epidemiology and Natural History of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis in Adults. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 34, 274–285.

Waters, W.E., Withey, J.L., Kilpatrick, G.S., Wood, P.H.N., and Abernethy, M. (1969). Ten-Year Haematological Follow-Up: Mortality and Haematological Changes. *Br. Med. J.* 4, 761–764.

Weisdorf, D., Spellman, S., Haagenson, M., Horowitz, M., Lee, S., Anasetti, C., Setterholm, M., Drexler, R., Maiers, M., King, R., et al. (2008). Classification of HLA-

Matching for Retrospective Analysis of Unrelated Donor Transplantation: Revised Definitions to Predict Survival. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 14, 748–758.

Wentworth, P., Coenraad, A., and Plant, S. (1974). The Value of the Mean Corpuscular Volume (MCV) as a Screening Test. *Can. Med. Assoc. J.* 110, 494.

Whyte, M.B., and Kelly, P. (2018). The Normal Range: It is not Normal and It Is Not a Range. *Postgrad. Med. J.* 94, 613–616.

Williams, E. (1972). Hyperuricemia-Pathogenesis and Treatment. *Calif Med* 116, 38–44.

Williams, C.D., Stengel, J., Asike, M.I., Torres, D.M., Shaw, J., Contreras, M., Landt, C.L., and Harrison, S.A. (2011). Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among a Largely Middle-Aged Population Utilizing Ultrasound and Liver Biopsy: A Prospective Study. *Gastroenterology* 140, 124–131.

Wingard, J.R., Chen, D.Y., Burns, W.H., Fuller, D.J., Braine, H.G., Yeager, A.M., Kaiser, H., Burke, P.J., Graham, M.L., and Santos, G.W. (1988). Cytomegalovirus Infection After Autologous Bone Marrow Transplantation With Comparison to Infection After Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Blood* 71, 1432–1437.

Wish, J.B. (2006). Assessing Iron Status: Beyond Serum Ferritin and Transferrin Saturation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 1, S4–S8.

World Marrow Donor Association, official Website (2019). WMDA Global Trends Report 2019. URL: <https://wmda.info/wp-content/uploads/2020/07/20201307-GTR-2019-Summary-slides.pdf>, Stand: 29.11.2020.

World Marrow Donor Association, official Website (2020). Total Number of Donors and Cord Blood Units. URL: <https://statistics.wmda.info/>, Stand 29.11.2020.

Ye, J., Li, Z., Lv, Y., An, L., Yu, J., Guo, X., Yao, Y., Yu, Y., and Jin, L. (2017). Associations of Blood Pressure With the Factors Among Adults in Jilin Province: A Cross-Sectional Study Using Quantile Regression Analysis. *Sci. Rep.* 7, Article Number 13613.

Yusuf, S., Hawken, S., Ôunpuu, S., Bautista, L., Franzosi, M.G., Commerford, P., Lang, C.C., Rumboldt, Z., Onen, C.L., Lisheng, L., et al. (2005). Obesity and the Risk of Myocardial Infarction in 27 000 Participants from 52 Countries: A Case-Control Study. *The Lancet* 366, 1640–1649.

ZKRD (2012). Jahresbericht ZKRD 2011. URL: https://www.zkrd.de/_pdf/Jahresbericht_2011.pdf, Stand: 29.11.2020. ZKRD (2017).

ZKRD-Jahresbericht_2016_2017. URL: https://zkrd.de/wp-content/uploads/2020/10/ZKRD-Jahresbericht_2016_2017.pdf, Stand 29.11.2020

ZKRD, Offizielle Website (2020). Registrierung und Spende. URL: <https://www.zkrd.de/registrierung-spende/>, Stand 29.11.2020.

Zwan, L.P.V. der, Scheffer, P.G., Dekker, J.M., Stehouwer, C.D.A., Heine, R.J., and Teerlink, T. (2010). Hyperglycemia and Oxidative Stress Strengthen the Association Between Myeloperoxidase and Blood Pressure. *Hypertension* 55, 1366–1372.

6. Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Korrelation zwischen Hämatokrit und Hämoglobinanteil im Blut	20
Abb. 2: Korrelation zwischen MCV und MCH	21
Abb. 3: Vergleich der Ferritinwerte von Stammzellspendern in drei Gruppen mit verschiedenen Hb-Werten	22
Abb. 4: Vergleich der Ferritinwerte in zwei Gruppen mit unterschiedlich hohen MCV- Werten	23
Abb. 5: Prozentuale Verteilung des Cholesterinwertes innerhalb des Kollektivs	24
Abb. 6: Vergleich der Triglyzeridwerten in zwei verschiedenen Gruppen mit unterschiedlich hohen Cholesterinwerten	25
Abb. 7: Prozentuale Anteile normaler und erhöhter Triglyzerid unter den Spendern mit Cholesterinwerten ≤ 200 mg/dl	26
Abb. 8: Prozentuale Anteile normaler und erhöhter Triglyzeride unter den Spendern mit Cholesterinwerten > 200 mg/dl bis ≤ 250 mg/dl	27
Abb. 9: Prozentuale Anteile normaler und erhöhter Triglyzeride unter den Spendern mit Cholesterinwerten > 250 mg/dl	28
Abb. 10: Vergleich der Cholesterinwerte in drei unterschiedlichen Altersgruppen	29
Abb. 11: Vergleich der GPT-Werte in zwei Gruppen mit unterschiedlich hohen Cholesterinwerten	30
Abb. 12: Vergleich der GOT - Werte in zwei verschiedenen Gruppen mit unterschiedlich hohen Cholesterinwerten	31
Abb. 13: Vergleich der Cholesterin - Werte in zwei Gruppen mit unterschiedlich hohen GPT - Werten	32
Abb. 14: Vergleich der Cholesterin-Werte in zwei verschiedenen Gruppen mit unterschiedlich hohen GOT-Werten	33
Abb. 15: Vergleich der Harnsäurewerte der Männer in zwei verschiedenen Gruppen mit unterschiedlich hohen Cholesterinwerten	34
Abb. 16: Vergleich der Cholesterin-Werte der Männer in zwei Gruppen mit unterschiedlich hohen Harnsäurewerten	35
Abb. 17: Vergleich der Harnsäurewerte der Frauen in zwei Gruppen mit unterschiedlich hohen Cholesterinwerten	36

Abb. 18: Vergleich der Cholesterin - Werte der Frauen in zwei verschiedenen Gruppen mit unterschiedlich hohen Harnsäurewerten	37
Abb. 19: Prozentuale Anteile der Spender mit einer Steatosis hepatis in zwei Gruppen mit unterschiedlichem Cholesterinwert	38
Abb. 20: Prozentuale Anteile der Spender mit einer Pankreaslipomatose in zwei Gruppen mit unterschiedlichem Cholesterinwert	39
Abb. 21: Prozentuale Anteile der Spender mit kombinierter Steatosis hepatis und Pankreaslipomatose in zwei Gruppen mit unterschiedlichem Cholesterinwert.....	40
Abb. 22: Vergleich des Blutzuckerspiegels in drei Gruppen mit unterschiedlich hohem systolischen Blutdruck.....	41
Abb. 23: Vergleich des Blutzuckerspiegels in drei verschiedenen Gruppen mit unterschiedlich hohem diastolischen Blutdruck	42
Abb. 24: Vergleich des Blutzuckerspiegels in zwei Gruppen mit unterschiedlich hohem arteriellem Mitteldruck	43
Abb. 25: Vergleich der Triglyzeridwerte in drei verschiedenen Gruppen mit unterschiedlichem BMI	44
Abb. 26: Vergleich des arteriellen Mitteldrucks in drei Gruppen mit unterschiedlichem BMI	45
Abb. 27: Vergleich des BMI in zwei Gruppen mit unterschiedlich hohem arteriellem Mitteldruck	46
Abb. 28: Vergleich des Blutzuckerspiegels in drei verschiedenen Gruppen mit unterschiedlichem BMI	47
Abb. 29: Vergleich des BMI in zwei verschiedenen Gruppen mit unterschiedlich hohem Blutzuckerspiegel	48

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auflistung aller erhobenen allgemeinen Spenderinformationen im Rahmen der Voruntersuchung	11
Tabelle 2: Auflistung aller erfassten hämatologischen Parameter in der Voruntersuchung	12
Tabelle 3: Auflistung aller erfassten Parameter der Elektrophorese in der Voruntersuchung	12
Tabelle 4: Auflistung aller erfassten Parameter der klinischen Chemie in der Voruntersuchung	12
Tabelle 5: Auflistung aller erfassten Gerinnungsparameter bei der Voruntersuchung	13
Tabelle 6: Auflistung aller erhobenen Infektionskrankheiten in der Voruntersuchung	13
Tabelle 7: Anthropometrische Werte der Spender des Kollektivs mit Aufführung statistischer Größen	15
Tabelle 8: Ausgewählte hämatologische Parameter der Spender des Kollektivs mit Aufführung statistischer Größen	16
Tabelle 9: Ausgewählte Werte der klinischen Chemie der Spender des Kollektivs mit Aufführung statistischer Größen	17
Tabelle 10: Einzelne Parameter des metabolischen Syndroms mit absoluten und prozentualen Anteilen am Gesamtkollektiv	19
Tabelle 11: Spenderinnen aus dem Kollektiv mit Anämie laut WHO-Klassifikation ...	52
Tabelle 12: Gegenüberstellung der Transaminasen Abweichler aus dem Kollektiv über die obere Grenze Gauß.....	62

6.3 Informationen zu den zitierten Internetquellen

World Marrow Donor Association, official Website (2019). WMDA Global trends report 2019. URL: <https://wmda.info/wp-content/uploads/2020/07/20201307-GTR-2019-Summary-slides.pdf>, Stand: 29.11.2020

World Marrow Donor Association, official Website (2020). Total number of Donors and Cord blood units, URL: <https://statistics.wmda.info/>, Stand 29.11.2020

ZKRD (2012). Jahresbericht ZKRD 2011. URL: https://www.zkrd.de/_pdf/Jahresbericht_2011.pdf, Stand: 29.11.2020

ZKRD (2017). ZKRD-Jahresbericht_2016_2017. URL: https://zkrd.de/wp-content/uploads/2020/10/ZKRD-Jahresbericht_2016_2017.pdf, Stand 29.11.2020

ZKRD, Offizielle Website (2020). Registrierung und Spende. URL: <https://www.zkrd.de/registrierung-spende/>, Stand 29.11.2020

7. Danksagung

Mein Weg zur Promotion begann im Jahr 2011 als ich als Stammzellspenderin ausgewählt wurde. Damals bin ich zum ersten Mal mit dem Prozess der Spenderauswahl in Berührung gekommen, was eine sehr interessante und bereichernde Erfahrung gewesen ist. Im Rahmen meiner Voruntersuchung lernte ich Herrn Prof. Dr. Wenzel kennen, der mir im weiteren Verlauf anbot, in diesem Bereich zu promovieren. Als Mediziner ein gesundes Kollektiv zu untersuchen scheint zunächst ungewöhnlich, doch genau dies stellte für mich den besonderen Reiz des Themas dar.

Daher geht mein Dank an Herrn Prof. Dr. Wenzel für dieses inspirierende Promotionsthema und die beständige Betreuung während meines langjährigen Promotionsprozesses. Weiterhin möchte ich mich bei meinem Zweitgutachter Herrn Prof. Dr. Böge für die kritische und anregende Beurteilung bedanken. Mein Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. Giers, der mir in der Zeit in und um die Einreichung meiner Promotion mit seiner Erfahrung hilfsbereit zur Seite stand.

Ebenso möchte ich bei dieser Gelegenheit alle Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen des Instituts für Transplantationsmedizin und Zelltherapeutika erwähnen, die mich jederzeit freundlich aufgenommen und mir einen stillen Arbeitsplatz in Ihrem Arbeitsraum während meiner Datenerfassung zur Verfügung gestellt haben.

Auf meinem langen Weg bis zum Abschluss der Promotion habe ich mich immer auf die Unterstützung meiner Familie und Freunde verlassen können. Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle meinen Eltern Margot und Paul. Auf diesem langen Weg, haben sie immer Zuspruch und ermutigende Worte gefunden und mit ihrer finanziellen Unterstützung ermöglicht, dass ich mich uneingeschränkt auf mein Studium und meine Promotion konzentrieren konnte. Ein weiterer besonderer Dank geht an meine Schwester Pia, die mich immer motiviert und mich vor allem bei wissenschaftlichen Fragen mit ihrem fundierten Wissen unterstützt hat. Ein weiterer wichtiger Begleiter ist mein Partner Nikolas gewesen, der mir vor allem in der Schlussphase aufbauend und geduldig zur Seite stand. Vielen Dank, dass ihr immer an mich geglaubt habt.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Freundin und Kollegin Tina bedanken, die neben dem wertvollen fachlichen Austausch stets unterstützende Worte fand.

Weiterhin gilt mein Dank meiner Freundin und Kollegin Eva und meiner Freundin Magda, die neben meinem Vater die wichtige Rolle des Lektorats übernommen haben und mir konstruktives Feedback gegeben haben.

Am Ende möchte ich mich jedoch bei all den Personen bedanken, die Stammzellen gespendet haben. Ohne diese hilfsbereiten Menschen wäre meine Arbeit nicht möglich gewesen.