

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-------------|
| Abkürzungsverzeichnis | IV |
| Abbildungsverzeichnis | VII |
| Tabellenverzeichnis | VIII |
| 1 Zusammenfassung | 9 |
| 2 Einleitung | 11 |
| 2.1 Homocystein..... | 11 |
| 2.2 Homocystein und Intermediärstoffwechsel..... | 11 |
| 2.3 Modulatoren des Homocysteinspiegels..... | 15 |
| 2.3.1 Geschlecht..... | 15 |
| 2.3.2 Alter..... | 15 |
| 2.3.3 Genetisch determinierte Einflussfaktoren..... | 16 |
| 2.3.4 Vitamine..... | 17 |
| 2.3.4.1 Vitamin B ₆ | 17 |
| 2.3.4.2 Vitamin B ₁₂ | 18 |
| 2.3.4.3 Folsäure..... | 19 |
| 2.3.4.4 Einfluss einer Vitaminsubstitution auf die tHcy-Konzentration..... | 19 |
| 2.3.5 Medikamente..... | 22 |
| 2.3.6 Lebensgewohnheiten..... | 23 |
| 2.4 Pathophysiologische Aspekte des Homocysteins..... | 26 |
| 2.5 Beziehungen zwischen Hyperhomocysteinämie und Atherosklerose..... | 28 |
| 2.5.1 Allgemeinbevölkerung..... | 28 |
| 2.5.2 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz..... | 29 |
| 2.6 Homocystein und chronische Niereninsuffizienz..... | 30 |
| 2.7 Homocysteinbestimmung bei anderen Erkrankungen..... | 34 |
| 3 Zielstellung der Arbeit | 36 |
| 4 Material und Methoden | 37 |
| 4.1 Materialien..... | 37 |
| 4.1.1 Geräte..... | 37 |

| | |
|--|-----------|
| 4.1.2 Chemikalien und Lösungen..... | 37 |
| 4.2 Methoden..... | 38 |
| 4.2.1 Probengewinnung..... | 38 |
| 4.2.2 Probenvorbereitung..... | 38 |
| 4.2.2.1 Probenvorbereitung zur Messung von Homocystein und Cystathionin..... | 39 |
| 4.2.2.2 Probenvorbereitung zur Messung von 2-Methylzitonensäure und Methylmalonsäure..... | 39 |
| 4.2.3 Gaschromatographie-Massenspektrometrie-Kopplung..... | 40 |
| 4.2.4 Referenzbereiche..... | 43 |
| 4.2.5 Datenerfassung..... | 43 |
| 4.2.6 Bestimmung klinisch-chemischer Parameter..... | 44 |
| 4.2.7 Studienpopulation..... | 44 |
| 4.2.8 Renale Grunderkrankung..... | 44 |
| 4.2.9 Definitionen..... | 45 |
| 4.2.10 Nachbeobachtung..... | 46 |
| 4.2.11 Statistische Verfahren..... | 46 |
| 4.2.11.1 Test auf Normalverteilung..... | 46 |
| 4.2.11.2 Lagemaße und Streuungsmaße..... | 46 |
| 4.2.11.3 Korrelationen..... | 47 |
| 4.2.11.4 Gruppenvergleiche..... | 47 |
| 4.2.11.5 Cox-Regression..... | 47 |
| 4.2.11.6 Lineare Regression..... | 48 |
| 5 Ergebnisse..... | 49 |
| 5.1 Biochemische und klinische Charakteristika der chronisch Niereninsuffizienten..... | 49 |
| 5.1.1 Konzentrationen von Homocystein und seinen Metaboliten..... | 49 |
| 5.1.2 Korrelationen von tHcy und seinen Metaboliten untereinander..... | 50 |
| 5.1.3 Korrelationen von tHcy und seinen Metaboliten mit weiteren Parametern..... | 50 |
| 5.1.4 Konzentrationsvergleich mit Gesunden..... | 51 |
| 5.1.5 Geschlechtsunterschiede..... | 52 |
| 5.1.6 Patienten mit akutem Myokardinfarkt (AMI) in der Anamnese..... | 52 |
| 5.1.7 Patienten mit zerebrovaskulärer Insuffizienz (CVI) in der Anamnese..... | 53 |
| 5.1.8 Patienten mit Diabetes mellitus..... | 53 |
| 5.1.9 Kardiovaskuläre Ereignisse..... | 54 |

| | |
|--|-----------|
| 5.1.9.1 Retrospektive Ergebnisse | 54 |
| 5.1.9.2 Prospektive Ergebnisse..... | 54 |
| 5.1.9.2.1 Vergleich der Patienten mit vs. ohne kardiovaskuläres Ereignis (CVD)..... | 54 |
| 5.1.9.2.2 Univariate Cox-Regression | 55 |
| 5.1.9.2.3 Multivariate Cox-Regression | 56 |
| 5.1.10 Dialysebeginn..... | 56 |
| 5.1.10.1 Univariate Cox-Regression | 57 |
| 5.1.10.2 Multivariate Cox-Regression | 58 |
| 5.1.11 Konzentrationsvergleich mit Hämodialysepatienten (HD) | 60 |
| 5.1.12 Hämodialysepatienten aus dem CNI-Patientenkollektiv..... | 61 |
| 5.1.13 Determinanten des Homocysteinspiegels im Serum | 61 |
| 6 Diskussion..... | 63 |
| 6.1 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Gesunde | 63 |
| 6.2 Progress der Nierenfunktionseinschränkung und Dialysebeginn..... | 68 |
| 6.3 Hämodialysepatienten | 70 |
| 6.4 Determinanten des Homocysteins | 71 |
| 6.5 Schlussfolgerungen | 72 |
| 7 Literaturverzeichnis..... | 74 |
| 8 Dank..... | 92 |
| 9 Ehrenwörtliche Erklärung | 93 |
| 10 Lebenslauf..... | 94 |
| 11 Anhang | 95 |
| 11.1 Korrelationen von Homocystein und seinen Metaboliten untereinander | 95 |
| 11.2 Korrelationen von Homocystein mit Folsäure und Vitamin B ₁₂ | 95 |
| 11.3 Messergebnisse der CNI-Patienten | 96 |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|-----------------|---|----|
| Abb. 1: | Stoffwechsel von tHcy und seinen Metaboliten (nach Stein et al. 1997)..... | 14 |
| Abb. 2: | Chromatogramme Homocystein und Cystathionin | 41 |
| Abb. 3: | Chromatogramme Methylmalonsäure und 2-Methylzitronensäure..... | 42 |
| Abb. 4: | Altersverteilung der CNI-Patienten (Glockenkurve = Normalverteilung) | 45 |
| Abb. 5: | Konzentration von tHcy bei 52 Gesunden vs. 99 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz..... | 51 |
| Abb. 6: | Konzentration der Metaboliten CYSTA, MMA und 2-MCA _{total} bei 52 Gesunden vs. 99 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz..... | 51 |
| Abb. 7: | Vergleich der Konzentration von Methylmalonsäure der Patienten mit und ohne Myokardinfarkt in der Anamnese..... | 52 |
| Abb. 8: | Vergleich der Konzentrationen der Metaboliten MMA, 2-MCA _{total} und 2-MCA-II der Patienten mit und ohne zerebrovaskulärer Insuffizienz in der Anamnese..... | 53 |
| Abb. 9: | Vergleich der tHcy-Konzentration bei Patienten in der Prädialyse- Phase mit denen nach Beginn der Dialysetherapie..... | 56 |
| Abb. 10: | Vergleich der Konzentration der Metaboliten CYSTA, MMA und 2- MCA _{total} bei Patienten in der Prädialyse-Phase mit denen nach Beginn der Dialysetherapie..... | 57 |
| Abb. 11: | Prädiktoren für den Dialysebeginn nach multivariater Cox-Regression..... | 59 |
| Abb. 12: | Vergleich der tHcy-Konzentration der Dialysepatienten vs. CNI- Patienten | 60 |
| Abb. 13: | Vergleich der Konzentrationen der Metaboliten CYSTA, MMA und 2- MCA _{total} der Dialysepatienten vs. CNI-Patienten..... | 60 |
| Abb. 14: | Vergleich der Konzentrationen von tHcy, CYSTA, MMA und 2- MCA _{total} der CNI-Patienten vs. HD-Patienten (MW) | 61 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|----------------|--|----|
| Tab. 1: | Faktoren, die den Homocysteinspiegel beeinflussen..... | 25 |
| Tab. 2: | Ermittelte Referenzintervalle von Homocystein und Metaboliten (n = 52) [Busch 2000] | 43 |
| Tab. 3: | Klinische und biochemische Parameter der CNI-Patienten | 49 |
| Tab. 4: | Konzentration von Homocystein und Metaboliten bei 99 CNI- Patienten | 50 |
| Tab. 5: | Unterschiede der tHcy- und Metabolitenkonzentration bezüglich des Patientengeschlechts..... | 52 |
| Tab. 6: | Univariate Cox-Regression (Zielereignis CVD, n = 11)..... | 55 |
| Tab. 7: | Univariate Cox-Regression (Zielereignis Dialysebeginn, n = 41) | 58 |
| Tab. 8: | Multivariate Cox-Regression (Zielereignis Dialysebeginn, n = 41) | 59 |
| Tab. 9: | tHcy- Determinanten nach linearer Regression mit schrittweiser Variablenselektion..... | 62 |