

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin D
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Pavenstädt-

„Einfluß der Parathyreoidektomie auf die
Windkesselfunktion bei Patienten mit primärem
Hyperparathyreoidismus“

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Flassig, Steffen
aus Halle/Saale

2008

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin D
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Pavenstädt-

„Einfluß der Parathyreoidektomie auf die
Windkesselfunktion bei Patienten mit primärem
Hyperparathyreoidismus“

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Flassig, Steffen
aus Halle/Saale

2008

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Hausberg

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Barenbrock

Tag der mündlichen Prüfung: 26.05.2008

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin D
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Pavenstädt-
Referent: Prof. Dr. med. M. Hausberg
Koreferent: Prof. Dr. med. M. Barenbrock

Zusammenfassung

**„Einfluß der Parathyreoidektomie auf die Windkesselfunktion bei
Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus“**

Steffen Flassig

Einleitung: Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß das Parathormon die Gefäßwandfunktion und -struktur beeinflussen kann. In der vorliegenden Arbeit sollte deshalb die Frage geklärt werden, ob die Windkesselfunktion des arteriellen Systems, die Endothelfunktion und die Intima-Media-Dicke großer Arterien bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus verändert sind.

Patienten und Methoden: Mittels sonographischer und tonometrischer Untersuchungen wurden der Distensibilitätskoeffizient und Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis und der Arteria brachialis bestimmt, zusätzlich die radiale und aortale Pulswellengeschwindigkeit. Die Untersuchungen erfolgten an 20 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus (Durchschnittswerte \pm Standardabweichung, Alter 45 ± 5 Jahre, Parathormonspiegel 240 ± 61 ng/l) vor und 6 Monate nach der Parathyreoidektomie sowie im Vergleich dazu an 20 gesunden Kontrollpersonen.

Ergebnisse: 6 Monate postoperativ normalisierten sich der Parathormon- und Kalziumspiegel, der Blutdruck sowie die untersuchten Gefäßwandeigenschaften blieben unverändert. Schon präoperativ bestanden keine signifikanten Unterschiede der Intima-Media-Dicke der Arteria brachialis ($0,48 \pm 0,04$ mm vs. $0,47 \pm 0,06$ mm, n.s.) und der Arteria carotis communis ($0,62 \pm 0,04$ mm vs. $0,61 \pm 0,06$ mm, n.s.), der radialen ($9,1 \pm 0,4$ m/s vs. $9,2 \pm 0,5$ m/s, n.s.) und aortalen Pulswellengeschwindigkeit ($9,9 \pm 0,7$ m/s vs. $10,0 \pm 0,6$ m/s, n.s.), der Distensibilitätskoeffizienten der Arteria brachialis ($10,1 \pm 1,4 \cdot 10^{-3}$ /kPa vs. $9,2 \pm 1,0 \cdot 10^{-3}$ /kPa, n.s.) und der Arteria carotis communis ($19,5 \pm 3,4 \cdot 10^{-3}$ /kPa vs. $22,2 \pm 3,0 \cdot 10^{-3}$ /kPa, n.s.) sowie zwischen den arteriellen Gefäßdurchmessern im Vergleich zwischen den untersuchten Patienten und der gesunden Kontrollgruppe.

Schlußfolgerung: Die gewonnenen Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, daß eine isolierte Erhöhung des Parathormonspiegels im Serum oder eine parathormoninduzierte Serumkalziuserhöhung keinen Einfluß auf die Gefäßwandeigenschaften großer Arterien hat. Weitere permissive Faktoren wie arterielle Hypertonie oder Niereninsuffizienz erscheinen nötig, um arterielle Gefäßwandveränderungen bei Hyperparathyreoidismus auszulösen.

Tag der mündlichen Prüfung: 26.05.2008

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
2. Grundlagen	8
2.1. Parathormon und Hyperparathyreoidismus	8
2.2. Pulskontur und Pulswellenreflexion	13
2.3. Bedeutung der Windkesselfunktion des arteriellen Gefäßsystems für die Herz-Kreislauf-Funktion und Folgen einer gestörten Windkesselfunktion	24
2.4. Die endotheliale Dysfunktion und ihre Bedeutung für atherosklerotische Gefäßprozesse	35
2.5. Gefäßwandeigenschaften bei Patienten mit Niereninsuffizienz	41
2.6. Bedeutung des Hyperparathyreoidismus für die Gefäßwandeigenschaften	47
3. Methoden zur Charakterisierung der Gefäßwandeigenschaften	52
4. Fragestellung	67

5.	Patienten und Methoden	69
6.	Ergebnisse	80
7.	Diskussion	98
8.	Zitatnachweise	106
9.	Danksagung	125
10.	Lebenslauf	

1. Einleitung

Das arterielle Gefäßsystem des Menschen spielt eine wesentliche Rolle für die Sicherstellung der Vitalität der Gewebestrukturen und damit des gesamten Organismus. Es hat unter anderem die Aufgabe, den durch die rhythmische Herzaktivität diskontinuierlichen systolischen Blutstrom in der Aorta descendens in eine kontinuierliche Strömung in den kleineren Arterien umzuwandeln. Voraussetzung dafür ist die Windkesselfunktion der Aorta. Durch sie wird die Versorgung der Gewebe auch in der Diastole gewährleistet. Die Wirkung der Windkesselfunktion ist in entscheidendem Maß von der Beschaffenheit und Elastizität der Gefäßwand abhängig.

Das arterielle Gefäßsystem unterliegt mit zunehmendem Lebensalter und bedingt durch äußere Einflüsse und Noxen strukturellen Veränderungen. Dabei ist die Unterscheidung in die als Arteriosklerose bezeichneten Prozesse der Gefäßwandalterung und die lokal entstehende Atherosklerose von Bedeutung.

Bei der Arteriosklerose handelt es sich um diffuse, von der Gefäßmedia ausgehende Wandveränderungen im Rahmen der Gefäßwandalterung, die ebenfalls bei Patienten mit chronischer Blutdruckerhöhung nachweisbar sind. Der mit der chronischen Blutdruckerhöhung assoziierte strukturelle Gefäßwandumbau kann mit dem Prozeß der Gefäßwandalterung verglichen werden [**Safar M.E. et al. 1990 / Avolio A.P. et al. 1985 / Wolinsky H. et al. 1972**]. Hierbei kommt es zu einer Verdickung des Intima-Media-Komplexes sowie zu qualitativen und quantitativen Veränderungen des interstitiellen

Bindegewebes der Media. Neben einer Zunahme des kollagenen Bindegewebes, einer Degeneration der elastischen Fasern und Abnahme des Elastin-Kollagen-Quotienten wird eine Hypertrophie der Gefäßmuskulatur beobachtet [**Krafka J. et al. 1940 / Karrer H.E. et al. 1961**].

Im Gegensatz zur Arteriosklerose handelt es sich bei der Atherosklerose um eine fokale Gefäßwandläsion, die, von der Intima ausgehend, mit zunehmender Progression zu einer Gefäßokklusion führen kann. [**London G.M. et al. 1997**]. Während die Atherosklerose vorwiegend eine Störung der Leitungsfunktion des arteriellen Gefäßsystems darstellt, geht die Arteriosklerose vor allem mit einer Störung der mechanischen Gefäßwandeigenschaften bzw. der Windkesselfunktion einher.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind als Ursache hoher Morbidität und Mortalität in den letzten Jahren immer mehr in das zentrale Interesse der Forschung gerückt. Funktionelle Veränderungen der Gefäßwand des arteriellen Systems sind bedeutend für die Verminderung der Windkesselfunktion und das daraus resultierende erhöhte kardiovaskuläre Risiko. Untersuchungen zur Windkesselfunktion der Aorta haben gezeigt, daß Störungen derselben unter anderem bei arterieller Hypertonie und bei Niereninsuffizienz auftreten [**Barenbrock M. et al. 2000 / Kasiske B.L. et al. 1996**].

Suwelack et al. und London et al. konnten zeigen, daß die Arteriosklerose bzw. Intima-Media-Verdickung bei Hämodialysepatienten und nierentransplantierten Patienten mit der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertonie einhergeht [**Suwelack B. et al. 1999 / London G.M. et al. 1993**]. Auch bei essentiellen Hypertonikern konnte eine positive

Beziehung zwischen der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis und der linksventrikulären Masse gezeigt werden **[Roman M.J. et al. 1992]**, die als Ausdruck einer parallelen Adaptation der Gefäßwand und der Herzwand auf eine erhöhte chronische Druckbelastung zu werten ist.

Die parallele Adaptation von Herz- und Gefäßwand könnte auch durch eine Störung der arteriellen Compliance erklärt werden. London et al. konnten nachweisen, daß zwischen der Distensibilität und der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis eine signifikante, inverse Beziehung besteht **[London G.M. et al. 1993]**.

Mit Hilfe moderner Ultraschalltechniken lassen sich Veränderungen an der arteriellen Gefäßwand nichtinvasiv messen. Bereits in frühen Krankheitsstadien können strukturelle Gefäßwandveränderungen, etwa eine Zunahme der Intima-Media-Dicke, dargestellt werden **[Bond M.G. et al. 1990 / Bond M.G. et al. 1989 / Salonen J.T. et al. 1993]**. Eine weitere Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten entstand durch die Entwicklung mehrkanalig gepulster Dopplersysteme (=Multi-gate-Doppler-Systeme), dem sogenannten „Echotracking“. Damit können systolisch-diastolische Gefäßwandbewegungen großer Arterien erfaßt und so die lokale Gefäßwandelastizität oder Distensibilität als Parameter der Windkesselfunktion bestimmt werden **[Bond M.G. et al. 1986 / Hoeks A.P.G. et al. 1990 / Reneman R.S. et al. 1986 / Salonen J.T. et al. 1993]**. Auch eine Dysfunktion des Endothels arterieller Gefäße als sehr früher Parameter einer Gefäßschädigung läßt sich nichtinvasiv durch Messung der endothelabhängigen, flußvermittelten

Vasodilatation, z. B. der Arteria brachialis, erkennen [**Celermajer D.S. et al. 1992**].

Das Interesse an den Effekten des Parathormons auf die arterielle Gefäßwand beruht nicht zuletzt auf klinischen Beobachtungen, nach denen ein Hyperparathyreoidismus zur Progression kardiovaskulärer Erkrankungen beiträgt. In einer Reihe klinischer Untersuchungen wurden erhöhte Parathormonspiegel bei Patienten mit essentieller Hypertonie beobachtet [**Nakamura T. et al. 1991 / Papagalanis N.D. et al. 1991 / Schleiffer R. et al. 1992 / Young E.W. et al. 1990**]. Zudem mehren sich die Hinweise, daß der Hyperparathyreoidismus bei niereninsuffizienten Patienten zu strukturellen und funktionellen Veränderungen der arteriellen Gefäßwand und zu der extrem hohen kardiovaskulären Morbidität beiträgt [**Rostand S.G. et al. 1999**].

Neuere Studien belegen eine nicht unwesentliche Wirkung des Parathormons auf das kardiovaskuläre System und insbesondere auf den Tonus sowie die Dehnbarkeit großer Arterien [**Barenbrock M. et al. 1998**]. Bereits 1925 konnten Collip et al. im Tierversuch eine Vasodilatation nach Parathormoninjektion nachweisen [**Collip J. et al. 1925**]. Auch Untersuchungen an kultivierten glatten Muskelzellen und an isolierten Gefäßpräparationen weisen eher auf einen vasorelaxierenden Effekt des Parathormons hin [**Hanson A.S. et al. 1994 / Massfelder T. et al. 1996 / Nickols G.A. et al. 1986 / Nickols G.A. et al. 1987**].

Diese Effekte zeigen sich aber nur kurzzeitig. Eine chronische Erhöhung der Parathormonkonzentration kann mit gegensätzlichen Effekten auf den Gefäßtonus einhergehen [**Hanson A.S. et al. 1994**]. Dieser spätere vasokonstriktorische Effekt wird als Ursache der

blutdrucksteigernden Wirkung des Parathormons diskutiert [**Hulter H.N. et al. 1986**].

Der primäre Hyperparathyreoidismus geht als Erkrankung der Nebenschilddrüse mit einer autonomen Mehrsekretion von Parathormon einher. Wie auch beim sekundären Hyperparathyroidismus, z.B. infolge einer Niereninsuffizienz, lassen sich erhöhte Parathormonspiegel nachweisen, die mit einer Verminderung der arteriellen Distensibilität und einer Zunahme der Intima-Media-Dicke einhergehen [**Barenbrock M. et al. 1998**].

Generell wird die Wirkung des Parathormons in der heutigen Zeit kontrovers diskutiert. Es ist unumstritten, daß das Parathormon einen Einfluß auf die funktionalen und strukturellen Gefäßeigenschaften der großen Arterien hat. So stehen hohe Parathormonspiegel bei dialysepflichtigen und nierentransplantierten Patienten in engem Zusammenhang mit strukturellen Gefäßwandveränderungen und der Entwicklung von arteriellen Erkrankungen [**Barenbrock M. et al. 1998 / Bro S. et al. 1997 / Kawagishi T. et al. 1995 / Schlüter K.D. et al. 1998**]. Dabei ist bisher aber nicht eindeutig belegt, ob das Parathormon selbst einen direkten Einfluß auf die Gefäßwand hat oder die Veränderungen über permissive Faktoren als Folge der Niereninsuffizienz oder der arteriellen Hypertonie vermittelt werden. Von 1990 bis 1992 untersuchten Barenbrock et al. die Dehnbarkeit des arteriellen Gefäßsystems und analysierten prospektiv die Beziehung zwischen der Entwicklung von kardiovaskulären pathologischen Ereignissen und der Gefäßwanddehnbarkeit großer Arterien bei nierentransplantierten Patienten. Im Ergebnis dieser Untersuchungen geht eine verminderte arterielle Distensibilität als ein Parameter der

gestörten Windkesselfunktion mit einem erhöhten kardiovaskulärem Risiko einher und stellt somit einen prädikativen Wert für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Komplikationen dar **[Barenbrock M. et al. 2000]**.

Bei der Untersuchung der niereninsuffizienten Patienten war aufgefallen, daß Patienten mit erhöhten Parathormonspiegeln eine geringere Distensibilität sowie eine Zunahme der Intima-Media-Dicke der großen arteriellen Gefäße aufwiesen als Patienten ohne Hyperparathyreoidismus **[Kosch M. et al. 2000 (b)]**.

Aufgrund der verschiedenen Untersuchungen und Studien liegt die Vermutung nah, daß das Parathormon einen isolierten direkten Einfluß auf die arterielle Gefäßwand haben könnte.

Da auch Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus in neueren Untersuchungen Veränderungen des Gefäßsystems zeigen, stellt sich die Frage nach dem Nachweis einer isolierten Wirkung des Parathormons auf die Gefäßwand.

Weiterblickend ist es von Interesse, ob es über die Beeinflussung der Endothelfunktion einen Einfluß auf die Windkesselfunktion der großen arteriellen Gefäße hat.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß des Parathormons auf die mechanischen Gefäßwandeigenschaften großer Arterien untersucht. Dabei erscheint der primäre Hyperparathyreoidismus als ein Modell zur Untersuchung des isolierten Einflusses des Parathormons auf die Gefäßwandeigenschaften der großen Arterien ohne den Einfluß von anderen gefäßwandbeeinflussenden Faktoren oder Begleiterkrankungen und Risiken wie die essentielle Hypertonie oder die terminale Niereninsuffizienz. Weiterhin können Meßergebnisse

vor und nach einer Parathyreoidektomie gewonnen und so direkte Wirkungen des Parathormons auf die Distensibilität der großen Arterien untersucht werden. Außerdem kann bei möglichen, durch das Parathormon beeinflussten Gefäßwandveränderungen gezeigt werden, ob diese reversibel sind.

In die Untersuchung wurden deshalb nur Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus eingeschlossen, die ansonsten gesund waren und keine der bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren aufwiesen.

Der erste Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Windkesselfunktion der Aorta, den Gefäßwandeigenschaften großer Arterien, der Bedeutung des Parathormons und des Hyperparathyreoidismus für die Gefäßwandeigenschaften und der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität in Bezug auf die Windkesselfunktion. Im zweiten Teil werden die Methodik und die Fragestellung der Untersuchungen vorgestellt, die Ergebnisse erläutert und diskutiert.

2. Grundlagen

2.1. Parathormon und Hyperparathyreoidismus

Das Parathormon ist ein Polypeptid mit 84 Aminosäuren. Es wird aus einer größeren Vorstufe des Präparathormons durch Abspaltung eines N-terminalen Hexapeptids in den Nebenschilddrüsen gebildet und kann mittels eines Radio-/Enzymimmunoassays nachgewiesen und quantitativ gemessen werden. Es wird in Abhängigkeit von der Höhe des ionisierten Serumkalziumspiegels ausgeschüttet **[Brown E.M. et al. 1982]**; erniedrigte Kalziumspiegel steigern, erhöhte senken die Produktion und Freisetzung des Parathormons.

Die Plasma-Kalzium-Konzentration wird durch spezifische Kalzium-sensing-Rezeptoren an der Oberfläche der Zellen der Nebenschilddrüsen erkannt **[Brown E.M. et al. 1996 / Brown E.M. et al. 1997]**. Die Existenz dieser Kalzium-sensing-Rezeptoren ist erst seit einigen Jahren bekannt. Seitdem wurden sie in etlichen Geweben und Organen des menschlichen Organismus nachgewiesen, so neben hohen Konzentrationen auf der Oberfläche der Zellen der Nebenschilddrüsen auch in den Nieren, Brust und Knochenmark, auf den C-Zellen der Schilddrüse, in den Gastrin-produzierenden Zellen des Magens und in unterschiedlichen Regionen des Gehirns **[Brown E.M. et al. 1996 / Brown E.M. et al. 1997 / Cheng I. Et al. 1998 / Ray J.M. 1997 / Kameda T. et al. 1998]**. Es wird heute davon ausgegangen, daß die unterschiedlich hohen Serum-Kalzium-Konzentrationen der Normalbevölkerung durch Polymorphismen im Kalzium-

sensing-Rezeptor bedingt sind [Cole D.E. et al. 1999]. Signifikante Störungen dieses Rezeptors wurden bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus bei Nebenschilddrüsenadenomen und bei Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus infolge chronischer Niereninsuffizienz beobachtet. Bei diesen Erkrankungen war die Expression von Kalzium-sensing-Rezeptoren vermindert [Kifor O. et al. 1996 / Gogusev J. et al. 1997]. Dadurch kommt es möglicherweise zu einer geringeren Suppression des PTH durch Kalzium.

In seinen Endorganen bindet das Parathormon an den Parathormon-Rezeptor, der eine Signalkette über das zyklische Adenosinmonophosphat in Gang setzt. Auch frühe Genreduplikationen des Parathormons wie das parathormonähnliche Peptid sind bekannt, welches vermutlich in regulierenden Prozessen bei der Knorpelbildung, beim plazentaren Kalziumtransport und bei der Laktation bedeutsam ist.

Angriffspunkte des Parathormons sind das Skelettsystem, die Nieren und der Darm. Am Skelett erfolgt dessen Abbau durch Osteoklastenstimulation und die dadurch bedingte Kalziumfreisetzung zur Erhöhung des Serumkalziumspiegels; in den Nieren wird an der luminalen Membran der Tubuluszellen die Phosphatreabsorption durch Verminderung der Aktivität des Na^+ -Phosphat-Cotransporters gehemmt [Murer H. et al. 1997], die Resorption von Kalzium jedoch erhöht. Am Darm verbessert das Parathormon bei gleichzeitiger Anwesenheit von Vitamin D die Kalziumresorption. Die aktivste Form des Vitamin D ist das 1,25 Dihydroxyvitamin D (Calcitriol). Es wird durch die 1-alpha-Hydroxylase gebildet, die sich in der menschlichen Niere vor allem im distalen Tubulus befindet [Zehnder D. et al. 1999].

Die Folgen der Mechanismen sind ein Anstieg des Kalzium- und Absinken des Phosphatspiegels im Blut und eine Aktivitätszunahme der alkalischen Serumphosphatase. Kalzitinin aus den C-Zellen der Schilddrüse wirkt bei der Regulation des Kalziumhaushaltes antagonistisch.

Der Hyperparathyreoidismus ist durch eine Erhöhung des Parathormonspiegels im Serum gekennzeichnet. Es werden prinzipiell drei Formen unterschieden.

Beim primären Hyperparathyreoidismus liegt eine autonome Mehrsekretion an Parathormon vor, die nicht der negativen Rückkopplung durch den Kalziumspiegel unterliegt. Das wichtigste diagnostische Zeichen ist die Hyperkalzämie, da ca. 40 bis 50 % der betroffenen Patienten keine Beschwerden angeben. Der Befund wird meist zufällig erhoben. Weitere Symptome sind eine Osteopenie durch den gesteigerten Knochenstoffwechsel mit negativer Bilanz, eine renale Manifestation mit Nephrolithiasis durch Kalziumphosphat oder -oxalatsteine und Polyurie, eine gastrointestinale Manifestation mit Appetitlosigkeit, Übelkeit, Obstipation und Meteorismus und eine neurologische Manifestation mit Muskelschwäche, -atrophie, Verwirrtheit und Psychosen. QT-Verkürzungen im EKG sind möglich.

Es treten etwa 25 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr im Verhältnis Männer : Frauen = 1:2 auf. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, jedoch sind alle Altersstufen betroffen. Als Ursache werden in 85% der Fälle solitäre oder multiple Adenome und in 15% Hyperplasien der Epithelkörperchen genannt. Karzinome als Ursache sind mit einem Anteil von unter einem Prozent eher seltener.

Im Gegensatz zum primären Hyperparathyreoidismus bedingt beim sekundären eine chronische Hypokalzämie mit Dauerstimulation der Nebenschilddrüsen die Erhöhung des Parathormons [**Hebert L.A. et al. 1966**]. Mehrere Hypothesen versuchen, den Einfluß erhöhter Phosphatspiegel auf die Entwicklung eines Hyperparathyreoidismus zu erklären [**Slatopolsky E. et al. 1999**]. Möglicherweise tragen die verschiedenen Mechanismen in ihrer Gesamtheit zur Entwicklung eines Hyperparathyreoidismus bei.

Zum einen kann eine Niereninsuffizienz mit der Folge eines hohen Phosphatspiegels über die Hemmung der renalen Kalzitriolproduktion zur Hypokalzämie und damit zur Stimulation der Parathormonproduktion führen [**Hruska K.A. et al. 1995**], andererseits gibt es auch Hinweise auf einen direkten Effekt hoher Phosphat-Spiegel auf die Parathormonsekretion [**Slatopolsky E. et al. 1996**].

Ziel dieser vermehrten Produktion des Parathormons im Rahmen einer Hyperphosphatämie durch Abnahme der glomerulären Filtrationsrate ist es, die Phosphat- und Kalziumspiegel zu normalisieren. Die erhöhten Parathormonspiegel sind tatsächlich lange imstande, die Phosphatspiegel im Normbereich zu halten. Erst bei einem Absinken der glomerulären Filtrationsrate unter 30 ml/min ist dieser Kompensationsmechanismus nicht mehr ausreichend.

Auch eine nicht renal bedingte Parathormonerhöhung aufgrund eines Mangels an Kalzium und / oder Kalzitriol bei Malabsorption, Maldigestion, Leberzirrhose, Cholestase oder mangelhafter Vitamin-D-Zufuhr kann Auslöser eines sekundären Hyperparathyreoidismus sein.

Die Grunderkrankung ist beim sekundären Hyperparathyreoidismus meist dominierend.

Knochenschmerzen, Frakturen, Muskelschwäche und extraossäre Verkalkungen können resultieren.

Eine mögliche Folge der auf die chronische Stimulation hin hyperplastisch werdenden Nebenschilddrüsen ist die Autonomie, d.h., die von dem Serum-Kalzium-Spiegel unabhängige Parathormonsekretion, die durch einen Kalziumanstieg nicht mehr steuerbar ist. Die Bezeichnung tertiärer Hyperparathyreoidismus ist dann üblich. Er kommt vor allem bei renalen sekundären Hyperparathyreoidismus vor, kaum jedoch beim intestinalen sekundären Typ.

2.2. Pulskontur und Pulswellenreflexion

Die ersten Schriften über den Puls führen bis zurück in das Altertum in den Zeitraum 200 vor Christus. Aber erst zu Beginn des 19. Jahrhunderts formulierte Thomas Young das Konzept eines von einer Pumpe angetriebenen Kreislaufes **[Young T. et al. 1809]**. Ein halbes Jahrhundert später entwickelten Mahomed und Marey die tonometrische Aufzeichnung der Pulswelle **[Mahomed F.A. et al. 1872 / Marey E.J. et al. 1860]**. 1881 quantifizierte Charles Roy erstmals in vitro die Gefäßelastizität an präparierten Arterien und beschrieb die zunehmende Gefäßsteifheit mit zunehmendem Alter **[Roy C.S. et al. 1881]**.

1896 wurde von Riva-Rocci und Korotkov ein Verfahren zur Blutdruckmessung vorgestellt, welches sich schnell als einfache und sichere Methode zur Beurteilung der Herzkreislauffunktion herausstellte und die Sphygmographie verdrängte **[Korotkov N.S. et al. 1905 / Riva-Rocci S. et al. 1896]**.

Später gelang es Bramwell und Hill mit der Messung der Pulswellengeschwindigkeit, eine in vivo-Methode zur Untersuchung der arteriellen Gefäßwandelastizität zu entwickeln **[Bramwell J.C. et al. 1922 (a)]**. Sie beschrieben den Zusammenhang zwischen Gefäßwandelastizität und Pulswellengeschwindigkeit **[Bramwell J.C. et al. 1922 (b)]** und zeigten den arteriellen Blutdruck als wichtige hämodynamische Einflußgröße auf die Elastizität arterieller Gefäße auf **[Bramwell J.C. et al. 1922 (c)]**.

McDonald et al. beschrieben 1960 die periphere Reflexion der Pulswelle als Ursache der Unterschiede

zwischen der aortalen und peripheren Pulskontur **[McDonald D.A. et al. 1960]**.

Bei jeder Kontraktur des Herzens wird nicht nur Blut ausgeworfen. Es entsteht auch eine Druckwelle, die sich mit einer bestimmten Geschwindigkeit - der Pulswellengeschwindigkeit - entlang der Arterien in die Peripherie ausbreitet. An Stellen mit Widerstandsänderungen - das sind die Abgänge im Verlauf des arteriellen Gefäßbaumes - wird die Druckwelle reflektiert. Dieses Phänomen ist prinzipiell an allen Gefäßverzweigungen zu beobachten, am stärksten jedoch am Übergang der kleinen Arterien in die Arteriolen. Unter normalen Bedingungen wird ca. 80 % der initialen Welle im Bereich der präkapillaren Widerstandsgefäße reflektiert **[Vlachopoulos C. et al. 2000]**. Die Pulswellenkontur wird daher sowohl durch die sich nach peripher ausbreitende als auch durch die reflektierte Pulswelle bestimmt. Die Überlagerungen der peripherwärts laufenden und der in der Peripherie reflektierten Pulswelle des arteriellen Systems führen zu einer Zunahme der Druckpulsamplitude. Klassischerweise zeigt die aortale Pulskurve zwei Gipfel, wobei der erste in der Systole und der zweite in der frühen Diastole liegt. Der zweite Gipfel entsteht als Folge der diastolischen Augmentation (Abbildung 2.1. auf der folgenden Seite).

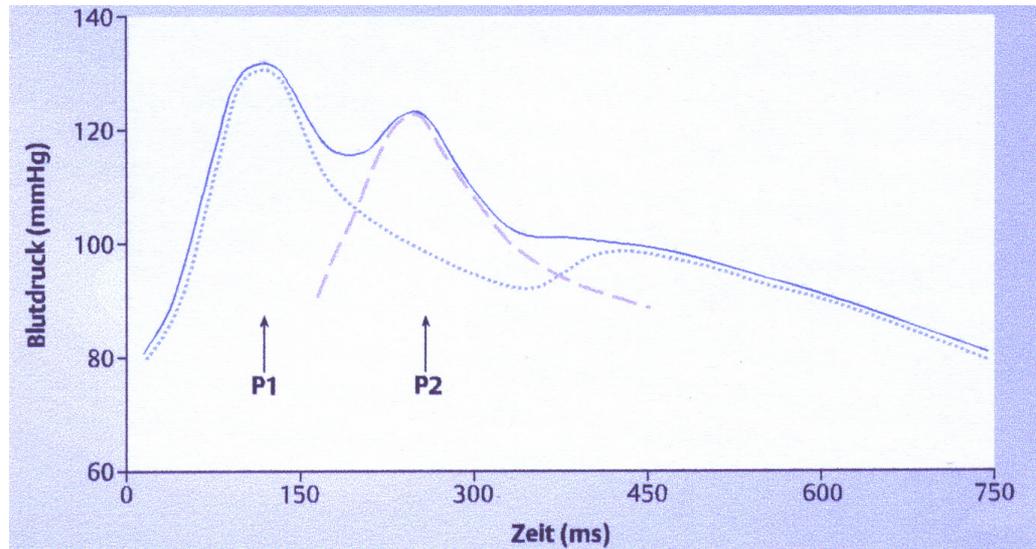


Abbildung 2.1.:

Schematische Darstellung der arteriellen Pulswellenkontur in der Aorta. Die durch den Auswurf des Schlagvolumens resultierende Druckkurve (gepunktete Linie) zeigt ein Maximum (P1) während der frühen Systole. P2 repräsentiert das Maximum der reflektierten Pulswelle (gestrichelte Linie). Der arterielle Druckverlauf (durchgehende Linie) ergibt sich aus der Überlagerung der primären (gepunkteten) sowie der reflektierten (gestrichelten) Linie.

Der Auswurf des Herzschlagvolumens führt zum ersten Gipfel der Pulscurve (P1); der zweite Gipfel (P2) entsteht durch die Überlagerung der primären durch die reflektierte Pulswelle. Die Druckdifferenz zwischen den beiden Gipfeln ($P2 - P1$) wird als

Augmentation (lat. Augmentare - erhöhen) bezeichnet und beschreibt den Einfluß der reflektierten Druckwelle auf den arteriellen Blutdruck. Die Pulswellengeschwindigkeit ist von der Steifheit der arteriellen Gefäßwand abhängig. Da sie etwa zehnmal so hoch ist wie die Geschwindigkeit der Blutsäule, erreicht die reflektierte Welle die Aorta ascendens noch im selben Herzzyklus, in dem sie entstanden ist. Die Augmentation als Funktion der Pulswellenreflexion ist wesentlich von der Pulswellengeschwindigkeit abhängig, die ihrerseits wiederum durch die Gefäßelastizität bedingt ist. Das begründet die enge Beziehung zwischen Augmentation und arterieller Gefäßwandelastizität **[O'Rourke M.F. et al. 2001]**.

Das Ausmaß der Druckerhöhung durch die reflektierte Pulswelle hängt in kritischem Maße davon ab, zu welchem Zeitpunkt die in der Peripherie reflektierte Pulswelle zum Herz zurückkommt.

Ein optimales Zusammenspiel zwischen Ventrikel und Gefäßsystem liegt vor, wenn die reflektierte Pulswelle die Aorta ascendens zu Beginn der Diastole erreicht, da die Druckaugmentation durch Summation der diastolischen und der reflektierten Pulswelle zu einem höheren diastolischen Blutdruck führt und einen zu starken Abfall des Blutdruckes in der Diastole verhindert. Das ist bei jungen Menschen mit elastischem Gefäßsystem der Fall **[O'Rourke M.F. et al. 1982 / O'Rourke M.F. et al. 1990]**.

Die Superposition der einfallenden und reflektierten Druckwelle fällt dabei mit der durch den Aortenklappenschluß bedingten Inzisur zusammen.

Aus physiologischer und energetischer Sicht ist es am günstigsten, wenn die reflektierte Pulswelle in der frühen Diastole eintrifft, da dieser Effekt zu einer kontinuierlichen Blutströmung in der Peripherie

führt. Mehrere Studien belegen bei einer Verminderung der arteriellen Compliance den pulsatischen Energieverlust und die Afterloaderhöhung am linken Ventrikel [**O'Rourke M.F. et al. 1982 / O'Rourke M.F. et al. 1990 / Avolio A.P. et al. 1985**].

Der so genannte Augmentationsindex ist eine komplexe Größe zur Abschätzung der arteriellen Gefäßelastizität und ein standardisierter Parameter zur Beurteilung der Pulswellenreflexion auf die aortale Blutdruckkurve. Er wird entweder als Quotient aus P1 und P2 oder als Quotient aus Augmentation und Pulsdruck berechnet.

Verschiedene anthropometrische und hämodynamische Parameter nehmen Einfluß auf den Augmentationsindex. Die wichtigste Determinante ist das Alter. Ähnlich wie die Pulswellengeschwindigkeit steigt auch der Augmentationsindex mit dem Alter als Ausdruck einer zunehmenden arteriellen Gefäßsteifheit [**Hayward C.S. et al. 1997 / Kelly R.P. et al. 1989 / Nurnberger J. et al. 2002**]. Nurnberger et al. konnten diese Beziehung bereits in Kollektiven mit nur geringer Altersspanne nachweisen [**Nurnberger J. et al. 2003**].

Ein weiterer wichtiger Faktor des Augmentationsindex ist die Körpergröße. Da die reflektierte Pulswelle bei größeren Menschen eine längere Zeitspanne bis zum Wiedereintreffen in der ascendierenden Aorta benötigt, zeigen diese Personen eine durchschnittlich geringere Augmentation des systolischen Blutdruckes [**McGrath B. et al. 2001**]. Nicht zuletzt aus diesem Grund haben Frauen aufgrund ihrer geringeren Körpergröße im Vergleich zu Männern einen höheren Augmentationsindex [**Hayward C.S. et al. 1997**]. Es liegt die Vermutung nah, daß kleine Menschen aufgrund dieses hämodynamischen Charakteristikums zu einer

höheren kardiovaskulären Mortalität neigen **[O'Rourke M.F. et al. 2001]**.

Eine weitere wichtige Einflußgröße ist die Herzfrequenz. McGrath et al. konnten einen abnehmenden Augmentationsindex bei steigender Herzfrequenz nachweisen **[McGrath B. et al. 2001]**. Ursächlich dafür ist die mit steigender Herzfrequenz erfolgte Verlagerung der reflektierten Welle in die Diastole, die zu einer Abnahme von P2 und damit des Augmentationsindex führt **[Wilkinson I.B. et al. 2000]**.

Diese Phänomene finden sich auch in der Tierwelt wieder. Organismen mit einem Blutgefäßsystem haben entsprechend ihrer Größe unterschiedliche Herzfrequenzen. Je größer die Lebewesen sind, desto geringer ist ihre Herzfrequenz. Giraffen als große Tiere haben eine Ruheherzfrequenz von 25/min, Mäuse dagegen von ca. 120/min. Selbst innerhalb einer Spezies zeigen sich Unterschiede. So hat beispielsweise ein neugeborener Mensch eine Herzfrequenz von 140/min, ein Kind etwa 100/min und ein Erwachsener 60 - 80/min. Diese schrittweise Senkung der Frequenz mit zunehmender Größe hat eine fundamentale physiologische Bedeutung. Diese liegt in der Geschwindigkeit der Pulswelle und deren Reflexion in der Peripherie begründet. Bei größeren Organismen ist der Weg vom Herz in die Peripherie länger als bei kleinen. Damit steigt die Zeitdauer vom Beginn des systolischen Blutausswurfes aus dem Herzen bis zum Wiedereintreffen der reflektierten Pulswelle.

Die wichtigste hämodynamische Einflußgröße auf den Augmentationsindex ist der diastolische Blutdruck **[Nurnberger J. et al. 2003 / Wilkinson I.B. et al. 2001]**, da dieser als kontinuierliche Größe maßgeblich die Druckbelastung der Arterien bestimmt, während der

systolische Blutdruck lediglich eine nur kurz andauernde Maximalbelastung der arteriellen Gefäßwand widerspiegelt.

Darüber hinaus unterliegt der Augmentationsindex als Funktion der Pulswellenreflexion weiteren Einflüssen wie dem Vasomotorentonus, der Anzahl der kleineren Widerstandsgefäße und der Anzahl der arteriellen Verzweigungen [**Glasser S.P. et al. 1997**].

Erst in den letzten Jahren wurde erkannt, welche Bedeutung die gestörten mechanischen Gefäßwandeigenschaften großer Arterien für das kardiovaskuläre Risiko haben. Hierbei kommt es durch die zunehmende Steifheit des Gefäßsystems zu einer Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit und nachfolgend zu einer zu frühen Augmentation, bei der die reflektierte Pulswelle früher in den absteigenden Schenkel der primären Pulswelle in der ascendierenden Aorta einfällt - nämlich bereits in der späten Systole. Während beim Jugendlichen eine negative Augmentation resultiert, kommt es mit zunehmendem Alter zu einer positiven Augmentation und damit zu einem positiven Augmentationsindex (Abbildung 2.2. auf der folgenden Seite).

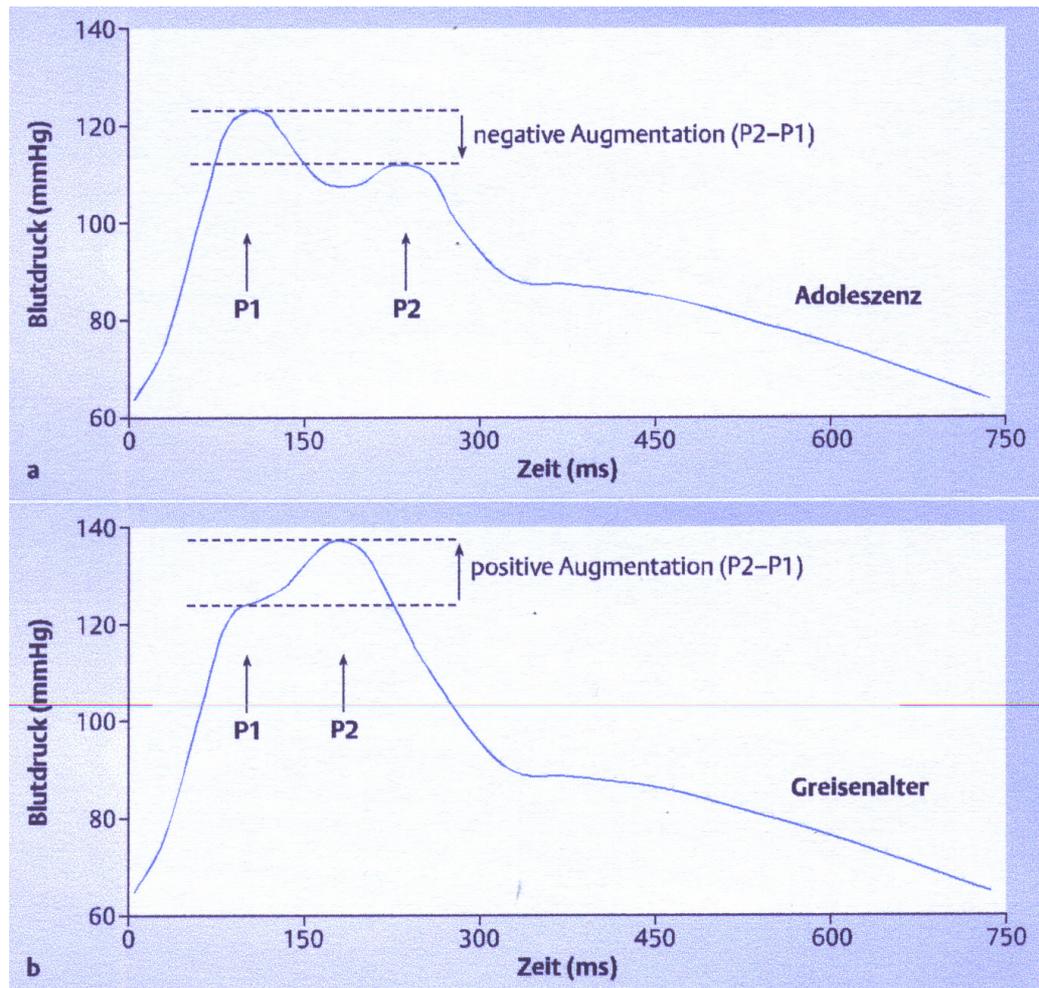


Abbildung 2.2.:

Schematische Darstellung der Veränderung der aortalen Pulskontur im Alter. Beim jungen Menschen (a) erscheint die reflektierte Pulswelle in der späten Systole. Daher ist P2 niedriger als P1 und folglich die Augmentation (P2-P1) negativ. Die frühere Ankunft der reflektierten Pulswelle beim älteren Menschen (b) hat eine deutliche Erhöhung des zweiten Druckgipfels zur Folge mit daraus resultierender positiver Augmentation.

Damit erhöht sich der aus der Überlagerung beider Wellen entstehende zweite Gipfel der Pulskontur. Der daraus resultierende Anstieg des systolischen Blutdruckes und der Blutdruckamplitude sowie die

damit verbundene Mehrbelastung des kardiovaskulären Systems führen zu einem vermehrten Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die, wie z. B. die koronare Herzkrankheit, zu den führenden Ursachen der Morbidität und Mortalität in den westlichen Industrienationen zählen [McGovern P.G. et al. 1996 / Schmermund A. et al. 2001]. Dabei steht die kardiovaskuläre Mortalität in enger Beziehung zu strukturellen und funktionellen Veränderungen der arteriellen Gefäßwand [Asmar R. et al. 1995 / O'Rourke M. et al. 1995], die sich mit fortschreitendem Alter manifestieren [Kelly R.P. et al. 1989].

Von besonderer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang die Gefäßelastizität, die sich mit zunehmendem Alter sowie mit dem Grad der Arteriosklerose verändert. Dabei kommt es durch den strukturellen Umbau der Arterienwand mit Verlust der Gefäßelastizität und Erhöhung des Wellenwiderstandes zu einem konsekutiven Anstieg von Pulswellengeschwindigkeit und Augmentation.

Daraus resultiert eine pathologische Steigerung des systolischen Blutdruckes, wogegen der diastolische über Gebühr absinkt. Es kommt zu einem steilen Anstieg des Blutdruckes in der Systole und damit zu einer enormen Linksherzbelastung, die in Verbindung mit der auch hier resultierenden verminderten Koronarperfusion zu einer massiv erhöhten kardialen Morbidität und Mortalität führt. Die verminderte Koronarperfusion erklärt sich durch die fehlende frühdiastolische Druckaugmentation. Da die Koronarien aufgrund des hohen Druckes in der Systole nur während der Diastole durchblutet werden können, kommt es bei einer Druckaugmentation in der späten Systole zu einem konsekutiven stärkeren Abfall

der Druckkurve in der Diastole und entsprechend zu einer Verminderung der koronaren Perfusion.

So konnten Blacher et al. in einer prospektiven Studie eine signifikante Beziehung zwischen der erhöhten Pulswellengeschwindigkeit und dem gehäuften Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Hämodialysepatienten nachweisen [**Blacher J. et al. 1999 (a)**]. Marchais et al. untersuchten ebenfalls bei Hämodialysepatienten durch Pulskonturanalyse den Einfluß der Wellenreflexion auf die linksventrikuläre Funktion [**Marchais S.J. et al. 1993**]. Darne et al. und Rutan et al. konnten in epidemiologischen Studien belegen, daß die isolierte systolische Hypertonie mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einhergeht und daß eine Vergrößerung der Blutdruckamplitude einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt [**Darne B. et al. 1989 / Rutan G.H. et al. 1988**]. London et al. wiesen eine signifikante Beziehung zwischen der Pulswellengeschwindigkeit und der linksventrikulären Masse bei Hämodialysepatienten nach. Hierbei zeigte sich, daß die Zunahme der linksventrikulären Masse als Ausdruck einer chronischen Überbelastung des Herzens mit einer Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit einhergeht [**London G.M. et al. 1990**]. Im tierexperimentellen Modell konnten Watanabe et al. durch eine Reduktion der arteriellen Compliance eine subendokardiale Ischämie erzeugen [**Watanabe H. et al. 1992**].

Veränderungen der typischen Pulswellenkonfiguration können durch die altersabhängige Degeneration der arteriellen Gefäßwand sowie Erkrankungen des Herzkreislaufsystems bedingt sein. Bedeutsam ist hierbei der altersabhängige Verlust der elastischen Gefäßwandeigenschaften, der bereits im frühen

Erwachsenenalter beginnt. Das Phänomen der Pulswellenreflexion ist für die im Alter zunehmend beobachtete isolierte systolische Hypertonie mitverantwortlich [**O'Rourke M.F. et al. 2001**].

Schon früh war die Beziehung zwischen der Pulswellengeschwindigkeit und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen beschrieben worden [**Haynes F.W. et al. 1936**].

In mehreren nachfolgenden Studien konnte dieser Zusammenhang zwischen gesteigerter kardiovaskulärer Mortalität und einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit bestätigt werden [**Asmar R.G. et al. 2001 / Blacher J. et al. 1999 (a) / Blacher J. et al. 1999 (b) / Laurent S. et al. 2001**]. Ähnlich eignet sich der Augmentationsindex als prädiktiver globaler Indikator der kardiovaskulären Mortalität. Es konnte gezeigt werden, daß der Augmentationsindex mit steigendem Herzkreislaufisiko zunimmt [**Nurnberger J. et al. 2002**].

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz fanden London et al. sowohl den Augmentationsindex als auch die Pulswellengeschwindigkeit als unabhängige Prädiktoren der kardiovaskulären und Gesamt-Mortalität [**London G.M. et al. 2001**].

2.3. Bedeutung der Windkesselfunktion des arteriellen Gefäßsystems für die Herz-Kreislauf-Funktion und Folgen einer gestörten Windkesselfunktion

Die reversible Dehnbarkeit des herznahen arteriellen Gefäßsystems besitzt eine große Bedeutung für die kontinuierliche Blutversorgung der Gewebe und Organe. Sie stellt die wichtigste mechanische Eigenschaft großer Arterien vom elastischen Typ dar **[Shadwick R.E. et al. 1999]**.

Durch diese Elastizität wird die diskontinuierliche Strömung des Blutes beim Auswurf aus dem Herz in eine kontinuierliche Blutströmung in den kleinen Arterien und Arteriolen umgewandelt. Damit werden die hohen pulsatorischen Blutdruckschwankungen im Bereich des linken Ventrikels aufgrund der elastischen Gefäßwandeigenschaften der großen arteriellen Blutgefäße vermindert. Die „Windkesselfunktion“ der Aorta und der großen Arterien besteht in einer Aufdehnung der arteriellen Ausstrombahn während der Systole, wodurch etwa fünfzig Prozent des Herzschlagvolumens gespeichert werden **[Belz G.G. et al. 1995]**. In der Diastole wird die gespeicherte Energie freigesetzt und so der Blutstrom auch in dieser Phase ermöglicht. Obwohl der Blutdruck im linken Ventrikel während der Diastole auf wenige (2–8) mmHg fällt, sinkt er im arteriellen System nur auf den diastolischen Wert von 70–80 mmHg. Aus der durch den Herzschlag erzeugten diskontinuierlichen Blutströmung in der Aorta wird in den peripheren Arterien ein annähernd kontinuierlicher Blutstrom.

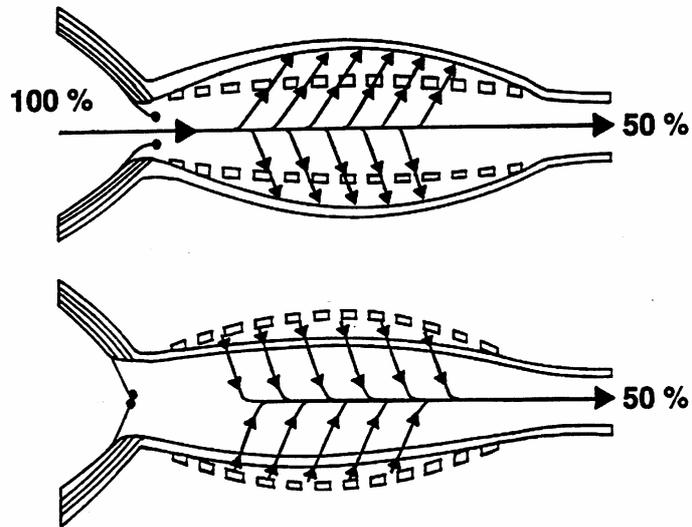


Abbildung 2.3.

Schematische Darstellung der Windkesselfunktion und des Ausbreitungsmechanismus der Pulswelle in der Aorta [Belz G.G. et al. 1995]

Die grundlegende Bedeutung der „Windkesselfunktion“ der Aorta und der großen Arterien besteht also in der Dämpfung der Herzaktion des linken Ventrikels. Die vom Herzen aufzubringende Beschleunigungsarbeit wird durch diese Form der Ökonomisierung herabgesetzt. Eine weitere Bedeutung erfährt die Windkesselfunktion bei der Versorgung der Koronarien. Insbesondere die Blutversorgung des linken Ventrikels findet in der

Diastole statt, da die Koronarien in der Systole aufgrund der Kompression durch die Herzaktivität nicht perfundiert werden können. Der Koronarkreislauf ist starken Schwankungen seines Blutstromes im Rhythmus von Systole und Diastole unterworfen, die zum Teil die Folge der rhythmischen Pulsationen des Aortendruckes sind, andererseits aber vor allem aus den Veränderungen des interstitiellen Myokarddruckes resultieren. Dieser wirkt auf die in den mittleren und inneren Wandschichten verlaufenden Gefäße ein. Somit ist der Einstrom in die linke Koronararterie zu Beginn der Systole nahezu aufgehoben. Erst in der Diastole mit Absinken des intramuralen Druckes erhöht sich der koronare Einstrom. In der erneuten Systole werden die linksventrikulären Koronarien infolge der starken Kompression der Herzwand in kürzester Zeit entleert, während der Ausstrom in der Diastole nahezu sistiert. Da der rechte Ventrikel deutlich weniger belastet wird, folgt der koronare Einstrom hier im Wesentlichen den Schwankungen des Aortendruckes **[Schmidt R.F. et al. Physiologie des Menschen. Springer-Lehrbuch]**.

Die Abbildung 2.4. auf der folgenden Seite veranschaulicht das Verhalten des koronaren Blutstroms und seine zeitlichen Beziehungen zu Systole, Diastole und Aortendruck.

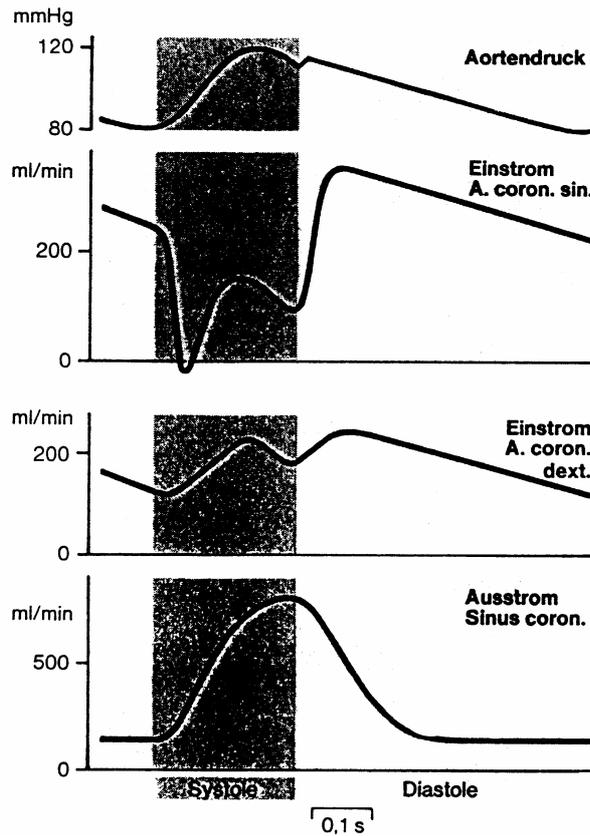


Abbildung 2.4.

Verhalten des koronaren Blutstroms und seine zeitlichen Beziehungen zu Systole, Diastole und Aortendruck [Schmidt R.F. et al. Physiologie des Menschen. Springer Lehrbuch]

Das herznahe arterielle Gefäßsystem kann die oben genannten ihm zukommenden Aufgaben nur bei ausreichender Dehnbarkeit zuverlässig erfüllen. Ist diese nicht gewährleistet, erhöht sich bei konstantem Herzzeitvolumen durch die Zunahme der Volumen-, Druck- und Beschleunigungsarbeit die Arbeit des linken Ventrikels, die zu einem erhöhten Energieverbrauch führt. Da jedoch parallel dazu die

Koronarreserve sinkt, kommt es zu einer Abnahme myokardialen Leistungsreserve. Es wird somit für den Organismus immer schwerer, auf höhere körperliche Belastungen mit einer Steigerung des Herzzeitvolumens zu reagieren.

Bei einer angenommenen Steifheit des arteriellen Systems nimmt der arterielle Druck während der Systole stark zu, was zu einer hohen Belastung des gesamten Gefäßsystems führt. Gleichzeitig ist die Blutversorgung in der Diastole nicht mehr gewährleistet, da es zu einem Strömungsstillstand des Blutes mit nachfolgendem Blutdruckabfall kommt.

Eine verschlechterte Windkesselfunktion vergrößert die Blutdruckamplitude und erhöht den Strömungswiderstand. Die daraus resultierenden wesentlich höheren Scherkräfte zwischen Blutzellen und Gefäßwänden in den zentralen und peripheren Gefäßen begünstigen die Atheroskleroseentstehung **[O'Rourke M.F. et al. 1982 / Schettler G. et al. 1983]**.

Veränderungen der arteriellen Gefäßwand mit der Folge der Verminderung der arteriellen Dehnbarkeit oder Compliance durch Sklerosierungen und Verdickungen des Intima-Media-Komplexes gehen mit einer verminderten Distensibilität und Windkesselfunktion großer Arterien einher und haben schwerwiegende Folgen für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität dieser Patienten **[O'Rourke M.F. et al. 1990]**.

Als Ursachen dieser Veränderungen werden die Ermüdung des Gefäßwandgewebes durch einen jahrzehntelangen zyklischen Streß **[O'Rourke M.F. et al. 1982]**, eine chronische hyperzirkulatorische Kreislauftsituation, Kalzium-Phosphat-Stoffwechsellstörungen und der Einfluß urämischer Toxine diskutiert **[London G.M. et al. 1997]**.

Die Ermüdung des Gefäßwandgewebes mit zunehmendem Alter geht mit Frakturen und Separation elastischer Fasern einher. Eine chronische Blutdruckerhöhung scheint diesen Prozeß zu beschleunigen **[O'Rourke M.F. et al. 1982]**.

Es konnte gezeigt werden, daß der mit der chronischen Blutdruckerhöhung verbundene Prozeß des Umbaus der arteriellen Gefäßwand mit dem Prozeß der Gefäßwandalterung verglichen werden kann. Durch die arterielle Hypertonie kommt es zu qualitativ gleichen, jedoch beschleunigten Strukturveränderungen der arteriellen Gefäßwand im Vergleich zum normalen Alterungsprozeß **[Safar M.E. et al. 1990 / Avolio A.P. et al. 1985 / Wolinsky H. et al. 1972]**.

Die Folge dieser negativen Gefäßwandveränderungen ist eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit mit frühsystolischer Augmentation und der Ausbildung einer konsekutiven systolischen Hypertonie **[O'Rourke M.F. et al. 1999]**. Zusätzlich dazu kommt es durch eine herabgesetzte arterielle Compliance zu einer steigenden Nachlast des Herzens, die nicht zuletzt aus dem frühen Eintreffen reflektierter Pulswellen in der Aorta als Folge einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit resultiert und einen Anstieg des systolischen Blutdruckes durch die Verschiebung der reflektierten Pulswelle von der Diastole in die späte Systole zur Folge hat **[London G.M. et al. 1997 / O'Rourke M.F. et al. 1993]**.

Untersuchungen der letzten Jahre belegen, daß die Sklerosierung und die damit verbundene zunehmende Steifheit der arteriellen Gefäßwand zu einer ausgeprägten Störung der arteriellen Compliance oder Windkesselfunktion führt und somit für einen Anstieg der systolischen Blutdruckwerte und des „Afterload“ verantwortlich ist **[Barenbrock M. et al. 1994 /**

O'Rourke M.F. et al. 1982]. Der Verlust der aortalen Blutdruck-Pufferkapazität geht mit einer Erhöhung der Blutdruckamplitude (Pulsdruck) einher und führt zur Überhöhung des systolischen Spitzendruckes, ohne den mittleren arteriellen Druck zu beeinflussen. Die Erhöhung des systolischen Blutdruckes erschwert die pulsatile Herzarbeit und führt durch die Erhöhung des Afterload zu einer zunehmenden linksventrikulären Belastung mit der Folge einer linksventrikulären Myokardhypertrophie. Hüting et al. fanden in diesem Zusammenhang selbst bei strikt normotensiven Dialysepatienten eine progressive Zunahme der linksventrikulären Septum- und Hinterwanddicke des Herzens [**Hüting J. et al. 1988]**.

Auch weitere Untersuchungen beschreiben bei einer Störung der Windkesselfunktion eine Zunahme der linksventrikulären Masse, die die Energieversorgung des Herzens weiter verschlechtert und die Koronarreserve aufbraucht [**O'Rourke M. et al. 1995 / Marchais S.J. et al. 1993]**. London et al. konnten bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zeigen, daß die Entstehung einer linksventrikulären Hypertrophie in engem Zusammenhang mit einer deutlich verminderten Elastizität der Aorta, gemessen an der Pulswellengeschwindigkeit, einhergeht [**London G.M. et al. 1990]**. Auch Rostand et al. beschrieben die Reduktion der Koronarreserve durch die Zunahme der myokardialen Muskelmasse als Folge der linksventrikulären Hypertrophie [**Rostand S.G. et al. 1984]**.

Die Beobachtung, daß bei urämischen Patienten trotz unauffälliger Koronarien kardiale Ischämien auftreten können, hat das Interesse an Befunden struktureller und funktioneller Veränderungen des intramyokardialen

Gefäßbettes distal der epikardialen Zubringerarterien geweckt **[Rostand S.G. et al. 1984]**.

Tierexperimentelle Untersuchungen an Ratten mit chronischer Niereninsuffizienz ergaben eine signifikante Verminderung der Längendichte der intramyokardialen Kapillaren **[Amann K. et al. 1992]**.

Amann konnte die Ergebnisse dieser Untersuchungen am Patienten nachvollziehen. So wurde eine verminderte Myokardkapillarisation bei Patienten mit arterieller Hypertonie und Urämie im Vergleich zu einer nierengesunden und normotonen Kontrollgruppe gefunden **[Amann K. et al. 2000]**.

Wie Weber et al. zeigen konnten, geht die Entstehung einer kardialen Fibrose mit der Ausbildung kardialer Arrhythmien einher. Diese sind durch die zunehmende Zwischenschaltung kollagener Fasern mit hohem Widerstand im Bereich des linken Ventrikels bedingt. Die Ausbreitung der Erregungswelle wird damit nachhaltig gestört **[Weber K.T. et al. 1994]**.

In immunhistologischen Untersuchungen mit dem Proliferationsmarker PCNA (proliferating cellular nuclear antigen) konnten Ritz et al. eine signifikante Zunahme PCNA-positiver interstitieller Zellen bei experimentell hervorgerufener Niereninsuffizienz nachweisen **[Ritz E. et al. 1998]**.

Eine weitere Ursache der verminderten koronaren Perfusion hängt direkt mit der gestörten Windkesselfunktion zusammen. Infolge der verminderten Elastizität des arteriellen Gefäßsystems kommt es zu einer Verminderung der koronaren Perfusion, da durch die frühsystolische Augmentation mit steilem Anstieg des Blutdruckes in der Systole und nachfolgendem übermäßigem Abfall in der Diastole der diastolische Blutdruck reduziert wird. Da insbesondere der linke Ventrikel in der Diastole perfundiert wird, kommt es

hier zu einer Unterversorgung des Myokards durch die direkte Verminderung der koronaren Perfusion **[O'Rourke M.F. et al. 1999 / Watanabe H. et al. 1993]**. Watanabe und Ohtsuka et al. beschrieben bereits 1992 und 1994 im Tierversuch eine Verringerung der Koronarreserve, nachdem die aortale Dehnbarkeit experimentell operativ verringert worden war. Daraus ergaben sich ein gestörter endokardialer Blutfluß und infolge dessen subendokardiale Ischämien mit EKG-Veränderungen **[Watanabe H. et al. 1992 / Ohtsuka S. et al. 1994]**.

Auch im Alter kommt es durch Abnahme der elastischen Eigenschaften großer Arterien zu einer signifikanten Einschränkung der Windkesselfunktion der Aorta und der großen arteriellen Gefäße **[Kelly R. et al. 1989]**. Franklin et al. beobachteten durch die zunehmende Gefäßsteifheit und die damit verminderte Windkesselfunktion der Aorta im Alter eine Abnahme des diastolischen Blutdruckes **[Franklin S.S. et al. 1997]** mit der Folge einer koronaren Minderperfusion des linken Ventrikels.

Ein weiterer Nachteil einer verschlechterten Windkesselfunktion mit nachfolgend vergrößerter Blutdruckamplitude ist der erhöhte intraarterielle Strömungswiderstand. Die daraus resultierenden wesentlich höheren Scherkräfte zwischen Blutzellen und Gefäßwänden in den zentralen und peripheren Gefäßen begünstigen die Atheroskleroseentstehung **[O'Rourke M.F. et al. 1982 / Schettler G. et al. 1983]**.

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen in der heutigen Zeit die häufigste Todesursache in unserer Gesellschaft dar. Dabei finden sich im Wesentlichen strukturelle und funktionale arterielle Gefäßwandveränderungen bei diesen Patienten, die fast

ausnahmslos mit einer arteriellen Hypertonie und/oder Niereninsuffizienz einhergehen [Nicols A.J. et al. 1980 / Port F.K. et al. 1993 / Rostand S.G. et al. 1991]. Insbesondere bei terminal niereninsuffizienten Patienten sind diese Veränderungen deutlich ausgeprägt und für deren hohe Morbidität und Mortalität verantwortlich [Brunner F.P. et al. 1979 / Rostand S.G. et al. 1991], wobei der kardiale Tod die Haupttodesursache bei chronisch niereninsuffizienten Patienten darstellt [US Renal Data System 1995].

Blacher et al. konnten in einer Untersuchung von Dialysepatienten zeigen, daß zwischen einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit als Ausdruck einer verminderten Windkesselfunktion und dem Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei diesen Patienten ein signifikanter Zusammenhang besteht [Blacher J. et al. 1999]. Auch Barenbrock et al. konnten nachweisen, daß bei nierentransplantierten Patienten eine erniedrigte Distensibilität eines arteriellen Gefäßabschnittes (Arteria carotis communis) als lokale Compliance des arteriellen Systems mit einer höheren kardiovaskulären Morbidität einhergeht und einen prädiktiven Wert für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Komplikationen darstellt [Barenbrock M. et al. 2002].

Weitere Untersuchungen der letzten Jahre wiesen regelmäßig strukturelle Veränderungen in der arteriellen Gefäßwand bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und nach Nierentransplantation nach, die mit einer ausgeprägten Verschlechterung der Windkesselfunktion bzw. Verminderung der arteriellen Compliance oder arteriellen Distensibilität einhergehen [London G.M. et al. 1990 / London G.M. et al. 1996 / London G.M. et al. 1997 / Barenbrock M. et al. 1993]. Die hämodynamischen Folgen einer gestörten

Windkesselfunktion erklären die höhere kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit verminderter arterieller Distensibilität und daraus resultierender verminderter Windkesselfunktion. Eine Folge stellt das zu frühe Eintreffen reflektierter Pulswellen in der Aorta als Ausdruck einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit dar [**London G.M. et al. 1997 / O' Rourke M.F. et al. 1993**].

Letztendlich kann die daraus resultierende arterielle Hypertonie zu einer beschleunigten Arteriosklerose beitragen [**O'Rourke M.F. et al. 1999**], die den Kreislauf der Gefäßwandveränderungen weiter vorantreibt und die schon reduzierte Windkesselfunktion auf ein niedrigeres Level senkt. Dies wirkt sich nicht zuletzt negativ auf die Endorgane aus, da die Pulswelle permanent mit hohem Druck auf die Endorgane prallt. So konnten Guerin et al. nachweisen, daß die medikamentöse Verringerung der Pulswellengeschwindigkeit durch ACE-Hemmer das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit dekompensierter Niereninsuffizienz signifikant senken konnte [**Guerin A.P. et al. 2001**].

Zusammenfassend zeigt sich die Bedeutung der Windkesselfunktion für den gesamten Organismus. Veränderungen derselben zeigen sowohl kardiale als auch periphere Störungen, die ab einer gewissen Größenordnung mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität einhergehen.

2.4. Die endotheliale Dysfunktion und ihre Bedeutung für arteriosklerotische Gefäßprozesse

Endothelzellen kleiden als Monolayer alle Gefäße des Körpers aus, wobei sie in ihrer Morphologie den lokalen mechanischen Aufgaben angepaßt sind. Im Gehirn bilden Endothelzellen die sog. Blut-Hirn-Schranke, in den Nieren ist über die fenestrierten Kapillaren eine Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen möglich, und in der Leber erfolgt ein transmembranärer Stoffaustausch durch die diskontinuierlichen Kapillaren. Neben diesen mechanischen Aufgaben erfüllt das Endothel durch die Produktion von auto-, para- und endokrin wirksamen Substanzen weitere Aufgaben. Furchgott und Zawadzki entdeckten Anfang der 80er Jahre die acetylcholinbedingte endothelvermittelte Vasodilatation **[Furchgott R.F. 1980]**.

Die Endothelschicht ist mit ca. 1 Billion Zellen das größte Organ des menschlichen Körpers und ist durch seine sekretorische Leistung aktiv an der Aufrechterhaltung der funktionellen und strukturellen Integrität der Arterienwand beteiligt. Es ist über die Freisetzung vasoaktiver Substanzen für den lokalen Gefäßtonus, situationsangepaßte Gerinnungsvorgänge durch Leukozyten- und Thrombozytenadhäsivität, deren Fibrino- und thrombolytische Gegenregulation, die Proliferation glatter Muskelzellen und die Steuerung von lokalen Entzündungsabläufen verantwortlich **[Vane J.R. et al. 1990 / Moncada S. et al. 1993 / Bassenge E. et al. 1988]**.

Ein wichtiger Mediator der endothelvermittelten Vasodilatation ist das vom Endothel gebildete Stickstoffmonoxid (NO), welches eine bedeutende Funktion in der Regulation der Durchblutung im Sinne einer bedarfsgerechten Anpassung des Gefäßlumens/-querschnittes ausübt.

Stickstoffmonoxid, welches durch die NO-Synthase bei der Umwandlung von L-Arginin zu Citrullin freigesetzt wird **[Moncada S. et al. 1993]**, ist als Schlüsselsubstanz der o.g. physiologischen Abläufe entdeckt worden und gilt als der wichtigste endotheliale Faktor **[Palmer R.M.J. et al. 1987]**.

Es ist ein flüchtiges Gas mit einer Halbwertszeit von Sekunden, welches in Richtung Gefäßlumen diffundiert, wo es eine antiadhäsive Wirkung auf Monozyten **[Butcher E.C. et al. 1991]** ausübt und antithrombotische Eigenschaften der Thrombozyten forciert. An den glatten Gefäßmuskelzellen aktiviert Stickstoffmonoxid die lösliche Guanylat- Zykklase, so daß die Konzentration des zyklisches Guanosin-Monophosphat ansteigt und letztendlich die intrazelluläre freie Kalziumkonzentration sinkt. Dadurch wird die Kontraktilität der glatten Gefäßmuskelzellen gehemmt und die Gefäßdilatation überwiegt.

Man unterscheidet bei der endothelabhängigen Vasodilatation eine basale als auch eine stimulierte Freisetzung von Stickstoffmonoxid. Bei der letzteren sind Scheerkräfte des vorbeiströmenden Blutes und pulsatile Dehnungen der Gefäßwand bedeutsam. Diese Form der endothelialen Reaktion wird als flußvermittelte Vasodilatation bezeichnet **[Pohl U. Et al. 1986 / Rubanyi G.M. et al. 1986]**.

Zirkulierende oder lokale Agonisten wie Acetylcholin, Bradykinin, Substanz P, Adenosin- Diphosphat oder

Serotonin bewirken eine rezeptorvermittelte Freisetzung von Stickstoffmonoxid **[Moncada S. et al. 1991]**.

Weitere vasodilatorisch aktive Substanzen, die vom Endothel gebildet werden, sind das Prostazyklin sowie ein nicht näher identifizierter hyperpolarisierender Faktor (EDHF) **[Feletou M. et al. 1988]**.

Wichtigster Gegenspieler des Stickstoffmonoxid ist das Endothelin-1 **[Yanagisawa M. et al 1988]**. Es ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, welches in den Endothelzellen, glatten Muskelzellen und Entzündungszellen, aber auch in Lunge und Niere synthetisiert wird. Andere vom Endothel gebildete vasokonstriktorisch wirkende Substanzen sind cyclooxygenaseabhängige Prostanoiden **[Pagano P.J. et al. 1991]** und Superoxid-Anionen **[Ohara Y. et al. 1993]**.

Die endotheliale Dysfunktion beschreibt ein Ungleichgewicht zwischen gefäßschädigenden und gefäßprotektiven Faktoren. Sie bezeichnet dabei im engeren Sinne jene Störungen, die auf eine verringerte Aktivität von Stickstoffmonoxid zurückgehen und zu einer verminderten endothelabhängigen Vasodilatation führen. Sie unterbricht die physiologische Homöostase der vasoaktiven Substanzen und führt dadurch zu pathologischen Veränderungen von arteriellen Gefäßstrukturen und -funktionen. Die endotheliale Dysfunktion ist charakteristisch für die frühe Atherosklerose und eng mit den meisten kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert **[Vita J.A. et al. 1990 / Zeiher A.M. et al. 1993]**.

Auch „neuere“ Risikofaktoren wie Hyperhomozysteinämie, ein erhöhtes Lipoprotein(a) und Östrogenmangel gehen mit einer gestörten

Endothelfunktion einher **[Tawakol A. et al. 1997 / Liebermann E.H. et al. 1994]**, die in der heutigen Zeit als mögliches Frühstadium arteriosklerotischer Gefäßprozesse angesehen wird. Der Nachweis einer paradoxen Vasokonstriktion gelingt schon lange vor dem Auftreten makroskopisch sichtbarer Schäden der Gefäßwand.

Bei intakter Funktion des Endothels überwiegt die vasodilatatorische Wirkung, bei einem geschädigten Endothel mit verminderter Möglichkeit der Freisetzung von Stickstoffmonoxid wird das Gleichgewicht jedoch zugunsten der Vasokonstriktion verschoben **[Bassenge E. et al. 1988]**. Das bedeutet, daß bei zunehmendem Ausmaß einer Sklerose der Gefäßwände eine paradoxe Vasokonstriktion zu beobachten ist **[Berliner J.A. et al. 1995 / Egashira K. et al. 1994]**.

Auch das Parathormon scheint über das Endothel einen Einfluß auf die Vasodilatation zu haben. Schleiffer et al. wiesen im Tierexperiment nach, daß ein Blutdruckabfall nach Parathyreoidektomie die Folge einer erhöhten endogenen Produktion von Stickstoffmonoxid ist **[Schleiffer R. et al. 1993]**.

Die Ursachen der endothelialen Dysfunktion sind vielfältig. Seine exponierte Lage macht das Endothel so anfällig gegenüber den Auswirkungen einer Vielzahl bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren. Bei der Hypercholesterinämie kommt es zu einer Akkumulation von LDL-Cholesterin in der Gefäßwand, welches dort unter Freisetzung von Sauerstoffradikalen oxidiert wird. Das führt zu einer verstärkten Lokalisation von Monozyten, die in die Gefäßwand penetrieren können. Es kommt zu einer weiteren Freisetzung von Sauerstoffradikalen, die zu einem oxidativen Streß auf das Endothel führen. Dieser oxidative Streß beschreibt den beschleunigten Abbau von

Stickstoffmonoxid durch Sauerstoffradikale, der zu einer Schwächung der endothelvermittelten Vasodilatation führt **[Zeiber A.M. et al. 1993]**.

Auch durch die arterielle Hypertonie kommt es zu Veränderungen der endothelialen Morphologie und Funktion. Im Vergleich zu normotensiven Patienten kommt es zu einer vermehrten Interaktion von Blutzellen mit dem Endothel. Außerdem begünstigt die hypertone Blutdrucklage den oxidativen Streß mit dem Resultat einer reduzierten endothelabhängigen Vasodilatation **[Panza J.A. et al. 1990]**.

Mit zunehmendem Alter läßt die Endothelfunktion nach und es kommt zu einer vermehrten Reaktivität des Endothels gegenüber vasokonstriktorisches Faktoren. Nikotinabusus hat ein bedeutendes schädigendes Potential für das Endothel. Celermayer et al. beschrieben 1993 eine Verdopplung zirkulierender Endothelzellen im peripheren Blut als Zeichen eines erhöhten Zellumsatzes und einer Zelldesquamation. Selbst bei noch jungen Rauchern konnte eine vermehrte Vulnerabilität des Endothels und eine zunehmende endotheliale Dysfunktion in Abhängigkeit von Alter und Ausmaß des Nikotinkonsums nachgewiesen werden **[Celermajer D.S. et al. 1993]**.

Bei Diabetikern zeigt sich häufig eine ausgesprochen akzelerierte Form arteriosklerotischer Veränderungen. Chronisch erhöhte Blutzuckerspiegel werden als deren Ursache in Verbindung mit einer Dysfunktion des Endothels diskutiert. Tierexperimentell führte eine erhöhte Glukosekonzentration zu einer paradoxen Vasokonstriktion auf Acetylcholingabe, wobei hier weniger eine Störung des Stickstoffmonoxid-Stoffwechsels als eine vermehrte Produktion vasoaktiver Prostaglandine ursächlich scheint **[Cohen R.A. et al. 1993]**.

Die Bedeutung der endothelialen Dysfunktion liegt im Erfassen und in der Beschreibung des Ungleichgewichtes zwischen gefäßprotektiven und -schädigenden Faktoren. Ein früher Endothelschaden ist damit nachweisbar. Damit ergibt sich die Möglichkeit, eine prophylaktische Therapie oder Reduktion der einwirkenden Noxen bei Risikopatienten durchzuführen und so die Langzeitprognose in Bezug auf die Ausbildung arteriosklerotischer Gefäßwandprozesse durch eine Reduktion der endothelialen Dysfunktion zu verbessern.

2.5. Gefäßwandeigenschaften bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zeigen häufig kardiovaskuläre Erkrankungen. Diese sind zu einem großen Teil für die hohe Morbidität und Mortalität dieser Patienten verantwortlich **[Nicols A.J. et al. 1980 / Port F.K. et al.1993 / Rostand S.G. et al. 1991]**. Dabei stellt der Tod ischämischer Ursache die Haupttodesursache chronisch niereninsuffizienter Patienten dar, auch wenn er nicht notwendigerweise im Zusammenhang mit veränderten Koronararterien steht. In diesem Patientenkollektiv ist der kardiale Tod bis zu zwanzig Mal häufiger als in alters- und geschlechtsgleichen Segmenten der Normalbevölkerung. Im Vergleich dazu ist die kardiale Todesrate bei Diabetes mellitus nur dreifach erhöht **[US Renal Data System 1995]**.

Bisher wurde davon ausgegangen, daß die Ursache der erhöhten kardiovaskulären Mortalität dieser Patienten durch atherosklerotische Veränderungen bedingt ist. Es war angenommen worden, daß sich bei niereninsuffizienten Patienten atherosklerotische Veränderungen frühzeitiger manifestieren als bei Nierengesunden und so wurde in diesem Zusammenhang der Begriff der „akzelerierten Atherogenese bei Urämie“ formuliert **[Lindner A. et al. 1974]**.

Neuere Untersuchungen belegen jedoch, daß bei urämischen Patienten nur ca 30-50 % aller kardialen Todesfälle durch einen Myokardinfarkt bedingt sind **[US Renal Data System 1995]**, daß jedoch immerhin 30-40 % der niereninsuffizienten Patienten mit

ischämischer Herzerkrankung und pektanginösen Beschwerden unauffällige Koronarien aufweisen **[Rostand S.G. et al. 1984]**.

Es ist also anzunehmen, daß es bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die keine koronaren Veränderungen aufweisen, zu einer Reduktion der Ischämietoleranz des Myokards kommt.

Die Gründe für diese Erkrankungen und die deutlich erhöhte Mortalität können in den strukturellen und funktionellen Gefäßwandveränderungen liegen. Sie sind auch schon bei asymptomatischen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz regelmäßig nachweisbar und gehen mit einer massiven Störung der arteriellen Compliance einher **[London G.M. et al. 1997 / Barenbrock M. et al. 1994]**.

Daraus resultieren ein Anstieg des systolischen arteriellen Blutdrucks und der Blutdruckamplitude sowie der Nachlast des Herzens, die konsekutiv zur Ausbildung einer linksventrikulären Hypertrophie führt **[O'Rourke M.F. et al. 1982 / O'Rourke M.F. et al. 1990]**. Diese ist besonders im Endstadium der Niereninsuffizienz ein häufiger Befund **[Foley R.N. et al. 1994 / Silberberg J.S. et al. 1989 (a)]**.

Aber auch vor Beginn einer Dialysetherapie konnten Parfrey et al. schon bei 75% dieser niereninsuffizienten Patienten eine linksventrikuläre Hypertrophie nachweisen. Zusätzlich wurde gezeigt, daß bereits 37% der in die Dialysetherapie aufgenommenen Patienten Symptome eines kongestiven Herzversagens aufwiesen **[Parfrey P.S. et al. 1996]**.

Andererseits kommen andere Arbeitsgruppen zu dem Ergebnis, daß nicht nur die arterielle Hypertonie allein eine myokardiale Hypertrophie induziert. Rambašek et al. konnten in einer experimentellen Studie zeigen, daß die Entstehung einer

linksventrikulären Hypertrophie nicht vollständig durch einen erhöhten systolischen Blutdruck erklärt werden kann [**Rambašek M. et al. 1985**]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Hüting et al., die selbst bei strikt normotensiven Dialysepatienten eine progressive Zunahme der linksventrikulären Septum- und Hinterwanddicke des Herzens nachweisen konnten [**Hüting J. et al. 1988**].

Möglicherweise lassen sich die deutlich erhöhte kardiale Morbidität und Mortalität durch die Reduktion der Koronarreserve bei linksventrikulärer Hypertrophie erklären. Obwohl es bislang keine direkten Messungen der Koronarreserve bei chronisch niereninsuffizienten Patienten vorliegen, mehren sich doch hierfür die Hinweise [**Rostand S.G. et al. 1984**]. Auch durch Hypervolämie, durch eine Hyperaktivität des sympathischen Nervensystems oder durch eine Anämie läßt sich die Entstehung einer linksventrikulären Hypertrophie nicht sicher belegen [**Rambašek M. et al. 1985**].

Von den genannten Faktoren scheint lediglich die Anämie ein klinisch wichtiger Faktor zu sein. Silberberg et al. konnten eine positive Korrelation zwischen der linksventrikulären Masse und der Hämoglobinkonzentration herstellen [**Silberberg J.S. et al. 1989 (b)**]; eine Korrektur der Anämie führte, wenn auch zu einer Verbesserung, so jedoch nicht zu einer Normalisierung der linksventrikulären Hypertrophie bei niereninsuffizienten Patienten.

Einen neuen Ansatzpunkt zur Erklärung der Entstehung der linksventrikulären Hypertrophie bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zeigten London et al. auf. Sie beschrieben eine beschleunigte Pulswellengeschwindigkeit bei Hämodialysepatienten, die Ausdruck einer deutlich verminderten Elastizität

der Aorta bei diesen Patienten ist [**London G.M. et al. 1990**]. Auch neuere Untersuchungen bestätigen die Befunde von London et al. [**Amann K. et al. 1997**].

Zusätzlich konnte diese Arbeitsgruppe um G.M. London in einer später durchgeführten Längsschnittstudie zeigen, daß Pulswellenschwindigkeit und Augmentationsindex bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz als unabhängige Prädiktoren der kardiovaskulären und Gesamt-Mortalität zu werten sind [**London G.M. et al. 2001**].

Die Ursachen der arteriellen Gefäßwandveränderungen sehen London et al. unter anderem in einer hyperzirkulatorischen Kreislaufsituation, Kalzium-Phosphat-Stoffwechselstörungen und urämiebedingten Toxinen [**London G.M. et al. 1997**].

Amann et al. konnten in diesem Zusammenhang in experimentellen Untersuchungen eine signifikante Zunahme der Wanddicke peripherer Arterien feststellen [**Amann K. et al. 1995**]. Die diffuse Verdickung des Intima-Media-Komplexes der arteriellen Gefäßwand zeigt sich auch besonders bei terminal niereninsuffizienten und nierentransplantierten Patienten [**Suwelack B. et al. 1999 / London G.M. et al. 1993**].

Die als beschleunigte Arteriosklerose zu verstehenden Veränderungen der arteriellen Gefäßwand bei chronisch niereninsuffizienten Patienten gehen neben einer Hypertrophie der Gefäßmuskulatur mit einer Zunahme des kollagenen Bindegewebes, einer Degeneration elastischer Fasern und einer Abnahme des Kollagen-Elastin-Quotienten einher. Die Ergebnisse bisheriger Untersuchungen sprechen dafür, daß der altersabhängige Prozeß des arteriellen Gefäßwandumbaus nicht qualitativ verändert ist,

sondern lediglich intensiviert wird [**London G.M. et al. 1997 / Safar M.E. et al. 1990**].

Schon frühere histologische Untersuchungen der Gefäßwand bei Urämie-Patienten zeigen, daß die Tunica media die wichtigste Schicht bei arteriosklerotischen Wandveränderungen arterieller Gefäße darstellt. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten zeigen, daß die bei terminal niereninsuffizienten Patienten entstehenden Gefäßwandverkalkungen die Media der Gefäßwand betreffen und daß besonders die elastischen Fasern von einer Kalzifikation betroffen sind [**Ibels L.S. et al. 1979 / Parfitt A.M. et al. 1969**]. Daraus ergibt sich eine entscheidende Verschlechterung der Windkesselfunktion, da in den herznahen Arterien die elastische Komponente gegenüber der muskulären überwiegt.

Die hämodynamischen Folgen einer gestörten Windkesselfunktion können als Ursache für die höhere kardiovaskuläre Morbidität niereninsuffizienter Patienten mit verminderter arterieller Distensibilität angesehen werden. Die reduzierte Aortenelastizität führt zu einer Erhöhung der Blutdruckamplitude und zur Überhöhung des systolischen Spitzendruckes, ohne den mittleren arteriellen Druck zu beeinflussen. Die Erhöhung des systolischen Blutdruckes führt zu einer Erhöhung der pulsatilen Herzarbeit. Folgen davon sind die linksventrikuläre Hypertrophie mit Afterloaderhöhung, eine mögliche kardiale Ischämie aufgrund der verminderten Koronardurchblutung in der Diastole und die chronische Blutdruckerhöhung mit Ermüdung des Gefäßwandgewebes durch den jahrelangen zyklischen Streß der Gefäßwand infolge der Überdehnung [**O'Rourke M.F. et al. 1982**]. Dadurch kommt es zu Frakturen und Separationen der elastischen Fasern, welche eine

weitere Verschlechterung der Compliance des arteriellen Systems nach sich ziehen.

Insgesamt kann festgehalten werden, daß das Gefäßsystem durch verschiedene Faktoren geschädigt wird, die mit der Niereninsuffizienz in Verbindung gebracht werden. Dabei spielt die arterielle Hypertonie eine wesentliche Rolle. Es ist davon auszugehen, daß auch die Urämie und pathologische Veränderungen des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels zu einer direkten Gefäßwandalteration großer Arterien führen.

Auch neuere Untersuchungen veranschaulichen, daß die negativen Veränderungen der mechanischen Gefäßwandeigenschaften großer Arterien für das kardiovaskuläre Risiko bei terminaler Niereninsuffizienz mitverantwortlich sind [**Blacher J. et al. 1999 (a)**].

Der Nachweis einer Veränderung des Intima-Media-Komplexes im Sinne einer Verdickung ist aus prognostischer Sicht von Bedeutung, da damit mit den einfachen Möglichkeiten eines B-Mode-Ultraschalls prognostische Aussagen zum Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen und der daraus entstehenden hohen Mortalität bei niereninsuffizienten Patienten getroffen werden können. Dies wurde in mehreren Untersuchungen belegt [**O'Leary D.H. et al. 1999 / Salonen J.T. et al. 1993**].

2.6. Bedeutung des Hyperparathyreoidismus für die Gefäßwandeigenschaften

Das Parathormon bewirkt komplexe Effekte am kardiovaskulären System und beeinflusst den Gefäßtonus und die Blutdruckregulation [Nickols G.A. et al. 1987 / Resnick L.A. et al. 1990 / Campese V.M. et al. 1989].

Schon lange Zeit gab es Spekulationen über die Rolle des Parathormons in der Pathogenese der arteriellen Hypertonie. Einige klinische Untersuchungen zeigen erhöhte Parathormonspiegel bei Patienten mit essentieller Hypertonie [Nakamura T. et al. 1991 / Papagalanis N.D. et al. 1991 / Schleiffer R. et al. 1992 / Young E.W. et al. 1990]. Einen weiteren Zusammenhang zwischen Hyperparathyreoidismus und arterieller Hypertonie zeigte die erhöhte Inzidenz derselben bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus [Sancho J.J. et al. 1992].

Untersuchungen an normotonen Nachkommen hypertensiver Eltern ergaben, daß selbst bei diesen erhöhte Parathormonspiegel zu finden waren [Van Hooft I.M. et al. 1990]. Des Weiteren wurde beschrieben, daß eine Parathyreoidektomie eine Senkung des Druckes im arteriellen System hervorrufen kann [Pizzarelli F. et al. 1993 / Rostaing L. et al. 1997 / Stefanelli T. et al. 1997]. Im Gegensatz dazu erhöht eine physiologische Dosis von Parathormon den systolischen Blutdruck bei gesunden Probanden [Fliser D. et al. 1997 / Hulter H.N. et al. 1986]. Diese Untersuchungen erscheinen jedoch fragwürdig [Jespersion B. et al. 1997]. Die Mechanismen dieses kardiovaskulären Effektes des Parathormons sind bisher nicht

vollständig geklärt [**Massry S.G. et al. 1986 / Sancho J.J. et al. 1992 / Rosenthal F.D. et al. 1972**].

Studien der letzten Jahre belegen, daß das Endothel des Blutgefäßsystems das Zielorgan des Parathormons darstellt [**Schleiffer R. et al. 1993 / Schleiffer R. et al. 1995**]. Seit dieser Zeit ist eine Zunahme des Interesses an der endothelialen Dysfunktion als Vorstufe der Atheroskleroseentstehung zu verzeichnen [**Celermajer D.S. et al. 1998**].

Kosch et al. zeigten bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus eine deutliche Einschränkung der Endothelfunktion [**Kosch M. et al. 2000 (a)**].

Stickstoffmonoxid(endothelium derived relaxing factor) gilt als Vermittler der endothelabhängigen Vasodilatation, die in der Zeit der reaktiven Hyperämie mit Hilfe neuerer gepulster Dopplersysteme nicht-invasiv gemessen werden kann [**Johannides R. et al. 1995 / Kosch M. et al. 2000**].

Im Tiermodell konnte nachgewiesen werden, daß ein Blutdruckabfall nach Parathyreoidektomie die Folge einer erhöhten endogenen Stickstoffmonoxid-Produktion ist [**Schleiffer R. et al. 1993**]. Auch Rezeptoren als Übertragungsstellen parathormonvermittelter Effekte wurden gefunden. Jiang et al. wiesen die Expression des PTH1-Rezeptors auf Endothelzellen nach [**Jiang B. et al. 1998**]. Behar et al. und Usdin et al. beschrieben einen neuen PTH2-Rezeptor, der besonders im Gefäßsystem hoch exprimiert ist [**Behar V. et al. 1996 / Usdin T.B. et al. 1996 / Usdin T.B. et al. 1999**]. Möglicherweise wird ein Teil der Effekte des Parathormons über diesen Rezeptor gesteuert.

Weiterhin ist das Parathormon in der Lage, die Proliferation glatter Muskelzellen und Herzmuskelzellen zu stimulieren [**Amann K. et al. 1996**]. Es zeigt im Myozyten des Herzmuskels und der

Gefäßwand starke trophische Wirkungen, die sich über eine Zunahme der Proteinsynthese und die Induktion der Kreatinkinase erklären lassen [**Schlüter K.D. et al. 1992**]. In Tierversuchen konnten Amann et al. zeigen, daß dem Parathormon eine permissive Rolle bei der Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen und der verbundenen Gefäßwandverdickung arterieller Gefäße zukommt [**Amann K. et al. 1996**].

Über die Wirkungen des Parathormons auf den Tonus von arteriellen Gefäßen gibt es kontroverse Beobachtungen. Einige Studien belegen, daß das Parathormon, welches eine generelle Erhöhung des Serum-Kalziumspiegels bewirkt, auch für die Erhöhung des intrazellulären Kalziums in glatten Muskelzellen verantwortlich ist. Darüber hinaus kann es den vaskulären Gefäßtonus im Sinne einer Vasodilatation beeinflussen [**Bergmann C. et al. 1987 / Kawashima H. et al. 1990 / Smogorzewski M. et al. 1993**]. Auch an kultivierten glatten Muskelzellen und an isolierten Gefäßpräparaten ließ sich der vasodilatorische Effekt des Parathormons verifizieren [**Hanson A.S. et al. 1994 / Massfelder T. et al. 1996 / Nickols G.A. et al. 1986 / Nickols G.A. et al. 1987**]. Dieser Effekt des Parathormons tritt vor einer signifikanten Änderung der Kalziumkonzentration im Serum auf und zeigt sich ausschließlich in den ersten 3-5 Minuten nach der Injektion von physiologischem Parathormon. Ab einem Zeitraum von 5 bis 20 Minuten ist dieser Effekt nicht mehr auslösbar. Vermutlich erfolgt dieser Effekt über die direkte Stimulation der Synthese von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) durch den PTH/PTHrp-Rezeptor. Wenn das Parathormon jedoch chronisch erhöht ist, kann ein gegensätzlicher Effekt eintreten. Langfristig erhöhte Parathormonspiegel führen zu einer Desensitivierung des Parathormon-

Rezeptors **[Hanson A.S. et al. 1994]** und sind im Gegensatz zu den akuten Effekten durch eine chronische Erhöhung des Kalziumspiegels und über die inophorischen Wirkungen des Hormons zu erklären **[Benabe J.E. et al. 1978]**.

Bei einem lange bestehenden Hyperparathyreoidismus mit dadurch bedingter Hyperkalziämie kann insbesondere bei Niereninsuffizienz mit einer weiteren Störung des Kalzium- und Phosphathaushaltes eine generalisierte Kalzifizierung und Verkalkung des kardiovaskulären Systems auftreten. Selbst das Myokard sowie das kardiale Klappensystem bleiben davon nicht verschont **[Rostand S.G. et al. 1999]**. Besonders betroffen zeigen sich die Mediagrundsubstanz und die Lamina elastica interna, nachgewiesen bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und sekundärem Hyperparathyreoidismus. Es wurden neben kalzifizierenden endothelialen Plaques auch diffuse Kalziumphosphatablagerungen in der Media gefunden **[Ibels L.S. et al. 1979]**. Arterielle Plaques und Kalzifizierungen führen längerfristig zu einer peripheren arteriellen Verschlußkrankheit, Klappen- oder Herzinsuffizienz. Über die Kalzifizierung der großen Arterien kommt es zu einer Änderung der viscoelastischen und strukturellen Gefäßwandeigenschaften, die über eine verminderte Distensibilität zur Ausbildung der arteriellen Hypertonie mit all ihren Folgen führt. Verstärkt wird dieser Mechanismus durch das Vorliegen weiterer Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und Hyperhomozysteinämie, die ihren negativen Einfluß auf die endotheliale Funktion der arteriellen Gefäßwand zeigen **[Celermajer D.S. et al.**

1992 / Cohen R.A. et al. 1988 / Coretti M.C. et al.
1995 / Creager M.A. et al. 1990].

3. Methoden zur Charakterisierung der Gefäßwandeigenschaften

Außer in den Kapillaren gibt es in den Wandschichten des arteriellen Gefäßsystems unterschiedliche Anteile an kollagenen und elastischen Fasern, wobei im herznahen arteriellen System die Anteile der elastischen Komponente überwiegen. Aufgrund ihrer Struktur können die elastischen Fasern durch Dehnungskräfte ein Vielfaches ihrer ursprünglichen Länge annehmen und so der weitenden Kraft des Blutdruckes einen elastischen Widerstand ohne Strömungsverluste des Blutes entgegenbringen. Bei stärkerer Dehnung der Gefäßwand kann der Widerstand der elastischen Fasern noch durch den Tonus der glatten Muskelzellen aktiv erhöht werden. Die elastischen Eigenschaften und somit die Dehnbarkeit eines Gefäßabschnittes werden in der Summe durch das Verhältnis von kollagenen und elastischen Fasern und dem Aktivitätszustand der Gefäßmuskulatur bestimmt. Veränderungen der arteriellen Gefäßwand sind ein wichtiger prognostischer Faktor zur Früherkennung kardiovaskulärer Erkrankungen und Ereignisse und können nichtinvasiv erfaßt werden [**Bond M.G. et al. 1989 / Bond M.G. et al. 1990 / Salonen J.T. et al. 1993 / Reneman R.S. et al. 1986**]. So stellt sich die sonographisch gut zugängliche Arteria carotis communis als herznahes Gefäß aufgrund der bestehenden Koinzidenz zwischen koronaren, cerebralen und peripher-vaskulären Gefäßwandveränderungen als idealer Untersuchungsort für die frühzeitige Erkennung progredienter Gefäßwandveränderungen dar.

Die Arteria brachialis als peripher liegendes großes arterielles Gefäß ist für die Untersuchungen von Arterien mit vermehrter muskulärer Komponente beispielgebend.

Die Veränderungen an den arteriellen Gefäßwänden lassen sich in strukturelle und funktionelle Veränderungen gliedern. Dabei sind funktionelle Gefäßwandveränderungen zu einem großen Teil ursächlich für die meist erst viel später auftretenden strukturellen Veränderungen arterieller Blutgefäße.

Ein Parameter zur Beschreibung struktureller Eigenschaften von Gefäßwänden ist die Intima-Media-Dicke. Auch die durch Intimafrühläsionen auftretenden atherosklerotische Plaques können in ihrer Größe und Form erfaßt werden. Zur Beurteilung struktureller Gefäßwandveränderungen wird die Angiographie auch heute noch als der sogenannte Goldstandard angesehen. Für morphologische Gefäßwanduntersuchungen eignet sie sich jedoch nur bedingt, da sich frische Gefäßwandveränderungen auf die Intima beschränken und frühe Läsionen, die das eigentliche Gefäßlumen noch nicht einschränken, angiologisch als auch im MRT nicht sicher nachweisbar sind **[Glagov S. et al. 1987]**. Zudem stellt die Angiographie eine invasive Untersuchungsmethode dar und kann schon aus ethischen Gründen aufgrund der aus der Untersuchung für die Gesundheit resultierenden Risiken nicht bei asymptomatischen Personen (Kontrollgruppe und frühe Krankheitsstadien) angewandt werden.

Mit Hilfe des hochauflösenden Ultraschalls können dagegen beginnende strukturelle Veränderungen der Gefäßwand wie die Zunahme der Intima-Media-Dicke und Frühläsionen der Gefäßwand lange Zeit vor dem Auftreten von Krankheitssymptomen nichtinvasiv erfaßt

werden [Bond M.G. et al. 1986 / Salonen J.T. et al. 1993]. Die sonographische Methodik zur Bestimmung der Intima-Media-Dicke ist einfach zu erlernen und die gewonnenen Ergebnisse sind gut reproduzierbar [London G.M. et al. 1997]. Pignoli et al. konnten nachweisen, daß es keinen signifikanten Unterschied zwischen der sonographisch und der bei mikroskopischen Vergleichsuntersuchungen gemessenen Intima-Media-Dicke gibt [Pignoli P. et al. 1986].

Die Abbildung 3.1. veranschaulicht die sonographisch darstellbaren Schichten der arteriellen Gefäßwand.

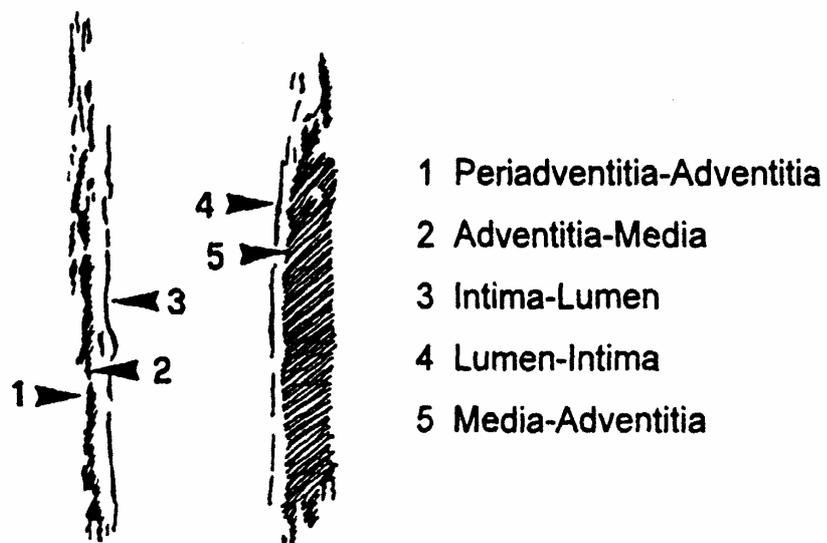


Abbildung 3.1.:

Darstellung der im B-mode-Ultraschall darstellbaren Schichten der Gefäßwand der Arteria carotis communis.

Die Intima-Media-Schicht der Gefäßwand stellt einen wichtigen Teil für die Analyse der Struktur der Gefäßwand dar, da die arteriosklerotischen Veränderungen - altersbedingt oder durch Schädigung der Gefäßwand - durch eine diffuse Verdickung des Intima-Media-Komplexes mit einer Zunahme der kollagenen und einer Degeneration der elastischen Fasern charakterisiert sind. Zusätzlich wird die Abnahme des Elastin-Kollagen-Quotienten beobachtet **[Krafka J. et al. 1940 / Karrer H.E. et al. 1961]**.

Die Bestimmung der Intima-Media-Dicke großer Arterien ist ein prognostisch bestimmender Faktor für das Risiko und die Ausbildung kardiovaskulärer Erkrankungen. O'Leary et al. konnten nachweisen, daß eine Zunahme der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis mit dem Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, einer koronaren Herzerkrankung und dem erhöhten Risiko eines Apoplex korreliert **[O'Leary D.H. et al. 1999]**.

Der hochauflösende Ultraschall ist bei der klinischen Untersuchung zunehmend von Bedeutung, um Gefäßwandveränderungen in frühen Krankheitsstadien auch bei asymptomatischen Patienten zu erfassen.

Eine weitere Methode zur Beschreibung arterieller Gefäßwandeigenschaften ist die Untersuchung der Funktion dieser Gefäße. Dazu kommen sonographische als auch tonometrische Untersuchungsverfahren zum Einsatz. So ist es mit mehrkanaligen gepulsten Dopplersystemen möglich, die lokale Gefäßwandelastizität oder die Distensibilität als Parameter der Windkesselfunktion bestimmen. Dazu werden die systolisch-diastolischen Gefäßwandbewegungen großer Arterien durch eine Doppleranalyse der pulssynchronen Gefäßwandbewegungen im M-Mode registriert.

Mittels eines Computers kann aus dem RF-Signal des M-Mode-Echos eine Doppleranalyse innerhalb von Datenfenstern durchgeführt werden. Die Position dieser Datenfenster erfolgt im Bereich der anterioren und posterioren Gefäßwand (Abbildung 3.2.). Im Gegensatz zur konventionellen Dopplersonographie von Arterien wird hier nicht das Dopplersignal des Blutflusses, sondern das der Gefäßwand registriert und ausgewertet.

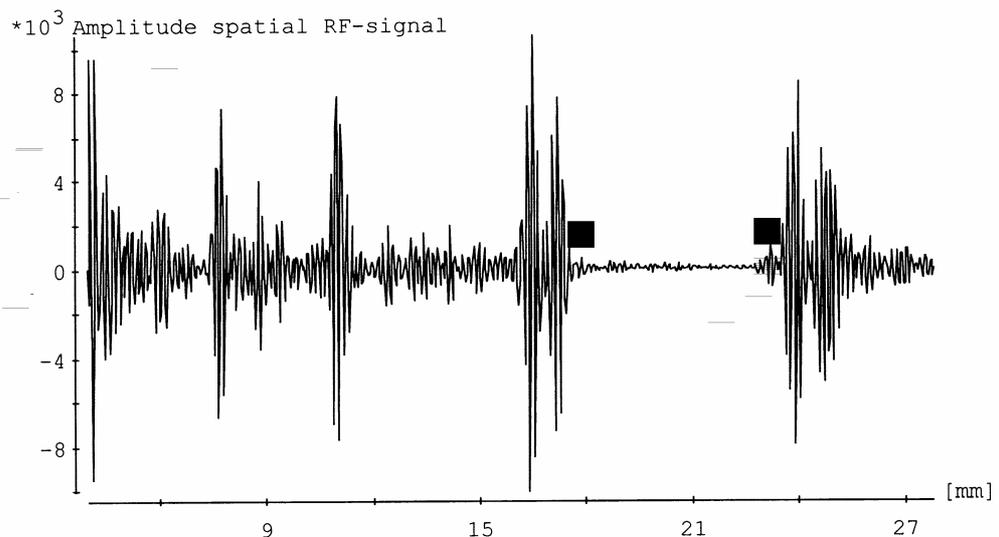


Abbildung 3.2.:

RF-Signal der anterioren und posterioren Gefäßwand der Arteria carotis communis. Die Datenfenster sind im Bereich der Intima (Cursor) positioniert. [Barenbrock et al. Gefäßwandveränderungen großer Arterien bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz]

Da die Geschwindigkeit der Gefäßwandbewegung im Vergleich zur Blutströmung relativ niedrig ist, muß auch eine niedrigere Repetitionsfrequenz verwendet werden. Die Abbildung 3.3. zeigt die Bewegung der Gefäßwand, die als Kurve in Abhängigkeit von der Zeit aufgezeichnet werden kann. Zusätzlich zum enddiastolischen Gefäßdurchmesser wird die Durchmesseränderung bestimmt, die sich aus der Differenz von maximalem systolischem Gefäßdurchmesser und dem enddiastolischen Durchmesser ergibt.

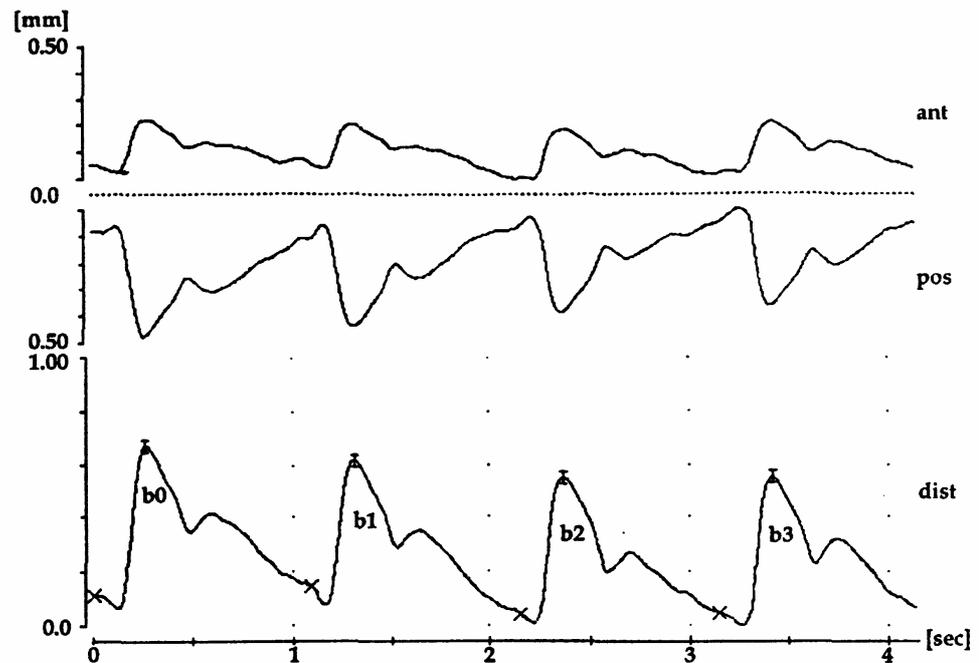


Abbildung 3.3.:

Zeitabhängige Registrierung der anterioren (ant) und posterioren (post) Gefäßwandbewegungen und Gefäßdurchmesseränderung (dist) der A. carotis communis während 4 Herzaktionen. Die Kreuze in der Kurve der Durchmesseränderung markieren die R-Zacken im EKG [Barenbrock et al. Gefäßwandveränderungen großer Arterien bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz]

Aus der Beziehung zwischen der Durchmesseränderung des arteriellen Blutgefäßes und der Blutdruckamplitude erfolgt die Berechnung der lokalen Gefäßwandelastizität und der Distensibilität [**Hoecks A.P.G. et al. 1990 / Reneman R.S. et al. 1986**].

Nur bei ausreichender Elastizität und Dehnbarkeit der Gefäßwände ist das arterielle System in der Lage, die ihm zukommenden Aufgaben zu erfüllen.

Die Charakterisierung der elastischen arteriellen Gefäßwandeigenschaften im physikalischen Sinne erfolgt durch den Begriff der arteriellen Compliance, die als Quotient aus Volumen- und Druckänderung definiert ist oder als Gefäßdurchmesser-Druck-Änderung beschrieben werden kann.

$$\text{Compliance} = \Delta V / \Delta P \text{ (ml} \times \text{Pa}^{-1}\text{)}$$

ΔV =Volumenänderung

ΔP =Druckänderung

Die arterielle Compliance zeigt eine nicht lineare Abhängigkeit vom Blutdruck und nimmt mit erhöhtem Blutdruck ab [**Schmieder R.E. et al. 1995**]. Bei steigendem Blutdruck wird ein großer Teil der Dehnungskräfte von den elastischen auf die kollagenen Fasern der Gefäßwand übertragen. Außerdem kommt es zu einer adaptiven Erhöhung des Gefäßmuskeltonus. In der Summe dieser Faktoren resultiert eine kurvilineare Druck-Volumen-Beziehung [**Roach M.R. et al. 1957**] (Abbildung 3.4. auf der folgenden Seite). Bei der Betrachtung dieser Kurve wird deutlich, daß die

arterielle Compliance nur in Bezug auf einen vorgegebenen Druck bestimmt werden kann. Somit führt die einfache Erhöhung des Blutdruckes zu einer Abnahme der arteriellen Compliance [Hallock P. et al. 1937 / Safar M.E. et al. 1990].

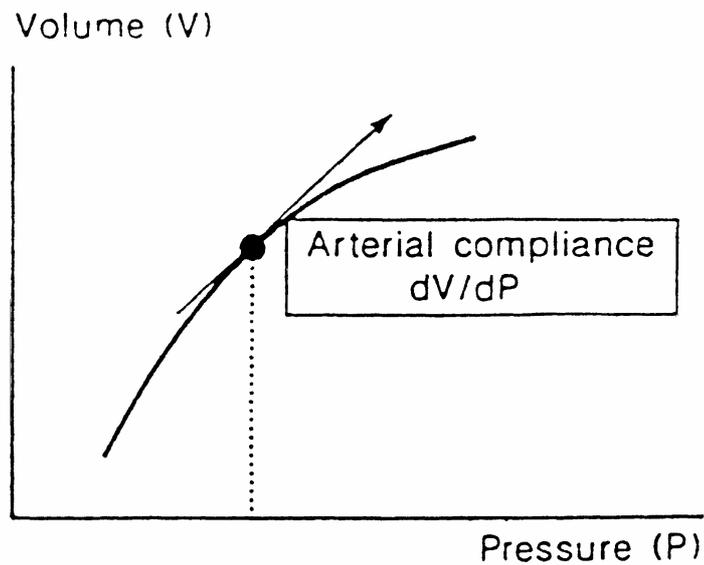


Abbildung 3.4.:

Schematische Darstellung der Druck-Volumen-Korrelation einer großen Arterie [Safar M.E. et al. 1990]

Als Kehrwert der Compliance beim Gefäßsystem gilt der Volumenelastizitätskoeffizient E' . Aus physikalischer Sicht ist der Begriff der Elastizität so definiert, daß E' bei großer Dehnbarkeit klein ist und umgekehrt.

$$E' = 1/C = \Delta P / \Delta V (\text{Pa} \times \text{ml}^{-1})$$

ΔV = Volumenänderung

ΔP = Druckänderung

C = Compliance

Auch mit dem sogenannten Young'schen Elastizitätsmodul E können die viskoelastischen Gefäßwandeigenschaften beschrieben und mit der folgenden Formel berechnet werden [Caro C.G. et al. 1978 / Patel D.J. et al 1963].

$$E = \Delta p / \Delta d_e \times 2 d_e \cdot D_i (1 - \delta^2) / d_e^2 - d_i^2$$

E = Elastizitätsmodul

Δp = intravaskuläre Druckänderung

d_e = externe Gefäßdurchmesseränderung

d_i = interne Gefäßdurchmesseränderung

δ^2 = konstante Größe von 0,5 für Blutgefäße

Das Elastizitätsmodul E zeigt genau wie der Volumanelastizitätskoeffizient eine inverse Korrelation zu den elastischen Gefäßwandeigenschaften.

Die Distensibilität der großen Gefäße kann mit Hilfe des Elastizitätsmodules nach folgender Formel berechnet werden:

$$D=1/E (h/d)$$

h =Gefäßwanddicke

d =diastolischer Gefäßdurchmesser

Bei den dopplersonographischen Untersuchungen der arteriellen Gefäßwand im M-Mode wird neben dem enddiastolischen Gefäßdurchmesser die Durchmesseränderung festgestellt, die sich aus der Differenz von maximalem systolischem Gefäßdurchmesser und enddiastolischem Gefäßdurchmesser errechnen läßt. Als wichtigste Größe kann daraus der Distensibilitätskoeffizient (DC) aus dem Quotienten von relativer Gefäßdurchmesseränderung und Blutdruckamplitude berechnet werden:

$$DC (10^{-3}/kPa) = (2\Delta d/d) / \Delta p$$

d =enddiastolischer Gefäßdurchmesser (mm)

Δd =Gefäßdurchmesseränderung (μm)

Δp =Blutdruckamplitude (kPa)

Barenbrock et al. reproduzierten die Messungen der genannten Gefäßparameter. Dabei gab es nur geringe Abweichungen des enddiastolischen Gefäßdurchmessers, des relativen Gefäßdurchmessers und des Distensibilitätskoeffizienten **[Barenbrock M. et al. 1994]**.

Als ein indirekter Funktionsparameter der Gefäßwandeigenschaften gilt die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) **[Vlachopoulos C. et al. 2000]**. Sie kann als indirekter und inverser Parameter der Gefäßwandelastizität nichtinvasiv bestimmt werden. Bereits 1926 wurde die mathematische Beziehung zwischen Pulswellengeschwindigkeit und Gefäßelastizität durch O. Frank beschrieben und in folgender Gleichung fixiert:

$$PWV = (K/p)^{1/2}$$

K= Volumenelastizitätskoeffizient

p= Blutviskosität

Die Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit innerhalb eines festgelegten Gefäßabschnittes dient auch heute noch als gängige Methode zur indirekten Bestimmung mechanischer Gefäßwandeigenschaften. Dazu werden transkutane Druckwandler zur Aufzeichnung von Pulskontur und Messung der Pulswellengeschwindigkeit eingesetzt. Nicht zuletzt aufgrund ihrer guten Charakteristik und einfachen technischen Anwendung gehört die Messung der Pulswellengeschwindigkeit heute zum Standard bei der Untersuchung der

Gefäßwandelastizität [**Breithaupt-Grogler K. et al. 1999**]. Dabei ist die Pulswellengeschwindigkeit stark von der Distensibilität sowie vom Verhältnis zwischen Wanddicke und Radius der Blutgefäße abhängig. Der Wert vergrößert sich mit zunehmender Steifheit oder Dicke der Gefäßwand und abnehmendem Radius des gemessenen Gefäßes. Somit korrelieren die Pulswellengeschwindigkeit und Gefäßwandelastizität invers. Als Normwerte für die Pulswellengeschwindigkeit gelten ca 4-6m/s in den großen und 8-12 m/s in den kleineren Arterien.

Da mit höherem Alter die Elastizität der Gefäße abnimmt, steigt die Pulswellengeschwindigkeit zwangsläufig [**Hayward C.S. et al. 1997 / Kelly R.P. et al. 1989**]. Aber auch die arterielle Hypertonie führt zu Gefäßveränderungen, die einem stark akzelerierten Alterungsprozeß entsprechen [**Nichols W.W. et al. 1998**]. Hier kommt es aufgrund der eingeschränkten Dehnbarkeit der arteriellen Gefäßwand durch die stärkere passive Dehnung ebenfalls zu einer Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit. Aufgrund dieser Tatsachen ist man durch die Messung der Pulswellengeschwindigkeit in der Lage, Informationen über die elastischen Eigenschaften von arteriellen Blutgefäßen, die im Verlauf des Lebens durch funktionale und strukturelle Veränderungen beeinflusst werden können, zu erhalten [**Schmidt R.F. et al., Springer-Lehrbuch**].

Um eine Quantifizierung mechanischer Eigenschaften von Arterien, die einer direkten Untersuchung nur sehr schwer zugänglich sind (z.B. die zentrale Aorta), zu erlauben, können aus der Laufzeit der Pulswelle zwischen z.B. der Arteria carotis communis und der Arteria femoralis Rückschlüsse auf die mechanischen Eigenschaften der zentralen Aorta

gezogen werden [O'Rourke M.F. et al. 2001]. Bei dieser Untersuchung wird die Zeit der Pulswelle über eine bestimmte Distanz gemessen. Die Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit erfolgt nach folgender Gleichung, wobei $\Delta p \times V/\Delta V$ die Inverse der Distensibilität darstellt:

$$PWV^2 = \Delta p \times V/\Delta V \times p$$

Δp =Blutdruckamplitude (kPa)

$\Delta V/V$ =relative Volumenänderung

p =Blutdichte

Auch auf periphere Arterien läßt sich diese Untersuchungsmethode anwenden. Die Abbildung 3.5. auf der folgenden Seite zeigt deutlich die zeitliche Differenz bei der Ableitung der proximalen und der distalen Arteria radialis. Aus der Verschiebung der beiden Pulswellen läßt sich über die gemessene Zeit und die angegebene Strecke die Pulswellengeschwindigkeit ermitteln.

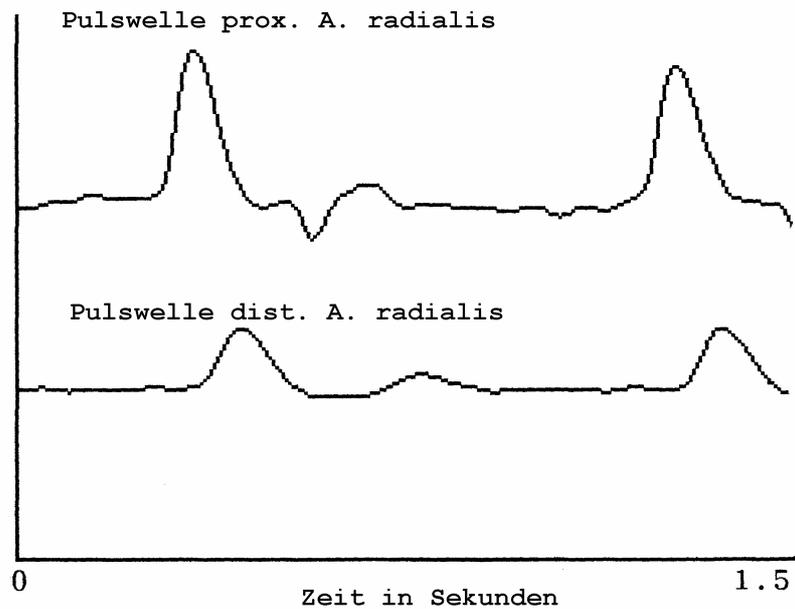


Abbildung 3.5.:

Ableitungen der Pulswellen der proximalen und der distalen Arteria radialis. Die zeitliche Verschiebung der Amplituden kann meßtechnisch erfasst werden, hier 85 ms. Die daraus errechnete Pulswellengeschwindigkeit beträgt in dieser Arterie 8,50 m/s.

Als eine weitere Möglichkeit zur Untersuchung der funktionellen Gefäßwandeigenschaften dienen tonometrische Messungen zur Aufzeichnung der Pulscurve. Diese sphygmographischen Aufzeichnungen erfolgen an einer gut exponierten Arterie, wie z.B. der Arteria radialis. Computergestützt erfolgt dann die Generierung einer repräsentativen Pulswelle.

Durch die gleichzeitige Blutdruckmessung am Oberarm kann das Druckintervall der aufgezeichneten Pulskurve bestimmt werden. Mit Hilfe eines mathematischen Algorithmus kann aus der peripheren die aortale Pulswelle errechnet werden. Dieser Algorithmus konnte durch die zeitgleiche Aufzeichnung von invasiver peripherer und aortaler Druckkurve erstellt werden **[Chen C.H. et al. 1997 / Karamanoglu M. et al. 1993]**. Zusätzlich können über die errechnete aortale Pulskurve der zentrale Blutdruck und sowie die Augmentation und der Augmentationsindex bestimmt werden. Die Parameter der Pulswellenanalyse sind insgesamt sehr gut reproduzierbar **[Filipovsky J. et al. 2000 / Wilkinson I.B. et al. 1998]**.

Es steht also eine breite methodische Palette zur Verfügung, um die Wandeigenschaften des arteriellen Gefäßsystems am Patienten nichtinvasiv zu untersuchen. Diese Untersuchungen arterieller Gefäßeigenschaften sind bedeutsam, um die Prognose kardiovaskulärer Ereignisse und das kardiovaskuläre Risiko zu bestimmen. Diese Erkenntnisse gewinnen zunehmend an Bedeutung in der kardiovaskulären Präventivmedizin **[WHO ISoH 1999]**.

4. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Frage, ob die Gefäßwandeigenschaften großer Arterien bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus gestört sind. Es soll geklärt werden, ob die Distensibilität der großen Arterien und die Pulswellengeschwindigkeit abhängig von einer erhöhten Parathormonkonzentration im Serum sind.

Dabei soll ein möglicher Einfluß des Parathormons auf strukturelle und funktionelle Veränderungen der arteriellen Gefäßwand untersucht werden. Es gilt, andere Faktoren und Einflüsse, die einen möglichen Effekt auf die Gefäßwand haben, auszuschließen.

Folgende Fragen sollen in dieser Untersuchung beantwortet werden:

Lassen sich bei Patienten mit erhöhter Parathormonkonzentration im Serum Veränderungen der strukturellen und funktionellen arteriellen Gefäßwandeigenschaften im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe nachweisen?

Geht eine erhöhte Parathormonkonzentration mit Veränderungen der arteriellen Distension, der Pulswellengeschwindigkeit im arteriellen Gefäßsystem oder der Intima-Media-Dicke der arteriellen Gefäßwand einher?

Sind ggf. bestehende Gefäßwandveränderungen bei Hyperparathyreoidismus nach erfolgter Parathyreoidektomie und Normalisierung der Parathormonkonzentration im Serum reversibel?

Wie verhält sich die Kalziumkonzentration im Serum in Abhängigkeit vom Parathormonspiegel?

Verändert sich der Blutdruck in Abhängigkeit von der Parathormonkonzentration? Gibt es Veränderungen nach erfolgter Parathyreoidektomie?

5. Patienten und Methodik

Für diese prospektive Untersuchung wurden Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus rekrutiert und untersucht.

Es konnten entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien 20 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus in die Studie eingeschlossen und bis zum Ende verfolgt werden. Diesen Patienten wurden 20 gesunde Kontrollpersonen gegenübergestellt. Die Untersuchungen an den rekrutierten Patienten erfolgten vor und 6 Monate nach der Parathyreoidektomie. Die gewonnenen Werte wurden zusätzlich mit denen von 20 gesunden Kontrollpersonen verglichen.

Alle Patienten hatten schriftlich bestätigt, daß sie vollständig über die Untersuchungen informiert worden waren und freiwillig an dieser Studie teilnahmen.

Die Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus und die Kontrollpersonen wurden vor Einbeziehung in die Studie klinisch untersucht.

Um andere Faktoren als das Parathormon, die die arterielle Gefäßwand beeinflussen können, auszuschließen, galten strenge Ein- und Ausschlusskriterien, welche hier im Einzelnen aufgeführt sind:

Einschlußkriterien:

1. primärer Hyperparathyreoidismus bzw. keine erhöhten Parathormonspiegel bei der gesunden Kontrollgruppe
2. Verfügbarkeit der Patienten präoperativ und 6 Monate postoperativ

Ausschlusskriterien in beiden Gruppen:

1. koronare Herzerkrankungen
2. Herzfehler und Herzklappenfehler
3. cerebrale Gefäßerkrankungen
4. periphere arterielle Verschlusskrankheit
5. Diabetes mellitus
6. Niereninsuffizienz (Kreatininkonzentration im Serum $>1,2$ mg/dl)
7. signifikante Hypercholesterinämie (Cholesterinkonzentration im Serum >230 mg/dl)
8. Nikotinabusus
9. systolischer Blutdruck von 140 mmHG oder höher, diastolischer Blutdruck von 90 mm HG oder höher, gemessen im Sitzen
10. Patienten, die antihypertensiv behandelt waren

Von primär 35 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus konnten für die Studie entsprechend den Kriterien in dem o.g. Zeitraum jedoch nur 22 Patienten, darunter 14 Frauen und 8 Männer, in die Studie eingeschlossen werden.

13 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus wurden wegen Begleiterkrankungen nicht eingeschlossen, davon 9 Patienten mit arterieller Hypertonie, 2 mit erhöhter Kreatininkonzentration im Serum und 2 mit einem manifesten Diabetes mellitus.

Ein primär in die Studie eingeschlossener Patient zeigte einen persistierenden Hyperparathyreoidismus nach der Operation und ein weiterer Patient konnte über den Zeitraum von 6 Monaten postoperativ nicht verfolgt werden.

So wurden verwertbare Ergebnisse von insgesamt 20 Patienten gewonnen, darunter 13 Frauen und 7 Männer, die vor und 6 Monate nach der Parathyreoidektomie untersucht wurden.

Von diesen 20 zeigten 8 Patienten klinische Symptome, die mit Polyurie und Polydipsie in Verbindung gebracht wurden, 7 hatten Nierensteine, und 10 gastrointestinale Beschwerden; Doppelnennungen der Diagnosen und Symptome waren möglich.

Parallel dazu wurden den Patienten als Vergleichspersonen 20 gesunde Probanden zugeordnet, gepaart nach Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index und Blutdruck. Für sie galten, abgesehen vom primären Hyperparathyreoidismus, bezüglich der Vorerkrankungen, Lebensgewohnheiten und der klinischen und laborchemischen Parameter die gleichen Ausschlußkriterien wie für die Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus.

Die Tabellen 6.1. auf Seite 81 und 6.2. auf Seite 82 zeigen die Gegenüberstellung von Patienten und gesunden Probanden bezüglich der genannten Parameter.

Folgende Untersuchungen wurden an Patienten jeweils vor und 6 Monate nach Parathyreoidektomie und an den gesunden Kontrollpersonen vorgenommen:

1. Bestimmung der aufgeführten laborchemischen Serumparameter:
 - Kreatininkonzentration
 - Cholesterinkonzentration
 - Triglyceridkonzentration
 - Nüchternblutzuckerkonzentration
 - Gesamtkalziumspiegel
 - Phosphatspiegel
 - Parathormonkonzentration
2. sphygmomanometrische Messung des arteriellen Blutdruckes
3. sonographische Bestimmung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis und der Arteria brachialis
4. sonographische Bestimmung der enddiastolischen Gefäßdurchmesser und der Durchmesseränderung mit paralleler EKG-Ableitung
5. tonometrische Bestimmung der aortalen und radialen Pulswellengeschwindigkeit
6. Berechnung der Distensibilitätskoeffizienten

Die verschiedenen Untersuchungen wurden morgens zwischen 8:00 und 12:00 vorgenommen.

Zur Bestimmung der Routinelaborparameter wurde den Patienten morgens nüchtern Blut entnommen.

Es wurden standardisierte Labormethoden angewandt, um die Nüchternwerte der Kreatininkonzentration, Gesamtcholesterinkonzentration, Triglyceridkonzentration, Blutzuckerkonzentration und Gesamtkalziumkonzentration im Serum zu bestimmen.

Mittels eines immunradiometrischen Assays wurde die Konzentration des intakten (1-84) Parathormons bestimmt [BLIND 1990]. Der Referenzbereich des intakten Parathormons liegt bei dieser Methode zwischen 12 und 65 ng/l. Werte darüber deuten auf einen Hyperparathyreoidismus hin.

Die arteriellen Blutdruckmessungen erfolgten mit dem automatischen Sphygmomanometer (Critikon Dinamap Modell 1846 SX, Tampa, FL, USA). Die Messungen wurden nach einer 15-minütigen Ruhepause der Patienten in sitzender Position am linken Oberarm durchgeführt. Es erfolgten jeweils 5 aufeinanderfolgende Messungen über einen Zeitraum von 15 Minuten, deren Mittelwert errechnet wurde.

Die Bestimmung der arteriellen Distensibilität erfolgte durch die Doppleranalyse der pulssynchronen Gefäßwandbewegungen im M-Mode. Dazu wurden die Gefäßdurchmesser von Art. carotis communis und Art. brachialis sowie deren pulssynchrone Änderungen aufgezeichnet. Die Analyse der arteriellen Gefäßwandbewegungen wurde im Liegen mit einem Multi-gate-Doppler-System mittels eines sogenannten Echotracking durchgeführt (Pie Medical Equipment B.V., Maastricht, The Netherlands) durchgeführt [Hoeks A.P.G. et al. 1990 / Reneman R.S. et al. 1986], mit dem die systolisch-diastolische

Gefäßwandbewegung großer arterieller Gefäße als M-Mode-Bild nichtinvasiv dargestellt werden kann.

Die Dopplermessungen der Arteria carotis communis erfolgten an der linken Halsseite 2 cm unterhalb der Bifurkation. Am rechten Arm wurde die Arteria brachialis 5 cm proximal der Ellenbeuge aufgesucht. Die Darstellung der Gefäße erfolgte in longitudinaler Projektion. Die Frequenz des Schallkopfes betrug 7,5 MHz. Das hier verwendete Ultraschall- und Dopplersystem erlaubt eine niedrige Pulsrepetitionsfrequenz entsprechend der langsameren Bewegung bzw. Auslenkung der Gefäßwand sowie eine höhere Auflösung. Ein speziell entwickeltes PCI-Interface in einem handelsüblichen PC analysierte über die dazugehörige Software die Wandbewegungen über drei Herzzyklen mittels EKG-Trigger.

Das System erlaubt die Untersuchung der relativen Änderung der Gefäßdurchmesser großer Arterien als Funktion in Abhängigkeit von der Zeit mit einer Genauigkeit von 0,5%.

Parallel dazu wurde ein EKG abgeleitet, da die R-Zacke der Ableitung den Beginn der Systole markiert (siehe Abbildung 3.3. auf Seite 57).

Die Berechnung der Distensibilitätskoeffizienten erfolgte aus der Beziehung zwischen der Durchmesseränderung des untersuchten arteriellen Gefäßes und der Blutdruckamplitude **[Hoeks A.P.G. et al. 1990 / Renemann R.S. et al. 1986]**.

Die während eines Herzzyklusses auftretenden Druckänderungen in den arteriellen Gefäßen bewirken Veränderungen in deren Volumen, welche zum einen durch eine Zunahme des Durchmessers, zum anderen durch eine Längsausdehnung des Gefäßes bedingt sind. Die Längsausdehnung trägt allerdings nur zu einem geringen Anteil zu der Volumenänderung bei und ist

deshalb eine zu vernachlässigende Größe, wie durch Untersuchungen von Dobrin et al. gezeigt werden konnte [Dobrin P.B. et al. 1978].

Das Maß der Volumenzunahme und damit der elastischen Gefäßwandeigenschaften ist die arterielle Compliance. Sie beschreibt die Beziehung zwischen der Volumen- und der Druckänderung der Arterien. Hier kommt es zu einem parallelen Anstieg von Druck und Volumen bis zu einem gewissen Punkt. Von diesem aus kommt es auch bei weiter steigendem Druck zu keiner weiteren Volumenzunahme [Ferguson et al. 1988 / Hardt et al. 1999].

Vereinfachend wird also die Längsausdehnung der Arterie vernachlässigt und die maximale diastolisch-systolische Querschnittszunahme zur maximalen diastolisch-systolischen Blutdruckamplitude in Beziehung gesetzt. Auf diese Weise kann die Compliance eines Arteriensegmentes angenähert durch die Querschnittscompliance beschrieben werden.

$$\text{Querschnittscompliance} = \frac{\text{Querschnittsänderung (syst-diast)}}{\text{Blutdruckamplitude}}$$

In einer weiteren Vereinfachung kann auch lediglich die relative Zunahme des Durchmessers gemessen und zur o.g. Druckänderung in Bezug gesetzt werden.

Der Quotient aus der systolischen Durchmesseränderung (Δd) und dem enddiastolischen Durchmesser (d) wird dabei als relative Distension bezeichnet ($\Delta d/d$).

Diese relative Distension des Gefäßes wird zur Druckänderung in Beziehung gesetzt

Der sich daraus ergebende Quotient ist der sogenannte Distensibilitätskoeffizient (DC), der die lokale arterielle Gefäßwandelastizität beschreibt:

$$DC (10^{-3}/kPa) = (2\Delta d/d) / \Delta p$$

d =enddiastolischer Gefäßdurchmesser (mm)

Δd =Gefäßdurchmesseränderung (μm)

Δp =Blutdruckamplitude (kPa)

Zur Ermittlung des Distensibilitätskoeffizienten wird mittels gepulster Dopplersonographie EKG-getriggert der enddiastolische Durchmesser (d [mm]) wie oben beschrieben bestimmt und die systolische Zunahme des Gefäßdurchmessers (Δd [μm]) ermittelt. Die Berechnung der Daten erfolgte nach einer Messung über mindestens drei Herzzyklen und deren Mittelung.

Der systolische und der diastolische Blutdruck werden mit dem automatischen Sphygmanometer (Dynamap compact, Critikon s.o.) gemessen.

Die Pulswellengeschwindigkeit ist der Kehrwert der Distensibilität, d.h. je höher die Pulswellengeschwindigkeit ist, desto niedriger die Distensibilität. Die Bestimmung der

Pulswellengeschwindigkeiten zwischen der Art. carotis communis und der Art. femoralis (im Weiteren aortale Pulswellengeschwindigkeit genannt) sowie die Pulswellengeschwindigkeit zwischen der proximalen und der distalen Art. radialis (im Weiteren radiale Pulswellengeschwindigkeit genannt) wurde im Liegen nichtinvasiv durchgeführt. Dazu wurden zwei Mikrophone (TY-306, Fukuda Denshi Co., Tokyo, Japan) auf die jeweiligen Hautpartien über den Gefäßen aufgelegt und die Pulswellen registriert. Die Ableitungsstellen für die aortale Pulswellengeschwindigkeit lagen unterhalb der rechten Carotisbifurkation und in der rechten Leiste über der Arteria femoralis communis, für die radiale Pulswellengeschwindigkeit über der Arteria radialis kurz unterhalb der rechten Ellenbeuge und am rechten Handgelenk. Die Abstände zwischen den einzelnen Ableitungsstellen wurden manuell gemessen, die Ableitungsfrequenz der Pulswellen betrug 500 Hz. Die gemessenen Frequenzen wurden in einen Rechner (Complior, Colson AS, Paris, France) übertragen, in Abhängigkeit von der Zeit und vom eingegebenen Abstand der Ableitungsstellen zueinander registriert und ausgewertet.

Die Bestimmung der Intima-Media-Dicke wurde sonographisch vorgenommen. Die Untersuchungen erfolgten mittels eines hochauflösenden Ultraschallsystems (Biosound 2000 II s.a., Biosound Inc., Indianapolis) im B-Mode. Dieses System eröffnet die Möglichkeit, dank adäquater Bildqualität und Auflösung die Intima-Media-Dicke der zu untersuchenden Arterien zu bestimmen. Untersucht wurden die Gefäßwände der Arteria carotis communis ca. 2 cm unterhalb der Bifurkation und die Arteria brachialis ca. 5 cm oberhalb der Ellenbeuge in

longitudinaler Darstellung; gemessen wurde die Intima-Media-Dicke an der Hinterwand des jeweiligen Gefäßes. Es lassen sich sonographisch im B-Mode 3 Grenzschichten der arteriellen Gefäßwand darstellen. Die erste echogene Grenze ist die zwischen der arteriellen Gefäßwand und dem Lumen der Arterie, die zweite stellt den Übergang von der Media zur Adventitia dar und die dritte markiert den Übergang von der Adventitia zum periadventitiellen Gewebe. Die Distanz zwischen dem ersten und zweiten darstellbaren Übergang markiert den Intima-Media-Komplex, dessen maximale Dicke erfasst und aufgezeichnet wurde.

Statistik:

Die statistische Analyse wurde mittels EDV durchgeführt und ausgewertet. Als Statistik-Programm kam das Programm „Statistical Package of Social Science, Version 4.0, 1990, SPSS Inc., Chicago, IL, USA, zur Anwendung.

Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes angegeben. P-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Die Prüfung der klinischen und biochemischen Daten erfolgte mit Hilfe des Student's-Testes auf statistische Signifikanz.

Die Aussagekraft der Studie wurde mit Hilfe des Institutes der Biomathematik der Universität zu Münster errechnet. Es wurde bestimmt, daß Abweichungen von 20% gegenüber dem Durchschnitt als klinisch relevant zu bezeichnen sind.

Frühere Studien zeigten, daß die Standardabweichungen der Gefäßwandparameter in verschiedenen Gruppen unter 30 % vom Durchschnitt lagen.

Um bei einer Aussagekraft von 80% mit einem Typ I - Fehler von 5% Abweichungen von 20% zwischen den Gruppen gegenüber dem Durchschnitt aufzeigen zu können, wurden in jeder Gruppe 20 Patienten benötigt. So erscheint die Anzahl der rekrutierten Patienten groß genug, um signifikante Unterschiede oder Änderungen der Gefäßwandeigenschaften nachzuweisen.

6. Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war es, bei Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus und ohne kardiale Risikofaktoren oder Vorerkrankungen einen möglichen Effekt des Parathormons auf die Gefäßwandeigenschaften zu untersuchen. Dabei wurden die prä- und postoperativ gemessenen Werte denen gesunder Kontrollpersonen gegenübergestellt.

Untersucht wurden neben Alter, Geschlecht, BMI und Blutdruck für Gefäßerkrankungen laborchemisch relevante Parameter wie Gesamtcholesterin, Triglyzeride und Kreatinin, außerdem der Parathormon-, Kalzium- und Phosphatspiegel im Serum. Weiterhin wurden strukturelle Gefäßwandeigenschaften wie die Intima-Media-Dicke und die arteriellen Gefäßdurchmesser der Arteria carotis communis und der Arteria brachialis gemessen und funktionelle Parameter der arteriellen Gefäßwand wie die Carotis- oder Brachialisdistension und die aortale sowie radiale Pulswellengeschwindigkeit nichtinvasiv erfaßt. Aus den vorliegenden Werten konnten die relative Carotis- und Brachialisdistension und die jeweiligen Distensibilitätskoeffizienten errechnet werden.

Die allgemeinen und laborchemischen Daten und Charakteristika der Patienten und Kontrollpersonen bei Aufnahme in die Studie sind in der Tabelle 6.1. auf der folgenden Seite zusammengefaßt.

Blutdruck, Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Serumcholesterin, Triglyceride im Serum und das Serumkreatinin unterschieden sich nicht signifikant zwischen den 20 ausgesuchten Patienten mit primärem

Hyperparathyreoidismus und den gesunden Kontrollpersonen.

Parameter	pHPT	Kontrollgruppe	p
Alter	45±5	46±3	n.s.
Geschlecht m/w	7/13	7/13	n.s.
BMI	23,4±3,6	23,0±3,0	n.s.
Cholesterin (mmol/l)	5,59±0,2	5,64±0,2	n.s.
Triglyzeride (mmol/l)	1,40±0,2	1,39±0,2	n.s.
Kreatinin (µmol/l)	72,5±5,3	70,7±2,6	n.s.

P zeigt den signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, p>0.05 ist nicht signifikant

Tabelle 6.1.

Klinische und laborchemische Charakteristik von Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus präoperativ (n=20) und gesunden Kontrollpersonen (n=20); die Werte sind als Mittelwerte ± Standartabweichung der jeweiligen Gruppe angegeben.

Primär erfolgte der Vergleich der präoperativ gewonnenen Blutdruckwerte der Patienten mit primärem Hyperparathyroidismus und der gesunden Kontrollgruppe. Der systolische und diastolische Blutdruck der jeweiligen Gruppe wurde als Mittelwert aus fünf aufeinanderfolgenden Messungen pro Person

angegeben und war bei der Patientengruppe und der Kontrollgruppe nicht signifikant unterschiedlich. Die Tabelle 6.2. zeigt die Werte.

Parameter	pHPT	Kontrollgruppe	p
RR systolisch (mmHg)	128±4	125±2	n.s.
RR diastolisch (mmHg)	78±2	77±2	n.s.

P zeigt den signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, $p > 0.05$ ist nicht signifikant

Tabelle 6.2.

Systolische und diastolische Blutdruckwerte von Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus präoperativ (n=20) und gesunden Kontrollpersonen (n=20); der Blutdruck wird als Mittelwert \pm Standardabweichung der jeweiligen Gruppe aus 5 Messungen pro Person angegeben.

Bei dem Vergleich der Parathormonspiegel waren die präoperativ gewonnenen Werte bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus mit einem durchschnittlichen Wert von 240 ± 61 ng/l gegenüber der gesunden normwertigen Kontrollgruppe (27 ± 6 ng/l)

deutlich pathologisch erhöht und signifikant verschieden. Auch die Serumkalziumspiegel zeigten sich bei den Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus mit durchschnittlich $2,9 \pm 0,05$ mmol/l gegenüber der Kontrollgruppe mit $2,4 \pm 0,02$ mmol/l signifikant unterschiedlich. In den Diagrammen 6.1. und 6.2. sind die gewonnenen Werte und die Unterschiede graphisch veranschaulicht.

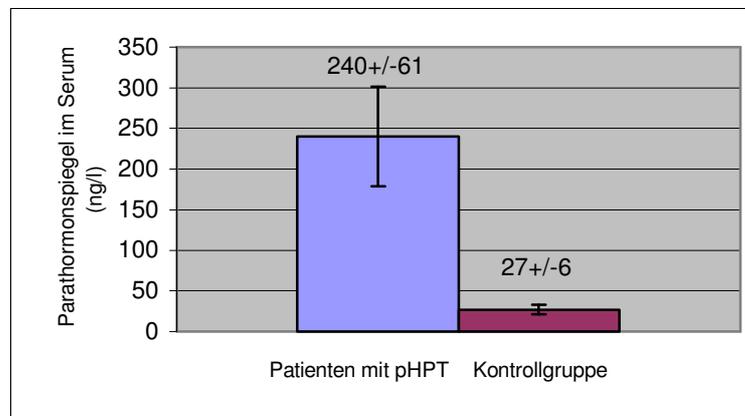


Diagramm 6.1.

Parathormonspiegel im Serum, Vergleich zwischen Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus vor Parathyreoidektomie (n=20) und gesunden Kontrollpersonen (n=20), die Werte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung der jeweiligen Gruppe angegeben.

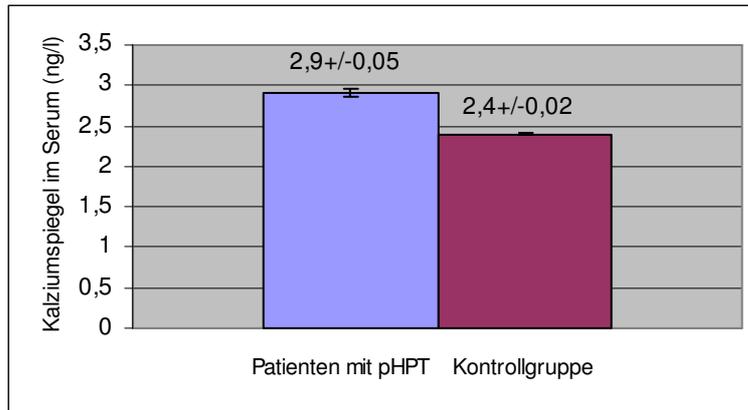


Diagramm 6.2.

Kalziumspiegel im Serum, Vergleich zwischen Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus vor Parathyreoidektomie (n=20) und gesunden Kontrollpersonen (n=20), die Werte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung der jeweiligen Gruppe angegeben.

Die Ergebnisse der strukturellen Gefäßwandparameter der Arteria carotis communis und der Arteria brachialis für die Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus und für die Kontrollgruppe sind in Tabelle 6.3. auf Seite 85 dargestellt.

Die mittleren Messwerte der enddiastolischen Durchmesser der Arteria carotis communis betragen bei den Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus präoperativ $6,1 \pm 0,5$ mm und bei der Kontrollgruppe $5,8 \pm 0,2$ mm. Sie unterschieden sich nicht signifikant. Auch die Ergebnisse der Messungen der enddiastolischen Durchmesser der Arteria brachialis zeigten sich mit mittleren Werten von $3,5 \pm 0,2$ mm bei den Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus präoperativ und mittleren Werten von $3,3 \pm 0,2$ mm bei der Kontrollgruppe nicht signifikant unterschiedlich.

Die mittleren Messwerte der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis betragen bei den Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus präoperativ $0,62 \pm 0,04$ mm und bei der Kontrollgruppe $0,61 \pm 0,04$ mm. Die Werte waren nicht signifikant unterschiedlich. Ebenso nicht signifikant verschieden waren die gewonnenen mittleren Messwerte der Intima-Media-Dicke der Arteria brachialis der Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus mit $0,48 \pm 0,04$ mm im Vergleich zu $0,47 \pm 0,06$ mm bei der Kontrollgruppe.

Parameter	Pat. mit pHPT vor OP	Kontroll- gruppe	p
Carotisdurchmesser (mm)	$6,1 \pm 0,5$	$5,8 \pm 0,2$	n.s.
IMT Carotis (mm)	$0,62 \pm 0,04$	$0,61 \pm 0,04$	n.s.
Durchmesser Art.brach. (mm)	$3,5 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,2$	n.s.
IMT Art.brachialis (mm)	$0,48 \pm 0,04$	$0,47 \pm 0,06$	n.s.

P zeigt den signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, $p > 0.05$ ist nicht signifikant

Tabelle 6.3.

Strukturelle Gefäßeigenschaften der Arteria carotis communis und der Arteria brachialis bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus präoperativ (n=20) und gesunden Kontrollpersonen (n=20); die Werte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung der jeweiligen Gruppe angegeben.

Die Ergebnisse der funktionellen Untersuchungen großer Arterien sind in Tabelle 6.4. auf Seite 87 gegenübergestellt.

Für die relative Distension der Arteria carotis communis wurden bei den Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus mittlere Werte von $6,9 \pm 0,9$ % und bei der Kontrollgruppe $7,8 \pm 0,7$ % ermittelt. Die Werte zwischen den beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant.

Ebenso nicht signifikant unterschieden sich die Werte der relativen Distension der Arteria brachialis mit $3,5 \pm 0,6$ % für die Gruppe mit primärem Hyperparathyreoidismus präoperativ im Vergleich zu $3,1 \pm 0,9$ % bei der Kontrollgruppe.

Die gemessenen Pulswellengeschwindigkeiten der Arteria radialis betragen bei der Patientengruppe präoperativ $9,1 \pm 0,4$ m/s und bei der Kontrollgruppe $9,2 \pm 0,5$ m/s. Auch diese Messwerte unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Ebenso verhielt aortale Pulswellengeschwindigkeit mit Messwerten von $9,9 \pm 0,7$ m/s bei der Patientengruppe mit primärem Hyperparathyreoidismus präoperativ gegenüber $10,0 \pm 0,6$ m/s bei der Kontrollgruppe. Diese Meßwerte waren ebenfalls nicht signifikant verschieden.

Parameter	Pat. mit pHPT vor OP	Kontroll- gruppe	p
relat. Carotisdistension (%)	6,9±0,9	7,8±0,7	n.s.
relat.Brachialisdistension (%)	3,5±0,6	3,1±0,9	n.s.
radiale Pulswellen- geschwindigkeit (m/s)	9,1±0,4	9,2±0,5	n.s.
aortale Pulswellen- geschwindigkeit (m/s)	9,9±0,7	10,0±0,6	n.s.

P zeigt den signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, p>0.05 ist nicht signifikant

Tabelle 6.4.

Funktionelle Gefäßeigenschaften bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus präoperativ (n=20) und gesunden Kontrollpersonen (n=20); die Werte sind als Mittelwerte ± Standartabweichung der jeweiligen Gruppe angegeben.

Die aus den vorliegenden Meßwerten resultierenden Distensibilitätskoeffizienten der Arteria carotis communis und der Arteria brachialis zeigten sich, wie aus den gewonnenen Messwerten zu erwarten, ebenfalls nicht signifikant verschieden.

Für den Distensibilitätskoeffizienten der Arteria carotis communis wurde bei den untersuchten Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus präoperativ ein Wert von 19,5±3,4 (10⁻³/kPa) und für die Kontrollgruppe ein Wert von 22,2±3,0 (10⁻³/kPa) ermittelt.

Die Distensibilitätskoeffizienten der Arteria brachialis betragen bei der Patientengruppe präoperativ $10,1 \pm 1,4$ ($10^{-3}/\text{kPa}$) und bei der Kontrollgruppe $9,2 \pm 1,0$ ($10^{-3}/\text{kPa}$).

Die Unterschiede waren bei $p > 0.05$ nicht signifikant. In Diagramm 6.4. sind die ermittelten Distensibilitätskoeffizienten von Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus präoperativ und der gesunden Kontrollgruppe gegenüber gestellt.

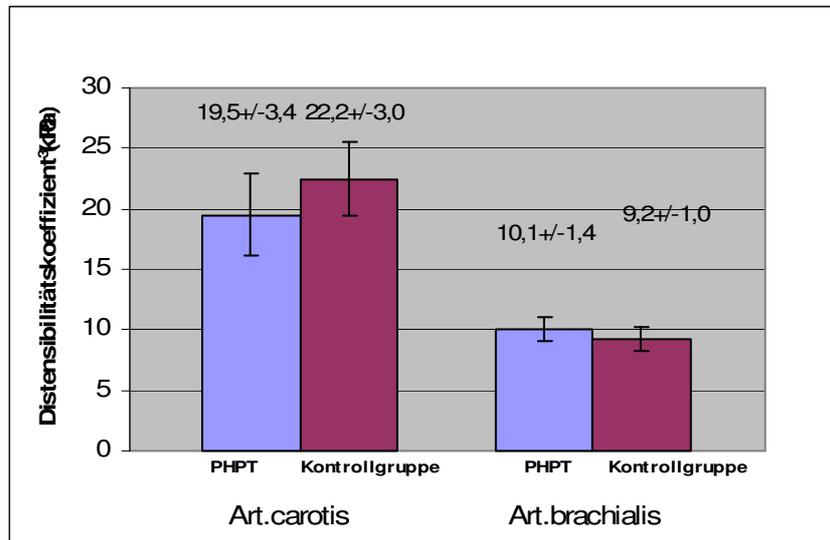


Diagramm 6.4.

Gegenüberstellung der Distensibilitätskoeffizienten der Art. carotis communis und der Art. brachialis bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus präoperativ (n=20) und gesunden Kontrollpersonen (n=20); die Werte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung der jeweiligen Gruppe angegeben.

Die weiteren Ergebnisse wurden bei den Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus 6 Monate nach der Parathyreoidektomie gewonnen.

Die postoperativen Blutdruckwerte im Vergleich zu den präoperativen sind in Tabelle 6.5. auf der folgenden Seite dargestellt.

Der mittlere systolische Blutdruck bei der Patientengruppe mit primärem Hyperparathyreoidismus lag präoperativ bei 128 ± 4 mmHg. Postoperativ kam es mit Werten von 126 ± 5 mmHg zu keiner signifikanten Änderung der systolischen Blutdruckwerte.

Auch die diastolischen Blutdruckwerte differierten nicht signifikant. Präoperativ wurde ein mittlerer Wert von 78 ± 2 mmHg gemessen, 6 Monate postoperativ betrug der mittlere diastolische Blutdruck 76 ± 5 mmHg bei den Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus.

Die gewonnenen postoperativen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte lagen wie auch die präoperativen im physiologischen Normbereich.

Parameter	6 Monate		P
	vor OP	nach OP	
RR systolisch (mmHg)	128±4	126±5	n.s.
RR diastolisch (mmHg)	78±2	76±5	n.s.

P zeigt den signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, $p > 0.05$ ist nicht signifikant

Tabelle 6.5.

Systolische und diastolische Blutdruckwerte von Patienten (n=20) mit primärem Hyperparathyreoidismus präoperativ und 6 Monate postoperativ; die Werte sind als Mittelwerte \pm Standsartabweichung der jeweiligen Gruppe angegeben.

6 Monate nach der Parathyreoidektomie kam es zu einem deutlichen Rückgang der Parathormonspiegel im Serum auf Werte von 45 ± 23 ng/l im Vergleich zu präoperativen Werten von 240 ± 61 mmHg. Nach der Parathyreoidektomie unterschieden sich die Parathormonspiegel im Serum im Gegensatz zu den präoperativ gewonnenen Werten nicht mehr signifikant von denen der gesunden Kontrollgruppe (durchschnittlich 27 ± 6 ng/l).

Auch die Kalziumspiegel im Serum normalisierten sich 6 Monate postoperativ auf Werte von $2,3 \pm 0,05$ ng/l. Es bestand ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den präoperativen Kalziumspiegeln von $2,9 \pm 0,05$ ng/l.

Die Diagramme 6.5. und 6.6. auf den Seiten 91 und 92 zeigen die Ergebnisse der Parathormonspiegel und der Kalziumspiegel im Serum bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus prä- und 6 Monate postoperativ im Überblick.

Die Tabelle 6.6. auf der Seite 92 faßt die Laborparameter im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen zusammen.

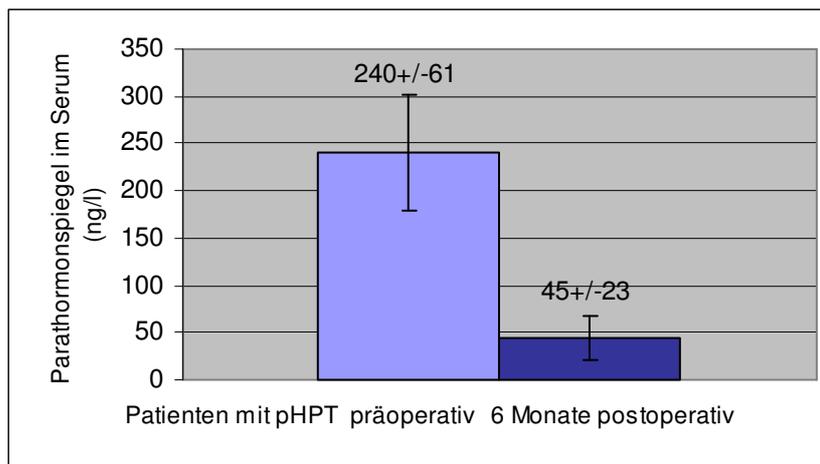


Diagramm 6.5.

Parathormonspiegel im Serum bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus postoperativ (n=20) und gesunden Kontrollpersonen (n=20); die Werte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung der jeweiligen Gruppe angegeben.

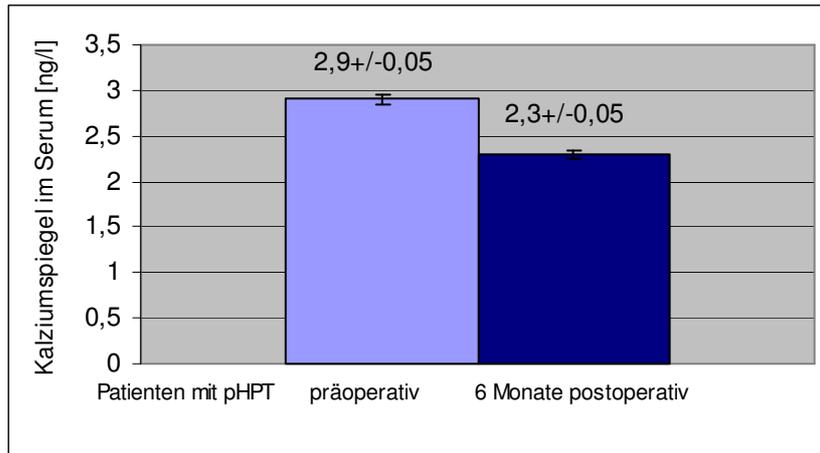


Diagramm 6.6.

Kalziumspiegel im Serum bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus postoperativ (n=20) und gesunden Kontrollpersonen (n=20); die Werte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung der jeweiligen Gruppe angegeben.

Parameter	pHPT		
	vor OP	6 Monate nach OP	Kontrollgruppe
Parathormonspiegel (ng/l)	240 \pm 61	45 \pm 23*	27 \pm 6#
Kalziumspiegel (mmol/l)	2,9 \pm 0,05	2,3 \pm 0,05*	2,4 \pm 0,02#

* zeigt $p < 0,05$ für die signifikante Änderung der Werte der PTH-Patienten im Vergleich von prä- und postoperativ.

zeigt $p < 0,05$ im Vergleich PTH-Patienten präoperativ zu den Kontrollpersonen.

Tabelle 6.6.

Parathormonspiegel und Kalziumspiegel im Serum bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus prä- und postoperativ (n=20) und gesunden Kontrollpersonen (n=20); die Werte sind als Mittelwerte der jeweiligen Gruppe angegeben.

In der Tabelle 6.7. auf Seite 94 sind die strukturellen Gefäßparameter der Arteria carotis communis und der Arteria brachialis präoperativ und 6 Monate postoperativ dargestellt.

Der Durchmesser der Arteria carotis communis unterschied sich mit $6,4 \pm 0,3$ mm nicht signifikant von dem Wert der präoperativen Messung ($6,1 \pm 0,5$ mm). Auch die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis zeigte mit $0,60 \pm 0,04$ mm keine signifikante Veränderung im Vergleich zu dem präoperativ gewonnenen Wert ($0,62 \pm 0,04$ mm).

Auch der Durchmesser der Arteria brachialis änderte sich mit präoperativ $3,5 \pm 0,2$ mm von nicht signifikant von dem postoperativen Wert von $3,6 \pm 0,2$ mm. Die Intima-Media-Dicke der Arteria brachialis blieb mit $0,47 \pm 0,03$ mm im Wesentlichen unverändert im Vergleich zum präoperativen Wert ($0,48 \pm 0,04$ mm).

Patienten mit pHPT Parameter	6 Monate		P
	vor OP	nach OP	
Carotisdurchmesser (mm)	6,1±0,5	6,4±0,3	n.s.
IMT Carotis (mm)	0,62±0,04	0,60±0,04	n.s.
Durchmesser Art.brach. (mm)	3,5±0,2	3,6±0,2	n.s.
IMT Art.brachialis (mm)	0,48±0,04	0,47±0,03	n.s.

P zeigt den signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, p>0.05 ist nicht signifikant

Tabelle 6.7.

Strukturelle Gefäßwandparameter bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus (n=20) präoperativ und 6 Monate nach Parathyreoidektomie, die Werte sind als Mittelwerte ± Standartabweichung angegeben.

Es konnte gezeigt werden, sich zwar die präoperativ pathologischen Serumspiegel des Parathormon und des Kalziums durch die Parathyreoidektomie normalisieren ließen, daß sich jedoch trotz dieser Normalisierung keine signifikanten Änderungen der arteriellen Gefäßdurchmesser als auch der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis und der Arteria brachialis bei der postoperativen Messung nachweisen ließen. Ähnliche Resultate lieferten die Messungen der relativen Distensionen der Arteria carotis und brachialis. Die Carotisdistension betrug präoperativ 6,9±0,9 % und nach der Parathyreoidektomie 7,6±0,8 %.

Diese Werte unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die Distension der Arteria brachialis betrug präoperativ $3,5 \pm 0,6$ % und $3,0 \pm 0,8$ 6 Monate nach dem Eingriff. Auch diese Werte unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Auch die Pulswellengeschwindigkeiten der Arteria radialis veränderten sich präoperativ ($9,1 \pm 0,4$ m/s) und postoperativ ($8,9 \pm 0,5$ m/s) nicht signifikant, ebenso die Pulswellengeschwindigkeiten der Aorta. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Veränderungen im präoperativen ($9,9 \pm 0,7$ m/s) und postoperativen ($9,6 \pm 0,8$ m/s) Vergleich bei den untersuchten Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 6.8. zusammengefaßt.

Parameter	vor OP	nach OP	P
relat. Carotisdistension (%)	$6,9 \pm 0,9$	$7,6 \pm 0,8$	n.s.
relat.Brachialisdistension (%)	$3,5 \pm 0,6$	$3,0 \pm 0,8$	n.s.
rad.Pulswellengeschwindigkeit (m/s)	$9,1 \pm 0,4$	$8,9 \pm 0,5$	n.s.
aortale Pulswellengeschwindigkeit (m/s)	$9,9 \pm 0,7$	$9,6 \pm 0,8$	n.s.

P zeigt den signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, $p > 0.05$ ist nicht signifikant

Tabelle 6.8.

funktionelle Gefäßwandparameter bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus (n=20) präoperativ und 6 Monate nach Parathyreoidektomie; die Werte sind als Mittelwerte \pm Standartabweichung der jeweiligen Gruppe angegeben.

Wie zu erwarten ergaben sich auch keine Veränderungen der ermittelten Distensibilitätskoeffizienten der Arteria carotis communis und der Arteria brachialis. Für den Distensibilitätskoeffizienten der Arteria carotis communis wurde bei den untersuchten Patienten präoperativ ein Wert von $19,5 \pm 3,4$ ($10^{-3}/\text{kPa}$) und postoperativ ein Wert von $20,2 \pm 3,0$ ($10^{-3}/\text{kPa}$) ermittelt. Auch diese Werte änderten sich bei $p > 0,05$ nicht signifikant, wie Diagramm 6.8. zeigt.

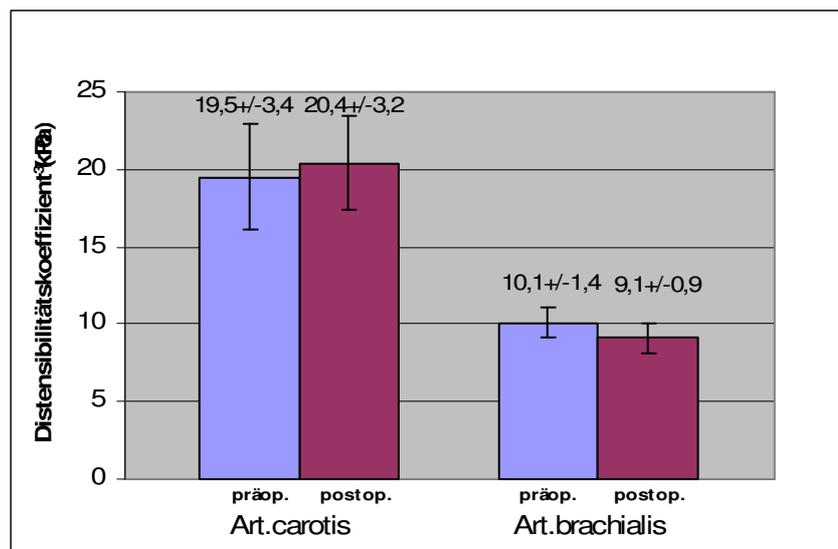


Diagramm 6.8.

Gegenüberstellung der Distensibilitätskoeffizienten der Art. carotis communis und der Art. brachialis bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus prä- und postoperativ (n=20); die Werte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung der jeweiligen Gruppe angegeben.

Zusammenfassend wirkte sich die Parathyreoidektomie bei den Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus auf die Serumspiegel der Parathormonkonzentration und der Kalziumkonzentration aus; die untersuchten Gefäßwandeigenschaften änderten sich dadurch nicht. Diese nicht signifikante Änderungen der strukturellen und funktionellen arteriellen Gefäßwandparameter und der ermittelten Distensibilitätskoeffizienten lassen sich sicher zum Teil damit erklären, daß sich die erfaßten Gefäßwandeigenschaften bei den Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus schon präoperativ im Normbereich befanden, zum anderen zeigen die Ergebnisse jedoch auch, daß eine isolierte Parathormon- und Serumkalziumerhöhung keinen direkten Einfluß auf die Distensibilität und die Pulswellengeschwindigkeit und somit indirekt auf die Gefäßwandeigenschaften großer Arterien haben.

7. Diskussion

Im Rahmen renaler Erkrankungen und vor allem bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz treten gehäuft kardiovaskuläre Erkrankungen auf [**Lindner A. et al. 1974 / Kasiske B.L. et al. 1996**]. Diese sind für die hohe Morbidität und Mortalität dieser Patienten mitverantwortlich.

Auch Patienten mit Hyperparathyreoidismus weisen eine erhöhte Morbidität und Mortalität auf, wobei der Einfluß chronisch erhöhter Parathormonspiegel auf die Ausbildung einer arteriellen Hypertonie mit der Folge kardiovaskulärer Erkrankungen immer wieder diskutiert wird [**Rambašek M. et al. 1982 / Langford H.G. et al. 1980**].

Die vorliegende Arbeit sollte die strukturellen und viskoelastischen Eigenschaften der großen Arterien bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus vor und nach der Parathyreoidektomie und hierdurch den isolierten Einfluß des Parathormons auf das arterielle Gefäßsystem untersuchen.

Um schädigende Faktoren zu vermeiden und den Effekt des Parathormons hervorheben zu können, wurden Patienten mit Erkrankungen, die ebenfalls auf die arterielle Gefäßwand wirkende Faktoren aufweisen, aus der Studie ausgeschlossen. Dazu gehören die arterielle Hypertonie, Nierenschäden, Hypercholesterinämie und Atherosklerose [**Asmar R.G. et al. 1992 / Benetos A. et al. 1996 / Safar M.E. et al. 1996**].

Mehrere Arbeitsgruppen konnten nachweisen, daß die arterielle Hypertonie gehäuft mit dem

Hyperparathyreoidismus assoziiert ist, wobei die Ursache unklar erscheint [**Lafferty F.W. et al. 1981 / Kesteloot H. et al. 1982 / Nainby-Luxmoore J.C. et al. 1982 / Rapado A. et al. 1986**]. In diesem Zusammenhang muß erwähnt werden, daß erhöhte Parathormonspiegel gerade bei niereninsuffizienten Patienten häufig nachzuweisen sind.

Verschiedene Studien an Tiermodellen und Patienten mit Nierenerkrankungen ließen vermuten, daß das Parathormon den Tonus der glatten Muskulatur der Blutgefäße verändern und damit Einfluß auf die funktionalen und strukturellen Eigenschaften der großen arteriellen Blutgefäße nehmen kann [**Amann K. et al. 1996 / Barenbrock M. et al. 1998 / Bro S. et al. 1997**].

Diese Daten deuten an, daß erhöhte Parathormonspiegel bei niereninsuffizienten Patienten Effekte in der Gefäßwand auslösen, die dazu beitragen, arterielle Gefäßerkrankungen bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus zu begünstigen. Auch Barenbrock et al. konnten bei nierentransplantierten Patienten eine Abnahme der arteriellen Dehnbarkeit mit steigender Parathormonkonzentration aufzeigen [**Barenbrock M. et al. 1998**].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen im Gegensatz zu den oben beschriebenen Studienergebnissen anderer Arbeitsgruppen. Trotz erhöhter Parathormonspiegel ließ sich in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Veränderung der arteriellen Distensibilität im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nachweisen. Auch 6 Monate nach der Parathyreoidektomie und normwertigen Parathormonspiegeln im Serum bestand weiterhin eine regelrechte arterielle Distensibilität ohne signifikante Unterschiede im Vergleich zur gesunden

Kontrollgruppe. Die unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich mit den anderen Arbeitsgruppen können dadurch erklärt werden, daß in dieser Arbeit Patienten mit zusätzlichen Begleiterkrankungen ausgeschlossen wurden. Die veränderte arterielle Distensibilität bei anderen Untersuchungen resultiert aus der Summe der Begleiterkrankungen und Faktoren, die das Gefäßsystem zusätzlich negativ beeinflussen. Auch die Untersuchung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte in dieser Arbeit hatte keine signifikanten Unterschiede im Vergleich prä- zu postoperativ als auch bei der Gegenüberstellung der gesunden Kontrollgruppe ergeben. Prä- als auch postoperativ waren bei den Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus keine pathologischen Blutdruckwerte gemessen worden. Im Gegensatz dazu hatten mehrere Arbeitsgruppen eine gehäufte Assoziation der arteriellen Hypertonie mit dem Hyperparathyreoidismus beschrieben. Diese Untersuchungen erfolgten jedoch ebenfalls an Probanden mit anderen, die Gefäßwand beeinflussenden Erkrankungen, die in dieser Arbeit ausgeschlossen worden waren [**Lafferty F.W. et al. 1981 / Kesteloot H. et al. 1982 / Nainby-Luxmoore J.C. et al. 1982 / Rapado A. et al. 1986**].

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit fanden sich jedoch auch in den Studien anderer Arbeitsgruppen keine Veränderung der arteriellen Blutdruckwerte im Vergleich vor und nach der Parathyreoidektomie. Hierbei muß jedoch bemerkt werden, daß in diesen Untersuchungen im Gegensatz zu denen der vorliegenden Arbeit präoperativ ein arterieller Hypertonus nachgewiesen worden war und auch postoperativ noch bestand. [**Lafferty F.W. et al.**

1981 / Rapado A. et al. 1986 / Sancho J.J. et al. 1992].

Keine der Arbeitsgruppen konnte jedoch eine Veränderung arterieller Blutdruckwerte durch eine Parathyreoidektomie nachweisen.

Die Pulswellengeschwindigkeiten der Aorta und der Arteria radialis waren in dieser Arbeit bei keiner Untersuchung signifikant erhöht. Smith et al. kamen jedoch in einer anderen Studie zu einem gegensätzlichen Ergebnis. Sie beschrieben eine signifikant höhere Pulswellengeschwindigkeit bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus [**Smith J.C. et al., J.C.E.M. 85**].

Die unterschiedlichen Ergebnisse sind auch hier auf unterschiedliche Voraussetzungen für die Untersuchungen zurückzuführen. Während in der vorliegenden Arbeit keine Patienten mit zusätzlichen Begleitfaktoren und Erkrankungen eingeschlossen wurden, waren bei Smith et al. Risikofaktoren wie Rauchen, Hyperlipidämie und arterielle Hypertonie zulässig, so daß eine isolierte Betrachtung des Einflusses des Parathormons nicht möglich war.

Auch bei der Untersuchung der arteriellen Distensibilität als Ausdruck funktioneller viscoelastischer Gefäßwandeigenschaften konnten in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen nachgewiesen werden.

Die gewonnenen Ergebnisse zeigen, daß sich die Gefäßwandeigenschaften der Art. brachialis und carotis communis 6 Monate nach der Parathyreoidektomie, ungeachtet der Normalisierung des Parathormonspiegels im Serum und des Kalziumspiegels, unverändert darstellten. Darüber hinaus waren die strukturellen und viscoelastischen

Eigenschaften der großen Arterien bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nicht signifikant verschieden.

Im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus konnte in vorausgegangenen Studien an nierentransplantierten Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus gezeigt werden, daß bei diesen Patienten die arterielle Distensibilität im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant niedriger war [**Barenbrock M. et al. 1998**].

In der Studie von Barenbrock et al. zeigte sich eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen dem Parathormonspiegel im Serum und der Distensibilität der Art. carotis communis, welche sich unabhängig von der Kalziumkonzentration im Serum oder vom Blutdruck darstellen ließ.

Auch Duprez et al. beschrieben eine negative Korrelation zwischen den Parathormonkonzentrationen und der Distensibilität der Arteria carotis, allerdings bei Patienten mit essentieller Hypertonie [**Duprez D.A. et al. 1996**].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sprechen dafür, daß erhöhte Parathormonspiegel allein keine Veränderung der Gefäßwandeigenschaften bewirken und daß permissive Faktoren wie Niereninsuffizienz oder Hypertonie nötig erscheinen, um arterielle Gefäßwandveränderungen bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus auszulösen.

In Übereinstimmung mit den gewonnenen Daten dieser Arbeit konnten auch Barletta et al. keine direkten Effekte des Parathormons bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus an der Gefäßwand bei normotensiven und auch sonst gesunden Probanden

beobachten [Barletta G. et al. 2000]. Sie fanden lediglich eine verkürzte isovolumetrische linksventrikuläre Relaxationszeit, die auf eine erhöhte Sympathikusaktivität schließen läßt.

Die Grenzen der vorliegenden Studie sollten genauer betrachtet werden. Es konnte keine signifikante Änderung des Blutdrucks 6 Monate nach der Parathyreoidektomie gefunden werden. Das liegt zum Teil vermutlich daran, daß Patienten mit das Ergebnis negativ beeinflussenden kardivaskulären Risikofaktoren oder arterieller Hypertonie nicht in die Studie aufgenommen wurden.

Eine Senkung des arteriellen Blutdruckes nach Parathyreoidektomie war jedoch bereits 1994 von Lind et al. beschrieben worden [Lind L. et al. 1994] und hätte möglicherweise auch hier beobachtet werden können, wenn Patienten mit arterieller Hypertonie in Verbindung primärem Hyperparathyreoidismus in die Studie eingeschlossen worden wären. Auch bei nierentransplantierten Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus zeigten Rostaing et al. 1997 einen signifikanten Abfall des arteriellen Blutdrucks nach Parathyreoidektomie [Rostaing L. et al. 1997], wobei die präoperativ bestehende arterielle Hypertonie nicht allein durch das erhöhte Parathormon bedingt sein konnte, da in der vorliegenden Arbeit bei Patienten mit isolierter Parathormonerhöhung im Serum keine hypertonen Blutdruckwerte gefunden werden konnten.

So können die in anderen Untersuchungen nachgewiesenen Blutdruckveränderungen bei Hypertonikern und niereninsuffizienten Patienten

lediglich als ein Beitrag des Parathormons auf die arterielle Funktion und Struktur darstellen.

Weil in der vorliegenden Studie nur Patienten mit solchen Faktoren, die die arterielle Distensibilität, wie zum Beispiel die arterielle Hypertonie, bekannterweise verringern, ausgeschlossen wurden, wurden höchstwahrscheinlich Patienten in einem früheren Stadium der Erkrankungen als in den meisten anderen veröffentlichten Studien rekrutiert.

Diese Studie zielte darauf ab, frühe arterielle Gefäßwandveränderungen mit empfindlicher, nicht-invasiver Ultraschalltechnik aufzudecken, um mögliche Effekte, die allein durch das Parathormon ausgelöst werden, festzustellen.

Es muß deshalb nachdrücklich betont werden, daß die Ergebnisse dieser Studie nicht auf Patienten mit Niereninsuffizienz und sekundärem Hyperparathyreoidismus übertragen werden können, seitdem andere Studien einen permissiven Effekt des Parathormons auf die strukturellen und funktionalen arteriellen Gefäßwandveränderungen bei Nierenpatienten erkennen lassen [**Barenbrock M. et al. 1998 / Kawagishi T. et al. 1995 / Schlüter K.D. et al. 1998**].

Zusammenfassend wurden keine Veränderungen in den Gefäßwänden der großen Arterien 6 Monate nach Parathyreoidektomie bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus ohne Nierenerkrankungen und ohne arterielle Hypertonie beobachtet. Darüber hinaus unterschieden sich die strukturellen und funktionalen Gefäßwandeigenschaften der großen Arterien nicht

zwischen Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus und der gesunden Kontrollgruppe. Die Daten zeigen, daß eine isolierte erhöhte Parathormonkonzentration im Serum nicht mit beunruhigenden arteriellen Gefäßwandveränderungen einhergeht. Es bedarf weiterer permissiver Faktoren wie der arteriellen Hypertonie und der Niereninsuffizienz, um die Effekte des Parathormons an der arteriellen Gefäßwand zu vermitteln.

8. Zitarnachweise

Amann K., Wiest G., Zimmer G., Gretz N., Ritz E., Mall G.: Reduced capillary density in the myocardium of uremic rats. A stereological study. *Kidney Int* 1992;42:1111-1117

Amann K., Wiest G., Neusüß R., Irzyniec T., Ritz E., Mall G.: Vascular hypertrophy in uremia is independent of hypertension. *Am J Hypertens* 1995;8:409-417

Amann K., Flechtenmacher C., Tornig J., Schwarz U., Mall G., Ritz E.: Permissive effect of PTH on vascular wall hypertrophy of intramyocardial arteries in experimental renal failure. *Med Klin* 1996;91:551-556

Amann K., Wolf B., Nichols C., Törnig J., Schwarz U., Zeier M., Mall G., Ritz E.: Aortic changes in experimental renal failure - hyperplasia of hypertrophy of smooth muscle cells? *Hypertension* 1997;29:770-775

Amann K.: Herz- und Gefäßveränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz: Strukturelle Ursachen für einen vernachlässigten kardiovaskulären Hochrisikofaktor. *J Hypertens* 2000;49-60

Asmar R.G., Benetos A., Darne B.M., Pauly N.C., Safar M.E.: Converting enzyme inhibition: dissociation between antihypertensive and arterial effects. *J Hum Hypertens* 1992;6:381-385

Asmar R.G., Benetos A., London G., et al.: Aortic distensibility in normotensive, untreated and treated hypertensive patients. *Blood Pressure* 1995;4:48-54

Asmar R.G., Rudnichi A., Blacher J., London G.M., Safar M.E.: Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. *Am J Hypertens* 2001;14:91-97

Avolio A.P., Deng F.Q., Li W.Q., Luo Y.F., Huang Z.D., Xing L.F., O'Rourke M.F.: Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985;71(2):202-210

Barenbrock M., Spieker C., Laske V., Baumgart P., Hoeks A.P.G., Zidek W., et al.: Effect of long-term dialysis on arterial compliance in end-stage renal failure. *Nephron* 1993;65:249-253

Barenbrock M., Spieker C., Laske V., Heidenreich S., Hohage H., Bachmann J., Hoeks A.P.G., Rahn K.H.: Studies of vessel wall properties in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1994;45(5):1397-1400

Barenbrock M., Hausberg M., Kosch M., Kisters K., Hoeks A.P.G., Rahn K.H.: Effect of hyperparathyroidism on arterial distensibility in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1998;54:210-215

Barenbrock M., Kosch M., Jöster E., Kisters K., Rahn K.-H., Hausberg M.: Einfluß der gestörten Windkesselfunktion des arteriellen Systems auf die kardiovaskuläre Morbidität von Patienten nach Nierentransplantation. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten; Jahrgang 31, Nr.12/2000:553-560*

Barenbrock M., Kosch M., Jöster E., Kisters K., Rahn K.H., Hausberg M.: Einfluß der gestörten Windkesselfunktion des arteriellen Systems auf die kardiovaskuläre Morbidität von Patienten nach Nierentransplantation. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2002;12:553-560

Barletta G., De Feo M.L., Del Bene R., Lazzeri C., Vecchiarino S., La Villa G., Bra Frabchi F.: Cardiovascular effects of parathyroid hormone: a study in healthy and normotensive patients with mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1815-1821

Bassenge E., Busse R.: Endothelial modulation of coronary tone. *Prog Cardiovasc Dis.* 1988;30:349-380

Behar V., Pines M., Nakamoto C., et al.: The human PTH2 receptor: binding and signal transduction properties of the stably expressed recombinant receptor. *Endocrinology* 1996;137:2748-2757

Belz G.G.: Elastic properties and windkessel function of the human aorta" *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:73-83

Benabe J.E., Martinez-Maldonado M.: Hypercalcemic nephropathy. *Arch Intern Med* 1978;138:777-779

Benetos A., Lafleche A., Asmar R.G., Gautier S., Safar A., Safar M.E.: Arterial stiffness, hydrochlorothiazide and converting enzyme inhibition in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1996;10:77-82

Bergmann C., Schoeffter P., Stoclet J.C., et al.: Effect of parathyroid hormone and antagonist on aortic cAMP levels. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65:2349-2353

Berliner J.A., Navab M., Fogelman A.M., Frank J.S., Demer L.L., Edwards P.A., Watson A.D., Lusis A.J.: Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation and genetics. *Circulation* 1995;91:2488-2496

Blacher J., Guerin A.P., Pannier B., Marchais F.J., Safar M.E., London G.M.: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99(18):2434-2439 (a)

Blacher J., Asmar R., Djane S., London G.M., Safar M.E.: Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111-1117 (b)

Bond M.G., Willmoth S.K., Enevold G.L., Strickland H.L.: Detection and Monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *Am J Med* 1986;Suppl.4a:33-36

Bond M.G., Wilmoth S.K., Enevold G.L., et al.: Detection and Monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *Am J Med* 1989;86: 33-36

Bond M.G., Strickland H.L., Wilmoth S.K., et al.: Interventional clinical trials using noninvasive ultrasound end points: the Multicenter Isradipine/Diuretic Atherosclerosis Study. The MIDAS Research Group. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15;Suppl. 1:30-33

Bramwell J.C., Hill A.V.: The Velocity of the Pulse Wave in Man. *Proc Roy Soc* 1922;93:298-306 (a)

Bramwell J.C., Hill A.V.: Velocity of transmission of the pulse wave and elasticity of arteries. *Lancet* 1922;1:891-892 (b)

- Bramwell J.C., McDowall R.J.S., McSwiney B.A.:** The variation of arterial elasticity with blood pressure in man. *Proc Roy Soc* 1922;94:450 (c)
- Breithaupt-Grogler K., Belz G.G.:** Epidemiology of the arterial stiffness. *Pathol Biol (Paris)* 1999;47:604-613
- Bro S., Olgaard K.:** Effects of excess PTH on nonclassical target organs. *Am J Kidney Dis* 1997;30:606-620
- Brown E.M.:** PTH secretion in vivo and in vitro. Regulation by calcium and other secretagogues. *Miner Electrolyte Metab* 1982;8:130-150
- Brown E.M., Hebert S.C.:** A cloned extracellular Ca(2+)-sensing Receptor: molecular mediator of the actions of extracellular Ca²⁺ on parathyroid and kidney cells? *Kidney Int* 1996;49:1042-1046
- Brown E.M., Hebert S.C.:** Calcium-receptor-regulated parathyroid and renal function. *Bone* 1997;20:303-309
- Brunner F.P., Brynager H., Chantler C., Donckerwolcke R.A., Hathway R.A., Jacobs C., Selwood N.H., Wing A.J.:** Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, IX, 1978. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1979;16:4-73
- Butcher E.C.:** Leukocyte-endothelial cell recognition: three (or more) Steps to specificity. *Cell* 1991;67:1033-1036
- Campese V.M.:** Calcium, parathyroid hormone, and blood pressure. *Am J Hypertens* 1989;2:34-44
- Caro C.G., Pedley T.J., Schroter R.C., Seed W.A.:** The Mechanics of the Circulation. Oxford: Oxford University Press 1978;86-105,243-349
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gough V.M., et al.:** Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-1115
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D., Bull C., Thomas O., Robinson J., Deanfield J.E.:** Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-2155

Celermajer D.S.: Testing endothelial function using ultrasound. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:Suppl 3:29-32

Chen C.H., Nevo E., Fetics B., et al.: Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997;95:1827-1836

Cheng I., Klingensmith M.E., Chattopadhyay N., Kifor O., Butters R.R., Soybel D.I., Brown E.M.: Identification and localization of the extracellular Calcium-sensing Receptor in human breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:703-707

Cohen R.A., Zitay K.M., Haudenschild C.C., et al.: Loss of selective endothelial vasoactive functions caused by hypercholesterolemia in pig coronary arteries. *Circ Res* 1988;63:903-910

Cohen R.A.: Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation* 1993;87(Suppl V):67-76

Cole D.E., Peltekova V.D., Rubin L.A., Hawker G.A., Vieth R., Liew C.C., Hwang D.M., Evrovski J., Hendy G.N.: A986S polymorphism of the calcium-sensing Receptor and circulating calcium concentrations. *Lancet* 1999;353:112-115

Collip J., Clark E.P.: Further studies on the physiological action for parathyroid hormone. *J Biol Chem* 1925;64:485-507

Coretti M.C., Plotnick G.D., Vogel R.A.: The effects of age and gender on brachial artery endothelium-dependent vasoactivity are stimulus-dependent. *Clin Cardiol* 1995;18:471-476

Creager M.A., Cooke J.P., Mendelsohn M.E., et al.: Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990;86:228-234

Darne B., Girerd X., Safar M., Cambien F., Guize L.: Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989;13(4):392-400

Dobrin P.B.: Mechanical properties of arteries
Physiol Rev 1978;58:397-460

Egashira K., Hirooka Y., Kai H., Sugimachi M., Susuki S., Inou T., Takeshita A.: Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with hypercholesterolemia. Circulation 1994;89:2519-2524

Duprez D.A., De Buyzere M.L., Verloove H.H., et al.: Influence of the arterial blood pressure and nonhemodynamic factors on regional arterial wall properties in moderate essential hypertension. J Hum Hypertens 1996;10:251-256

Feletou M., Vanhoutte P.M.: Endothelium-dependent hyperpolarization of canine smooth muscle. Br J Pharmacol 1988;93:515-524

Ferguson J., Miller M.J., Sahagian P., Aroesty J.M., McKay R.G.: Assessment of aortic pressure-volume relationships with an impedance catheter. Cathet Cardiovasc Diagn 1988;15(1):27-36

Filipovsky J., Svobodova V., Pecan L.: Reproducibility of radial pulse wave analysis in healthy subjects. J Hypertens 2000;18:1033-1040

Fliser D., Franek E., Fode P., Stefanski I., Schmitt C.P., Lyons M., Ritz E.: Subacute infusion of physiological doses of parathyroid hormone raises blood pressure in humans. Nephrol Dial Transplant 1997;12:933-938

Foley R.N., Parfrey P.S., Hefferton D., Singh I., Simms A., Barrett B.J.: Advance prediction of early death in patients starting maintenance dialysis. Am J Kidney Dis 1994;23:836-845

Franklin S.S., Gustin W.T., Wong N.D., et al.: Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. Circulation 1997;96:308-315

Furchgott R.F., Zawadzki J.V.: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980;288:373-376

Glagov S., Weisenberg E., Zarins E., Kunavicius R., Kolletis G.J.: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1987;316:1371-1375

Glasser S.P., Arnett D.K., McVeigh G.E., et al.: Vascular compliance and cardio vascular disease: a risk factor or a marker? *Am J Hypertens* 1997;10:1175-1189

Gogusev J., Duchambon P., Hory B., Giovannini M., Goureau Y., Sarfati E., Drueke T.B.: Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997;51:328-336

Guerin A.P., London G.M., et al.: Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987-992

Hallock P., Benson I.C.: Studies on the elastic properties of human isolated aorta. *J Clin Invest* 1937;16:595-602

Hanson A.S., Linas S.L.: Parathyroid hormone/adenylate cyclase coupling in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1994;23:468-475

Hardt S.E., Just A., Bekeredjian R., Kubler W., Kirchheim H.R., Kuecherer H.F.: Aortic pressure-diameter relationship assessed by intravascular ultrasound: experimental validation in dogs. *Am J Physiol* 1999;276:1078-1085

Haynes F.W., Ellis L., Weiss S.: Pulse wave velocity and arterial elasticity in arterial hypertension, arteriosclerosis and related conditions. *Am Heart J* 1936;11:385-401

Hayward C.S., Kelly R.P.: Gender-related differences in the central arterial pressure waveform. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1863-1871

Hebert L.A., Lemann jr. J., Petersen J.R., Lennon E.J.: Studies on the mechanism by which phosphate infusion lowers serum calcium concentration. *J Clin Invest* 1966;45:1886-1894

Hoeks A.P.G., Brands P.J., Smeets F.A.M., Reneman R.S.: Assessment of local vessel wall elasticity of superficial arteries. *Ultrasound Med Biol* 1990;16:121-128

Hruska K.A., Teitelbaum S.L.: Renal osteodystrophy. *New Engl J Med* 1995;333:166-174

Hulter H.N., Melby J.C., Peterson J.C., et al.: Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertens* 1986;2:360-370

Hüting J., Kramer W., Schütterle G., Wizemann V.: Analysis of left ventricular changes associated with chronic hemodialysis. *Nephron* 1988;49:284-290

Ibels L.S., Alfrey A.C., Huffer W.E., Crasswell P.W., Anderson J.T., Weil R. 3rd: Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med* 1979;66(5):790-796

Jespersen B., Randlow A., Abrahamsen, Fogh-Andersen N., Kanstrup I.: Effects of PTH(1-34) on blood pressure, renal function, and hormones in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10:1356-1367

Jiang B., Morimoto S., Yang J., et al. : Expression of parathyroid hormone/ parathyroid hormone-related protein receptor in vascular endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31:142-144

Johannides R., Haefeli W.K., Linder L., Richard V., Bakkali E., Thuillez C., Lüscher T.F.: Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314-1319

Kameda T., Mano H., Yamada Y., Takai H., Amizuka N., Kobori M., Izumi N., Kawashima H., Ozawa H., Ikeda K., Kameda A., Hakeda Y., Kumegawa M.: Calcium-sensing Receptor in nature osteoclasts, which are bone resorbing cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;245:419-422

Karamanoglu M., O'Rourke M.F., Avolio A.P., Kelly R. P.: An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur Heart J* 1993;14:160-167

Karrer H.E.: An electron microscope study of aorta in young and aging mice. *J Ultrastruct Res* 1961;5:1-27

Kasiske B.L., Guijarro C., Massy Z.A., Wiederkehr M.R., Ma J.: Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:158-165

Kawagishi T., Nishizawa Y., Konishi T., Kawasaki K., Emoto M., Shoji T., Tabata T., Inotou T., Morii H.: High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 1995;48:820-826

Kawashima H.: Parathyroid hormone causes a transient rise in intracellular ionized calcium in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;166:709-714

Kelly R.P., Hayward C., Avolio A., O'Rourke M.F.: Noninvasive determination of age-related changes in human arterial pulse. *Circulation* 1989;80:1652-1659

Kesteloot H., Geboers J.: Calcium and blood pressure. *Lancet* 1982;i:813-815

Kifor O., Moore jr. F.D., Wang P., Goldstein M., Vassilev P., Kifor I., Hebert S.C., Brown E.M.: Reduced immunostaining for the extracellular Ca²⁺-sensing Receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1589-1606

Korotkov N.S.: On methods of studying blood pressure (Russian). *Izvest Imp Voyenno-med Akad* 1905;11:365

Kosch M., Hausberg M., Barenbrock M., et al.: Die gestörte Endothelfunktion der Arteria brachialis bei primärem Hyperparathyreodismus normalisiert sich nach Parathyreoidektomie. *Med Klin* 2000;95 (a)

Kosch M., Hausberg M., Kisters K., Barenbrock M.: Funktionelle Gefäßwandveränderungen bei Hyperparathyreoidismus. *Med Klin* 2000;95:267-272 (b)

Krafka J.: Changes in the elasticity of the aorta with age. *Arch Pathol* 1940;29:303-309

Lafferty F.W.: Primary hyperparathyroidism: changing clinical spectrum, prevalence of hypertension, and discriminant analysis of laboratory tests. *Arch Intern Med* 1981;141:1761-1766

Langford H.G., Nainbury-Luxemoore J.C., Nelson M.C.: Hyperparathyroidism is associated with hypertension and may be causal. *Clin Res* 1980;28:333A

Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., et al.: Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-1241

Liebermann E.H., Gerhard M.D., Uehata A., Walsh B.W., Selwyn A.P., Ganz P., Yeung A.C., Creager M.A.: Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1994;121:936-941

Lind L., Ridefelt P., Rastad J., Akerstrom G., Ljunghall S.: Relationship between abnormal regulation of cytoplasmic calcium and elevated blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism. *J Hum Hypertens* 1994;8:113-118

Lindner A., Charra B., Sherrard D.J., Scribner B.H.: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974;290:697-701

London G.M., Marchais S.J., Safar M.E., Genest A.F., Guerin A.P., Metivier F., Chedid K., London A.M.: Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1990;37(1):137-142

London G.M., Marchais S.J., Guerin A.P., Metivier F., Pannier B.: Cardiac hypertrophy and arterial alterations in end-stage renal disease: hemodynamic factors. *Kidney Int Suppl* 1993;41:42-49

London G.M., Guerin A.P., Sylvain G., Pannier B., Safar M.E., Day M., et al.: Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996;50:600-608.

London G.M., Drueke T.B.: Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997;51(6):1678-1695

London G.M., Blacher J., Pannier B., Guerin A.P., Marchais S.J., Safar M.E.: Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001;38:434-438

Mahomed F.A.: The physiology and clinical use of the sphygmograph. *Med Times Gazette* 1872;1:62

Marchais S.J., Guerin A.P., Pannier B.M., Levy B.I., Safar M.E., London G.M.: Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia. *Hypertension* 1993;22(6):876-883

- Marey E.J.:** Recherches sur le pouls au moyen d'un nouvel appareil enregistreur: le sphygmographe. Paris 1860
- Massfelder T., Parekh N., Endlich K., et al.:** Effect of intrarenally infused parathyroid hormone - related protein on renal blood flow and glomerular filtration rate in the anesthetized rat. Br J Pharmacol 1996;118:1995-2000
- Massry S.G., Iseki K., Campese V.M.:** Serum calcium, parathyroid hormone, and blood pressure. J Nephrol 1986;6:19-28
- McDonald D.A.:** Blood flow in arteries. 4. Auflage (Hrsg). London: Edward Arnold, Edward Arnold (Hrsg). 1960;146-176
- McGovern P.G., Pankow J.S., Shahar E., et al.:** Recent trends in acute coronary heart disease - mortality, morbidity, medical care, and risk factors. The Minnesota Heart Survey Investigators. N Engl J Med 1996;334:884-890
- McGrath B., Liang Y.L., Kotsopoulos D., Cameron J.:** Impact of physical and physiological factors on arterial function. Clin Exp Pharmacol Physiol 2001;28:1104-1107
- Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A.:** Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol Rev 1991;43:109-142
- Moncada S., Higgs E.A.:** The L-arginin-nitric oxide pathway. N Engl J Med 1993;327:2002-2012.
- Murer H., Biber J.:** A molecular view of proximal tubular inorganic phosphate (Pi) reabsorption and of its regulation. Pflugers Arch 1997;433:379-389
- Nainby-Luxmoore J.C., Langford H.G., Nelson N.C., Watson R.L., Barnes T.Y.:** A case-comparison study of hypertension and hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1982;55:303-306
- Nakamura T., Ischikawa S., Sakamaki T., et al.:** Effect of saline infusion on urinary Calcium excretion in essential hypertension. Am J Hypertens 1991;4:113-118

Nichols W.W., O'Rourke M.F.: McDonalds Blood Flow in Arteries. 4th Edition, Arnold, London-Sydney-Auckland, 1998

Nickols G.A., Metz M.A., Cline W.H.Jr. : Vasodilation of the rat mesenteric vasculature by parathyroid hormone. J Pharmacol Exp Ther 1986;236:419-423

Nickols G.A.: Actions of parathyroid hormone in the cardiovascular system. Blood vessels 1987;24:120-124

Nicols A.J., Edward N., Catto G.R.D., et al.: Accelerated arteriosclerosis in long-term dialysis and renal transplant patients: fact or fiction? Lancet 1980;1:276-278

Nurnberger J., Keflioglu-Scheiber A., Opazo Saez A.M., Wenzel R.R., Philipp T., Schafers R.F.: Augmentation index is associated with cardiovascular risk. J Hypertens 2002;20:2407-2414

Nurnberger J., Dammer S., Opazo Saez A.M., Philipp T., Schafers R.F.: Diastolic blood pressure is an important determinant of augmentation index and pulse wave velocity in young healthy males. J Hum Hypertens 2003;17:153-158

Ohara Y., Peterson T.E., Harrison D.G.: Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. J Clin Invest 1993;91:2546-2551

Ohtsuka S., Kakihana M., Watanabe H., Sugishita Y.: Chronically decreased aortic distensibility causes deterioration of coronary perfusion during increased left ventricular contraction. J Am Coll Cardiol 1994;24:1406-1414

O'Leary D.H., Polak J.J.F., Kronmal R.A., Manoli T.A., Burke G.L., Wolfson jr. S.K.: Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. N Eng J Med 1999;340:14-22

O'Rourke M.F.: Arterial function in health and disease. Edinburgh: Churchill Livingstone 1982,153-167

O'Rourke M.F.: Coupling between the left ventricle and arterial system in hypertension. Eur Heart J 1990;11(Suppl G):24-28

- O'Rourke M.F., Safar M.E., Dzau V. (eds):** Arterial vasodilatation: mechanics and therapy, Edward Arnold, London 1993
- O'Rourke M.F.:** Mechanical principles in arterial disease. Hypertension 1995;26:2-9
- O'Rourke M.F., Mancina G.:** Arterial stiffness. J Hypertens 1999;17:1-4
- O'Rourke M.F., Pauca A., Jiang X.J.:** Pulse wave analysis. Br J Clin Pharmacol 2001;51:507-522
- Pagano P.J., Lin L., Sessa W.C., Nasjletti A.:** Arachidonic acid elicits endothelium-dependent release from the rabbit aorta of a constrictor prostanoid resembling prostaglandin endoperoxides. Circ Res 1991;69:396-405
- Palmer R.M.J., Ferrige A.G., Moncada S.:** Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987;327:524-526
- Panza J.A., Quyyumi A.A., Callahan T.S., Epstein S.E.:** Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. N Engl J Med 1990;323:S.22-27
- Papagalanis N.D., Skopelitis P., Kourti A., et al. :** Urine calcium excretion, nephrogenous cyclic-adenosine monophosphate and serum parathyroid hormone levels in patients with essential hypertension. Nephron 1991;59:226-231.
- Parfitt A.M.:** Soft-tissue calcification in uremia. Arch Intern Med 1969;124(5):544-556
- Parfrey P.S., Foley K.N., Harnett J.D., Kent G.M., Merray D.C., Barre P.E.:** Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. Nephrol Dial Transplant 1996;11:1277-1285
- Patel D.J., De Freitas F.M., Greenfield J.C. Jr., Frey D.L.:** Relationship of radius to pressure along the aorta in living dogs. J Appl Physiol 1963;18:1111-1117

Pignoli P., Tremoli E., Poli A., Oreste P., Paoletti R.: Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-1406

Pizzarelli F., Fabrizi F., Postorino M., et al.: Parathyroidectomy and blood pressure in hemodialysis patients. *Nephron* 1993;63:384-389

Pohl U., Holtz J., Busse R., Bassenge E.: Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension* 1986;8:37-44

Port F.K., Wolfe R.A., Mauger E.A., et al.: Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 1993;270:1339-1343

Rapado A.: Arterial hypertension and primary hyperparathyroidism. Incidence and follow-up after parathyroidectomy. *Am J Nephrol* 1986;6(1):49-50

Rambašek M., Ritz E., Rascher W., Kreusser W., Mann J.F., Kreye V.A.: Vascular effects of parathyroid hormone (PTH). *Adv. Exp. Med. Biol.* 1982;151:619-632

Rambašek M., Ritz E., Mall G., Mehls O., Katus H.: Myocardial hypertrophy in rats with renal insufficiency. *Kidney Int* 1985;28:775-787

Ray J.M., Squires P.E., Curtis S.B., Meloche M.R., Buchan A.M.: Expression of the Calcium-sensing Receptor on human antral gastrin cells in culture. *J Clin Invest* 1997;99:2328-2333

Reneman R.S., van Merode T., Hick P., Hoeks A.P.G.: Cardiovascular applications of multi-gate pulsed Doppler systems. *Ultrasound Med Biol* 1986;12(5):357-370

Resnick L.A.: Calcitropic hormones in human and experimental hypertension. *Am J Hypertens* 1990;3:171-178

Ritz E., Amann K., Törnig J., Schwarz U., Stein G.: Some cardiac abnormalities in renal failure. *Advances in Nephrology*, Vol.27. Mosby, St. Louis, USA, 1998;85-103

Riva-Rocci S.: Un nuovo sfigmomanometro. *Gazzetta Medica di Torino* 1896;47:981-996

- Roach M.R., Burton A.C.:** The reason for the shape of the distensibility curves of arteries. *Can J Phys* 1957;35:681-690
- Roman M.J., Saba P.S., Pini R., Spitzer M., Pickering T.G., Rosen S., Alderman M.H., Devereux R.B.:** Parallel cardiac and vascular adaptation in hypertension. *Circulation* 1992;86(6):1909-1918
- Rosenthal F.D., Roy S.:** Hypertension and hyperparathyroidism. *Br Med J* 1972;4:396-397
- Rostaing L., Moreau-Gaudry X., Baron E., et al.:** Changes in blood pressure and renal function following subtotal parathyroidectomy in renal transplant patients presenting with persistent hypercalcemic hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 1997;47:248-255
- Rostand S.G., Kirk K.A., Rutsky E.A.:** Dialysis ischemic heart disease: insights from coronary angiography. *Kidney Int* 1984;25:653-659
- Rostand S.G., Brunzell J.D., Cannon R.O. 3rd, Victor R.G.:** Cardiovascular complications in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1991;2(6):1053-1062
- Rostand S.G., Drueke T.B.:** Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;56:383-392
- Roy C.S.:** The elastic properties of the arterial wall. *J Physiol* 1881;3:125-162
- Rubanyi G.M., Romero J.C., Vanhoutte P.M.:** Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986;259:1145-1149
- Rutan G.H., Kuller L.H., Neaton J.D., Wentworth D.N., McDonald R.H., Smith W.M.:** Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1988;77(3):504-514
- Safar M.E., Levy B.I., Laurent S., London G.M.:** Hypertension in the arterial system: clinical and therapeutic aspects. *J Hypertens* 1990;8(7):113-119
- Safar M.E., Girierd X., Laurent St.:** Structural changes of large conduit arteries in hypertension. *J Hypertens* 1996;14:545-555

Salonen J.T., Salonen R.: Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87;Suppl.3:1156-1165

Sancho J.J., Rouco J., Riera-Vidal R., et al.: Long-term effects of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism on arterial hypertension. *World J Surg* 1992;16:732-735

Schettler G., Nerem R.M., Schmid-Schönbein H., Mörl H., Diehm C. (Hrsg.): Fluid dynamics as a localizing factor for atherosclerosis. Berlin: Springer-Verlag 1983;141-144

Schleiffler R.: Parathyroid hormone and genetic hypertension. *Int J Cardiol* 1992;35:303-310

Schleiffler R., Xue H., McCarron D.A., et al.: Effect of chronic and subacute parathyroidectomy on blood pressure and resistance artery contractility in the spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens* 1993;11:709-716

Schleiffler R., Pernot F., Jones R.: Endothelium is a target organ of parathyroid secretions in genetic hypertensive rats. *Horm Metab Res* 1995;27:16-18

Schlüter K.D., Piper H.M.: Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes. *Am J Physiol* 1992;263:1739-1746

Schlüter K.D., Piper H.M.: Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc Res* 1998;37:34-41

Schmermund A., Erbel R.: New concepts of primary prevention require rethinking. *Med Klin* 2001;96:261-269

Schmidt R.F., Thewes G.: Physiologie des Menschen. Springer-Lehrbuch, 23. Auflage Seite 502-521

Schmieder R.E., Messerli F.H.: Compliance großer elastischer Arterien nach blutdrucksenkender Therapie mit einem Calciumantagonisten. *DMW* 1995;Jg 120,Nr.25/26

Shadwick R.E.: Mechanical design in arteries. *J Exp Biol* 1999;202:3305-3313

Silberberg J.S., Barre P.E., Prichard S.S., Sniderman A.D.: Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989;36:286-290 (a)

Silberberg J.S., Rahal D.P., Patton D.R., Sniderman A.D.: Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 1989;64:222-224 (b)

Slatopolsky E., Finch J., Denda M., Ritter C., Zhong M., Dusso A., MacDonald P.N., Brown A.J.: Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996;97:2534-2540

Slatopolsky E., Brown A., Dusso A.: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl* 1999;73:14-19

Smith J.C., Page M.D., John R., Wheeler M.H., Cockcroft J.R., Scanlon M.F., Davies J.S.: Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *J.C.E.M.* 85(10):3515

Smogorzewski M., Zayed M., Zhang Y.B., et al.: Parathyroid hormone increases cystolic calcium concentration in adult rat cardiac myocytes. *Am J Physiol* 1993;264:1998-2006

Stefenelli T., Abela C., Frank H., et al.: Time course of regression of left ventricular hypertrophy after successful parathyroidectomy. *Surgery* 1997;121:157-161

Suwelack B., Witta J., Hausberg M., Muller S., Rahn K.H., Barenbrock M.: Studies on structural changes of the carotid arteries and the heart in asymptomatic renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(1):160-165

Tawakol A., Omland, T., Gerhard M., Wu J.T., Creager M.A.: Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997;95:1119-1121

US Renal Data System. Causes of death. Annual Data Report. The National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 1995;14:79-90

- Usdin T.B., Bonner T.I., Harta G., et al.:** Distribution of parathyroid hormone-2 receptor messenger ribonucleic acid in rat. *Endocrinology* 1996;137:4285-4297
- Usdin T.B., Hilton J., Vertesi T., et al.:** Distribution of the parathyroid hormone 2 receptor in rat: immunolocalization reveals expression by several endocrine cells. *Endocrinology* 1999;140:3363-3371
- Vane J.R., Änggard E.E., Botting R.M.:** Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27-36
- Van Hooft I.M., Grobbee D.E., Frolich M., et al.:** Alterations in calcium metabolism in young people at risk for primary hypertension. Importance of gender. *Am J Hypertens* 1990;3:161-165
- Vita J.A., Treasure C.B., Nabel E.G., McLenachan J.M., Fish R.D., Yeung A.C., Vekshtein V.I., Selwyn A.P., Ganz P.:** Coronary vasomotor response to acetylcholin relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990;81:491-497
- Vlachopoulos C., O'Rourke M.:** Genesis of the normal and abnormal arterial pulse. *Curr Probl Cardiol* 2000;25(5):303-367
- Watanabe H., Ohtsuka S., Kakihana M., Sugishita Y.:** Decreased aortic compliance aggravates subendocardial ischaemia in dogs with stenosed coronary artery. *Cardiovasc Res* 1992;26(12):1212-1218
- Watanabe H., Ohtsuka S., Kakihana M., Sugishita Y.:** Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1497-1506
- Weber K.T., Sun Y., Tyagi S.C., Cleutjens J.-P.:** Collagen network of the myocardium: function, structural remodeling and regulatory mechanisms. *J Mol Cell Cardiol* 1994;26:279-292
- WHO ISoH:** Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;17:151-183
- Wilkinson I.B., Fuchs S.A., Jansen I.M., et al.:** Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* 1998;16:2079-2084

Wilkinson I.B., MacCallum H., Flint L., Cockcroft J.R., Newby D.E., Webb D.J.: The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol* 2000;525:263-270

Wilkinson I.B., Franklin S.S., Hall I.R., Tyrrell S., Cockcroft J.R.: Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension* 2001;38:1461-1466

Wolinsky H.: Long-term effects of hypertension on the rat aortic wall and their relation to concurrent aging changes. Morphological and chemical studies. *Circ Res* 1972;30(3):301-309

Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S., Tomobe Y., Kobayashi M., Mitsui Y., Yazaki Y., Goto K., Masaki T.: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-415

Young E.W., MacCarron D.A., Morris C.D.: Calcium regulating hormones in essential hypertension. Importance of gender. *Am J Hypertens* 1990;3:161-165

Young T.: On the function of heart and arteries: The Croonian lecture. *Phil Trans Roy Soc* 1809;99:1-31

Zehnder D., Bland R., Walker E.A., Bradwell A.R., Howie A.J., Hewison M., Steward P.M.: Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2465-2473

Zeiger A.M., Drexler H., Saurbier B., Just H.: Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans: effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia and hypertension. *J Clin Invest* 1993;92:652-662

9. Danksagung

Hiermit danke ich allen, die mit ihrer Mithilfe zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben, insbesondere

Herrn Professor Dr. med. M. Hausberg aus der medizinischen Klinik D der Westfälischen Wilhelms Universität Münster für die Möglichkeit, diese Arbeit anfertigen zu können,

meinen Kollegen und Praxispartnern, die mir für die notwendige Zeit den Rücken freigehalten haben und

meinen Eltern, die mich während der Erstellung dieser Arbeit nach bestem Wissen unterstützt haben.

Außerdem danke ich allen, die mir zum Gelingen dieser Arbeit die Daumen gedrückt haben.

Lebenslauf