Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Tübingen
Abteilung Innere Medizin IV
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H.-U. Häring
Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Leiter: Professor Dr. T. Risler

Evaluation der Wertigkeit des Kollagen IV als Prädiktor einer glomerulären Erkrankung

INAUGURAL - DISSERTATION

Zur Erlangung eines Doktorgrades der Medizin

der

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

Der Eberhard-Karls-Universität

Tübingen

Vorgelegt von

Viviane Zotzmann

2005

Dekan:	Professor Dr. C. Claussen
1. Berichterstatter:	Professor Dr. C. Erley
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. P. Brossart

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung……1

I.1. Aufgabenstellung……1

I.1.1 Rationale……..1

I.1.2 Zielsetzung der Studie……2

I.1.3 Das Kollagen Typ IV……..2

I.2 Glomerulonephritiden……3

I.2.1 nicht-proliferative Glomerulonephritiden……..3

I.2.1.1 Minimal-change GN……..3

I.2.1.2 membranöse GN……...4

I.2.2 proliferative Glomerulopathien……..5

I.2.2.1 membranoproliferative GN……..5

I.2.2.2 mesangioproliferative GN……6

I.2.2.3 IgA.Nephropathie……..6

I.2.2.4 Rapid-Progressive GN……7

I.2.3 sekundäre GN bei Systemerkrankungen……8

I.2.3.1 Nierenbeteiligung bei primären Vaskulitiden……9

I.2.3.2 Nierenbeteiligung bei Lupus Erythematodes……..10

I.3 Diabetes mellitus……..10

I.3.1 Einleitung……10

I.3.2 Pathogenese der diabetischen Nephropathie……..10

I.3.3 Klinik……12

I.3.4. Studie……..12

I.4 Arterielle Hypertonie……13

I.4.1 Epidemiologie……14

I.4.2 Pathogenese und Ätiologie der essentiellen Hypertonie....14

I.4.3 Essentielle Hypertonie und renale Hämodynamik……...14

I.4.4 Essentielle Hypertonie und Albuminurie……14

I.4.5 Studie……..14

I.5 Sepsis/ Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)……15
I.5.1 Definition……15
I.5.2 Auswirkungen auf die Niere……15
I.5.3 Studie……16

II. Studienentwurf und Methoden……...17

II.1 Studienentwurf……17
II.1.1 Kriterien für Aufnahme von Patienten in die Studie……17
II.1.2 Dokumentationsbogen……18

II.2 Die Kollagenmessung……18
II.2.1 Probengewinnung……18
II.2.2 Materialien……19
II.2.3 Ablauf der Kollagen-Messung……20
II.2.4 Pipettierschema……21

II.3 Messung der weiterer Laborparameterparameter……22
II.3.1 Blutchemie ……22
II.3.2 Urinstatus……22
II.3.3 24h-Sammelurin……22
II.3.4 Urinsediment……22
II.4 Statistische Methoden……23

III. Ergebnisse……...24

III.1 Gesunde Kontrollen……24

III.2 Sepsis und SIRS Patienten……26

III.3 Diabetes mellitus – Patienten……29
III.3.1 Diabetiker aller Stadien……29
III.3.2 Diabetiker mit Normoalbuminurie……32
III.3.3 Diabetiker mit Mikroalbuminurie……34
III.3.4 Diabetiker mit Makroalbuminurie……36

III.4 Patienten mit arterieller Hypertonie……...38
III.4.1 Hypertonie – Gesamtgruppe……...38
III.4.2 Hypertonie mit Albuminurie……40
III.4.3 Hypertonie ohne Albuminurie……..42

III.5 Glomerulonephritis–Patienten……44
III.5.1 Glomerulonephritis – Gesamtgruppe……44
III.5.2 Mesangioproliferative GN……46
III.5.3 Membranöse GN……...48
III.5.4 Minimal- change GN……50
III.5.5 Membranoproliferative GN……..52
III.6. Ergebnisse im Vergleich der Gruppen……..54

IV. Diskussion……...56

IV.1 Diabetes mellitus……57
IV.2 Glomerulonephritis……...60
IV.3 Hypertonus……63
IV.4 Sepsis und SIRS……..65
IV.5 Schlussfolgerung……..66

V. Zusammenfassung……68

VI. Anhang……..71

VI.1 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen……71
VI.2 Dokumentationsbogen……....72
VI.3 Messergebnisse in Tabellenform……...73
VI.4 Literaturverzeichnis……..84
VI.5 Danksagung……..91
VI.6 Lebenslauf……..…..93

I. Einleitung

I.1 Aufgabenstellung

I.1.1 Rationale:

Die glomeruläre Basalmembran, zwischen Endothel und Podozyten gelegen, stellt die Filterstruktur für große Moleküle dar. Ihr Hauptbestandteil ist das Kollagen Typ IV.

Es bildet die Basis für das Grundgerüst der Basalmembran.

(Abb. I.1.1):

Die Abbildung zeigt ein elektronenmikroskopisches Bild des Glomerulum eines Affens:
glomeruläre Basalmembran zwischen Podozytenfortsätzen

Kollagen Typ IV wird während Umbauprozessen in den Urin freigesetzt.

Während Serum- Kreatinin- und Kreatinin- Clearance- Messungen die Funktion der Glomeruli widerspiegeln, weist Urin-Kollagen Typ IV auf strukturelle Veränderungen der Matrix des Glomerulum hin. Bisher wird bevorzugt die Urin-Albumin- Ausscheidung als Marker für strukturelle Schäden der Basalmembran bestimmt.

Erhöhte Urin-Kollagen Typ IV- Spiegel konnten in einigen klinischen Studien an Diabetes mellitus Typ II erkrankten Patienten gemessen werden. Es wird einerseits eine vermehrte Ablagerung als auch ein erhöhter Umsatz an Kollagen Typ IV in Abhängigkeit der Blutglucose- Konzentration und des Stadiums der diabetischen Nephropathie vermutet. In diesem Zusammenhang wird behauptet, dass Urin- Kollagen Typ IV einen frühzeitigeren Marker für glomeruläre Schäden als die Albuminurie darstellt. [1-5].

Außerdem ließen sich bei anderen, mit einer chronischen Schädigung des Nierengewebes und vermehrter Fibrose einhergehende Nierenerkrankungen

erhöhte Kollagen Typ IV- Spiegel im Urin messen. [6,7]

I.1.2. Zielsetzung:

In der vorliegenden Untersuchung sollte geklärt werden, ob die Bestimmung der Urin- Kollagen IV- Spiegel eine sinnvolle Methode zum Nachweis einer spezifischen glomerulären Schädigung darstellt. Hierzu wurden Krankheitsbilder mit unterschiedlich ausgeprägter Nierenbeteiligung ausgewählt.

I.1.3. Kollagen Typ IV

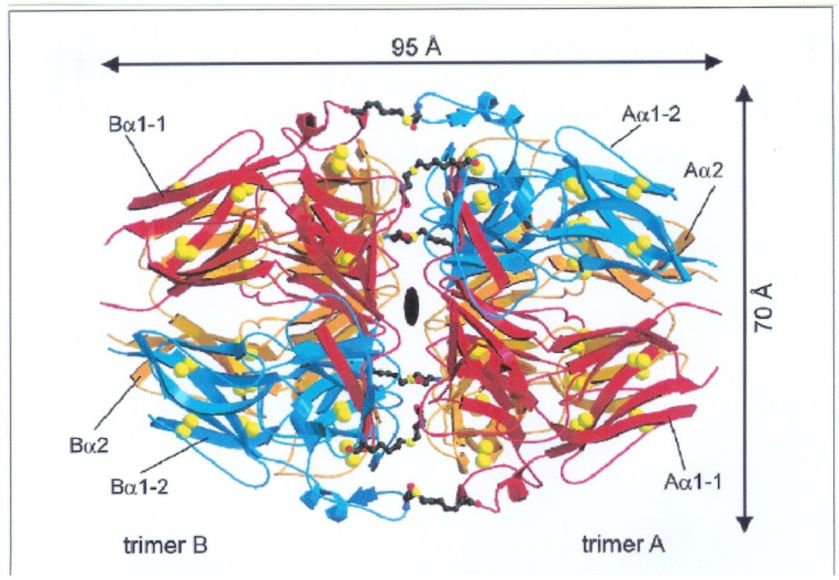
Die Basalmembran besteht aus mehreren Schichten, deren Innerste die Passage von Molekülen mit einem Durchmesser von über 10nm vollständig, mit einem Durchmesser von über 6 nm teilweise verhindert.

Typ IV Kollagen ist ein wesentliches Strukturprotein der Basalmembran.

Die Synthese erfolgt im Allgemeinen durch Fibroblasten in der Niere durch mesangiale Zellen. Hier werden zunächst Procollagen – α_1- und -α_2-Ketten gebildet. Diese werden nach Hydroxylierung von L-Prolin- und L-Lysin-Resten durch Ascorbinsäure als Cofaktor, sowie nach Glykosylierung im endoplasmatischen Retikulum bzw. im Golgi-Apparat in den extrazellulären Raum ausgeschieden, wo sie sich zu dritt zusammenlagern (je zwei α_1- und eine –α_2-Ketten zu einer linksgängigen Helix). Dort werden von dem C- und N-terminalen Ende Peptide abgespalten und es entsteht das Tropo-Kollagen, das sich zu Fibrillen zusammenlagert [42].

Das Typ IV Kollagen besteht aus zwei α_1- und einer –α_2-Kette von einer Länge von ca. 400nm und hat ein Gewicht von ca. 540 kDa. Es ist somit viel zu groß um selbst von der Niere filtriert zu werden [44].
Neben dem helikalen Bereich besitzt es im Gegensatz zu anderen Kollagen-Typen auch globuläre und unregelmäßige Anteile. Diese dienen dazu, die Trimeren zu Netzwerken zu verbinden.

Außerdem enthält Kollagen IV Bindungsstellen für Integrin-Rezeptoren, mit deren Hilfe Zellen an die Basalmembran heften können.



(Abb. I.1.2.):

Struktur der NCL-Domäne von Menschlichem Placenta-Collagen IV

[Quelle:
Than et al., Proc Natl Acad. Sci. USA 99 (2002) 6607]

I.2 Glomerulonephritiden

In die Studie wurden 48 Patienten mit Glomerulonephritiden unterschiedlicher Genese aufgenommen.
Es folgt eine Übersicht über die verschiedenen Typen der Glomerulonephritiden.

I.2.1 Nicht-proliferative Glomerulonephritiden

I.2.1.1 Minimal-change Glomerulonephritis

Definition und Epidemiologie: Sie ist die häufigste Ursache eines nephrotischen Syndroms im Kindesalter. Im Erwachsenenalter findet sie sich bei ca. 15-25% aller Patienten mit Nephrotischem Syndrom.
Der Begriff „Minimal-change“ leitet sich vom unauffälligen lichtmikroskopischen Befund der Glomeruli ab.

Pathogenese: Sie ist letztlich unklar.
Vermutet wird eine Störung der T-Zellen mit Bildung nephrotoxischer Zytokine, die eine Schädigung der glomerulären Epithelzellen bewirken.

Folge ist eine Synthesestörung von Heparansulfat in den Epithelzellen mit Abnahme der Elektronegativität der glomerulären Kapillarwand, die für das Auftreten der Albuminurie verantwortlich ist. [8]

Studie: Da die Minimal- change Glomerulonephritis nicht mit einer Matrix- Vermehrung oder einer Verdickung der glomerulären Basalmembran (GBM) einhergeht, sondern stattdessen die Elektronegativität der Basalmembran herabgesetzt ist, müsste man davon ausgehen, dass die Albuminurie zwar zunimmt, dass es aber nicht zu einer vermehrten Ausscheidung von Urin- Kollagen Typ IV kommt.

I.2.1.2 Membranöse Glomerulonephritis

Definition und Einteilung: Die membranöse Glomerulonephritis wird bedingt durch Immunkomplexablagerungen oder In-situ-Immunkomplexformationen an der glomerulären Basalmembran der Kapillaren. Je nach Stärke der Ablagerungen werden sie in vier Stadien unterteilt.
Sie ist die häufigste Ursache eines nephrotischen Syndroms im Erwachsenenalter. Man findet sie bei 30-50% aller Patienten mit nephrotischem Syndrom.
Im Kindesalter dagegen ist sie sehr selten (1-2%).

Pathogenese: Aufgrund von Unterschieden in der Pathogenese wird bei der membranösen GN eine idiopathische Form (2/3 der Fälle) ohne Grundkrankheit sowie eine sekundäre Form mit Nachweis einer Systemerkrankung unterschieden.
Gehäuftes Auftreten gibt es bei Patienten mit HLA-DR3, was eventuell als Indiz für eine genetische Disposition zu werten ist. [9]

Pathologie: Zunächst kommt es zu subepithelialen Ablagerungen von Immunkomplexen (Stadium I). Sekundär erfolgt eine Zunahme der Basalmembranmatrix mit Verdickung der Basalmembran, Ausbildung von Spikes und einer progressiven Membraninkorporation der Immunkomplexe (Stadium II und III). Die Immundepositionen können sich teilweise auflösen und lassen Substanzdefekte in der verbreiterten

Basalmembran (Stadium IV) zurück [9].

Befunde: Die membranöse GN geht meist mit einer nicht-selektiven Proteinurie einher. Bei ca. 50% ist eine Hämaturie nachweisbar.

Studie: In bisherigen Studien [1] konnte gezeigt werden, dass die membranöse Glomerulonephritis mit einer signifikanten Erhöhung der Urin- Kollagen IV- Ausscheidung gegenüber gesunden Kontrollen einhergeht.

I.2.2 Proliferative Glomerulonephritiden

I.2.2.1 Membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN) (=mesangiokapilläre Glomerulonephritis)

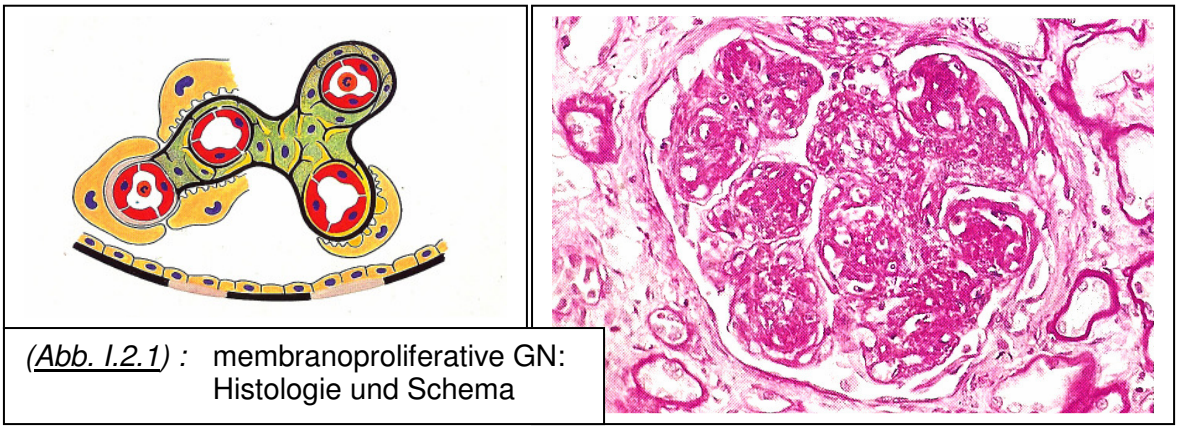
Definition: Die Diagnose dieser durch eine Proliferation der Mesangiumzellen charakterisierten Immunkomplexnephritis erfolgt pathologisch-anatomisch und durch typische Veränderungen im Komplementsystem. Sie tritt sehr häufig bei einer Reihe unterschiedlicher Erkrankungen sekundär auf. Die Diagnose einer idiopathischen MPGN stellt eine Ausschlussdiagnose dar.

Pathogenese: Die Genese der idiopathischen Form ist bislang nicht geklärt. Offenbar sind jedoch humorale Faktoren an der Genese beteiligt, da sich nur so das gehäufte Auftreten der MPGN Typ I und II nach Nierentransplantation erklären lässt.

Zur sekundären Erkrankung können drei fundamental unterschiedliche Pathomechanismen führen: Erkrankungen mit zirkulierenden Immunkomplexen, thrombotische (Mikro-) Angiopathien sowie Paraproteinämie/ Speichererkrankungen.

Diesen Erkrankungen ist gemeinsam, dass sie zu einer Schädigung der inneren Kapillarwand und des Mesangiums führen, die meist mit einer entzündlichen Reaktion einhergeht.

Als Reaktion kommt es zu einer Zellproliferation und Expansion der mesangialen Matrix. [10]



(Abb. I.2.1) : membranoproliferative GN: Histologie und Schema

Pathologie: Charakteristische glomeruläre Veränderungen beinhalten eine Verbreiterung der glomerulären Basalmembran sowie eine diffuse Hyperzellularität innerhalb des Mesangiums. Die Verbreiterung ist meist segmental und fokal. Es werden drei Unterformen unterschieden, die einzig Unterschiede in der Feinstruktur widerspiegeln.

I.2.2.2 mesangioproliferative Glomerulonephritis

Definition: Bei der mesangioproliferativen Glomerulonephritis handelt es sich um eine diffuse Glomerulonephritisform, die durch eine unterschiedlich starke Zunahme der Mesangiummatrix und durch eine ebenfalls unterschiedlich schwere Proliferation von Zellen in mesangialer Position charakterisiert ist, während die glomerulären Kapillaren unverändert sind [11a].

Sie kann sekundär bei SLE, Purpura- Schönlein- Henoch oder bakteriellen Endokarditiden auftreten.

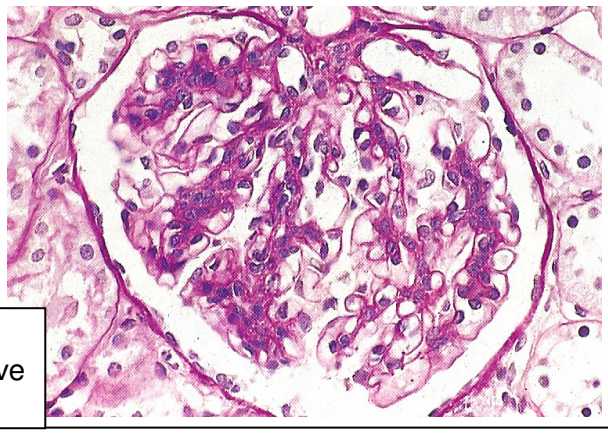
Patienten zeigen eine makroskopische oder mikroskopische Hämaturie mit oder ohne Proteinurie wechselnden Ausmaßes.

I.2.2.3 IgA- Nephropathie

Definition: Bei der IgA-Nephritis handelt es sich um eine besondere Form der mesangioproliferativen Glomerulonephritis. Sie ist durch ein spezifisches immunhistologisches Befundmuster mit dominierenden IgA-Ablagerungen im Mesangium charakterisiert [11b].

Epidemiologie: Die IgA-Nephropathie ist eine häufige Erkrankung. Ihr Anteil an den mesangioproliferativen Erkrankungen beträgt ca. 33%.

Pathogenese: Die Pathogenese ist letztlich unklar.
Die Tatsache, dass bei 50% der transplantierten Patienten mit IgA-Nephropathie die Erkrankung im Transplantat wieder auftritt, lässt vermuten, dass in der Blutbahn zirkulierende IgA-enthaltende Immunkomplexe in den Glomeruli abgelagert werden.
So findet man immunfluoreszenzoptisch abgelagertes IgA im Mesangium und selten auch subepithelial. Regelmäßig lässt sich hier auch C3-Komplement nachweisen.



(Abb: I.2.2): mittelschwere mesangioproliferative Glomerulonephritis

Pathologie: Die IgA-Nephritiden unterscheiden sich häufig von andern mesangioproliferativen Glomerulonephritiden durch die relativ stärkere Zunahme der Mesangiummatrix im Verhältnis zum Grad der Zellproliferation.

I.2.2.3 Rasch progrediente Glomerulonephritis (RPGN) (=fokal-segmental nekrotisierende GN)

Definition und Pathogenese: Bei der rapid-progressiven Glomerulonephritis handelt es sich um eine diffuse Glomerulonephritisform. Sie ist charakterisiert durch Kapillarthrombosen mit Kapillarwandnekrosen und meist diffuser Halbmondbildung bei meist nur geringfügiger Vermehrung von Endothel- und Mesangiumzellen. Es wird eine primäre, idiopathische von einer sekundären Form unter-

schieden. Die sekundäre Form findet man vor allem bei systemischen Krankheiten wie Wegenerscher Granulomatose, mikroskopischer Polyangitiis, Purpura-Schönlein-Henoch und systemischem Lupus erythematodes [11c].

Pathologie: Lichtmikroskopisch findet man intra- und extrakapilläre Proliferation mit Halbmondbildung. Diese erfolgt durch Epithelzellen und, in den Bowman-Kapselraum eingewanderte Monozyten und Makrophagen. Dazwischen kann man häufig Fibrin-Ablagerungen finden. Es können pathogenetisch drei verschiedene Typen unterschieden werden:

1. - glomeruläre Basalmembran-Antikörper-Nephritis (20%)
2. - Immunkomplex-RPGN (40%) (z.B. Post-Streptokokken)
3. - RPGN ohne Immunkomplex-Ablagerungen (40%)
   (z.B. bei M. Wegener, mikroskopischer Polyangitiis)

Studie: Bei allen proliferativen Glomerulonephritiden, die mit einer Verdickung der glomerulären Basalmembran einhergehen, konnten in verschieden Studien erhöhte Urin-Kollagen IV- Werte festgestellt werden. Inwiefern diese mit der Nierenfunktion bzw. glomerulären Markern korrelieren soll in dieser Untersuchung festgestellt werden.

I.2.3 Sekundäre Glomerulonephritiden bei Systemerkrankungen

I.2.3.1 Nierenbeteiligung bei primären systemischen Vaskulitiden

Unter Vaskulitis versteht man einen entzündlichen Gefäßwandprozess unterschiedlicher Ätiologie, der Gefäße jeder Art, Größe und Lokalisation betreffen kann.

Folge der Entzündung ist die Lumeneinengung des Gefäßbetts, so dass ischämische Nekrosen in den betroffenen Organsystemen auftreten können. Je nach Ausdehnung reichen die Symptome von harmlosem Hautbefall (Purpura) bis zur lebensbedrohlichen Schädigung mehrerer Organsysteme (z.B. pulmorenales Syndrom). [11d, 12, 13]

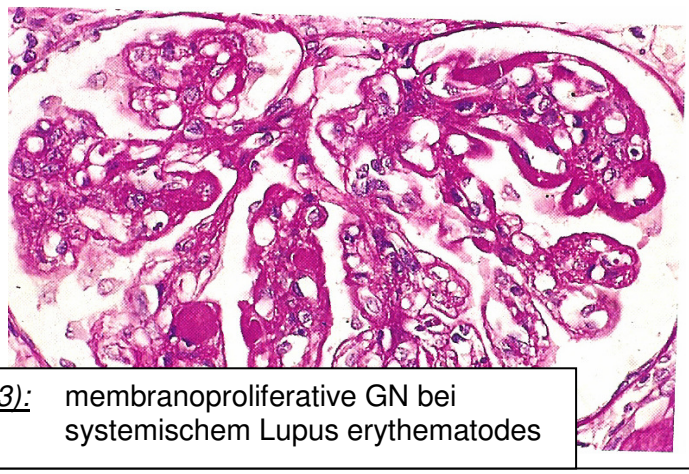
Die in diese Studie aufgenommenen Patienten mit einer Vaskulitis leiden an folgenden Erkrankungen:

(1) Mikroskopische Polyangitiis
(2) Purpura-Schönlein-Hennoch (PSH)
(3) Wegenerscher Granulomatose

Die Patienten wurden den entsprechenden histologischen Befunden nach in die jeweiligen Gruppen eingeteilt:
Bei den Patienten die von den Erkrankungen (1) und (3) betroffenen sind konnte bei allen eine rapid progressive Glomerulonephritis (RPGN) nachgewiesen werden.
Bei dem Patient mit PSH konnte bioptisch eine IgA-Nephritis gesichert werden.

I.2.3.2 Nierenbeteiligung bei systemischem Lupus erythematodes

Beim Lupus erythematodes (SLE) handelt es sich um eine ätiologisch unklare Systemerkrankung, die durch Entzündungsvorgänge in verschiedenen Organen und dem Auftreten von zahlreichen Autoantikörpern gekennzeichnet ist. Diese Antikörper richten sich vor allem gegen doppelsträngige DNA. Es wird angenommen, dass die entzündlichen Organschäden durch Ablagerungen von zirkulierenden Immunkomplexen (DNA- Anti-DNA) oder In-situ-Bildung von Immunkomplexen hervorgerufen wird. [11e, 14]
Eine Nierenbeteiligung der Patienten mit SLE wird bei Diagnosestellung in ca. 50 % der Patienten beobachtet.



(Abb: I.2.3): membranoproliferative GN bei systemischem Lupus erythematodes

Die sogenannte Lupusnephritis kann sich in unterschiedlichsten histologischen Formen ausdrücken. Am häufigsten findet sich eine Immunkomplexnephritis, die entsprechend der Klassifikation der WHO in sechs Typen unterteilt wird: [14]

I. normale Glomeruli, keine histologischen Veränderungen
II. ausschließlich mesangiale Veränderungen
III. fokal-segmentale Glomerulonephritis
IV. diffuse Glomerulonephritis (schwere mesangiale, endo-kapilläre oder mesangiokapilläre Proliferation = membranoproliferativ)
V. diffuse membranöse Glomerulonephritis
VI. fortgeschrittene sklerosierende Glomerulonephritis

Die Patienten dieser Studie, die an SLE leiden, wurden nach Nierenbiopsie den Gruppen vier und fünf zugeteilt.

I.3 Diabetes mellitus

I.3.1. Einleitung:

Nahezu alle Diabetiker entwickeln im Verlaufe der ersten Jahre ihrer Erkrankung typische morphologische Veränderungen in der Niere. Bei ca. 50 % aller Diabetiker entwickelt sich eine Niereninsuffizienz. Hierbei sind Typ 1 und Typ 2 – Diabetiker in gleichem Umfang betroffen.
Für das klinische Bild werden die Begriffe diabetische Nephropathie und diabetische Glomerulosklerose (Kimmelstiel-Wilson) benutzt.

I.3.2. Pathogenese der Nephropathie:

Die Hyperglykämie führt über eine gestörte renale Hämodynamik initial zu einer erhöhten glomerulären Hyperfiltration und dadurch zur Hypertrophie von Glomeruli und Niere. Außerdem wird der erhöhten glomerulären Hyperfiltration ein wesentlicher Anteil an der Entstehung der Glomerulosklerose zugeschrieben.

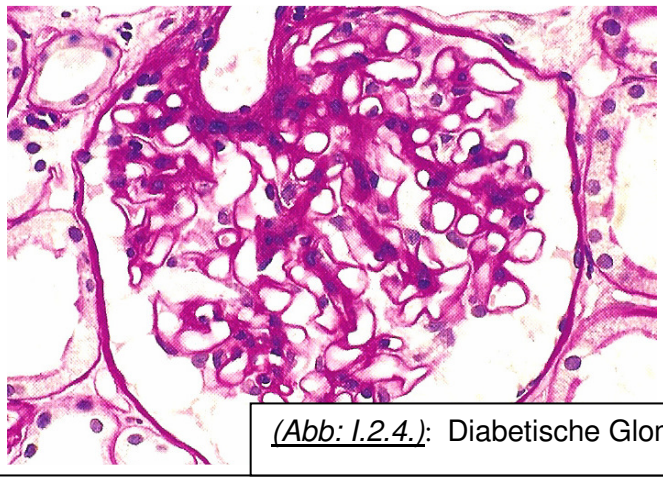
Die Erhöhung des transkapillären Drucks und verschieden biochemische Veränderungen werden für die Verdickung der Basalmembran verantwortlich gemacht.

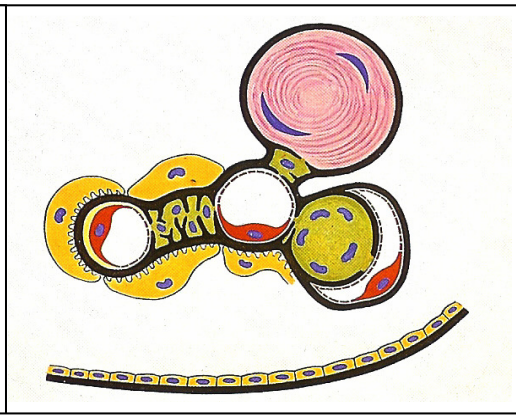
Für die Entstehung der Proteinurie wird diskutiert, dass negative Ladungen der Kapillaren im Glomerulum, die einen Proteinübertritt verhindern, zum Teil verloren gegangen sein könnten. Zusätzlich wird angenommen, dass die Glukosylierung der Plasmaproteine zu Änderungen in der Ladung und damit zu einer erhöhten Permeabilität führen könnte. Berücksichtigt werden muss in diesem Zusammenhang auch der erhöhte transkapilläre Druck.

Des weiteren kommt es durch Glykosylierungsprodukte auch zu einer Proliferation des Mesangiums.

Auch tubuläre Funktionsstörungen sind nachweisbar. Im Spätstadium kommt es sogar zu Papillennekrosen, welche dann mit einer Makrohämaturie, Schmerzen und Fieber einhergehen. Als Ursachen hierfür werden eine Infarzierung, möglicherweise bedingt durch die Mikroangiopathie aber auch Störungen im Sorbitstoffwechsel angenommen. [43]

Histologisch bilden sich im Verlauf diffuse oder noduläre Veränderungen aus. Es tritt eine Hyalinose präkapillärer Gefäße und eine Verbreiterung der glomerulären Basalmembran auf. Das Interstitium ist infolge einer Fibrosierung verbreitert.





(Abb: I.2.4.): Diabetische Glomerulosklerose: Histologie und Schema

I.3.3. Klinik:

Der klinische Verlauf lässt sich nach Mogensen (1983) in fünf Stadien einteilen:

I + II:	funktionell:	Hyperfiltration,
	morphol.:	Verdickung der Basalmembran und Proliferation der Mesangiumzellen, große Nieren
III.:	klinisch:	beginnende Blutdruckerhöhung, Mikroalbuminurie (30-300mg/ Tag)
IV.:	klinisch:	Abnahme der GFR, Zunahme der Proteinurie (>300mg/Tag)
V.:	klinisch:	manifeste Niereninsuffizienz: GFR stark erniedrigt, Hypertonie

Die Diagnose der diabetischen Nephropathie erfolgt meist ohne Nierenbiopsie, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- Proteinurie mit verminderter GFR
- diabetische Retinopathie
- arterielle Hypertonie
- ca. 10 jähriger Diabetes-Krankheitsverlauf

I.3.4. Studie:

In einigen Studien [1, 2, 3, 5] konnte gezeigt werden, dass die Urin-Kollagen IV- Ausscheidung bei Diabetes-Patienten signifikant gegenüber gesunden Kontrollen erhöht war.

Dabei wurden schon bei Diabetikern, die keine Albuminurie oder Proteinurie aufwiesen, erhöhte Werte festgestellt. Dies wurde als frühes Zeichen einer diabetischen Nephropathie interpretiert [4, 18, 19, 21].

Mit fortschreitender Albuminurie bzw. Proteinurie wurden dann auch höhere Kollagen- Werte gemessen.

In dieser Studie wurden Patienten mit diabetischer Nephropathie aufgenommen und in 3 Stadien eingeteilt:

1. Stadium III (bis 100mg Alb/ g Krea)
2. Stadium IV (100-300 mg Alb/ g Krea)
3. Stadium V (>300 mg Alb/ g Krea)

I.4 Arterielle Hypertonie

I.4.1. Epidemiologie:

Man kann davon ausgehen, dass ca. 25% der deutschen Bevölkerung an einer arteriellen Hypertonie erkrankt sind.

Sie ist ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und hypertensive Organschäden, wie z.B. Arteriosklerose, linksventrikuläre Hypertrophie, Retinopathie oder hypertensive Nephropathie.

Hierbei gelten Werte über 135/ 85 mmHg heute schon als pathologisch.

Es können ein primärer, essentieller von einem sekundären Hypertonus unterscheiden werden. Unter der primären oder essentiellen Hypertonie verstehen wir heute eine Ausschlussdiagnose von sekundären Hypertonieformen. Die sekundäre Hypertonie beruht auf:

- renal- parenchymatösen und renovaskulären Ursachen
- kardiovaskulären Ursachen (Aortenisthmusstenose)
- endokrine Ursachen (M. Conn, Cushing-Syndrom, Phäochromozytom, Hyperthyreose)
- neurogene Ursachen
- medikamentös-toxische Ursachen
- Schwangerschaftshypertonie

I.4.2 Pathogenese und Ätiologie der essentiellen Hypertonie:

Die Ursache der essentiellen Hypertonie ist zurzeit noch nicht eindeutig geklärt. Sie ist ätiologisch von den sekundären Formen abzugrenzen, deren Ursachen bekannt sind und nur ca. 5-8% der hypertensiven Erkrankungen ausmachen. Die Ätiologie der essentiellen Hypertonie ist multifaktoriell zu sehen, wobei sehr unterschiedliche Faktoren eine Rolle zu spielen scheinen. Vermutlich wird die essentielle Hypertonie durch ein gestörtes Ineinandergreifen der an Kreislauf- und Volumenhomöostase beteiligten Faktoren hervorgerufen [31, 32]

Als Endresultat dieser Störungen kommt es bei allen Hypertonieformen zu einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes, dessen Höhe vom Schweregrad der Hypertonie abhängig ist. [31]

I.4.3 Pathogenese der Nierenschädigung bei Hypertonie

Die Nierenschädigung ist direkte Hypertonusfolge und entwickelt sich durch eine arteriosklerotische Schädigung kleiner und kleinster Gefäße.
Durch die chronische Druckbelastung kommt es zum sklerotischen Umbau mit Hyalinablagerungen. Folge sind ischämische Schädigungen der Glomeruli und Tubuli. [41]

I.4.4 Essentielle Hypertonie und renale Hämodynamik

Die Mehrheit der Patienten mit essentieller Hypertonie zeigt eine abnormale renale Hämodynamik. Im allgemeinen ist der renale Blutfluß (RBF) und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) vermindert und die Filtrationsfraktion (FF) und der renovaskuläre Widerstand (RVR) erhöht. [33,34]

I.4.5 Essentielle Hypertonie und Albuminurie

Bei Hypertonikern ist die Proteinausscheidung, vor allem die Exkretion hochmolekularer Eiweiße wie Albumin, häufig gesteigert. Diese Albuminurie scheint von der Höhe des Blutdrucks abhängig zu sein. [35, 36]
Patienten mit Mikroalbuminurie zeigen eine gesteigerte Nierenfunktion mit höheren basalen GFR [37] und eine eingeschränkte renale Funktionsreserve, was unter anderem für die Entstehung einer Glomerulosklerose verantwortlich gemacht wird [38, 39, 40].

I.4.6. Studie:

Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten mit essentieller Hypertonie mit und ohne hypertensive Nephropathie und Patienten mit Nierenarterienstenosen eingeschlossen.

I.5 Sepsis / Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)

I.5.1. Definition:

Unter Sepsis versteht man eine Allgemeininfektion bei der lokale und regionale Organgrenzen überschritten werden. So kommt es bei herabgesetzter Abwehr oder bei gesteigerter Erregervirulenz auf hämatogenem oder lymphogenem Weg zu einer Generalisation.

Dabei bezeichnet man den vorübergehenden Nachweis von wenigen, virulenzarmen Bakterien, die sich nicht vermehren und symptomlos bleiben, als Bakteriämie.

Bei einer Sepsis ist, im Gegensatz zu einem „Systemic inflammatory response syndrom“ (SIRS), über einen längeren Zeitraum eine pathologische Keimvermehrung im Blut nachweisbar. Ihre Vermehrung geht mit einer ausgeprägten klinischen Manifestation, wie Fieber, Schüttelfrost bis hin zum Schock und Multiorganversagen einher.

I.5.2. Auswirkungen auf die Niere bei Sepsis/ SIRS

Sepsis und SIRS sind Risikofaktoren zur Entwicklung eines akuten Nierenversagens (ANV).

Der genaue Pathomechanismus der zu einem ANV führt ist bis heute nicht genau verstanden.

Einerseits führen hämodynamische Faktoren zu einer renalen Minderperfusion und damit zu einer medullären Ischämie. Zusätzlich bewirken schwere Infektionen, durch eine Reihe humoraler und zellulärer Faktoren, eine Einschränkung der Nierenfunktion mit Rückgang der glomerulären Filtrationsrate (GFR), Senkung des renalen Blutflusses (RBF) und Entstehung einer tubulären Dysfunktion bzw. akute Tubulusnekrosen. [26].

Im Vordergrund stehen dabei neben der Aktivierung des adreno-sympathogenen Systems und des Renin- Angiotensin- Aldosteron-Systems, der Tumornekrosefaktor (TNF), Interleukin-1 (IL1) und der

plättchenaktivierende Faktor (PAF), die eine Vasokonstriktion und eine Na^+- und H_2O- Retention induzieren[27].

Außerdem kommt es durch Leukozytenaktivierung zur funktionellen und strukturellen Störung des Gefäßendothels, was die Freisetzung von vasodilatatorischem NO beeinflusst. NO wiederum begünstigt die Bildung von Endothelin 1. Dieses stellt den potentesten Vasokonstriktor dar und kann so ebenfalls für die Senkung von GFR und RBF verantwortlich gemacht werden [25].

I.5.3. Studie:

Ob und inwiefern es bei einer Sepsis/ SIRS zu einem Anstieg der Kollagen- Werte im Urin kommt wurde in bisherigen Studien nicht untersucht.

II. Studienentwurf und Methoden

II.1 Studienentwurf

II.1.1 Kriterien für die Aufnahme von Patienten in die Studie

In diese Studie sollten 195 Patienten aufgenommen werden, die an verschiedenen primären oder sekundären Nierenerkrankungen leiden sowie Patienten mit Sepsis bzw. SIRS. Die Patienten verteilen sich wie folgt auf die verschiedenen Gruppen:

1. 20 gesunde Kontrollpersonen, die weder an einer Nierenerkrankung, Hypertonie noch an Diabetes mellitus leiden
2. 44 Sepsis/ SIRS – Patienten von der Intensivstation bzw. internistischen Stationen der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
3. 33 Diabetes-Patienten verschiedener Stadien, die zur ambulanten Kontrolle in der Nephrologie- oder Diabetes- Ambulanz untersucht wurden. Diese Patienten sollten in 3 Stadien unterteilt werden:

Stadium I:	bis 100mg Albumin/ g Krea	(12 Patienten)
Stadium II	100 – 300 mg Albumin / g Krea	(6 Patienten)
Stadium III	>300 mg Albumin/ g Kreatinin	(15 Patienten)

4. 50 Hypertonus-Patienten davon:

Gruppe I:	mit Albuminurie: >100 mg Alb/ G Krea	(12)
Gruppe II:	ohne Albuminurie: <100mg Alb/ G Krea	(38)

5. 48 bioptisch gesicherte Glomerulonephritis-Patienten

Gesamtgruppe ohne Minimal-change GN	(43)
Mesangioproliferative GN	(20)
Membranöse GN	(10)
Minimal-change GN	(5)
Membranoproliferative GN	(5)

Bei der Auswahl der Patienten spielte weder Alter noch Geschlecht eine Rolle. Eine Aufklärung der Patienten war in Absprache mit der Ethikkomission nicht notwendig, da die Studie im Rahmen der ambulanten Patientenversorgung ablaufen sollte. Es sollte weder ein invasiver Eingriff noch eine Pharmakaverabreichung erfolgen. Blutentnahmen sowie Urin- Abgaben waren im Rahmen der Diagnosestellung bzw. im Rahmen der Kontrollbesuche ohnehin notwendig.

II.1.2 Dokumentationsbogen

2. morgendlicher Urin: Kollagen IV: _____ng/ml

24-h-Sammelurin:

Albumin:	_____mg/l	Kreatinin:	_____mg/dl
Kreatinin	_____mg/dl	Harnstoff:	_____mg/dl
Eiweiß:	_____g/l	Eiweiß:	_____g/dl
Harnstoff	_____mg/d	Albumin:	_____g/dl
Clearance:	_____ml/min	CRP:	_____
		HbA1c	_____%

Serumerhebung:

Sediment:

Erythrozyten:	_____	PE, RE	_____
Akanthozyten:	_____	Bakterien:	_____
Leukozyten:	_____	Hb, Mb	_____
Eiweiß:	_____	Glucose	_____
PH:	_____	Sonstiges	_____

II.2 Kollagen-IV-Messung im Urin

II.2.1 Probengewinnung

Bei 151 ambulanten und stationären Patienten sowie bei 20 gesunden Kontroll- Probanden wurde das Kollagen IV im zweiten morgendlichen Urin bestimmt.

Bei den 44 stationären SIRS- und den Sepsis-Patienten der Intensiv-Station wurde das Kollagen IV aus technischen Gründen aus dem 24-h-Sammelurin bestimmt.

Der Urin wurde jeweils in ein 10 ml - Sammelurinröhrchen abgezogen und bei –20°C im Kühlschrank eingefroren.

II.2.2 Materialien

Für diese Kollagenmessung wurde der „Biotrin Urinary Collagen IV EIA" verwendet, der von Daiichi Fine Chemical Co Ltd, Japan hergestellt wird.

II.2.2.1 Folgende Instrumente waren für die Messung notwendig:

1. Mikropipetten (50µl; 150 µl)
2. Multipipetten (100 µl; 150 µl)
3. Aspirator oder Mikroplatten- Wascher
4. graduated Zylinder (500 ml)
5. Mikroplatten-Messgerät (450nm)

II.2.2.2 Folgende Materialien waren für die Messung notwendig:

1. Anti-IVC Coated Microplate (*an Mikroplatte gebundener Mäuseantikörper gegen humanes Kollagen VI)*

2. Mab-HRP-Konjugat *(horseradish Peroxidase labbeld monoklonaler Antikörper)*

3. Farbreagenz (*3,3',5,5'-**T**etra**m**ethyl**b**enzidine*)
4. Stoplösung (*1,0 mol/l Sulfatsäure*)

5. Assay-Puffer (*Na-Phosphat-Puffer)*

6. IV C Standard 1 (*Kollagen IV [0,8 ng/ ml])*
7. IV C Standard 2 (*Kollagen IV [3,2 ng/ml])*
8. IV C Standard 3 (*Kollagen IV [12,5 ng/ ml])*

9. IV C Standard 4 (*Kollagen IV [50 ng/ml])*

10. Wasch-Puffer (*Na-Phosphat-Puffer)*

11. Platte

II.2.3 Ablauf der Messung

Der Test basiert auf einem Fest- Phase- one- step- Sandwich Immunoassay.

Kollagen IV in der Probe wird von einer Seite an einem monoklonalen Antikörper auf einer festen Phase gebunden.

Gleichzeitig bindet er an einen Komplex aus Enzym-Konjugat und einem zweiten monoklonalem Antikörper an einer anderen Seite.

Dieser Komplex aus Kollagen-Molekül und Antikörpern wird nun 24 Stunden inkubiert.

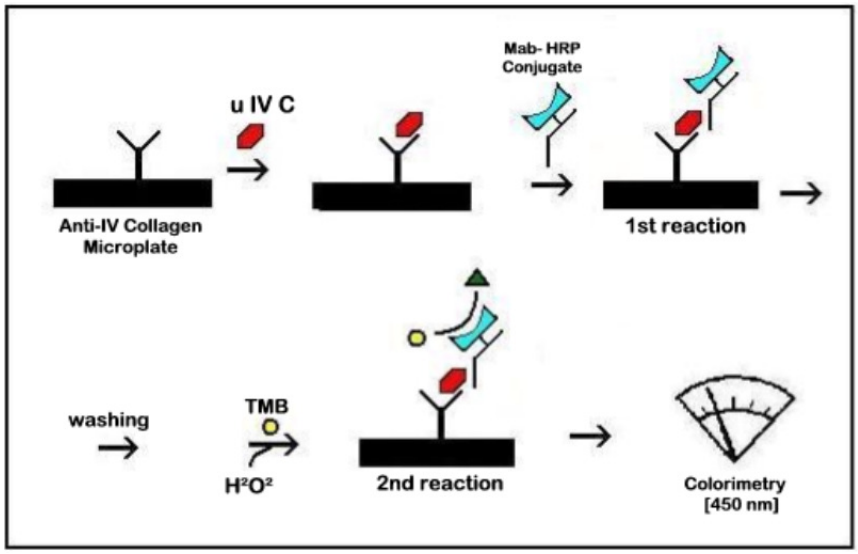
Anschließend werden die restlichen ungebundenen Enzym-markierten Antikörper ausgewaschen.

Nach Zugabe von Farbreagenz (Tetramethylbenzidine) wird das Gemisch genau eine Stunde inkubiert.

Die dabei entstehende Farbe der Lösung kann photometrisch bei λ= 450nm gemessen werden.

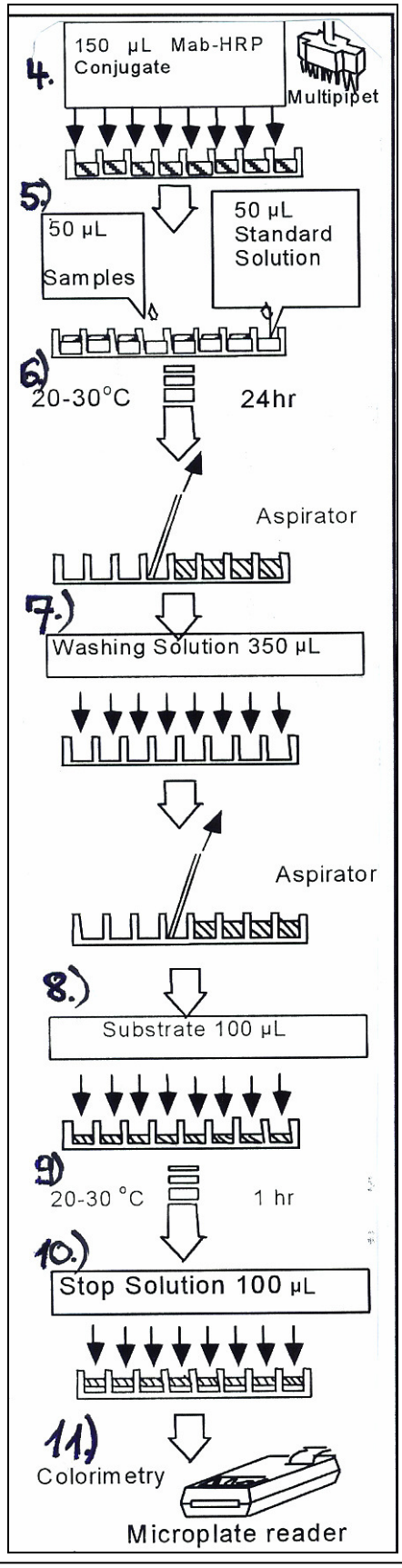
Dabei ist die Aktivität der Peroxidase proportional der Menge an gebundenem Antigen, so dass die Konzentration von Kollagen aus der Standardkurve abgelesen werden kann.

Die Nachweisgrenze für Kollagen IV liegt bei 0,08 ng/ ml.



II.2.4 Pipettierschema

Vorbereitung:



Waschlösung: Zugabe von 450 ml destilliertem Wasser auf 50ml Wasch-Puffer-Konzentrat]

1. Auftauen der Proben bei Zimmertemperatur
2. Umfüllen des Urins in spezielle Röhrchen, die Stabilisatorgel enthalten
3. Ausführliches Vermischen bis Stabilisatorgel sich vollständig in Urin gelöst hat
4. 150 µl Mab-HRP auf die Mikroplatten gegeben
5. anschließend wird in jedes 50 µl Probe gegeben (stabilisierter Urin) In vier Mikroplatten werden die Kollagen IV-Standardlösungen in vier verschiedenen Konzentrationen pipettiert.

   In eine Mikroplatte kommt nur Assay Puffer (0ng/ml)
6. Inkubation bei 20-30°C für 24 h
7. Herrauspipettieren der Lösung mit einem Aspirator und fünfmaliges Waschen mit 350 µl Waschlösung
8. 100 µl Farbreagenz werden in jedes gegeben
9. Inkubation bei 20-30°C für genau eine Stunde
10. Zugabe von 100 µl Stopplösung in jedes einzelne
11. Extinktionsmessung bei λ=450 nm im Photometer

II.3. Messung weiterer Laborparameter

II.3.1. Blutchemie:

Kreatinin, Harnstoff, Gesamteiweiß, Albumin
Die Bestimmung der Blutchemie geschah im Hitachi Multianalyzer 747 der Firma La Roche. Die Messungen erfolgten durch das Zentrallaboratorium des Klinikums der Universität Tübingen.

II.3.2 Urinstatus

Eiweiß, Glucose, pH, Bilirubin, Nitrit, Ketonkörper, Leukozyten, Hämoglobin,
Die Bestimmung erfolgte mittels Urinsticks „Combur Test“ der Firma Böhringer Mannheim und wurde im Labor Risler durchgeführt.

II.3.3 24-h-Sammelurin

Kreatinin, Harnstoff, Gesamteiweiß, Albumin, Kreatinin-Clearance
Diese Parameter wurden ebenfalls (bis auf das Albumin) im Hitachi Multianalyzer 747 der Firma La Roche im Zentrallabor der Uniklinik Tübingen ermittelt.
Die Bestimmung des Albumins im 24-h-Sammelurin erfolgte im BN Prospec der Firma Dade-Behring ebenfalls im Zentrallabor.

II.3.4. Urinsediment

Das Urinsediment wurde im Labor Risler untersucht.
Dabei wurde die Zahl der Leukozyten und Erythrozyten pro Gesichtsfeld bestimmt und auf das Vorhandensein anderer Pathologien wie zum Beispiel Erythrozyten- oder Leukozytenzylinder sowie Akanthozyten oder verschiedene Kristalle geachtet.

II.4. Statistische Methoden

Sämtliche zusammengefassten Werte sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung angegeben.

Für die Darstellung der Zusammenhänge zwischen der Kollagen IV- und der Albumin-Ausscheidung wurden beide Werte auf ng/ g Kreatinin bzw. mg/ g Kreatinin genormt.

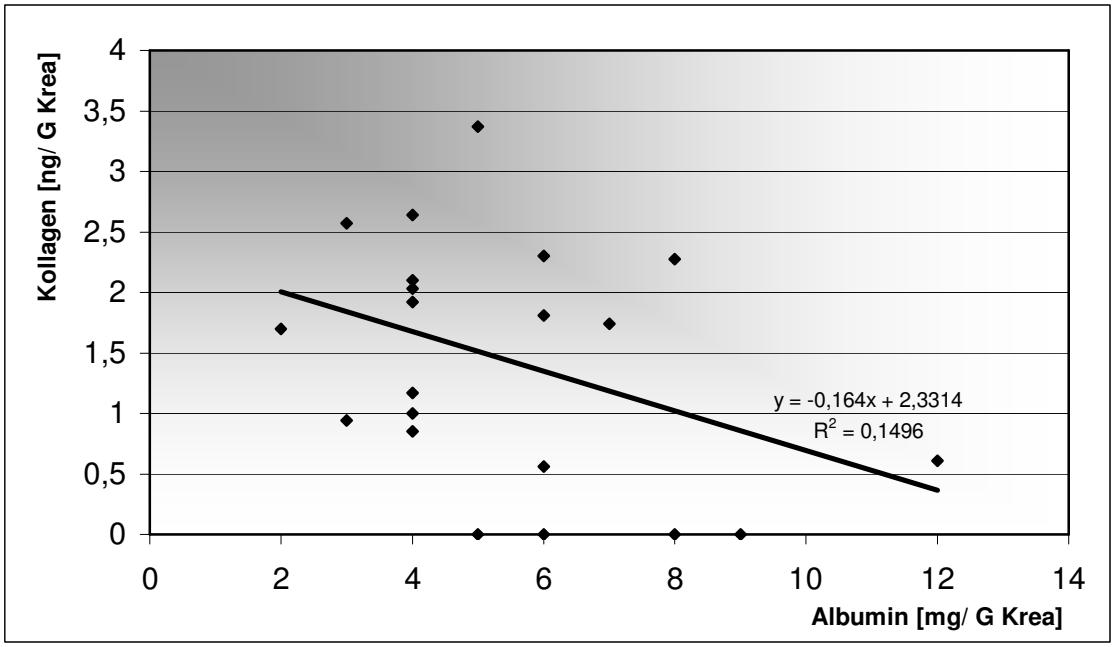
Es wurde der Korrelationskoeffizient r nach Pearson zwischen der Kollagen IV- und Albumin-Ausscheidung in den Urin sowie zwischen Kreatinin-Clearance und Kollagen IV-Konzentration für die verschiedenen Gruppen berechnet.

Wir führten diese trotz des sehr unterschiedlichen Stichprobenumfanges der verschiedenen Gruppen durch und legten die Irrtumswahrscheinlichkeit erster Art generell auf $p= 0,01$ fest, so dass eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p<0,01$ (d.h. ein Signifikanzniveau von 1%) als signifikant zu betrachten war. Die weiteren Einstufungen wurden mit 0,5% ($p<0,005$) als „hochsignifikant“ und 0,1% ($p<0,0001$) als „höchstsignifikant“ bezeichnet.

Des Weiteren wurden Regressionsananlysen durchgeführt und das Bestimmtheitsmaß errechnet. Dieses sagt aus, welcher Teil der Varianz einer Größe durch die Korrelation mit einer andern Größe bestimmt wird.

III. Ergebnisse

III.1. Gesunde Kontroll-Probanden



(Abb. III.1.1) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Albumin-Ausscheidung bei gesunden Kontrollen

III.1.1 Statistik: Kollagen – Albumin

Korrelationsberechnung:

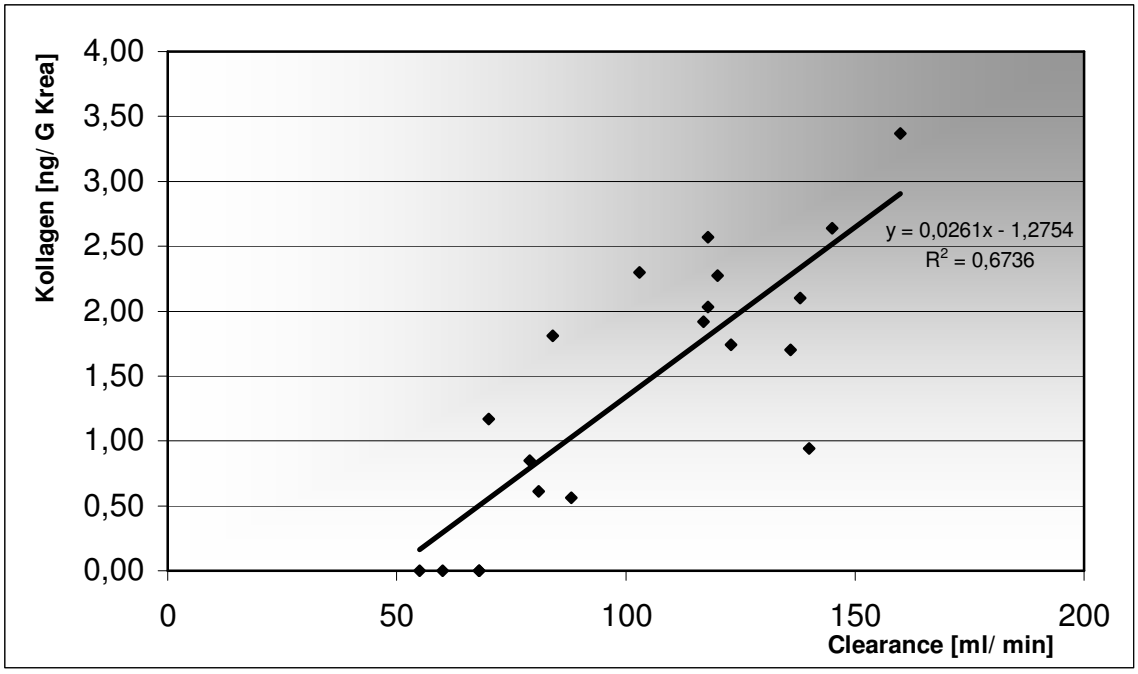
Variable	*Mittewert*	*SD*	*Korrelation*	*Signifikanzprobe*	*Anzahl*
Albumin	5,500	2,395	-0,3857	0,093	20
Kollagen	1,427	1,013			

Regressionsanalyse: Kollagen = 2,331 – 0,164 Albumin

Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,1488$

Bei den Kontroll-Personen im Alter von 32,05 +/- 16,55 Jahren ergaben sich folgende Werte:

Die mittlere Kollagen IV Konzentration im Urin betrug 1,43 +/- 1,02 µg/ g Kreatinin, die durchschnittliche Albumin-Ausscheidung war 5,5 +/- 2,40 mg/ g Krea. Die Korrelation der Kollagen IV- und der Albuminausscheidung betrug R= -0,3857 und war somit nicht signifikant (p= 0,093).



(Abb. III.1.2.) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance bei gesunden Kontrollen

III.1.2 Statistik: Kollagen – Clearance

Korrelationsberechnung:

Variable	Mittewert	SD	Korrelation	Signifikanzprobe	Anzahl
Clearance	103	31,923	0,8217	0,00001	20
Kollagen	1,427	1,013			

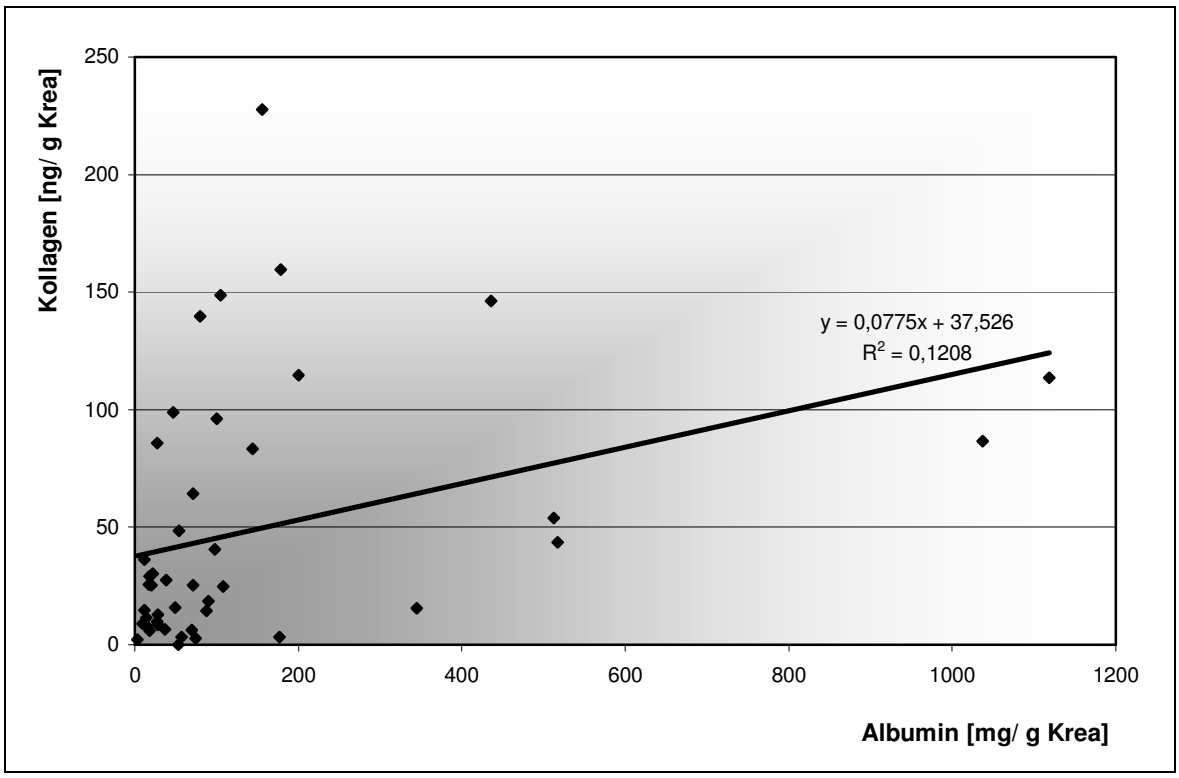
***Regressionsanalyse*:** Kollagen = 1,274 + 0,0260861 Clearance

***Bestimmtheitsmaß*:** $R^2 = 0,6751$

Die Kreatinin-Clearance betrug durchschnittlich 103,55 +/- 31,92 ml/min.

Hier ergab sich mit einem Korrelationskoeffizienten von R= 0,8217 eine höchst signifikante ($p<0,0001$) Korrelation zur Kollagen IV-Ausscheidung.

III.2. Sepsis/ SIRS-Patienten



(Abb.2.1) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit von der Albumin-Ausscheidung

III.2.1.1 Statistik: Kollagen – Albumin

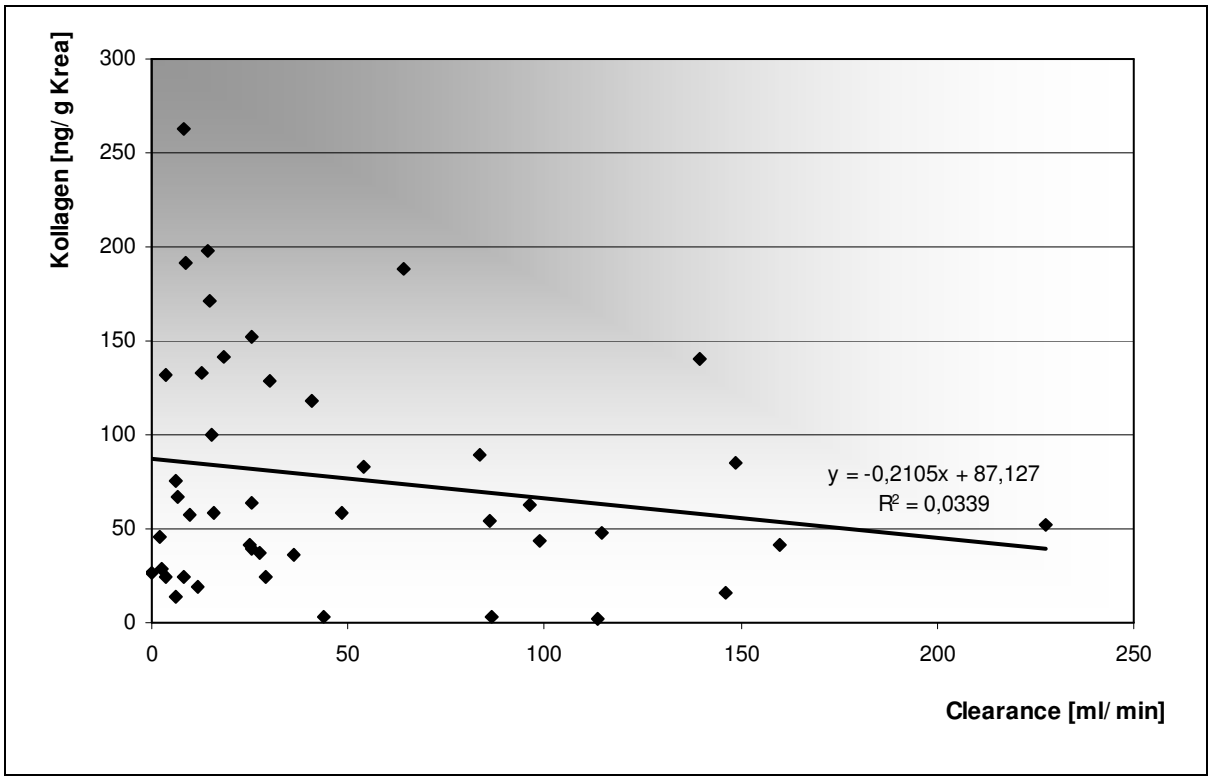
Korrelationsberechnung:

Variable	*Mittewert*	*SD*	*Korrelation*	*Signifikanzprobe*	*Anzahl*
Albumin	145,000	240,932	0,3476	0,0208	44
Kollagen	48,761	53,700			

Regressionsanalyse: Kollagen = 37,526 + 0,0774803 Albumin

Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,1208$

Die Sepsis bzw. SIRS – Patienten waren im Mittel 57,33 +/- 16,36 Jahre alt.
Die Kollagen IV- Konzentration im Urin war mit 48,76 +/- 53,70 höchst signifikant gegenüber der Ausscheidung von Kollagen IV bei Gesunden erhöht ($p < 0,0001$). Es ergab sich jedoch keine signifikante Korrelation mit der Albuminurie ($R = 0,35$, $p = 0,0208$).



(Abb.2.2) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit vom Kreatinin-Clearance

III.2.1.2 Statistik: Kollagen – Clearance

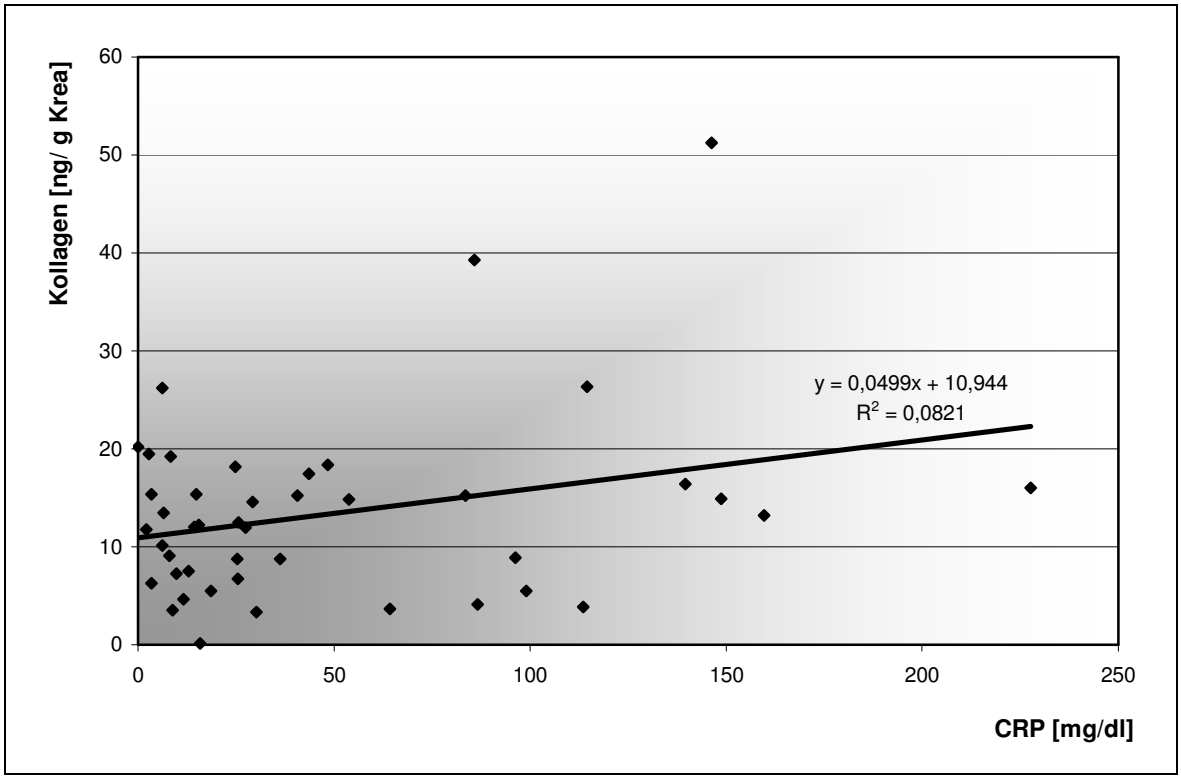
Korrelationsberechnung:

Variable	Mittewert	SD	Korrelation	Signifikanzprobe	Anzahl
Clearance	77	61,373	-0,1842	0,2314	44
Kollagen	48,761	53,700			

***Regressionsanalyse*:** Kollagen = 61,147 - 0,1611508 Clearance

Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,0339$

Die Kreatinin-Clearance lag im Durchschnitt bei 76,86 +/- 61,37 ml/min. Es ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen der Kollagen Typ IV-Ausscheidung in den Urin und der Kreatinin-Clearance (R = -0,184, p = 0,231).



(Abb.2.3) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit vom CRP im Serum

III.2.1.3 Statistik: Kollagen – CRP

Korrelationsberechnung:

Variable	*Mittewert*	*SD*	*Korrelation*	*Signifikanzprobe*	*Anzahl*
CRP	13,380	9,362	0,3942	0,0081	44
Kollagen	48,761	53,702			

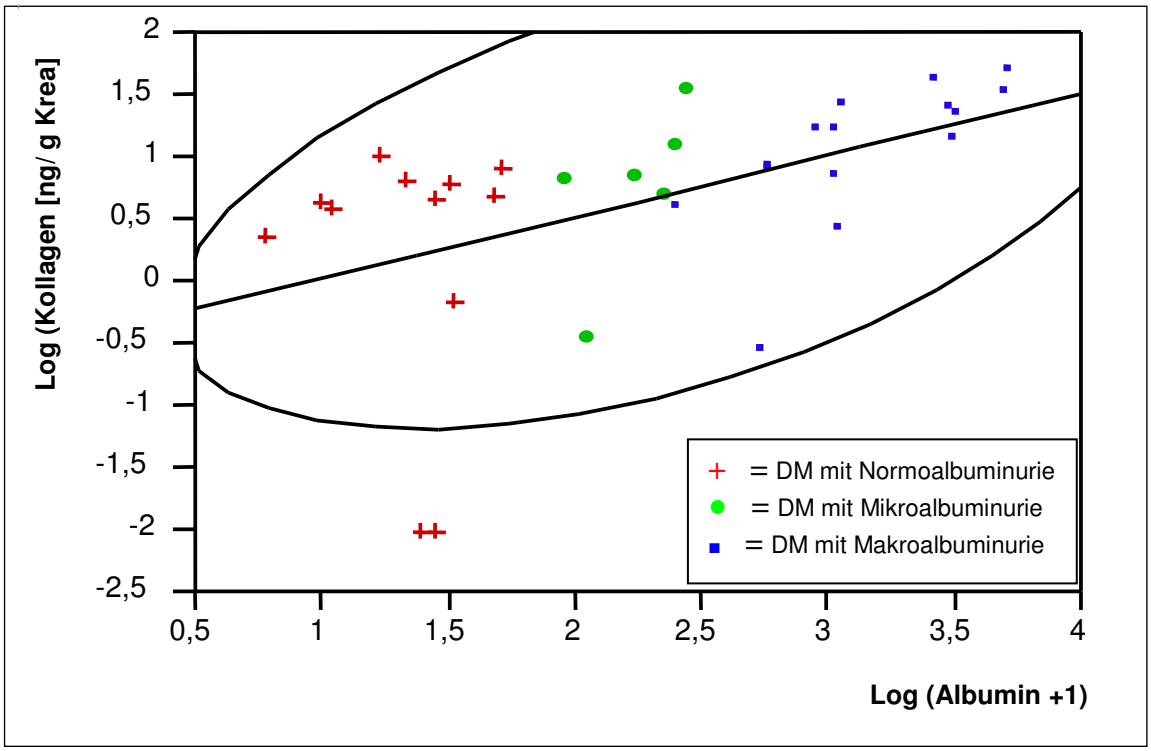
Regressionsanalyse: Kolllagen = 18,508 + 2,261098 CRP

Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,1554$

Hier zeigte sich eine erhöhte Kollagen Typ IV – Ausscheidung mit zunehmende Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP). Die Korrelation war mit einem Wert von R = 0,39 signifikant (p = 0,0081)

III.3. Diabetiker

III.3.1 Alle Diabetiker



(Abb. III.3.1) Kollagen Typ IV - Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Albumin-Ausscheidung bei allen Diabetikern

III.3.1.1 Statistik: Kollagen – Albumin

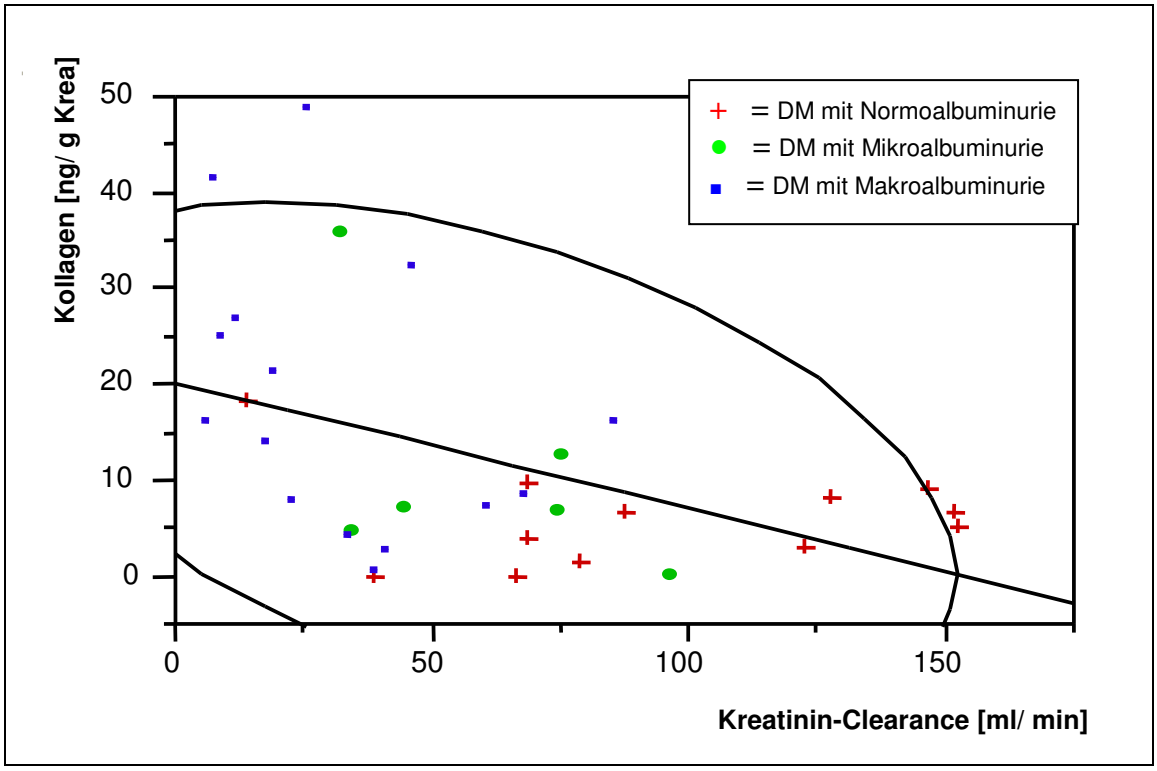
Korrelationsberechnung:

Variable	*Mittewert*	*SD*	*Korrelation*	*Signifikanzprobe*	*Anzahl*
Albumin	940,121	1445,908	0,7412	0,00001	33
Kollagen	12,477	12,425			

Regressionsanalyse: Kollagen = 6,4895 + 0,0063691 Albumin

Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,549342$

Das Durchschnittsalter der 33 Patienten mit Diabetes mellitus betrug 66 +/- 11,88 Jahre. Der Mittelwert der Kollagenkonzentration lag bei 12,48 +/- 12,42 ng/ g Krea und unterschied sich hiermit höchst signifikant ($p<0,0001$) von der Kontrollgruppe. Die Korrelation mit der Albuminurie war mit R = 0,74 ebenfalls höchst signifikant ($p<0,0001$).



(Abb. III.3.2) *Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance bei Diabetikern aller Stadien*

III.3.1.2 Statistik: Kollagen – Clearance

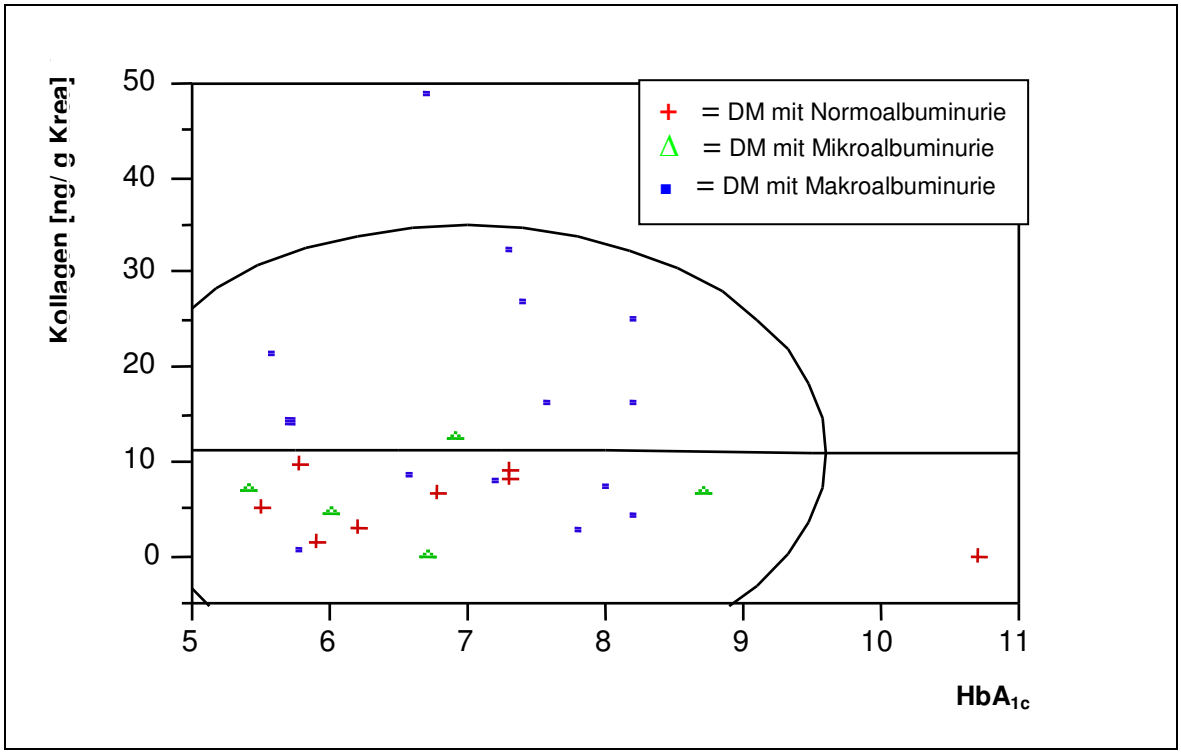
Korrelationsberechnung:

Variable	Mittewert	SD	Korrelation	Signif. Prob	Anzahl
Clearance	60	43,132	-0,4558	0,0077	33
Kollagen	12,477	12,425			

***Regressionsanalyse*:** Kollagen = 20,351 - 0,1312902 Clearance

Bestimmtheitsmaß: R^2 = 0,2077

Der Durchschnittswert der Kreatinin-Clearance betrug 58,97 +/- 43,13 ml/min. Die Korrelation zwischen der Kreatinin-Clearance und der Kollagen IV – Ausscheidung ist signifikant (R= -046; p = 0,0077).



(Abb. III.3.3) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der HbA1c-Konzentration im Serum bei Diabetikern aller Stadien

III.3.1.3 Statistik: Kollagen – Hb_{A1c}

Korrelationsberechnung:

Variable	Mittewert	SD	Korrelation	Signifikanzprobe	Anzahl
HbA_{1c}	7,019	1,208	-0,0095	0,9625	27
Kollagen	11,306	11,136			

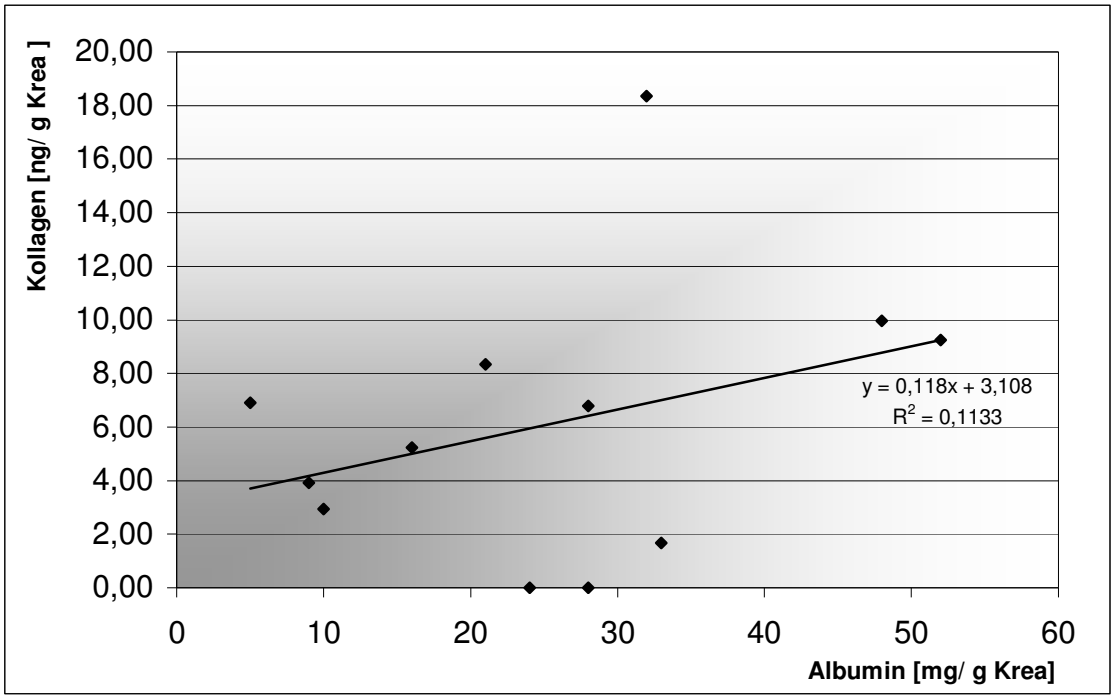
Regressionsanalyse: Kollagen = 11,920 - 0,0875781 Hb_{A1c}

Bestimmtheitsmaß: R^2 = 0,00009

Der Hb A_{1c} betrug im Mittel 7,02 +/- 1,21 %.

Die Korrelation zur Kollagen Typ IV – Konzentration im Urin war nicht signifikant (p = 0,9625).

III.3.2 Diabetiker im Stadium III (Normoalbuminurie)



(Abb. III.3.2.1) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Albumin-Ausscheidung bei Diabetikern im Stadium III

III.3.2.1 Statistik: Kollagen – Albumin

Korrelationsberechnung:

Variable	*Mittewert*	*SD*	*Korrelation*	*Signifikanzprobe*	*Anzahl*
Albumin	25,500	14,663	0,3366	0,2847	12
Kollagen	6,116	5,1380			

Regressionsanalyse: Kollagen = 3,1080 + 0,1179556 Albumin

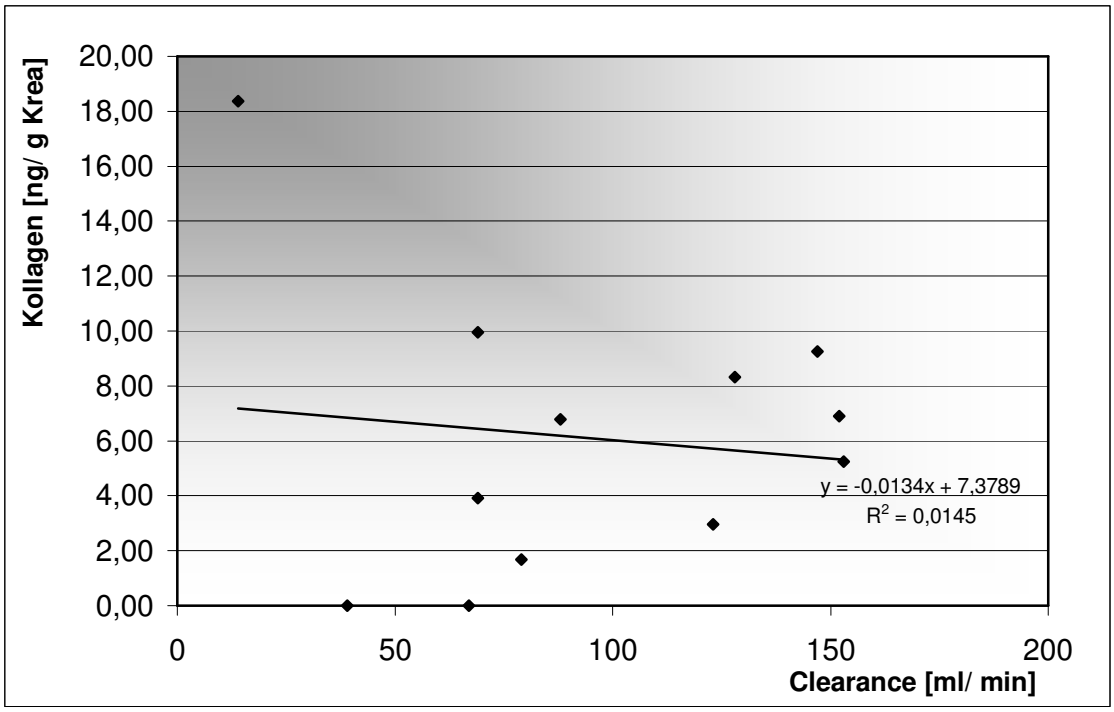
Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,1133$

Die 12 Diabetes mellitus Patienten im Stadium III waren im Schnitt 61,82 +/- 14,39 Jahre alt.

Der Kollagen IV –Mittelwert betrug 6,12 +/- 5,14 ng/ g Kreatinin.

Die durchschnittliche Albuminurie betrug 25,5 mg/ g Krea.

Es konnte keine Korrelation nachgewiesen werden.



(Abb. III.3.2.2.) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance bei Diabetikern im Stadium III

III.3.2.2 Statistik: Kollagen – Clearance

Korrelationsberechnung:

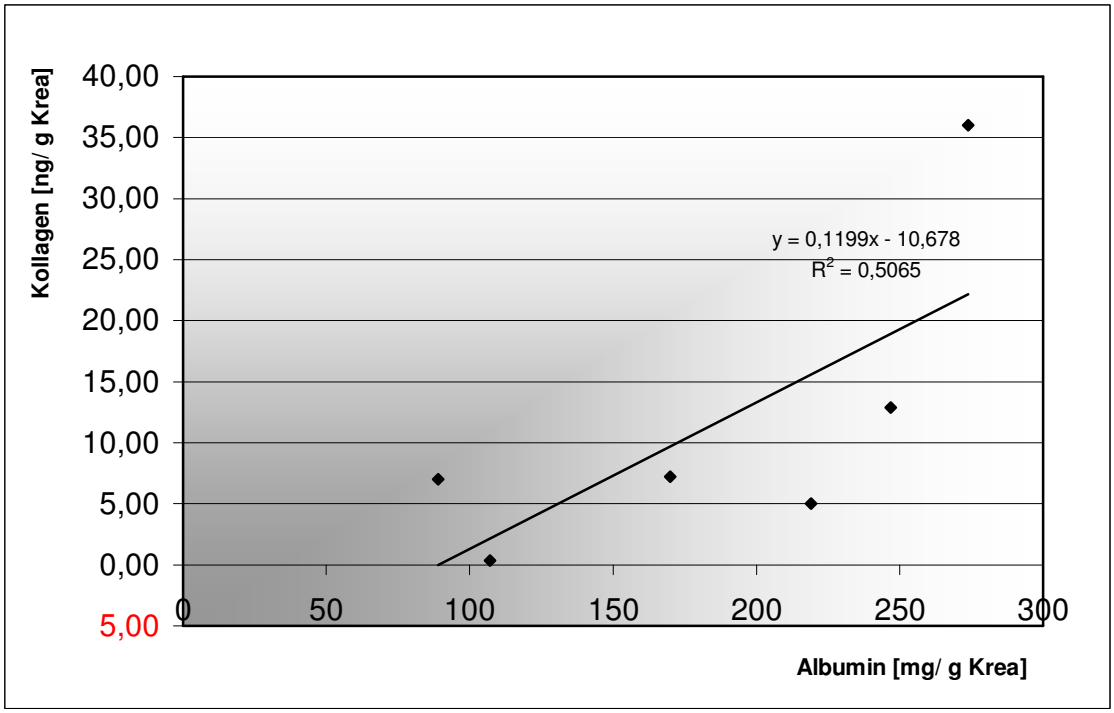
Variable	Mittewert	*SD*	Korrelation	*Signifikanzprobe*	*Anzahl*
Clearance	94	46,040	-0,1204	0,7094	12
Kollagen	6,116	5,1380			

***Regressionsanalyse*:** Kollagen = 7,379 - 0,0134367 Clearance

Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,0145$

Der Mittelwert der Kreatinin-Clearance betrug 94,0 +/- 46,04 ml/min.
Eine Korrelation zur Kollagen IV – Ausscheidung in den Urin konnte nicht nachgewiesen werden.

III.3.3 Diabetiker im Stadium IV (Mikroalbuminurie)



(Abb. III.3.3.1) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Albumin-Ausscheidung bei Diabetikern im Stadium IV

III.3.3.1 Statistik: Kollagen – Albumin

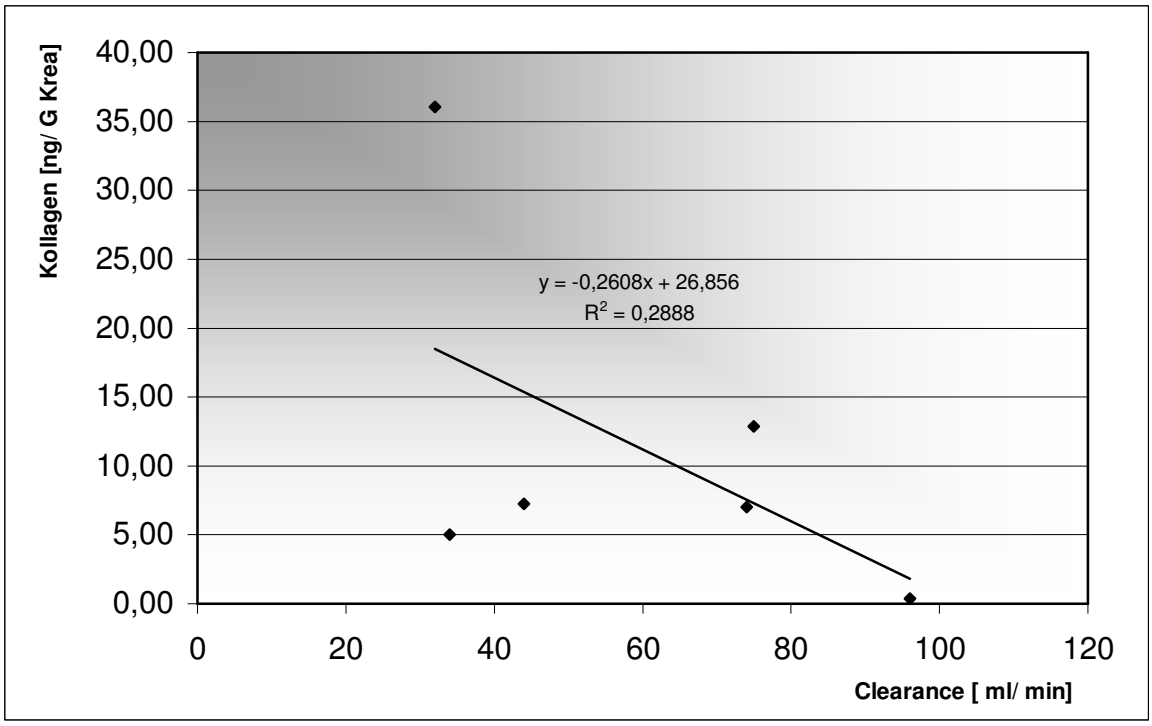
Korrelationsberechnung:

Variable	*Mittewert*	*SD*	*Korrelation*	*Signifikanzprobe*	*Anzahl*
Albumin	184,333	75,423	0,7117	0,1127	6
Kollagen	11,425	12,708			

Regressionsanalyse: Kollagen = -10,678 + 0,1199096 Albumin

Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,5065$

Die sechs Patienten dieser Gruppe waren im Mittel 71,83 +/- 7,68 Jahre alt. Die mittlere Albuminurie betrug 184,33 +/- 75,42 mg/ g Kreatinin. Der Durchschnittswert der Kollagen IV-Ausscheidung lag bei 11,425 +/- 12,71 ng/ g Kreatinin. Es zeigte sich hier keine Korrelation der beiden Werte.



(Abb. III.3.3.2) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance bei Diabetikern im Stadium IV

III.3.3.2 Statistik: Kollagen – Clearance

Korrelationsberechnung:

Variable	Mittewert	SD	Korrelation	Signifikanzprobe	Anzahl
Clearance	59	26,187	-0,5374	0,2715	6
Kollagen	11,425	12,708			

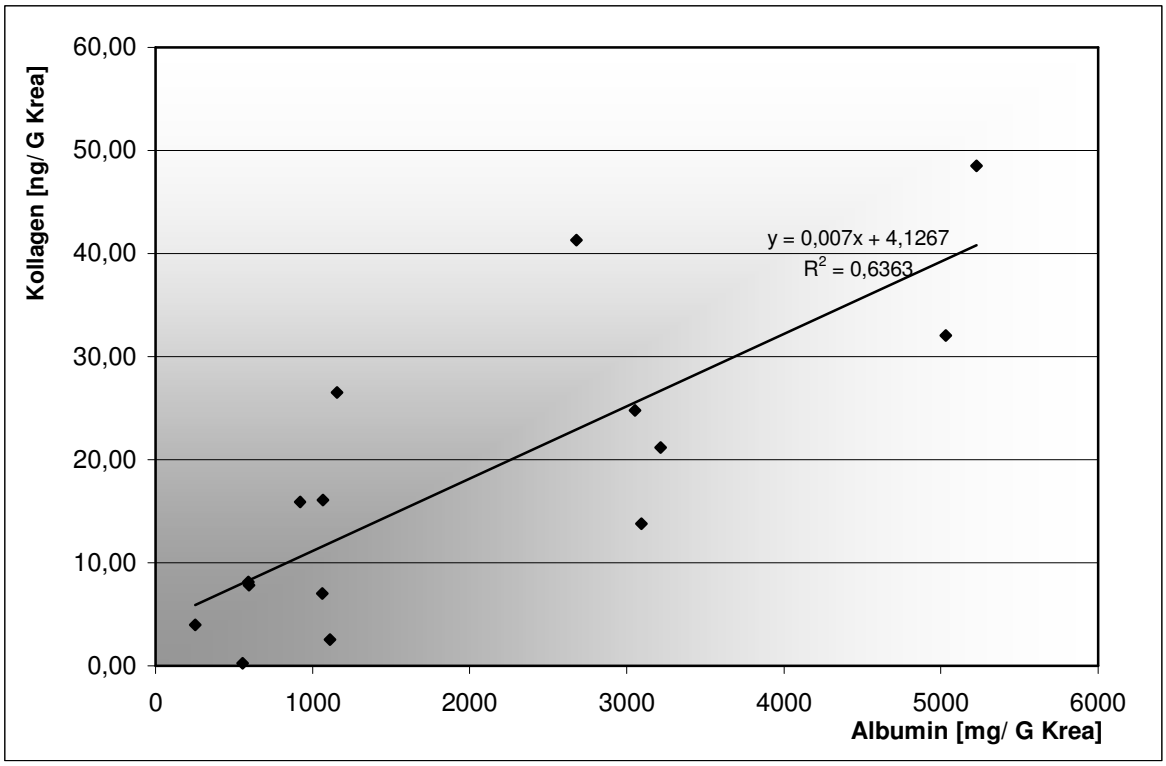
***Regressionsanalyse*:** Kollagen = 26,856 - 0,2607986 Clearance

Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,2888$

Die mittlere Kreatinin-Clearance der Patienten im Stadium IV betrug 59,17 +/- 26,19 ml/min.

Sie korrelierte mit R = -0,54 nicht signifikant (p=0,27) mit der Kollagen IV-Konzentration im Urin.

III.3.4 Diabetiker im Stadium V (Makroalbuminurie)



(Abb. III.3.4.1) *Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Albumin-Ausscheidung bei Diabetikern im Stadium V*

III.3.4.1 Statistik: Kollagen – Albumin

Korrelationsberechnung:

Variable	*Mittewert*	*SD*	*Korrelation*	*Signifikanzprobe*	*Anzahl*
Albumin	1974,133	1633,721	0,7977	0,0004	15
Kollagen	17,987	14,379			

Regressionsanalyse: Kollagen = 4,127 + 0,0070211 Albumin

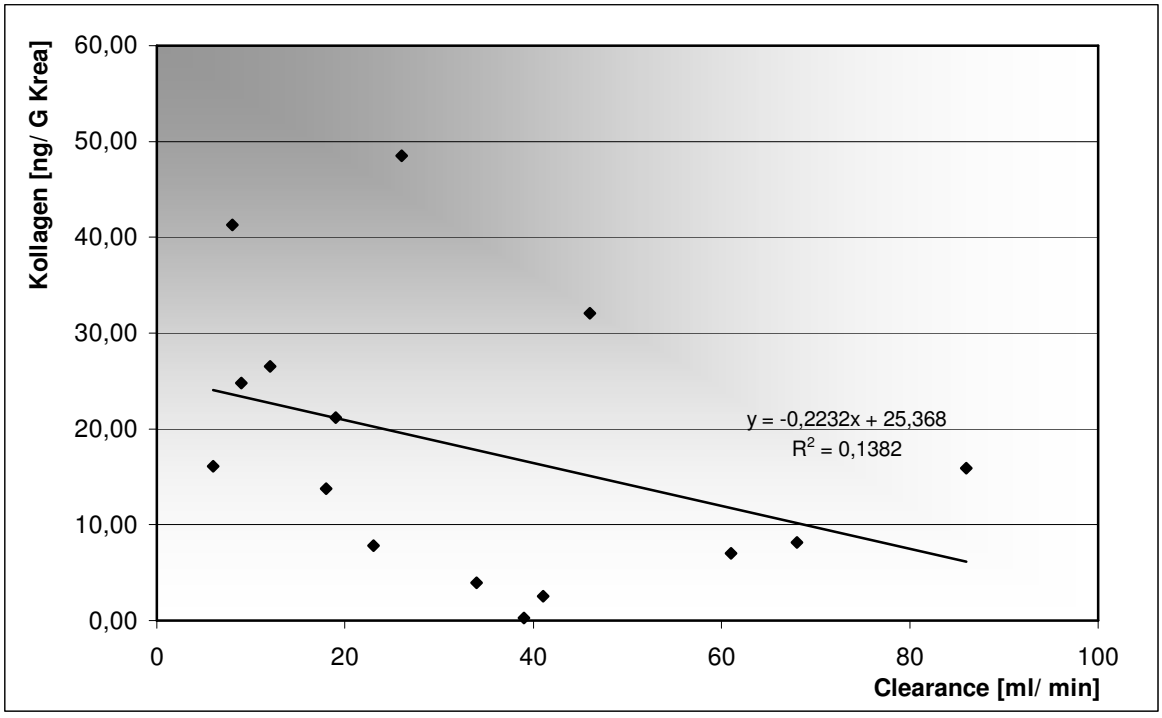
Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,6363$

Im Stadium V betrug das Durchschnittsalter der Diabetes mellitus – Patienten 66,73 +/- 10,71 Jahre.

Die Albuminurie betrug 1974,13 +/- 1633,72 mg/ g Kreatinin.

Der Kollagenwert lag mit dem Durchschnittswert von 17,99 +/- 14,38 ng/ g Kreatinin hoch signifikant (p= 0,0003) über dem Referenzwert der Kontrollgruppe.

Mit einer Korrelation von R = 0,80 korrelierte die Kollagen IV-Konzentration hoch signifikant (p= 0,0004) mit der Albuminurie.



(Abb. III.3.4.2.) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance bei Diabetikern im Stadium V

III.3.4.2 Statistik: Kollagen – Clearance

Korrelationsberechnung:

Variable	Mittewert	SD	Korrelation	Signifikanzprobe	Anzahl
Clearance	33	23,948	-0,3717	0,1725	15
Kollagen	17,987	14,379			

***Regressionsanalyse*:** Kollagen = 25,368 - 0,2231974 Clearance

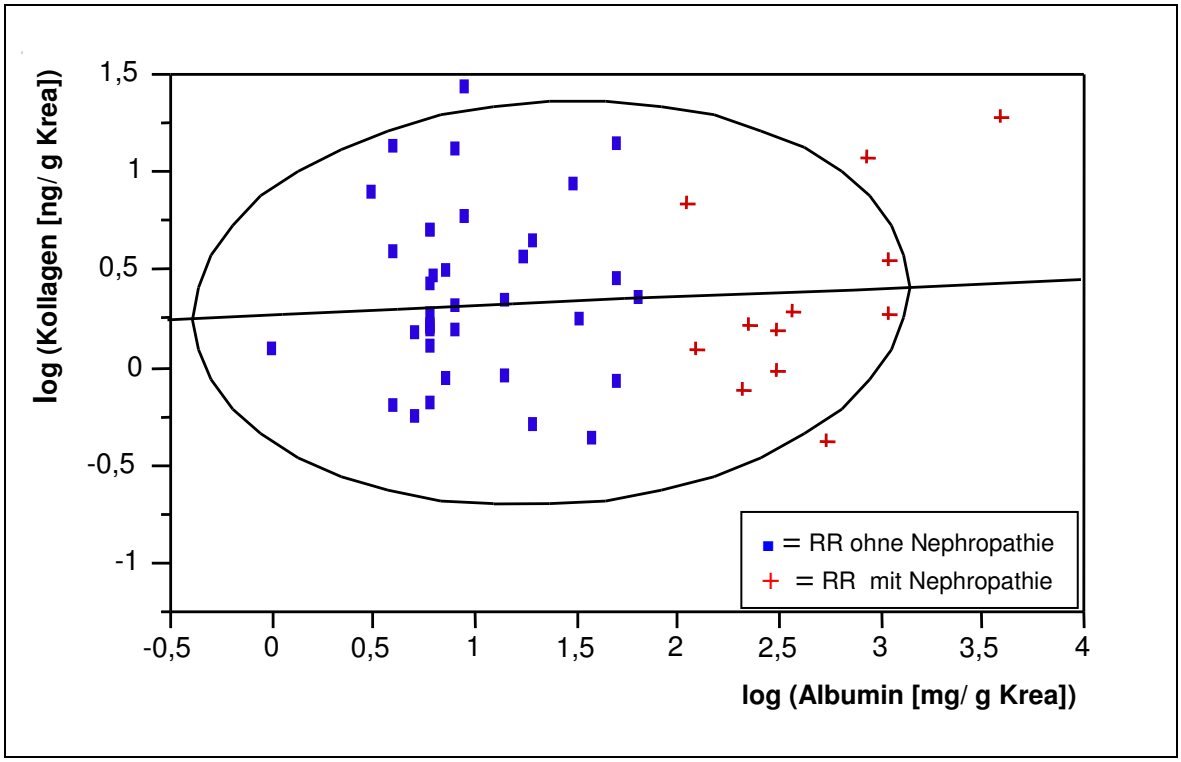
Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,1382$

Die mittlere Kreatinin-Clearance lag bei 33,07 +/- 23,95 ml/ min.

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zu Kollagen Typ IV – Ausscheidung in den Urin.

III.4. Arterielle Hypertonie

III.4.1 Hypertonie - Gesamtgruppe



(Abb. III.4.1.1) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Albumin-Ausscheidung bei Pat. mit arterieller Hypertonie

III.4.1.1 Statistik: Kollagen – Albumin

Korrelationsberechnung:

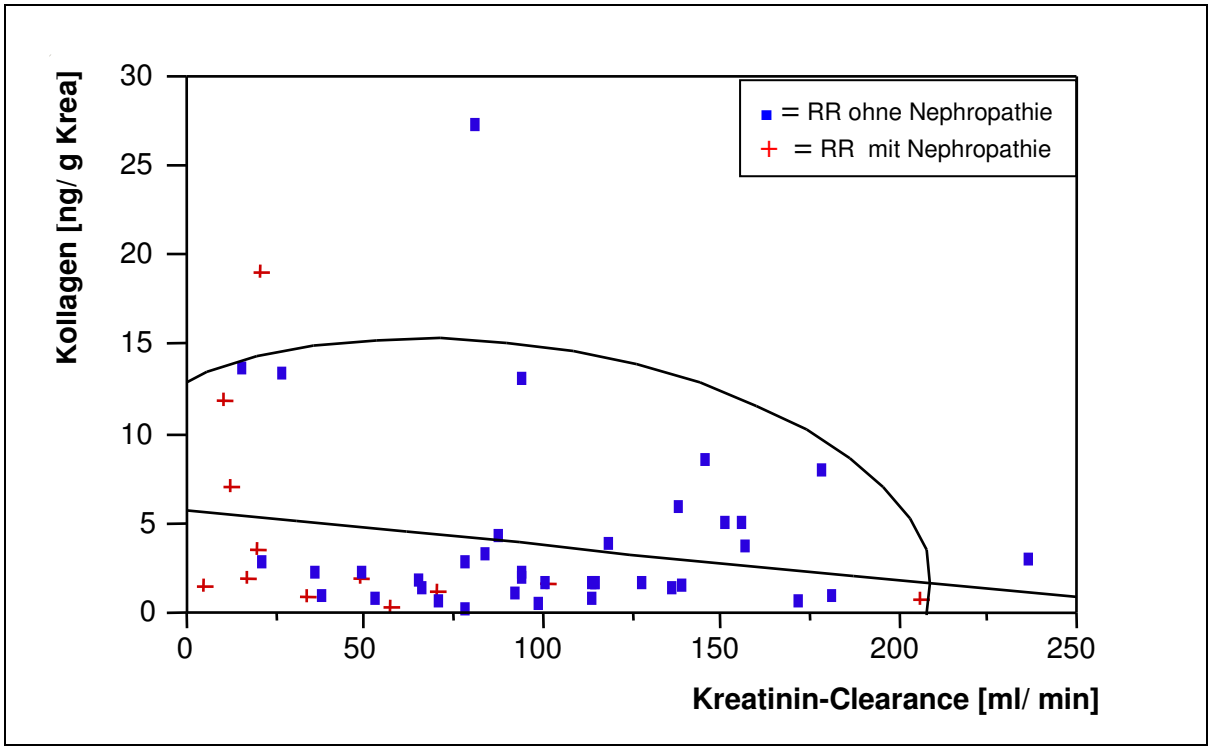
Variable	*Mittewert*	*SD*	*Korrelation*	*Signifikanzprobe*	*Anzahl*
Albumin	193,760	589,064	0,3703	0,0081	50
Kollagen	4,017	5,298			

Regressionsanalyse: Kollagen = 3,371 + 0,0033301 Albumin

Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,1371$

Das Durchschnittsalter dieser Gruppe lag bei 52,90 +/- 13,56 Jahren.

Die Gesamtgruppe der Hypertoniker erzielte mit 4,02 +/- 5,30 µg/ g Krea hoch signifikant erhöhte Kollagenwerte (p = 0,0006) und eine signifikante Korrelation mit der Albuminurie (R = 0,37, p= 0,0081).



(Abb. III.4.1.2) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance bei Pat mit arterieller Hypertonie

III.4.1.2 Statistik: Kollagen – Clearance

Korrelationsberechnung:

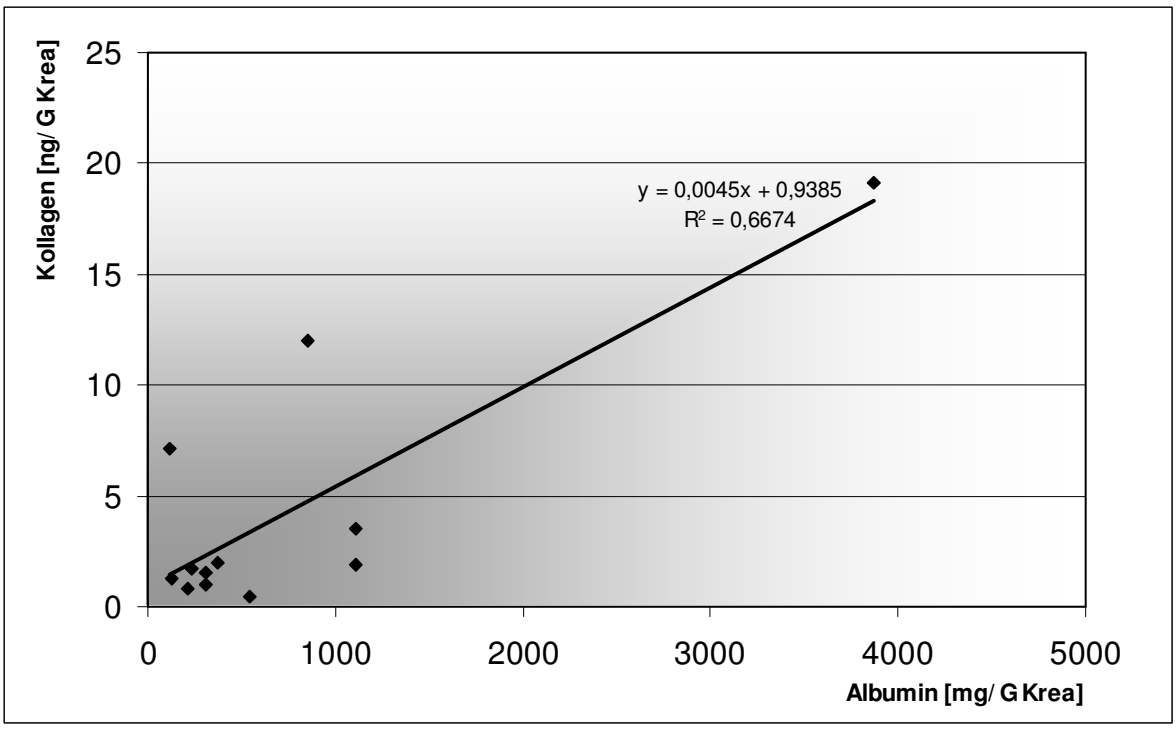
Variable	Mittewert	SD	Korrelation	Signifikanzprobe	Anzahl
Clearance	91	55,447	-0,1991	0,1658	50
Kollagen	4,017	5,298			

***Regressionsanalyse*:** Kollagen = 5,737- 0,0190208 Clearance

Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,0396$

Die Kreatinin-Clearance korrelierte mit einem Mittelwert von 90,5 +/- 55,45 ml/min nicht mit der Kollagen IV – Konzentration im Urin.

III.4.2 Hypertonie mit Albuminurie



(Abb. III.4.2.1.) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Albumin-Ausscheidung bei Hypertonikern mit Nephropathie

III.4.2.1 Statistik: Kollagen – Albumin

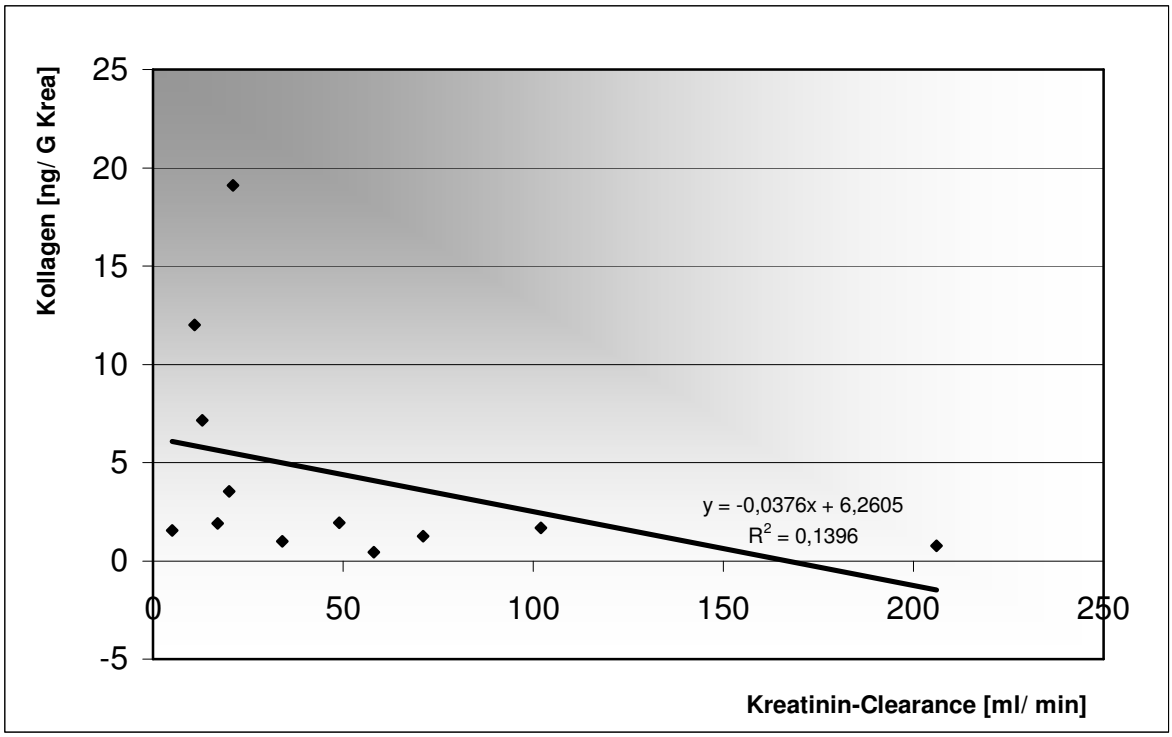
Korrelationsberechnung:

Variable	*Mittewert*	*SD*	*Korrelation*	*Signifikanzprobe*	*Anzahl*
Albumin	761,167	1040,551	0,8170	0,0012	12
Kollagen	4,358	5,722			

Regressionsanalyse: Kollagen = 0,939 + 0,0044927 Albumin

Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,6674$

Die mittlere Albuminurie betrug bei den 12 Hypertonie-Patienten mit Nephropathie 761,17 +/- 1040,55 mg/ g Kreatinin. Die durchschnittliche Kollagen Typ IV – Ausscheidung lag bei 4,36 +/- 5,72 ng/ g Kreatinin.
Es bestand eine hoch signifikante (p= 0,0012) Korrelation dieser beiden Parameter.



(Abb. III.4.2.2.) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance bei Hypertonikern mit Nephropathie

III.4.2.2 Statistik: Kollagen – Clearance

Korrelationsberechnung:

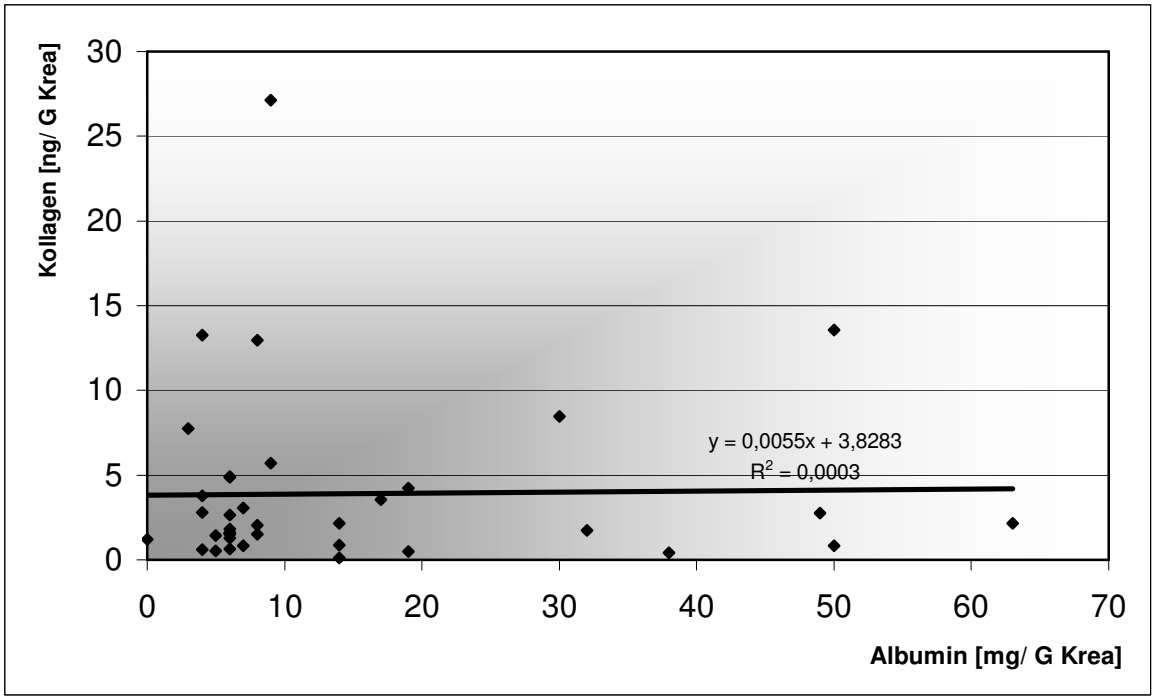
Variable	Mittewert	SD	Korrelation	Signifikanzprobe	Anzahl
Clearance	51	56,843	-0,3735	0,2317	12
Kollagen	4,358	5,722			

***Regressionsanalyse*:** Kollagen = 6,260 - 0,0376024 Clearance

Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,1395$

Die Kreatinin-Clearance beträgt im Mittel 50,58 +/- 56,84 ml/ min und korreliert nicht mit der Kollagen Typ IV-Ausscheidung.

III.4.3 Hypertonie ohne Albuminurie



(Abb. III.4.3.1) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Albumin-Ausscheidung bei Hypertonikern ohne Nephropathie

III.4.3.1 Statistik: Kollagen – Albumin

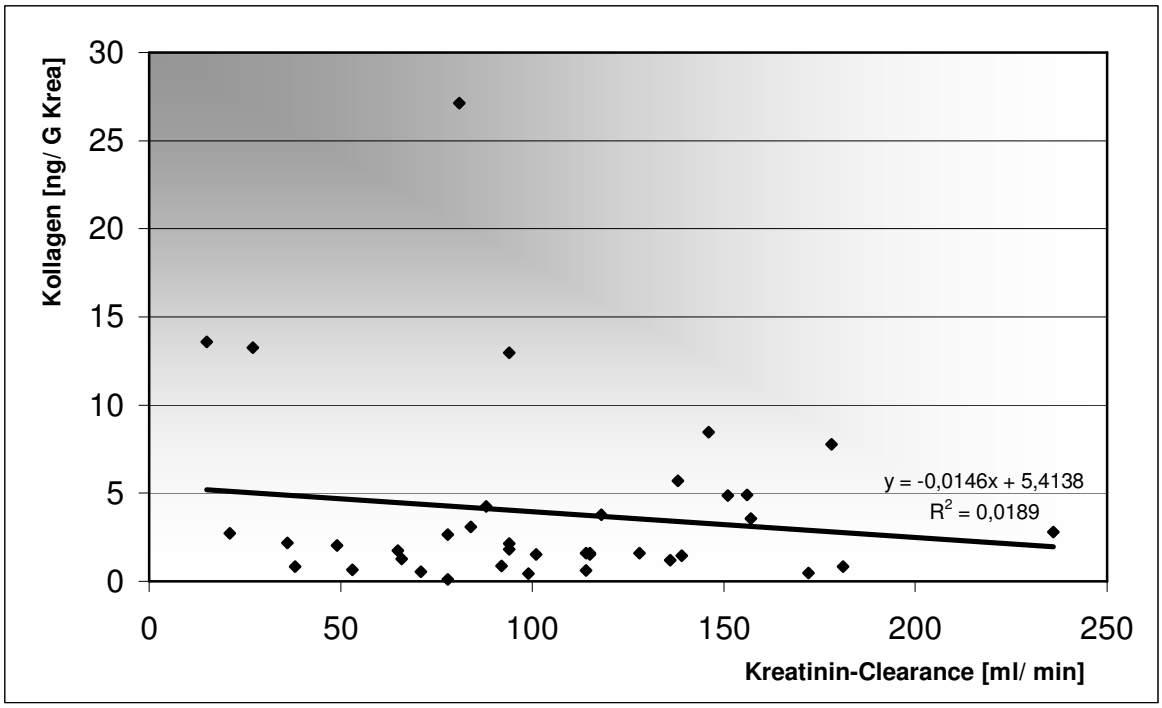
Korrelationsberechnung:

Variable	*Mittewert*	*SD*	*Korrelation*	*Signifikanzprobe*	*Anzahl*
Albumin	14,579	15,764	0,0167	0,9207	38
Kollagen	3,909	5,233			

Regressionsanalyse: Kollagen = 3,828 + 0,0055467 Albumin

Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,0003$

Die mittlere Albuminurie betrug bei den 38 Hypertonie-Patienten ohne Nephropathie 14,58 +/- 15,76 mg/ g Kreatinin. Die durchschnittliche Kollagen Typ IV – Ausscheidung lag bei 3,91 +/- 5,23 ng/ g Kreatinin.
Es bestand eine keine signifikante (p= 0,9207) Korrelation dieser beiden Parameter.



(Abb. III.4.3.2.) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance bei Hypertonikern ohne Nephropathie

III.4.3.2 Statistik: Kollagen – Clearance

Korrelationsberechnung:

Variable	Mittewert	SD	Korrelation	Signifikanzprobe	Anzahl
Clearance	103	49,304	-0,1376	0,4101	38
Kollagen	3,909	5,233			

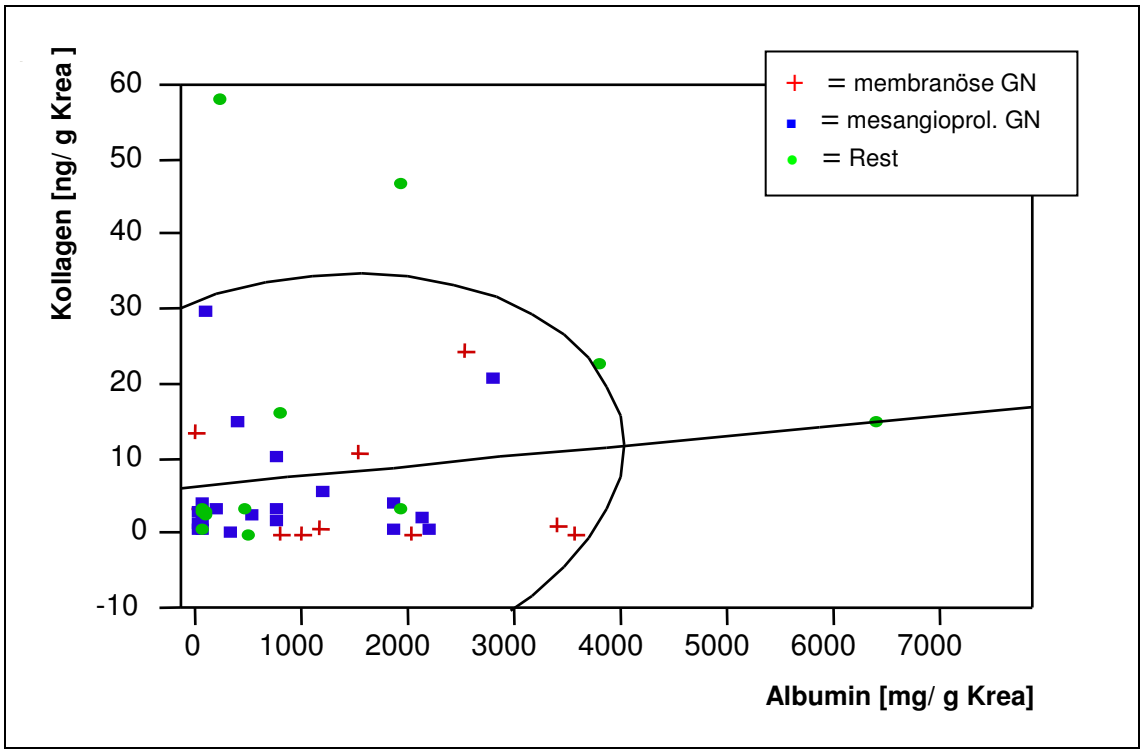
***Regressionsanalyse*:** Kollagen = 5,414 - 0,0146035 Clearance

Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,0189$

Die Kreatinin-Clearance beträgt im Mittel 103,11 +/- 49,30 ml/ min und korreliert nicht mit der Kollagen Typ IV-Ausscheidung.

III.5. Glomerulonephropathien

III.5.1. Gesamtheit der Glomerulonephritis-Patienten



(Abb. III.5.1.1) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Albumin-Ausscheidung bei Patienten mit Glomerulonephritis

III.5.1.1 Statistik: Kollagen – Albumin

Korrelationsberechnung:

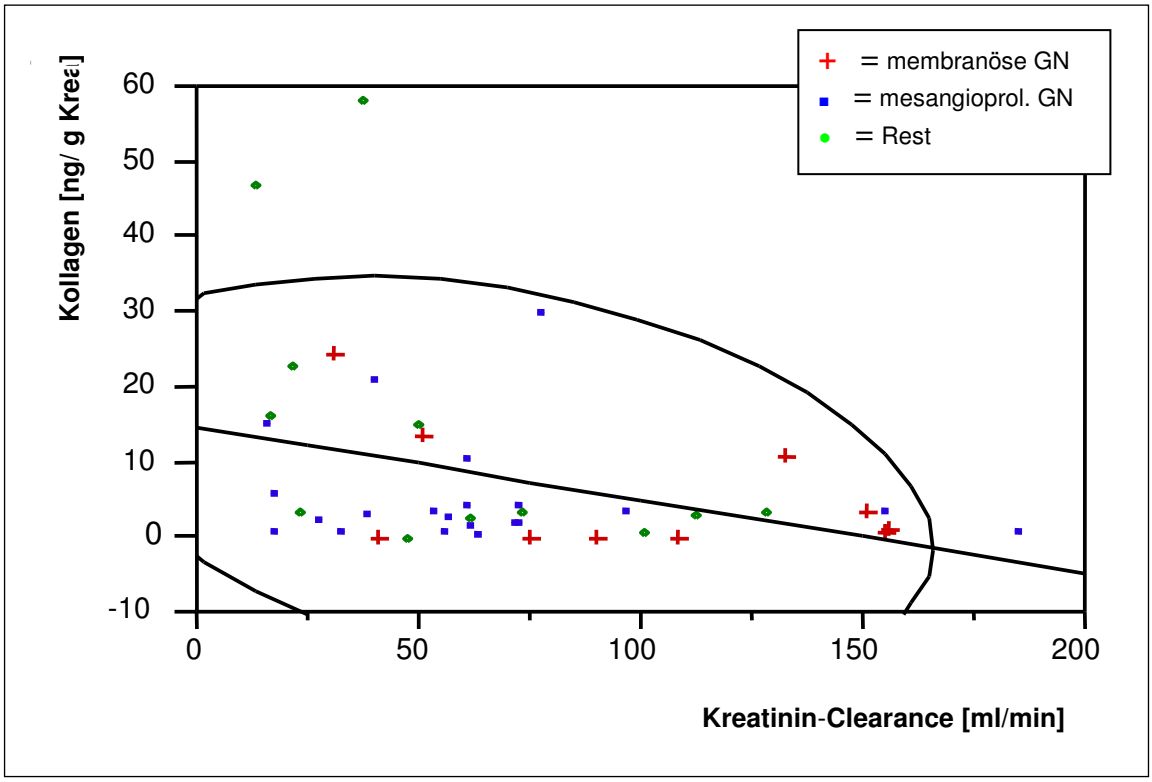
Variable	*Mittewert*	*SD*	*Korrelation*	*Signifikanzprobe*	*Anzahl*
Albumin	1125,023	1357,154	0,1482	0,3429	43
Kollagen	7,899	12,568			

Regressionsanalyse: Kollagen = 6,355+ 0,0013725 Albumin

Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,0220$

Das Durchschnittsalter der 43 Patienten mit Glomerulonephritis betrug 56,64 +/- 16,02 Jahre.

Der Mittelwert der Kollagenkonzentration lag bei 7,90 +/- 12,57 ng/ g Krea und unterschied sich hiermit hoch signifikant (p=0,0008) von der Kontrollgruppe. Allerdings ergab sich keine Korrelation mit der Albuminurie (R = 0,15, p = 0,3429).



(Abb. III.4.1.2) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance bei Glomerulonephritis-Patienten

III.5.1.2 Statistik: Kollagen – Clearance

Korrelationsberechnung:

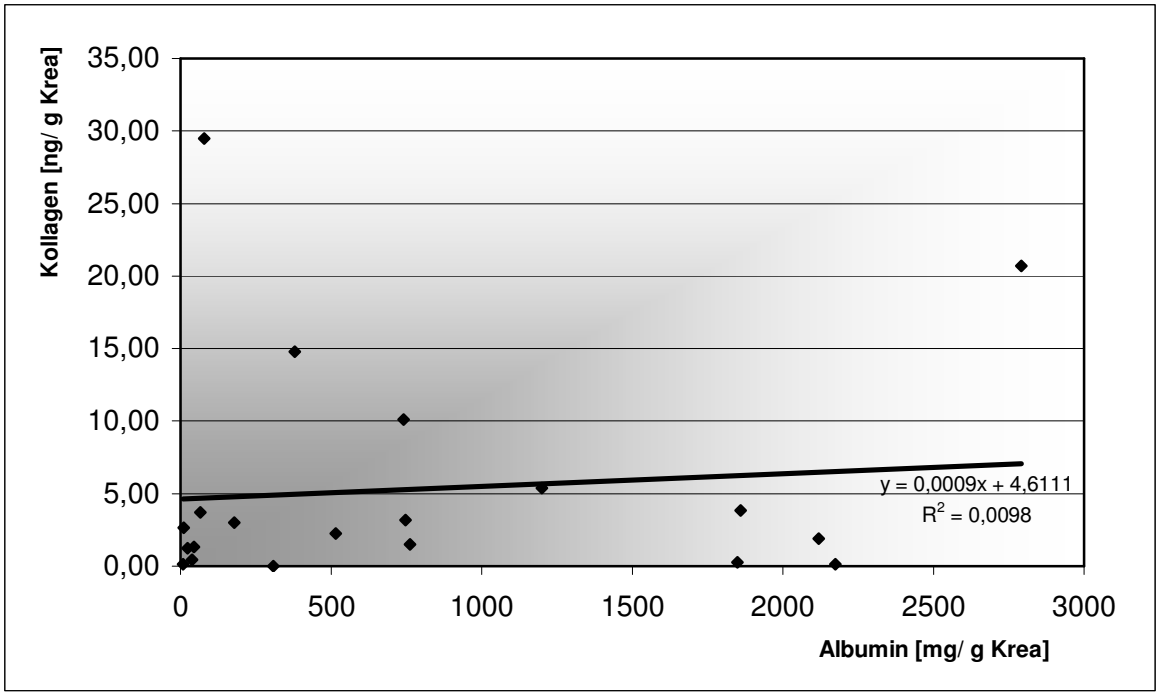
Variable	Mittewert	SD	Korrelation	Signifikanzprobe	Anzahl
Clearance	70	44,702	-0,3469	0,0226	43
Kollagen	7,899	12,568			

***Regressionsanalyse*:** Kollagen = 14,759 - 0,0975412 Clearance

Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,1204$

Der Durchschnittswert der Kreatinin-Clearance betrug 70,36 +/- 44,70 ml/min. Die Korrelation zwischen der Kreatinin-Clearance und der Kollagen IV – Ausscheidung ist nicht signifikant).

III.5.2 Mesangioproliferative Glomerulonephritis



(*Abb. III.5.2.1) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Albumin-Ausscheidung bei Patienten mit mesangioproliferativer GN*

III.5.2.1 Statistik: Kollagen – Albumin

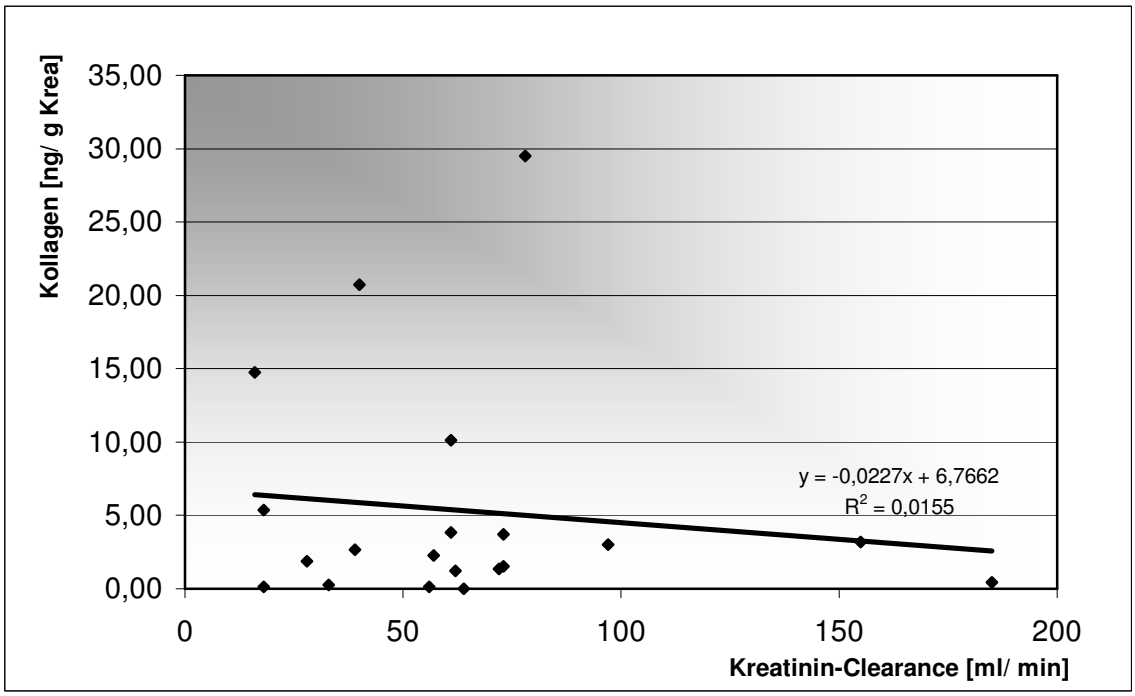
Korrelationsberechnung:

Variable	*Mittewert*	*SD*	*Korrelation*	*Signifikanzprobe*	*Anzahl*
Albumin	794,700	886,572	0,1079	0,6416	20
Kollagen	5,204	7,612			

Regressionsanalyse: Kollagen= 4,491 + 0,0009359 Albumin

Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,0116$

Bei den 20 Patienten mit mesangioproliferativer Glomerulonephritis ergab sich mit R = 0,1079 und einem P-Wert von p = 0,6416 keine signifikante Korrelation zwischen der Kollagen Typ IV-Ausscheidung im Urin und der Albuminurie.



(Abb. III.5.2.2.) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit mesangioproliferativer GN

III.5.2.2 Statistik: Kollagen – Clearance

Korrelationsberechnung:

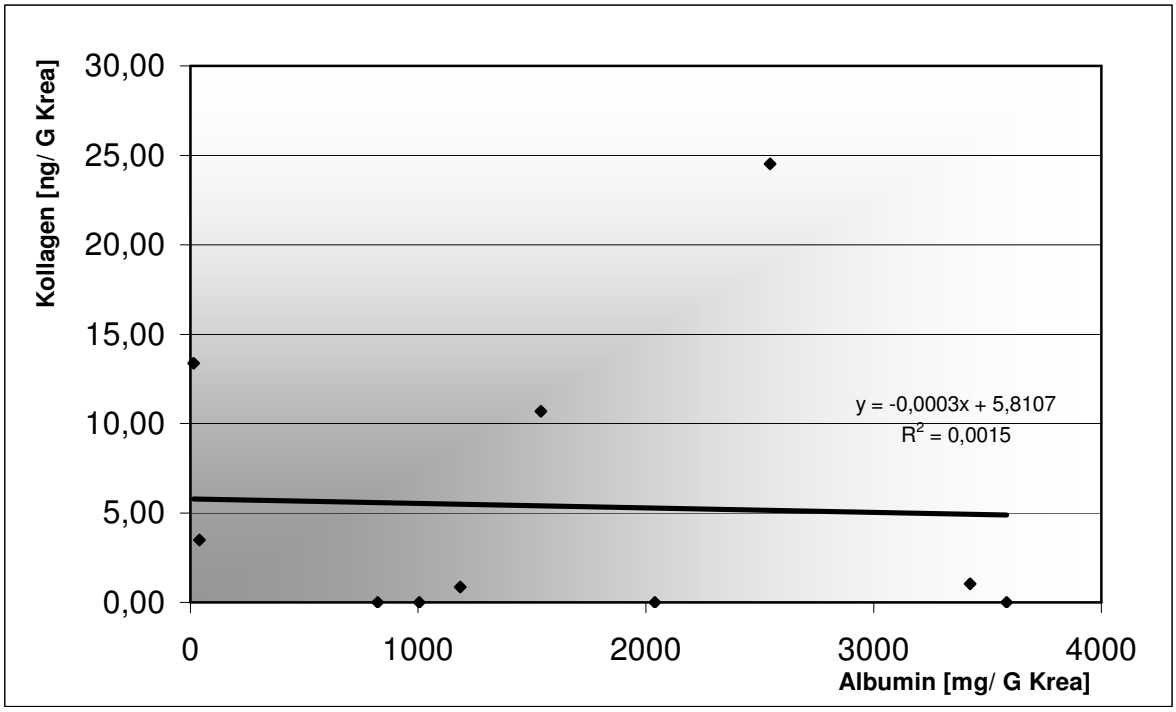
Variable	Mittewert	SD	Korrelation	Signifikanzprobe	Anzahl
Clearance	64	41,630	-0,1208	0,6020	20
Kollagen	5,204	7,6115			

***Regressionsanalyse*:** Kollagen = 6,613 - 0,0220812 Clearance

Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,0146$

Auch zwischen der Kreatinin-Clearance und der Kollagen Typ IV - Konzentration im Urin war keine Korrelation nachweisbar.

III.5.3 membranöse Glomerulonephritis



(Abb. III.5.3.1) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Albumin-Ausscheidung bei Patienten mit membranöser GN

III.5.3.1 Statistik: Kollagen – Albumin

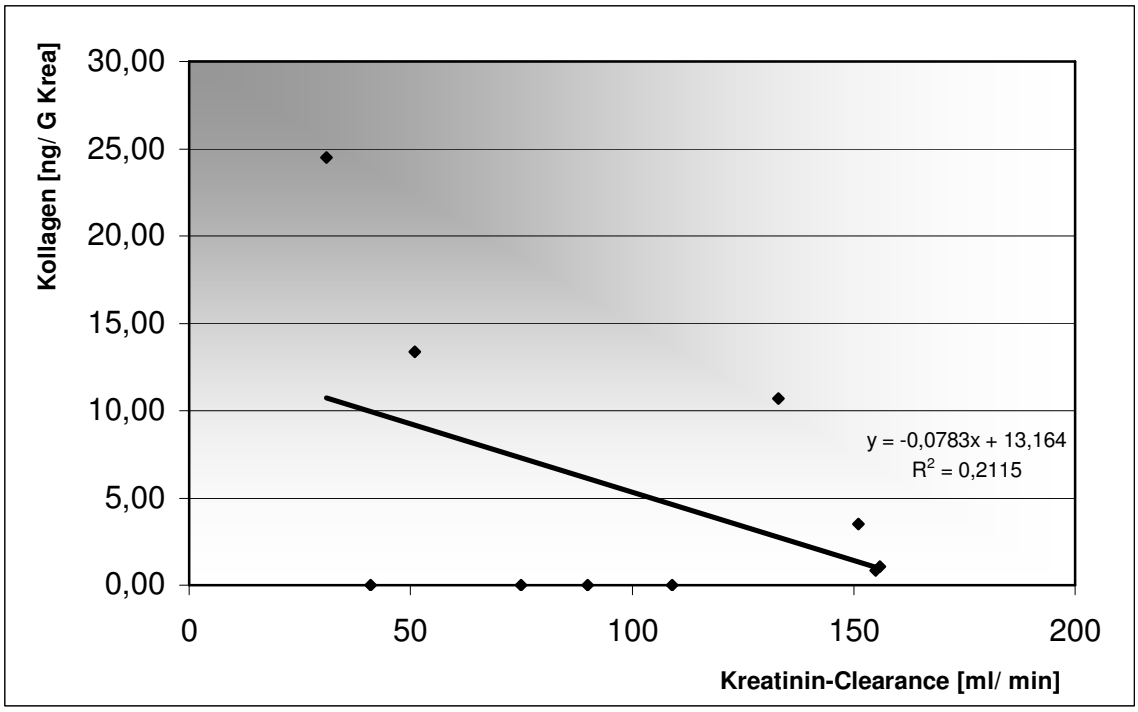
Korrelationsberechnung:

Variable	*Mittewert*	*SD*	*Korrelation*	*Signifikanzprobe*	*Anzahl*
Albumin	1587,829	1266,120	-0,0389	0,9150	10
Kollagen	5,403	8,278			

Regressionsanalyse: Kollagen = 5,815 - 0,0002543 Albumin

Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,0015$

Bei den 10 Patienten mit membranöser Glomerulonephritis war die Korrelation zwischen Albuminurie und der Kollagen Typ IV – Ausscheidung nahezu null (R = -0,0389)



(Abb. III.5.3.2.)Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit membranöser GN

III.5.3.2 Statistik: Kollagen – Clearance

Korrelationsberechnung:

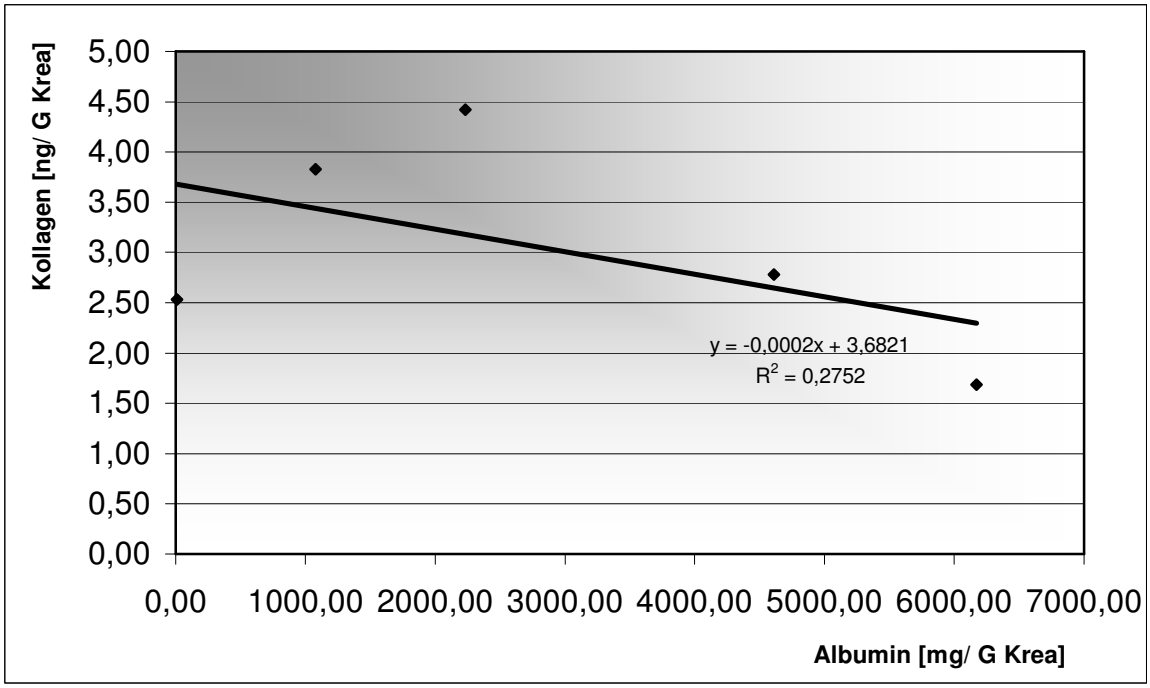
Variable	Mittewert	SD	Korrelation	Signifikanzprobe	Anzahl
Clearance	99	48,641	-0,4602	0,1808	10
Kollagen	5,403	8,278			

***Regressionsanalyse*:** Kollagen= 13,172 - 0,0783111 Clearance

Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,2118$

Die Korrelation zwischen der Kreatinin-Clearance und der Kollagen Typ IV – Konzentration betrug R = -0,4602, war jedoch mit p = 0,1808 nicht signifikant.

III.5.4 Minimal - change - Glomerulonephritis



(Abb. III.5.4.1) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Albumin-Ausscheidung bei Patienten mit Minimal-change- GN

III.5.4.1 Statistik: Kollagen – Albumin

Korrelationsberechnung:

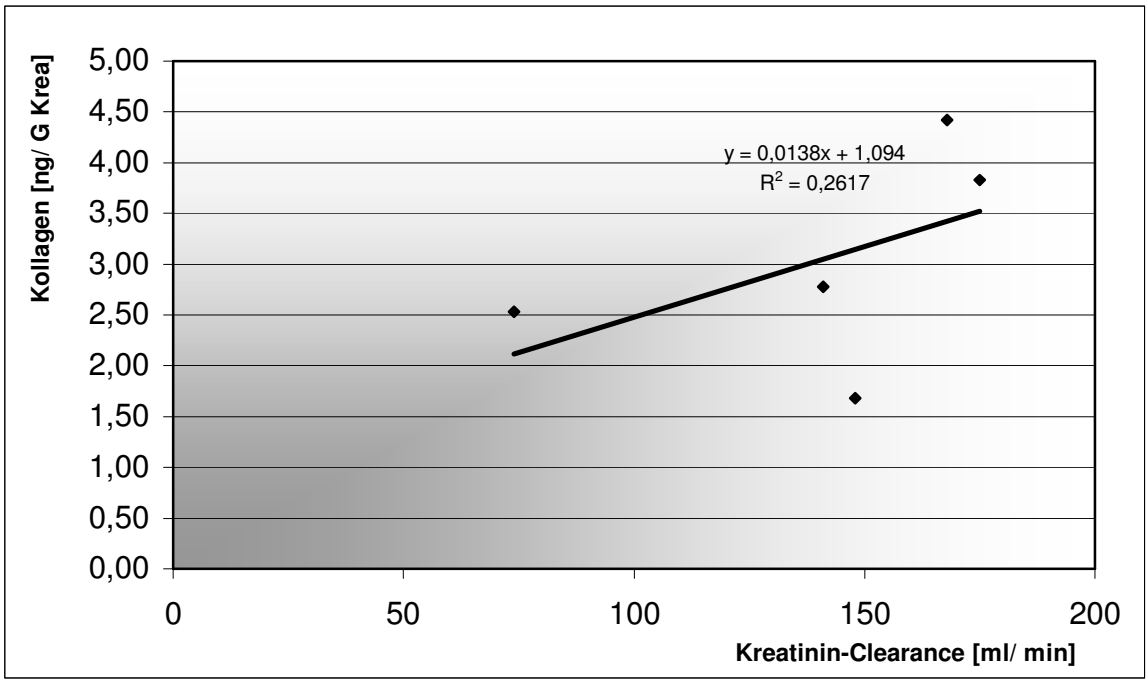
Variable	*Mittewert*	*SD*	*Korrelation*	*Signifikanzprobe*	*Anzahl*
Albumin	2821,200	2535,018	-0,5255	0,3632	5
Kollagen	3,048	1,085			

Regressionsanalyse: Kollagen = 3,682 - 0,0002248 Albumin

Bestimmtheitsmaß: R^2 = 0,2761

In der Gruppe der Patienten mit minimal-change GN zeigte sich im Gegensatz zu den anderen Gruppen eine deutlich negative Korrelation zwischen der Albuminurie und der Kollagen Typ IV – Ausscheidung (R = - 0,5255), welche jedoch mit p = 0,3632 nicht signifikant war.

Die Albuminurie war mit einem Durchschnittswert von 2821,2 mg/ g Kreatinin die höchste aller Gruppen. Die Kollagen-Konzentration hingegen war nicht signifikant von den Kollagenwerten der Kontrollgruppe verschieden.



(Abb. III.5.4.2.) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit Minimal-change- GN

III.5.4.2 Statistik: Kollagen – Clearance

Korrelationsberechnung:

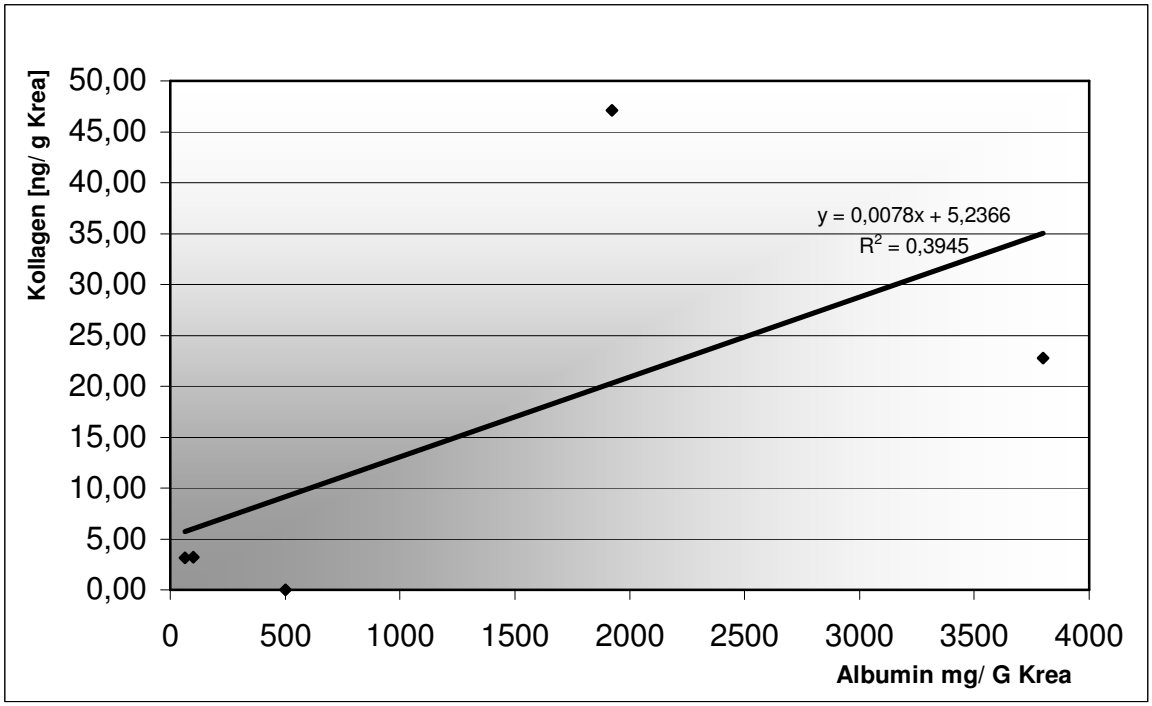
Variable	Mittewert	SD	Korrelation	Signifikanzprobe	Anzahl
Clearance	142	40,071	0,5106	0,3794	5
Kollagen	3,048	1,085			

***Regressionsanalyse*:** Kollagen = 1,097 + 0,0138198 Clearance

Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,2607$

Bei der Korrelationsberechnung zwischen der Kreatinin-Clearance und der Kollagen IV – Konzentration im Urin ergab sich dafür ein positiver Wert von R = 0,5106. Auch hier war die Korrelation dieser beiden Parameter mit p = 0,3794 nicht signifikant.

III.5.5. Membranoproliferative Glomerulonephritis



(Abb. III.5.5.1) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Albumin-Ausscheidung bei Patienten mit Membranoproliferativer GN

III.5.5.1 Statistik: Kollagen – Albumin

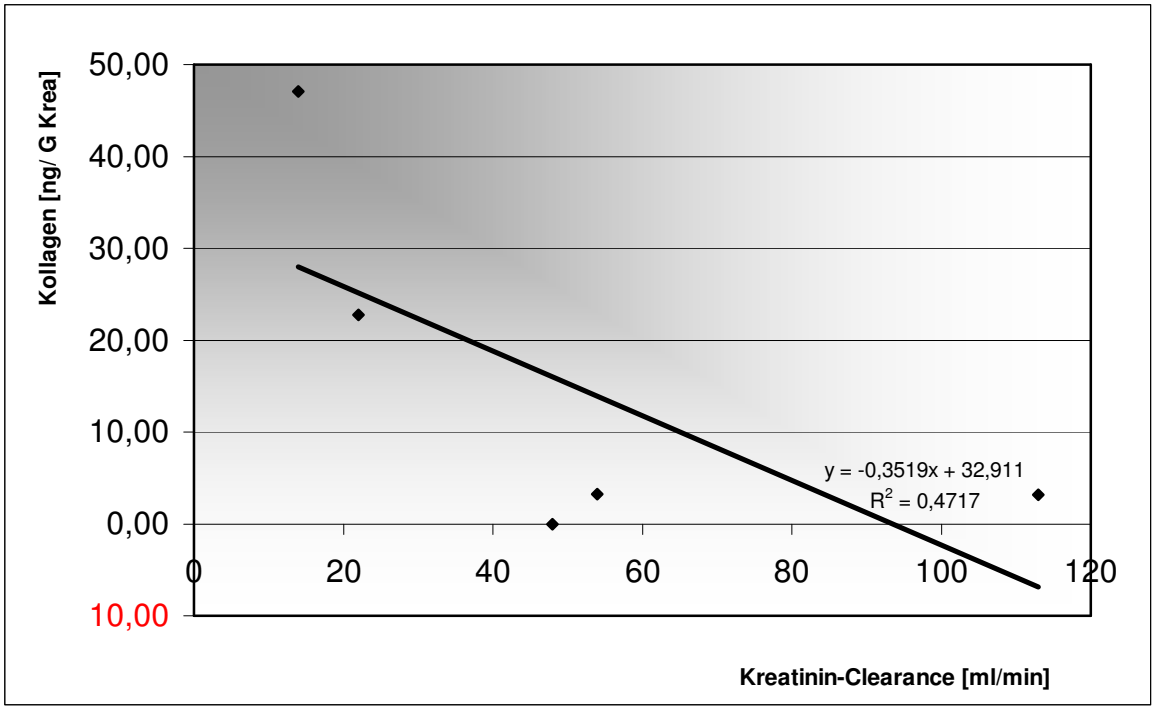
Korrelationsberechnung:

Variable	*Mittewert*	*SD*	*Korrelation*	*Signifikanzprobe*	*Anzahl*
Albumin	1277,600	1600,356	0,6281	0,2565	5
Kollagen	15,245	19,958			

Regressionsanalyse: Kollagen = 5,238 + 0,0078329 Albumin

Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,3945$

In der Gruppe der Patienten mit membranoproliferativer GN zeigte sich zwischen der Albuminurie und der Kollagen IV – Ausscheidung mit R = 0,6281 und p= 0,2565 keine signifikante Korrelation.



(Abb. III.5.5.2..) Kollagen-Konzentration im Urin in Abhängigkeit der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit Membranoproliferativer- GN

III.5.5.2 Statistik: Kollagen – Clearance

Korrelationsberechnung:

Variable	Mittewert	SD	Korrelation	Signifikanzprobe	Anzahl
Clearance	50	38,951	-0,6869	0,2001	5
Kollagen	15,245	19,958			

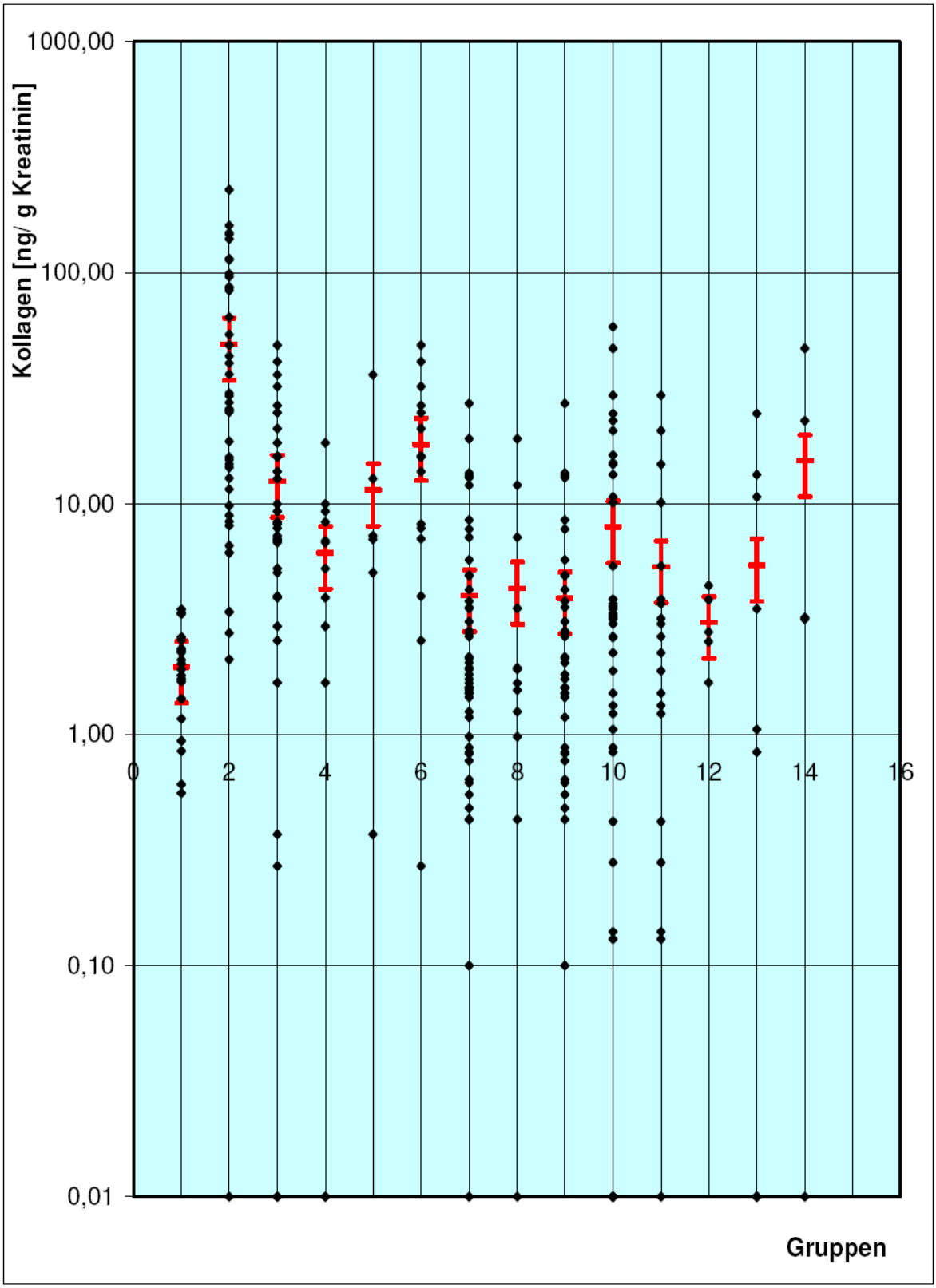
***Regressionsanalyse*:** Kollagen= 32,913 - 0,3519289 Clearance

Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,4718$

Die Korrelation zwischen der Kreatinin – Clearance und der Kollagen IV – Ausscheidung betrug R = -0,6869, war jedoch mit p = 0,2001 nicht signifikant.

In keiner der histologischen Glomerulonephritis-Untergruppen zeigte die Kollagen Typ IV – Konzentration signifikant verschiede Werte gegenüber der Kollagen Typ IV-Ausscheidung bei gesunden Kontroll-Probanden.

III.6. Vergleich der verschiedenen Gruppen



Legende: siehe nächste Seite

Legende: Kollagenwerte im Vergleich und Statistik aller Gruppen

Nr.	Gruppe	Anzahl	Mittelwert: Kollagen	Standard-abweichung: Kollagen	Korrelation: Albumin-Kollagen	P-Wert: Korrelation Albumin-Kollagen	P-Wert: Kollagenwerte im Vergleich zu Gesunden Kontrollen
1	Gesunde Kontrollen	20	1,43	1,01	-0,3857	0,093	-
2	Sepsis/ SIRS	44	48,76	53,70	0,3476	0,0208	***<0,0001
3	Diabetes mellitus gesamt	33	12,48	12,42	0,7412	***<0,00001	***<0,0001
4	Diabetes mellitus III	12	6,16	5,14	0,3366	0,2847	*0,0045
5	Diabetes mellitus IV	6	11,43	12,71	0,7117	0,1127	0,056
6	Diabetes mellitus V	15	17,99	14,38	0,7977	**0,0004	**0,0003
7	Hypertonus gesamt	50	4,02	5,30	0,3703	*0,0081	**0,0006
8	Hypertonus mit Albuminurie	12	4,36	5,72	0,8170	*0,0012	0,052
9	Hypertonus ohne Albuminurie	38	3,90	5,23	0,0167	0,9207	*0,003
10	Glomerulonephritiden gesamt	43	7,89	12,57	0,1482	0,3429	*0,0008
11	Mesangioproliferative GN	20	5,20	7,62	0,1079	0,6416	0,0171
12	Minimal-Change GN	5	3,05	1,08	-0,5255	0,3632	0,0145
13	Membranöse GN	10	5,40	8,28	-0,0389	0,9150	0,0817
14	Membranoproliferative GN	5	15,25	19,96	0,6281	0,2565	0,0982

IV. Diskussion

Teilweise ist es klinisch schwierig eine Nephropathie bei Diabetes-Patienten mit Proteinurie ohne den invasiven Eingriff einer Biopsie festzustellen. In diesem Zusammenhang wurde bereits mehrfach die Kollagen IV - Konzentration im Urin als Prädiktor vorgeschlagen [1, 2, 3, 4, 5]. Diese Annahme beruht auf der Tatsache, dass die Zunahme der extrazellulären Matrix und seiner Komponenten (wie das Kollagen IV) eine charakteristische glomeruläre pathologische Veränderung bei Diabetes Typ II - Patienten darstellt [6, 7].
Allerdings wurde eine erhöhte Ausscheidung des Kollagen IV in den Urin auch bei Patienten mit membranöser Glomerulonephritis festgestellt.
Aus diesem Grund kamen Zweifel auf, ob das Kollagen IV aufgrund einer mangelnden Spezifität überhaupt als Marker des Fortschreitens einer diabetischen Nephropathie dienen könne.
In dieser Studie sollte die Wertigkeit der Kollagen IV - Ausscheidung evaluiert werden. Dies geschah indem die Kollagen IV Konzentration bei verschiedenen Krankheitsbildern, die mit einer Nierenbeteiligung einhergehen, im Urin gemessen wurde.
Um eine Aussage über die Schwere der bestehenden Nierenerkrankung treffen zu können, wurden die Albumin-Konzentration im Urin und die Kreatinin-Clearance als Vergleichsparameter herangezogen.

Zunächst wurde bei 20 gesunden Kontroll-Probanden die Urin- Kollagen IV - Konzentration, die Albumin-Ausscheidung im Urin sowie die Kreatinin-Clearance gemessen. Auf die Messung des Kollagen IV im Serum wurde bewusst verzichtet, da bereits mehrere Studien zuvor [1, 18, 45] keinerlei Korrelation zu der Kollagen IV-Konzentration oder zum Grad der Albuminurie nachweisen konnten und wir uns dadurch keinen Informationsgewinn versprachen.

IV.1 Diabetes mellitus

Mehrfach wurde bereits die Ausscheidung des Kollagen IV bei Diabetikern untersucht. Da die Mikroalbuminurie oftmals das erste Anzeichen einer beginnenden diabetischen Glomerulosklerose darstellt, dient sie bisher als der Marker im klinischen Alltag der Praxen und Ambulanzen um eine diabetische Nephropathie zu entdecken. Die Mikroalbuminurie ist jedoch nicht spezifisch für eine diabetische Nephropathie. Auch andere glomeruläre Erkrankungen die ebenfalls mit einer Albuminurie einhergehen, lassen sich somit ohne die Durchführung einer Nierenbiopsie differentialdiagnostisch nicht sicher ausschließen. Aus diesem Grund wurde in der Vergangenheit immer wieder das Kollagen IV als neuer zuverlässiger Prädiktor einer diabetischen Glomerulosklerose angepriesen: Verschiedene Studien [1, 2, 3, 4, 5] belegten eine positive Korrelation zwischen Kollagen IV – Konzentration und der Albuminurie [16,18, 21, 23, 45].
Die 33 Diabetes mellitus (Typ II) – Patienten in dieser Studie wurden in drei Untergruppen eingeteilt: Stadien III (bis 100mg Albumin/ G Krea) (12 Patienten), Stadium IV (100 – 300 mg Albumin / G Krea) (6 Patienten) und Stadium V (>300mg/ G Kreatinin) (15 Patienten).
Die Gesamt-Gruppe der Diabetiker zeigt hierbei mit einem Mittelwert von 12,48 +/- 12,42 µg / G Kreatinin eine höchst signifikante Erhöhung der Kollagen IV – Konzentration gegenüber gesunden Kontrollen ($p < 0,0001$). Auch die Korrelation der zwischen Kollagen IV und Albumin war in der Diabetes - Gesamtgruppe höchst signifikant ($R = 0,741$, $p < 0,0001$). Die Korrelation mit der Kreatinin-Clearance war mit $R = - 0,456$ ebenfalls signifikant ($p = 0,0077$).

Im Stadium III, in dem die Diabetiker lediglich eine Normoalbuminurie aufweisen, unterschied sich der mittlere Kollagen IV-Wert (6,12 +/- 5,14 µg/ G Krea) zwar ebenfalls signifikant von dem Durchschnittswert der Gesunden ($p = 0,0045$), jedoch ergaben sich weder bei der Korrelation des Kollagen IV mit Albumin noch mit der der Kreatinin-Clearance signifikante Werte.

In einer Studie von Iijima und Mitarbeitern wurde gezeigt, dass bei 45,3% der Diabetiker mit Normoalbuminurie bei Studienbeginn erhöhte Kollagen IV-Werte aufwiesen. Von diesen entwickelten 25 % nach einem Jahr eine Mikroalbuminurie und einen signifikanten Kollagen IV-Anstieg im Urin. Bei den anderen 75% viel die Kollagen IV-Ausscheidung zum Teil wieder ab oder stagnierte. Aus diesem Grund wurde postuliert, dass die Kollagen IV – Urin - Konzentration ein frühzeitigerer Marker für die diabetische Nephropathie als die Albuminurie sein könnte.
In unserer Studie wiesen 58,3 % der normoalbuminurischen Patienten erhöhte Kollagen IV-Werte auf. Da die Patienten aber lediglich einmal untersucht wurden, kann keine Aussage über den Verlauf der Albuminurie bzw. der Kollagen IV Konzentration im Urin getroffen werden.

Im Stadium IV war der Unterschied des Kollagen-Mittelwertes (11,43 +/- 12,70 µg/ G Krea) nicht signifikant von dem der Kontrollen unterschiedlich. Der P-Wert betrug lediglich p = 0,056 obwohl der Wert an sich deutlich über dem Kollagenwert im Stadium III lag. Die Aussagekraft hierfür ist allerdings aufgrund der deutlich geringeren Fallzahl der Gruppe Diabetes - Stadium IV eingeschränkt. Auch die Korrelation zwischen Albumin- und Kollagen IV-Ausscheidung war mit R= 0,712 zwar hoch, jedoch ebenfalls nicht signifikant (p= 0,1127). Zwischen Kollagen IV und Kreatinin-Clearance bestand ebenfalls keine Abhängigkeit (R= -0,5374; p= 0,2715).

Die Diabetes-Patienten im Stadium V hatten mit einer mittleren Kollagen IV – Konzentration von 17,99 +/- 14,40 µg/ G Krea hoch signifikant höhere Werte als die Kontrollen (p = 0,0003). Auch die Korrelation zwischen Kollagen IV und Urin-Albumin war hoch signifikant (R = 0,80; p= 0,0004). Hingegen war keine Abhängigkeit zwischen Kollagen IV und der Kreatinin-Clearance zu sehen (R = - 0,37, p= 0,1725).

Des Weiteren wurde das Kollagen IV auf einen Zusammenhang mit dem HbA1c im Serum untersucht. Hierbei ergab sich jedoch in keiner der verschiedenen Gruppen eine Korrelation.

Die deutlich erhöhten Kollagenwert in den Stadien IV und V sowie die signifikante Korrelation mit dem Albumin, stimmen mit den Daten aus großen Studien überein.

Zum Beispiel stellten Watanabe und Mitarbeiter bei 62 Diabetikern verschiedener Stadien ebenfalls eine deutliche positive Korrelation mit der Albuminurie und eine negative Korrelation mit der Kreatinin-Clearance fest. Dabei ergab sich bei diesen kein signifikanter Unterschied der mittleren Kollagen IV- Ausscheidung zwischen den Gruppen. Bei uns war hingegen die Urin-Kollagen IV- Konzentration des Stadium V signifikant gegenüber der Gruppe III erhöht ($p= 0,0032$).

Weder Cohen et al. noch Watanabe und Mitarbeiter sahen einen Zusammenhang zwischen Serum- Kollagen IV- Konzentration und Urin-Kollagen IV- Konzentration, Albuminurie, HbA_{1c} oder dem Serum- Kreatinin. Da diese Beobachtung in mehreren Studien [18, 45] gemacht wurde, kann angenommen werden, dass das im Urin gemessene Kollagen IV nicht aus dem Blut stammt sondern seinen Ursprung in der Niere direkt findet.

Watanabe und Mitarbeiter sahen bei der histologischen Untersuchung der Biopsie-Präparate eine vermehrte Ablagerung von Kollagen IV in der glomerulären Basalmembran, in der tubulären Basalmembran und in der Bowmann’schen Kapsel. Allerdings konnten sie nicht klären was eine solche Vermehrung auslöst.

Yagame et al berichteten, dass hohe Glucose-Konzentrationen und fortgeschrittene Glykoliserungs-Endprodukte die Produktion und Expression von Typ IV Kollagen in kultivierten glomerulären tierischen Zellen, hauptsächlich im Mesangium, erhöht.

Koitajama und Mitarbeiter konnten zeigen, dass durch bessere Zuckereinstellung über sechs Monate die Kollagen IV-Ausscheidung reduzierbar ist.

Grande J. P. und Mitarbeiter untersuchten die Auswirkung von verschiedenen Faktoren und Mediatoren auf die Zell- und Matrixproliferation in der Niere. Sie fanden heraus, dass neben erhöhten Glucosespiegeln vor allem auch der Mediator TGF-ß1, welcher vom mesangialen Zellen selbst produziert wird, zu einer vermehrten Kollagen IV-Produktion durch renale Zellen führt [46, 49].
Die Glucosekonzentration im Blut und die Einstellung des Diabetes spielt somit offensichtlich eine Rolle bei der vermehrte Produktion und damit auch der Ausscheidung des Kollagen IV.
Da weder bei uns noch in einer der anderen Studien [18, 45] eine Korrelation mit dem HbA1c nachweisbar war, ist anzunehmen, dass es wohl noch andere Produkte im Glucose-Stoffwechsel gibt, die für eine vermehrte Kollagen IV-Produktion in den mesangialen Zellen verantwortlich sind.

Zusammenfassend kann man sagen, dass man allein aufgrund der Kollagen IV-Konzentration sicherlich keine Rückschlüsse auf das Stadium der Nephropathie machen kann.
Es hat sich gezeigt, dass das die Sensitivität der Kollagenmessung hoch ist und, dass Kollagen IV schon vor Auftreten einer Albuminurie und dem klinischen Bild der Nephropathie ansteigt [1, 3, 19].

IV.2 Glomerulonephritis

Die Patienten, bei denen eine Glomerulonephritis bioptisch gesichert war, wurden in vier verschiedene Gruppen eingeteilt: mesangioproliferative Glomerulonephritis (IgA GN), membranöse (MGN), minimal-change (MCGN) und membranoproliferative (MPGN).
Bei der Gesamtgruppe sowie für die Untergruppen der GN-Patienten ergab sich weder eine Korrelation mit den strukturellen noch den funktionellen Markern Albuminurie bzw. Kreatinin-Clearance.
Lediglich in der Gesamtgruppe war der mittlere Kollagen-Wert hoch signifikant von dem der Kontrollen unterschiedlich (p= 0,0008).

In der Untergruppe der Membranoproliferativen GN ergab sich zwar mit 15,25 +/- 19,96 µg/ G Kreatinin der dritt höchste Wert aller Gruppen, jedoch war dieser zumindest statistisch nicht signifikant (p= 0,0982).

Auch wenn keine statistisch signifikante Erhöhung der Kollagenwerte vorliegt, sprechen die Werte klinisch dennoch für sich und überschreiten (alle bis auf die Gruppe der minimal-change Glomerulonephritis) deutlich die für den Test angegebenen Normalwerte von 2,21 +/- 0,73 µg/ g Krea und den Kollagenmittelwert bei unseren Kontrollen (x = 1,43 +/- 1,02).

Verglichen mit den Diabetikern sind die Kollagen IV-Werte bei Patienten mit mesangioproliferativer und membranöser GN signifikant niedriger.

Diese Ergebnisse entsprechen nicht ganz denen anderer Studien. Vor allem bei membranöser GN wurde meist die stärkste Erhöhung von Kollagen IV im Urin festgestellt [7, 51].
Jedoch zeigten auch diese Studien [18], dass der Gesamtdurchschnitt der Kollagen IV-Ausscheidung bei primären GN nicht signifikant gegenüber dem der Kontrollen erhöht ist. Lediglich die Urin-Kollagen IV-Ausscheidung bei Patienten mit membranoproliferativer GN liegt etwas über den Werten der anderen primären GN.

Weder in unserer Studie noch in einer der anderen weist Kollagen Typ IV im Urin eine Korrelation zur Albuminurie auf.
Woher die vermehrte Urin Kollagen IV- Ausscheidung kommt ist derzeit noch unklar.
Nachgewiesen ist bisher, dass es zu einer vermehrten Produktion von Kollagen IV und anderen Strukturproteinen wie Laminin und Fibronektin durch mesangiale Zellen kommt. Razzaque et al untersuchten die Verteilung von Kollagen IV- mRNA und -Protein.
In diesem Zusammenhang konnten sie eine erhöhte Ablagerung im Mesangium und in sklerotischen Läsionen bei Patienten mit mesangioproliferativer GN nach

weisen, die mit einer erhöhten Zahl von glomerulären kollagen-produzierenden Zellen einherging.
Verschiedene im Kollagen-Stoffwechsel mitwirkende Mediatoren (z.B das TGF-ß (s.o.)), die zu einer erhöhten Produktion von Kollagen IV führen, werden derzeit untersucht.
Offensichtlich spielt aber nicht nur die alleinige Vermehrung von Kollagen Typ IV eine Rolle sondern auch die Verschiebung des Verhältnisses der verschiedenartigen α-Ketten, aus denen das Kollagenmolekül aufgebaut ist. So konnte gezeigt werden [52], dass vermehrte α_2-Ketten-Produktion und eine vermehrte α_5-Ketten-Synthese mit verstärkter Proteinurie, niedrigerer Kreatinin-Clearance und stärkeren histologischen Veränderungen bei mesangioproliferativer GN einhergeht. α_5-Ketten –Reduktion in histologisch unauffälligem Gewebe ging dabei mit verlängertem Krankheitsverlauf einher.
Minto und Mitarbeiter zeigten, dass bei membranösen GN v.a. die Expression von α_3-, α_4- und α_5 –Ketten erhöht ist, wobei der Anstieg von α_1- und α_2- Ketten, welche physiologisch in der Basalmembran vorkommen, relativ gering ausfällt.

Da der Test, die α_1- und α_2-Ketten misst, könnte man vielleicht davon ausgehen, dass der geringe Kollagen IV-Anstieg im Urin lediglich die nur wenig erhöhte α_1- und α_2- Ketten-Expression widerspiegelt. Die hohe Albuminurie begründet sich durch einen strukturellen Schaden der Basalmembran, der wohl nicht nur auf dem Anstieg von α_1 und α_2 –Ketten beruht, sondern auch auf dem der anderen Ketten. Dadurch entsteht z.B. bei der membranösen GN ein Verhältnis der Albumin- zu Kollagen IV-Ausscheidung von über 300:1, bei einer gleichzeitige deutlichen Erhöhung des Kollagen IV-Werts um 5,4 +/- 8,3 ng/g Kreatinin.
Man kann also sagen, dass das Kollagen Typ IV bei einer Glomerulonephritis zwar leicht ansteigt, dass es aber nicht in der Lage ist die gesamten strukturellen Schäden am Glomerulum widerzuspiegeln.
Es könnte eventuell als eigenständiger Marker angesehen werden und in Kombination oder im Verhältnis mit der Albuminurie auf eine bestimmte Glomerulonephritis hindeuten.

Bei einer Minimal-change-GN, die sich im Gegensatz zu den anderen Glomerulonephritiden durch einen Ladungsverlust der Basalmembran und nicht durch Matrixvermehrung auszeichnet, könnte man über das Verhältnis von Albumin- zu Kollagen-Ausscheidung an die Diagnose gelangen. Da bei einer Minimal-change GN eine sehr hohe Albuminurie typisch ist und die Kollagenwerte fast im Normbereich liegen führt dies zu einem Verhältnis von ~900:1 (bei nahezu normalem Kollagen Typ IV-Wert)

IV.3 Arterielle Hypertonie

Da auch die arterielle Hypertonie mit einer Fibrosierung der Niere einhergeht kann, wurden im Rahmen dieser Studie auch Patienten, die an einer essentiellen arteriellen Hypertonie leiden eingeschlossen.
Auch bei dieser Erkrankung ist es notwendig Zeichen einer renalen Schädigung frühzeitig zu erkennen, um einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion entgegenwirken zu können. Neue Marker zu suchen und zu finden ist so wichtig, da die Mikroalbuminurie als klinischer und prognostischer Marker weiterhin kontrovers diskutiert wird [56].

In dieser Studie wurden die 50 Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt: Gruppe 1: mit Albuminurie über 100 mg/ g Krea (12 Patienten); Gruppe 2: Albuminurie unterhalb von 100 mg/ g Krea (38 Patienten).
Die Gesamtgruppe der Hypertoniker erzielte mit 4,02 +/- 5,30 µg/ g Krea hoch signifikant erhöhte Kollagenwerte ($p = 0,0006$) und eine signifikante Korrelation mit der Albuminurie ($R = 0,37$, $p= 0,0081$).
Bei der Unterteilung der Gruppen war dann deutlich zuerkennen, dass diese Korrelation lediglich durch die Gruppe I (mit Albuminurie) zustande kommt, da nur in dieser Gruppe eine hochsignifikante Korrelation mit dem Albumin vorhanden war ($R = 0,817$, $p= 0,0012$).
Die Gruppe der Hypertonie - Patienten ohne Albuminurie (Gruppe II) wies statistisch allerdings signifikant von den Gesunden unterschiedliche Kollagen-

Konzentrationen auf, was bei Gruppe der Hypertonie – Patienten mit Albuminurie (Gruppe I) nicht der Fall war. Dies liegt wie schon bei den Diabetikern gesehen an der niedrigeren Fallzahl der Gruppe I. Tatsächlich ist der Durchschnittswert der Gruppe I höher als der der Gruppe II (4,36 vs. 3,90).
Wenn man einen Blick auf die Werte-Verteilung in den Diagrammen wirft, kann man deutlich erkennen, dass die hohe Korrelation des U-Kollagen IV mit der Mikroalbuminurie nur durch einige wenige Werte zustande kommt. Auch die niedrige Regression zeigt, dass man keinerlei Rückschlüsse von der Albuminurie auf die Kollagen IV-Konzentration oder umgekehrt machen kann.

Eine Erklärung hierfür bietet zum Beispiel die Studie von Ishimitsu und Mitarbeitern. Sie sind bisher die einzigen, die eine Studie über die Zusammenhänge der Albuminurie und der Kollagen IV-Ausscheidung bei Hypertonikern durchführten.
Sie zeigten, dass die Mikroalbuminurie nicht nur einen Marker für eine Nephropathie darstellt, sondern vielmehr auch für andere Endorganschäden einen Risikofaktor darstellt. Darunter fallen zum Beispiel am Auge die retinale Arteriosklerose oder eine linksventrikuläre Hypertrophie.
In diesen Fällen korrelierte das Ausmaß der Schädigung signifikant mit der Albuminurie.
Hingegen zeigte sich keine Korrelation zwischen retinaler Arteriosklerose bzw. linksventrikulärer Hypertrophie und der Kollagen IV-Konzentration im Urin [57].

Sowohl die Kollagen IV-Werte wie auch die Albuminurie korrelierten in der Studie von Ishimitsu mit dem Blutdruck und dem Alter der Patienten.

Aus den Ergebnissen unserer Studie und denen der erwähnten Studien kann man den Schluss ziehen, dass die Kollagen IV-Ausscheidung bei Hypertonus-Patienten zwar erhöht ist, eine Zuordnung zum Schweregrad der Nierenschädigung jedoch nicht möglich ist. Sie ist aber auch spezifischer als die Albuminurie, welche durch andere Organschädigungen ebenfalls ansteigen kann und hiermit eher das Gesamt-Ausmaß der Hypertonus- Folgen anzeigt.

IV.4 Sepsis / SIRS

Die Sepsis bzw. SIRS – Patienten waren im Mittel 57,33 +/- 16,36 Jahre alt. Aufgrund ihrer schwerwiegenden Symptomatik und ihrer teilweise sehr eingeschränkter Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen lagen diese Patienten alle stationär und wurden zum Großteil intensivmedizinisch überwacht.
Die Kollagen IV- Konzentration im Urin war mit 48,76 +/- 53,70 höchst signifikant gegenüber der Ausscheidung von Kollagen IV bei Gesunden erhöht ($p < 0,0001$). Es ergaben sich jedoch keine signifikanten Korrelationen mit der Albuminurie ($R = 0,35$, $p = 0,0208$) oder der Kreatinin-Clearance ($R = -0,184$, $p = 0,231$).
Jedoch beobachteten wir eine erhöhte Kollagen IV – Ausscheidung mit zunehmendem Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP). Die Korrelation war mit einem Wert von $R = 0,39$ signifikant ($p = 0,0081$).

Bisher gab es keinerlei Veröffentlichungen, die die Kollagen IV-Ausscheidung bei Patienten mit Sepsis/ SIRS untersuchten.
Die Frage warum und wie es zu einer solch hohen Kollagen IV-Ausscheidung kommt, muss also noch geklärt werden.

Bekannt ist, dass es im Verlauf einer Sepsis/ SIRS fortlaufend zu einer massiven Ausschüttung von Mediatoren (Interleukinen, TNFα, Zytokinen, PAF, Angiotensin II, Thromboxan A2 u.a. vasoaktiven Substanzen) kommt [26].
Diese Substanzen führen durch ihre hämodynamischen Auswirkungen zu einer renalen Minderperfusion und damit zu einer medullären Ischämie. Sie können somit für die Senkung von GFR und RBF und für die Entstehung eines akuten Nierenversagens verantwortlich gemacht werden [25].

Wie aber kommt es zu der erhöhten Ausscheidung von Kollagen IV in den Urin? Thromboxan A2 wird bei Sepsis/ SIRS in hohen Mengen produziert. Es ist der potenteste Vasokonstriktor und ein potenter Plättchen-Aktivator, der zu

intravaskulärer Plättchenaggregation und zu Thrombosen führen kann [25, 26, 27].
Wie bereits in IV.2 erwähnt führt die TGF-ß1-Produktion durch mesangiale Zellen zu einer vermehrten Proliferation dieser Zellen und zu einer erhöhten Matrix-Synthese [46]. Grande J. P. und Mitarbeiter zeigten, dass die stärksten Stimuli für die TGF-ß1-Produktion in mesangialen Zellen, neben der oben beschriebenen Glucose- Konzentration- Erhöhung, Thromboxan A2 und Angiotensin II sind. Also zwei Substanzen die während einer Sepsis/ SIRS massiv ansteigen.
Anzunehmen wäre also, dass es über eine Thromboxan A2 bzw. Angiotensin II-Erhöhung zu einem Anstieg von TGF-ß1 kommt, welches einen autokrinen Faktor für die Zell- und Matrix- Proliferation mesangialer Zellen darstellt.
Durch diesen stark erhöhten Umsatz wäre dann die hohe Kollagen IV-Ausscheidung in den Urin erklärbar.

Die Ausscheidung von Kollagen IV in den Urin stellt somit ein Maß für den Umbau und für den strukturellen Schaden von Glomerulum und Tubulus dar. Es kann keine Aussage über die Funktion der Niere getroffen werden, da keine Korrelation zur Kreatinin-Clearance nachweisbar war. So können auch keine Rückschlüsse auf die Schwere der Niereneinschränkung gezogen werden, da die Wertigkeit einer solchen Kollagen IV-Erhöhung im Zusammenhang mit Sepsis/ SIRS nicht bekannt ist.
In Zukunft sollte, evtl im Rahmen einer weiteren Studie, bei Patienten mit einer stark erhöhten Kollagen IV-Ausscheidung diese im Verlauf beobachtet werden, um so eine Aussage über die Schwere und die Prognose einer Niereneinschränkung treffen zu können.

IV.5 Schlussfolgerung

Da die Kollagen IV-Konzentration im Mittel bei allen verschiedenen Krankheitsgruppen signifikant gegenüber den gesunden Kontrollen erhöht ist,

lässt sich schlussfolgernd sagen, dass die Sensitivität der Kollagen Typ IV Messung im Urin sehr hoch ist.
Leider ist der Test jedoch wenig spezifisch, so dass man aus der Höhe der Kollagen IV- Konzentration im Urin nicht auf ein bestimmte Erkrankung oder ein bestimmtes Stadium einer Erkrankung schließen kann.
Die Kollagen IV-Konzentration steigt im Urin durch schwere Infektionen stark an. Aufgrund dieser Tatsache könnten zum Beispiel durch Überlagerung von Infektion und Nierenerkrankung falsch hoch positive Werte entstehen und die Kollagen IV –Ausscheidung damit nicht mehr auf die Nierenerkrankung (bei DM, RR, GN) zurückzuführen sein.
Es wäre lediglich möglich über das Verhältnis von Albuminurie zur Kollagen IV-Ausscheidung eine minimal change Glomerulonephritis zu diagnostizieren, da hier die Albuminwerte fast um das 1000fache gegenüber den Kollagenwerten erhöht sind und diese nur gering erhöht sind.

Abschließend kann eine Erhöhung der Urin-Kollagen-Typ IV-Ausscheidung in der vorliegenden Studie mit keiner spezifischen Nierenerkrankung in Verbindung gebracht werden und stellt somit keine sinnvolle klinische Methode zu deren Diagnostik dar.

V. Zusammenfassung

In der Vergangenheit konnten in einigen klinischen Studien bei Patienten, die an verschiedenen Krankheiten mit Nierenbeteiligung erkrankten, erhöhte Urin-Kollagen Typ IV – Spiegel gemessen werden. Aus diesem Grund sollte in der vorliegenden Untersuchung geklärt werden, ob die Bestimmung der Urin – Kollagen- Typ IV - Spiegel eine sinnvolle Methode zum Nachweis einer glomerulären Schädigung darstellt.

Die Urin-Kollagen Typ IV – Ausscheidung ist signifikant erhöht bei Patienten mit schwerer Infektion, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und bioptisch gesicherten Glomerulonephritiden verglichen mit gesunden Kontrollen.

Eine Korrelation der Kollagen IV-Konzentration im Urin zur Albuminurie lässt sich bei Diabetikern nachweisen. Hier zeigte sich, dass die Korrelation umso höher ausfällt je schlechter das Diabetes mellitus - Stadium ist. Es ergab sich bei den Diabetes mellitus – Patienten keine Korrelation zum HbA_{1c}.

Auch bei Patienten mit Hypertonie bei denen bereits eine Nephropathie bestand konnte eine Korrelation zwischen der Kollagen Typ IV - Konzentration und der Albuminurie nachgewiesen werden.

Patienten mit schweren Infektionen wiesen eine massiv erhöhte Kollagen Typ IV-Ausscheidung auf, welche aber nicht mit der Albuminurie korrelierte. Allerdings korreliert die Kollagen IV - Ausscheidung bei diesen Patienten mit der CRP - Konzentration im Serum.

Bei Patienten mit Glomerulonephritis bestand ebenfalls keine signifikante Korrelation von der Urin - Kollagen Typ IV - Konzentration zur Albuminurie.
Patienten, die an einer MCGN erkrankt sind können jedoch dadurch von den anderen Glomerulonephritiden unterschieden werden, da diese eine massiv erhöhte Albumin-Ausscheidung bei nahezu normaler Kollagen Typ IV – Konzentration im Urin aufweisen. Dadurch ergibt sich bei diesen Patienten ein Verhältnis von Albumin- zu Kollagen IV - Konzentration im Urin von ~ 900:1 bei nur sehr gering erhöhten Kollagen IV - Werten.

Abschließend kann man sagen, dass die Sensitivität der Kollagen Typ IV - Messung im Urin hoch ist, da die Kollagen IV – Konzentration bei allen Krankheitsgruppen (außer bei Pat mit MCGN) signifikant gegenüber den gesunden Kontrollen erhöht ist.

Aus der Höhe der Kollagen IV - Konzentration im Urin kann man allerdings nicht auf ein bestimmte Erkrankung oder ein bestimmtes Stadium einer Erkrankung schließen, so dass der Test aufgrund dieser mangelnden Spezifität keine sinnvolle klinische Methode zur Diagnostik darstellt.

VI. Anhang

VI.1. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

SIRS	Systemic inflammatory Response Syndrom
RBF	Renal blood flow
ANV	Akutes Nierenversagen
DM	Diabetes mellitus
GN	Glomerulonephritis
MCGN	minimal change
IgA	mesangioproliferative Glomerulonephritis
MGN	membranöse Glomerulonephritis
MPGN	membranoproliferative Glomerulonephritis
RR	Blutdruck
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
TNF	Tumornekrose-Faktor
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
X	Mittelwert
SD	Standardabweichung
TGF-ß1	Transforming growth factor beta 1
U-Koll	Kollagen Typ IV- Konzentration im Urin
U-Alb	Albuminurie

VI.2 Dokumentationsbogen

Name: _____ **Datum**:_____

Geb.-Dat.: _____

Diagnosen:

-
-
-
-

24-h-Sammelurin: Albumin: _____mg/l
Kreatinin: _____mg/dl
Eiweiß: _____g/l
Harnstoff _____mg/d
Clearance: _____ml/min

2. morgendlicher Urin: Collagen IV: _____ng/ml

Serumerhebung: Kreatitin: _____mg/dl
Harnstoff: _____mg/dl
Eiweiß: _____g/dl
Albumin: _____g/dl

Sediment: Erythrozyten: _____
Akanthozyten: _____
Leukozyten: _____
Eiweiß: _____
pH: _____
PE, RE _____
Bakterien: _____
Sonstiges: _____

VI. Messergebnisse in Tabellenform

(Tab. VI.3.1). Tabelle der gesunden Kontroll-Probanden

Nr	m/w	Alter	U-Krea [mg/dl]	U-Eiweiß [g/l]	U-Harnstoff [mg/dl]	U-Albumin [mg/l]	U-Alb/ G Krea	K-Clearance [ml/min]	Collagen/ G Krea	Collagen [mg/ml]	Kreatinin [mg/dl]	Harnstoff [mg/dl]	Ges-Eiweiß [g/dl]	Albumin [g/dl]
1	m	23	180	0,1	1794	8	4	138	2,103	3,785	1	31	7,7	4,7
2	w	41	77	0,09	1582	3	4	145	2,635	2,029	0,7	26	6,6	4,1
3	m	29	78	<0,06	829	3	4	118	2,031	1,584	1,1	24	7,7	4,3
4	m	22	94	<0,06	1216	3	3	118	2,566	2,412	0,9	24	7,4	4,7
5	w	31	31	<0,06	504	2	6	84	1,810	0,561	1	22	7,2	4,2
6	w	69	24	<0,06	374	2	8	60	0,000	0	0,7	22	6,8	4,1
7	m	74	34	<0,06	584	2	6	68	0,000	0	0,9	34	6	4,3
8	w	23	54	<0,06	709	3	6	88	0,565	0,305	0,9	23	7,7	4,9
9	m	22	89	<0,06	1007	3	3	140	0,944	0,84	1	26	6,7	4,3
10	m	23	122	<0,06	2150	3	2	136	1,700	2,074	1,1	33	7,8	4,8
11	m	23	56	<0,06	562	3	5	55	0,000	0	1,1	24	7,3	4,7
12	w	22	66	0,2	706	4	6	103	2,305	1,521	1,1	25	7	4,3
13	m	23	84	<0,06	1101	4	5	160	3,365	2,827	0,8	19	7,2	4,6
14	w	24	23	<0,06	281	2	9	68	0,000	0	0,8	23	7,6	4,6
15	w	23	71	0,1	974	3	4	79	0,849	0,603	0,9	18	8,4	4,5
16	w	22	60	0,11	931	7	12	81	0,613	0,368	0,8	21	7,4	4,4
17	w	50	76	0,08	1157	3	4	70	1,174	0,892	0,9	29	7,1	4
18	m	21	134	<0,06	2019	9	7	123	1,735	2,325	1,1	31	7,7	4,2
19	m	54	112	0,07	1988	5	4	117	1,918	2,148	1	45	7,2	4
20	w	22	99	<0,06	1516	8	8	120	2,274	2,251	0,8	32	7,9	4,3

(Tab. VI.3.2). Tabelle aller Diabetiker

Nr.	m/w	Alter	U-Krea	U-Eiweiß	U-Harnstoff	U-Albumin	mg U-Albumin/	Collagen	ng Collagen/	HB-A-1c	K-Clearance	Kreatinin	Harnstoff	Ges-Eiweiß	Albumin
			[mg/dl]	[g/l]	[mg/dl]	[mg/l]	G Krea	[ng/ml]	G Krea		[ml/min]	[mg/dl]	[mg/dl]	[g/dl]	[g/dl]
1	m	65	53	0,13		47	89	3,716	7,01	8,7	74	1,3	124	7,1	
2	m	51	54	2,64		1670	3093	7,438	13,77	5,7	18	5,7	164	7,1	3,3
3	m	73	42	0,08	1275	14	33	0,704	1,68	5,9	79	0,7	51	5,1	
4	m	52	50	0,13		24	48	4,979	9,96	5,8	69	1,2	48	7,1	3,7
5	w	73	51	0,49	1142	283	555	0,14	0,27	5,8	39	3,2	149	7,2	
6	w	84	34	0,54	674	378	1112	0,868	2,55	7,8	41	1,8	82	6	
7	w	50	114	0,16		10	9	4,454	3,91		69	0,8	31	7,6	
8	m	60	62	0,8	765	570	919	9,84	15,87	7,6	86	1,1	30	7,6	3,9
9	m	65	53	0,41	816	315	594	4,152	7,83	7,2	23	3,5	137	7,8	4
10	m	78	34	0,07		11	32	6,241	18,36		14	2	117	7,6	
11	m	69	80	0,07	1240	17	21	6,66	8,33	7,3	128	1	44	7,5	4,4
12	m	69	61	4,28	1273	3070	5033	19,546	32,04	7,3	46	2,5	103	7,1	2,9
13	m	49	61	0,8	944	648	1062	4,281	7,02	8	61	1,3	44	7,7	4
14	m	74	78	0,56	1478	461	591	6,346	8,14	6,6	68	1,6	78	6,8	1,6
15	m	72	53	0,2		90	170	3,838	7,24	5,4	44	1,6	66	7,1	
16	w	80	54	0,64	1287	148	274	19,454	36,03		32	1,9	100	5,8	2,9
17	m	62	66	4,96	950	3450	5227	31,995	48,48	6,7	26	4,1	134	7,1	3,7
18	m	79	51	0,71	739	544	1067	8,196	16,07	8,2	6	4,5	216		
19	m		196	47		32	16	10,273	5,24	5,5	153	0,8	54	7,6	3,3
20	m	66	69	0,06	1440	20	29	4,676	6,78	6,8	88	1,3	88	7,8	4,3
21	m	71	46	0,11	924	49	107	0,17	0,37	6,7	96	1,4	86	8,6	4,2
22	w	60	33	0,14		2	6	2,279	6,91		152	0,4	33	5,6	
23	w	67	130	0,34		13	10	3,831	2,95	6,2	123	0,8	41	6,1	
24	m	62	68	0,27		168	247	8,746	12,86	6,9	75	1,6	54	7,8	3,9
25	m	71	29	1,02		777	2679	11,97	41,28		8	5,8	128		
26	w	68	38	1,85	855	1160	3053	9,42	24,79	8,2	9	3,2	160	6,7	
27	m	81	68	0,31		149	219	3,426	5,04	6	34	2,2	94	6,7	
28	m	27	85	<0.06	1239	20	24	0	0,00	10,7	67	1,5	68	6,8	4
29	m	65	87	0,18	1111	45	52	8,044	9,25	7,3	147	0,9	33	7,5	4,5
30	m	78	30	1,42		965	3217	6,355	21,18	5,6	19	2,7	68	7,5	3,3
31	m	68	34	0,57	623	393	1156	9,026	26,55	7,4	12	4,4	191	7,7	3,7
32	m	50	56	0,73	821	142	254	2,225	3,97	8,2	34	3,2	84	7	4,1
33	w	73	25	0,06		7	28	0	0,00		39	1,5	51	7,4	

Tab. (VI.3.2.1) Tabelle der Diabetes-Patienten im Stadium III

Nr.	m/w	Alter	U-Krea	U-Eiweiß	U-Eiweiß	U-Harnstoff	U-Albumin	U-Albumin/	U-Collagen	U-Collagen/	Kreatinin-Clearance	Hb-A-1c	Kreatinin	Harnstoff	Ges-Eiweiß	Albumin
			[mg/dl]	[g/l]	[g/ G Krea]	[mg/dl]	[mg/l]	Krea mg/ G	[ng/ml]	[Krea ng/ G]	[ml/min]		[mg/dl]	[mg/dl]	[g/dl]	[g/dl]
1	m	73	42	0,08	0,19	1275	14	33	0,704	1,68	79	5,9	0,7	51	5,1	
2	m	52	50	0,13	0,26		24	48	4,979	9,96	69	5,8	1,2	48	7,1	3,7
3	w	50	114	0,16	0,14		10	9	4,454	3,91	69		0,8	31	7,6	
4	m	78	34	0,07	0,21		11	32	6,241	18,36	14		2	117	7,6	
5	m	69	80	0,07	0,09	1240	17	21	6,66	8,33	128	7,3	1	44	7,5	4,4
6	m		196	0,47	0,24		32	16	10,273	5,24	153	5,5	0,8	54	7,6	3,3
7	m	66	69	0,06	0,09	1440	20	28	4,676	6,78	88	6,8	1,3	88	7,8	4,3
8	w	60	33	0,14	0,42		2	5	2,279	6,91	152		0,4	33	5,6	
9	w	67	130	0,34	0,26		13	10	3,831	2,95	123	6,2	0,8	41	6,1	
10	m	27	85	0,05	0,06	1239	20	24	0	0,01	67	10,7	1,5	68	6,8	4
11	m	65	87	0,18	0,21	1111	45	52	8,044	9,25	147	7,3	0,9	33	7,5	4,5
12	w	73	25	0,06	0,24		7	28	0	0,01	39		1,5	51	7,4	

Tab. (VI.3.2.2) Tabelle der Diabetes-Patienten im Stadium IV

Nr.	m/w	Alter	U-Krea	U-Eiweiß	U-Eiweiß	U-Harnstoff	U-Albumin	U-Albumin	U-Collagen	U-Collagen	Hb-A-1c	Kreatinin-Clearance	Kreatinin	Harnstoff	Ges-Eiweiß	Albumin
			[mg/dl]	[g/l]	[g/ G Kre]	[mg/dl]	[mg/l]	[mg/G Krea]	G Krea	[ng/ml]		[ml/min]	[mg/dl]	[mg/dl]	[g/dl]	[g/dl]
1	m	65	53	0,13	0,25		47	89	7,01	3,716	8,7	74	1,3	124	7,1	
2	m	72	53	0,2	0,38		90	170	7,24	3,838	5,4	44	1,6	66	7,1	
3	w	80	54	0,64	1,19	1287	148	274	36,03	19,454		32	1,9	100	5,8	2,9
4	m	71	46	0,11	0,24	924	49	107	0,37	0,17	6,7	96	1,4	86	8,6	4,2
5	m	62	68	0,27	0,40		168	247	12,86	8,746	6,9	75	1,6	54	7,8	3,9
6	m	81	68	0,31	0,46		149	219	5,04	3,426	6	34	2,2	94	6,7	

(Tab. VI.3.2.3) Tabelle der Diabetes-Patienten im Stadium V

Nr.	m/w	Alter	U-Krea	U-Eiweiß	U-Eiweiß	U-Harnstoff	U-Albumin	U-Albumin	Kreatinin-Clearance	U-Collagen	U-Collagen	Hb-A-1c	Kreatinin	Harnstoff	Ges-Eiweiß	Albumin
			[mg/dl]	[g/l]	g/ G Krea	[mg/dl]	[mg/l]	[mg/G Krea]	[ml/min]	[ng/G Krea]	[ng/ml]		[mg/dl]	[mg/dl]	[g/dl]	[g/dl]
1	m	51	54	2,64	4,89		1670	3093	18	13,77	7,438	5,7	5,7	164	7,1	3,3
2	w	73	51	0,49	0,96	1142	283	555	39	0,27	0,14	5,8	3,2	149	7,2	
3	w	84	34	0,54	1,59	674	378	1112	41	2,55	0,868	7,8	1,8	82	6	
4	m	60	62	0,8	1,29	765	570	919	86	15,87	9,84	7,6	1,1	30	7,6	3,9
5	m	74	78	0,56	0,72	1478	461	591	68	8,14	6,346	6,6	1,6	78	6,8	1,6
6	m	49	61	0,8	1,31	944	648	1062	61	7,02	4,281	8	1,3	44	7,7	4
7	m	65	53	0,41	0,77	816	315	594	23	7,83	4,152	7,2	3,5	137	7,8	4
8	m	69	61	4,28	7,02	1273	3070	5033	46	32,04	19,546	7,3	2,5	103	7,1	2,9
9	m	62	66	4,96	7,52	950	3450	5227	26	48,48	31,995	6,7	4,1	134	7,1	3,7
10	m	79	51	0,71	1,39	739	544	1067	6	16,07	8,196	8,2	4,5	216		
11	m	71	29	1,02	3,52		777	2679	8	41,28	11,97		5,8	128		
12	w	68	38	1,85	4,87	855	1160	3053	9	24,79	9,42	8,2	3,2	160	6,7	
13	m	78	30	1,42	4,73		965	3217	19	21,18	6,355	5,6	2,7	68	7,5	3,3
14	m	68	34	0,57	1,68	623	393	1156	12	26,55	9,026	7,4	4,4	191	7,7	3,7
15	m	50	56	0,73	1,30	821	142	254	34	3,97	2,225	8,2	3,2	84	7	4,1

(Tab.VI.3.3.1) Tabelle aller Hypertoniker

Nr	m/w	Alter	U-Krea	U-Eiweiß	U-Harnstoff	U-Albumin	U- Albumin	U-Collagen	K-Clearance	Collagen	Kreatinin	Harnstoff	Ges-Eiweiß	Albumin
			[mg/dl]	[g/l]	[mg/dl]	[mg/l]	[mg/ GKrea]	[ng/ G Krea]	[ml/min]	[mg/ml]	[mg/dl]	[mg/dl]	[g/dl]	[g/dl]
1	m	60	67	<0.06	1071		0,00	0,00	136	0	1,4	33	7,7	
2	m	47	59	0,08	858	37	62,71	2,17	36	1,28	3,8	117	7,2	4,4
3	m	40	134	0,07	1709	9	6,72	0,84	181	1,128	1	32	7,3	
4	w	57	37	1,84	673	1430	3864,86	19,10	21	7,068	4,8	158	6,9	3,5
5	w	64	59	0,39	1397	218	369,49	1,95	49	1,15	1,6	94	8,1	4,1
6	w	48	43	<0,06	930	3	6,98	3,08	84	1,323	1	43	7,4	4

7	w	71	35	<0,06	931	17	48,57	2,74	21	0,958	1,7	87	6,9	4
8	m		97	<0.06	2460	4	4,12	0,62	114	0,603	0,8	48	7,3	4,3
9	w	70	125	0,07	1725	8	6,40	0,00	53	0	1,3	43	7,9	4,7
10	m	47	246	0,21	2007	78	31,71	1,74	65	4,275	1,7	37	7,9	4,3
11	m	64	48	0,2	874	147	306,25	0,98	34	0,47	2,9	144	8,3	4
12	w	36	57	0,15	793	71	124,56	1,26	71	0,716	1,4	39	6,9	3,7
13	m	52	43	0,46	602	367	853,49	11,99	11	5,157	5,1	188	7,1	4,1
14	w	60	36	0,21	665	110	305,56	1,56	5	0,561	3,7	243	8,2	3,7
15	w	54	36	<0,06	684	18	50,00	13,57	15	4,884	3,9	177	7,3	4,1
16	w	24	31	0,06	322	35	112,90	7,15	13	2,216	4,6	62	7,2	4,3
17	w	61	46	<0,06	623	2	4,35	13,25	27	6,097	1,7	42	7,6	4,3
18	w	27	68	0,44	1137	368	541,18	0,43	58	0,29	1,3	45	7,2	3,8
19	w	35	78	<0,06	1305	4	5,13	0,55	71	0,426	1,6	51	7,8	4,2
20	w	57	40	0,55	935	443	1107,50	3,52	20	1,406	2,5	127	7,1	3,9
21	m	33	37	0,48	642	410	1108,11	1,92	17	0,71	3	114	7,3	4,2
22	w	53	47	0,07	1044	3	6,38	4,87	151	2,29	0,8	38	7,5	4
23	m	36	255	0,16	2531	10	3,92	2,81	236	7,16	0,9	32	8	4,8
24	w	37	107	0,1	1744	18	16,82	3,56	157	3,813	0,9	28	7,2	4,2
25	m	41	56	0,06	783	17	30,36	8,48	146	4,75	0,8	29	7,9	4,9
26	w	28	104	0,33	2224	217	208,65	0,00	206	0	0,7	25	7,4	3,4
27	w	45	165	0,13	2747	31	18,79	0,00	172	0	0,6	33	7	3,8
28	w	75	52	0,07	1047	20	38,46	0,43	99	0,224	0,8	37	7,5	4,2
29	w	39	53	0,13	935	4	7,55	0,00	101	0	0,8	25	7,1	4,3
30	w	63	23	<0.06	488	2	8,70	27,13	81	6,239	1,1	38	7,1	4,2
31	m	58	73	<0,06	1258	3	4,11	3,78	118	2,761	0,9	33	7,6	4,4
32	w	75	39	0,11		3	7,69	0,00	49	0	1	41	7,4	4
33	w	61	50	0,07	673	3	6,00	1,82	94	0,91	0,7	23	8	4,3
34	w	60	53	0,09	1461	3	5,66	0,00	115	0	0,8	32	7,3	4,1
35	m	45	50	<0.06	804	3	6,00	0,00	128	0	1,1	28	8,1	4,6
36	w	71	82	0,2	1534	5	6,10	1,60	114	1,315	0,7	29	8	4,1
37	m	63	223	0,12	80	21	9,42	5,72	138	12,755	0,9	32	7	4,1
38	w	44	32	<0,06	510	2	6,25	2,66	78	0,85	0,8	36	7,1	4

39	m	50	116	0,88	2321	6	5,17	1,45	139	1,684	1,1	36	8,6	4,7
40	m	71	89	0,06	1064	17	19,10	4,24	88	3,77	1,2	30	7,8	4,2
41	w	62	50	0,07	799	3	6,00	0,00	115		0,9	35	7,8	4,3
42	w	56	14	<0,06	278	2	14,29	0,10	78	0,014	0,7	17	7,3	4,2
43	w	65	44	<0,06	764	6	13,64	0,88	92	0,387	0,8	32	7,7	
44	w	68	37	0,06	636	5	13,51	2,14	94	0,793	0,6	32	7,2	4,1
45	m	56	42	0,14	430	97	230,95	1,67	102	0,7	1	20	7,8	4,3
46	m	77	42	<0,06	885	21	50,00	0,83	38	0,347	1,9	90	7,6	4,6
47	w	39	54	<0,06	804	3	5,56	4,91	156	2,65	0,6	22	7,4	4,3
48	m	47	74	<0,06	1169	6	8,11	12,95	94	9,584	0,9	40	7,2	4,2
49	m	48	77	<0,06	1378	2	2,60	7,76	178	5,977	0,9	26	7,7	4,3
50	w	52	63	<0.06	1576	4	6,35	0,00	66	0	0,8	40	7,4	4,2

(Tab. VI.3.3.2) Tabelle der Hypertoniker mit Nephropathie

Nr	m/w	Alter	U-Krea	U-Eiweiß	U-Harnstoff	U-Albumin	U-Albumin	U-Collagen/	Kreatinin-Clearance	Collagen	Kreatinin	Harnstoff	Ges-Eiweiß	Albumin
			[mg/dl]	[g/l]	[mg/dl]	[mg/l]	[mg/G Krea]	[ng/G Krea]	[ml/min]	[mg/ml]	[mg/dl]	[mg/dl]	[g/dl]	[g/dl]
1	w	57	37	1,84	673	1430	3864,86	19,10	21	7,068	4,8	158	6,9	3,5
2	w	64	59	0,39	1397	218	369,49	1,95	49	1,15	1,6	94	8,1	4,1
3	m	64	48	0,2	874	147	306,25	0,98	34	0,47	2,9	144	8,3	4
4	w	36	57	0,15	793	71	124,56	1,26	71	0,716	1,4	39	6,9	3,7
5	m	52	43	0,46	602	367	853,49	11,99	11	5,157	5,1	188	7,1	4,1
6	w	60	36	0,21	665	110	305,56	1,56	5	0,561	3,7	243	8,2	3,7
7	w	24	31	0,06	322	35	112,90	7,15	13	2,216	4,6	62	7,2	4,3
8	w	27	68	0,44	1137	368	541,18	0,43	58	0,29	1,3	45	7,2	3,8
9	w	57	40	0,55	935	443	1107,50	3,52	20	1,406	2,5	127	7,1	3,9
10	m	33	37	0,48	642	410	1108,11	1,92	17	0,71	3	114	7,3	4,2
11	w	28	104	0,33	2224	217	208,65	0,00	206	0	0,7	25	7,4	3,4
12	m	56	42	0,14	430	97	230,95	1,67	102	0,7	1	20	7,8	4,3

(Tab. VI.3.3.3) Tabelle der Hypertoniker ohne Nephropathie

Nr	m/w	Alter	U-Krea	U-Eiweiß	U-Harnstoff	U-Albumin	U-Albumin	U-Collagen	Kreatinin-Clearance	U-Collagen	Kreatinin	Harnstoff	Ges-Eiweiß	Albumin
			[mg/dl]	[g/l]	[mg/dl]	[mg/l]	[mg/G Krea]	[ng/ G Krea]	[ml/min]	[mg/ml]	[mg/dl]	[mg/dl]	[g/dl]	[g/dl]
1	m	60	67	<0.06	1071		0,00	1,19	136	0	1,4	33	7,7	
2	m	40	134	0,07	1709	9	6,72	0,84	181	1,128	1	32	7,3	
3	w	48	43	<0,06	930	3	6,98	3,08	84	1,323	1	43	7,4	4
4	m		97	<0.06	2460	4	4,12	0,62	114	0,603	0,8	48	7,3	4,3
5	w	70	125	0,07	1725	8	6,40	0,64	53	0	1,3	43	7,9	4,7
6	w	61	46	<0,06	623	2	4,35	13,25	27	6,097	1,7	42	7,6	4,3
7	w	35	78	<0,06	1305	4	5,13	0,55	71	0,426	1,6	51	7,8	4,2
8	w	53	47	0,07	1044	3	6,38	4,87	151	2,29	0,8	38	7,5	4
9	m	36	255	0,16	2531	10	3,92	2,81	236	7,16	0,9	32	8	4,8
10	w	37	107	0,1	1744	18	16,82	3,56	157	3,813	0,9	28	7,2	4,2
11	w	45	165	0,13	2747	31	18,79	0,48	172	0	0,6	33	7	3,8
12	w	39	53	0,13	935	4	7,55	1,51	101	0	0,8	25	7,1	4,3
13	w	63	23	<0.06	488	2	8,70	27,13	81	6,239	1,1	38	7,1	4,2
14	m	58	73	<0,06	1258	3	4,11	3,78	118	2,761	0,9	33	7,6	4,4
15	w	75	39	0,11		3	7,69	2,05	49	0	1	41	7,4	4
16	w	61	50	0,07	673	3	6,00	1,82	94	0,91	0,7	23	8	4,3
17	w	60	53	0,09	1461	3	5,66	1,51	115	0	0,8	32	7,3	4,1
18	m	45	50	<0.06	804	3	6,00	1,60	128	0	1,1	28	8,1	4,6
19	w	71	82	0,2	1534	5	6,10	1,60	114	1,315	0,7	29	8	4,1
20	m	63	223	0,12	80	21	9,42	5,72	138	12,755	0,9	32	7	4,1
21	w	44	32	<0,06	510	2	6,25	2,66	78	0,85	0,8	36	7,1	4
22	m	50	116	0,88	2321	6	5,17	1,45	139	1,684	1,1	36	8,6	4,7
23	m	71	89	0,06	1064	17	19,10	4,24	88	3,77	1,2	30	7,8	4,2
24	w	62	50	0,07	799	3	6,00	1,60	115		0,9	35	7,8	4,3
25	w	56	14	<0,06	278	2	14,29	0,10	78	0,014	0,7	17	7,3	4,2
26	w	65	44	<0,06	764	6	13,64	0,88	92	0,387	0,8	32	7,7	
27	w	68	37	0,06	636	5	13,51	2,14	94	0,793	0,6	32	7,2	4,1
28	w	39	54	<0,06	804	3	5,56	4,91	156	2,65	0,6	22	7,4	4,3

29	m	47	74	<0,06	1169	6	8,11	12,95	94	9,584	0,9	40	7,2	4,2
30	m	48	77	<0,06	1378	2	2,60	7,76	178	5,977	0,9	26	7,7	4,3
31	M	47	59	0,08	858	37	62,71	2,17	36	1,28	3,8	117	7,2	4,4
32	W	71	35	0,06	931	17	48,57	2,74	21	0,985	1,7	87	6,9	4
33	M	47	246	0,21	2007	78	31,71	1,74	65	4,275	1,7	37	7,9	4,3
34	W	54	36	0,06	684	18	50	13,57	15	4,884	3,9	177	7,3	4,1
35	M	77	42	0,06	885	21	50	0,83	38	0,347	1,9	90	7,6	4,6
36	M	41	56	0,06	783	17	30,36	8,48	146	4,75	0,8	29	7,9	4,9
37	W	75	52	0,07	1047	20	38,46	0,43	99	0,224	0,8	37	7,5	4,2
38	w	52	63	<0.06	1576	4	6,35	0,83	66	0	0,8	40	7,4	4,2

(Tab.VI.3.4) Tabelle aller Patienten mit Glomerulonephritis

Nr		**m/w**	**Alter**	**U-Krea**	**U-Eiweiß**	**U-Harnstoff**	**U-Albumin**	**U-Albumin**	**U-Collagen**	**Collagen**	**Kreatinin-Clearance**	**Kreatinin**	**Harnstoff**	**Ges-Eiweiß**	**Albumin**
				[mg/dl]	[g/l]	[mg/dl]	[mg/l]	[mg/ G Krea]	[ng/ G Krea]	[mg/ml]	[ml/min]	[mg/dl]	[mg/dl]	[g/dl]	[g/dl]
1	membranös bei SLE	w	23	66	1,92	983	1680	2545,45	24,52	16,182	31	2,5	64	6,5	3,5
2	membranös	w	50	50	0,63	997	503	1006,00	0,00	0	75	1,2	55	6,9	4
3	membranös bei SLE	m	32	53	2,3	811	1900	3584,91	0,00	0	90	0,9	54	5,6	3
4	membranös	w		33	<0,06	443	13	39,39	3,51	1,157	151	0,5	19	7,3	4,2
5	membranös bei SLE	w	28	50	0,47	771	412	824,00	0,00	0	109	0,7	33	6,6	3,5
6	membranös	m	23	64	<0,06	861	9	14,06	13,37	8,557	51	2	52	7,5	4,3
7	membranös	m	36	128	2,45	1765	1970	1539,06	10,70	13,693	133	0,8	28	6,9	3,9
8	membranös	m	41	78	3,36	1200	2670	3423,08	1,05	0,817	156	0,8	34	5,7	2,9
9	membranös	m	59	31	0,78	362	632	2038,71	0,00	0	41	2,1	82	6,2	3,6
10	membranös	m	62	118	5,7	1626	1400	1186,44	0,84	0,995	155	0,9	48	5,7	3,4
11	IgA bei PSH	w	74	36	0,32	648	28	77,78	29,48	10,612	78	0,8	29	6,8	3,9
12	IgA	m	24	68	3,23	660	1440	2117,65	1,89	1,284	28	3,5	110	6,7	3,7
13	IgA	w	63	67	0,4	1117	345	514,93	2,26	1,5157	57	1,3	70	7,2	3,6
14	Membranoproliferativ	m	26	64	1,28	920	64	100,00	3,21	2,056	54	1,9	71	7,1	3,9
15	IgA	m	76	76	0,49	892	289	380,26	14,77	11,225	16	5,4	130	8	4,2
16	IgA	w	32	40	0,11	649	15	37,50	0,42	0,168	185	0,6	18	6,9	3,5

17	IgA	m	56	53	1,71	827	1480	2792,45	20,72	10,98	40	3	88	7	3,8
18	IgA	m	68	43	<0,06	951	10	23,26	1,23	0,529	62	2,4	144	8	4
19	IgA + membranöse GN	m	57	53	2,18	1142	396	747,17	3,18	1,684	155	1	51	6,8	3,4
20	IgA	m	68	94	0,14	1266	41	43,62	1,34	1,26	72	2	66	7,8	4,2
21	IgA	m	66	68	2,31	981	815	1198,53	5,37	3,654	18	5,7	200	7,4	3,9
22	IgA	m	53	69	1,76	701	1500	2173,91	0,14	0,096	18	5,3	131	7,3	3,9
23	IgA	w	54	49	0,45	673	374	763,27	1,51	0,74	73	1,3	3,9		
24	IgA bei PSH	m	58	40	0,9	500	744	1860,00	3,86	1,545	61	1	30	7,9	3,5
25	IgA	m	53	50	0,45	617	371	742,00	10,12	5,061	61	1,2	35	7,8	4,5
26	IgA + membranöse GN	m	49	45	0,91	877	832	1848,89	0,28	0,126	33	1,9	98	5,8	3,6
27	IgA	w	61	44	<0.06	831	5	11,36	2,66	1,171	39	1,9	79	8	4,3
28	IgA	m	34	54	0,07	803	35	64,81	3,69	1,995	73	1,8	44	8,2	4,6
29	IgA	m	46	76	0,06	1146	7	9,21	0,13	0,1	56	0,8	36	7,1	4,2
30	IgA	m	32	59	0,25	698	182	308,47	0,00	0	64	1,4	4	7,4	3,7
31	IgA	m	58	67	0,19	1066	120	179,10	3,02	2,023	97	1,1	37	7,5	4,1
32	RPGN bei mikr. Polyangitiis	m	69	34	0,19	482	152	447,06	3,34	1,135	24	3,1	71	7,1	4,4
33	RPGN bei mikr. Polyangitiis	m	51	84	0,09		41	48,81	0,88	0,74	101	1,1	41	6,9	4,2
34	RPGN bei mikr. Polyangitiis	w	59	22	0,09	411	46	209,09	58,34	12,834	38	1,2	34	8	3,6
35	RPGN bei M.Wegener	m	77	53	0,61	1000	411	775,47	16,22	8,596	17	3,4	117	6,9	3,7
36	RPGN bei M.Wegener	m	44	93	0,13	1112	56	60,22	3,27	3,043	74	1,7	48	6,8	4
37	Amyloidose AA	m	33	48	3,86	754	3060	6375,00	15,05	7,225	50	1,6	55	6,1	2,9
38	Membranoproliferativ bei SLE	w	35	31	0,24	420	155	500,00	0,00	0	48	1,3	43	6,6	3,4
39	Membranoproliferativ	w	78	60	2,84	1051	2280	3800,00	22,77	13,66	22	2,9	138	5,6	
40	Membranoproliferativ	w	51	34	1,07	481	654	1923,53	47,08	16,007	14	4,8	139	7,6	3,8
41	Membranoproliferativ	m	57	70	0,12	1339	45	64,29	3,16	2,209	113	0,9	30	7	4,2
42	perimembranöse GN	w	66	43	0,12	801	30	69,77	2,63	1,13	62	1,3	45	7,3	4,2
43	perimembranöse GN	m	66	88	2,1	1090	1680	1909	3,56	3,13	129	0,9	26	7	3,5
44	minimal-change	m	44	54	2,9	892	2490	4611,11	2,78	1,5	141	0,8	32	5,7	2,9
45	minimal-change	m	27	56	0,7	717	604	1078,57	3,83	2,145	175	1	28	7	4
46	minimal-change	w	39	56	1,42	663	1250	2232,14	4,42	2,477	168	0,6	14	6	2,9
47	minimal-change	w	69	34	0,07	521	4	11,76	2,53	0,86	74	0,8	31	6,8	4,3
48	minimal-change	w	70	64	5,06	1368	3950	6171,88	1,68	1,078	148	0,6	46	5	1,9

(Tab. VI.3.5). Tabelle aller Sepsis/ SIRS- Patienten

Nr	m/w	Alter	U-Krea	U-Eiweiß	U-Harnstoff	U-Albumin	Albumin	K-Clearance	Collagen	Collagen	CRP	Kreatinin	Harnstoff	Ges-Eiweiß
			[mg/dl]	[g/l]	[mg/dl]	[mg/l]	[mg/ gKrea]	[ml/min]	[ng/G Krea]	[ng/ml]	[mg/dl]	[mg/dl]	[mg/dl]	[g/dl]
1	w	86	52	0,09	585	19	37	67	6,60	3,43	13,44	0,7	33	6,3
2	w	39	10	0,06		2	20	39	25,29	2,529	8,74	0,4	34	4,5
3	m	72	21	0,51	429	22	105	85	148,72	31,232	14,88	0,6	53	5,2
4	m	26	97	0,1		9	9	191	8,88	8,609	3,55	0,6	18	5,6
5	w	42	42	<0,06		5	12	36	36,24	15,22	8,74	1,6	72	4,3
6	m	62	34	0,78	784	174	512	83	53,89	18,322	14,83	0,6	36	5,8
7	m	40	56	0,25	2023	49	88	198	14,36	8,039	12,03	0,6	71	7,1
8	m	43	45	0,28	1654	32	71	188	64,21	28,893	3,69	0,6	36	5,5
9	w	82	39	0,06	814	11	28	133	12,93	5,043	7,53	0,7	45	5,6
10	m	66	90	0,37	1726	25	28	25	8,37	7,537	19,23	2,7	207	6,3
11	w	60	49	0,13	1243	13	27	54	85,85	42,068	39,27	0,9	43	6,6
12	m	56	44	0,32	725	78	177	25	3,40	1,494	5,46	1,5	176	4,3
13	w	69	17	0,23	669	8	47	44	98,97	16,825	18,18	0,6	51	4,8
14	w	36	13	0,08		14	108	41	24,85	3,23	18,34	0,9	18	5,8
15	w	71	63	0,18	877	34	54	58	48,46	30,529	8,91	1,4	88	5,2
16	w	40	27	0,11		27	100	63	96,24	25,984	9,11	0,5	25	4,5
17	m	42	112	0,38	2558	16	14	263	8,05	9,014	11,76	0,8	45	5,8
18	m	37	27	0,06	299		0	24	29,23	7,893	10,12	1,6	41	5,5
19	m	40	66	<0,06	726	2	3	46	2,11	1,394	0,1	0,9	21	6,9
20	m	76	50	0,1	736	35	70	14	6,13	3,064	15,35	3,7	288	7,2
21	w	53	41	0,16	2010	20	49	59	15,88	6,51	12,5	0,8	99	5,8
22	m	41	123	0,4	2334	15	12	171	14,77	18,166	11,99	0,9	38	5,6
23	m	19	30	0,8	1701	5	17	152	25,67	7,7	3,31	0,7	63	5,4
24	w	46	30	0,61	861	24	80	140	139,64	41,891	20,18	0,7	33	5
25	m	73	21	0,08	810	8	38	37	27,45	5,764	4,64	1,3	103	
26	w		36	0,14	1186	8	22	129	30,12	10,844	17,42	0,7	47	5,9
27	w	82	17	<0,06	598	9	53	27	0,00	0	12,23	1,3	144	6,1
28	m	75	42	0,06	649	6	14	19	11,53	4,842	7,28	2,8	76	6,2

29	m	74	29	0,37	540	150	517	3	43,59	12,64	15,26	5,3	308	5,8
30	m	75	86	0,77	2311	297	345	100	15,51	13,337	16,01	0,9	73	6,9
31	m	65	79	0,15	1224	21	27	57	9,79	7,737	26,24	1,5	132	7,1
32	m	47	14	0,25	786	61	436	16	146,36	20,49	26,34	1,7	219	5,2
33	w	59	27	0,57	493	280	1037	3	86,59	23,379	15,39	3,6	186	3,8
34	m	67	57	1,31	1639	82	144	89	83,46	47,572	6,25	0,8	40	5,7
35	m	55	116	0,99	2092	114	98	118	40,65	47,158	14,58	1,5	67	
36	m	60	40	0,28	1511	36	90	141	18,58	7,43	16,39	0,6	55	6,6
37	w	38	18	0,59	448	32	178	41	159,66	28,738	51,25	1	52	6,8
38	m	69	50	0,1	954	37	74	29	2,76	1,38	4,13	3,5	193	6,2
39	m	73	21	0,33	436	235	1119	2	113,50	23,834	15,25	3,3	137	4,8
40	m	65	51	0,16	1024	36	71	64	25,43	12,969	5,52	1,5	57	6,4
41	w	56	9	0,3	1862	14	156	52	227,71	20,494	13,22	1	233	5
42	m	62	88	0,2	1703	16	18	76	6,12	5,382	19,5	1,2	54	6
43	w	52	34	0,14	967	68	200	48	114,52	38,938	3,86	2,5	171	6,5
44	m	74	69	0,18	1790	39	57	132	3,39	2,34	6,7	0,6	74	6,2

VI.4 Literaturverzeichnis

1. Yagame, M. et al
   Significancy of urinary type IV collagen in patients with diabetic nephropathy using a highly sensitive one-step sandwich enzyme immunoassay.
   J. Clin. Lab. Anal. 1997; 11: 110-116

2. Kado, S., Aoki, A., Wada,S., Katayama, Y., Kugai, N., Yoshizawa, N.,Nagata, N.:
   Urinary type IV collagen as a marker for early diabetic nephropathy.
   Diabetes Res. Clin. Pract. 1996; 31: 103-108

3. Adler SG, Feld S, Striker L, Striker G, LaPage J, Esposito C, Aboulhosn J, Braba L, Cha DR, Nast CC.:
   Glomerular type IV collagen in patients with diabetic nephropathy with and without additional glomerular disease.
   Kidney Int. 2000; 57: 2084-2092

4. Iijiama T., Suzuki S., Sekizuka K., HishikiT., Yagame M., Jinde K., Saotome N., Suzuki D., Sakai H., Tomino Y.:
   Follow-up study on urinary collagen type IV in patients with early diabetic nephropathy.
   J. Clin. Lab. Anal. 1998; 12: 378-382

5. Torffvit O., Agardh CD. Alm P., Wieslander J:
   Urine and serum levels of the carboxyterminal domain (NC1) of collagen IV in membranous glomerulonephritis and diabetic nephropathy.
   Nephron 1991; 59: 15-20

6. Keller F., Lyreal Ser. Y., Schuppan D.:
   Raised concentrations of the carboxy terminal propeptide of type IV (bassement membrane) procollagen (NC1) in serum and urine of patients with glomerulonephritis.
   Eur. J. Clin. Invest. 1992; 22: 175-181

7. Makino, H., Hayashi, Y., Shikata, K., Hirata, K., Akiyama, K., Ogura, T., Obata, K., Ota, Z.:
   Urinary detection of type IV collagen and its increase in glomerulonephritis
   Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. 1995; 88: 215-223

8. Kuhlmann U., Walb D., Luft F. C.:
   Nephrologie- Pathophysiologie- Klinik- Praxis: minimal-change-Glomerulopathie 1998; S. 58

9. Mertens P.R., Schulze M., Floege J.;
VI-1.1.2. membranöse Glomerulonephritis
In: Franz, Risler:
Nephrologie für Klinik und Praxis-14. Erg. Lfg 11/ 01:

10. Mertens P.R., Floege J.;
VI-1.1.2. membranoproliferative Glomerulonephritis
In: Franz, Risler:
Nephrologie für Klinik und Praxis-14. Erg. Lfg 11/ 01:

11. Niere: Struktur und Funktion
a. S. 69: mesangioproliferative Glomerulonephritis
b. S. 86: IgA-Nephritis
c. S. 196: rapid progressive Glomerulonephritis
d. S. 224: Glomerulonephritis bei Systemerkrankungen
e. S. 236: Glomerulonephritis bei Lupus erythematodes

12. Neumann I., Meisl F.:
VI-1.4. Systemische nekrotisierende Vaskulitis
In: Franz, Risler:
Nephrologie für Klinik und Praxis-12. Erg. Lfg 10/ 00:

13. Adler S., Rai A., Torrance Nast C.;
VI-1.4.2. Nephritis bei Schoenlein-Hennoch-Purpura
In: Franz, Risler:
Nephrologie für Klinik und Praxis-15. Erg. Lfg 05/ 02:

13. Braun N., Günaydin I., Kötter I., Gröne H.-J.;
VI-1.4.2. Nephropathien bei systemischem Lupus erythematodes
In: Franz, Risler:
Nephrologie für Klinik und Praxis-15. Erg. Lfg 05/ 02:

15. Soylemezoglu O., Wild G., Dalley AJ., MacNeil S., Milford-Ward A., Brown CB., el Nahas AM.:
Urinary and serum type III collagen: markers of renal fibrosis
Nephrol. Dial. Transplant. 1997; 12: 1883-1889

16. Cohen MP., Shearman CW., Lautenslager GT.:
Serum type IV collegen in diabetic patients at risk for nephropathy
Diabetes Care 2001; 24: 1324-1327

17. Kunitomi M., Wada J., Miyatake N., Hayashi Y., Ota K., Makino H.:
Ultrastructure of mesangial type III collagen depopsition in a patinet with IgA nephropathy
Am. J. Kidney Dis. 1998; 31: 146-152

18. Watanabe H., Sananda H., Shigetomi S., Katoh T., Watanabe T.;
Urinary excretion of type IV collagen as a specific indicator of the progression of diabetic nephropathy
Nephron 2000; 86: 27-35

19. Kotajima N., Kimura T., Kanda T., Obata K., Kuwabara A., Fukumura Y., Kobayashi I.;
Type IV collagen as an early marker for diabetic nephropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus
J Diabetes Complications 2000; 14: 13-17

20. Okonogi H., Nishimura M., Utsunomiya Y., Hamaguchi K, Yamada K.;
Urinary type IV collagen reflects renal morpological alterations and type IV collagen expression in patients with type 2 diabetes mellitus.
Clin. Nephrol. 2001; 55: 357-164

21. Tan Y., Zhang Z., Yang Y., Zhang X., Zhang Z., Liu Y:
Urinary type IV collagen: a specific indicator of incipient diabetic nephropathy.
Chin Med. J. 2002; 115: 389-394

22. Zhang YZ., Lee HS.
Quantitative changes in the glomerular basement membrane components in human membranous nephropathy
J Pathol 1997; 183: 8-15

23. Tomino Y., Suzuki S., Azushima C., Shou I., Iijima T., Yagame M., Wang LN., Chen HC., Lai KN., Tan SY., Kim MJ:
Asian multicenter trials on urinary type IV collagen in patients with diabetic nephropathy
J Clin Lab Anal 2001; 15: 188-192

24. Zeisberg M, Ericksen MB, Hamano Y., Neilson EG., Ziyadeh F., Kalluri R
Differential expression of type IV collagen isoforms in rat glomerular endothelial and mesangials cells
Biochem Biophys Res Commun 2002; 295: 401-407

25. Thijs A., Thijs LG.:
Pathogenesis of renal failure in sepsis.
Kidney Int Suppl 1998; 66: 34-37

26. Khan RZ., Badr KF.:
Endotoxin and renal function: perspectives to the understanding of septic acute renal failuzre and toxic shock.
Nephrol Dial Tranplant 1999; 14: 814-818

27. Schor N.
Acute renal failure and the sepsis syndrome.
Kidney Int 2002; 61: 764-776

28. Feriozzi S., Muda AO., Massimetti C:, Costantini S., Ancarani E.:
Sepsis-induced acute renal failure: unusual clinical presentation.
J Nephrol 1998; 11: 261-265

29. Nishimura M., Tsukahara H., Hiraoka M., Osaka Y., Oshima Y., Tanzizawa A., Mayumi M.:
Systemic inflammatory response syndrome and acute renal failure associated with Hemophilus influenza septic meningitis.
Am J Nephrol 2000; 20: 208-211.

30. Aihara H., Kuroda Y., Sugawara Y., Tsuruya Y., Yamade S., Tabei K.:
Tubuluinterstitial nephritis in the case of acute renal failure from sepsis after a cat bit.
Nippon Jinzo Gakkai Shi 2001; 43: 362-366

31. Rieger G.,
Primäre essentielle Hypertonie, 1069-1078
In: Classen M., Diehl V., Kochsiek K.: Innere Medizin;
2. Aufl., Verlag Urban & Schwarzberg, München –Wien- Baltimore

32. Siegenthaler W., Kuhlmann U.,
Hypertonie, 14.1-14.33
In: Siegenthaler, W.: Differentioaldiagnose Innerer Krankheiten;
18. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart- Nex York

33. Brod J., Hejl Z:, Jirka J., Ullrych M.,
General and regional haemodynamic plattern underlying essential hypertension
Clin. Sci. 1962; 23: 339-349

34. De Leeuw P.W., Kho T.L., Falke H.E., Birkenhäger W.H., Wester A.
Haemodynamic and endocrinological profile of essential hypertension
Acta Med. Scand.; 1978; 204: 1-86

35. Parving H.-H., Jensen H.-E., Mogensen C.E., Ervin P.-E.
Increased urinary albumin-excretion rate in benign essential hypertension
Lancet 1974; 1: 1190-1192

36. Pedersen E.B.
Abnormal renal hemodynamics during exercise in young patients with mild essential hypertension without treatment and durcing long-term propranolol therapy
Scand J., Clin. Lab. Invest.; 1978; 38: 567-571

37. Pedersen E.B., Mogensen C.E.,
Effect of hypertensive treatment on urinary albumin excretion, glomerular filtration rate, and plasma flow in patients with essential hypertension
Scand J., Clin. Lab. Invest.; 1978; 36: 231-237

38. El Nahas, A.M. (1989)
Glomerulosclecrosis: insights into pathogenesis and treatment
Nephrol. Dial. Transplant. 4, 843-853

39. Losito, A., Fortunati,F., Zampi,I., del Favero, A (1988)
Impaired renal functional reserve and albuminuria in essential hypertension
Br. Med J. 296, 1562-1564

40. Losito, A., Zampi,I., Fortunati,F., del Favero, A (1988)
Glomerular hyperfiltration and albuminuria in essential hypertension
Nephron 49, 84-85

41. Renz-PolsterH.; Braun J.
Basislehrbuch Innere Medizin
2. korrigierte Auflage
Urban & Schwarzberg
München, Jena 1999

42. Löffler G.; Petrides E.
Biochemie und Pathobiochemie
6. korrigierte Auflage
Springer-Verlag; Berlin-Heidelberg-New York
1998

43. R.W. Grunewald
VI-2. Nierenveränderungen bei Diabetes mellitus
In: Franz, Risler:
Nephrologie für Klinik und Praxis-14. Erg. Lfg 11/ 01

44. Tomino Y.,
Urinary Typ IV-Collagen
Contrib. Nephrol. 2001, 134: 85-87

45. Cohen M. P., Shearman C. W., Lautenslager G. T.,
Serum type IV collagen in diabetic patients at risk for nephropathy
Diabetes Care 2001 Aug. 24(8): 1324-7

46. Grande J. P.; Warner G. M.; Walker H. J.; Yusufi A. N.; Chang J.; Gray C. E.; Kopp J. B.; Nath K. A.
TGF-ß1 is an autokrine mediator of renal tubular epithelial cell growth and collagen IV production
Exp Biol Med (Maywood) 2002 Mar; 227 (3): 171-81

47. Banu et al.
Urinary excretion of type IV collagen and Laminin in the evaluation of nephropathy
Diab. Res. Clin. Pract 1995

48. Banu et al.
Serum and urinary type IV collagen concentrations in the assessment of diabetic microangiopathy
Hiroshima J Med Sci 1994

49. Qing Chai
TGF-ß1 induces abberant laminin chain and collagen type IV expression in glomerular basementmembrane
Nephron

50. Minto A. W., Kalluri R., Togata M.,
Augmented expression of glomerular basement membrane specific type IV collagen isoforms (α1-α3) in experimental membranous nephropathy
Proc. Assoc Am Physicians 1998 May-Jun;110(3): 207-17

51. Zhang Y. Z.; Lee H. S.,
Quantitative changes in the glomerular basement membrane components inhuman membranous nephropathy
J Pathol 1997 Sep; 183(1): 8-15

52. Kamimura H., Honda K., Nitta K., Horita S., Kobayashi H., Uchida K., Yamaguchi Y., Yumura W., Nihei H.
Glomerular expression of alpha2(IV) and alpha5(IV) chains of type IV collagen in patients with IgA nephropathy
Nephron 2002 May; 91 (1): 43-50

53. Cohen MP; Ziyadeh FN;
Amadori glucose adducts modulate mesangial cell growth and collagen gene expression
Kidney Int.; 1994; 45: 475-484;

54. Razzaque M. S., Kumatori A., Harada T., Taguchi T.,
Coexpression of collagen and collagen-binding heat shock protein 47 in human diabetic nephropathy and IgA nephropathy
Nephron 1998 Dec; 80(4): 434-43

55. Camp T. M., Smiley L. M., Hayden M. R., Tyagi S. C.,
Mechanism of matrix accumulation and glomerulosclerosis in spontaneously hypertensive rats
J Hypertens 2003 Sep; 21(9): 1719-27

56. Crippa G
Microalbuminuria in essential hypertension
J Hum Hypertens 2002 Mar; 16 Suppl 1:S74-77

57. Ishimitsu T., Murayama N., Meguro T., Kageyama Y., Okada K., Okubo Y., Takeda S., Hasegawa Y., Ohwada T., Hosoya H., Minami J., Ono H., Matsuoka H.,
Urinary excretions of albumin and type IV Collagen in normotensive and hypertensive subjects
Hypertens Res 2000 Sep;(5): 459-66

VI.5 Danksagung

Die Erstellung dieser Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne die tatkräftige Unterstützung und Mithilfe vieler Personen. Ihnen möchte ich auf diesem Wege meinen Dank aussprechen:

- Frau Prof. Dr. med. Ch. M. Erley für die freundliche Überlassung des Promotionsthema, ihre ausgezeichnete Betreuung und engagierte Führung bei der Ausführung des Themas und für die konstruktive Atmosphäre innerhalb des Doktorandenkreises
- Frau Dr. med. Frauke Hilt für die hervorragende und sehr engagierte und motivierte Betreuung und die fachliche Unterstützung, sowie für die Durchsicht des Manuskripts
- Frau Dipl. biochem. Smykowski und A. Raiser für die viele praktische Hilfe und Anleitung während der Laborarbeit und für die Bestimmung der Kollagen- Konzentration
- Schwester Marianne und Schwester Resi für ihre Hilfeleistungen bezüglich den Blutentnahmen in der Nephrologie-Ambulanz
- Dr. med. Björn Friedrich für die Mitbenutzung des Computers in der Dialyse-Abteilung
- Prof. Dr. rer. nat. K. Dietz für die Beratung und Hilfe bei der Auswertung
- Den Ärzten der Diabetes Ambulanz, die mir kurz vor Poster-Abgabe noch die notwendigen Diabetes-Patienten zuwiesen
- Den Schwestern und Pflegern auf sämtlichen Station die mit viel Freude meine Sammelurin - Anordnungen entgegen nahmen
- Meiner Familie für die liebevolle Unterstützung

Weiterhin möchte ich all denjenigen danken, die mich während der Entstehung dieser Arbeit in irgendeiner Form unterstützt haben.

VI.6 Lebenslauf

Viviane ZOTZMANN

Geboren am: 17.09.1979

In: Sigmaringen

Eltern: Dr.med Hans-Joachim Zotzmann, geb 5.Dez.1947, Facharzt für Allgemeinmedizin
Adelheid-Maria Zotzmann, geb. Hofmann, geb. 16.Juni 1952, Lehrerin für Haupt- und Grundschullehramt

Geschwister: Christian Zotzmann, Student der Zahnmedizin an der Universität Tübingen

Schulischer und beruflicher Werdegang:

1985–1989	Geschwister-Scholl Schule- Grundschule in Sigmaringen
1989–1995	Liebfrauenschule (Gymnasium) in Sigmaringen
1995–1998	Hohenzollerngymnasium in Sigmaringen
25.06.1998	Abitur am Hohenzollerngymnasium
Okt'98- Feb'99	Studium an der International School of General Management in Bad Waldsee
Feb/März 1999	Pflegepraktikum im Kreiskrankenhaus Sigmaringen
Juni/Juli 1999	Pflegepraktikum im Kreiskrankenhaus Sigmaringen
Oktober 1999	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Tübingen
August 2001	Ärztliche Vorprüfung
März 2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
August 2004	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
9. Nov. 2005	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen:

Sept/ Okt 2001	Chirurgie	Kreiskrankenhaus Sigmaringen
Juli/ Aug 2002	Innere	Medizinische Klinik der Universität Tübingen
Juli/ Aug 2003	Innere	Stanford Universität, Palo alto, Kalifornien, USA
Aug/ Sept 2003	Dermatologie	Boston University, Boston, Mass., USA
Oktober 2003	Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie	Universitäts-Zahnklinik, Tübingen
Feb/ März 2004	Allgemeinmedizin	Praxis, Dr. med. H.-J. Zotzmann, Sigmaringen

Praktisches Jahr:

Okt 2004 - Feb 2005	Dermatologie	Universitäts-Hautklinik Tübingen
Feb - Jun 2005	Chirurgie	Lehrkrankenhaus Sigmaringen
Jun - Sept 2005	Innere	Lehrkrankenhaus Sigmaringen