

Aus der Klinik mit dem Schwerpunkt Endokrinologie und Nephrologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Die nicht invasiv gemessene Gefäßsteifigkeit
ist ein Prädiktor für die Mortalität bei Dialysepatienten**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christina Thies

aus Karlsruhe

Gutachter/in:

1. Prof. Dr. M. Tepel
2. Priv.- Doz. Dr. med. T. H. Westhoff
3. Priv.- Doz. Dr. med. B. Henning

Datum der Promotion: 18.11.2011

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis.....	3
	Abkürzungen, Begriffe.....	4
2	Einleitung und Fragestellung	6
2.1	Einleitung	6
2.2	Fragestellung	21
3	Material und Methoden	22
3.1	Studiendesign	22
3.2	Patientengruppe	23
3.3	HDI/Pulsewave Research CardioVascular Profiling Instrument.....	29
3.4	Digitale Photoplethysmographie	31
3.5	Statistik.....	35
4	Ergebnisse	36
4.1	Outcome	36
4.1.2.	Vascular Reflective Index (RI).....	39
4.2	Nachmessungen.....	43
4.2.1.	Hämodialyse- Patienten.....	43
4.2.2.	Chronisch ambulante Peritonealdialyse (CAPD)	48
4.2.3.	Nierentransplantierte Patienten	49
4.2.4.	Gesunde.....	50
5.	Diskussion	51
6.	Zusammenfassung	57
7.	Literaturverzeichnis	59
8.	Danksagung	68
9.	Lebenslauf	69
10.	Publikationsliste.....	71

Abkürzungen, Begriffe:

Arterielle Gefäßsteifigkeit (S)	reziproker Wert der arteriellen Gefäß- Compliance
Augmentations-Index	Verhältnis des Pulsdrucks des zweiten systolischen Pulswellengipfels zum Pulsdruck des ersten systolischen Pulswellengipfels
CAPD	kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse
Compliance (C)	Veränderung des Arterienradius (ΔD) / Veränderungen des Druckes (ΔP)
C1	Compliance der großen Gefäße; bzw. Compliance der Kapazitätsgefäße
C2	Compliance der kleinen Gefäße; bzw. oszillatorische oder reflektive Compliance
CET	Herzauswurfzeit (cardiac ejection time)
CO	Herzschlagvolumen (cardiac output)
Dehnbarkeit	Volumenänderung / Volumen x Druckänderung, bzw. Compliance pro Volumeneinheit;

GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HD	extrakorporale Hämodialyse
HR	Herzfrequenz (heart rate)
KÖF	Körperoberfläche
NO	Stickstoffmonoxid, Synonyme: Stickoxid, endothelial derived relaxing factor (EDRF)
PD	Peritonealdialyse
Pulsdruck	Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck
S1	arterielle Steifigkeit der großen Gefäße; Reziprokwert von C1 ($S1 = 10 : C1$)
S2	arterielle Steifigkeit der kleinen Gefäße; Reziprokwert von C2 ($S2 = 100 : C2$)
SV	Schlagvolumen
SVR	Totaler peripherer Widerstand (Systemic vascular resistance)
RI	(Vascular) Reflective Index

2 Einleitung und Fragestellung

2.1 Einleitung

Die terminale Niereninsuffizienz, Endstadium der chronischen Niereninsuffizienz hat in Deutschland eine Prävalenz von etwa 80.000 Patienten und eine Inzidenz von 10/100.000/Jahr (Herold, 2010). Die Anzahl der Dialysepatienten ist in den letzten Jahren um rund 5 bis 6% gestiegen. Seit 1995 ist die Zahl der Dialysepatienten sogar um 53 % gestiegen, die der Nierentransplantierten um 78 %. Es wird erwartet, dass die Zahl der Nierenkranken, und somit auch der Dialysepatienten weiter zunimmt.

Dieser Anstieg ist ausschließlich in der Altersklasse der über 65-Jährigen zu verzeichnen. In der Altersklasse der unter 65-Jährigen sind Inzidenz und Prävalenz der chronischen Nierenersatztherapie stabil geblieben. (Bericht QuaSi Niere, Dez.2005)

Die steigende Anzahl nierenkranker Patienten ist demnach in erster Linie in der zunehmenden Alterung der Bevölkerung zu begründen. Die Zahl der unter 30-jährigen Patienten mit Niereninsuffizienz ist sehr gering und beträgt etwa 4% der Gesamterkrankten. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für eine Nierenerkrankung rapide an. So liegt der Anteil der Patienten mit Niereninsuffizienz bei 50 bis 60-jährigen bei 20,5% und bei über 70-jährigen bei 29,1%.

Zu den Hauptursachen einer chronischen Niereninsuffizienz zählen der Diabetes mellitus, die Hypertonie und die chronische Glomerulonephritis. Nur eine Nierenersatzbehandlung oder Transplantation ermöglicht den Betroffenen im terminalen Stadium ein Überleben.

Die Prävalenz der chronischen Nierenersatztherapie (Dialyse) in Deutschland beträgt 769 Patienten pro 1 Million Einwohner. Die Prävalenz der Nierentransplantierten liegt bei 288 pro Million Einwohner, also bei weniger als einem Drittel aller Betroffenen (Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland, QuaSi Niere, Dezember 2005).

Bei der Nierenersatztherapie unterscheidet man zunächst zwei Behandlungsverfahren der Blutreinigung:

1. Die *extrakorporale* Dialyse (Hämodialyse, Hämofiltration, Hämodiafiltration) → maschinelles Blutreinigungsverfahren
2. Die *intrakorporale* Dialyse (kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD) oder kontinuierliche zyklische Peritonealdialyse) → hier dient das Bauchfell als Austauschmembran

Zahlenmäßig dominiert bei diesen beiden Nierenersatzverfahren mit einem prozentualen Anteil von ca. 95% die extrakorporale Dialyse in Deutschland.

Trotz der großen Fortschritte in der Nierenersatztherapie ist die Prognose von Dialysepatienten auch heute noch schlecht (Foley et al., 1995; Majunath et al., 2003). Ein 49-jähriger Dialysepatient hat eine mittlere Lebenserwartung von 7 Jahren gegenüber 30 Jahren bei einem nierengesunden Patienten im gleichen Alter. Wichtige Kofaktoren für die gesteigerte Mortalität bei Dialysepatienten sind eine urämiebedingte Malnutrition und die unzureichende Entfernung von Urämietoxinen (Iseki et al., 1993; Iseki et al., 1997; Owen et al., 1993).

Die jährliche Todesrate von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz liegt bei fast 25%.

Hierbei steht die kardiovaskuläre Mortalität als Haupttodesursache dieser Erkrankung im Vordergrund. Statistisch gesehen entspringen 50 % aller Todesfälle in diesem Patientenkollektiv einer koronaren Herzkrankheit. Dies ist nicht verwunderlich, wenn man sich vor Augen hält, dass bei den meisten chronisch nierenkranken Patienten eine arterielle Hypertonie oder ein Diabetes mellitus zu Grunde liegt bzw. Auslöser der Nierenschädigung war.

Darüber hinaus verstirbt ein Großteil aller chronisch nierenkranken Patienten an einer Infektion oder Sepsis.

Da kardiovaskuläre Erkrankungen die führende Todesursache von Dialysepatienten darstellen, wurde ihr Zusammenhang mit verschiedenen Faktoren bei chronisch niereninsuffizienten Patienten in den letzten Jahren eingehend untersucht. Zunächst konnte in mehreren Studien eine erheblich gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei dieser Patientengruppe belegt werden. (Amann et al., 2004; Anavekar et al., 2004; Locatelli et al., 2000 ; Mallick et al., 1999; Parfrey, 2000; Pastan et al., 1998; Sarnak et al., 2003; Saw et al.,

2004). Dies ist hier bei Weitem nicht nur durch klassische Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie oder Nikotinabusus zu erklären.

Die Gefahr, an kardiovaskulären Komplikationen zu versterben ist bei niereninsuffizienten Patienten ca. 20 mal höher als in der alters- und geschlechtsgleichen Normalbevölkerung. Auffällig ist nicht nur das erheblich gesteigerte Auftreten von Myokardinfarkten, sondern auch, dass diese mit einer deutlich höheren Letalität einhergehen als Infarkte bei nierengesunden Patienten. Mehrere Studien berichteten in den letzten Jahren bereits über die schlechte Langzeitprognose nach Myokardinfarkt in dieser Patientengruppe (Anavekar et al., 2004; Herzog et al., 1998).

Da die Prävalenz von Koronarplaques bei niereninsuffizienten Patienten in autopsischen und angiographischen Studien mit ca. 30 % nicht wesentlich höher ist als in der Gesamtbevölkerung, dürfen neben koronaren auch nicht koronare Faktoren eine Rolle in der Pathogenese der kardiovaskulären Veränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz spielen. Hier sind vor allem myokardiale Strukturveränderungen des Herzens zu nennen, die sich klinisch als ausgeprägte linksventrikuläre Hypertrophie manifestieren und in der Summe als „urämische Kardiomyopathie“ bezeichnet werden. Diese Strukturveränderungen bestehen u.a. in einer massiven Hypertrophie der Kardiomyozyten, einer Reduktion der myokardialen Kapillarisation, einer interstitiellen Myokardfibrose und einer Wandverdickung intramyokardialer Arterien, der sog. Mikroarteriopathie. Sie führen zusammen mit assoziierten funktionellen Veränderungen des Herzens bei chronischer Niereninsuffizienz zu einer deutlich erhöhten Ischämie- und Arrhythmie-Empfindlichkeit des urämischen Myokards und begünstigen damit das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen. Diese kardialen Strukturveränderungen entstehen bereits sehr früh während der Entstehung einer chronischen Niereninsuffizienz und sind nur bedingt rückbildungsfähig.

Weiterhin stellen Hypertonie, Hyperparathyreoidismus, Anämie und die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems hierbei pathogenetisch bedeutsame Faktoren dar, deren konsequente Kontrolle Ziel einer effektiven klinischen Therapie sein sollte.

In den letzten Jahren hat man die verminderte Nierenfunktion per se als einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor erkannt (Majunath et al., 1999; Go et al., 2004; Brugts et al., 2005; Matsushita et al., Kasiske et al. 2011).

Es gibt zahlreiche spezifische Faktoren, die in diesem Zusammenhang diskutiert werden, wie beispielsweise Hyperphosphatämie und Störungen des Kalziumphosphatstoffwechsels, entzündliche Gefäßveränderungen und Mikroinflammation (charakteristischer Marker z.B. C-reaktives Protein), gesteigerte reaktive Sauerstoffradikale (z.B. Superoxid-Radikale), chronische Anämie oder Eisenmangel, Störungen des Katecholaminstoffwechsels (z.B. durch Renalase), Urämietoxine (z.B. Homocystein, asymmetrisches Dimethylarginin) oder Salz- und Wasserüberschuss (Bachmann et al., 1995; Baigent et al., 2000; Bianchi et al., 2000; Block et al., 1998; Charra et al., 1996; Cozzolino et al., 2005; Goldwasser et al., 1993; Goodman et al., 2000; Kalantar-Zadeh et al., 2004a; Kalantar-Zadeh et al., 2004b; Locatelli et al., 2004; Luft, 2005; Menon et al., 2005; Parfrey et al., 2000; Rodriguez-Benot et al., 2005; Santos et al., 2005; Stenvinkel et al., 2002; Tepel et al., 2003; Tepel et al., 2000; Xu et al., 2005; Yeun et al., 2000; Zoccali et al., 2001).

Auf einige wesentliche Einflüsse, die bei Urämikern zur akzelerierten Arteriosklerose und strukturellen Veränderungen des Herzens beitragen, soll ich im Folgenden kurz näher eingegangen werden:

- Hyperphosphatämie und Störungen des Kalziumphosphatstoffwechsels

In den letzten Jahren wurde erkannt, dass der im Rahmen des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) gestörte Calcium-Phosphat-Haushalt wesentlich zur akzelerierten Arteriosklerose der Dialysepatienten beiträgt. Die Arteriosklerose des Urämikers unterscheidet sich deutlich von der Atheromatose, d.h. den fettreichen Plaques, die man überwiegend in der Allgemeinbevölkerung findet: so findet man beim Urämiker vorrangig den Verkalkungstyp der Mönckeberg'schen Mediasklerose.

Schon ab einer Niereninsuffizienz Stadium 2-3 treten Störungen im Vitamin D-Stoffwechsel auf, die zur gesteigerten PTH-Sekretion und damit Calcium-Mobilisation aus Knochen und Darm führen. Die oftmals notwendige Vitamin D-Substitution zur Vermeidung eines sekundären Hyperparathyreoidismus reduziert zum einen den Parathormonspiegel, kann aber auch zu einer unerwünschten Erhöhung des Calcium-Phosphatspiegels im Blut beitragen.

Weiterhin führt die eingeschränkte renale Phosphatelimination zu einem Anstieg des Serumphosphatspiegels. Häufig gibt man in diesem Zusammenhang den Patienten calciumhaltige Phosphatbinder, die eine Hyperkalzämie fördern. Übersteigt das Calcium-

Phosphat- Produkt die Löslichkeit im Blut, kommt es zu Präzipitation ins Gewebe und in die Gefäßwände. Die Gefäße verkalken irreversibel.

Das Auftreten von Gefäßkalzifikationen weist eine Verbindung zur erhöhten Gefäßsteifigkeit vor allem der großen arteriellen Gefäße bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz auf (Guerin et al., 2000).

- Entzündliche Gefäßveränderungen / Mikroinflammation (charakteristischer Marker z.B. C-reaktives Protein)

Die Kenntnis der Pathophysiologie der Atherosklerose hat sich in den letzten Jahrzehnten grundlegend gewandelt. Während früher angenommen wurde, dass der arteriosklerotische Prozess im Wesentlichen in der Ablagerung von Lipiden und Lipoproteinen in der Gefäßwand besteht, weiß man heute, vor allem aufgrund umfangreicher Daten aus dem Bereich der vaskulären Biologie, dass dies eine sehr vereinfachte Vorstellung war. Arteriosklerose muss als ein hoch komplexer, aktiver Prozess betrachtet werden, und ist wesentlich durch eine inflammatorische Reaktion in der Gefäßwand charakterisiert. Daraus erklärt sich auch das große Interesse der kardiovaskulären Forschung am klassischen Entzündungsmarker CRP, in dem man zugleich einen Biomarker der Atherosklerose sieht. (Dtsch Ärztebl 2003)

Formal unterscheidet man die Arteriosklerose von der Atherosklerose. Histologisch korreliert die Atherosklerose mit einer Intimahyperplasie, die bei Fortschreiten mit einer Plaquebildung einhergeht. Die Häufigkeit und Schwere dieser atherosklerotischen Veränderungen ist bei urämischen Patienten weitaus stärker ausgeprägt als in der nierengesunden Bevölkerung (Floege et al., 2004).

Unter Arteriosklerose versteht man hingegen eine pathologische Verdickung der Gefäß-Media durch Hypertrophie und Mediaverkalkung. Ursächlich ist vor allem eine osteogene Differenzierung von Gefäßmuskelzellen, wie man an einer vermehrten Expression von Osteopontin, Osteonectin und BMP (bone morphogenetic protein) erkennt (Moe et al., 2002). Diese Veränderungen führen zum Verlust der arteriellen Compliance mit Folge einer mechanischen Überbelastung des Herzens und dem Verlust der Autoregulationsfähigkeit der zerebralen Perfusion. Bei Autopsiedaten zeigte sich am Beispiel der Koronargefäße, dass bei nierengesunden ausschließlich intimale Gefäßveränderungen nachweisbar sind, während sich bei Dialysepatienten zusätzlich eine Mediaverdickung mit Kalzifikation beobachten lässt

(Schwarz et al., 2000). Bei Urämie betreffen vaskuläre Veränderungen sowohl die Intima als auch die Media und sind von einem hohen Kalzifikationsgrad gekennzeichnet.

Die frühe Phase der Atherogenese, noch vor Entstehung der arteriosklerotischen Läsion, ist gekennzeichnet durch die so genannte endotheliale Dysfunktion. Eine Reihe unterschiedlicher Risikofaktoren wie z. B. Rauchen, Übergewicht, körperliche Inaktivität, Hyperlipoproteinämie und Typ 2 Diabetes sowie andere bislang noch nicht identifizierte Faktoren führen zu einer Schädigung des Endothels. Die Permeabilität des Endothels für Lipoproteine und andere zirkulierende Stoffe im Plasma nimmt hierdurch zu.

Im weiteren Verlauf dringen vor allem Monozyten und in geringerem Ausmaß T-Lymphozyten in den subintimalen Raum ein. Es kommt zur Differenzierung in Makrophagen und nach Lipidbeladung entstehen Schaumzellen, die charakteristischen Zellen der arteriosklerotischen Plaque. Es werden inflammatorische Substanzen freigesetzt, die zu einer Aktivierung von glatten Muskelzellen in der Gefäßwand führen.

Apoptose von Zellen und weitere Lipidaufnahme führen zur Bildung eines nekrotischen Kerns in der Läsion. Gleichzeitig wandern weitere glatte Muskelzellen ein und bilden zusammen mit extrazellulärer Matrix eine fibröse Kappe, die das zirkulierende Blut und die arteriosklerotische Plaque voneinander trennt.

Kommt es zur verminderten Bildung von extrazellulärer Matrix durch glatte Muskelzellen und deren vermehrtem Abbau durch degradierende Enzyme, kann eine stabile Plaque instabil werden. Unter dem Einfluss von Scherkräften kann die fibröse Kappe aufreißen. (Libby et al., 2002)

Die Atherosklerose ist Folge einer stetig fortschreitenden lokalen Entzündung, die von einer systemischen Antwort begleitet wird. Das Akute-Phase-Protein CRP (C-reaktives Protein) gilt als zuverlässiger Marker für die Verbreitung der Plaques in den Gefäßen und steht in enger Beziehung zum Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen.

Bezüglich medikamentöser Interventionen beim Menschen liegen in diesem Zusammenhang die umfangreichsten Daten für die Statine vor. Mehrere große klinische Studien zeigten, dass diese Substanzen unabhängig von der Höhe des LDL-Ausgangswerts und dem Ausmaß der LDL-Senkung zu einer Abnahme der CRP-Konzentration um 15–25% führen (Albert et al., 2001). Bei Dialysepatienten war der Einsatz von Statinen bisher umstritten (4D-Studie). In der Ende 2010 veröffentlichten SHARP-Studie konnte jedoch auch bei Dialysepatienten eine

deutliche Senkung des Risikos für ein schweres kardiovaskuläres Ereignis unter Kombination mit Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Placebo erreicht werden.

Auch die Kreatinin-clearance und damit die eingeschränkte Nierenfunktion per se wurde mit der Endothelfunktion in Verbindung gebracht (Annuk et al., 2001). Untersuchungen an nierengesunden Probanden zeigten einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Entzündungen und der Schädigung der Endothelfunktion (Stenvinkel et al., 2001). Da sowohl Patienten mit mäßiger als auch mit schwerer Nierenschädigung gehäuft Entzündungen vorweisen, lässt sich vermuten, dass die endotheliale Dysfunktion eine Zwischenstufe im Verhältnis von Entzündung und kardiovaskulärer Schädigung bei niereninsuffizienten Patienten darstellt. Dafür spricht auch, dass eine Reihe antiinflammatorisch wirksamer Therapieregime zu einer Verbesserung der Endothelfunktion in Studien an nierengesunden Patienten führten (Bhagat et al., 1997; Raza et al., 2000). Miyazaki et al. (2000) konnte bei Hämodialysepatienten zeigen, dass schon eine einzelne Dialyse unter Verwendung einer „non coated“ (unbeschichteten) Dialysemembran zu einer Schädigung der endothelvermittelten Vasodilatation führt während es bei Verwendung einer Vitamin E- beschichteten Dialysemembran als supplementiertes Antioxidans zu keiner Schädigung der Endothelfunktion kam.

- Gesteigerte reaktive Sauerstoffradikale (z.B. Superoxid-Radikale)

Durch oxidativen Stress werden Sauerstoffradikale gebildet, die Eiweiße schädigen können. Eine Erhöhung des oxidativen Stresses ist bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mehrfach beschrieben worden (Becker et al., 1997; Himmelfarb et al., 2003; Kalousova et al., 2003; Tepel, 2003; Tepel et al., 2000; Vaziri et al., 2002). Durch gesteigerten oxidativen Stress ausgelöste Veränderungen von Transkription und Wachstum sind bekannt für die Entwicklung von arteriosklerotischen Gefäßveränderungen, und damit einem gesteigerten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Blake et al., 2001; Chakraborti et al., 1998; Griendling et al., 2000; Kamata et al., 1999; Lassegue et al., 2001; Outinen et al., 1999; Parthasarathy et al., 1999; Wolin et al., 2000). In der letzten Zeit hat sich gezeigt, dass besonders die Steigerung des oxidativen Stresses bei chronischer Niereninsuffizienz Bedeutung für die erhöhte Morbidität und Mortalität hat, und dass sich eine antioxidative Therapie bei diesen Patienten günstig auswirkt (Tepel et al., 2003). So konnte das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz durch Gabe

von antioxidativ wirksamen Vitamin E vermindert werden (Boaz et al., 2000). Ebenso ergaben sich Hinweise dafür, dass eine antioxidative Therapie mit Acetylcystein zu einer Reduzierung von kardiovaskulären Ereignissen bei dialysepflichtigen Patienten führt (Tepel et al., 2003).

- Urämietoxine (z.B. asymmetrisches Dimethylarginin)

Die gestörte Nierenfunktion führt zu einer Akkumulation von Urämietoxinen. Zu diesen zählen beispielsweise Kreatinin, Harnstoff und Phosphat. Bislang sind 90 verschiedene Urämietoxine bekannt.

Eines davon, das asymmetrische Dimethylarginin (ADMA) ist ein hochpotenter endogener Inhibitor der (NO)- Synthese, dessen erhöhte Konzentration im Blut für einen Mangel an biologisch verfügbarem NO verantwortlich gemacht wird. Beim Menschen verursachte die Infusion von ADMA eine dosisabhängige und lang anhaltende Abnahme des Herzzeitvolumens und der Nierendurchblutung, und eine Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes mit Blutdruckanstieg. Über Endothelschädigung, Proliferation und fibrotischen Umbau der Gefäße kommt es zu beschleunigter Arteriosklerose. Da ADMA überwiegend renal eliminiert wird, findet man bei Dialysepatienten deutlich erhöhte ADMA-Spiegel. ADMA gilt neben dem Lebensalter als der stärkste unabhängige Prädiktor für das kardiovaskuläre Überleben von Dialysepatienten, noch vor allen anderen klassischen Risikofaktoren wie z.B. dem Cholesterin.

- Störungen des Homocysteinstoffwechsels

Die Aminosäure Homocystein entsteht beim Abbau von Eiweiß im Organismus aus der essentiellen Aminosäure Methionin. Homocystein selbst ist keine proteinogene Aminosäure, sondern vielmehr ein intermediäres Zwischenprodukt. Seine Konzentration wird physiologischerweise niedrig gehalten (6-12 $\mu\text{mol/l}$) und für seine weitere Metabolisierung stehen zwei getrennte Stoffwechselwege zur Verfügung.

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Arbeiten publiziert, die sich mit der atherogenen Wirkung von Homocystein befassen. Diese Auswirkungen dürften sich auf mehreren Ebenen abspielen: Homocystein führt zum einen zu einer verstärkten oxidativen Belastung (erhöhte Radikalbildung) durch Enzyminhibition, schädigt dadurch die Gefäße und fördert eine Entzündungsreaktion. Dies hat die Bildung atherosklerotischer Läsionen zur Folge („response-to-injury“-Hypothese).

Darüber hinaus schädigt es das Endothel auch direkt und beeinflusst das Blutgerinnungssystem, so dass es letztendlich zu einer gesteigerten prothrombotischen und atherogenen Aktivität kommt. Indirekt greift Homocystein somit auch in den NO-Stoffwechsel ein. Endothelschädigungen können mit einer Einschränkung der NO-Bildung einhergehen und damit Auswirkungen auf Gefäßtonus (und damit auch auf den Blutdruck) sowie auf die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten und Leukozyten an das Endothel nach sich ziehen.

Stickstoffmonoxid (NO) wirkt der Entwicklung einer Atherosklerose entgegen. Es wird kontinuierlich vom Endothel gebildet und unter anderem an die glatte Gefäßmuskulatur abgegeben. So erzeugt NO einen niedrigen arteriellen Ruhetonus, und vermittelt weitere Prozesse, die der Atherosklerose entgegen wirken.

NO hat die Fähigkeit, Homocystein zu entgiften: Es bildet mit Homocystein eine Nitroserverbindung, die ebenfalls vasodilatierend auf die Gefäße wirkt. Bei chronischer Hyperhomocysteinämie kann dieser Entgiftungsmechanismus jedoch versagen.

Solange die NO-Synthese intakt ist, kommt es somit kaum zu einer Eskalation von entzündlichen Prozessen an den Gefäßwänden und zu keinen schädlichen Auswirkungen bei Homocysteinerhöhungen. Die Hyperhomocysteinämie gewinnt als Risikofaktor der endothelialen Dysfunktion vor allem an Bedeutung, wenn sich mit zunehmendem Alter und aufgrund anderer Risikofaktoren (Rauchen, hoher Blutdruck, LDL-Cholesterin) die Schäden an den Gefäßen häufen. Initiale Verletzungen des Endothels durch Sauerstoffradikale sind mit einer Entkopplung der NO-Synthase (NOS) assoziiert.

Patienten mit Hyperhomocysteinämie weisen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant niedrigere Plasmakonzentrationen von NO-Stoffwechselprodukten auf und haben einen deutlich verringerten endothelabhängigen vasodilatorischen Respons auf Acetylcholin (Holven et al., 2001).

Bei ausreichender Versorgung mit B-Vitaminen sorgen Regulationsmechanismen dafür, dass die intrazelluläre Konzentration von Homocystein nicht ansteigt. Für den Abbau von Homocystein sind drei B-Vitamine erforderlich: Folsäure, Vitamin B12 und Vitamin B6. Fehlt nur eines der Vitamine, kommt es zu Hyperhomocysteinämie. Die Homocystein-Konzentration im Blut kann durch Folsäure gesenkt werden.

Die Bedeutung von Homocystein zeigt sich auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Bedingt durch die verminderte Homocystein-Clearance, weisen sie vermehrt hohe Blutspiegel auf und entwickeln besonders häufig einen Herzinfarkt.

Weiterhin gibt es noch bestimmte genetische Varianten der am Homocysteinstoffwechsel beteiligten Enzyme, die eine Hyperhomocysteinämie begünstigen und bereits in jungen Jahren zu kardiovaskulären Ereignissen führen. Verursacht durch eine Störung im Stoffwechsel, haben fünf bis sieben Prozent der Bevölkerung zuviel Homocystein im Blut. Verstärkt wird das Problem unter anderem durch eine hohe Zufuhr an Methionin über die Nahrung sowie eine Vitamin-Mangelernährung.

Eine Homocysteinämie gilt als unabhängiger Risikofaktor für atherosklerotische Erkrankungen, das Auftreten venöser Thromben und einige neuropsychiatrische Erkrankungen, wie z.B. Demenzen.

- Chronische Anämie oder Eisenmangel:

Anämie ist assoziiert mit funktionellen Veränderungen, um die optimale Sauerstoffversorgung der Gewebe und Organe aufrecht zu erhalten. Dies wird zum einen dadurch erreicht, dass die Affinität von Hämoglobin zu Sauerstoff abnimmt und somit eine größere Sauerstoffabgabe ins Gewebe erfolgen kann. Die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz nimmt zu. Falls der Hämoglobinabfall ($Hb < 10-12 \text{ g/dl}$) dadurch nicht ausgeglichen werden kann, treten noch weitere Adaptationsmechanismen in Kraft und es kommt zu einer Zunahme der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens. Ursache ist einerseits eine Abnahme des arteriellen Widerstands aufgrund von Arterioldilatation und abnehmender Blutviskosität. Weiterhin spielt die erhöhte Vorlast auf Grund von venösem Rückstrom und eine erhöhte Kontraktilität des linken Ventrikels wegen Sympathikusaktivierung und inotropischen Faktoren in diesem Zusammenhang eine Rolle. Es kommt zu einer Zunahme des systolischen Blutdrucks und im Verlauf zu einer linksventrikulären Hypertrophie.

Anämie ist eine häufige Begleiterscheinung der Niereninsuffizienz. Ursache der normozytären, normochromen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz ist ein Mangel an Erythropoetin, das in den peritubulären Zellen der Niere gebildet wird.

Der Hämatokrit sinkt bereits bei geringgradiger Niereninsuffizienz, wobei der Abfall beginnend unterhalb einer Kreatininclearance von 60 ml/min bei Männern stärker ausgeprägt ist als bei Frauen. Eine Anämie, von der WHO definiert als Hämoglobin (Hb) $< 12 \text{ g/dl}$ bei Frauen und $< 13 \text{ g/dl}$ bei Männern, erhöht bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz das Risiko für kardiovaskuläre und renale Ereignisse.

Daher wurde schon vielfach die Frage gestellt, ob bei chronisch niereninsuffizienten Patienten eine Korrektur des Hämoglobins auf Werte ≥ 13 g/dl sinnvoll ist. Dies konnte durch die 2009 veröffentlichte TREAT-Studie widerlegt werden, die ein höheres Risiko für cerebrovaskuläre Ereignisse und keine Verbesserung der kardiovaskulären Mortalität nach entsprechender Anämiekorrektur durch erythropoeseestimulierenden Faktoren aufzeigte. In den derzeitigen Leitlinien wird ein Ziel-Hämoglobin-Wert zwischen 11-12 g/d angegeben.

- Gesteigerte Katecholaminproduktion

Der Plasma-Katecholamin-Spiegel wurde in mehreren Studien in Zusammenhang mit dem Auftreten einer renalen Hypertonie gebracht. Bei niereninsuffizienten Patienten konnte eine verminderte Aktivität des Enzyms Renalase nachgewiesen werden. Renalase wird in den Nieren gebildet und führt zum Abbau von Katecholaminen. Kommt es bei Schädigung der Nieren zu einer Verminderung dieses Enzyms, findet man im Blut einen erhöhten Katecholaminspiegel (Norepinephrin) mit anhaltender Hypertonie und Steigerung der Herzaktivität. (Santos et al., 2005 ; Xu et al., 2005 ; Luft et al., 2005)

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zeigen sich meist funktionelle Gefäßveränderungen mit verminderter Gefäßelastizität, insbesondere auch bei großen arteriellen Gefäßen, speziell der Aorta.

Nicht- invasive Messungen von Compliance und Augmentation Index der Aorta ergaben erhöhte Werte bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Safar et al., 2002). Die verminderte aortale Compliance führt zu einer erhöhten kinetischen Herzarbeit.

Blacher et al. (1999) legte erstmalig dar, dass bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz die Zunahme der aortalen Gefäßsteifigkeit mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einhergeht.

Die Gefäßelastizität hat einen direkten Einfluss auf den Pulsdruck (pulse pressure), d.h. die Differenz von systolischem und diastolischem Blutdruck (Marchais et al., 1993). In einer Abnahme der arteriellen Gefäßelastizität resultiert ein zunehmender Effekt der Pulswellenreflexion, der sowohl eine Erhöhung des systolischen Drucks, als auch der ventrikuläre Nachlast bewirkt.

London et al. (2001) zeigte unter Verwendung des Augmentation Index, dass der zunehmende Effekt der Pulswellenreflexion in der Systole mit einer gesteigerten allgemeinen sowie kardiovaskulären Mortalität bei niereninsuffizienten Patienten korrelierte.

Beim nierengesunden Patienten korreliert der Augmentation Index mit dem kardiovaskulären Risiko und ferner mit dem diastolischen Blutdruck, der Herzfrequenz, der Körpergröße und dem Geschlecht. Eine Korrelation mit dem Alter ließ sich nur für gesunde Probanden ohne kardiovaskuläre Grunderkrankungen nachweisen (Nurnberger et al., 2002).

Ein Nicht-Ansprechen des Augmentation Index auf medikamentöse Absenkung des Blutdrucks mittels ACE- Hemmern, Calcium- Antagonisten und/oder Betablockern ging letztendlich mit einer gesteigerten Mortalität einher (Guerin et al., 2001).

Klassen et al. (2002) belegte in einer retrospektiven Kohorten-Studie nach Auswertung der Daten von 37069 Patienten, dass der Pulsdruck einen eigenständigen Risikofaktor für die Mortalität bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz darstellt.

Die vorliegenden Befunde deuten darauf hin, dass eine entscheidende pathogenetische Rolle in der Entstehung der erhöhten Ischämieempfindlichkeit des Myokards und der damit verbundenen erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz insbesondere die Veränderungen der Wand elastischer und peripherer Arterien spielen (vaskuläres Remodeling, Gefäßhypertrophie, verminderte Gefäß-Compliance und Gefäßkalzifikationen). Ziel sollte es sein, diese Veränderungen in klinischen und experimentellen Untersuchungen nachzuweisen und erfolgreich zu verhindern und zu behandeln, um einen progressiven Verlauf zu vermeiden. Zur Bestimmung dieser Gefäßveränderungen stehen uns folgende nicht invasive Messmethoden zur Verfügung:

- **Ultraschall:** hier insbesondere die *Duplexsonographie*: Mittels Doppler-Verfahren kann die Durchblutung der Arterie direkt gemessen werden. Dazu wird eine Sonde, die Ultraschall aussendet, auf die Haut über den einzelnen Arterien aufgesetzt. Die elektronisch verstärkten Reflexionen dieser Wellen durch die Blutbestandteile werden mit Hilfe eines Messgerätes aufgezeichnet und hörbar gemacht. Anhand der Reflexionen lassen sich Rückschlüsse auf die Strömungsgeschwindigkeit ziehen.

- **Plethysmographie:** Hier wird mit Hilfe eines Dehnungsmessstreifens die Volumenveränderung einer Extremität berechnet (Dehnungsmessstreifenplethysmographie).
- **Photoplethysmographie:** Dies ist eine 1938 von Hertzmann entwickelte Untersuchungsmethode zur technischen Erfassung des peripheren arteriellen Pulses. Sie ermöglicht sofortige nicht invasive Einblicke in die Makro- und Mikrozirkulation eines untersuchten Patienten. Die möglichen Aussagen von photoplethysmographischen Messungen reichen von der Bestimmung der Herzfrequenz bis zu Veränderungen der kutanen Durchblutung. Somit handelt es sich hierbei um ein universelles Monitoring-Verfahren der Makro- und Mikrozirkulation. Das Messprinzip ist folgendermaßen: Licht wird ins Gewebe gestrahlt um die aus diesem Gewebe wieder ausgestrahlte Lichtintensität zu messen. Das emittierte Licht lässt Rückschlüsse auf das betrachtete Gewebe zu, beispielsweise auf die Compliance des Gefäßsystems. Beim Vorkommen einer Arteriosklerose findet sich eine Dikrotie (2 Gipfel) innerhalb der Pulswelle.
- **Pulswellen-Analyse:** Für die Pulswellendiagnostik benötigt man einen Sphygmographen. Das ist ein Gerät zur Bestimmung des Gefäßtonus, der sich beim Fortlaufen einer Pulswelle ändert. Das Gerät ist mit einem Computer verbunden, der den Verlauf des Blutdrucks über die Zeit aufzeichnet. Jeder Puls besteht aus zwei Pulswellen. Die erste (P1) ist die Fortleitung der Druckwelle, die entsteht, wenn der Herzmuskel das Blut auswirft. Eine zweite Druckwelle (P2) entsteht, weil die Pulswelle beim Übergang der Arterie in die kleinen Blutgefäße zurückgeworfen wird. Der Druckunterschied (P2-P1) zwischen den beiden Wellen bezeichnet man als Augmentation. Er ist normalerweise negativ, weil die erste Pulswelle stärker ist als ihre Reflexion. Wenn die Arterienwand im Alter jedoch infolge der Gefäßverkalkung (Atherosklerose) an Elastizität verliert, kann die Augmentation abnehmen oder sogar einen positiven Wert annehmen. Die reflektierte Pulswelle ist dann sogar für den Anstieg des oberen (systolischen) Blutdruckwertes mitverantwortlich. Viele ältere Menschen leiden an einer solchen isolierten systolischen Hypertonie. Der Computer errechnet aus dem Verlauf der Pulswellen einen so genannten Augmentationsindex.

- Pulswellen-Geschwindigkeit:** Die klassische Methode der Messung der Pulswellengeschwindigkeit wurde bereits 1922 von Bramwell und Hill beschrieben. Bei annähernd normalem Blutdruck gibt die Pulswellengeschwindigkeit ein klinisch verwendbares Maß für die Wandbeschaffenheit der Aorta. Klein ist die Pulswellengeschwindigkeit bei normalen Jugendlichen und Hypotonien, groß bei Krankheiten mit Blutdruckerhöhungen und bei Wandveränderungen. Die unter erhöhtem Druck stehende Aorta und die sklerotische Aorta ähneln sich in ihrem Einfluss auf die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Pulswelle. Demnach spricht eine hohe Pulswellengeschwindigkeit nur bei nicht erhöhtem Blutdruck für eine Aortensklerose. Die vom Herzen ausgehende Pulswelle trifft an der A. radialis im Bereich des Handgelenks und an der A. femoralis in der Leistenbeuge fast gleichzeitig ein ($\pm 0,01$ Sekunde). Der zeitliche Abstand ihres Eintreffens wird vergrößert durch Gefäßwandveränderungen, die sich auf die Strecke Aorta — Femoralis beschränken, weil hier die Pulswelle schneller verläuft. Die „radio-femorale Zeitdifferenz“ ist demnach bei Aortensklerosen größer als unter normalen Bedingungen (bis zu 0,05 Sekunden). Blutdruckveränderungen, die sich im ganzen Gefäßsystem geltend machen, verändern die radio-femorale Zeitdifferenz offenbar nicht, da der Einfluß des Blutdruckes auf die Pulswellengeschwindigkeit in Aorta und Arterien annähernd gleichmäßig ist. Die Berücksichtigung der radio-femoralen Zeitdifferenz kann deshalb voraussichtlich zur Sicherung der Diagnose Aortensklerose beitragen.

Die Gefäß-Compliance stellt einen charakteristischen Marker für die Intaktheit der Gefäßwand *in vivo* dar. Strukturelle Veränderungen, wie sie bei verschiedenen Erkrankungen einschließlich arterieller Hypertonie oder chronischer Niereninsuffizienz auftreten, sind durch entsprechende Veränderungen der Gefäß-Compliance darstellbar. Die Veränderungen der Gefäß-Compliance können durch *Pulswellenanalyse* nicht invasiv, einfach, risikolos und reproduzierbar bestimmt werden. Dabei werden der Index der Elastizität der großen Gefäße (C1) und der Index der Elastizität der kleinen Gefäße (C2) als Maß für die Gefäß-Compliance ermittelt. In der Literatur finden sich bislang kaum Daten zur Gefäß-Compliance bei Patienten. Überwiegend wurden bislang Untersuchungen an gesunden Probanden durchgeführt. Der C2-Wert zeigt eine negative Korrelation mit dem Lebensalter, d.h. der C2-Wert nimmt mit steigendem Lebensalter ab (McVeigh et al., 1999). Der C2-Wert zeigt eine

positive Korrelation mit der Körpergröße, d.h. kleinere Personen haben niedrigere C2-Werte (Rietzschel et al., 2001). Bei 179 jungen gesunden Probanden unter 23 Jahren lagen die C2-Werte im Mittel bei $8,3 \pm 2,0$ mL/mmHg (Mittelwert \pm SD; Arnett et al., 2001). Bei jungen Männern im mittleren Alter von 24 Jahren waren die C2-Werte signifikant höher im Vergleich zu gleichaltrigen Frauen (Winer et al., 2001). Im Vergleich mit 47 normotensiven Probanden lagen die C2-Werte signifikant niedriger bei 19 Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie und bei 29 Patienten mit essentieller Hypertonie (Beltran et al., 2001). In einer Untersuchung bei 10 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zeigten sich ebenfalls erniedrigte C2-Werte; über eine Korrelation mit klinischen Parametern oder das Langzeit-Outcome war hier nicht berichtet worden (Cohen et al., 2002).

Die arterielle Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße (S1) und der kleinen Gefäße (S2) berechnet sich nach folgender Formel:

$$S1 = 10 : C1$$

$$S2 = 100 : C2$$

Eine Hämodialysebehandlung ist seit Jahren ein sehr effektives Routineverfahren zur Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz. Trotz eines hohen Technikstandards stellen aber die Überwachung des Kreislaufes während der Hämodialyse, die Vermeidung von Blutdruckabfällen während der Hämodialysebehandlung und die Bestimmung des korrekten "Sollgewichts", d.h. das optimale Gewicht eines Dialyse-Patienten, wesentliche Probleme bei der Betreuung dieser Patienten dar. Die bisher durchgeführten Monitoring- Verfahren, wie die personalintensive intermittierende Blutdruckmessung des Patienten durch das Dialysepersonal oder die kostenintensive Steuerung der maschinellen Ultrafiltration über das Blutvolumen, können in der täglichen Routine ein kontinuierliches hämodynamisches Monitoring des Patienten bislang nicht gewährleisten. Mit einem Pulsoximeter kann eine *kontinuierliche digitale Photoplethysmographie* durchgeführt werden, die es erlaubt, den Volumenpuls am Finger fortdauernd aufzuzeichnen (Millasseau et al., 2003; Takazawa et al., 1998). Mit der digitalen Photoplethysmographie könnte somit eine kontinuierliche Überwachung der Hämodynamik bei den Hämodialysepatienten erfolgen. Allerdings gab es bislang keinen leicht anwendbaren Auswerte-Algorithmus, um aus dem Volumenpuls am Finger Aussagen über die Hämodynamik bei den Patienten machen zu können.

2.2 Fragestellung

Bislang gibt es keine genauen Studien über den Aussagewert dieser beiden nicht invasiven Gefäßmessverfahren (kontinuierliche digitale Photoplethysmographie, Pulswellenanalyse) im Zusammenhang mit der Risikoeinschätzung von Patienten mit Niereninsuffizienz.

Daher soll nun der Aussagewert dieser Messmethoden bezüglich der Risikoeinschätzung für den primären Endpunkt Mortalität bei Dialysepatienten geprüft werden und die Veränderungen der Messwerte im Laufe der Zeit bei verschiedenen Patientengruppen erfasst werden.

In diesem Zusammenhang ergaben sich im Einzelnen für die Untersuchung folgende Fragen:

1. Welche prädiktiven Wert haben nicht invasive Gefäßmessungen für das Überleben von Dialysepatienten? Welchen Aussagewert hat die mittels Pulswellenanalyse bestimmte arterielle Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße S1 und der kleinen Gefäße S2 bezüglich der Mortalität? Welchen Aussagewert hat der mittels Photoplethysmographie bestimmte Vascular Reflective Index (RI) bezüglich der Mortalität?
2. Wie verändern sich diese Parameter im Laufe der Zeit bei den verschiedenen Formen der Nierenersatzbehandlung (Hämodialyse, Peritonealdialyse, Transplantation)?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei den Patienten, bei denen eine schriftliche Einwilligungserklärung für die Studie vorlag, wurde der behandelnde Arzt über die Nachmessung informiert, die dann nach einer erneuten Einwilligung des Patienten durchgeführt wurde.

Die Nachmessung erfolgte mittels digitaler Photoplethysmographie und eines HDI/Puls WaveTM Cardiovascular Profiling Instruments und fand zu Beginn der Dialysebehandlung statt. Bei den nierentransplantierten und CAPD-Patienten wurde ein entsprechender Termin vereinbart.

Vor der Nachmessung erfolgte die Befragung des Patienten mittels eines standardisierten Fragebogens, der vom Untersucher ausgefüllt wurde. Inhalt waren zum einen Fragen zu früheren kardio-, peripher- und cerebrovaskulären Erkrankungen einschließlich koronarer Herzerkrankung (KHK), Insult, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Tumorleiden, Art der Nierenerkrankung, Gesamtdauer der Dialysetherapie (in Monaten) und Dauer der Einzeldialyse (in Stunden). Weiterhin wurde eventueller Alkohol- und Zigarettenkonsum erfasst, sowie die aktuelle Medikation insbesondere Vitamine, Phosphatbinder, ACC, EPO, Eisen, ACE-Hemmer, β -Blocker, Calcium-Antagonisten, Nitrate, HMG-CoA-Reductase-Hemmer, Thrombozytenaggregationshemmer, Diuretika und Immunsuppressiva.

Bei der Erstmessung waren bereits zu Beginn und am Ende der Dialysebehandlung das Blutbild, die Elektrolyte (Na, K, Ca, Phosphat), die Retentionsparameter (Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure), Gesamteiweiß und Albumin, die Leberenzyme (GOT, GPT, GGT, alkalische Phosphatase und Gesamt-Bilirubin), die Blutfettwerte (Gesamt-, HDL-, LDL-Cholesterin und Triglyceride) sowie die kardiovaskulären Risikofaktoren (Parathormon, Lipoprotein A und Homocystein) laborchemisch bestimmt worden. Bei der Nachmessung kam es zu keiner erneuten Abnahme dieser Laborparameter.

Bei den bei der Erstmessung erfassten Patienten ermittelten wir den behandelnden Arzt und befragten diesen persönlich oder telefonisch über aufgetretene Ereignisse und Ursache. Bei den hierdurch ermittelten Todesursachen führten wir eine Einteilung in „vaskuläre“, „infektionsbedingte“ und „tumorbedingte“ Todesursache durch. Zu den vaskulären Ursachen

gehörten zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall und Herzinfarkt), die infektionsbedingten Todesursachen waren hauptsächlich Sepsis oder Pneumonie.

3.2 Patientengruppe

Bei der Patientengruppe handelte es sich um terminal niereninsuffiziente Patienten unter Nierenersatztherapie (Hämodialyse, kontinuierlich ambulante Peritonealdialyse, Nierentransplantation).

Zunächst wurde in einer prospektiven Studie das Outcome von 478 Patienten mit extrakorporaler Dialyse betrachtet. Davon war bei 306 Patienten (=Patientengruppe A) die arterielle Gefäßsteifigkeit (Arterial stiffness) S1 und S2 und bei 415 Patienten (=Patientengruppe B) der Vascular Reflective Index RI gemessen worden.

Patientengruppe A: Die Patientengruppe, bei der die arterielle Gefäßsteifigkeit gemessen worden war, bestand aus 199 (65 %) männlichen und 107 (35 %) weiblichen Patienten, die im Mittel 62 ± 1 Jahre alt (Mittelwert \pm SEM) waren. Die durchschnittliche Größe lag bei 166 ± 2 cm, das mittlere Gewicht betrug 77 ± 2 kg, der Body Mass Index $25,1 \pm 0,3$. Die Dialysedauer lag im Durchschnitt bei 28 ± 3 Monaten. Es gab hier 25 % Raucher, 67 % Hypertoniker, 34 % Diabetiker und 10 % Alkoholiker. An weiteren Erkrankungen fanden sich bei 40 % eine koronare Herzkrankheit, bei 19 % eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, bei 12 % ein cerebraler Insult und bei 20 % der Patienten ein Tumor. Die klinische und biochemische Charakterisierung der Patienten, bei denen die Gefäß-Compliance gemessen worden war ist in den **Tabellen 1 und 2** dargestellt. Das Gefäßprofil dieser Patienten ist in **Tabelle 3** erfasst.

Tabelle 1. Klinische Charakterisierung der Dialysepatienten (Patientengruppe A). Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert \pm SEM angegeben.

Charakteristikum Patientengruppe A	
Alter (Jahre)	62 \pm 1
Mann / Frau (Anzahl)	199 / 107
Dialysedauer (Monate)	28 \pm 3
Körpergewicht (kg)	77 \pm 2
Körpergröße (cm)	166 \pm 2
Körperoberfläche (m ²)	1,83 \pm 0,01
Body Mass Index (kg/m ²)	25,1 \pm 0,3
Raucher Anzahl (%)	77 (25 %)
<u>Erkrankungen:</u>	
Bluthochdruck Anzahl (%)	204 (67 %)
Tumor Anzahl (%)	60 (20 %)
Diabetes Mellitus Anzahl (%)	106 (34 %)
Koronare Herzkrankheit Anzahl (%)	123 (40 %)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit Anzahl (%)	59 (19 %)
Insult Anzahl (%)	36 (12 %)

Tabelle 2. Biochemische Charakterisierung der Dialysepatienten (Patientengruppe A). Hierbei handelt es sich um die aktuellsten Laborwerte vor der Messung. Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert \pm SEM angegeben.

Charakteristikum Patientengruppe A	Normalwerte	
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase / GOT (U/L)	\leq 19	27 \pm 2
Glutamat-Pyruvat-Transaminase / GPT (U/L)	\leq 23	27 \pm 2
Gammaglutamyltransferase / Gamma-GT (U/L)	\leq 28	82 \pm 9
Alkalische Phosphatase (U/L)	\leq 170	122 \pm 16
Bilirubin gesamt (μ mol/L)	\leq 19	12 \pm 2
Glucose (mmol/L)	$<$ 7,77	10 \pm 2
Cholesterin gesamt (mmol/L)	$<$ 6,5	4 \pm 0,3
High density lipoprotein / HDL-Cholesterin (mmol/L)	$>$ 1,0	1 \pm 0,2
Low density lipoprotein / LDL-Cholesterin (mmol/L)	$<$ 4	2,5 \pm 0,1
Triglyceride (mmol/L)	$<$ 2,5	2 \pm 0,1
High-sensitive C-reactives Protein / HsCRP (mg/L)	$<$ 5	45 \pm 3
Parathormon (ng/L)	15-65	210 \pm 17
Homocystein (μ mol/L)	$<$ 12	23 \pm 1
Lipoprotein A (mg/L)	$<$ 300	312 \pm 25
Fibrinogen (g/L)	4,5	5,3 \pm 0,2

Ferritin ($\mu\text{g/L}$)	<400	878 \pm 90
Transferrin (mg/dL)	<340	171 \pm 170
Eisen ($\mu\text{mol/L}$)	9-29	12 \pm 1
Folsäure ($\mu\text{g/L}$)	1,8-9,0	11 \pm 2,5
Vitamin B12 (ng/L)	200-1000	551 \pm 49
Hb A1c (%)	<6,5	6 \pm 0,2
Serum-Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	44-97	575 \pm 16
Serum-Harnstoff (mmol/L)	2-8,3	22 \pm 1
Serum-Harnsäure (mmol/L)	135-482	380 \pm 9
Serum-Natrium (mmol/L)	135-145	136 \pm 1
Serum-Kalium (mmol/L)	3,6-5,0	4,6 \pm 0,1
Serum-Calcium (mmol/L)	2,2-2,6	2,3 \pm 0,1
Serum-Phosphat (mmol/L)	0,84-1,45	1,6 \pm 0,04
Gesamt-Eiweiß (g/L)	66-83	62 \pm 1
Albumin (g/L)	35-52	33 \pm 0,5
Leukozyten (/nL)	3,8-10,5	9 \pm 0,3
Erythrocyten (/pL)	3,9-5,7	3,4 \pm 0,06
Hämoglobin/ Hb (g/dl)	12-17	10,4 \pm 0,1
Hämatokrit (%)	37-52	48 \pm 1
Mean corpuscular volume / MCV (fL)	85-98	91 \pm 0,5
Mean corpuscular haemoglobin / MCH (pg)	28-34	33 \pm 1,5
Thrombozyten (/nL)	140-345	234 \pm 1,5

Tabelle 3. Kreislauf- und Gefäßparameter der Dialysepatienten (Patientengruppe A). Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert \pm SEM angegeben.

RRsyst (mmHg)	136 \pm 2
RRdiast (mmHg)	72 \pm 1
RRmean (mmHg)	98 \pm 2
RRpulsepressure (mmHg)	64 \pm 1
Puls rate (1/Min)	77 \pm 1
Estimated cardiac ejection time (ms)	299 \pm 3
Estimated stroke volume (mL)	63 \pm 1
Estimated stroke volume index (mL/m ²)	34 \pm 1
Estimated cardiac output (L/Min)	4,6 \pm 0,1
Estimated cardiac index (L/Min/m ²)	2,5 \pm 0,03
C1 large artery capacitative compliance (mL/mmHg \times 10)	10,4 \pm 0,3
C2 small artery reflective compliance (mL/mmHg \times 100)	4,8 \pm 0,3
S1 (mmHg/mL)	1,2 \pm 0,05
S2 (mmHg/mL)	30 \pm 1
Systemic vascular resistance (Dynxsec/cm ⁵)	1769 \pm 51
Total vascular impedance (Dynxsec/cm ⁵)	201 \pm 6

Patientengruppe B: Bei der Patientengruppe, bei der der Reflective Index RI gemessen worden war, handelte es sich um 64 % männliche und 36 % weibliche Patienten, die im Mittel 64 ± 1 Jahre alt (Mittelwert \pm SEM) waren. Diese waren durchschnittlich 166 ± 1 cm groß, 76 ± 1 kg schwer und hatten einen Body Mass Index von $25,0 \pm 0,3$. Die mittlere Dialysedauer betrug 31 ± 3 Monate.

In dieser Gruppe gab es 23 % Raucher, 68 % Hypertoniker, 35 % Diabetiker und 7 % Alkoholiker. Außerdem hatten 39 % eine koronare Herzkrankheit, 17 % eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, 11 % einen cerebralen Insult und 19 % der Patienten einen Tumor. Die klinische und biochemische Charakterisierung der Patienten, bei denen die der Reflective Index gemessen worden war ist in den **Tabellen 4 und 5** dargestellt. Die Daten der digitalen Photoplethysmographie dieser Patienten sind in **Tabelle 6** erfasst.

Primärer Endpunkt für diese beiden Patientengruppen war „Tod jeder Ursache“.

Tabelle 4. Klinische Charakterisierung der Dialysepatienten (Patientengruppe B). Der systolische und der diastolische Blutdruck wurden unmittelbar vor Dialysebeginn gemessen. Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert \pm SEM angegeben.

Charakteristikum	
Alter (Jahre)	64 ± 1
Mann / Frau	263 / 152
Dialysedauer (Monate)	31 ± 3
Körpergewicht (kg)	76 ± 1
Körpergröße (cm)	166 ± 1
Körperoberfläche (m ²)	$1,83 \pm 0,01$
Body Mass Index (kg/m ²)	$25 \pm 0,3$
Raucher Anzahl (%)	95 (23 %)
Alkohol Anzahl (%)	29 (7 %)
Bluthochdruck Anzahl (%)	249 (68 %)
Tumor Anzahl (%)	46 (11 %)
Diabetes Mellitus Anzahl (%)	145 (35 %)
KHK Anzahl (%)	162 (39 %)
pAVK Anzahl (%)	71 (17 %)
Insult Anzahl (%)	46 (11 %)

Tabelle 5. Laborchemische Charakterisierung der Dialysepatienten (Patientengruppe B). Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert \pm SEM angegeben.

Charakteristikum	Dialysepatienten (Patientengruppe B)
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase / GOT (U/L)	35 \pm 6
Glutamat-Pyruvat-Transaminase / GPT (U/L)	30 \pm 3
Gammaglutamyltransferase / Gamma-GT (U/L)	97 \pm 12
Alkalische Phosphatase (U/L)	123 \pm 16
Bilirubin gesamt (μ mol/L)	14 \pm 2
Glucose (mmol/L)	10 \pm 2
Cholesterin gesamt (mmol/L)	4,3 \pm 0,1
High density lipoprotein / HDL-Cholesterin (mmol/L)	1,1 \pm 0,03
Low density lipoprotein / LDL-Cholesterin (mmol/L)	2,5 \pm 0,1
Triglyceride (mmol/L)	2 \pm 0,1
High-sensitive C-reactives Protein / HsCRP (mg/L)	49 \pm 3
Parathormon (ng/L)	214 \pm 17
Homocystein (μ mol/L)	23 \pm 1
Lipoprotein A (mg/L)	324 \pm 27
Fibrinogen (g/L)	14,5 \pm 9
Ferritin (μ g/L)	931 \pm 99
Transferrin (mg/dL)	176 \pm 174
Eisen (μ mol/L)	13 \pm 1
Folsäure (μ g/L)	11 \pm 2,5
Vitamin B12 (ng/L)	569 \pm 48
Hb A1c (%)	6,1 \pm 0,1
Serum-Kreatinin (μ mol/L)	594 \pm 15
Serum-Harnstoff (mmol/L)	23 \pm 1
Serum-Harnsäure (mmol/L)	386 \pm 8
Serum-Natrium (mmol/L)	136,3 \pm 0,3
Serum-Kalium (mmol/L)	4,7 \pm 0,1
Serum-Calcium (mmol/L)	2,3 \pm 0,02
Serum-Phosphat (mmol/L)	1,64 \pm 0,04
Gesamt-Eiweiß (g/L)	62 \pm 1
Albumin (g/L)	33 \pm 0,5
Leukozyten (/nL)	9,4 \pm 0,4
Erythrocyten (/pL)	3,4 \pm 0,04
Hämoglobin/ Hb (g/dl)	10,4 \pm 0,1
Hämatokrit (%)	48 \pm 1
Mean corpuscular volume / MCV (fL)	91 \pm 0,5
Mean corpuscular haemoglobin / MCH (pg)	32 \pm 1,5
Thrombozyten (/nL)	231 \pm 5,4

Tabelle 6. Photoplethysmographische Charakterisierung der Dialysepatienten (Patientengruppe B). Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert \pm SEM angegeben. RI (Vascular Reflective Index); max RI (maximaler Vascular Reflective Index während reaktiver Hyperämie), vor Stau (vor reaktiver Hyperämie); nach Stau (nach reaktiver Hyperämie).

Charakteristikum	vor HD	nach HD
RI (%) vor Stau	33,8 \pm 0,5	36,2 \pm 0,5
RI (%) Epi nach Stau	31 \pm 0,6	32,9 \pm 0,6
RI nach - vor (%)	-2,7 \pm 0,4	-3,1 \pm 0,4
RI 15sec nach	39,5 \pm 0,9	40,7 \pm 0,8
RI 15sec nach - vor	5,3 \pm 0,9	5,0 \pm 0,9
max RI nach Stau	52,1 \pm 1,2	55,4 \pm 1,3
max RI nach Stau - vor	17,8 \pm 1,4	19,6 \pm 1,3

Nachmessungen

In einer Subgruppe dieser Patienten führten wir Nachmessungen durch. Bei den Nachmessungen kamen ausschließlich Patienten in Betracht, bei denen eine derartige Untersuchung bereits im Abstand von 6, 12, 24 oder 36 Monaten durchgeführt worden war.

Weitere Einschlusskriterien waren: Alter $>$ 18 Jahre, beiderlei Geschlecht, zustimmungsfähig, schriftliches Einverständnis vorhanden, mündliche Zustimmung (informed consent), Einverständnis des behandelnden Arztes. Diese Patientengruppe bestand aus 163 Hämodialysepatienten, 30 Transplantierten und 7 CAPD-Patienten.

Für eine Untersuchung während der Hämodialysebehandlung lag ein zustimmendes Votum der zuständigen Ethik-Kommission der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, vor. Die Untersuchung erfolgte nach entsprechender Aufklärung des behandelnden Arztes und schriftlicher Einwilligungserklärung des Patienten. Einzelne Voruntersuchungen zur Etablierung von digitaler Photoplethysmographie und der Messung mit einem HDI Pulswave Research CardioVascular Profiling Instrument waren bereits bei gesunden Kontrollpersonen durchgeführt worden, die in diesem Zusammenhang teilweise ebenfalls nachgemessen wurden.

HDI/Pulsewave Research CardioVascular Profiling Instrument

Die Messung der Gefäß-Compliance führten wir mit einem HDI/Pulsewave research cardiovascular profiling instrument (model CR-2000) entsprechend den Empfehlungen des Herstellers (Hypertension Diagnostics) durch. Mittels eines Applanationstonometers, welches von außen auf die Arteria radialis gesetzt wurde, wurden die Pulswellen aufgezeichnet.

Abbildung 1a zeigt die Messapparatur *in situ*. Das Applanationstonometer besteht aus einem Edelstahlzylinder von 1,27 cm Durchmesser, der unten durch ein 0,15 mm dickes Edelstahlplättchen verschlossen ist. Die Verstärkung des Pulswellensignals wird durch eine Verbindung mit einem piezoelektrischen Element ermöglicht. Das Tonometer wird mittels einer Haltevorrichtung am Handgelenk des Patienten befestigt und justiert. Diese gewährleistet eine Stabilität während der Pulswellenanalyse. Durch einen angewinkelten „wrist stabilizer“ kann der Unterarm während der Messung zusätzlich stabilisiert werden. Bei Patienten mit einer arteriovenösen Fistel am Unterarm erfolgt die Messung am kontralateralen Arm. Durch eine unmittelbar vorausgehende oszillometrische Blutdruckmessung am Oberarm werden die Pulswellen geeicht.

Die Form der arteriellen Pulswelle wird durch antegrade und retrograde (reflektierte) Druckwellen bestimmt, die durch entsprechende Algorithmen errechnet werden können. Unter Berücksichtigung eines 4-Element-Windkessel-Modells können aus der gemessenen Radialis-Pulswelle der totale periphere Widerstand (systemic vascular resistance, SVR), der Elastizitätsindex der großen Gefäße (C1 in ml/mmHg x 10) und der Elastizitätsindex der kleinen Gefäße (C2 in ml/mmHg x 100) bestimmt werden (Arnett et al., 2001; Finkelstein et al., 1992; McVeigh et al., 1999; Rietzschel et al., 2001).

Diese Werte werden während einer Messperiode von 30 Sekunden aus den Mittelwerten der Pulswellen berechnet.

Das Schlagvolumen (SV) lässt sich aufgrund von Alter (in Jahren), Herzfrequenz (HR, pro Minute), Körperoberfläche (KÖF in m²) und Herzauswurfzeit (cardiac ejection time, CET in ms, bestimmt aus der Radialis-Pulswelle) bei diesem Gerät nach folgender Formel berechnen:

$$SV = -6,6 + 0,25 \times (CET - 3,5) - 0,62 \times (HR) + 40,4 \times (KÖF) - 0,51 \times (\text{Alter})$$

Die Körperoberfläche (KÖF in m²) berechnet sich nach der Formel:

$$\text{KÖF} = 0,007184 \times \text{Körpergröße}^{0,725} \times \text{Körpergewicht}^{0,425}$$

Der Schlagvolumen-Index berechnet sich aus Schlagvolumen (SV) dividiert durch die Körperoberfläche (KÖF).

Das Herzschlagvolumen berechnet sich nach der Formel: $(\text{CO}) = (\text{SV}) \times (\text{HR})$.

Die Arterial Stiffness der großen Gefäße (S1) und die Arterial Stiffness der kleinen Gefäße (S2) berechnen sich nach der Formel: $S1 = 10/C1$ und $S2 = 100/C2$.

Der totale periphere Widerstand (systemic vascular resistance, SVR) errechnet sich aus dem mittleren arteriellen Blutdruck geteilt durch das Herzzeitvolumen.

Der Index der Elastizität der großen Gefäße (C1), Index der Elastizität der kleinen Gefäße (C2) und induktiver Widerstand (inductance, L) werden durch nichtlineare Kurvenanpassung aus dem Kurvenverlauf des diastolischen Flusses errechnet.

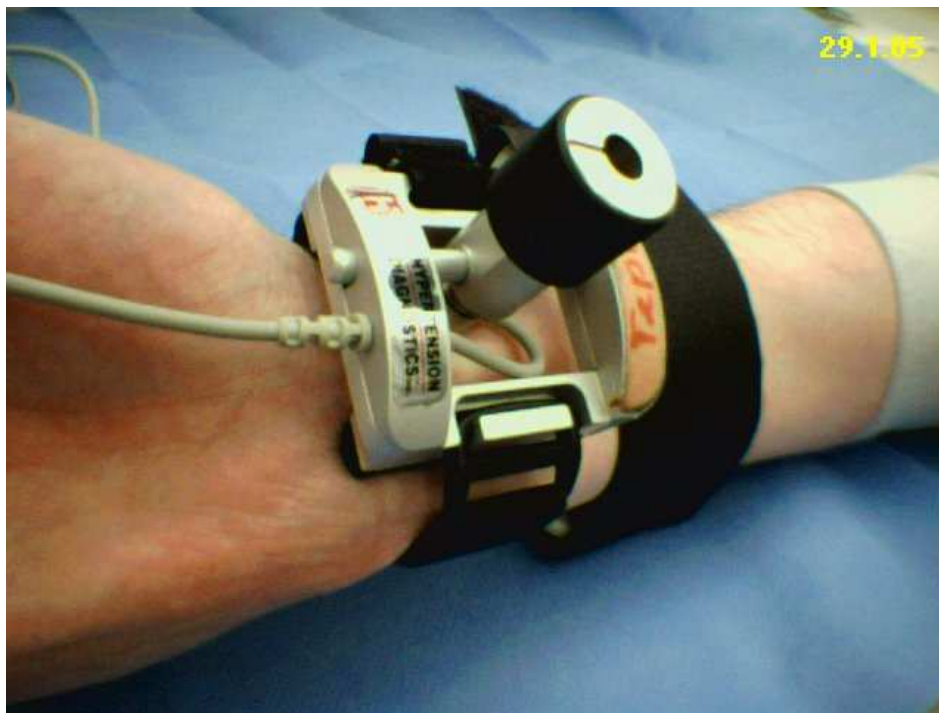


Abbildung 1a. Applanationstonometrie zur Messung der Gefäß-Compliance

3.3 Digitale Photoplethysmographie

Die digitale Photoplethysmographie wurde mit einem Pulsoximeter (VitaGuard VG3000; getemed, Teltow) durchgeführt. Dabei wird eine Sonde (LNOP-Adult SpO₂ sensor; Masimo Corp. CA) auf die Fingerkuppe des Mittelfingers aufgeklebt. Diese Sonde enthält einen Licht-Emitter und einen lichtempfindlichen Sensor. Dieser Sonde angeschlossen ist ein Darstellungs- bzw. Aufzeichnungsgerät. **Abbildung 1 b** zeigt die Messapparatur *in situ*. Die digitale Photoplethysmographie dient der Messung des digitalen Volumenpulses. Mittels eines Pulsoximeters kann hierbei die Pulswelle bei jedem Herzschlag kontinuierlich aufgezeichnet werden, ohne dass der Patient oder die Behandlung beeinträchtigt werden (**Abbildung 2**). Die digitale Volumenpulswelle besteht aus zwei Anteilen (**Abbildung 3**), was auch bereits in der Literatur beschrieben ist (Millasseau et al., 2003): Der initiale, systolische Anteil der digitalen Volumenpulswelle wird durch die voranschreitende Pulswelle bestimmt. Der spätere, diastolische Anteil der digitalen Volumenpulswelle kommt durch die Reflexion der Pulswelle in der Peripherie zustande. Diese erfolgt vorwiegend an kleinen Arterien insbesondere der unteren Körperabschnitte.

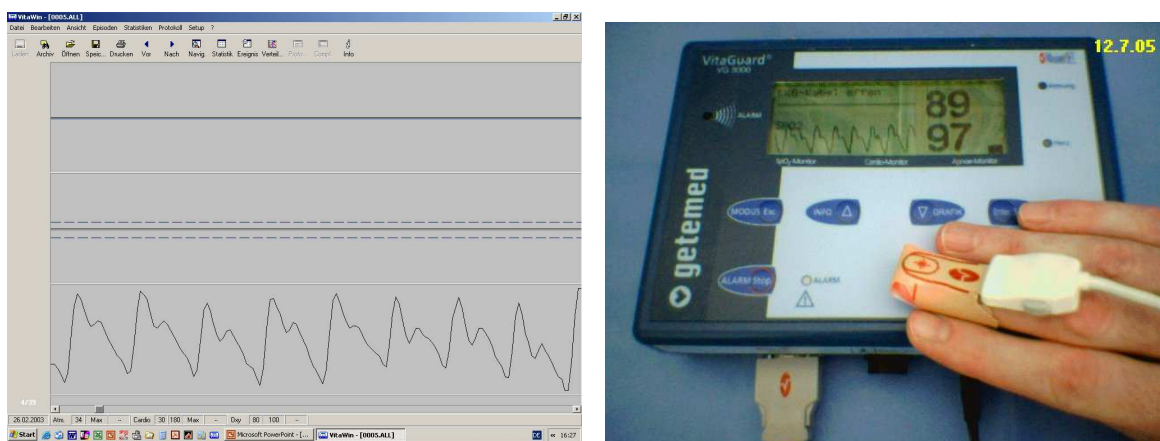


Abbildung 1 b. Digitale Photoplethysmographie zur Analyse der Pulswelle.

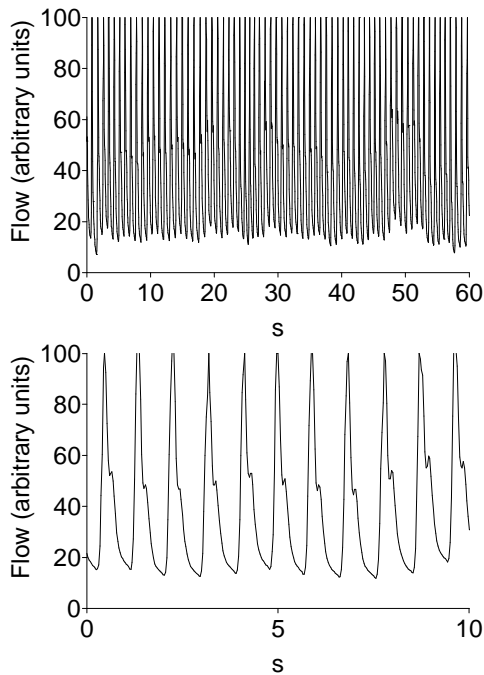


Abbildung 2. *Typisches Beispiel für kontinuierliches Monitoring der Pulsweite durch digitale Photoplethysmographie. Dargestellt sind die Pulswellen, die über einen Zeitraum von 60 Sekunden (**obere Abbildung**) bzw. 10 Sekunden (**untere Abbildung**) aufgezeichnet wurden.*

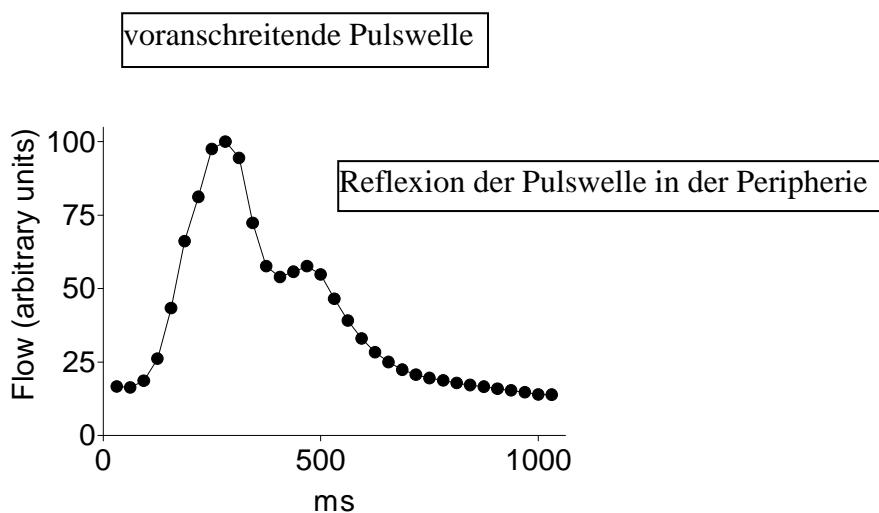


Abbildung 3. *Schematische Beschreibung der verschiedenen Anteile der mittels digitaler Photoplethysmographie bestimmten Volumenpulsweite am Finger.*

Die Daten der Photoplethysmographie wurden mit einer Frequenz von 32 pro Sekunde gewonnen, aufgezeichnet und auf einen PC übertragen. Die Analyse der Rohdaten erfolgte mittels eines speziellen, neuentwickelten Auswerteprogramms auf Basis von GraphPad Prism 3.0 (GraphPad Software, San Diego, CA). Die Messdaten wurden in Episoden von 150

Sekunden zusammengefasst. Für jede Pulswelle wurde die erste Ableitung berechnet und das lokale Minimum dieser Funktion automatisch ermittelt (siehe Abbildung 4). Das lokale Minimum der ersten Ableitung entspricht dem Wendepunkt der Pulswelle. Die Mittelwerte der Daten des dritten bis siebten Punktes, die dem Wendepunkt der Pulswelle folgen, wurden analysiert. Der Mittelwert in Prozent der maximalen Amplitude der Pulswelle wurde dann als Vascular Reflective Index (RI) bezeichnet. Dieser ist wichtig für die Charakterisierung des diastolischen Anteils der Pulskurve.

Die **Abbildung 4** zeigt eine beispielhafte Auswertung der Pulswelle. Die oben genannten Punkte liegen in einem Intervall zwischen 93 Millisekunden und 218 Millisekunden nach dem Wendepunkt der Pulswelle und beschreiben sehr exakt die charakteristische "Schulterregion" im diastolischen Verlauf der Pulswelle, welche überwiegend durch die Reflexion der Pulswelle in der Peripherie bedingt ist. Durch den Auswerte-Algorithmus kann der Vascular Reflective Index als Charakteristikum des diastolischen Anteils der Pulswelle kontinuierlich während der Hämodialyse gemessen werden. Der Vascular Reflective Index wurde dabei immer als Mittelwert aus allen Pulswellen, die innerhalb einer Episode von 150 Sekunden aufgezeichnet wurden, also typischerweise mehr als 150 Pulswellen, angegeben. Eine Ausnahme bilden die Reflective Indices die in der unmittelbar nach Stau folgenden Episode zum Start und Ende der Dialyse gemessen wurden und im weiteren Text als RI_{\max} und $RI_{15\text{sec}}$ Werte bezeichnet werden. Sie bezeichnen den Mittelwert aus allen Pulswellen, die innerhalb von 15 Sekunden aufgezeichnet wurden.

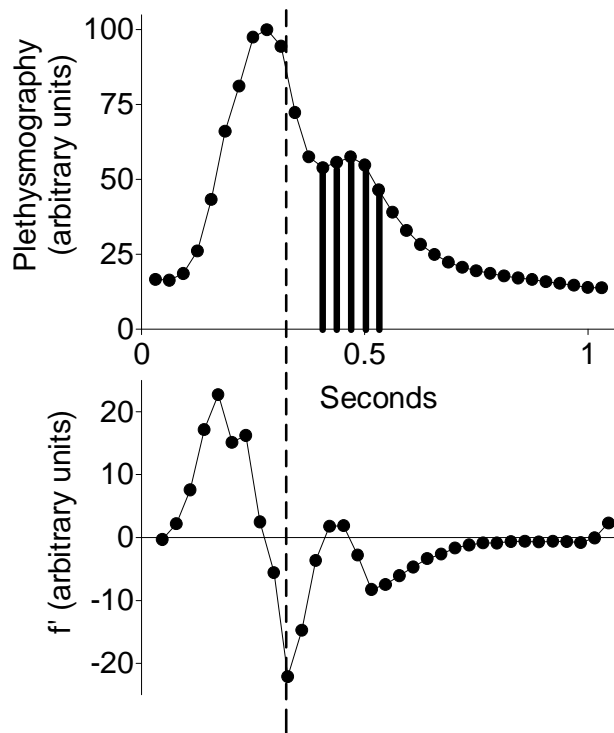


Abbildung 4. Analyse des diastolischen Anteils der Pulswelle, die mittels digitaler Photoplethysmographie gewonnen wurde. Die Pulswelle (Plethysmography, **obere Abbildung**) wurde durch digitale Photoplethysmographie mittels eines Pulsoximeters gemessen. Ein Sensor wird hierbei auf die Fingerkuppe geklebt. Die Plethysmographiedaten wurden mit einer Frequenz von 32 pro Sekunde gewonnen. Für jede Pulswelle wurde die erste Ableitung berechnet (f' , **untere Abbildung**); das lokale Minimum dieser Funktion wird automatisch ermittelt. Das lokale Minimum der ersten Ableitung entspricht dem Wendepunkt der Pulswelle. Die Mittelwerte der Daten des dritten bis siebten Punktes, die dem Wendepunkt der Pulswelle folgen, wurden bestimmt und als Reflective Index bezeichnet. In diesem Beispiel ist der Reflective Index = 53.

3.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels GraphPad Prism 3.0 (GraphPad Software, San Diego, CA) oder SPSS für Windows (Version 11.5; SPSS, Chicago, IL). Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert \pm SEM aufgeführt. Das Verhältnis zwischen den hämodynamischen Parametern Vascular Reflective Index RI und der Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße S1 oder der kleinen Gefäße S2 wurde unter Verwendung der Spearman oder Pearson Korrelation bewertet.

Die Auswertung der Kontingenztabellen erfolgte mittels Fisher's exact test.

Alle Daten wurden mit dem nicht-parametrischen Wilcoxon-Mann-Whitney-Test oder dem parametrischen Student t-test verglichen. Ein $p < 0,05$ wurde als signifikanter Unterschied gewertet.

Die Überlebenskurven sind mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Auswertung der Überlebenszeit erfolgte mit Logrank Test.

4 Ergebnisse

4.1 Outcome

In einer prospektiven Studie wurde das Outcome von 478 Patienten mit extrakorporaler Dialyse betrachtet. Davon war bei 306 Patienten die arterielle Gefäßsteifigkeit (Arterial stiffness) der großen und kleinen Gefäße S1 und S2 und bei 415 Patienten der Reflective Index RI gemessen worden. Die Patienten waren im Mittel 63 ± 1 Jahre alt (Mittelwert \pm SEM). Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich zwischen 1 und 36 Monaten.

Als primären Endpunkt wählten wir das Kriterium "Tod jeder Ursache".

Insgesamt traten 127 Todesfälle auf, wobei der Tod bei 54 Patienten *vaskulär* (42,5% aller Todesfälle) verursacht war, 51 Patienten waren durch eine *Infektion* (40,2% aller Todesfälle) verstorben, 22 Patienten erlagen einem *Tumorleiden* (17,3% aller Todesfälle), bei 4 Patienten war die Ursache eine *andere oder unbekannt* (3,1% aller Todesfälle).

4.1.1. Arterielle Gefäßsteifigkeit der großen und kleinen Gefäße (S1, S2)

In der Gruppe der Patienten, bei der die Gefäßsteifigkeit (S1, S2) gemessen worden war, gab es im Verlauf 63 Todesfälle, hier war die Verteilung folgendermaßen: nur 34,9 % der Todesfälle waren *vaskulär* bedingt, 50,8 % waren durch *Infektion* verursacht, 12,7% waren *tumorbedingt* und 1,6% waren durch eine *andere* Ursache begründet.

Wir konnten feststellen, dass es sowohl bei der arteriellen Gefäßsteifigkeit der großen Arterien (S1) als auch bei der arteriellen Gefäßsteifigkeit der kleinen Gefäße (S2) eine signifikante Korrelation zur Todesrate gab. Siehe **Abbildung 5 bis 8**. Liegt die Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße über dem Median von 1,124 dann waren 45 von 109 Patienten in der Nachbeobachtungszeit verstorben. Dagegen waren bei einer Gefäßsteifigkeit kleiner als 1,124 nur 18 von 157 Patienten verstorben. Dies ergab einen hoch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Bei Patienten, bei denen der Medianwert von S1 überschritten wurde ($S1 > 1,124$), lag die Todesrate signifikant höher als bei Patienten, dessen S1-Wert unter dem Medianwert lag (Relatives Risiko: 2,647). Bei den Erstgenannten lebte die Hälfte im Durchschnitt 18 Monate, während Patienten mit einem kleineren S1-Wert ($S1 < 1,124$) eine niedrigere Sterberate

aufwiesen. Hier lag die mittlere Überlebenszeit bei ca.37 Monaten, also mehr als doppelt so hoch.

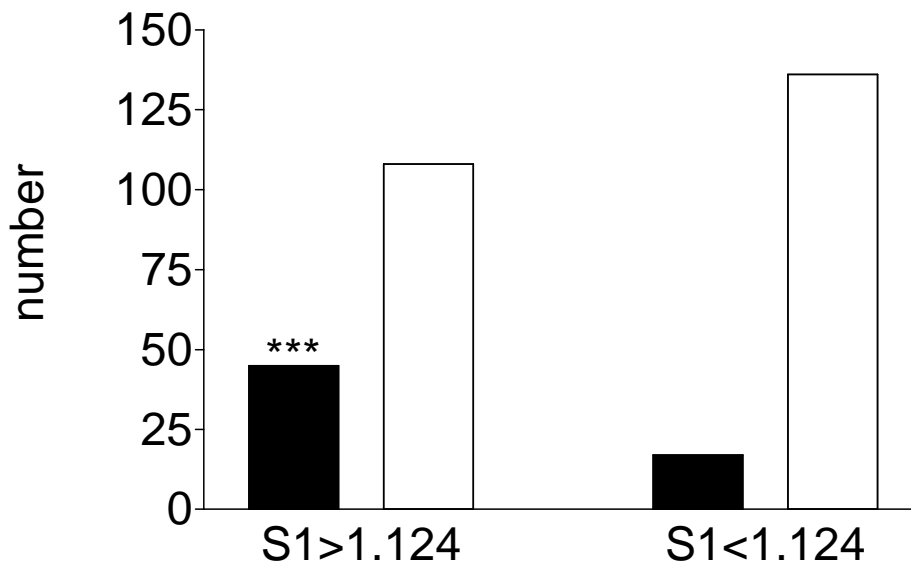


Abbildung 5. Sterbefälle nach Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße S1. Dargestellt sind die Anzahl der Sterbefälle (gefüllte Säulen) und der Überlebenden (offene Säulen) in Abhängigkeit der Gefäßsteifigkeit. Die Aufteilung erfolgte aufgrund des Median-Wertes der Gefäßsteifigkeit bei 306 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. *** $p < 0.001$ mit Fisher's exact test.

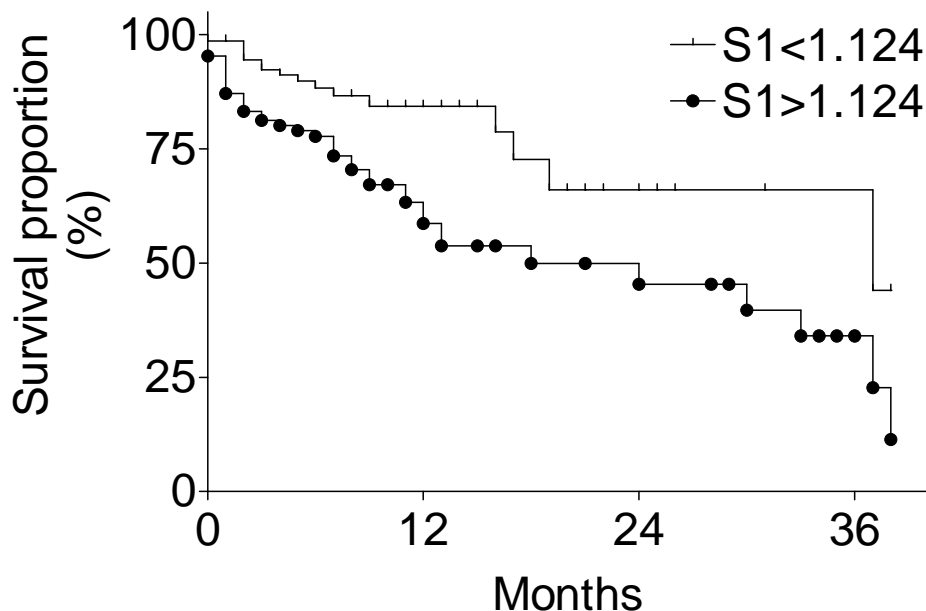


Abbildung 6. Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße S1. Dargestellt sind die Überlebensraten in Abhängigkeit von der Gefäßsteifigkeit kleiner bzw. größer oder gleich des Medianwertes von 1.124mmHg/mL bei 306 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Vergleich der Überlebenskurven mit Log-rank test. Chi-square=10.47; $p=0.001$.

Patienten, die über dem Medianwert von S2 lagen ($S2 > 25,641$) hatten eine mittlere Überlebenszeit von 24 Monaten, während bei Patienten mit kleineren Werten ($S2 < 25,641$) die mittlere Überlebenszeit bei 37 Monaten lag. Lag die Gefäßsteifigkeit über dem Medianwert von 25,642 waren 41 von 158 Patienten in der Nachbeobachtungszeit verstorben. Dagegen waren bei einer Gefäßsteifigkeit kleiner als 25,642 nur 22 von 148 Patienten verstorben. Auch hier war die Sterberate bei den Patienten mit hohen Werten signifikant erhöht (Relatives Risiko: 1,818).

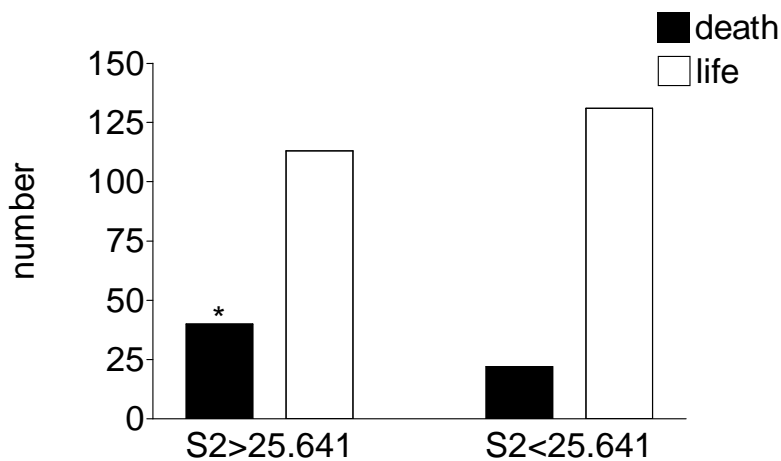


Abbildung 7. Sterbefälle nach Gefäßsteifigkeit der kleinen Gefäße S2. Dargestellt sind die Anzahl der Sterbefälle (gefüllte Säulen) und der Überlebenden (offene Säulen) in Abhängigkeit der Gefäßsteifigkeit. Die Aufteilung erfolgte aufgrund des Median-Wertes der Gefäßsteifigkeit bei 306 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. * $p < 0.05$ mit Fisher's exact test.

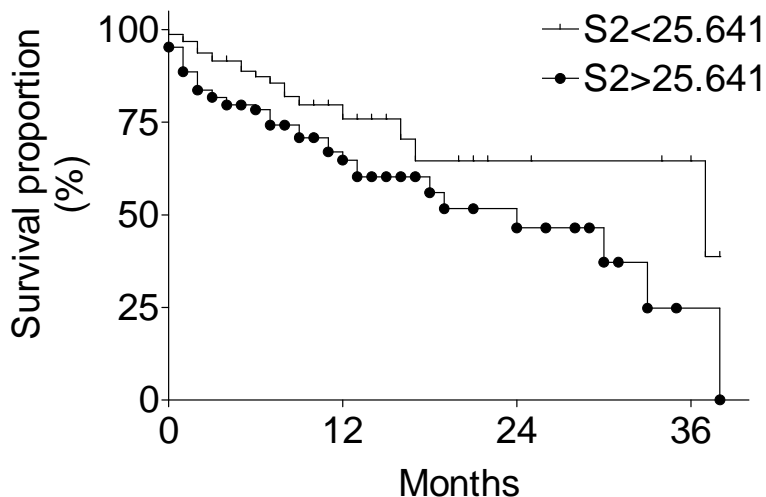


Abbildung 8. Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Gefäßsteifigkeit der kleinen Gefäße S2. Dargestellt ist die Überlebensrate in Bezug auf die Gefäßsteifigkeit kleiner bzw. größer oder gleich des Medianwertes von 25,641mmHg/mL bei 306 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Vergleich der Überlebenskurven mit Log-rank test. Chi-square= 6.56; $p = 0.01$.

4.1.2. Vascular Reflective Index (RI)

Als weitere nicht-invasive Methode wurde bei 415 Patienten die Korrelation des Auftretens von Ereignissen ermittelt, bei denen mittels digitaler Photoplethysmographie die Pulswelle kontinuierlich registriert und somit der Reflective Index (RI) bestimmt worden war.

Bei dieser Patientengruppe lag die Anzahl der Todesfälle bei 97 mit nachstehender Verteilung der Ursachen: 45,4% *vaskulär* bedingt, 38,1% *Infektion*, 14,4% *Tumor*, 2,1% *andere* Ursachen.

Wir konnten für den Reflective Index RI keine signifikante Korrelation zur Todesrate (Mortalität) feststellen. Siehe **Abbildung 9** und **10**.

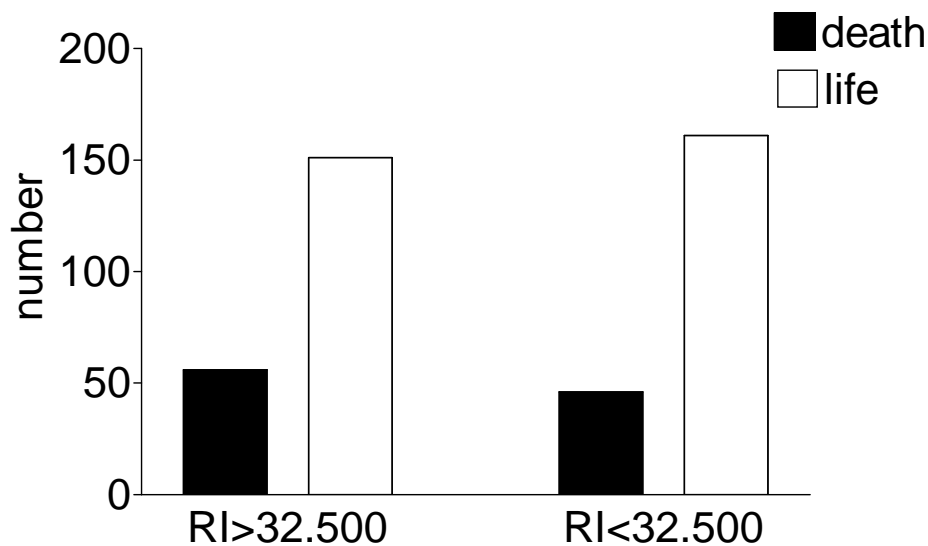


Abbildung 9. Sterbefälle nach Reflective Index RI. Dargestellt sind die Anzahl der Sterbefälle (gefüllte Säulen) und der Überlebenden (offene Säulen) in Abhängigkeit des Reflective Index. Die Aufteilung erfolgte aufgrund des Median-Wertes des Reflective Index bei 415 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz.

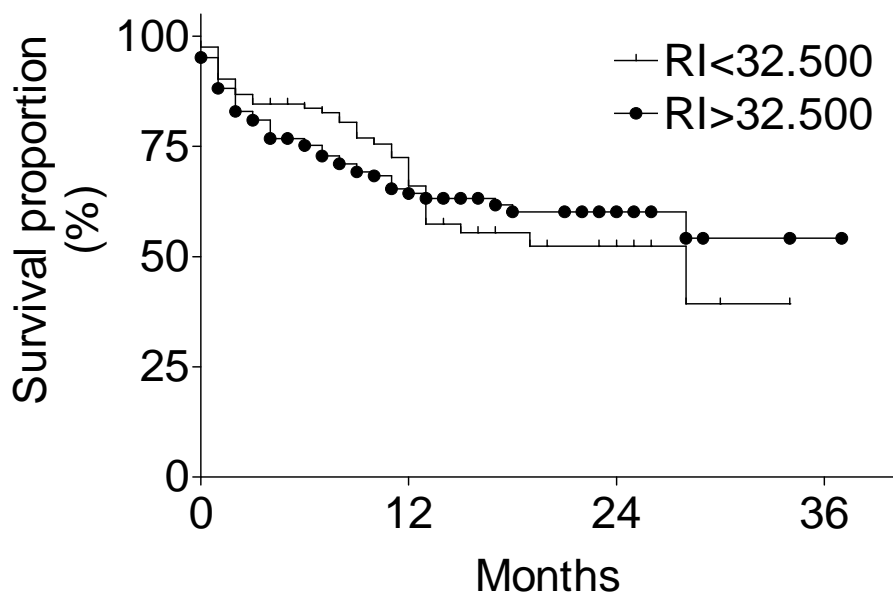


Abbildung 10. Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Reflective Index. Dargestellt sind die Überlebensraten in Bezug auf den RI-Wert kleiner bzw. größer oder gleich des Medianwertes von 32,5 mmHg/mL bei 415 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Vergleich der Überlebenskurven mit Log-rank test.

Die Differenz zwischen dem Reflective Index (RI) vor Stau mittels einer Blutdruckmanschette und dem Reflective Index (RI) nach Stau gilt als Maß für die „flow mediated dilatation“. Calcium aktivierte Kaliumkanäle des Endothels reagieren dabei auf Scherkräfte am Endothel. Durch Kaliumausstrom kommt es zur Hyperpolarisation der Endothelzellen und in Folge vermehrten Einstromes von Calcium zur Aktivierung der endothelialen NO Synthase und zur NO vermittelten Vasodilatation. Nach Stau kommt es zu einer bedeutsamen Abnahme des Reflective Index (RI), wobei dieses Phänomen bei Gesunden noch signifikant stärker ausgeprägt ist, als bei Dialyse-Patienten. Wir konnten feststellen, dass die „flow mediated dilatation“ keine Auswirkungen auf die Todesrate hat. Siehe **Abbildung 11** und **12**.

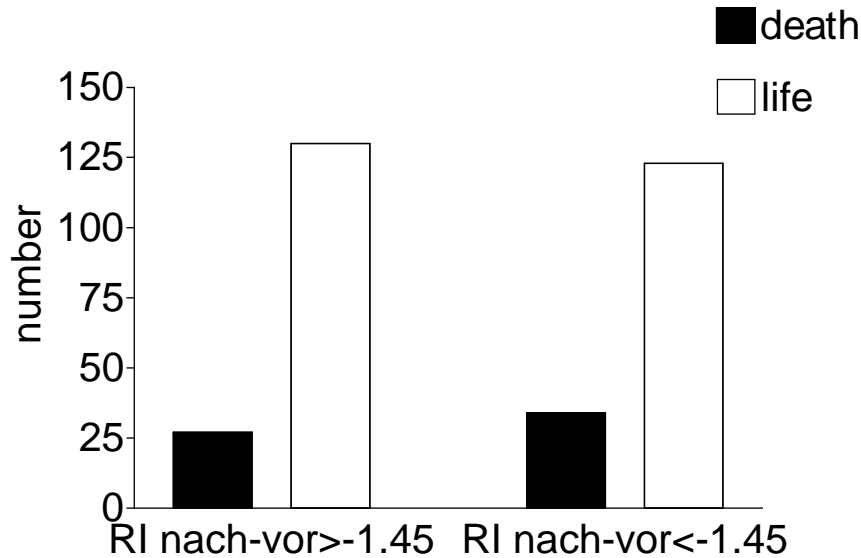


Abbildung 11. Dargestellt sind die Anzahl der Sterbefälle (gefüllte Säulen) und der Überlebenden (offene Säulen) in Abhängigkeit der „flow mediated dilatation“. Diese ergibt sich aus der Differenz zwischen dem Reflective Index nach Stau mittels einer Blutdruckmanschette und dem Reflective Index vor Stau. Die Aufteilung erfolgte aufgrund des Median-Wertes der „flow mediated dilatation“ bei 415 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz.

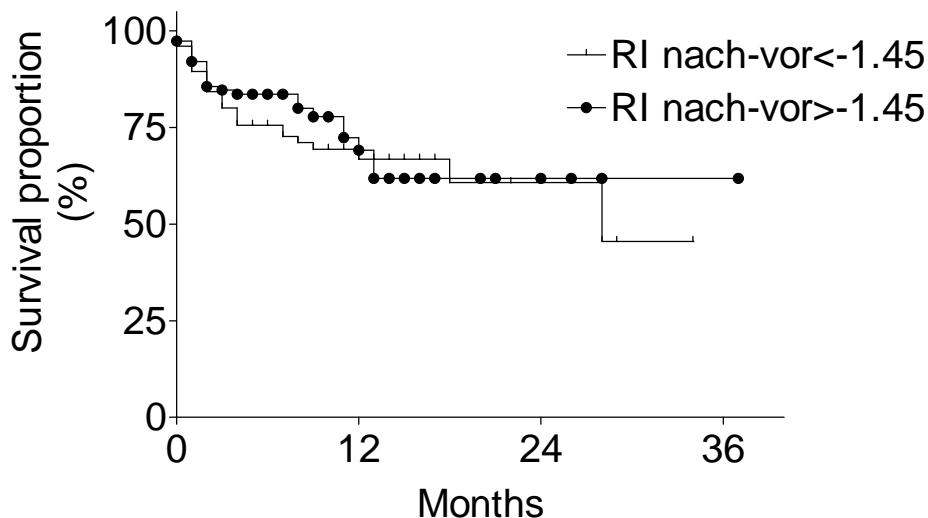


Abbildung 12. Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit von der „flow mediated dilatation“, die sich aus der Differenz des Reflective Index nach Stau mittels einer Blutdruckmanschette und dem Reflective Index vor Stau ergibt. Dargestellt sind die Überlebensraten in Bezug auf die „flow-mediated dilatation“ kleiner bzw. größer oder gleich des Medianwertes von $-1,45$ bei 415 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Vergleich der Überlebenskurven mit Log-rank test.

Ebenso war in unserer Patientengruppe die Todesrate unabhängig vom CRP- Wert, der beim Ersteinschluss gemessen worden war. Siehe **Abbildung 13** und **14**.

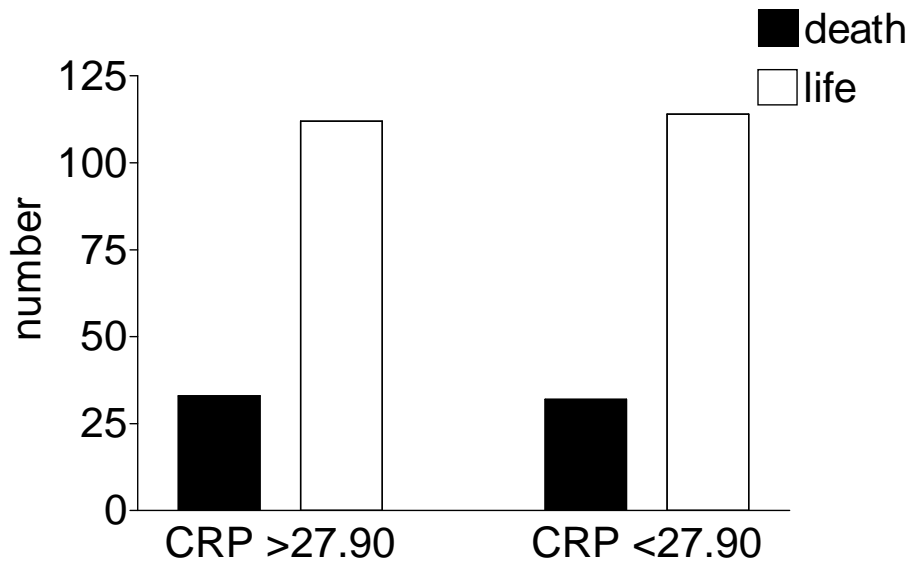


Abbildung 13. Sterbefälle nach dem Wert des C-reaktiven Proteins. Dargestellt sind die Anzahl der Sterbefälle (gefüllte Säulen) und der Überlebenden (offene Säulen) in Abhängigkeit des CRP- Wertes. Die Aufteilung erfolgte aufgrund des Median-Wertes des CRP von 27.90 bei 478 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz.

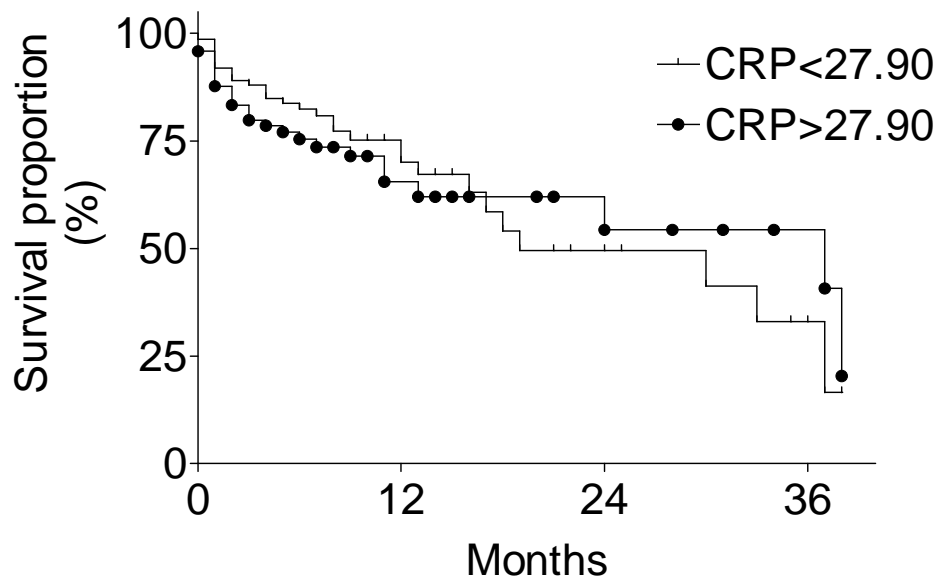


Abbildung 14. Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit des C-reaktiven Proteins. Dargestellt sind die Überlebensraten in Bezug auf den CRP-Wert kleiner bzw. größer oder gleich des Medianwertes von 27,9 bei 478 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Vergleich der Überlebenskurven mit Log-rank test.

4.2 Nachmessungen

In dieser Studie wurden bei insgesamt 200 Patienten Nachmessungen der Parameter S1, S2 und/oder RI im Abstand von 1, 2 oder 3 Jahren durchgeführt. Es handelte sich hierbei um 163 Hämodialyse- Patienten, 7 CAPD- Patienten und 30 Nieren- Transplantierte. Weiterhin gab es eine gesunde Kontrollgruppe, die aus 16 Probanden bestand. Die Werte der Messungen wurden mit den alten Werten verglichen, falls die gleichen Parameter bereits vorhanden waren.

4.2.1. Hämodialyse- Patienten

Bei den Hämodialyse-Patienten konnten wir nach einem Jahr einen signifikanten Anstieg des Reflective Index RI feststellen. Siehe **Abbildung 15**. Auch der S2-Wert (Gefäßsteifigkeit der kleinen Gefäße) stieg signifikant an. Siehe **Abbildung 16**. Der S1-Wert (Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße) blieb unverändert. Siehe **Abbildung 17**.

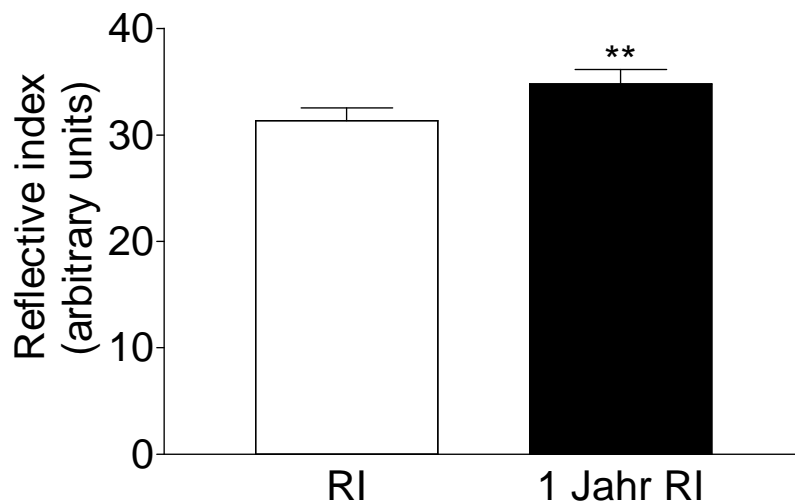


Abbildung 15. Reflective Index RI bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz zu Beginn und nach einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr.

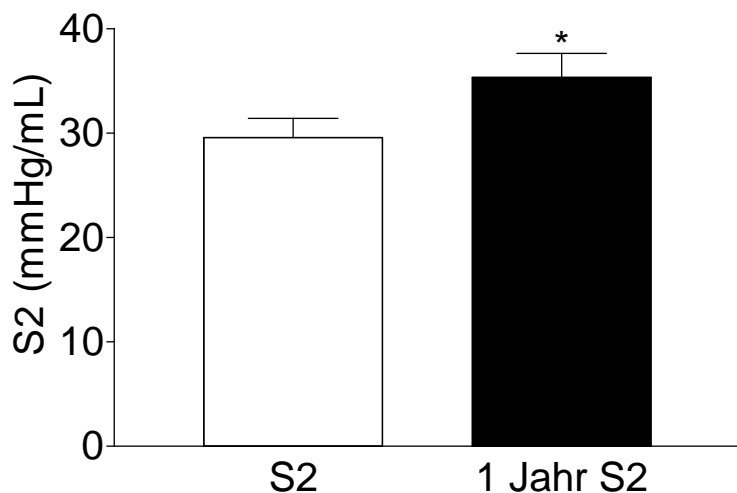


Abbildung 16. Gefäßsteifigkeit der kleinen Gefäße S2 bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz zu Beginn und nach einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr. * $p < 0.05$ mit Fisher's exact test .

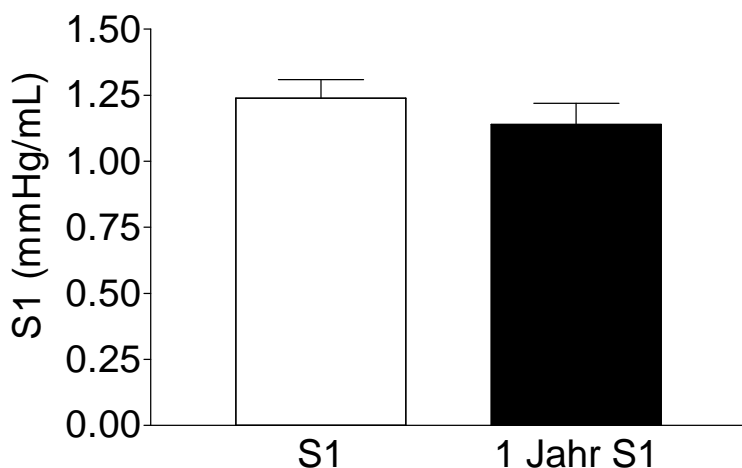


Abbildung 17. Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße S1 bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz zu Beginn und nach einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr.

Die Patienten, die im Laufe dieses Jahres verstorben waren und folglich nicht nachgemessen werden konnten, hatten im Vergleich zu den Überlebenden bei der Erstmessung einen signifikant erhöhten RI- und S1-Wert. Siehe **Abbildung 18** und **19**. Im Gegensatz dazu hatten diejenigen Hämodialysepatienten, die im ersten Jahr verstorben waren, keinen signifikant erhöhten S2-Wert. Siehe **Abbildung 20**. (a)

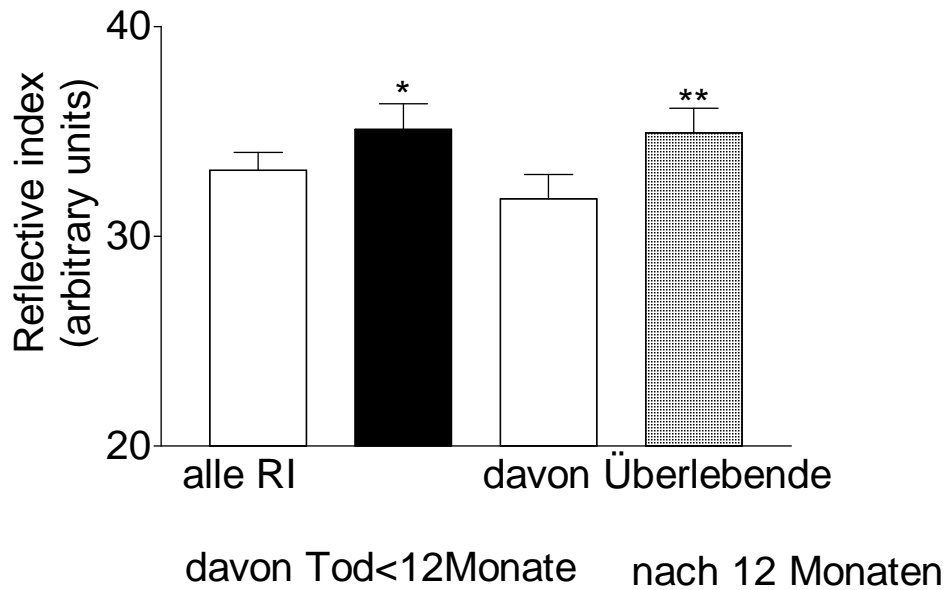


Abbildung 18. Reflective Index bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz zu Beginn der Messung (erster heller Balken) und nach einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr (gepunkteter Balken). $p < 0,01$ mit Fisher's exact test. Dargestellt sind zusätzlich der Reflective Index der Patienten, die innerhalb dieses Zeitraumes verstorben sind (dunkler Balken) und der Reflective Index der Patienten, die diesen Zeitraum überlebt haben (zweiter heller Balken). $p < 0,05$ mit Fisher's exact test.

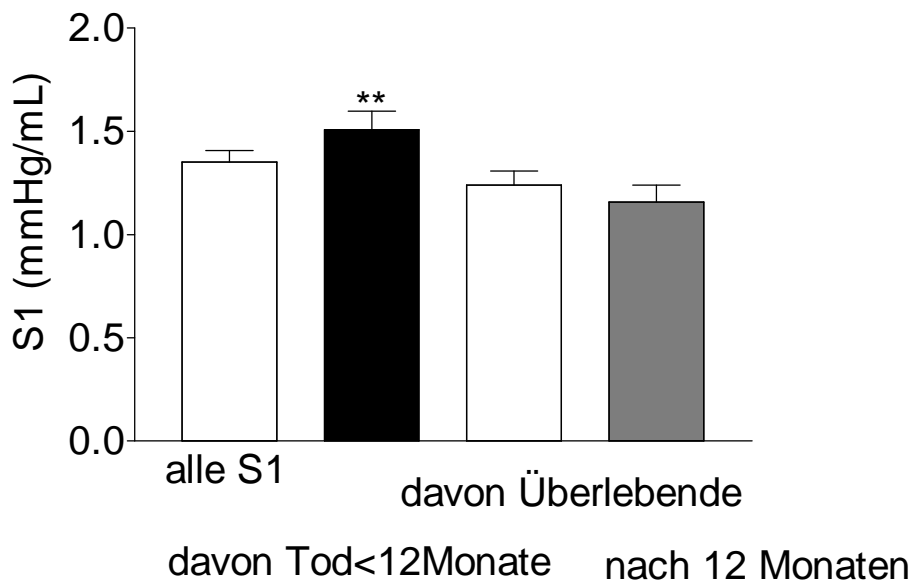


Abbildung 19. Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße S1 bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz zu Beginn (erster heller Balken) und nach einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr (grauer Balken). Dargestellt sind zusätzlich die Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße S1 der Patienten, die innerhalb dieses Zeitraumes verstorben sind (schwarzer Balken) und die Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße S1 der Patienten, die diesen Zeitraum überlebt haben (zweiter heller Balken). $p < 0,01$ mit Fisher's exact test.

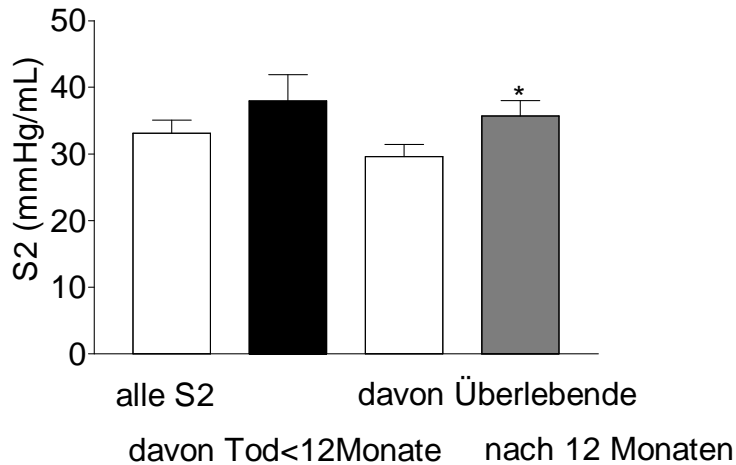


Abbildung 20. Gefäßsteifigkeit der kleinen Gefäße S2 bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz zu Beginn (erster heller Balken) und nach einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr (grauer Balken). Dargestellt sind zusätzlich die Gefäßsteifigkeit der kleinen Gefäße S2 der Patienten, die innerhalb dieses Zeitraumes verstorben sind (schwarzer Balken) und die Gefäßsteifigkeit der kleinen Gefäße S2 der Patienten, die diesen Zeitraum überlebt haben (zweiter heller Balken). $p < 0,05$ mit Fisher's exact test.

Nach 2 Jahren gab es keine Änderung der Parameter der Gefäßsteifigkeit S1 und S2. Siehe **Abbildung 21** und **22**. Allerdings hatten die Patienten, die nach 2 Jahren verstorben waren im Vergleich zu den bis dahin Überlebenden bei der Erstmessung deutlich niedrigere RI- Werte. Siehe **Abbildung 23**. Nach 3 Jahren ließ sich anhand der zu niedrigen Patientenzahl keine relevante Aussage machen.

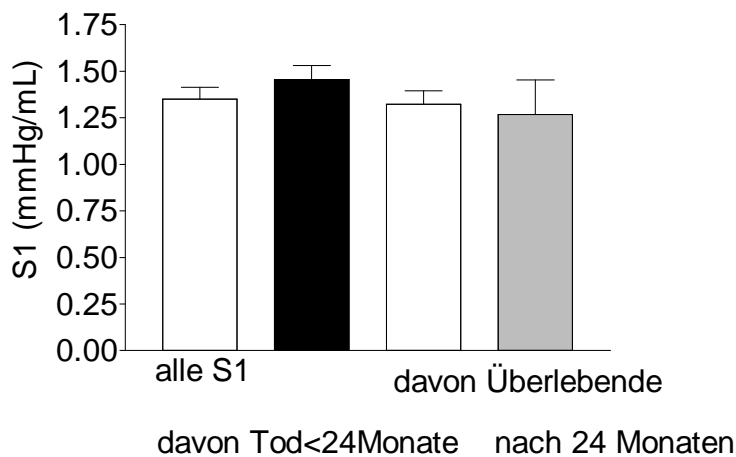


Abbildung 21. Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße S1 bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz zu Beginn (erster heller Balken) und nach einer Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren (grauer Balken). Dargestellt sind zusätzlich die Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße S1 der Patienten, die innerhalb dieses Zeitraumes verstorben sind (dunkler Balken) und die Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße S1 der Patienten, die diesen Zeitraum überlebt haben (zweiter heller Balken).

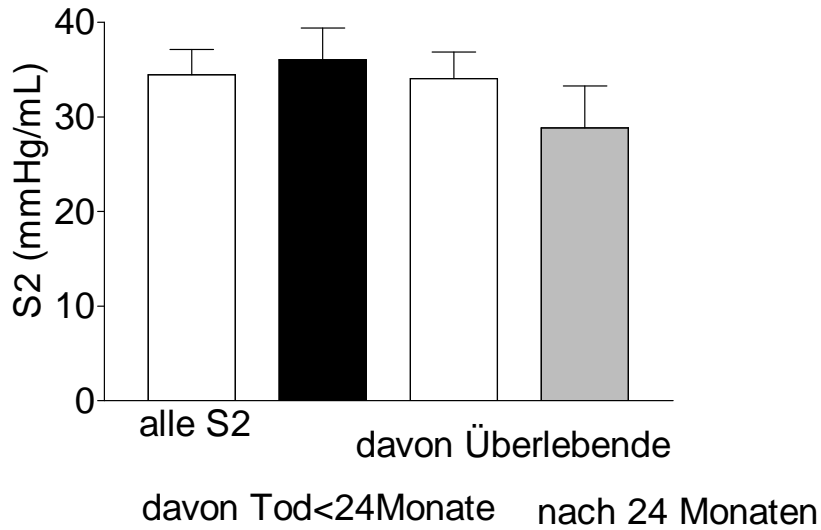


Abbildung 22. Gefäßsteifigkeit der kleinen Gefäße S2 bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz zu Beginn (erster heller Balken) und nach einer Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren (grauer Balken). Dargestellt sind zusätzlich die Gefäßsteifigkeit der kleinen Gefäße S2 der Patienten, die innerhalb dieses Zeitraumes verstorben sind (dunkler Balken) und die Gefäßsteifigkeit der kleinen Gefäße S2 der Patienten, die diesen Zeitraum überlebt haben (zweiter heller Balken).

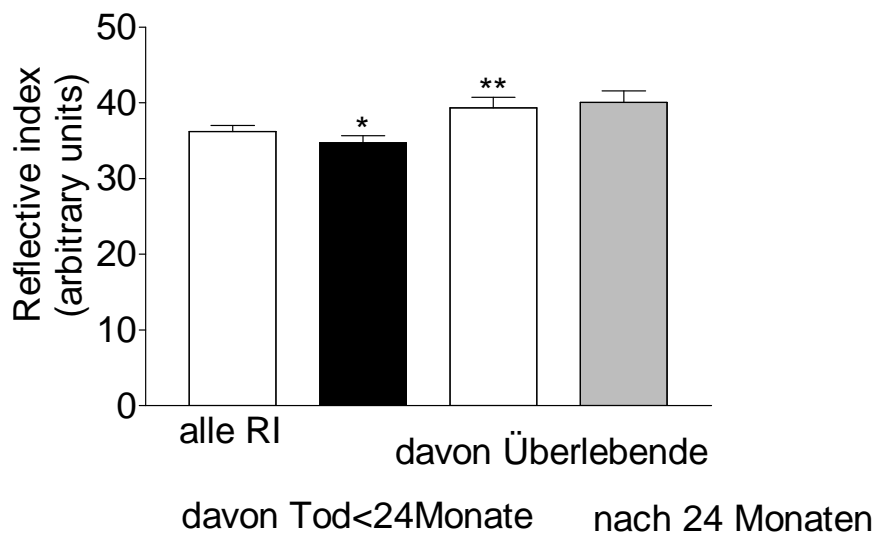


Abbildung 23. Reflective Index bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz zu Beginn der Messung (erster heller Balken) und nach einer Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren (grauer Balken). Dargestellt sind zusätzlich der Reflective Index der Patienten, die innerhalb dieses Zeitraumes verstorben sind (dunkler Balken) und der Reflective Index der Patienten, die diesen Zeitraum überlebt haben (zweiter heller Balken). $p < 0,01$ mit Fisher's exact test.

4.2.2. Chronisch ambulante Peritonealdialyse (CAPD)

Bei den CAPD- Patienten waren ursprünglich nur Messungen der Gefäßsteifigkeit (S1, S2) gemacht worden. Diese Werte änderten sich im Laufe der Zeit nicht signifikant. Siehe **Abbildung 24 und 25.**

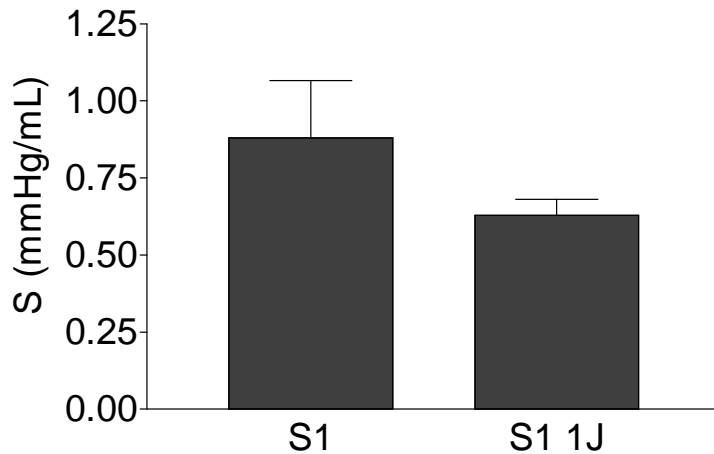


Abbildung 24. Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße S1 bei Patienten mit chronisch ambulanter Peritonealdialyse zu Beginn und nach einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr.

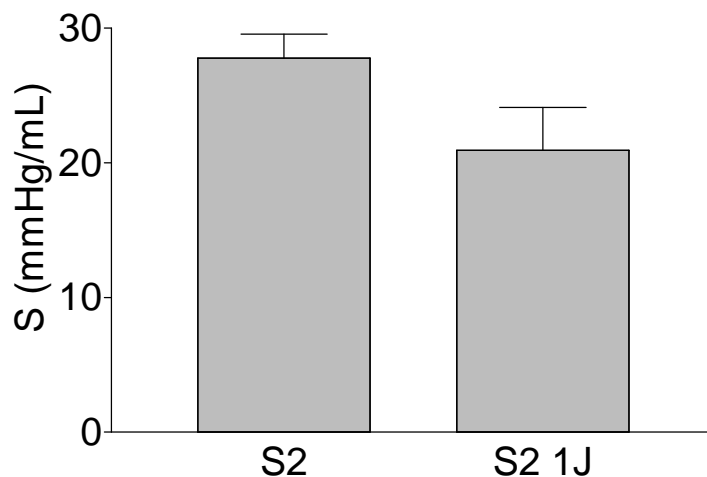


Abbildung 25. Gefäßsteifigkeit der kleinen Gefäße S2 bei Patienten mit chronisch ambulanter Peritonealdialyse zu Beginn und nach einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr.

4.2.3. Nierentransplantierte Patienten

Bei den Nierentransplantierten führten wir Messungen nach 1 und 2 Jahren durch.

Wie bei den Hämodialyse- Patienten stieg der Wert des Reflective Index (RI) nach einem Jahr charakteristisch an. Nach 2 Jahren kam es zu keiner weiteren Änderung des RI-Wertes.

Auffällig war, dass der S1-Wert sowohl nach einem Jahr als auch nach 2 Jahren signifikant abnahm. Die Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße nahm also im Laufe der Zeit ab, die Gefäßelastizität verbesserte sich folglich.

Die Gefäßsteifigkeit der kleinen Gefäße S2 blieb bei den Nachmessungen unverändert, verschlechterte sich also nicht wie es beispielsweise bei den Hämodialyse- Patienten der Fall war. Siehe **Abbildung 26**.

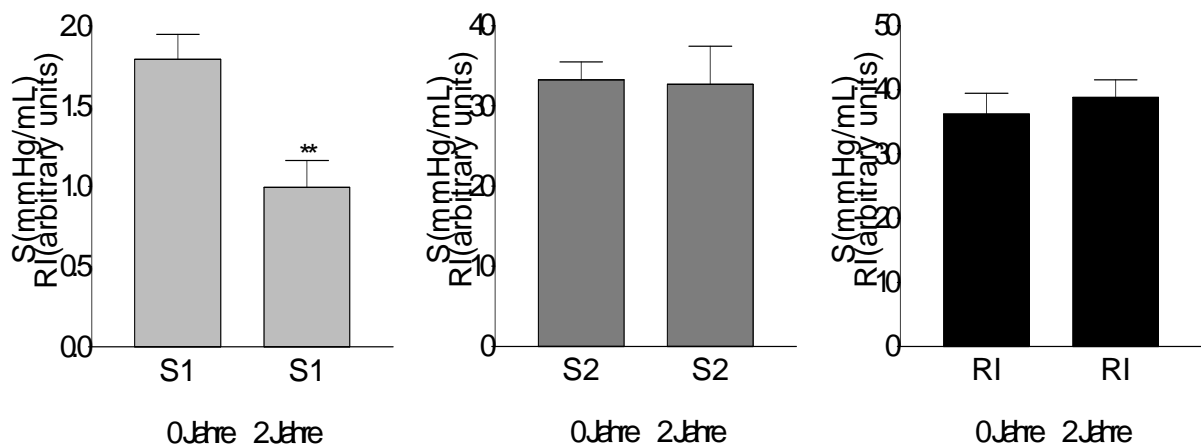


Abbildung 26. Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße S1, der kleinen Gefäße S2 und des Reflective Index RI bei nierentransplantierten Patienten zu Beginn und nach einer Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren. * $p < 0.01$ mit Fisher's exact test für die Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße S1.

4.2.4. Gesunde

Bei den Nachmessungen der gesunden Probanden gab es keine Änderung der Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße S1 und der Gefäßsteifigkeit der kleinen Gefäße S2 im Laufe der Zeit (Siehe Abbildung 27).

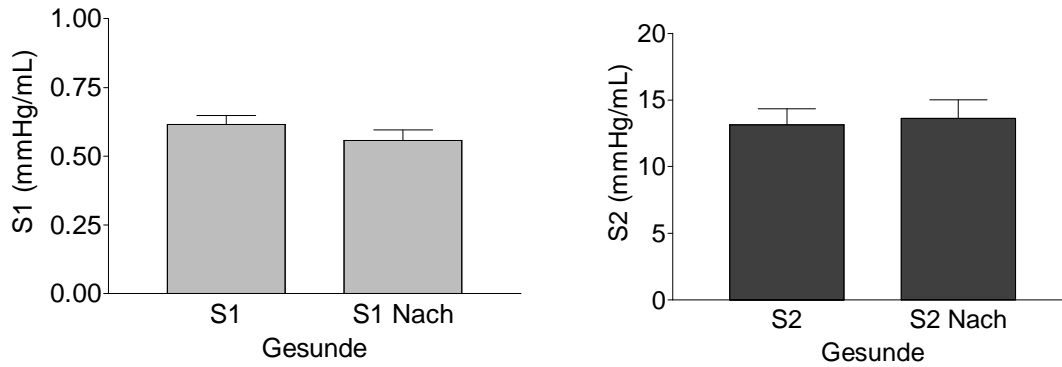


Abbildung 27. Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße S1 und der kleinen Gefäße S2 bei der gesunden Kontrollgruppe zu Beginn und nach einer Nachbeobachtungszeit von bis zu drei Jahren

5. Diskussion

Chronisch niereninsuffiziente Patienten unter Dialysetherapie haben eine wesentlich erhöhte kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung. (Covic et al., 2005; Foley et al., 1998; Fried et al., 2005; Locatelli et al., 2001)

Dieser Sachverhalt begründet die Notwendigkeit, neue Methoden zu entwickeln und zu etablieren, die in der Lage sind den Gefäßzustand bei Hochrisikopatienten zuverlässig einzuschätzen. Wünschenswert sind nicht- invasive, schnell und leicht anwendbare, kostengünstige und reproduzierbare Methoden mit einer hohen Sensitivität und Spezifität bezüglich des kardiovaskulären Risikoprofils (Guérin et al., 2008).

Bisher beurteilte man das arteriellen Gefäßsystems nicht- invasiv über die Blutdruckmessung nach Riva Rocci. Im Laufe der letzten Jahre ist man immer mehr zu der Erkenntnis gekommen, dass eine Erhöhung des Blutdrucks zwar ein Zeichen eines pathologischen Arterienwandprozesses ist, der Blutdruck allerdings erst in den Spätstadien ansteigt (Duprez et al., 2006). Als direktere und spezifischere Methode für die Beurteilung pathologischer Arterienwandveränderungen gibt es inzwischen neue Methoden wie beispielsweise die Pulswellenanalyse, durch welche die Pulswellengeschwindigkeit, die arterielle Gefäßsteifigkeit sowie der Augmentations-Index ermittelt werden können (Weber et al., 2004).

Arterial stiffness

Die arterielle Gefäßsteifigkeit und die Pulswellenreflexionen wurden bisher vor allem bei alten Menschen und bei Hypertonikern untersucht (Safar et al., 2003).

Da terminal niereninsuffiziente Patienten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen durch arteriosklerotisch bedingte Gefäßwandveränderungen mit einer vermehrten Steifigkeit der Arterienwände aufweisen, was mit einem beschleunigten Alterungsprozess vergleichbar ist (Cohen et al., 2002; Goldsmith et al., 2004), wurde im Rahmen dieser Arbeit mittels Pulswellenanalyse die arterielle Gefäßsteifigkeit dieser Patientengruppe beurteilt.

Diese Methode analysiert nicht- invasiv die mittels eines kalibrierten Applanationstonometers an der Arteria radialis erfassten Pulswellen. Die Pulswellengeschwindigkeit ist die Geschwindigkeit der Blutdruckwelle zwischen zwei bestimmten Standorten im arteriellen

System und wird durch die Elastizität, Wanddicke und Blutviskosität bestimmt. Die Pulswellengeschwindigkeit korreliert gut mit der arteriellen Dehnbarkeit und Gefäßsteifigkeit und ist eine nützliche nicht-invasive Meßmethode zur Beurteilung von Arteriosklerose (Jadhav et al., 2005).

Durch nichtlineare Kurvenanpassung aus dem Kurvenverlauf des diastolischen Flusses wird die Compliance der großen (C1) und der kleinen Gefäße (C2) berechnet, deren reziproker Wert die arterielle Steifigkeit (S1) der großen und kleinen Gefäße (S2) darstellt.

Die Pulswellen werden durch eine unmittelbar vorausgehende oszillometrische Blutdruckmessung am Oberarm geeicht, und während eines Zeitraumes von 30 Sekunden aufgezeichnet. Die Analyse der Pulswellen basiert auf der Verwendung eines modifizierten Windkesselmodells der dritten Ordnung (Hypertension Diagnostics; Cohn et al., 1995).

Wir konnten in dieser Arbeit zeigen, dass dieses nicht invasive Messverfahren einen prädiktiven Wert bezüglich der Mortalität hat und somit eine effektive Methode zur Einschätzung der Mortalität bei Dialysepatienten ist. Sowohl hinsichtlich der arteriellen Gefäßsteifigkeit der großen Arterien (S1) als auch der arteriellen Gefäßsteifigkeit der kleinen Gefäße (S2) zeigte sich eine signifikante Korrelation zur Todesrate. Wir konnten ebenso feststellen, dass diese Parameter signifikant mit der Überlebenszeit der Patienten korrelieren. Auffällig war, dass die Patienten, die nach kurzer Zeit verstorben waren und somit nicht in unsere Nachmessung aufgenommen werden konnten im Vergleich zu den Überlebenden initial bereits einen signifikant erhöhten S1-Wert hatten.

Dies bestätigt die Annahme, dass die Steifigkeit der großen Gefäße (S1) und der kleinen Gefäße (S2) einen prädiktiven Stellenwert bezüglich der kardiovaskulären Mortalität bei dialysepflichtigen terminal niereninsuffizienten Patienten darstellt (Guérin et al., 2001; Groothoff et al., 2002).

Es gibt Hinweise dafür, dass eine erhöhte brachiale Pulswellengeschwindigkeit auch ein unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität in der Bevölkerung ist (Turin et al., 2010) .

Dies untermauert die Vermutung, dass die nicht-invasive Messung der Pulswellengeschwindigkeit über die A. radialis ein nützlicher Surrogatmarker für das Ausmaß der koronaren Atherosklerose werden kann, indem diese Meßmethode den Umfang der koronaren

Plaques indirekt über die Gefäßsteifigkeit der zentralen Gefäße bestimmt (Haydar et al., 2004).

Die am Arm gemessene Pulswellengeschwindigkeit ist ein Index für die aortale Gefäßsteifigkeit. (Tsuchikura et al., 2010) Die Gefäßsteifigkeit der zentralen Gefäße (Aorta) kann die Entwicklung der koronaren Atherosklerose und ischämischen Herzkrankheit fördern (McLeod et al., 2004).

Die Gefäßsteifigkeit der Arterien hat einen prädiktiven Wert für kardiovaskuläre Erkrankungen und prognostiziert koronare Atherosklerose (Yufu et al., 2004).

Die Pulswellengeschwindigkeit ist ein Risikomarker für die kardiovaskuläre Prognose (Maldonado et al., 2011).

Die Messung der Pulswellengeschwindigkeit ist eine nicht-invasive Meßmethode, die auch zur Beurteilung der präklinischen Arteriosklerose eingesetzt werden kann (Jadhav et al., 2005). Ein Vorteil ist auch dass diese Messmethode keine von der Tageszeit abhängigen Schwankungen aufweist (ter Avest et al., 2005).

Bisher gibt es nur wenige Untersuchungen bezüglich der Auswirkung der Dialysebehandlung auf die arterielle Gefäßsteifigkeit.

In einer Studie von Yang et al. (2011) ergab sich der Hinweis darauf, dass die arterielle Steifigkeit bei einer Nierenfunktionsverschlechterung fortschreitet und eine Dialysebehandlung die arterielle Gefäßsteifigkeit verbessert. Hier wurde kein Unterschied zwischen Peritonealdialyse und Hämodialyse-Patienten gefunden.

Wir konnten bei unseren Nachmessungen kurzzeitig einen signifikanten Anstieg der Gefäßsteifigkeit der kleinen Gefäße (S2) nach einem Jahr bei den Hämodialyse- Patienten beobachten. Hingegen änderte sich die Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße (S1) hier nicht. Im weiteren Verlauf konnten wir in der Hämodialysegruppe keinen weiteren Anstieg der Gefäßsteifigkeit S1 und S2 feststellen.

Bisher gibt es nur wenig Literatur über die Auswirkungen der Peritonealdialyse auf die arterielle Gefäßsteifigkeit der Patienten. Bei unseren Nachmessungen blieb die Gefäßelastizität der Peritonealdialysepatienten im Laufe der Zeit unverändert.

Trotz dieser Ergebnisse sollten weitere Untersuchungen erfolgen, da unsere Patientenzahlen zu gering waren und der Beobachtungszeitraum zu kurz war.

In einer 2010 veröffentlichten Studie (Chang et al., 2010) zeigte sich die Peritonealdialyse im Vergleich zur Hämodialyse bezüglich der arteriellen Gefäßsteifigkeit deutlich vorteilhafter. Hier war bei Hämodialysepatienten eine signifikant erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit im Vergleich zu Peritonealdialysepatienten messbar und die Hämodialysetherapie war mit einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit assoziiert. Allerdings könnte dies eventuell auch daran liegen, dass die Peritonealdialysepatienten insgesamt weniger multimorbide sind als die Hämodialysepatienten. Auch in einer früheren Studie (Mimura et al., 2005) ergaben sich durch Messung der Pulswellengeschwindigkeit Hinweise für einen günstigen Effekt auf die Gefäßbeschaffenheit durch Peritonealdialyse im Vergleich zu Hämodialyse nach einem Jahr Beobachtungsdauer.

Auch bezüglich der Auswirkungen auf die über Pulswellenanalyse gemessene Gefäßsteifigkeit bei Nierentransplantierten gibt es bisher nur wenige Daten.

Wir konnten in unserer Arbeit nachweisen, dass die Gefäßelastizität der großen Gefäße sich bei Nierentransplantierten nach 1 und 2 Jahren verbesserte. Die Gefäßsteifigkeit der kleinen Gefäße blieb hingegen unverändert.

Dies wird auch in einer Arbeit von Covic et al. bestätigt, die 2003 veröffentlicht wurde und bei der mittels Pulswellenanalyse gezeigt wurde, dass die Gefäßstruktur sich bereits 3 Monate nach Nierentransplantation im Vergleich zu Hämodialysepatienten deutlich verbessert und vergleichbar mit der von Hypertonikern ist.

Allerdings wurde in einer anderen Studie (Nishioka et al., 2008) kein Unterschied der organischen Gefäßveränderungen 1 Jahr nach Nierentransplantation festgestellt, so dass die Vermutung besteht, dass die bessere Blutdruckkontrolle bei Nierentransplantierten funktionelle Ursache der niedrigeren Pulswellengeschwindigkeit und reduzierten Gefäßsteifigkeit ist. In mehreren anderen Arbeiten wurde nachgewiesen, dass es keinen Einfluss der Nierentransplantation auf die Pulswellengeschwindigkeit gibt (Bachelet-Rousseau et al., 2011; Hirai et al. 2010; Posadzy-malaczynska et al., 2005).

In diesen Bereichen sollten weitere Untersuchungen folgen, um die Aussagekraft der arteriellen Gefäßsteifigkeit und ihrer Parameter besser zu validieren. Die Beurteilung des arteriellen Gefäßzustandes über die Untersuchungsmethode der Applanationstonometrie könnte einen präventiven Nutzen im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko bei terminal niereninsuffizienten Patienten haben. Bei regelmäßiger Anwendung könnte man mögliche

Auffälligkeiten identifizieren, die mit der Dialysebehandlung oder medikamentösen Therapie im Zusammenhang stehen und diese dann entsprechend modifizieren.

Vascular Reflective Index (RI)

Die digitale Photoplethysmographie als Methode der kontinuierlichen Analyse der Pulswelle während einer Hämodialysebehandlung stellt einen wesentlichen Fortschritt beim Monitoring der Hämodynamik bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz dar. Mit dem neu entwickelten Auswerte-Algorithmus war es erstmalig möglich, den diastolischen Anteil der Volumenpulswelle mit dem neu definierten Vascular Index genau zu erfassen. Wie in der Literatur beschrieben, entsteht der diastolische Anteil der digitalen Volumenpulswelle, aus dem sich der Reflective Index errechnet, vorwiegend durch die Reflexion der Pulswelle in der Peripherie, wahrscheinlich vorwiegend an kleinen Arterien insbesondere der unteren Körperabschnitte (Millasseau et al., 2003).

Angesichts der einfachen Handhabung, der wenig personalintensiven Überwachung, der guten Toleranz durch den Patienten sowie der Möglichkeit einer kontinuierlichen Aufzeichnung ist der Einsatz der Plethysmographie in anderen Gebieten, wie beispielsweise in der Hypertoniediagnostik und bei Arteriosklerose zu überlegen (Takazawa et al., 1998).

Die Photoplethysmographie ist als nichtinvasive, zuverlässige und sensitive Methode für die kontinuierliche Überwachung während der Hämodialyse zu werten (Burkert et al., 2006).

Der RI-Wert gilt ein Maß für den Gefäßtonus und die reflektiven Gefäßeigenschaften und ist somit ein möglicher Indikator für arteriosklerotische Gefäßveränderungen und Hypertonie.

Der Zusammenhang des RI-Wertes im Hinblick auf die Mortalität wurde bisher noch nicht untersucht.

Die Patienten, die kurz nach Einschluss in unsere Studie verstorben waren, hatten bei unserer initialen Messung einen signifikant erhöhten RI-Wert im Vergleich zu denen, die überlebt hatten. Dies ist ein Hinweis dafür, dass es einen Zusammenhang dieses Parameters mit der Sterblichkeit gibt. Im Laufe der Zeit konnten wir im Rahmen unserer Nachmessungen einen signifikanten Anstieg des RI bei den Hämodialysepatienten verzeichnen. Bei den transplantierten Patienten stieg der RI-Wert nur im 1. Jahr an und blieb danach unverändert.

Die chronische Niereninsuffizienz beeinträchtigt bereits in Stadium 3-4 die Gefäß-Reagibilität und in einer multivariablen Analyse zeigte sich eine unabhängige Korrelation des RI mit der glomerulären Filtrationsrate (Tetzner et al., 2008).

Allerdings ergab sich bei der weiteren Untersuchung in unserer Arbeit keine signifikante Korrelation zur Mortalität.

Die Messung des Reflective Index RI mittels digitaler Photoplethysmographie eignet sich somit in unserer Arbeit nicht zur Mortalitätseinschätzung von niereninsuffizienten Patienten.

In diesen Bereichen sollten jedoch noch weitere Untersuchungen folgen, um die Aussagekraft und den Nutzen des Reflective Index besser werten zu können.

CRP

In unserer Studie konnten wir keine Korrelation der Todesrate im Hinblick auf den bei Ersteinschluss bestimmten CRP- Wert finden. Dies widerspricht vorangegangenen Studien, die einen Zusammenhang von erhöhten CRP –Werten mit dem Risiko einer koronaren Herzkrankheit postulieren (Zhonghua et al., 2010; Soinio et al., 2006 ; Kurtz et al., 2011). Bei diesen Studien konnte beispielsweise gezeigt werden, dass ein erhöhter hs-CRP-Spiegel (high-sensitive C-reactive Protein) der Entwicklung einer KHK vorausgeht und einen unabhängigen Risikofaktor für die KHK-Sterblichkeit bei Typ 2 Diabetikern darstellt. Weiterhin waren CRP-Werte von 3 mg/L oder darüber mit einer erhöhten KHK-Rate assoziiert. In der Harvard's Women Health Studie konnte dies auch belegt werden (Ridker et al., 2003).

Allerdings wird unser Ergebnis auch durch andere Studien bestätigt. Beispielsweise wurde in mehreren Arbeiten widerrufen, dass CRP ein geeigneter Parameter hinsichtlich des Risikos für koronare Herzkrankheit ist und nur eine beschränkte Aussagekraft bei koronarer Herzkrankheit hat (John Danesh et al., 2004; C Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration, 2011).

Ursache ist vermutlich die starke Schwankungsbreite und Unspezifität des CRP-Wertes, so dass die Gefahr falsch-negativer oder falsch- positiver Werte hoch ist. Auch zur Verlaufskontrolle ist der Wert als problematisch zu betrachten. CRP ist zwar verknüpft mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, ist jedoch keineswegs ein unabhängiger Risikoindikator.

6. Zusammenfassung

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz haben eine deutlich erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Hierbei spielen zahlreiche spezifische Faktoren eine Rolle, die zu beschleunigten Gefäßveränderungen in dieser Patientengruppe führen. Ziel unserer Untersuchungen war es, eine nicht-invasive Gefäßmessmethode zu finden, die einen prädiktiven Wert bezüglich der Mortalität bei niereninsuffizienten Patienten besitzt und zu beobachten, wie sich die gemessenen Parameter im Laufe der Zeit verändern.

In einer prospektiven Kohortenstudie betrachteten wir das Outcome von 478 Patienten mit extrakorporaler Dialyse. Davon war bei 306 Patienten mittels Applanationstonometrie der Arteria radialis die arterielle Gefäßsteifigkeit (Arterial stiffness) S1 und S2 und bei 415 Patienten mittels digitaler Photoplethysmographie der Reflective Index RI gemessen worden. Die Patienten waren im Mittel 63 ± 1 Jahre alt (Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes).

In einer Subgruppe dieser Patienten ($n = 200$) führten wir Nachmessungen der Parameter S1, S2 und/oder RI im Abstand von 1, 2 oder 3 Jahren durch. Diese Subgruppe bestand aus 163 Hämodialysepatienten, 30 Transplantierten und 7 Peritonealdialyse-Patienten (CAPD). Zum Vergleich gab es noch eine gesunde Kontrollgruppe, die aus 16 Probanden bestand.

Wir konnten feststellen, dass es sowohl bei der arteriellen Gefäßsteifigkeit der großen Arterien (S1) als auch bei der arteriellen Gefäßsteifigkeit der kleinen Gefäße (S2) eine signifikante Assoziation zur Mortalität gab. Patienten mit einem S1-Wert größer als der Medianwert von 1,124 hatten ein Relatives Risiko von 2,647 ($p < 0,0001$), Patienten mit einem S2-Wert größer als der Medianwert von 25,641 hatten ein Relatives Risiko von 1,818 ($p < 0,0152$). Die Überlebenszeit der Patienten mit $S1 > 1,124$ war 18 Monaten, während die Überlebenszeit bei Patienten mit $S1 < 1,124$ bei 37 Monaten lag ($p < 0,0012$). Für den Reflective Index RI ergab sich keine signifikante Assoziation mit der Mortalität. Bei den Nachmessungen der Hämodialyse-Patienten beobachteten wir nach einem Jahr einen signifikanten Anstieg der Gefäßsteifigkeit der kleinen Gefäße (S2). Hingegen änderte sich die Gefäßsteifigkeit der großen Gefäße (S1) nicht. Auch der Reflective Index RI stieg signifikant an.

Bei den Nierentransplantierten führten wir Messungen nach 1 und 2 Jahren durch. Auffällig war hier, dass der S1-Wert sowohl nach einem Jahr als auch nach 2 Jahren signifikant abnahm. Die Gefäßelastizität der großen Gefäße verbesserte sich folglich im Laufe der Zeit. Die Messung der Gefäßcompliance der kleinen und großen Gefäße mittels Applanationstonometrie der Arteria radialis ist eine effektive Methode zur Einschätzung des Risikos bei Dialysepatienten.

7. Literaturverzeichnis

- Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *Jama*. 2001; 2286:64–70.
- Amann K, Gross ML, Ritz E. Pathophysiology underlying accelerated atherogenesis in renal disease: Closing in on the target. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1664-1666.
- Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:1285-1295.
- Annuk M, Lind L, Linde T, Fellstrom B. Impaired endothelium-dependent vasodilation in renal failure in humans. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:302–306.
- Arnett DK, Glasser SP, McVeigh G, Prineas R, Finkelstein S, Donahue R, Cohn JN, Sinaiko A. Blood pressure and arterial compliance in young adults: the Minnesota Children's Blood Pressure Study. *Am J Hypertens*. 2001;14:200-205.
- Bachelet-Rousseau C, Kearney-Schwartz A, Frimat L, Fay R, Kessler M, Benetos A. Evolution of arterial stiffness after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011. (Epub ahead of print)
- Bachmann J, Tepel M, Raidt H, Riezler R, Graefe U, Langer K, Zidek W. Hyperhomocysteinemia and the risk for vascular disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6:121-125.
- Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet*. 2000;356:147-152.
- Becker BN, Himmelfarb J, Henrich WL, Hakim RM. Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: a hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:475-486.
- Beltran A, McVeigh G, Morgan D, Glasser SP, Neutel JM, Weber M, Finkelstein SM, Cohn JN. Arterial compliance abnormalities in isolated systolic hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14:1007-1011.
- Bhagat K, Vallance P. Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation*. 1997;96:3042–3047.
- Bianchi G. Hypertension in chronic renal failure and end-stage renal disease patients treated with haemodialysis or peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:105-110.
- Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*. 2001;89:763-771.
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99:2434–2439.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis*. 1998;31:607-617.
- Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafer U, Iaina A, Knecht A, Weissgarten Y, Brunner D, Fainaru M, Green MS. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2000;356:1213-1218.
- Burkert A, Scholze A, Tepel M. Noninvasive continuous monitoring of digital pulse waves during hemodialysis. *ASAIO J*. 2006;52(2):174-9.

- Brugts JJ, Knetsch AM, Mattace-Raso FU, Hofman A, Witteman JC. Renal function and risk of myocardial infarction in an elderly population: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med.* 2005;165(22):2659-65.
- Cameron JD, McGrath BP, Dart AM. Use of radial artery applanation tonometry and a generalized transfer function to determine aortic pressure augmentation in subjects with treated hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1214-1220.
- Cavalcanti S, Ciandrini A, Severi S, Badiali F, Bini S, Gattiani A, Cagnoli L, Santoro A. Model-based study of the effects of the hemodialysis technique on the compensatory response to hypovolemia. *Kidney Int.* 2004;65:1499-1510.
- Chakraborti S, Chakraborti T. Oxidant-mediated activation of mitogen-activated protein kinases and nuclear transcription factors in the cardiovascular system: a brief overview. *Cell Signal.* 1998;10:675-683.
- Chang JH, Yoon SJ, Han SH, Shin SK, Jeon DW, Yang JK, Kang EW. The impact of dialysis modality on arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Ren Fail.* 2010;32(8):947-53.
- Charra B, Calzavara M, Laurent G. Importance of treatment time and blood pressure control in achieving long-term survival on dialysis. *Am J Nephrol.* 1996;16:35-44.
- Chen CH, Nevo E, Fetters B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function. *Circulation.* 1997;95:1827-1836.
- Chen CH, Ting CT, Nussbacher A, Nevo E, Kass DA, Pak P, Wang SP, Chang MS, Yin FC. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension.* 1996;27:168-175.
- Cohen DL, Townsend RR. Large and small artery compliance changes during hemodialysis. *Am J Hypertens.* 2002;15:236-239.
- Cohn JN, Finkelstein S, Mc Veigh G, Morgan D, LeMay L, Robinson J, Mock J. Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension.* 1995;26(3):503-8.
- Covic A, Haydar AA, Bhamra-Ariza P, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent of severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients. *J Nephrol.* 2005; 18: 388-396.
- Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P, Buhaescu I, Covic M. Successful renal transplantation decreases aortic stiffness and increases vascular reactivity in dialysis patients. *Transplantation.* 2003;76(11):1573-7.
- Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 68:429-36.
- C Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration (CCGC). Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ.* 2011;342:d548.
- Daugirdas JT. Simplified equations for monitoring Kt/V, PCRn, eKt/V, and ePCRn. *Adv Ren Replace Ther.* 1995;2:295-304.
- Deutsches Ärzteblatt 2003; Atherosklerose als inflammatorischer Prozess,100(23): A-1622
- Donauer J. Hemodialysis-induced hypotension: impact of technologic advances. *Semin Dial.* 2004;17:333-335.
- Drzewiecki GM, Melbin J, Noordergraaf A. Arterial tonometry: review and analysis. *J Biomech.* 1983;16:141-152.
- Duprez DA, Cohn JN. Monitoring vascular health beyond blood pressure. *Curr Hypertens Rep.* 2006;8(4):287-91.

- Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA, Dwyer JT, Levey AS, Levin NW, Milford E, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab SJ, Teehan BP, Toto R; Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 2002;347:2010-2019.
- Finkelstein SM, Cohn JN. First- and third-order models for determining arterial compliance. *J Hypertens Suppl.* 1992;10:11-14.
- Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:59-66.
- Frei U, Schober-Halstenberg HJ. Nierenersatztherapie in Deutschland. *QuaSi-Niere Jahresbericht 2003/2004*, Berlin, Deutschland.
- Foley RN, PS Parfrey, JD Harnett, GM Kent, CJ Martin, DC Murray, PE Barre: Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995; 47:186-192.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9:16-23.
- Fried LF, Katz R, Sarnak MJ, Shlipak MG, Chaves PHM, Jenny NS, Stehman-Breen C, Gillen D, Bleyer AJ, Hirsch C, Siscovick D, Newman AB. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3728-3735.
- Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM, Berry KL, Kingwell BA, Dewar EM, Reid CM, Jennings GL. Correction of carotid augmentation index for heart rate in elderly essential hypertensives. ANBP2 Investigators. Australian Comparative Outcome Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor- and Diuretic-Based Treatment of Hypertension in the Elderly. *Am J Hypertens.* 2001;14:573-577.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351(13):1296-305.
- Goldwasser P, Mittman N, Antignani A, Burrell D, Michel MA, Collier J, Avram MM. Predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1993;3:1613-1622.
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000;342:1478-1483.
- Griendling KK, Sorescu D, Lassegue B, Ushio-Fukai M. Modulation of protein kinase activity and gene expression by reactive oxygen species and their role in vascular physiology and pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2175-2183.
- Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, de Groot E, Stok W, Bos WJ, Davin JC, Lilien MR, Van de Kar NC, Wolff ED, Heymans HS. Increased arterial stiffness in young adults with end-stage renal disease since childhood. *J Am Soc Nephrol.* 2002 ;13(12):2953-61.
- Guérin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation.* 2001;103:987-992.
- Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:1014-1021.

- Guérin AP, Pannier B, Métivier F, Marchais SJ, London GM. Assessment and significance of arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17(6):635-41.
- Haydar AA, Covic A, Colhoun H, Rubens M, Goldsmith DJ. Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. *Kidney Int*. 2004; 65(5):1790-4.
- Herold G. und Mitarbeiter, *Innere Medizin*, 2010.
- Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med*. 1998;339:799-805.
- Himmelfarb J, Hakim RM. Oxidative stress in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12:593-598.
- Hirai T, Okuna A, Souda T, Yonemoto S, Ymanaka K, Fujii N, Kishikawa H, Nishimura K, Ichikawa Y. Evaluation of arterial stiffness after successful renal transplantation using brachial-ankle pulse wave velocity. *Transplant Proc*. 2010;42(10):4061-3.
- Holven, K.B. et al.: Effect of folic acid treatment on endothelium-dependent vasodilation and nitric oxide derived end products in hyperhomocysteinemic subjects. *Am.J.Med*.2001; 110:536-542
- Iseki K, Kawazoe N, Fukiyama K. Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. *Kidney Int*. 1993;44:115-119.
- Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K, Nishime K, Uehara H, Shiohira Y, Sunagawa H, Yoshihara K, Yoshi S, Toma S, Kowatari T, Wake T, Oura T, Fukiyama K. Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1997;51:1212-1217.
- Jadhav UM, Kadam NN. Non-invasive assessment of arterial stiffness by pulse-wave velocity correlates with endothelial dysfunction. *Indian Heart J*. 2005; 57(3):226-32
- John Danesh M.B., Jeremy G. Wheeler, Gideon M.,Hirschfield, Shinichi Eda, Gudny, Eiriksdottir, Ann Rumley, Gordon D.O. Lowe,Mark B. Pepys, Vilmundur Gudnason. C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1387-1397.
- Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, McAllister CJ, Kopple JD. A low, rather than a high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:442-453.
- Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS, Liu E, Kopple JD. A low serum iron level is a predictor of poor outcome in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:671-684.
- Kalousova M, Sulkova S, Fialova L, Soukupova J, Malbohan IM, Spacek P, Braun M, Mikulikova L, Fortova M, Horejsi M, Tesar V, Zima T. Glycooxidation and inflammation in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:2577-2581.
- Kamata H, Hirata H. Redox regulation of cellular signalling. *Cell Signal*. 1999;11:1-14.
- Karamanoglu M, O'Rourke MF, Avolio AP, Kelly RP. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur Heart J*. 1993;14:160-167.
- Kasiske BL, Astor BC. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int*. 2011. Epub ahead of print.

- Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation*. 1989;80:1652–1659.
- Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, DeLong ER, Coladonato JA, Szczech LA, Lazarus JM, Owen WF Jr. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA*. 2002;287:1548-1555.
- Kosch M, Levers A, Barenbrock M, Matzkies F, Schaefer RM, Kisters K, Rahn KH, Hausberg M. Acute effects of haemodialysis on endothelial function and large artery elasticity. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:1663-1668.
- Kurtz EG, Ridker PM, Rose LM, Cook NR, Everett BM, Buring JE, Rexrode KM. Oral postmenopausal hormone therapy, C-reactive protein, and cardiovascular outcomes. *Menopause*. 2011;18(1):23-9.
- Lassegue B, Sorescu D, Szocs K, Yin Q, Akers M, Zhang Y, Grant SL, Lambeth JD, Griendling KK. Novel gp91(phox) homologues in vascular smooth muscle cells: nox1 mediates angiotensin II-induced superoxide formation and redox-sensitive signaling pathways. *Circ Res*. 2001;88:888-894.
- Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420:868–74.
- Locatelli F, Marcelli D, Conte F, D'Amico M, DelVecchio L, Limido A, Malberti F, Spotti D. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:69-80.
- Locatelli F, Marcelli D, Conte F, D'Amico M, Del Vecchio L, Limido A, Malberti F, Spotti D. Survival and development of cardiovascular disease by mortality of treatment in patients with end-stage renal disease. *J AM Soc Nephrol*. 2001; 12: 2411-2417.
- Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Horl WH, Macdougall IC, Macleod A, Wiecek A, Cameron S; European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1-47.
- London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001;38:434–438.
- Luft FC. Renalase, a catecholamine-metabolizing hormone from the kidney. *Cell Metab*. 2005; 1(6):358-60.
- Majunath G, Tighiouart H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, Levey AS, Sarnak MJ: Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in elderly. *Kidney Int*. 2003; 63:1121-1129
- Maldonado J, Pereira T, Polóna J, Silva JA, Morais K, Marques M, for the participants in the EDIVA Project. Arterial stiffness predicts cardiovascular outcome in a low-to-moderate cardiovascular risk population: the EDIVA (Estudo de DIstensibilidade VAscular) project. *J Hypertens*. 2011;29(4):669-75.
- Mallick NP, Gokal R. Haemodialysis. *Lancet*. 1999;353:737-742.
- Marchais SJ, Guerin AP, Pannier BM, Delavaud G, London GM. Arterial compliance and blood pressure. *Drugs*. 1993;46:82-87.
- Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative metaanalysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81.
- McLeod AL, Uren NG, Wilkinson IB, Webb DJ, Maxwell SR, Northridge DB, Newby DE. Non-invasive measures of pulse wave velocity correlate with coronary arterial plaque load in humans. *J Hypertens*. 2004;22(2):363-8.

- McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, Alinder CM, Glasser SP, Finkelstein SM, Cohn JN. Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension*. 1999;33:1392-1398.
- Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Sarnak MJ. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;68(2):766-72
- Mimura T, Takenaka T, Kanno Y, Aoki H, Ohshima J, Suzuki H. Comparison of changes in pulse wave velocity in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis one year after introduction of dialysis therapy. *Adv Perit Dial*. 2005;21:139-45.
- Miyazaki H, Matsuka H, Itabe H, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress: effects of vitamin E-coated dialyzer. *Circulation*. 2000;101:1002-1006.
- Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ. The vascular impact of aging and vasoactive drugs: comparison of two digital volume pulse measurements. *Am J Hypertens*. 2003;16:467-472.
- Moe SM, O'Neill KD, Duan D, Ahmed S, Chen NX, Leapman SB, Fineberg N, Kopecky K. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *KidneyInt*. 2002;61(2):638-47.
- Nishioka T, Akiyama T, Nose K, Koike H. Arterial stiffness after successful renal transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40(7):2405-8.
- Noris M, Todeschini M, Casiraghi F, Roccatello D, Martina G, Minetti L, Imberti B, Gaspari F, Atti M, Remuzzi G. Effect of acetate, bicarbonate dialysis, and acetate-free biofiltration on nitric oxide synthesis: implications for dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:115-124.
- Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schafers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002;20:2407-2414.
- Outinen PA, Sood SK, Pfeifer SI, Pamidi S, Podor TJ, Li J, Weitz JI, Austin RC. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress and growth arrest leads to specific changes in gene expression in human vascular endothelial cells. *Blood*. 1999;94:959-967.
- Owen WF Jr, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 1993;329:1001-1006.
- Parfrey PS. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:58-68.
- Parthasarathy S, Santanam N, Ramachandran S, Meilhac O. Oxidants and antioxidants in atherogenesis: an appraisal. *J Lipid Res*. 1999;40:2143-2157.
- Pastan S, Bailey J. Dialysis therapy. *N Engl J Med*. 1998;338:1428-1437.
- Posadzy-Malaczynska A, Kosch M, Hausberg M, Rahn KH, Stanisic G, Malaczynski P, Gluszek J, Tykarski A. Arterial distensibility, intima media thickness and pulse wave velocity after renal transplantation and in dialysis normotensive patients. *Int Angiol*. 2005;24(1):89-94.
- Pressman GL, Newgard PM. A transducer for the continuous external measurement of arterial blood pressure. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1963;10:73-81.
- Raza K, Thambyrajah J, Townend JN, Exley AR, Hortas C, Filer A, Carruthers DM, Bacon PA. Suppression of inflammation in primary systemic vasculitis restores vascular endothelial function: lesson for atherosclerotic disease? *Circulation*. 2000;102:1470-1472.

- Rietzschel ER, Boeykens E, De Buyzere ML, Duprez DA, Clement DL. A comparison between systolic and diastolic pulse contour analysis in the evaluation of arterial stiffness. *Hypertension*. 2001;37:15-22.
- Ridker PM, Buring JM, Cook NR, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk Of incident cardiovascular events. An 8-year follow- up of 14719 initially healthy american women. *Circulation* 2003; 107: 391–397.
- Rodriguez-Benot A, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, Rodriguez M, Aljama P. Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Dis*. 2005;46:68-77.
- Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002;39:735-738.
- Santos SF, Peixoto AJ. Hypertension in dialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005; 14(2):111-8.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003;108:2154-2169.
- Sato T, Nishinaga M, Kawamoto A, Ozawa T, Takatsuji H. Accuracy of a continuous blood pressure monitor based on arterial tonometry. *Hypertension*. 1993;21:866-874.
- Saw J, Levin A, Gin K. Coronary artery disease in chronic kidney disease patients: assessing the evidence for diagnosis, screening and revascularization. *Can J Cardiol*. 2004;20:807- 813.
- Schwarz U, Bruzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, Mall G, Amann K. Morphology of coronaty atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(2):218-23.
- Smulyan H, Marchais SJ, Pannier B, Guerin AP, Safar ME, London GM. Influence of body height on pulsatile arterial hemodynamic data. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1103–1109.
- Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Rönnemaa T. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. *Diabetes care*. 2006;29(2):329-33.
- Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif*. 2001;19:53–61
- Stenvinkel P, Barany P. Anaemia, rHuEPO resistance, and cardiovascular disease in end-stage renal failure; links to inflammation and oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:32-37.
- Takazawa K, Tanaka N, Fujita M, Matsuoka O, Saiki T, Aikawa M, Tamura S, Ibukiyama C. Assessment of vasoactive agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmogram waveform. *Hypertension*. 1998;32:365-370.
- Tarnag DC, Huang TP, Liu TY, Chen HW, Sung YJ, Wei YH. Effect of vitamin E-bonded membrane on the 8-hydroxy 2'-deoxyguanosine level in leukocyte DNA of hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2000;58:790–799.

- Tetzner F, Scholze A, Wittstock A, Zidek W, Tepel M. Impaired vascular reactivity in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2008;28(2):218-23.
- Tepel M, Oxidative stress - does it play a role in the genesis of essential hypertension and hypertension of uremia? *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1439-1442.
- Tepel M, Echelmeyer M, Orié NN, Zidek W. Increased intracellular reactive oxygen species in patients with end-stage renal failure: effect of hemodialysis. *Kidney Int.* 2000;58:867-872.
- Tepel M, van der Giet M, Statz M, Jankowski J, Zidek W: The antioxidant, acetylcysteine, reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized controlled trial. *Circulation.* 2003;107:992-995.
- Ter Avest E, Holewijn S, Stalenhoef AF, de Graaf J. Variation in non-invasive measurements of vascular function in healthy volunteers during daytime. *Clin Sci (Lond).* 2005; 108(5):425-31.
- Tsuchikura S, Shoji T, Kimoto E, Shinohara K, Hatsuda S, Koyama H, Emoto M, Nishizawa Y. Brachial-ankle pulse wave velocity as an index of central arterial stiffness. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(6):658-65.
- Turin TC, Kita Y, Rumana N, Takashima N, Kadota A, Matsui K, Sugihara H, Morita Y, Nakamura Y, Miura K, Ueshima H. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts all-cause mortality in the general population: findings from the Takashima study, Japan. *Hypertens Res.* 2010;33(9):922-5.
- van Guldener C, Janssen MJ, Lambert J, Steyn M, Donker AJ, Stehouwer CD. Endothelium-dependent vasodilation is impaired in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:1782-1786.
- Vaziri ND, Ni Z, Oveisi F, Liang K, Pandian R. Enhanced nitric oxide inactivation and protein nitration by reactive oxygen species in renal insufficiency. *Hypertension.* 2002;39:135-141.
- Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, Eber B. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation.* 2004;109(2):184-9.
- Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol.* 2000;525:263-270.
- Winer N, Sowers JR, Weber MA. Gender differences in vascular compliance in young, healthy subjects assessed by pulse contour analysis. *J Clin Hypertens.* 2001;3:145-152.
- Wolin MS. Interactions of oxidants with vascular signaling systems. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1430-1442.
- Xu J, Li G, Wang P, Velazquez H, Yao X, Li Y, Wu Y, Peixoto A, Crowley S, Desir GV. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *J Clin Invest.* 2005; 115(5):1275-80.
- Yang L, Lin Y, Ye C, Mao Z, Rong S, Zhao X, Mei C. Effects of peritoneal dialysis and hemodialysis on arterial stiffness compared with predialysis patients. *Clin Nephrol.* 2011;75(3):188-94.
- Yasmin, Brown MJ. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *QJM.* 1999;92:595-600.

- Yeun JY, Kaysen GA. C-reactive protein, oxidative stress, homocysteine, and troponin as inflammatory and metabolic predictors of atherosclerosis in ESRD. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2000;9:621-630.
- Yufu K, Takahashi N, Anan F, Hara M, Yoshimatsu H, Saikawa T. Brachial arterial stiffness predicts coronary atherosclerosis in patients at risk for cardiovascular diseases. *Jpn Heart J*. 2004;45(2):231-42.
- Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, Cataliotti A, Bellanuova I, Fermo I, Frolich J, Boger R. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet*. 2001;358:2113-2117.
- Zhonghua Yi Xue Za Zhi. Correlation between high sensitive C-reactive protein, lipoprotein(a), blood uric acid and severity of coronary artery disease. 2010;90(28):1989-91.

8. Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn Prof. Dr. med. Martin Tepel für die Überlassung des Themas und für die Geduld, mit der er mir bei allen Problemen, die sich im Rahmen dieser Arbeit ergaben, geholfen hat. Weiterhin bedanke ich mich beim nephrologischen Team des Campus Benjamin Franklin, insbesondere Frau Dr. A. Scholze für die Unterstützung bei meiner Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Dialysepraxen und KfH-Zentren für die sehr gute Zusammenarbeit bedanken. Vor allem möchte ich hier auch Herrn Dr. Frank Heyder danken, der mir wertvolle Tipps und Ratschläge für diese Arbeit gab.

Überdies danke ich Herrn Dr. Joachim Groll, der mir durch die Reduzierung meiner Arbeitszeit die Fertigstellung meiner Doktorarbeit ermöglichte.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir durch Ihre finanzielle und moralische Unterstützung die Möglichkeit zur Durchführung meiner Doktorarbeit gaben.

Außerdem danke ich in großem Maße auch meinem Lebensgefährten Thorsten Lübke für seinen stetigen Beistand.

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Publikationsliste

Teile der vorliegenden Doktorarbeit sind in der folgender Veröffentlichung/Fachzeitschrift eingegangen:

Alexandra Scholze, Christina Thies, Mohamed Cheikhalfraj, Antje Wittstock, Wolfgang Pommer, Walter Zidek, Martin Tepel.
Medizinische Klinik, Nephrologie, Charité Campus

Mortality Risk in Hemodialysis Patients with Increased Arterial Stiffness Is Reduced by Attainment of Classical Clinical Performance Measures

Am J Nephrol 2009;29:598–606

Erklärung

„Ich, Christina Thies, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die nicht invasiv gemessene Gefäßsteifigkeit ist ein Prädiktor für die Mortalität bei Dialysepatienten“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift